

✓ 305 107

921
ISSN 0019-1442

VII.

h^o

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

XLI. ÉVFOLYAM
149—192 OLDAL

4

BUDAPEST 1988. ÁPRILIS

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

A MAGYAR IDEG- ÉS ELMEORVOSOK TÁRSASÁGA,
A MAGYAR IDEGSEBÉSZEK TÁRSASÁGA,
A MAGYAR ELEKTROENCEPHALOGRAFIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR PSZICHIÁTRIAI TÁRSASÁG KÖZLÖNYE

Főszerkesztő: Tariska István

Felelős szerkesztő: Tringer László

Szerkesztőségi titkár: Bitter István, Nagy Zoltán

Szerkesztőbizottság: Csanda Endre, 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.
vagy 1446 Budapest, pf.: 382. címre küldeni. Telefon: 142-641

TARTALOM

Dr. Vargha Miklós Szilárd János dr. — — — — —	149
Tringer László dr.: A viselkedésterápiák aktuális helyzete — — — — —	152
Rihmer Zoltán dr.: Az affektív betegségek biokémiája — — — — —	158
Szathmári István dr., Selmei László dr., Szobor Albert dr., Molnár János dr.: Izomminta polyamin tartalmának változása myasthenia gravisban — — — — —	166
Garzuly Ferenc dr., Brittig Ferenc dr., Gyenes Éva dr., Masát Péter dr., Tóth Sándor dr.: A disszeminált nekrotizáló leukoencephalopathia („Methotrexat encephalopathia”) klinikai és pathologiai jellemzői — — — — —	173
Bitter István dr.: Pszichofarmakonok mellékhatásait követő 2 skála is ismer- tetése (DOTES és TWISS) — — — — —	181
Közlemény — — — — —	157, 172

CONTENTS

L. Tringer: Acut State of Behavioural Therapies — — — — —	152
I. Szathmári, L. Selmei, A. Szobor and J. Molnár: Polyamine Content of Muscle Samples Obtained in Myasthenia Gravis — — — — —	166
F. Garzuly, F. Brittig, Eva Gyenes, P. Masát and Tóth: Clinical and Pathologi- cal Characteristics of Disseminated Necrotizing Leukoencephalopathy („Methotrexate Encephalopathy”) — — — — —	173
I. Bitter: Two Scales for the Follow-up the Side Effects of Psychoactive Drugs	181

Kiadja az Ifjúsági Lap- és Könyvkiadó Vállalat, Budapest VI., Réval u. 16. Telefon: 116-650

Felelős kiadó: dr. Király G. István, igazgató

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

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

Megjelenik havonta.

Példányonkénti eladási ára: 46,— Ft.

Index: 23 392

Dr. Vargha Miklós

(1915—1984)



Dr. VARGHA MIKLÓS azokban az években nyert docensi kinevezést, amelyben én orvosi tanulmányaimat fejeztem be, ezt követően közel másfél évtizedig közvetlen munkatársaként, majd 8 éven keresztül intézetvezető felettesként dolgoztam vele együtt. Ez már önmagában ha nem is egyedi, de sajátos és sokrétű kapcsolatot fejez ki. Amikor a sors adta kegyetlen kötelelességként megemlékezniem kell róla, nem ez az egyetlen sajátosság. Sajátosság az is, hogy közel 48 évet töltött el teljes életét, érdeklődését, ambícióját, képességét erre fordítva egyazon intézet, sőt egyazon épület falai között (aktív tevékenységének utolsó 9 évét egyetemi tanárként), annak a szakmának áldozva képességét, tudását, energiáját, amely pályája indulásakor a mainál még sokkal inkább a „nihilisztikus” és „ineffektív” jelzőkkel jellemzett appendixe volt a medicinának.

Amikor valakit temetünk, valakit búcsúztatunk, akkor tulajdonképpen nem kis részben önmagunkat sajnáljuk, érzékeljük és átéljük a bennünket ért hiányt, siratjuk veszteségünket. Nemcsak szülők, hozzátartozók elvesztésekor van így, de így van ez olyan emberek, kollégák elvesztésekor, akikkel sokszor napjaink több óráját töltjük el, mint akár legközelebbi hozzátartozóinkkal, s aki sokaknak támaszt, biztonságot, iránytűt, mércét, kritikát, fogadót jelent.

1915. január 25-én Gyulán született, s szülővárosa iránti szeretét jelzi az is, hogy utolsó soraiban Gyulán kérte eltemettetését. Budapesten, majd a heidelbergi és bonni egyetemeken tanult; a Szegedi Ideg- és Elmegyógyászati Klinikán 1939. október 1-én kezdte el orvosi tevékenységét. Bár első tudományos munkái neurológiai vonatkozásúak (pneumoencephalographia hatása az agyi regulációs folyamatokra, különböző kórképekben szenvedő egyének liquorának hatása a neuroendokrin rendszerre stb.), élete nagy részében egyértelműen a pszichiátria különféle kérdései foglalkoztatták, így a skizofréniák, az affektív kórképek, a tünetváltás, a shock kezelés hatása. Munkás-

ságában központi szerepet kapott az ún. magasabb idegfunkciók kórosságainak és kezelésének elemzése. Kandidátusi értekezését az aphasia kezelés stimulumódszeréről írta le, ezt magyar és német nyelvű közleményekben ismertette, a módszert maga Lurija minősítette értékesnek.

Ma, amikor hazánkban nemcsak divat a pszichoterápia, de a pszichoterápiás módszerek alkalmazása és tanítása terén a bőség zavara észlelhető, szinte lehetetlen kellően méltatni, hogy Ő olyan időkben kezdett foglalkozni autogen tréninggel, Bálint Mihály tanításainak alkalmazásával, a csoportterápiával, amikor nemcsak orvosok tucatjai nyertek szakképesítést anélkül, hogy ilyen módszerekkel találkoztak volna, de ezek bevezetését, alkalmazását szakmai (és nemcsak szakmai) bizalmatlanság is övezte.

Mintegy 3 évtizeddel ezelőtt kezdett el érvelni és harcolni a gyermekpszichiátria fejlesztéséért és kellő elismertségének biztosításáért. E vonatkozásban Ő sem lehetett próféta saját hazájában, és noha éveken keresztül az Európai Gyermekpszichiátriai Unió alelnöke volt, a külföldi szakemberekkel tárgyalván mindig nagyon szégyelte a gyermekpszichiátria rendezetlen és megoldatlan szakmai helyzetét hazánkban. Ő szégyelte ezt, miközben e területen Őneki csak elismerés és köszönet járt volna. Örömmel érzekelte a gyermekpszichiátria utóbbi évtizedbeli fejlődését, még nyugdíjasként is fiatalos aktivitással szervezte az ezirányú tudományos rendezvényeket, de székepszisét és elégedetlenségét érthetően mindez nem oszlatta el. Szakmatörténeti jelentőségű érdeme, hogy Huszák professzor segítségével 1960-ban a szegedi Ideg- és Elmeógyógyászati Klinikán gyermek-pszichiátriai osztály létesülhetett, mely első másfél évtizedének jellemzője volt, hogy a gyermekpszichiátriai jellegű hazai tudományos publikációk onnan kerültek ki.

Sokszor mondotta el ironikusan, hogy medikus korában elhatározta, hogy három diszciplínát kíván elkerülni pályája során: a gyermekgyógyászatot, az igazságügyi orvostant és a bőrgyógyászatot. Ha a bőrgyógyászat területére szakmai pályája nem is juttatta el, érdeklődése túlnyomó részben e másik két „elkerülni kívánt” diszciplínának a pszichiátriával kapcsolatos határterületeire irányult. A gyermekpszichiátria mellett különösen az igazságügyi pszichiátria érdekelte. A hazainál kedvezőbb külföldi fogadtatás méltányolta a gyermeki praekriminalitás fogalmának és megnyilvánulási formáinak — munkatársaival történt — kidolgozását, ahol gyermekpszichiátriai és igazságügyi ismereteit szerencsésen ötvözte.

Csak legközelebbi munkatársai tudják, hogy látszólagos konzervativizmusa és tradicionálisnak tűnő gondolkodásmódja és orvosi attitűdje ellenére mennyire fogékony volt a legújabb ismeretek, irányzatok, felismerések iránt, de hallatlan áttekintő képessége, kritikája, mértéktartása önmagát és sokakat segített visszatartani extrémítások görögtüze iránti fellelkesüléstől. Nem volt mindig könnyű tanácsait, véleményét kellő súllyal felismerni. Halk mondatfűzéséhez ha szükségesnek látta, „szelíd erőszak” is társult, de látványosan sohasem követelte igazának elfogadását. Utólag talán ez hiányolható legjobban. A klasszikus pszichiátria egyik utolsó hazai reprezentánsa volt, akinek gondolkodásában a szomatikus összefüggések, a pszichopathológia finom árnyalatainak ismerete, a pszichiátriai beteg sorsának komplex értelmezése, az empátia valamilyen magától értetődő természetes szimbiózisban élt, épp ezért volt tevékenysége a ma sokszor csupán pejoratívan értékeit „klasszikus” jelző ellenére — vagy épp ezért? — mindig korszerű és humánus.

Nemcsak vallotta és alkalmazta a „jó pap holtig tanul” elv adta kötelelességet, de nemritkán fűzte hozzá székepszisét is, azt vallva, hogy minden tevő-

kenységben, legyen az a szakemberképzés, a beteg sorsának irányítása, a gyakorlati orvosi munka, a gyermeknevelés, soha nem fogynak el a nehézségek, a zökkenők, a buktatók, az akadályok. Örömmel és aggódással kísérte a pszichiátria elmúlt évtizedekbeli fejlődését, örülve annak, hogy oly sok lemaradást kezdünk el behozni, de aggódott is amiatt, hogy felszínes egyoldalúságok és kritikátlanul elfogadott utópiák esetleg károkat, kudarcokat fognak az egész szakma számára okozni. Gondolkozása mintegy példázza a platon-i félelmet: „...a túlzás mindig nagy változást szokott eredményezni az ellentétes irány felé...” Ha egy ember megítélésekor az értéket a látványos, a csillogó, a jól látható, a messziről érzékelhető jelenti, akkor munkájának, életművének méltatása nem könnyű — bár hozzáfűzhetjük, hogy sokszor épp a távoli, a messziről jött elismerés volt hozzá méltóbb, mint a hazai. S ha hiszünk a tudomány, a gyógyítás és az oktatás szürke hétköznapi feladatainak, finom árnyalatainak, mindennapi teendőinek alázatos, magától értetődő és kötelességszerű megoldásában, s ezt értékeljük, akkor a magyar pszichiátria legnagyobbjai között van a helye; emlékéit a magyar pszichiátriának, a magyar gyermek- és serdülőkori pszichiátriának, gyermekneurológiának, igazságügyi pszichiátriának generációk során kell kegyelettel ápolnia. Ha igaz, hogy az a jó vezető, akinek aktuális távolléte nem okoz jövátéhetetlen fennakadást, akkor az is igaz, hogy az az igazán értékes szakember, akinek végleges kiesését növekvő fájdalommal és egyre élesebben élik át az ittmaradtak. Vargha Miklós ilyen ember volt.

Szeged, 1988. január 18.

Szilárd János dr.

*A Ssemelweis Orvostudományi Egyetem Pszichiátriai Klinikájának
(igazgató: Prof. Magyar István egyetemi tanár) közleménye*

A viselkedésterápiák aktuális helyzete*

TRINGER LÁSZLÓ DR.

Az előző, 1984 januárjában tartott pszichoterápiás konferencián is az a szerep jutott osztályrészemül, hogy a viselkedésterápiák aktuális helyzetéről számoljak be. Az eltelt idő nagyon rövid egy tudományterület fejlődése szempontjából. Azt gondolhatják, hogy semmi különös, nagy horderejű eseményről nem fognak hallani a jelenlegi referátum során. Mégis, azok a tendenciák, amelyeket az előző alkalommal vázoltam, az elmúlt négy év folyamán markánsabbá váltak és újszerű vonásokat öltöttek. Egy mondatban a következő módon fogalmazhatom meg ezt a fejlődést: a modern viselkedésterápiák egyre inkább akció-jellegűek. A páciens — kezdetben a terapeuta közvetlen együttműködésével, később önállóan — meghatározott tevékenységeket hajt végre. Ez az átalakulás egyben azt is jelenti, hogy a csak verbális kommunikációra támaszkodó terápiák háttérbe szorulnak.

A négy évvel ezelőttihez képest én magam is változtam. Másként látom a dolgokat, mint akkor. Így mai rövid referátumom mégsem lesz az előző közvetlen folytatása, vagy kiegészítése, bár természetesen támaszkodom az akkor elhangzottakra.

Tekintsünk most el a viselkedésterápiák történeti vonatkozásaitól, s csak azt az átalakulást kövessük nyomon, amelyet a 70-es évektől kognitív fordulatnak neveznek. Ez a szemléletváltozás forradalminak nevezhető. Nem véletlen, hogy egy feltehetően konzervatív viselkedésterapeuta indulatosan kifakadt az Európai Viselkedésterápiai Egyesülés lausanni kongresszusán, 1986-ban: „Ez, tisztelt vezetőség, nem viselkedésterápiai, hanem kognitív kongresszus!” Igaza volt, annyiban, hogy a többszáz előadás nagy része kognitív szempontokkal foglalkozott.

Ennek a forradalmi változásnak elméleti megalapozói között *Miller*, *Galanter*, *Pribam* (1960), *Beck* (1967), *Ellis* (1962), *Mahoney* (1974) nevét említhetjük. A szemléletváltozásnak az a lényege, hogy a figyelem az agy információfeldolgozó folyamaira irányul. Az idők folyamán kiderült ugyanis, hogy a kóros viselkedés értelmezésénél nem magában a konkrét reakcióban, nem is a kiváltó ingerszituációban kell keresnünk a probléma lényegét. Non-adaptív kóros viselkedés azáltal jön létre, hogy az egyén hibásan dolgozza fel, hibásan „értelmezi” a környezeti, és a saját organizmusából, illetve memóriájából eredő információkat. Elsősorban ez az oka annak, hogy reakciói „hibásak”. Igazában többnyire adekvát reakciókról van szó, csak a helyzet értelmezése inadekvát. Jogos, hogy a fóbiás fél, és elmenekül a tömegből, mert ez számára valóban ijesztő szituáció.

A viselkedésterápiák jelenkori fejlődési tendenciáit három gondolat köré csoportosítom.

* II. Pszichoterápiás Konferencia, 1988. január 15—16. Bp.

I. A kognitív szemlélet

A jelenkori viselkedésterápiákra a kognitív nézőpont előtérbe kerülése jellemző. Ennek az átalakulásnak a terméke az az irányzat, amelyet kognitív terápiáknak szoktunk nevezni.

Idegrendszerünk képes arra, hogy az inger és reakció közt olyan belső viselkedéseket valósítson meg, amelyek külsőleg nem látható módon zajlanak le, s gondolkodás, fantázia, emlékezés stb. fogalmakkal írhatjuk le őket. E „közti” folyamatokat (*Tolman*, 1932) leíró elméletek természetüknél fogva valamilyen neurológiai gondolkodási modellt követnek. (Ilyen Freud elmélete is a tudat szerkezetéről.)

Osgood az információ feldolgozó folyamatoknak három szintjét írta le (*Osgood, Suci, Tannenbaum*, 1957). A legfelső, ún. reprezentációs szinten valósul meg az alacsonyabb szinten kialakult kapcsolatminták szimbólummá válása. Itt történik a jelek jelentéssé való átalakulása, helyesebben a jelek jelentéssel való felruházása.

A mai kognitív szemlélet ezt a jelentés-adó folyamatot helyezi előtérbe. Nem csupán a kóros viselkedés magyarázatában van ennek jelentősége. Vagyis abban, hogy a viselkedés-zavar visszavezet valamely hibás jelentés-adó folyamatra (pl. a főnök nem úgy köszön rám, mint szokott, ebből arra következtetetek, hogy haragszik rám, következképp elkerülön stb. Pedig lehet, hogy csak gondterhelt, nem sikerült az éjszakája, valami baja van stb.).

A jelentés-adó folyamat szerepe sokkal általánosabb az ember életében: ennek eredményeképp jön létre egyéni képünk a világról, s benne önmagunkról. Ez a folyamat tehát aktív idegrendszeri tevékenység, mint ahogy azt *Kelly* (1955) is hangsúlyozza. Agyunk nem passzív befogadója az információknak, hanem kognitív sémái segítségével aktívan alakítja, rendezi, strukturálja azokat. *Neisser* (1967, 1984), a kognitív pszichológia egyik jelentős teoretikusa különösen hangsúlyozza az egyén szerepét és felelősségét abban, hogy milyen világot konstruál önmagának, s benne milyen képet alakít ki önmagáról. Amint láttuk, a viselkedésterápiák figyelme a külsődleges zavarok felől egyre inkább az ében lezajló jelenségek felé fordul. A „self” központi fogalom má lépett elő. Különösen nagy jelentősége van az önkép—énideál közötti különbségnek. A legkülönbébb klinikai állapotok hátterében az önkép—énideál közötti távolság átlagot meghaladó mértékű. Ez összefüggést mutat azokkal a diszfunkcionális sémákkal, amelyek az én-releváns információkat torzítják (*Bruch, Chesser, Meyer*, 1986).

A kognitív nézőpontnak továbbá ismeretelméleti jelentősége is van. A valósággal való kapcsolatunk új megvilágításba kerül. A megismerő folyamat tehát nem befogadás, hanem aktív alakítás. Hermeneutikai folyamatról beszélünk, amelynek keretében az egyén jelentéssel ruhazza fel a dolgokat (*Gadamer*, 1984).

A személyes jelentés-adó folyamat végső soron az én, a self funkciója. Az önkép, ennek lényegi eleme, minden pszichoterápia központi fogalma (*Zöld*, 1987; *Zöld—Tringer—Fráter*, 1982). A viselkedésterápiák kognitív irányú fejlődése nem izolált tudománytörténeti esemény. A klasszikus behaviorizmustól a kognitív pszichológiáig megtett út párhuzamosan azzal, amit a filozófia a századelő pozitívizmusától a nyelv-filozófiáig megtett. E kérdést más helyen részletesen tárgyaltam (*Tringer*, 1987). A kognitív terápiák központi törekvése az, hogy feltárja azokat az információ-torzító mechanizmusokat, amelyek eredményeképpen hibás viselkedési reakciók szerveződnek, illetve a valósághoz való viszonyulás nem kellően árnyalt. E mechanizmusokat álta-

lában diszfunkcionális attitűdöknek nevezzük. Első rendszerezésüket *Ellis* (1958), majd *Beck* és munkatársainak (1967) (*Beck* és *mtsai*, 1979; *Burns*, 1980) köszönhetjük. A hazai szakirodalomban *Perris* (1986) munkáit ismerjük, valamint magam is közöltem egy ilyen rendszert (*Tringer*, 1986).

A terápiás gyakorlat során a diszfunkcionális attitűdök módosítására törekszünk. Ez négy lépcsőben valósulhat meg.

1. A diszfunkcionális attitűdök feltárása. Többnyire kötetlen, személyre irányuló beszélgetés a legcélszerűbb. A helyzet függvényében nem direktív vezetést, vagy esetleg célzottabb irányítást alkalmazhatunk. A diszfunkcionális sémák a legkönnyebben akkor bukkannak fel, ha a személy önmagáról, vagy emberközi kapcsolatairól beszél.

2. A sémák megnevezése. Ez igen fontos mozzanat, s a terapeuta nagyfokú kognitív hajlékonyságát tételezi fel. A sémák rejtve, szövegbe ágyazottan bukkannak fel. A terapeuta reflexiói segítségével kell eljutnunk oda, hogy a páciens megfelelő formulát találjon, vagy elfogadja a terapeuta megfogalmazását. (Ilyen pl.: „Ha valaki iránt vonzalmat érzek, azt hiszem, terhére vagyok.”)

3. A sémák kontrollja, korrekciója számtalan módon történhet. Ilyen pl. a *Burns* (1980) által ajánlott eljárás, ahol a páciens megtanulja, hogy egyes zavaró szituációkat miként értékeljen újra, miként keressen alternatív értékeléseket.

4. A terápia során végül tudatosan teremthetünk olyan helyzeteket, amelyek a páciensnél korábban a diszfunkcionális attitűdöket aktiválták. Ez szerepjáték keretében is történhet, vagy pedig életközeli gyakorlatokat írunk elő.

Természetesen itt csak a terápia általános logikájáról van szó, nem valami konkrét módszer kötelező lépéseiről.

II. Akció-központúság

A viselkedésterápiák egyre inkább akció-centrikusak. Ezen azt értem, hogy a képzeleti, vagy verbális viselkedés módosítása mellett a konkrét, élethelyzetekben mutatott viselkedés befolyásolása kerül előtérbe. Ez egyúttal a klasszikus módszertani előírások (pl. deszenzitizálás) figyelmen kívül hagyását is jelenti. *Wolpe* még úgy gondolta, hogy a képzeleti expozíciónak szigorú szorongás-hierarchia szerint kell történnie. A későbbi kutatások során kiderült, hogy a hierarchiának nincs terápiás jelentősége (*Rachman*, 1968). Korábban azt hittük, hogy a belső viselkedés változása automatikusan maga után vonja a nyílt viselkedés módosulását is. Nos, egyre nyilvánvalóbb, hogy azok a terápiás programok eredményesebbek, amelyek in vivo expozíciót is magukba foglalnak (*Marks*, 1978). Ha erre reális élethelyzetben nincs mód, szerepjátékokat alkalmazunk. A viselkedésterápiák aktívabbá válását más mozzanatok is elősegítették. Általában megállapíthatjuk, hogy a klasszikus módszerekbe vetett kezdeti optimizmus alábbhagyott, a sikerek sokszor átmenetinek bizonyultak. Másrészt a konkrét viselkedés zavarai mögött gyakran bonyolult személyiségproblémák rejlenek, amelyek megoldására a klasszikus módszerek elégtelenek. A modern viselkedésterapeuta ezért meglehetősen aktív. Adott esetben páciensének szerep-partnere. Az élet felgyorsulása, az anyagi költségek szorítása nem teszi többé lehetővé, hogy a terapeuta „kényelmes”, nondirektív ideológiából kiindulva, karosszékben hátradőlve várja, amíg az „ahá” élmények sorozatán át a személy növekedési potenciálja virágba szökken.

Természetesen nem azt akarom mondani, hogy mindaz a szellemi kincs és ismeretanyag, amelyet a pszichoterápiák „harmadik nagy árama”, a személyközpontú mozgalom felhalmozott, értékét veszítette volna. Sőt, az aktívabb és célirányosabb terapeuta magatartás mellett az elfogadó attitűd, az empátiás kommunikáció szerepe még inkább előtérbe kerül. Direktív terapeuta-vezetést csak olyan terapeutáknak tudnék ajánlani, akik már elsajátították a non-direktív, klienscentrikus kommunikáció alapjait. Különbösen félok, hogy a direkt beszélgetés célkitűzéseit nem a beteg, hanem a terapeuta saját belső törvényszerűségei fogják vezérelni. Azok a terápiás programok, amelyek a páciens aktív részvételét igénylik, s ahol az elért eredményt a személyes erőfeszítéseknek tulajdoníthatjuk, eredményesebbek, mint azok, ahol az eredmény valamilyen személyen kívüli mozzanatra vezethető vissza (pl. gyógyszer, vagy a terapeuta szuggesztiói).

Kísérletileg ezt az összefüggést többek között *Davison*, *Tsujimoto* és *Glaros* (1973) mutatta ki, alvászavarok kezelésénél. *Denney* (1983) a különbséget a beteg attribúciós folyamatainak szerepére vezeti vissza.

Az akció-centrikus terápiák előtérbe kerülésének egyik jele az is, hogy az utóbbi években *önkontroll módszerek* néven egy olyan törekvés bontakozik ki, amely egyre nagyobb szerepet szán a páciensnek. Olyan eljárásokat dolgoztak ki, amelyek segítségével a beteg maga, terapeutával vagy anélkül kidolgozott programok segítségével próbál problémáin segíteni (*Reinecker*, 1978).

E módszerekről négy évvel ezelőtt részletesebben beszéltem, most nem akarok ismétlésekbe bocsátkozni. Arra azonban ki kell térnünk, hogy a kognitív terápiákon belül is megjelent ez a szempont, s olyan módszerek is rendelkezésünkre állnak, amelyek segítségével a beteg maga próbálja diszfunkcionális sémáit korrigálni. Hazánkban még nem nagyon ismert eljárásokról van szó. *Burns* a legismertebb képviselője ennek a törekvésnek, aki Beck tanítványa (*Burns*, 1980). Az akciócentrikusság jellemezte az Európai Viselkedésterápiás Szövetség 1986-os 16. kongresszusát is. Különösen sok előadás foglalkozott a szociális kompetencia fejlesztésével, amely módszer egyértelműen életközeli gyakorlatokra épít. *Sinz* (1986) egy előadásában a hagyományos és a szerepjátszókkal kombinált kognitív terápiát hasonlította össze. Utóbbi egyértelműen hatékonyabbnak bizonyult.

III. A pszichoterápiás iskolák integrációja

A viselkedésterápiák egy további, talán legfontosabb fejlődési iránya napjainkban az a paradoxon, amelyet így fogalmazhatunk meg: önmaga megszűnésének irányában való fejlődés. A század elején a behaviorizmus a klasszikus, introspekcióra támaszkodó lélektan ellenlábasként alakult ki. Majd pedig a belátáson alapuló pszichoanalízissel szemben kellett önmagát definiálnia. Ez kezdetben — mondhatni — túl jól is sikerült, eredmény: a klasszikus, végleteleg redukcionista, pavlovi—thorndike-i elveken alapuló behavior-terápiák.

Ma már felesleges, hogy egy pszichoterápiás irányzat önmagát egy másiktól való elkülönülés által határozza meg. Annál is inkább, mivel többen kimutatták, hogy a terapeuta elméleti alapállása kevés szerepet játszik a terápiás hatékonyság szempontjából (*Sloane et al.*, 1975). Az utóbbi évtizedekben olyan ismeretanyag halmozódott fel, amely minden iskola és irányzat közös kincse. Ehhez a tudásanyaghoz mindegyik irányzat jelentős mértékben járult hozzá. A pszichoanalízis a nem tudatos lelki folyamatokra irányította a figyelmet. A viselkedésterápiák legfőbb hozadéka a kísérleti szellem, a visel-

kedést vezérlő objektív törvényszerűségek feltárása. A személyközpontú irányzat a személy értékét, egyediségét helyezi előtérbe, s az empátiás kommunikáció hangsúlyozásával a kognitív fordulat számára készíti elő a talajt. A kognitív irányzat mintha a pszichoterápiák közös nyelvét alakulna, mint ahogy a latin nyelv volt Európa egységének záloga közel 2000 éven keresztül.

Kyle már 1978-ban megpendítette azt a gondolatot, hogy a kognitív pszichológia a pszichoterápiák közös nyelve lehetne. Ha a mélylélektan fogalomkincsét, valamint a viselkedésemélet terminusait „kognitív nyelvre” írjuk át, kiderül, hogy azonos dolgokról van szó. Ráadásul a pszichoanalízis megszabadulhat metaforáitól, a viselkedésterápia pedig túlzott redukcionizmusától. A pszichoanalízisnek, mint elméletnek gyengéit többek között *Popper* (1963) is kimutatta. A pszichoanalitikus fogalmak „kognitív átírására” példaként hozhatjuk fel a represszió, tagadás, izoláció stb. kategóriáit. Ezeket úgy írhatjuk le, mint szelektív percepciót, amely a jelenségeket az egyéni jelentések rendszerébe illeszti.

Ugyanez a viselkedésemélet területén is elvégezhető. Egyre több tényező szól amellett, hogy a megerősítés, vagy a motiváció általában, azáltal hatékony, hogy az egyén kognitív rendszerének részévé válik és az egyén tudatában van az akció, és következményei közti kapcsolatnak. *Bandura* személyes hatékonyságról szóló elmélete (*Bandura*, 1977) nem más, mint általános kognitív attitűd a saját akciók eredményességére vonatkozóan.

A viselkedésterápiák fogalom alatt ma már egészen mást értünk, mint 20 évvel ezelőtt. Nem jól rögzített módszerek együttesét, sem nem egy elméletet, amelyet a viselkedés és zavarainak magyarázatára állítunk fel. Inkább egy átfogó nézőpontról van szó, amely az emberről alkotott ismereteink egyre szélesebb körét igyekszik a szenvedés enyhítésére fordítani.

A viselkedésterápia ezen szemlélete nem hagyhatja figyelmen kívül az embernek önmagához, létéhez, a világhoz való alapvető viszonyulásait.

Remélem, hogy a legközelebbi pszichoterápiás konferencián már nem lesz mit mondani a viselkedésterápiákról, mint iskoláról, vagy mint módszerek együtteséről. Annál többet beszélhetünk majd a pszichoterápia általános és gyakorlati kérdéseiről.

I R O D A L O M: *Bandura, A.*: Self-efficacy-towards a unifying theory of behavioral change. *Psychological Review*, 84, 191—215. (1977). — *Beck, A. T.*: Depression: Clinical, experimental and theoretical aspects. New York: Appleton-Century-Crofts. (1967). — *Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F., Emery, G.*: Cognitive therapy of depression. New York, Wiley. (1979). — *Bruck, M. H., Chesser, E. S., Meyer, V.*: Toward a self-schema model of complex behavioural disorders. 16th Congress of the EABT, Lausanne. (1986). — *Burns, D. D.*: Feeling good. New York, William Morrow Comp. (1980). — *Davison, G. C., Tsujimoto, R. N., Glaros, A. G.*: Attribution and the maintenance of behavior change in falling asleep. *J. abnorm. Psychol.* 82, 124—133. (1973). — *Denney, D. R.*: Relaxation and stress management training. In: Walker, C. E. (ed): The handbook of clinical psychology. Homewood, Ill.: Dow Jones-Irwin. pp: 967—1008. (1983). — *Ellis, A.*: Rational psychotherapy. *J. Gen. Psychol.* 59, 35—39. (1958). — *Ellis, A.*: Reason and emotion in psychotherapy. New York: Lyle Stuart (1962). — *Gadamer, H.-G.*: Igazság és módszer. Budapest: Gondolat. (1984). — *Kelly, G. A.*: The Psychology of Personal Constructs. N. Y.: Norton. (1955). — *Mahoney, M. J.*: Cognition and behavior modification. Cambridge, M. A.: Ballinger. (1974). — *Marks, I. M.*: Behavioral psychotherapy of adult neurosis. (1968). — In: S. L. Garfield et A. E. Bergin (eds): Handbook of psychotherapy and behavior change. (2nd ed.) New York: John Wiley et Sons. — *Miller, G. A., Galanter, E., Pribram, K. H.*: Plans and structure of behavior. New York: Holt, Rinehart and Winston. (1960). — *Neisser, M.*: Cognitive Psychology. N. Y.: Appleton-Century-Crofts. (1967). — *Neisser, M.*: Megismerés és valóság. Budapest: Gondolat (1984). — *Osgood, C. E., Suci, G. J.*,

Tannenbaum, P. H.: The measurement of meaning. Urbana: Univ. of Illinois Press. (1975). — Perris, H.: Cognitive therapeutic approach to psychiatric patients. *Ideggy. Szle*, 39, 154—155. (1986). — Popper, K. R.: Conjectures and Refutations: the Growth of Scientific Knowledge. London: Routledge. (1963). — Rachman, S. J.: The role of muscular relaxation in desensitisation therapy. *Behav. Res. Therapy*, 6, 159—166. (1968). — Reinecker, H.: Selbstkontrolle. Salzburg: Otto Müller Verlag. (1978). — Rycroft, C.: Causes and meaning. In: Freud and Psychology. (Eds. S. G. M. Lee, M. Hulbert). Hammonds Worth: Penguin Books. (1970). — Ryle, A.: A common language for the psychotherapies? *Brit. J. Psychiat.* 132, 585—594. (1978). — Sinz, R.: Technological therapy-eclecticism or theory oriented psychological therapy? An approach to the second one. Proc. of the 16. Congress of the EABT. Lausanne. (1986). — Sloane, R. B., Staples, F. R., Cristol, A. H., Yorkston, N. J., Whipple, K.: Psychotherapy versus Behavior Therapy. Cambridge, Mass: Haward Univ. Press. (1975). — Tolman, E. G.: Purposive behavior in animals and men. New York: Appleton-Century-Crofts. (1932). — Tringer, L.: A depressziók kognitív szemlélete. *Psych. Hung.* 1, 29—38. (1986). — Tringer, L.: A lélekgógyászat kognitív fordulata. *Vigilia*, 52, 663—671. (1987). — Zöld B.: Önképváltozás és csoportpszichoterápia. *Pszichológia*, 7, 483—500. (1987). — Zöld B., Tringer L., Fráter J.: Önkép-módosulás, mint a csoport-pszichoterápia eredménye. *Ideggy. Szle*, 34, 131—142. (1982).

L. Tringer: *Acute State of Behavioural Therapies*

KÖZLEMÉNYEK

A Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társasága a Fialat Neurológusok V. Országos Fórumát 1988. okt. 21—22-én Esztergomban rendezi. A színhely az Ipari Vezetőképző Intézet, mely az előadások, a szállás és étkezés lehetőségét együttesen biztosítja.

A Fórum fő témája:

A perifériás idegrendszer betegségei. Ezenkívül szabad előadások is bejelenthetők. Az előadások időtartama 10 perc, az esetismertetések időtartama 5 perc. Dia-, írásvetítő, video az előadók rendelkezésére áll. Részvételi szándékát a közeljövőben szétküldendő jelentkezési lappal mielőbb jelezze dr. Leel Össy Lóránt osztályvezető főorvos, c. egyetemi tanárnál. Esztergom, Városi Tanács Egyesített Kórházai, Ideg- és elmeosztály, Esztergom, Petőfi u. 26—28.

Országos Ideg- és Elmegyógyászati Intézet,
(főigazgató főorvos: Dr. Veér András) közleménye

Az affektív betegségek biokémiája

RIHMER ZOLTÁN DR.

Közlésre érkezett: 1987. december 4.

Az utóbbi évek nagy anyagon végzett, korszerű diagnosztikai kritériumokra alapuló epidemiológiai vizsgálatai egyértelműen kimutatták, hogy az ún. nagy pszichiátriai kórképek közül messze az endogén (primér) depresszió a leggyakoribb. A felnőtt lakosság minimálisan 10—12%-a élete folyamán legalább egyszer súlyos depresszió esik át, és az ismétlődő (tehát fázisosan zajló) vagy krónikussá vált endogén depressziók prevalenciója legalább 5%. Ezzel szemben a schizophreniák prevalenciáját több vizsgálat is 1% körülnek találta, míg a szorongásos-fóbiás betegségek gyakorisága legalább 10%-ot tesz ki (*Boyd és Weissman, 1982, Glass és Freedman, 1985*). A depresszió potenciálisan mindig magában rejti az öngyilkossági veszélyt, és ez elsősorban a fel nem ismert, vagy nem megfelelően kezelt állapotokra vonatkozik. A szuicidiumot elkövetők több mint a felénél retrospektíve súlyos depresszió állapítható meg és a depressziós betegek kb. 15%-a végül is öngyilkosság következtében hal meg (*Avery és Winokur, 1978, Black és mtsai, 1985, Demeter és mtsai, 1988*.) Ugyanakkor a felismert és helyesen kezelt depressziók prognózisa igen jónak mondható és ismétlődő formákban a sikeres profilaxis jelentősen lecsökkenti a szuicidium rizikóját is (*Khuri és Akiskal, 1983, Martin és mtsai, 1985*).

A depresszió nem nozológiai egység, hanem általános, többnyire patológiás magatartás-forma, amely mögött számos ok állhat. Endogén (elsődleges) depresszió a depressziók azon viszonylag jól körülhatárolt csoportját értjük, amelyek egyéb testi vagy nem affektív természetű pszichiátriai betegségre (pl. schizophrenia, személyiségzavar, epilepszia, neurózis stb.) vissza nem vezethetők, kialakulásuk nincsen szoros oki összefüggésben exogén szituagén vagy szomatikus tényezőkkel, sajátos, többnyire „autonom” lefolyást mutatnak és az esetek többségében spontán is — maradványtünet nélkül — gyógyulnak. Az endogén depressziók túlnyomó többsége fázisos lefolyást mutat: jól ismert jelenség a különböző (depressziós és mániás) affektív fázisok szezonális incidenciája, valamint egy fázis alatt is a tünetek gyakori napszaki ingadozása. (*Rihmer, 1980, Rosenthal és mtsai, 1984*). Ez a ciklicitás — mai tudásunk szerint — az endogén depressziók háttérében meghúzódó biológiai folyamatok ritmusának patológiás felnagyulása. Az endogén depressziók patofiziológiájával kapcsolatban álló, számos (később részletezendő) neurokémiai mutatóról írták le, hogy egészségesekben is szezonális ingadozást mutatnak: példaként csak a humán agy szerotonin tartalmát (*Carlsson és mtsai, 1980*), idegrendszer noradrenerg aktivitásával összefüggő melatonin szekréciót (*Arendt és mtsai, 1979*), valamint a kortizol ürítést (*Kathol, 1985*) említjük meg.

Szemben régebbi elképzelésekkel és elvárásokkal, az endogén depresszió mind genetikai, mind klinikai, mind biológiai és farmakológiai vonatkozásban

heterogén jelenség. Ez nem könnyíti meg a klinikusok dolgát, mert annyit jelent, hogy egyazon genetikai háttérrel bíró klinikai képek mögött is többféle biokémiai eltérések húzódnak meg, így a genetikai és klinikai adatokból a hatékony gyógyszer kiválasztásában sok segítséget nem kapunk. Másrészt az is igaz, hogy az eltérő klinikai manifesztációk mögött esetenként ugyanazon biokémiai eltérés mutatható ki.

A genetikai heterogenitás azt jelenti, hogy az endogén depressziók több mint felében a betegség családi halmazódása figyelhető meg, ezen belül is a familiáris esetek egy részében x-kromoszómához kötötten, a másik csoportban autoszómálikan öröklődik a betegségre való hajlam (Nürnbergi és Gershon, 1982). A klinikai heterogenitás annyit jelent, hogy az endogén depressziók régóta ismert és jól körülhatárolható unipoláris (csak depressziós és egészséges időszakok váltakozása), ill. bipoláris (mániás és depressziós fázisok egyazon betegnél) klinikai manifesztáció mellett megkülönböztetünk atípusos és larvált formákat is.

Az atípusos depressziók a kórkép klasszikus leírásaival ellentétben viszonylag csekély hangulati és pszichomotoros eltérésekkel járnak és a vegetatív funkcióknak a „típusos”-tól eltérő változásai (hiperszomnia, hiperfágia, fokozott szexuális aktivitás, fordított napszaki ritmus = estére rosszabb állapot) mellett gyakoriak az ún. hiszteriform, fóbiás, kényszeres tünetek, talán éppen azért, mert a csekély pszichés és motoros gátoltság miatt a tünetekben relatíve több teret kap a beteg személyisége. Jellemző még a hangulat külső tényezők által okozott nagyfokú változékonysága („reactivity of mood”) is. Larvált depresszióról akkor beszélünk, ha a betegség ismert tüneteit az egyébként kisebb mértékben mindig jelenlévő testi manifesztációk többnyire vagy teljes mértékben elfedik, és így a depresszió egy szomatikus betegség képében jelentkezik. A klinikai manifesztációk részletes leírását és a differenciál diagnózist illetően utalunk más munkákra (Davidson és mtsai, 1982, Kuncz, 1972, Rihmer, 1981).

A kedélybetegségek biokémiájának tisztázása az 1960-as évek közepén megindult intenzív kutatásokkal vette kezdetét. Ebben az időben már vizsgálták, az akkor közel tíz éve ismert és klinikailag rendkívül hatékony antidepresszív gyógyszerek (MAO bénítók és a triciklusos antidepresszánsok, elsősorban az imipramin) központi idegrendszeri hatását. Ekkor derült ki, hogy a triciklusos szerek gátolják a preszinaptikus neuronból felszabadult neurotranszmitterek (elsősorban a noradrenalin és szerotonin) újrafelvételét (vagy „reuptake”-jét) a preszinaptikus sejtbe, növelve ezzel a posztzinaptikus receptorokra ható neurotranszmitterek mennyiségét a szinaptikus résben. Ugyanakkor a MAO bénító szerek a neurotranszmitterek lebontását intracellulárisan végző enzimek, a MAO-nak bénításával növelik a neurotranszmitter mennyiségét. Ebben az időben vált ismertté az ún. reserpin-depresszió lényege is, amelynek kialakulásáról ekkor tudtuk meg, hogy a fő tényező a szer által kiürített katekolamin és indolamin raktárak a központi idegrendszerben. Ezen felismerések vezettek az endogén depressziók katekolamin (noradrenalin, dopamin) és indolamin (szerotonin) hipotéziseinek felállításához.

1. Az ún. klasszikus monoamin (katekolamin és indolamin) teória

A klasszikus monoamin-terória szerint az endogén depressziók hátterében a csökkent központi idegrendszeri noradrenerg (Schildkraut, 1965) vagy szeroto-

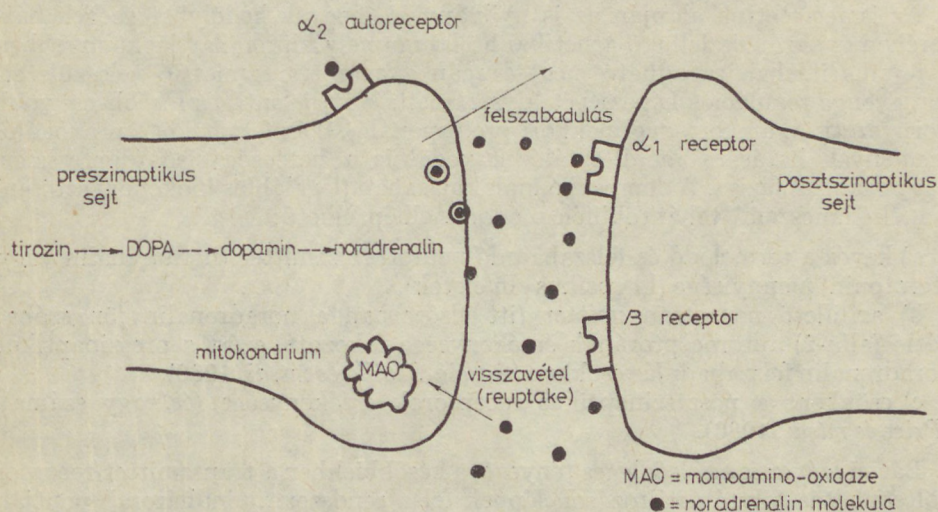
ninerg (Coppen, 1967) transzmisszió áll. A két teória nem kizárja, hanem kiegészíti egymást, hiszen számos vizsgálat igazolta, hogy az endogén depressziók egy részében a központi idegrendszer csökkent noradrenerg aktivitására utaló csökkent vizelet MHPG ürítés, míg más részében a központi szerotoninerg aktivitás csökkenésére utaló alacsony liquor 5-HIAA szint mérhető, és ezen alacsony mennyiségben ürülő metabolitok szintje többnyire normalizálódik a depressziós állapot gyógyulása után, függetlenül attól, hogy antidepresszív gyógyszerre, elektrokonvulzív kezelésre vagy spontán állót be a kedvező klinikai változás. A noradrenalin, ill. szerotonin „hiányos” depressziók elkülönítésének terápiás konzekvenciái is vannak: előbbieket elsősorban noradrenerg antidepresszánsra, utóbbiak túlnyomóan szerotoninerg szerre reagálnak. (Adolphe és mtsai, 1977, Nyström és mtsai, 1986, van Praag 1982, Rihmer és mtsai, 1985, Rihmer 1986).

Ezen klasszikus monoamin-teóriát támogatják azon újabb adatok is, melyek szerint a noradrenerg transzmissziót fokozó (hatásban preszinaptikus alfa-2 antagonistá) yohimbin és a posztszinaptikus béta-2 agonista salbutamol egyaránt antidepresszív hatású, míg a noradrenerg tónust csökkentő clonidin (preszinaptikus alfa-2 agonista) és progranolol (posztszinaptikus béta antagonistá) mániában hatékonyak és depressziót provokálnak (Möller és mtsai, 1979, Pollack és mtsai, 1985, Simon és mtsai, 1978).

A noradrenalin és szerotonin mellett régebben felmerült a dopamin szerepe is az edogén depressziók létrejöttében, de az ún. dopamin-hiányos depressziót nem sikerült igazolni (van Praag, 1982), ugyanakkor nem hagyható figyelmen kívül az acetilkolin szerepe sem. A központi idegrendszeri kolinerg aktivitás fokozódása, ill. gyógyszeres fokozása (relatív noradrenalin hiányt is jelent) egyúttal depressziót provokál, ill. mániában terápiás hatású (Davis és mtsai, 1978). A központi idegrendszeri kolinerg tónus fokozása (pl. fizosztigminnel) egészségeseknél is kóros dexamtehozon szupressziós tesztet és megrövidült REM-latenciát okoz, amely két biológiai marker gyakran „spontán” pozitív endogén depresszióban is (Doerr és Berger, 1983, Gillin és mtsai, 1983).

Ugyanakkor több megfigyelés ellentétben áll a klasszikus monoamin-teóriával. Nem minden reuptake-gátló szer antidepresszív hatású, és számos új, hatékony antidepresszív gyógyszer sem reuptake-gátló effektussal, sem MAO bénító tulajdonsággal nem rendelkezik (Sulser, 1983, Waldmeier, 1981). Nehezen értelmezhető az a régóta ismert tény is, miszerint az antidepresszánsok neurotransmitter effektusa már az első adag bevétele után órákkal kialakul és mérhető, a klinikai hatás kifejlődéséhez hosszabb, többnyire 2–3 hetes latencia szükséges. Az 1970-es évek közepén vált ismertté, hogy a triciklusos antidepresszívumok krónikus (tehát több hetes) adagolása után jelentős változások jönnek létre a posztszinaptikus idegsejtmembrán felületén is: több vizsgálat egybehangzóan igazolta, hogy ilyenkor jelentős mértékben csökken a posztszinaptikus béta-adrenerg és szerotoninerg receptorok száma (tehát funkcionális aktivitása). Ezt az ún. *down-regulation* jelenséget az összes hatékony antidepresszív gyógyszerrel kapcsolatban leírták, tekintet nélkül arra, hogy van-e MAO bénító, vagy reuptake-gátló hatásuk vagy nincsen. A lithium, amely az esetek jelentős részében antidepresszív hatású több heti adagolás után szintén *down-regulation*-t okoz és ugyanez vonatkozik az elektrokonvulzív kezelésre és az alvásmegvonásra is. A preszinaptikus alfa-2 és posztszinaptikus alfa-1 receptorokat nem érintik az említett elváltozások (Hauger és Paul, 1983, Sulser, 1983, Waldmeier, 1981). Mindezek a felismerések a kutatók figyelmét az ún. preszinaptikus eseményekről (szintézis, raktározás,

felszabadulás, reuptake, lebomlás) a posztszinaptikus történésekre (posztszinaptikus receptorok érzékenységének változása) terelték. Ugyanakkor kiderült az is, hogy a preszinaptikus neuronból felszabaduló noradrenalin mennyiségének fontos szabályozója a preszinaptikus alfa-2 receptor (vagyis autoreceptor). A szinaptikus résben felszabadult noradrenalin ezen (fékező hatású) autoreceptort ingerelve önmaga felszabadulását gátolja a negatív feed-back szabályai szerint. Ennek az alfa-2 autoreceptornak a specifikus antagonistája a yohimbin, amely így a negatív feed-back gátlása révén fokozza a noradrenalin felszabadulását. Ezzel ellentétes hatást fejt ki a clonidin, amely preszinaptikus alfa-2 agonista révén fokozza ezen receptor működését és így csökkenti a noradrenalin felszabadulását. Érthető tehát, hogy a yohimbin antidepresszív hatással is rendelkezik (*Price és mtsai, 1984*) legalábbis azon esetekben, ahol a csökkent noradrenalin forgalom felelős a tünetekért és a clonidin pedig jó hatású mániás fázis kezelésében (*Zubenko és mtsai, 1984*). Az eddig ismerteteket az *1. ábra* szemlélteti, amely sémásan ábrázolja a noradrenalin működő szinapsztist.



1. ábra

A depressziók neurokémiai hátterének ezen finomabb részletei — az alapszintjén még ma is érvényesnek tekinthető — klasszikus monoamin-teória módosítását vonták maguk után és így született meg az ún.:

2. Dysregulációs elmélet

Láthattuk, hogy míg a klasszikus teóriák csak az ún. preszinaptikus eseményekre (transzmitter szintézise, felszabadulása, reuptake-ja, lebontása stb.) centráltak, nem hagyható figyelmen kívül a pre- és posztszinaptikus receptorok szerepe sem. Ezért ma úgy véljük, hogy nem elsősorban az említett neurotranszmitterek abszolút mennyisége, hanem ezek egymáshoz való aránya, ill. a transzmitter és receptor dinamikus kölcsönhatása, ill. ezen kölcsönhatás felborulása, megváltozása lenne a döntő a depressziós fázis létrejöttében, és feltehetően (bár ellenkező irányban) hasonló elváltozások lennének felelősek a bipoláris depressziós betegek mániás állapotainak kialakulásáért is.

Az endogen kedélybetegségek dysregulációs elméletét *Siever és Davis* (1985) a következőképpen fogalmazták meg.

Egészséges körülmények között — hasonlóan a hőmérséklet, vérnyomás, légzés stb. szabályozásához — a neurotranszmisszió terén is homeosztázis uralkodik, és ez folyamat a transzmitter/receptor vonatkozásában dinamikus, a mindenkori környezeti feltételekhez alkalmazkodva *jól regulált*. Ugyanakkor a *dysregulált* neurotranszmisszió jellemzői a következőben foglalhatók össze:

- a) nyugalmi állapotban a neurotranszmisszió általában csökkent,
- b) felborult a neurotranszmitterekre jellemző napszaki (és gyakran évszaki) ritmus,
- c) Fizikai és pszichés behatásra a normálistól eltérő, többnyire csökkent válasz észlelhető, nagyobb amplitúdó-kilengésekkel és variabilitással,
- d) Ezen behatásokat követően lassabban tér vissza a nyugalmi állapot,
- e) Hatékony antidepressziós (gyógyszeres vagy egyéb) kezelésre az eredeti, ill. egészséges viszonyok helyreállnak.

Az ismertetettek alapján az is nyilvánvaló, hogy a kedélybetegségek hátterében gyakran észlelhető genetikai hajlam (amely klinikailag legkönnyebben a familiaritásban ragadható meg) csupán a neurotranszmisszió veleszületetten gyenge regulációs képességét (dysreguláltságát) jelenti, és kisebb-nagyobb környezeti (akár kora-gyermekkori predisponáló, akár felnőttkori, provokáló) események hatására manifesztálódik végül is a betegség első (depressziós, vagy mániás) fázisa. A depresszió kialakulásában (legalábbis biokémiai szinten) az „első láncszem” tehát többféle módon is elképzelhető:

- a) kevés a termelődő és felszabaduló neurotranszmitter (noradrenalin vagy serotonin) mennyisége (klasszikus elméletek),
- b) az illető neurotranszmitter (itt elsősorban a noradrenalin jön szóba) gátló (alfa-2) autoreceptorának érzékenysége fokozott, ezért a preszinaptikus noradrenalin felszabadulás csökken (*Garcia-Sevilla és mtsai*, 1986),
- c) csökkent a posztzinaptikus receptorok érzékenysége (és/vagy száma). (*Price és mtsai*, 1986).

Bármi legyen is az elsődleges tényező, a későbbiekben a transzmitter/receptor kölcsönhatás folytán változások lépnek fel a rendszer „mindhárom” pontján (*ld. 2. ábra*) amely végül is a dysregulált neurotranszmisszió révén egy bizonyos ponton túl önmagát kompenzálni nem képes és a depressziós (ellenkező esetben mániás) állapot kialakulásához vezet. A dysregulációs elmélet könnyebb megértéséhez *Siever és Davis* (1985) példaként a diabetest elmítik. Ismert, hogy a fiatalkori familiárisan halmozódó, elhízással nem járó ún. I. típusú diabetes esetében csökkent az inzulin termelés és így a betegség ezen típusa inzulin-dependens. Ezzel szemben a késői kezdetű, rendszerint nem familiárisan előforduló, elhízással járó, ún. II. típusú diabetesnél a keringő inzulin mennyisége változatlan, ill. normális, és a betegség tüneteierő az inzulin receptorok csökkent érzékenysége a felelős. Ezt a formát diabetológusok nem inzulin-dependensnek, pontosabban inzulin rezisztensnek nevezik, és az ilyen esetekben hatásos orális antidiabetikus készítményekről igazolt, hogy az inzulin receptorok érzékenységét fokozzák, ill. állítják helyre. Ezt az analógiát folytatva a klasszikus monoamin-teória az I. típusú diabetesnek, míg a receptor érzékenység megváltozását elsődlegesnek tekintő elképzelések a II. típusú diabetesnek felel meg, a dysregulációs elmélet ezt a kettőt egyesíti magában, mivel valóban úgy tűnik, hogy az esetek egy részében a noradrena-

MELLERIL[®]



MELLERIL®

draszé 25 mg és 100 mg, retard tabletta

antipsychoticum

HATÓANYAG

25 mg, ill. 100 mg thioridazinum hydrochloricum draszéként; 200 mg thioridazinum hydrochloricum retard tabl.-ként.

JAVALLATOK

Schizophrenia akut és krónikus esetei (psychosis maniaco depressiva, organikus pszichoszindrómák, agitatio); depresszióban antidepresszívumokkal kombinálva, epilepsziás magatartászavarok kezelése antikonvulzív terápia mellett; neurózis (anxietas, pszichoszomatikus panaszok, alvászavar). Alkoholelvonó kúrában az elvonási tünetek enyhítése. Belgyógyászatban az alapbetegséget kísérő pszichés feszültség csökkentése. Pre- és posztoperatív állapotban a szorongás és feszültség csillapítása. Gyermekgyógyászatban: viselkedési zavarok.

ELLENJAVALLATOK

Alkohol, narkotikumok, hipnotikumok okozta coma. Kardiális károsodás, keringési elégtelenség. Terhesség.

ADAGOLÁS

A kezelést ajánlatos kisebb adagokkal kezdeni, és fokozatosan emelni. Felnőtteknek átlagos napi adagja ambuláns terápiában 25–50–150 mg, 3–4 egyenlő részletben, krónikus pszichózisok intézeti kezelésére napi 100–600 mg.

Gyermekek átlagos adagja 0,5–0,75 mg/tskg 2–3-szor naponta.

Pl. 3–6 éveseknek 2–3-szor 12,5 mg, 7–14 éveseknek 3–5-ször 12,5 mg. Éjszakára (alvászavar esetén) vacsora után 3–6 éveseknek $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ draszé (25 mg-os), 7–14 éveseknek $\frac{1}{2}$ –1 draszé (25 mg-os).

A 100 mg-os draszé és a retard tabl. gyermeknek nem adható!

MELLÉKHATÁSOK,,

Orr-, száj- és garatszárazság, mérsékelt hipotónia, álmoság, fejfájás, szédülés, gyengeség, gyomorpanaszok, émelygés, hányás, hasmenés. Bőrtünetek (urticaria, dermatitis, fotoszenzibilizáció) ödéma, májártalom, leukopenia, agranulocytosis. Szívritmus- és vezetési zavarok, endokrin zavarok (amenorrhoea, galactorrhoea,

késleltetett ejakuláció). Retinopathia. Magasabb adagoknál pigment-retinopathia (látásélesség csökkenése, barnás színlátás).

GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁSOK

Tilos együtt adni:

— MAO-inhibitorral (centrális izgató hatás mérteke fokozódik);

Kerülendő az együttadása:

— katekolamint depletáló antihipertenzívumokkal (hatásukat csökkenti).

Óvatosan adható:

— benzodiazepinekkel, hipnotikumokkal, analgetikumokkal, anesztetikumokkal, paraszimpatolitikumokkal, triciklikus antidepresszánsokkal (antikolinerg, ill. központi nyugtató hatásukat erősíti);

— kinidinnel (kardiodepresszív hatását fokozza);

— orális antidiabetikumokkal (hatásukat megváltoztathatja).

FIGYELMEZTETÉS

MAO-inhibitor szedése után a Melleril-terápia megkezdése előtt 3–6 hetes szünetet kell tartani.

Gyermekeknek 2 éves kor alatt nem adható.

Glaucoma esetén csak kis adagokban alkalmazható.

Hosszan tartó kezelés és nagyobb adagok alkalmazása esetén együtt adva orális antidiabetikumokkal, ezek adagolásának újrabeállítása célszerű!

A gyógyszer bevétele után, vagy folyamatos szedése esetén a kúra időtartama alatt járművet vezetni, magasban vagy veszélyes gépen dolgozni tilos. Alkalmazásának, ill. hatásának tartama alatt tilos szeszes italt fogyasztani.

MEGJEGYZÉS

✕ A 25 mg-os draszé és a retard tabletta csak vényre adható ki. Az orvos rendelkezése szerint — egy vagy két alkalommal — ismételhető. A retard tablettát az a szakrendelés (gondozó) szakorvosa rendelheti, aki a gyógyszer javallata szerinti betegség esetén a beteg gyógykezelésére területileg és szakmailag illetékes.

A 100 mg-os draszé kizárólag fekvőbeteg (gondozó intézeti) felhasználásra. Az illetékes mentálhygiènes (ideg) gondozó szakorvosa térítésmentesen rendeli a retard tablettát.

CSOMAGOLÁS, ,

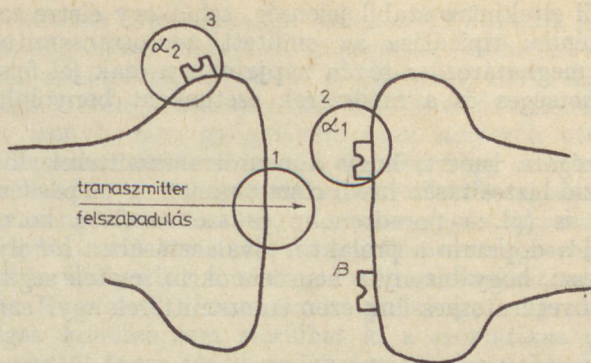
20 draszé (25 mg) 4,40 Ft; 100 draszé (100 mg) 76,50 Ft; 10 retard tabl. (200 mg) 10,— Ft.

SANDOZ AG. Basel licence alapján gyártja és forgalomba hozza:



GYÓGYSZERGYÁR, BUDAPEST

A Melleril® védjegy a SANDOZ tulajdona.



- Csökkent neurotranszmisszió létrejöhet:
1. csökkent transzmitter felszabadulás révén (csökkent szintézis, fokozott intracelluláris lebomlás stb),
 2. csökkent receptor-érzékenység a poszt-szinaptikus membránon,
 3. fokozott preszinaptikus (gátló, alfa-2) autoreceptor érzékenység következtében, vagy ezek kombinációjaként.

2. ábra

lin vagy szerotonin abszolút értelemben csökkent (vagy kórosan megnövekedett) volta felelős a tünetek kialakulásáért, míg más betegeknél ezen transzmitterek egymáshoz viszonyított arányának megváltozása, ill. a receptorok érzékenységének eltérése, tehát kifejezetten dystregulációs jelenség áll a betegség hátterében.

Az eddigiekben túlnyomóan csak a depresszió, ill. az endogén depresszió biokémiájáról volt szó, és csak néhányszor utaltunk a mániás fázist kísérő biokémiai történésekre. Kissé leegyszerűsítve a mánia többé-kevésbé valóban tükörképe a depressziónak, és nemcsak klinikai, hanem bizonyos értelemben biokémiai vonatkozásban is Swann és mtsai (1983, valamint Wehr és mtsai (1980) mániás betegeknél fokozott noradrenerg neurotranszmisszióra utaló eltéréseket észleltek, ugyanakkor más vizsgálatok szerint a mániás betegek másik csoportjára a fokozott dopaminerg aktivitás jellemző (Nolen, 1983). Úgy látszik tehát, hogy szemben a „noradrenalin és szerotonin -hiányos” depressziókkal, a mániás állapotok „noradrenerg és dopaminerg” csoportokra oszthatók. A „dopaminerg” mánia tényének indirekt, bár kétségtelen bizonyítékai, hogy a dopamin szintézist fokozó szerek (pl. levodopa), a dopamin felszabadulását serkentők (pl. amfetamin), vagy a poszt-szinaptikus dopamin receptorok agonistái (pl. bromriptin) mániát provokálnak arra hajlamos, ill. bipoláris betegeknél, míg a dopaminerg transzmissziót csökkentő szerek (pl. alfametil-pára-tirozin amely a dopamin szintézist gátolja,) és a neuroleptikumok, amelyek poszt-szinaptikus dopaminerg blokkolók hatékonyak a mánia kezelésében (Silverstone, 1985).

Hasonlóan tehát a depressziókhöz, biológiai-biokémiai vonatkozásban a mániás állapotok is heterogének.

A kedélybetegségek eme biológiai heterogenitásának fontos terápiás vonzatai vannak: nincsen (és nem is lesz) „univerzális” antidepresszív vagy antimániás szer. Régi klinikai tapasztalat, hogy különböző depressziós betegek különféle antidepresszívumokra reagálnak, és ez a specifikus gyógyszer-válasz nagyon

ritka kivételektől eltekintve stabil jelenség, tehát egy életre szól. A kedélybetegségek biokémiai tipizálása az említett neurotranszmitterek releváns metabolitjainak meghatározása révén napjainkban csak jól felszerelt laboratóriumokban lehetséges és a módszerek esetenként bonyolultak, költségesek.

Ugyanakkor régóta ismert, hogy a neurotranszmitterek fő feladatuk, a neurotranszmisszió biztosításán kívül részt vesznek egyes perifériás hormonok szabályozásában is (pl. a noradrenalin és szerotonin a kortizol szekréció szabályozásában, a dopamin a prolaktin elválasztásában bír ilyen szereppel) és ez lehetővé teszi, hogy bizonyos neuroendokrin tesztek segítségével — ha indirekte is — következtethessünk ezen transzmitterek agyi szintjére (Arató, 1983).

A pszichiátriában a két leggyakrabban vizsgált és használt neuroendokrin teszt a dexamethazon szupressziós teszt (DST) és a TRH—TSH teszt elméleti jelentőségére és gyakorlati hasznára itt nem térhetünk ki, csupán megemlítjük, hogy a kórismét nem ezek alapján kell felállítani, de jó segítséget nyújtanak alkamanként a differenciál diagnózisban, a hatékony gyógyszer megválasztásában és a kezelés effektivitásának ellenőrzésében (Arató, 1983, Carroll, 1985. Rihmer és mtsai, 1985).

Az endogén depressziók egy másik, igen sokat vizsgált biológiai markere a REM-latencia. Számos vizsgálat igazolta, hogy depressziós fázis során — egészséges kontrollokhoz képest — szignifikánsan hamarabb jelenik meg az első REM periódus, és az esetek túlnyomó többségében ez normalizálódik a depresszió gyógyulása után (ld. Ansseau és mtsai, 1985).

Az utóbbi évek rendkívül intenzív, gyümölcsöző, és eredményeiben konvergáló kutatásai ismeretében sem állíthatjuk azonban azt, hogy a kedélybetegségek biokémiája tisztázott, hogy ebben a vonatkozásban minden a helyére került volna. Az eddig ismertetett neurotranszmitterek (elsősorban a noradrenalin, szerotonin, acetilkolin,) szerepe ugyan kétségtelen, de nem tudjuk még, hogy ezen eltérések valóban „első láncszemei” a betegség patomechanizmusának, vagy egy mélyebben zajló biológiai rendellenesség kísérő jelenségei. Újabb vizsgálatok egyéb neurotranszmitterek (pl. GABA) és az ópoid rendszer involvátságára is utalnak (Zis és mtsai, 1985). Nagyon valószínű az is, hogy a corpus pineale hormonja a melatonin (amely szerotoninből képződik noradrenerg mechanizmus kontrollja alatt), ill. ennek patológiás körülmények között nevaltozott szekréciója is szoros kapcsolatban áll a kedélybetegségek hátterében meghúzódó biológiai okokkal. A bipoláris II. depressziók egy speciális formájának, a szezonális depresszióknak (ezen belül is többségében az ún. téli depresszió [winter depression] amelyet tavasszal hipománia követ) sikeres fényterápiája (Rosenthal és mtsai, 1984) is valószínűleg ezen szinten értelmezhető.

Annak ellenére, hogy az összes pszichiátriai betegség közül az endogén kedélybetegségek eseteiben van a legnagyobb szerepük a genetikai-biológiai tényezőknek, senki sem gondolja, hogy a betegség létrejöttében és kezelésében csupán biológiai komponensekkel kell számolni. Kétségtelen, hogy a kedélybetegségek anamnézisében — a kontrollokhoz képest — sokkal gyakrabban mutathatók ki kora-gyermekkor (predisponáló) vagy felnőttkori, aktuális (provokáló) élet-események, de ezek egyforma gyakorisággal tapasztalhatók a depressziós, ill. mániás fázisok indulása előtt (Lloyd, 1980, Ambelas, 1987). Ugyanakkor ez így van számos, nem pszichiátriai betegséggel is: bizonyított,

hogy akut infekciózus betegségek, ill. malignus folyamatok kialakulását megelőzően rendkívül gyakran mutatható ki jelentős, (többnyire negatív) pszichés behatás a közeli anamnézisben (*Dorian és Garfinkel*, 1987), de a már kialakult betegség a maga törvényei szerint zajlik tovább és feltétlenül az annak megfelelő kezelést igényli, nem gyógyítható ezen tényezők utólagos feldolgoztatásával, esetleg eliminálásával, annak ellenére, hogy ezen pszichogén tényezők hiányában valóban nem alakult volna ki az adott betegség.

Ugyanakkor hangsúlyozzuk, hogy a *nem endogén depressziók* (amelyekről jelen tanulmányban nem esett szó) semmiféle érdemleges biológiai eltéréssel nem járnak, és terápiájukban a biológiai módszerek elhanyagolható szereppel bírnak csupán. Másrészt viszont az is igaz, hogy még a típusos endogén kedélybetegségek kezelése sem merülhet ki a szomatikus gyógymódokban. A beteggel kezdettől fogva olyan pszichoterápiás kontaktust kell tartanunk, ami nemcsak a beteg megértésének és gyógyításának nélkülözhetetlen része, hanem az esetleges fenntartó gyógyszeres kezelés és gondozás, ill. az ezzel való együttműködés biztosítója is.

IRODALOM: 1. *Adolphe, A.B.* és mtsai: *Dis. Nerv. Syst.* 38: 841—846, (1977). — 2. *Ambelas, A.*: *Brit. J. Psychiat.* 150, 235—240, (1987). — 3. *Annseau, M.* és mtsai: *Biol. Psychiat.* 20, 489—505 (1985). — 4. *Arató, M.*: *Orv. Hetil.* 124, 927—934, (1983). — 5. *Arendt, J.* és mtsai: *Annal. Clin. Biochem.* 16, 307—312, (1978). — 6. *Avery, D.V.* és *Winokur, G.*: *Arch. Gen. Psychiat.* 35, 749—753, (1978). — 7. *Black, D.W.* és mtsai: *Arch. Gen. Psychiat.* 42, 71—75, (1985). — 8. *Boyd, J.H.* és *Weissman, M.M.*: *Epidemiology. In: Handbook of Affective Disorders* (Ed.: Paykel, E.S.) The Guilford Press, New York, 1982. pp.: 109—125. — 9. *Carlsson, A.* és mtsai: *Acta Psychiat. Scand. Suppl.* 280, 75—83, (1980). — 10. *Caroll, B.J.*: *J. Clin. Psychiat.* 46, 2. (Sec.2) 13—24, (1985). — 11. *Coppen, A.*: *Brit. J. Psychiat.* 113, 1237—1264, (1967). — 12. *Davidson, J.R.T.* és mtsai: *Arch. Gen. Psychiat.* 39, 527—534, (1982). — 13. *Davis, K.L.* és mtsai: *Arch. Gen. Psychiat.* 35, 119—122, (1978). — 14. *Demeter, E., Arató, M., Rihmer, Z.* és mtsai: *Orv. Hetil.* 129: 177—183 1988 (nyomdában). — 15. *Doerr, P. és Berger, M.*: *Biol. Psychiat.* 18, 261—268, (1983). — 16. *Dorian, B. és Garfinkel, P.E.*: *Psychol. Med.* 17, 393—407, (1987). — 17. *Garcia-Sevilla, J.A.* és mtsai: *Arch. Gen. Psychiat.* 43, 51—57, (1986). — 18. *Gillin, J.C.*: *Psychiatric Annals*, 13, 367—384, (1983). — 19. *Glass, R.M. és Freedman, D.X.*: *JAMA*, 254, 2280—2283, (1985). — 20. *Hauger, R.L. és Paul, S.M.*: *Psychiatric Annals*, 13, 399—407, (1983). — 21. *Kathol, R.G.*: *J. Affect. Disord.* 8, 137—145, (1985). — 22. *Khuri, R. és Akiskal, H.S.*: *Psychiat. Clin. North. Amer.* 6, 193—207, (1983). — 23. *Kuncz, E.*: *Orv. Hetil.* 113, 1868—1871 (1972). — 24. *Lloyd, C.*: *Arch. Gen. Psychiat.* 37, 529—535, és 541—549, (1980). — 25. *Martin, R.L.* és mtsai: *Arch. Gen. Psychiat.* 42, 58—66, (1985). — 26. *Möller, H.J.* és mtsai: *Arch. Psychiat. u. Nervenkr.* 227, 301—317, (1979). — 27. *Nolen, W.A.*: *J. Affect. Disord.* 5, 91—96, (1983). — 28. *Nurnberger, J.I. és Gershon, E.S.*: *Genetics. In: Handbook of Affective Disorders* (Ed.: Paykel, E.S.), New York, The Guilford Press, 1982, pp. 126—145. — 29. *Nyström, C.* és mtsai: *Acta Psychiat. Scand.* 73, 133—138, (1986). — 30. *Price, L.H.* és mtsai: *Amer. J. Psychiat.* 141, 1267—1268, (1984). — 31. *Price, L.H.* és mtsai: *Arch. Gen. Psychiat.* 43, 849—858, (1986). — 32. *Pollack, M.H.* és mtsai: *J. Nerv. Ment. Dis.* 173, 118—119, (1985). — 33. *Rihmer, Z.*: *Psychiat. Res.* 3, 247—251, (1980). — 34. *Rihmer, Z.* és mtsai: *Pharmacopsychiat.* 18, 306—308, (1985). — 35. *Rihmer, Z.*: *Antidepresszívumok és a kedélybetegségek terápiája. In: Gyakorlati Pszichofarmakológia.* (Szerk: Bitter, I. és Rihmer, Z.) Medicina, Budapest, 1986, pp 66—97. — 36. *Rosenthal, N.E.* és mtsai: *Arch. Gen. Psychiat.* 41, 72—80, (1984). — 37. *Schildkraut, J.J.*: *Amer. J. Psychiat.* 142, 509—522, (1965). — 38. *Siever, L.J. és Davis, K.L.*: *Amer. J. Psychiat.* 142, 1017—1031, (1985). — 39. *Silverstone, T.*: *J. Affect. Disord.* 8, 225—231, (1985). — 40. *Simon, P.* és mtsai: *Psychol. Med.* 8, 335—338, (1978). — 41. *Sulser, E. J.* *Clin. Psychiat.* 44, (Sec 2) 14—20, (1983). — 42. *Swann, A.C.* és mtsai: *Amer. J. Psychiat.* 140, 396—400, (1983). — 43. *Waldmeier, P.C.*: *Pharmacopsychiat.* 14, 3—9, (1981). — 44. *van Praag, H.M.*: *Lancet*, ii, 1259—1264, (1982). — 45. *Wehr, T.A.* és mtsai: *Arch. Gen. Psychiat.* 42, 257—263, (1980). — 46. *Zis, A.P.* és mtsai: *Arch. Gen. Psychiat.* 42, 383—386, (1985). — 47. *Zubenko, G.S.* és mtsai: *Amer. J. Psychiat.* 141, 1817—1818, (1984).

A MÁV Tüdőgyógyintézet, Idegosztály (osztályvezető főorvos: dr. Szathmáry István), Mellkassebészeti Osztály (osztályvezető főorvos: dr. Molnár János), Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Kórélettani Intézet (igazgató: Prof. dr. Hársing László), Jahn Ferenc Kórház-Rendelőintézet, Idegosztály (osztályvezető főorvos: Prof. dr. Szobor Albert) közleménye

Izomminta polyamin tartalmának változása myasthenia gravisban

SZATHMÁRY ISTVÁN DR., SELMECI LÁSZLÓ DR., SZOBOR ALBERT DR.,
MOLNÁR JÁNOS DR.

Közlésre érkezett: 1987. február 27.

Előző vizsgálataink szerint myasthenia gravisban (MG) szenvedő betegek különböző izommintáiban a szövődményként társuló izompusztulás súlyosságával párhuzamosan a tejsavdehidrogenáz (LDH) összaktivitása enyhe, az LDH₅ izoenzim százalékos aránya kifejezett csökkenést mutatott, miközben az LDH_{1,2,3,4} izoenzimek aránya különböző mértékben megemelkedett [1, 2]. Ezek a változások az izom anaerob glikolitikus aktivitásának csökkenését jelzik és végeredményben a MG-ra jellemző neuromuscularis blokk által okozott részleges (funkcionális) denerváció következményeként esetenként fellépő izomatrófia biokémiai kifejezői. Meglepő volt, hogy a thymectomiák során könnyen elérhető egyik pajzsporc alatti izom, a m. sternothyreoides esetében a szövettani vizsgálat szerint ép izommintákban is az előzőekhez teljesen hasonló, bár enyhébb, izoenzim változásokat észleltünk. Az eltérés korai denervációs jelként való értelmezése ellen szólt, hogy egy másik myastheniás izomból, a m. deltoideusból vett, izompusztulást ugyancsak nem mutató mintákban ilyen változások nem voltak. Ugyanakkor egyes szerzők egészséges személyek izommintáiban meghatározott típusú edzés hatására a fentiekkel azonos izoenzimarány eltolódást találtak, miközben az izom kontraktilis tulajdonságai kedvező irányban megváltoztak [3, 4]. Így felvetettük, hogy MG-ban a denerváció részleges jellege miatt a nem denervált rostokban esetleg lehetőség van — éppen a fokozott igénybevétel következtében — az említett-hoz hasonló adaptatív anyagcsereváltozásra, mely a denervált rostok kiesése miatti fokozott fáradékonyságot van hivatva kompenzálni [2]. E kompenzációs lehetőség az általunk vizsgált két izom közül feltehetően csak a m. sternothyreoides esetében érvényesül, tekintettel arra, hogy a m. deltoideus csak időnként kontrahálódik és myastheniás kifáradását pihenés követheti, míg a m. sternothyreoides állandóan működő légzési segéd izom és myastheniás kimerülése pihenéssel nem kompenzálódik. Érdekes, hogy *Sjodin* és *mtsai* [3] egészséges sportolókon a fizikai igénybevétel típusától függően ugyanezt a különbséget észlelték: az említett izoenzim eltolódás csak ún. állóképességi edzés (tartós, kis megterhelés) után jelentkezett, míg ún. intervallum edzés esetén ilyen változás nem volt. Eszerint — mely egyben magyarázatul szolgálhat a két, szövettani vizsgálat szerint ép izom eltérő izoenzim eloszlására is — az észlelt eltérés a m. sternothyreoides *hiperfunkciójával* lenne kapcsolatos. A kérdés gyakorlati, klinikai jelentőségét az adja, hogy amennyiben ez a kompenzáló hiperfunkció egyes, szövettanilag még ép myastheniás izmokban tényleg létezik, akkor az említett változások edzéstípus függősége felveti

MG-os betegek óvatos, a mindenkori terhelhetőséghez maximálisan alkalmazkodó, kis igénybevétellel, de tartósan vezetett tornakezelésének gondolatát. Ez a szemlélet teljesen ellentétes lenne az eddigi, a MG-os betegek aktív gyógytornáját tiltó klinikai gyakorlattal.

MG-ban a motoros véglemezt érintő proliferatív jellegű kompenzáló mechanizmus (terminális axonproliferáció) régóta ismert [5], míg az izomrostok hipertrófiájáról nem [6], vagy csak elvétve [7] tesznek említést. Ugyanakkor esetleges kompenzáló hiperfunkcióra vonatkozó biokémiai vizsgálatok — néhány fokozott oxidatív aktivitást jelző megfigyeléstől eltekintve [8, 9] — egyáltalán nem történtek. Jelen munkánkban MG-os betegek m. sternothyreoidesből vett izommintáinak — a fokozott szöveti aktivitás jelzésére egyéb területen alkalmasnak bizonyuló — polyamin tartalmát határoztuk meg. Ilyen vizsgálatok MG-ban Kremzner és mtsai [10] egy betegét kivéve még nem történtek.

A polyaminok a természetben valamennyi élő sejtben előforduló, erősen bázikus tulajdonságú, kis molekulásúlyú, alifás aminok, melyek szerkezete ugyan már régóta ismert, de biológiai szerepükre, jelentőségükre csak az utóbbi évek kutatásai terelték a figyelmet. A 3, illetve 4 aminogyököt tartalmazó spermidin (SPD) — „triamin” — illetve spermin (SPM) — „tetramin” — prekürzora a „diamin” putrescin (PUT), mely az ornitindekarboxiláz hatására ornitínből (egy bázikus aminosavból) keletkezik. A polyaminok az élő sejtben különböző makromolekulákhoz — proteinekhez, nukleinsavakhoz — kötődnek, azok kémiai reakcióit elősegítik, s így a fehérje, valamint az RNS és DNS szintézis rendkívül fontos aktivátorai. Jelentőségüket az élővilágban az adja, hogy eddig még pontosan nem tisztázott módon központi szerepet játszanak a sejtek növekedésében, osztódásában, illetve differenciálódásában. Polyamin meghatározások a klinikai gyakorlatban éppen emiatt elsősorban a daganatos betegségek diagnosztikájában terjedtek el [11, 12], de más, elsősorban sejtproliferációval járó állapotokban — psoriasis [13], cysticus fibrosis [14] — is diagnosztikus értékük lehet. Izombetegségekben vizsgálatuk — a megjelent néhány közlemény szerint [10, 15, 16] — nem bizonyult diagnosztikus jelentőségűnek. Ugyanakkor állatkísérletes adatok arra utalnak, hogy izomrostregeneráció, valamint fibrózis polyamin felszaporodással jár az izomban [17, 18], illetve ép izomszövet polyamin tartalma a fokozott [19], vagy speciális [20] igénybevétellel kapcsolatosan megváltozhat.

Beteganyag és módszer

Összesen 40 MG-ban szenvedő beteg (27 nő és 13 férfi) thymectomia során a m. sternothyreoidesből vett izommintájának polyamin (PUT, SPD, SPM) tartalmát határoztuk meg.* A betegek átlagos életkora 33,2 év (16 és 59 év között), az átlagos betegségtartam — a betegség kezdete és a vizsgálat (műtét) időpontja között eltelt idő — 2,1 év (legrövidebb 5 hónap, leghosszabb 13 év) volt. Összesen 33 esetben a tünetek generalizáltak, 3 betegen okuloszkeletális, kettőn bulboszkeletális, egy-egy esetben pedig okulobulbáris, illetve tisztán okuláris eloszlást mutattak. A thymectomia median sternotomia útján Fentanyl-nitrogénoxidul narkózisban, a mintavétel a m. sternothyreoidesből a műtét befejező fázisában történt. Az anyag mikroszkópos rutin diagnosztikai célú feldolgozása — haematoxylin-eosin és Van-Gieson festés (dr. Szepesházy Károly) — alapján összesen 28 mintában volt észlelhető különböző fokú izomkárosodás, mely 16 esetben enyhének (kiscöccs atrofia, a rostok kaliberingszűkítése, a magvak enyhe felszaporodása), 12 betegen pedig súlyosnak (kiterjedt atrofia, Zenker-féle és zsíros degeneráció) bizonyult. Izomrost-regenerációra utaló jelek a vizsgált metszetek egyikében sem voltak, ugyanakkor az izomatrofia súlyosságával összefüggésben csaknem valamennyi mintában megfigyelhető volt különböző fokú kötőszövetfelszaporodás, fibrózis is. A szövettani vizsgálat 12 beteg izommintájában kóros eltérést nem mutatott. Kontrollként 9 hasonló korú, 19 és 61 év közötti (átlag 36,4 év), egyébként egészséges, euthyreoticus 6 nő és 3 férfi, azonos helyről strumectomia során vett izommintája szolgált.

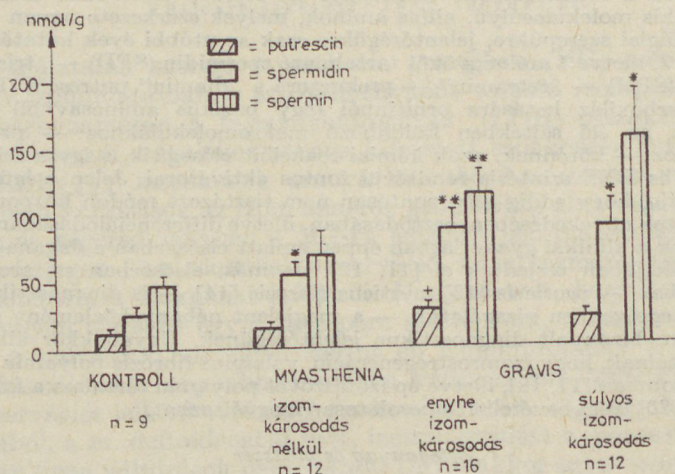
A m. sternothyreoidesből vett mintákat súlymérés után perklórsavban hűtéssel (5 °C) homogenizáltuk, majd centrifugáltuk. A felülúszót Dowex—50 W ioncserélő

* A betegek az izomminta vételhez előzetesen írásban hozzájárultak.

oszlopra vittük fel és a polyaminokat előzetes mosás után sósavval eluáltuk [21]. Bepárlás, oldás és centrifugálás után a felülúszóból 50 mikroL-t danzilreagenssel hoztunk össze és elvégeztük a danzil-reakciót [22]. Acetonos extrakció után a felülúszóból egyenlő mennyiségeket (10–20 mikroL) vékonyrétegekromatográfiás lapra (Polygram Sil G Mecherey-Nagel) vittünk fel és felszálló kromatográfiát végeztünk [23]. Minden lemezen standard polyamin mintákat is futtattunk. A minták fluoreszcenciáját Locarte LFM–5 típusú spektrofluoriméter segítségével határoztuk meg és a standard mintákkal történő összehasonlítás után kiszámoltuk a koncentrációkat. Az izom polyamin tartalmát nmol/g nedves súly értékben adtuk meg, átlagot, S.E. értéket, valamint kétmintás t próbát számoltunk.

Eredmények

Az 1. ábrából látható, hogy MG-os betegeken a szövettani vizsgálat szerint ép izomminták csoportjában a PUT és SPM átlaga nem különbözött a kontrollokétól, ugyanakkor a SPD átlaga szignifikánsan ($p < 0,05$) megemelkedett.



1. ábra. Myasthenia gravisban szenvedő betegek m. sternothyreoidesből vett izommintájának polyamin tartalma. Átlag és standard error ($\bar{x} \pm S.E.$) A kontrollhoz viszonyított szignifikáns változás: * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$

I. táblázat

Myasthenia gravisban szenvedő betegek m. sternothyreoidesből vett izommintájának polyamin tartalma, valamint SPD/SPM hányadosa. Átlag és standard error ($\bar{x} \pm S.E.$) A kontrollhoz viszonyított szignifikáns változás: * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$ SPD = spermidin, SPM = spermin

Eset-szám	Putrescin (n-mol/g)	Spermidin (n-mol/g)	Spermin (n-mol/g)	SPD/SPM	
kontroll	9	11,7 $\pm 3,1$	25,4 $\pm 6,2$	48,4 $\pm 7,3$	0,532 $\pm 0,096$
myasthenia gravis					
izomkárosodás nélkül	12	14,8 $\pm 3,5$	55,0* $\pm 9,4$	69,1 $\pm 17,1$	1,156** $\pm 0,173$
enyhe izomkárosodás	16	27,6* $\pm 5,0$	87,5** $\pm 14,0$	113,0** $\pm 18,7$	0,856* $\pm 0,071$
súlyos izomkárosodás	12	19,7 $\pm 3,5$	88,4* $\pm 20,9$	155,3* $\pm 35,5$	0,748 $\pm 0,126$

Emiatt ebben a csoportban a SPD/SPM hányadosok átlaga a kontrollok átlagához viszonyítva jelentősen ($p < 0,01$) megnövekedett (I. táblázat). Az enyhe izomrostkárosodást mutató mintákban mindhárom polyamin szintje megemelkedett, mely emelkedések átlaga a megfelelő kontrollok átlagához viszonyítva a PUT esetében matematikailag 5 százalékos, a SPD és SPM esetében 1 százalékos szinten szignifikánsnak bizonyult. A SPD kifejezettebb emelkedése miatt a SPD/SPM hányadosok átlaga a kontrollhoz viszonyítva ebben a csoportban is szignifikáns ($p < 0,05$), bár az előző csoportnál enyhébb növekedést mutatott. A súlyos izompusztulással jellemzett minták esetében egyrészt csak a SPD és SPM átlaga mutatott a kontrollok átlagához viszonyítva szignifikáns ($p < 0,05$) emelkedést, másrészt a SPM további növekedése miatt a SPD/SPM hányadosok átlaga ebben a csoportban nem tért el szignifikánsan ($p > 0,05$) a kontroll átlagától.

Megbeszélés

Kremzner és *mtsai* [10] 1978-ban mutattak rá elsőként, hogy neuromuscularis betegségekben az izom polyamin tartalma, illetve az egyes polyaminok egymáshoz viszonyított aránya megváltozik. Később *Kaminska* és *mtsai* [15] bizonyos, nem jellemző összefüggést találtak a változások nagysága és a szövettani eltérések (izomrostdegeneráció, regeneráció, fibrózis) foka között. *Russell* és *Stern* [16] szerint Duchenne-féle izomdystrophiában szenvedő betegek vizelet polyamin koncentrációjának meghatározása hasznos lehet a betegség aktivitásának megítélésében. Valamennyi szerző hangsúlyozta azonban, hogy az észlelt eltérések nem betegségspecifikusak, mert nemcsak dystrophia muscularis progressivában, hanem neurogén atrófiákban is megtalálhatóak [10, 15, 16].

Állatkísérletes adatok szerint denervált izomra az éretlen, differenciálatlan, tehát maximális proliferációs készséggel rendelkező foetalis izoméhez hasonló magas polyamin tartalom és ezen belül kifejezetten megemelkedett SPD/SPM arány jellemző [17]. A denerváció után a PUT növekedése csak átmeneti, a SPD fokozódása valamivel elnyújtottabb, míg a SPM csak a denerváció későbbi fázisában, de tartósan megemelkedik [10, 18]. Ebből adódóan a SPD/SPM hányados kezdetben magas, később viszont időben csökkenő tendenciát mutat. *Kremzner* és *mtsai* [10] véleménye szerint a korai polyamin változások a fibrózistól még függetlenek, tehát kizárólag az izomszövet reakcióját jelzik, míg a későbbi stádiumban a polyamin szintek alapján az izomrostdegeneráció, regeneráció és fibrózis jelei már nem különíthetők el [18]. Így anyagunkban — tekintettel arra, hogy a MG-hoz társuló izomkárosodás döntően denervációs jellegű — az izompusztulás enyhe formáiban észlelt magas PUT és a SPM-nél kifejezettebben emelkedett SPD (magnövekedett SPD/SPM hányados) a denerváció egy korábbi, még elsősorban izomszövetfüggő jelének tekinthető. Ugyanakkor a súlyos károsodást mutató mintákban a PUT emelkedésének hiánya, a magas, de változatlan SPD mellett a SPM további enyhe növekedése (és így a SPD/SPM hányados emelkedésének elmaradása) egy későbbi, már kifejezettebb fibrózissal járó állapotra utal. Úgy tűnik tehát, hogy a MG-hoz társuló izompusztulás súlyosságával párhuzamosan általunk megfigyelt izom polyamin eltérések nagyon hasonlítanak a kísérletes denerváció után észlelt polyamin változásokhoz. Neurogén atrófiás betegeken *Kremzner* és *mtsai* [10] a folyamat súlyossága és az izom SPD tartalmának növekedése között talált összefüggést, míg *Kaminska* és *mtsai* [15] beteganyagában a neurogén atrófiához társuló fibrózis foka és az izom SPM emelkedése között mutatkozott bizonyos kapcsolat.

A szövettani vizsgálat szerint izomkárosodást nem mutató MG-os mintákban megfigyelt magas SPD szint és a kifejezetten megemelkedett SPD/SPM hányados a fentiek alapján korai denervációs jelként is értékelhető, míg a PUT változatlansága ez ellen szól. Kétségtelen, hogy kísérletes denerváció során gyakran már a hisztológiai elváltozások megjelenése előtt észlelhetők bizonyos metabolikus — köztük a fehérjeanyagcserét is érintő — változások [24]. Ugyanakkor kísérleti állatokon *Hopkins* és *Manchester* [19] éppen a kompenzáló jellegű izomhiperfunkció során talált hasonló változásokat: az átmeneti izomhipertrófiával legjobban a SPD és SPD/SPM hányados növekedése korrelált. *Kremzner* és *mtsai* [10] gyors (döntően II. típusú izomrostokból álló) izmokhoz viszonyítva a lassú (túlnyomóan I. típusú rostokból álló) izmok SPD szintjét kifejezetten, SPM tartalmát mérsékelten magasabbnak találta, míg a PUT mindkét izomban egyformán alacsony volt. Az eltérést a két izom ismert fiziológiai aktivitásbeli különbségével magyarázta. *Mastri* és *mtsai* [20] állatkísérletes megfigyelései szerint gyors izmok tartós, alacsony frekvenciájú ingerlés után bekövetkező — adaptatív jellegű — rosttípus változása (lassulása) az izom SPD jelentős és tartós, SPM enyhébb emelkedésével járt (SPD/SPM hányados megnőtt), miközben a PUT tartós változást nem mutatott. Az ilyen jellegű rosttípus arány eltolódás viszont az izom edzettségi állapotának fokozódását, fáradékonyságának csökkenését eredményezi [4]. Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy az ép myastheniás izomban észlelt SPD szint emelkedés és jelentős SPD/SPM hányados növekedés az izom fiziológiai aktivitásfokozódásának, a funkcionális és részleges denerváció stádiumában levő myastheniás izmok adaptatív, kompenzáló hiperfunkciójának jele is lehet. A SPD/SPM arány kifejezett növekedése mellett úgy tűnik lényeges minőségi kritériuma ennek a „funkcionális” denervációs stádiumnak a PUT izombetegségekre egyébként jellemző [10, 15] emelkedésének hiánya, mely viszonylag élesen elkülöníti a korai, de már morfológiai eltérésekkel járó („organikus”) denervációs stádiumtól. Ugyanakkor a PUT emelkedés hiánya normális SPD/SPM hányadossal már az előrehaladott denervációt jelzi. Az irodalomban szereplő egyetlen MG-os beteg izom PUT szintje alacsony (normális), míg SPD tartalma kifejezetten, SPM szintje enyhén (normális tartományon belül) fokozott volt [10]. Mivel a minta szövettani feldolgozásra nem került, a fentiek alapján csak valószínűsíthető, hogy a mintavétel ép, izompusztulást nem mutató myastheniás izomból történt.

Eredményeinket összegezve megállapíthatjuk, hogy MG-ban izomminták polyamin tartalmának meghatározása hasznos információt nyújthat a társuló izompusztulás súlyosságának és így a betegség prognózisának megítéléséhez, valamint a betegek terápiájának célzottabb megtervezéséhez. A szövettani vizsgálat szerint izomkárosodást nem mutató mintákban észlelt izolált SPD emelkedés korai denervációs jel mellett, biokémiai szinten megnyilvánuló adaptatív, kompenzáló hiperfunkció újabb kifejezője is lehet. Ezen két lehetőség eldöntésére azonban jelen vizsgálat nem alkalmas. A kérdés terápiás konzekvenciákkal járó jelentősége miatt további, elsősorban enzimhisztokémiai megfigyelések szükségesek.

Összefoglalás

A szerzők összesen 40 myasthenia gravisban szenvedő beteg m. sternothyreoidesből thymectomia során vett izommintájának polyamin tartalmát határozták meg. A szövettani vizsgálat szerint ép, izompusztulást nem mutató

mintákban a kontrollhoz viszonyítva a spermidin szint, illetve a spermidin/spermin arány megemelkedett, mely igen korai denervációs jel mellett, esetleg adaptatív, kompenzáló hiperfunkció biokémiai kifejezője is lehet. Az enyhe izomkárosodással jellemzett esetekben mindhárom polyamin (putrescin, spermidin, spermin) szint, illetve a spermidin/spermin hányados növekedését észlelték, míg a súlyos izompusztulást mutató mintákban a spermidin és spermin emelkedése mellett a putrescin tartalom és spermidin/spermin arány változatlan maradt. Az izomkárosodás súlyosságával párhuzamos, denervációs eredetű, jellemző polyamin változások hasznos információt nyújthatnak a myasthenia gravishoz szövődményként társuló izompusztulás fokának megítéléséhez és így a betegek terápiájának célzottabb megtervezéséhez.

IRODALOM: 1. Szathmáry I., Szobor A., Selmei L., Pósch E.: Study of lactic dehydrogenase activity and isoenzyme pattern in myasthenia gravis. *Eur. Neurol.* 5, 245—255 (1971). — 2. Szathmáry I., Selmei L., Pósch E., Szobor A., Molnár J.: Myasthenia gravis: Izomminta tejsavdehidrogenáz (LDH) összaktivitása és LDH izoenzim eloszlása. *Ideggyógy. Szemle* 38, 362—371 (1985). — 3. Sjödin, B., Thorsensson, A., Frith, K., Karlsson, J.: Effect of physical training on LDH activity and LDH isozyme pattern in human skeletal muscle. *Acta physiol. scand.* 97, 150—157 (1976). — 4. Salmons, S., Henriksson, J.: The adaptive response of skeletal muscle to increased use. *Muscle and Nerve* 4, 94—105 (1981). — 5. Brownell, B., Oppenheimer, D.R., Spalding, J.M.K.: Neurogenic muscle atrophy in myasthenia gravis. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 35, 311—322 (1972). — 6. Engel, W.K., McFarlin, D.E.: Discussion to muscle lesions in myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135, 68—78 (1966). — 7. Szajkova, L.A., Anosov, P.N.: Nekotorije oszobbenoshti metabolizma müsecsnoj tkani u boljnüh sz razlicsnümi formami miasztenii. *Vracs. Delo* 0(12), 95—97 (1981). — 8. Ionasescu, V., Luca, N.: Studies of carbohydrate metabolism in myasthenia gravis in conditione of ischaemic exercise. *Acta neurol. scand.* 42, 244—254 (1966). — 9. Lousa, M., Gobernado, J.M., Gimeno, A., Gosálvez, M.: Mitochondrial function in myasthenia gravis. *Eur. Neurol.* 22, 53—57 (1983). — 10. Kremzner, L.T., Tennyson, V.M., Miranda, A.F.: Polyamine metabolism in normal, denervated and dystrophic muscle. *Adv. Polyamine Res.* 2, 241—256 (1978). — 11. Thyss, A., Milano, G., Galdani, C., Lesbats, G., Sneider, M., Lalanne, C.M.: Polyamines as biological markers in malignant lymphomas. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 18, 611—616 (1982). — 12. Van Dobbenburgh, O.A., Houwen, B., Jurjens, H., Marrink, J., Halie, M.R., Nieweg, H.O.: Plasma spermidine concentrations as early indication of response to therapy in human myeloma. *J. Clin. Pathol.* 36, 804—807 (1983). — 13. Sakakibara, S., Yoshikawa, K.: Urinary polyamine levels in patients with psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 265, 133—137 (1979). — 14. Russell, D.H., Rosenblum, M.G., Beckerman, R.C., Durie, B.G.M., Taussig, L.M., Barnett, D.R.: Altered polyamine metabolism in cystic fibrosis. *Pediatr. Res.* 13, 1137—1140 (1979). — 15. Kaminska, A.M., Stern, L.Z., Russell, D.H.: Altered muscle polyamine levels in human neuromuscular diseases. *Ann. Neurol.* 9, 605—607 (1981). — 16. Russell, D.H., Stern, L.Z.: Altered polyamine excretion in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 31, 80—83 (1981). — 17. Kaminska, A.M., Stern, L.Z., Russell, D.H.: Polyamine accumulation in normal and denervated neonatal muscle. *Exp. Neurol.* 72, 612—618 (1981). — 18. Kaminska, A.M., Stern, L.Z., Russell, D.H.: Polyamine metabolism in muscle: Differential response to tenotomy and denervation in the soleus and gastrocnemius muscle of adult rats. *Exp. Neurol.* 78, 331—339 (1982). — 19. Hopkins, D., Manchester, K.L.: The influence of nerve section in the metabolism of polyamines in rat diaphragm muscle. *Biochem. J.* 196, 603—610 (1981). — 20. Matri, C., Salmons, S., Thomas, G.H.: Early events in the response of fast skeletal muscle to chronic low frequency stimulation. Polyamine biosynthesis and protein phosphorylation. *Biochem. J.* 206, 211—219 (1982). — 21. Inoue, H., Mizutani, A.: A new method for isolation of polyamines from animal tissues. *Anal. Biochem.* 56, 408—416 (1973). — 22. Seiler, N., Wiechmann, M.: Die Mikrobestimmung von Spermin und Spermidin als 1-Dimethylamino-naphtalin-5-sulfonsäure Derivative. *Hoppe-Seyler's Z. Chem.* 348, 1285—1290 (1967). — 23. Dion, A.S., Herbst, E.J.: Polyamine changes during development of *Drosophila melanogaster*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 171, 723—734 (1970). — 24. Heiner L.: Denervált izmok biokémiai vizsgálata. *Ideggyógy. Szemle* 32, 23—37 (1979).

Polyamine contents of muscle samples obtained during thymectomy from the sternothyroid muscle of 40 patients suffering from myasthenia gravis were determined. In histologically intact samples, where no sign of muscle necrosis could be detected, both spermidine level and spermidine/spermine ratio were found to be increased when compared to the controls. This observation may indicate, beside early denervation also the biochemical aspect of some adaptive, compensatory hyperfunction. In cases characterized by mild damages to the muscles the three polyamine levels (putrescine, spermidine and spermine) as well as the spermidine/spermine ratio were found to be increased. In samples where severe muscle necrosis could be seen, however, beside increased spermidine and spermine levels putrescine content and spermidine/spermine ratio were unchanged. The denervation-caused characteristic alterations of polyamine levels run in parallel with the severity of muscle destruction and may provide useful information for the assessment of the degree of muscle necrosis complicating myasthenia gravis, and, thus, may serve as a useful aid for the more exact planning of therapeutical interventions.

KÖZLEMÉNY

A Fialat Neurológusok IV. Országos Fóruma 1987. október 2—3.-án Balatonkenesén került megrendezésre.

Előadásukért az alábbiak díjazásban részesültek.

Dr. Patay Zoltán: Szűk lumbalis spinalis csatorna.

Dr. Borbély Katalin: Gerincevelői folyamatok myeloscintigraphiás vizsgálata.

Dr. Bors László: Liquorfehérjék vizsgálata gerincevelői betegségekben.

Dr. Hajnád Györgyi: Gerincevelői tumorok osztályunk anyagában.

Dr. Kuncz Ádám: Tünetokozó spinalis áttéti daganatok sebészi kezelése.

Dr. Kovács Gabriella: Spinalis vascularis leziók betegeinknél.

Dr. Kölkedi Zsuzsanna: Meningomyelitis két esete.

Dr. Illés Ildikó: Craniocervicalis átmenet fejlődési zavaráról.

Dr. Csikós Pál: Vertebro-basilaris keringészavarok psychiatriai aspektusai.

Dr. Antal János: Craniocervicalis osteometriai eltérések „sleep apnoe” syndromás betegeken.

A Vas megyei Tanács Markusovszky Kórház-Rendelőintézet Ideggyógyászati Osztály (o.v. főorvos Garzuly Ferenc dr.), Patológiai Osztály (o.v. főorvos Brittig Ferenc dr.), Csecsemő- és Gyermekosztály (o.v. főorvos Cholnoky Péter dr.), és Országos Ideg és Elme Gyógyintézet, Elektronmikroszkópos Laboratórium (főorvos Mázló Mária dr.) közleménye

A disszeminált nekrotizáló leukoencephalopathia („Methotrexat encephalopathia”) klinikai és patológiai jellemzői

GARZULY FERENC DR., BRITTIK FERENC DR., GYENES ÉVA DR.,
MASÁT PÉTER DR., ÉS TÓTH SÁNDOR

Közlésre érkezett: 1987. augusztus 15.

A leukémiás és lymphomás idegrendszeri szövődményeknek, valamint az idegrendszer daganatos megbetegedéseinek kórlefolyásában és kórjóslatában kedvező változást hoztak a korszerű profilaktikus és terápiás eljárások. Az irradiációval kombinált intrathecalis, intraventricularis és szisztémás kemoterápia azonban agresszív beavatkozást jelent és iatrogen károsodás veszélyével jár [5, 9, 11, 19].

A terápia által indukált neuropatológiai eltérések gyakoriak és sokrétűek. Budka [5] ezeket 302 válogatás nélküli leukémiás és lymphomás betegnél vizsgálta. Elváltozásokat — akut subpialis ödéma, diffus fibrillaris gliosis, leptomeningealis fibrosis, diffus corticalis atrophia, neuroaxonalis dystrophia, az agytörzs fokális spongiositása — leggyakrabban az intenzíven kezelt akut lymphoid leukémiás betegeknel figyelt meg. Előfordult anyagában olyan iatrogen károsodás is — Wernicke-féle encephalopathia, centrális pontin myelinolysis és disszeminált nekrotizáló leukoencephalopathia (DNLE) —, amely a beteg halálát okozta.

A súlyos elváltozások közül a DNLE ismert a legkevésbé. Az alattomos szövődmény ritka előfordulása és az alapbetegség kezelésének nehézségei miatt mutatjuk be eseteinket.

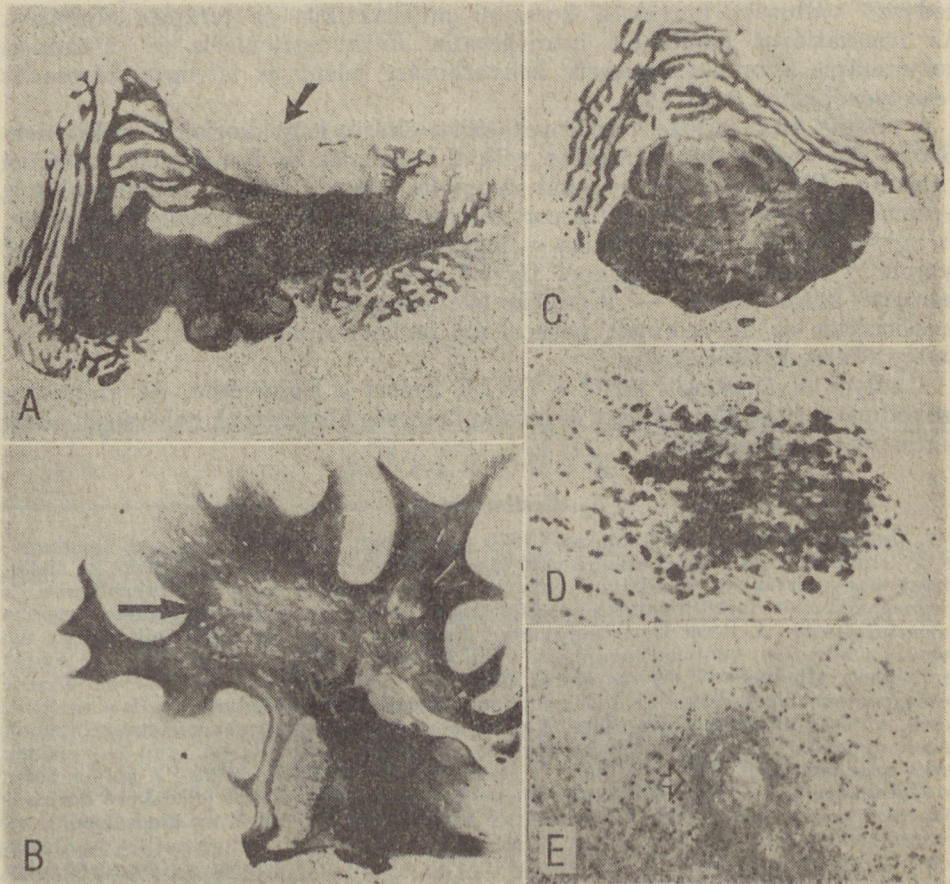
Esetismertetés

1. eset: 3 éves fiú, első alkalommal 1976 áprilisában vette fel kórházunk Csecsemő- és Gyermekosztálya bizonytalanná váló járás, apathia miatt. A klinikai kép, az állást, járást nagymértékben akadályozó ataxia, a bal oldali végtagok hyperkinesise, a megnagyobbodott fejkörfogat és a pangásos papilla—a hátsó scala térfoglaló folyamatát valószínűsítette. A Pécsi Orvostudományi Egyetem Idegsebészeti Klinikáján az áthelyezést követően ventriculographiát, majd műtétet végeztek. A műtét során extracerebellaris elhelyezkedésű, mandarin nagyságú daganatot távolítottak el. Liqueur passago-zavar miatt Pudenz-Heyer ventriculo-atrialis shunt behelyezésére is sor került, amely a beteg haláláig jól vezetett. A daganatot szövettanilag neurofibrosarcomának vélelmezték. Fél évi panaszmentességet követően lázas állapot után a gyermek ismét ataxiássá vált. Egy hét alatt ez járásképtelenségig fokozódott. A súlyos törzs és végtagataxia, a végtagok hypotóniája és az oldalra tekintéskor jelentkező horizontális nystagmus tumor recidivára utalt. Újabb műtét végzésétől az idegsebészek eltekintettek. A beteg kórházunkban BCNU, Vincristin és öt alkalommal — összdózisban 18,8 mg — intrathecalis Methotrexat (MTX) adásában részesült, valamint 60,5 Gy összdózisú telekobalt besugárzást kapott. A kemoterápiás és irradiációs kezelés után járóképessé vált. A kemoterápiás kezelés szakaszokban folytatódott, ismételten ápolta a Csecsemő- és Gyermekosztály. 1977 májusában újra mozgásképtelen lett. Miután a

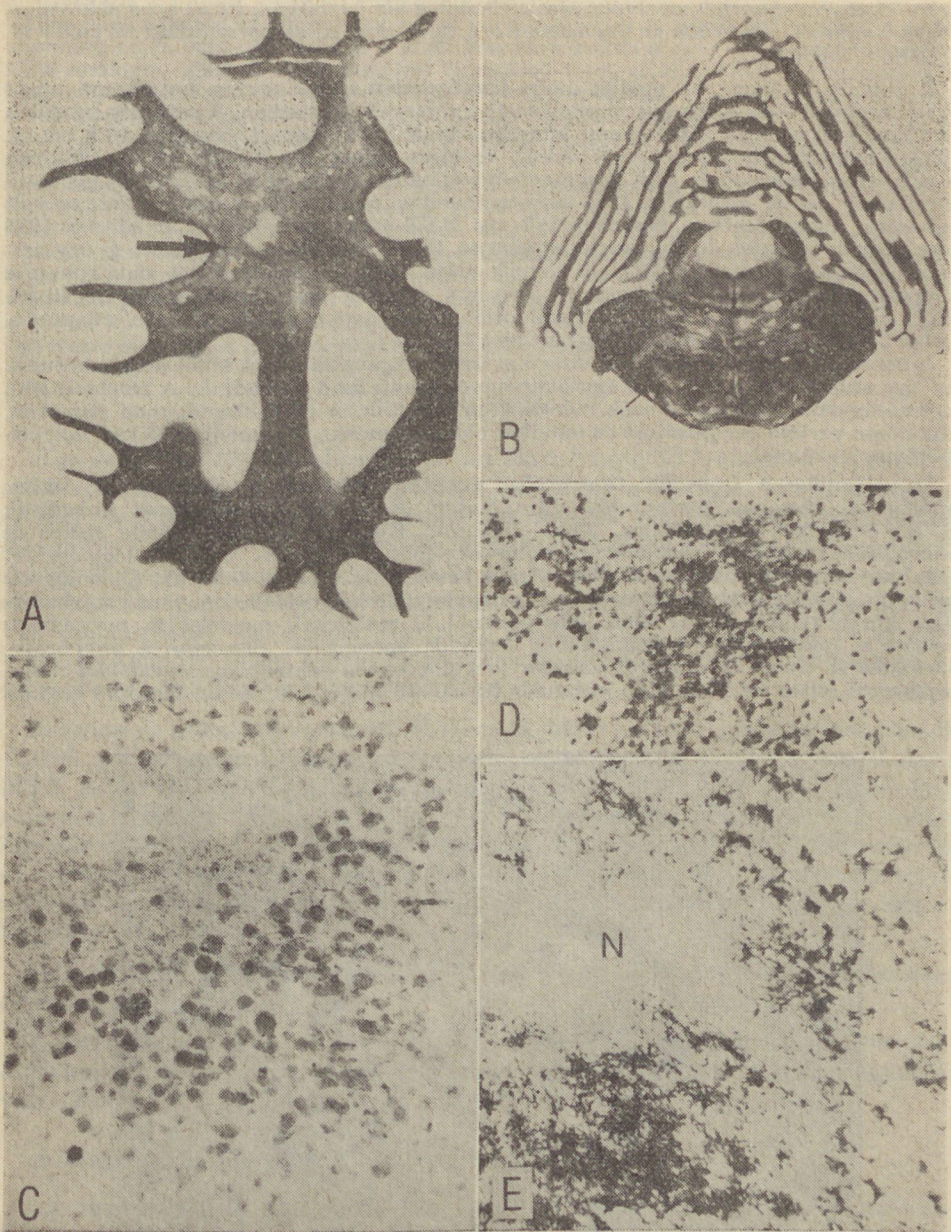
betegség gyógyíthatatlannak látszott, további kemoterápiás kezelés nem történt. Júniusban nyelészavar és epileptikus rohamok miatt, tetraparetikusan nyert utoljára felvételt. Tüdőgyulladás következtében másfél éves kezelés után, négy és fél éves korában halt meg.

Boncoláskor a hátsó scalaban recidiv daganatot nem találtunk. Az agy súlya 1270 g. A kisagy bal oldali, tentorium alatt fekvő tekervényei a műtéti beavatkozás következményeként sorvadtak. Frontális síkú metszslapokon az oldalkamrák, a III. és IV. kamra is tágult. Tumor sehol sem látható. Mindkét oldalon parietalisan a centrum semiovale egyenetlenül szürkésen foltozott, széteső, helyenként lukacsos. Elmosódott rajzolatúnak tűnik a híd bázisa is.

Szövettanilag mindkét oldalon a parietális, frontális és temporális lebenyeket, a törzsdúcokat, mesencephalont, hidat, nyúltvelőt, kisagyat és a gerincvelőt vizsgáltuk. H.E., van Gieson, Scharlach-Hematoxilín, Nissl, Woelcke-féle festés után, illetve rostos és mikroglia impregnációs eljárásokkal. A műtéti területben sorvadt, részben vagy teljesen elpusztult tekervények (1.A. ábra) rostos gliosis, a területet borító lágyagyhártyában neutrális zsírszemcséket és koleszterin kristályokat tartalmazó macrophagok. Tumorrecidiva nem látható. A parietális velőállományban összefolyó, apró, nekrotikus területek (1.B. ábra), elvétve halmazokban duzzadt, elmeszesedett axonok (1.D. ábra), bomló velőshüvelyek és zsírszemcsés sejtek. A foltosan elhalt területekben az érfalak fibrinoid nekrozisa figyelhető meg (1.E. ábra). Perivascularis infiltratio csak néhol látható, itt feltűnően sok a plasmasejt. A nekrotikus területeken



1. ábra. A. Kisagy és nyúltvelő, B. Parietalis lebeny, C. Hid (A, B, és C Woelcke-készítmények), D. és E. Parietalis lebeny, Nissl-féle festés, 40 X.



2. ábra. A. Parieto-occipitalis átmenet, B. Híd, (A. és B. Woelcke-készítmények), C—E. Parietalis lebeny (C. Scharlach-féle festés, 60 \times , D. Gallyas-féle mikrogliaimpregnáció, 50 \times , E. Gallyas-féle rostos gliaimpregnáció, 50 \times , N-nekrózis).

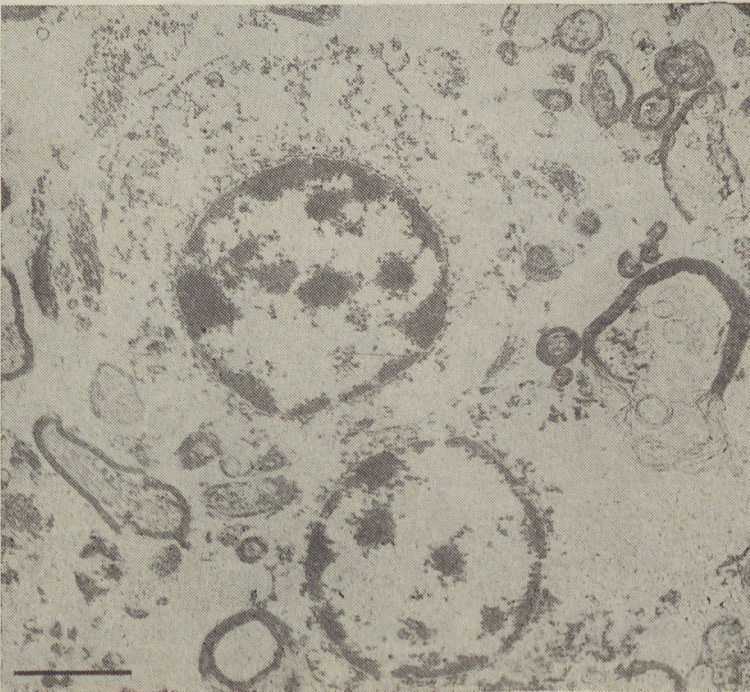
az astroglia is károsodott, a környezetben azonban jelentős az astrocyta a mikroglia szaporulat. A velőállomány pusztulása a legkifejezettebb a parietalis lebeny kamra körüli részein, de egészen a kéregállományig követhető, sőt az U rostok is halványabban festődnek. Megtartott viszont a capsula interna velősrostozata (1.B. ábra). A frontális és temporális lebenyekben is károsodott a velőállomány, de sokkal enyhébb

mértékben. Kifejezettek az elváltozások viszont a híd bázisában, itt az apró nekrotikus gócek hajlamot mutatnak az összeolvadásra és a bázis egész paramedián területét elfoglalják (1.C. ábra).

2. eset: A 12 éves fiú mediastinalis lokalizációjú non-Hodgkin lymphoma miatt 1980 decemberében Wollner-protokoll szerint részesült kezelésben. A betegség kezdetén profilaktikus céllal öt alkalommal intrathecalis MTX-ot kapott, összesen 40,5 mg-ot. 1982 szeptemberében herében kialakult recidiva miatt állt kezelés alatt. 1983-ban súlyos víruspneumóniája gépi lélegeztetést tett szükségessé. 1983 májusában generalizált herpes zoster zajlott le. 1983 szeptemberében meningeális recidiva miatt szorult kezelésre, intrathecalisan összesen 315 mg MTX-ot kapott. Kobalt irradiatio 1983 decemberétől történt, 30 Gy összdózist kapott. 1984 januárjában feltehetően gyógyszerhatás okozta cholostasis miatt állt kezelés alatt. 1984 júliusában 3 hét alatt rohamos állapotrosszabbodás következett be, motoros aphasia, ataxia, zavartság lépett fel, majd comatosussá vált. BCNU és antibioticum már nem tudott változtatni állapotán. 4 éves kezelés után 16 éves korában halt meg (1. ábra).

A boncolás, majd a szövettani vizsgálat során daganatszövetet sehol nem találtunk. Az agy súlya 1220 g volt. Az agytekevények frontálisan sorvadtak. A frontális síkú metszésekkel az oldalkamrák mérsékelten tágultak. A fehérállományban elszórtan, különösen parieto-occipitalisan és mindkét oldalon lencsényi- borsónyi szürkés, lágyultnak látszó területek.

Szövettanilag a frontális, temporális, parietális lebenyeket, tözsdúcokat, hidat, nyúltvelőt, kisagyat, gerincevelőt, dura matert és a nervus ischiadicust vizsgáltuk H.-E., Scharlach-Hematoxilín, Nissl, Woelcke, Kossa-festés, Gallyas-féle rostos és mikrogliaimpregnáció, valamint Bielschowsky-féle impregnáció után. A lágyagyhártyákban mérsékelt fibrosist, elvéve fokális bevézések nyomait találtuk, a meningosis gyógyult. A velőhüvelykészítményeken a nagyagyféltekék velőállományának szerkezete csak közvetlenül a kéreg alatt elhelyezkedő U rostoknak megfelelően megtartott, másutt a velőállomány halványabban festődik, spongiosus. Elszórtan a temporális, parietális és frontális velőállományban és különösen a centrum semiovaléban molyrágásszerű foltos velőállomány-pusztulás figyelhető meg (2.A. ábra). Hasonló elválto-



3. ábra. Elektronmikroszkópos felvétel. Oligodendroglia sejtek a nekrotikus területben.

zás látható a hídból készült velőshüvely képeken is, ahol gombostűfejnyi, kölesnyi területeken a bázisban és helyenként a tegmentumban is góccokban pusztul a velőállomány (2.B. ábra). A Nissl és a H-E. készítményeken ezeken a területeken helyenként részleges, máshol teljes nekrozis figyelhető meg, az utóbbinál a glia elemek is károsodtak. A nekrotikus területekben az axonok duzzadtak, a velőshüvelyek bomlanak, a zsírkészítményeken helyenként az elhalások területén zsíros lebomlás látható (2.C. ábra). A nekrotikus területeket kivéve a velőállományban mindenütt igen kifejezett a gliaszaporulat (mikroglia (2.D. ábra), rostos glia (2.E. ábra.)). Perivascularis gyulladás nem látható. Nem található tumor sehol az idegrendszerben. A szürkeállományban a cerebralis hypoxiára utaló eltéréseken kívül egyéb elváltozás nem található. A velőállományban helyenként az érfalaknak megfelelően fibrinoid nekrozis alakult ki, thrombusképződés nélkül. Szubmikroszkópiusan a parietális velőállomány mintáiban a kis nekrotikus góccok széli zónájában oligodendroglia sejtekben human polyomavirus replikáció jelei nem láthatók (3. ábra). Ugyanitt nagy számú axon spheroid található, amelyek szerkezete reaktív és degeneratív elváltozásokra utal. A nekrotikus területekben rostos astrocyták és törmelékét phagocytáló mononuclearis elemek vannak.

Megbeszélés

Kay és mtsai [12] 1972-ben hét olyan akut lymphoid leukémiás gyermekről számoltak be, akiknél demenciát láttak kifejlődni neurológiai kórjelek, ataxia, tremor, epilepsziás rohamok kíséretében. A betegek előzőleg meningeális leukémiá miatt hosszú ideig intravénás és intrathecalis MTX kezelésben részesültek. Az egyik gyermek comatosussá vált és meghalt. A sectionál többszörös fokális nekrozisokat („infarctusokat”) találtak a temporális és a parietális lebeny velőállományában az érfalak fibrinoid nekrozisával, gyulladásos betegségre vagy leukémiára utaló szöveti elváltozások nélkül. A talált eltérésekért az intenzív cytostatikus terápiát tették felelőssé.

Bresnan és mtsai [4] valamint *Shapiro* és mtsai [23] malignus agydaganatok (hátsó scala tumorok) miatt intravénás, intrathecalis és intraventricularis MTX adásával és cranialis irradiációval (36—60 Gy) kezelt gyermekekről számoltak be. Hasonlóan *Kay* és mtsai eseteihez a periventricularis fehérállományban coagulatio nekrozist találtak, az érfalak fibrinoid nekrozisával és intravascularis thrombusképződéssel. Az elváltozást a MTX toxikus mennyiségének transependymalis penetrációjával és absorptiójával hozták összefüggésbe.

Hasonló eseteket ismertettek később *Price* és mtsai [20], valamint *Rubinstein* és mtsai [22].

A iatrogen szövődményt többféleképpen nevezték, (Methotrexat encephalopathia, subacut leucoencephalopathia) meghonosodottá a DNLE megjelölés vált. (Zavaró, hogy a Leigh-féle encephalopathiára is használatos.)

A betegség klinikai jellemzői:

Az agydaganatokban (elsősorban gyermekkorban, hátsó scala medulloblastomáknál) és a leukémiás — lymphomás megbetegedésekben alkalmazott *systemás és intrathecalis MTX adására és az irradiatio hatására az alapbetegség visszaszorul vagy meggyógyul.*

A kezelés után 3—15 hónappal [11] de néha még később [18] recidiva látszatát keltő neurológiai kórjelek (ataxia, tremor, para- vagy tetraparesis, spasticitas) jelennek meg, epilepsziás rohamok lépnek fel és demencia fejlődik ki. A folyamat feltartóztathatatlannal progrediál, a comatosus beteg rendszerint tüdőgyulladás miatt hal meg, a neurológiai kórjelek megjelenésétől számítva 1—7 hónapon belül. A progresszió különíti el az úgynevezett transiens encephalopathiától, amely

ugyancsak hónapokkal jelentkeznek a kezelés után lethargiával, anorexiával, hányingerrel, fejfájással és esetleg intracranialis nyomásemelkedéssel, ez a szövődmény azonban napokon, vagy heteken belül reverzibilis [11].

A *liquor osszfehérje* tartalma rendszerint enyhe fokban megemelkedik. CT felvételeken *periventricularis hypodensitas* jelenik meg, kezdetben a frontális és az occipitális szarvak körül, később a kamrarendszer egész hosszában [11, 26].

A betegség neuropatológiai jellemzői:

Többszörös *gócokban* coagulatio nekrosis fejlődik ki a velóállományban. Az elváltozás szabad szemmel is látható a centrum semiovaleban, a kitégült kamra környezetében és többé kevésbé szimmetrikus. A multifokális nekrosis és demyelinatio kiterjedhet a hídra, a kisagyra és a gerincevelőre is, utóbbiban inkább a corticospinalis pályákra.

A nekrotikus területekben általában hiányzik a gyulladós reakció és a makrophag aktivitás is csak mérsékelt.

A nekrotikus területek demyelinizálódnak, az astrocyták száma csökken, a tengelyfonalak is károsodnak, helyenként kifejezetten duzzadtak, helyenként jellemző képleteket létrehozva el is messzesednek.

Az esetek egy részében az *érfalak fibrinoid nekrosis*a figyelhető meg. Suzuki és mtsai [26] szerint ez a venulákra szorítkozik.

A környező állományban kifejezett *status spongiosus* és mérsékelt *astrocytosis* figyelhető meg. A velóállomány redukálódik, a kamra kitégül.

A jelenlegi álláspont szerint az elváltozások kialakulásáért az irradiatio és a MTX adása egyaránt felelős [5, 11, 26]. Rubinstein és mtsai [22] anyagában 35 Gy-nél nagyobb sugárdózis és intrathecalis MTX adása mellett 45%-ban fejlődött ki DNLE. Price és mtsai [20], 231 kezelt esetből 13-ban látták a DNLE kialakulását, amikor 20 Gy-nél nagyobb dózisú sugárkezelést alkalmaztak és a szisztémás MTX-ot az irradiatio után adták. Szerintük a vér-agy gát károsodása a szövődmény alapja, amely lehetővé teszi a MTX behatolását az agy állományába. Intravénás és intrathecalis MTX adása után (besugárzás nélkül) elvéve találtak csak hasonló patológiai leletet [26].

A MTX adása önmagában egyéb elváltozásokat is okozhat. Ismert az úgynevezett aseptikus vagy kémiai meningitis, amely a gyógyszer intrathecalis adása után reakcióként jön létre és rendszerint 24 óra alatt reverzibilis [11]. Ritkán eosinophilsejtes meningitis keletkezhet, amely valószínűleg immunológiai reakció következménye [6]. Súlyos szövődmény az úgynevezett myelodulopathia, amely transitorikus, vagy a gerincevelő nekrosisát okozva permanens para-, vagy tetraparesishez vezethet [15, 11]. Leírtak azonban a MTX intrathecalis adása után néhány percen belül kialakuló anaphylaxiás shockot is, amely a beteg halálát okozta [7].

A sugárkezelés következtében kialakuló idegrendszeri károsodások ismertek. A tünetek itt is hónapok vagy évek múlva jelentkeznek. A szöveti elváltozások lényegében megegyeznek a DNLE-ban láthatókkal [8, 16, 17]. A különbség elsősorban a lokalizációban nyilvánul meg. Az elváltozás DNLE-ban periventricularis és szimmetrikus. Olyan durva cystás defektusok, amelyek sugárkárosodások után keletkezhetnek [11] DNLE-ban nem ismertek. Egyes vélemények szerint [8] az agy az 50–55 Gy irradiatiót is tolerálja, mások szerint agykárosodás már 28 Gy irradiatio után is bekövetkezhet [18]. Jellingner [11] szerint sugárkárosodás nem keletkezik 18–25 Gy alatt, ha nem kombinálják kemoterápiával.

GRANDAXIN[®]



GRANDAXIN®

tabletta

anxiolyticum

HATÓANYAG

50 mg tofisolopamum tablettánként.

JAVALLAT

Feszültséggel, vegetatív zavarokkal, enyhe anxietással járó betegségek, azon neurózisok, amelyeket az előbbieket melllett indítékhiány, fáradtság, reaktív depresszió, apátiás, inaktív állapotok jellemznek. Pseudoanginás fájdalom tüneti, adjuváns kezelése.

Alkoholelvonási szindróma, predeliriózus, deliriózus állapotok vegetatív és izgalmi tünetei.

Az izomrelaxáns hatás hiánya miatt olyan kórképekben is alkalmazható, amelyekben az izomrelaxáció kontraindikált vagy nemkívánatos (myasthenia gravis, myopathiák, neurogén izomatrófiák).

ELLENJAVALLAT

Eddig nem ismeretes. Bár teratogén hatást nem észleltek, alkalmazása a terhesség első harmadában nem ajánlatos.

ADAGOLÁS

Felnőtteknek: általában naponta 1—3-szor 1—2 tabl. (50—300 mg/die).

MELLÉKHATÁSOK

Gasztrointesztinális panaszok, bőrvizketés, exanthema. Túlzott élnétség és aktivitás, esetleg feszültség, ingerlékenység, ami a dózis csökkentésekor vagy a gyógyszer elhagyásakor megszűnik. Nagyobb esti adag után elalvási zavar.

FIGYELMEZTETÉS

Bőrkiütések jelentkezésekor a kezelést meg kell szakítani! Alkalmazása fokozott elővigyázatosságot igényel; főleg járművezetők, magasban vagy veszélyes gépen dolgozók csak az orvos által, az egyéni érzékenységnek megfelelően előírt adagban szedhetik.

MEGJEGYZÉS

✕ Csak vényre adható ki. Az orvos rendelkezése szerint — egy vagy két alkalommal — ismételhető.

CSOMAGOLÁS

20 tabl. 4,— Ft.



GYÓGYSZERGYÁR,
BUDAPEST

A DNLE alapvető oka az irradiatio, amelynek következtében károsodik a vér-agy gát, a liquor-agy gát és az ependyma is [5]. Ennek következtében a MTX intrathecalis és intravénás adása után toxikus mennyiség juthat át az agy állományába. Kombinált kezelés mellett 20 Gy után már számíthatunk arra, hogy ilyen szövödmény fellép. Feltételezhető, hogy a károsodást tovább fokozza, hogy a bejutott MTX esékennyé teszi az idegszövetet a sugárkárosodásra, így circulus vitiosus keletkezik. Mindezek miatt nem ajánlott a MTX adása az irradiatio után, sőt egyidejűleg sem [13]. Eseteink klinikai lefolyásukban és neuropatológiai eltéréseikben is megfelelnek a DNLE-ra jellemző képnek. Az esetek figyelmeztetnek arra, hogy nagyobb sugárdózisok esetén ezzel a szövödménnyel számolnunk kell. A recidiva elkülönítésére a CT vizsgálatot kell igénybe vennünk. (Eseteink észlelése idején erre még nem volt lehetőségünk). A betegséget el kell különítenünk a kemoterápia okozta másodlagos immundeficiencia szindrómában időnként kialakuló — a papova vírusok által okozott — progresszív multifokális leukoencephalopathiától, amely klinikailag hasonló lefolyású. Ennél a gyulladásos megbetegedésre utaló liquoreltérés nincs mindig jelen [18], az EEG lelet nem specifikus, az elkülönítés nehéz. A neuropatológiai kép is hasonló. A velőállomány pusztulását azonban kifejezett oligodendroglia szaporulat kíséri. Az oligodendroglia-sejtekben és a bizarr, tumorszerű astrocytákban virionokból álló zárványokat találnak. Esetünkben az elvégzett elektronmikroszkópos vizsgálat ezt a kórképet kizárta.

A DNLE gyógyíthatatlan szövödmény, csak megelőzni lehet, a gyógyításhoz használt agresszív gyógyszerek és a sugárzás hatásos, de még nem neurotoxikus kombinációjának óvatos alkalmazásával.

Összefoglalás

A szerzők disszeminált nekrotizáló leukoencephalopathia két, boncolás során kórismézett esetét ismertetik. A ritka, irreverzibilis cerebralis károsodás Methotrexat kezeléssel kombinált cranialis besugárzás következménye. Betegeiket hátsó scala daganat, illetve malignus lymphoma meningealis recidivája miatt kezelték. Az alkalmazott terápia hatására az alapbetegség meggyógyult, a betegek azonban a kiterjedt iatrogen idegrendszeri károsodás miatt meghaltak. Áttekintik az alattomos szövödmény klinikai és neuropatológiai jellemzőit és foglalkoznak a megelőzés kérdésével.

I R O D A L O M: 1. *Abelson, H.T.*: Methotrexate and Central Nervous System Toxicity, *Cancer Treat. Rep.* 62, 1999 (1978). — 2. *Back, E.H.*: Death After intrathecal Methotrexate. *Lancet* 2, 1005 (1969). — 3. *Berlit, P.*: Die lumbale Strahlenmyelopathie. *Nervenarzt* 56, 206 (1985). — 4. *Bresnan, M.P.* és mtsai: Leucoencephalopathy Following combined irradiation and intraventricular MTX therapy of brain tumors in childhood. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 97, 204 (1972). — 5. *Budka, H.*: Pathology of encephalopathies induced by treatment of prophylaxis of neoplastic lesions of the nervous system. In: *Treatment of neoplastic lesions of the nervous system*. Edited by J. Holdebrand and D. Gangji. Pergamon Press Oxford and New York 45—50 (1982). — 6. *Budka, H.* és mtsai: Intermittent meningitic reaction with severe basophilia and eosinophilia in CNS leukaemia. *J. Neurol. Sci.* 28, 459 (1976). — 7. *Geiser, C.F.* és mtsai: Adverse Effects of intrathecal Methotrexate in Children with Acute Leukaemia in Remission. *Blood* 45, 189 (1975). — 8. *Gherardi, R.*, és mtsai: Radionecrose iatrogene du système nerveux central etude anatomo-clinique de 13 cas. *Journal de Médecine Légale-Droit Médical* 27, 147 (1984). — 9. *Hendin, B.* és mtsai: Parenchymatous degeneration of the central nervous system in childhood leukaemia. *Cancer* 33, 468 (1974). — 10. *Hülse, R.*: Symptomatische und Therapie von Strahlenreaktionen im Kopf-

Hals-Bereich. Z. Laryngologie-Rhinologie-Otologie 50, 133 (1971). — 11. Jellinger, K.: Pathologic effects of Chemotherapy. In: Oncology of the Nervous System (edited by M.D. Walker) Mertinus Nijhoff Publishers, Boston 285—340 (1983). — 12. Kay, H.M. és mtsai: Encephalopathy in Acute Leukaemia Associated with Methotrexate Therapy. Arch. Dis. Child. 47, 344 (1972). — 13. Krauseneck, P.: Intrathecal cytostatic treatment of leptomeningeal metastases. 14th International Cancer Congress- Budapest, Abstracts, Vol. 1. Akadémiai Kiadó 255 old. 1986. — 14. Liegl, O. és mtsai: Spätfolgen einer Strahlenerüberdosis am Hals durch doppelseitigen Verschluss der grossen Halsschlagadern. Akt. Neurol. 2, 251 (1975). 15. Meadows, A.T., Evans, A.E.: Effects of Chemotherapy on the Central Nervous System. Cancer 37, 1079 (1976). — 16. Merchut, M.P. és mtsai: Long survival of primary cerebral lymphoma with progressive radiation necrosis. Neurology 35, 552 (1985). — 17. Mocquard, Y. és mtsai: Complications nerveuses centrales de la radiothérapie. Sem. Hosp. Paris 61, 1800 (1985). — 18. Mumenthaler, M.: Neurologie, Thieme Verlag Stuttgart 157 és 259 old. (1986). — 19. Ojeda, V.J.: Necrotizing leucoencephalopathy associated with intrathecal (intraventricular) Methotrexate therapy. Med. J. Aust. 2, 289 (1982). — 20. Price, R.A., Jamieson, P.A.: The Central Nervous system in Childhood leukaemia, Cancer 35, 306 (1975). — 21. Ramaekers, L.H. J., Theunissen, P.M.: Neurotoxiciteit van intratheaal Methotrexaat? Maandschr. Kindergeneesk 49, 306 (1972). — 22. Rubinstein, L.J. és mtsai: Disseminated necrotizing leucoencephalopathy: a complication of treated Central Nervous System leukaemia and lymphoma, Cancer 35, 291 (1975). — 23. Shapiro, W.R. és mtsai: Necrotizing Encephalopathy Following Intraventricular Instillation of Methotrexate. Arch. Neurol. 28, 96 (1973). — 24. Skullerud, K, Halvorsen, K.: Encephalomyelopathy following intrathecal Methotrexate treatment in child with acute leukaemia. Cancer 42, 1211 (1978). — 25. Soffiatti, R. és mtsai: Delayed adverse effects after irradiation of gliomas: clinicopathological analysis. J. Neurooncol. 3, 187 (1985). — 26. Suzuki, K. és mtsai: Vascular Changes of Methotrexate related Disseminated Necrotizing Leucoencephalopathy. Acta Neuropathol. (Berl.) 65, 145 (1984).

F. Garzuly, F. Brittig, Éva Gyenes, P. Masát and S. Tóth: *Clinical and Pathological Characteristics of Disseminated Necrotizing Leukoencephalopathy („Methotrexate Encephalopathy“)*

Two cases of disseminated necrotizing leucoencephalopathy which were diagnosed at autopsy are described. The rare disease characterized by irreversible cerebral damages developed as a consequence of the combined application of methotrexate treatment and cranial irradiation. One patient was treated for tumour of the posterior scala, while the other received the treatment for meningeal relapse of malignant lymphoma. In both cases the therapy administered resulted in cure of the basic disease; both patients, however, died of wide-spread cerebral damages of iatrogenic origin. The clinical and neuropathological characteristics of this sneaking complication are discussed and the possibilities of prevention are dealt with.

Helyreigazítás

1988 januári számunkban Horányi Béla professzorról írott megemlékezésről a szerző neve lemaradt. A megemlékezést a tanszéki utód, Dr. Csanda Endre készítette.

Pszichofarmakonok mellékhatásait követő 2 skála ismertetése (DOTES és TWISS)

BITTER ISTVÁN DR.

Közlésre érkezett 1987. június. 2.

Klinikánkon 1981 óta folyamatosan használjuk a National Insitut of Mental Health-ben kidolgozott DOTES (Dosage Record and Treatment Emergent Symptom Scale) és TWISS (Treatment Emergent Symptoms Scale-Write-in) [4]. Technikai okokból (az eredeti skálákat rögtön számítógépes feldolgozásra alakították ki) a skálák német változatait [3] fordítottuk magyarra.

Gyógyszerek mellékhatásainak vizsgálatakor előnyös, ha strukturált skálákat használunk, nemcsak a beteg által említett panaszokat rögzítjük: így megbízhatóbb képet kapunk a vizsgált szer mellékhatásairól [6]. A pszichofarmakonok mellékhatásainak mérésére problématerületenként (pl. extrapyramidális mellékhatások) számos speciális skálát dolgoztak ki, azonban a mellékhatások összességének megítélésre kevés jó skála van forgalomban. Ezek közül a mi választásunk azért esett a DOTES és az azt kiegészítő TWISS skálákra, mert a gyógyszer adagolását, a fellépő mellékhatások jellegét, intenzitását, a mellékhatások összefüggését az adagolt gyógyszerrel, a mellékhatások fellépésekor foganatosított intézkedéseket rendkívül világosan és áttekinthetően rögzítik, használatuk egyszerű és nemzetközileg a legelterjedtebb skálák közé tartoznak. Tehát az e skálákkal végzett vizsgálatok eredményei külföldi lapokban is közölhetőek, ill. az ott megjelent közlemények adatai a hazaiakkal jól összehasonlíthatóak.

A skálákat mellékletként teljes terjedelmükben közöljük, így azok részletes ismertetésétől eltekintünk. Látható, hogy a DOTES adagolási és mellékhatás skála minden tétele pontosan definiált, a TWISS mellékhatásokat feljegyző

TWISS-skála (Treatment Emergent Symptoms Scale-Write-in) mellékhatástfeljegyző skála

A beteg neve :
A vizsgáló neve :
Megjegyzés :

Dátum :

Bevezetés

Ezt a skálát a DOTES skálával együtt kell használni. Minden mellékhatást, ami nem szerepel a DOTES skálában, ebbe kell beleírni. Az időtartam, amire a becslés vonatkozik, egyezzen meg a DOTES szempontjából releváns becslési időszakkal.

A mellékhatások minden tünetét éppúgy, mint a DOTES-nél, 3 kategória szerint becsüljün meg:

1. A tünetek intenzitása
2. A tünetek összefüggése a vizsgált gyógyszerrel
3. A mellékhatás fellépése következtében foganatosított intézkedés.

További részletek ld. a kitöltési útmutatóban.

Kérjük, minden mellékhatást jelző tünettől mindhárom kategóriát becsülje meg!
Csak a legjellemzőbb számot jelölje meg kereszttel!

TÜNETEK	KÓD	INTENZITÁS	ÖSSZEFÜGGÉS					FOGANATOSÍTOTT INTÉZKEDÉS									
			enyhe	közepes	súlyos	nincs	kevésbé valószínű	lehetőséges	valószínű	biztos	nincs	a beteg intenzív figy.	a vizsg. szer ellengyógysz.	a vizsg. szer adag vált.	3+4	a vizsg. szer átmeneti elh.	a vizsg. szer leállítása
1. Tünet: jegyzetek			1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7
2. Tünet: jegyzetek			1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7
3. Tünet: jegyzetek			1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7
4. Tünet: jegyzetek			1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7
5. Tünet: jegyzetek			1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7

Kérjük, ellenőrizze, hogy minden tünetnél az összes kategóriában elvégezte a becslést!

Útmutató a TWISS skála kitöltéséhez

A tünet intenzitási fokának, a vizsgált gyógyszerrel való összefüggésének és a foganosított intézkedésnek a becslésekor vegyük figyelembe a következő meghatározásokat!

Intenzitás

Becslése általában a következő:

- 1 = enyhe- a tünet a beteg normális funkcióit nem korlátozza (a kezelés előtti funkcionális szint értendő ezalatt). A beteg a tünetet kellemetlennek (terhesnek) tartja.
- 2 = közepes- a tünet bizonyos mértékig korlátozza a beteg funkcióit, de egészségét nem veszélyezteti. Kellemetlen és/vagy kínos a beteg számára.
- 3 = súlyos- a tünet egyértelműen az egészség veszélyeztetettségét jelzi. A beteg funkciói, képességei egyaránt károsodnak.

Összefüggés

Annak a valószínűségi foknak a megítélése, hogy mennyire függ össze a vizsgált gyógyszerrel az észlelt tünet. A becslés öt fokozatú skálán történik.

- 1 = nincs- nincsen összefüggés a vizsgált gyógyszer és az észlelt tünet között
- 2 = kevésbé valószínű — kevesebb, mint 10 % valószínű összefüggés
- 3 = lehetséges- a valószínűség 10—50 % közötti
- 4 = valószínű- a valószínűség 50—90 % közötti
- 5 = biztos- több, mint 90 % a valószínűsége annak, hogy a vizsgált szer és az észlelt tünet között összefüggés van.

Foganosított intézkedés

Azokra az intézkedésekre vonatkozik, amelyeket a fellépő mellékhatások miatt tettek. Csak egy, a leghatásosabb intézkedés jelölendő meg. Emellett lehetséges, hogy kevésbé hatékony intézkedések is történtek.

DOTES (Dosage Record and Treatment Emergent Symptom Scale) adagolási és mellékhatás skála

A beteg neve :
 A vizsgáló neve :
 Megjegyzés :

dátum :

Bevezetés

Kérjük, hogy mindig csak a jellemző szám(ok)at jelölje kereszttel, ill. jelölje a szükséges adatokat a kijelölt helyekre. Kérjük, minden kijelentésre válaszoljon!

1. A skála kitöltését indokolja :

A fejlécen kitöltött dátum napján az adagolást :
 (csak egy számot jelöljön kereszttel)

Elkezdődött (1. adag)	01
Változott (ld. a vizsgálati tervet)	02
Változott hatástalanság miatt	03
Változott a mellékhatások miatt	04
Változott az adagolás kialakítása végett	05
Átmenetileg szünetel	06
Ismét elkezdődött, átmeneti megszakítás után	07
A gyógyszerelés változtatása crossover vizsgálatban	08
Nem változott, de mellékhatás lépett fel	10
A 4. és 5. pontok tervszerű kitöltése	11

DOTES/2.

2. A napi összadag

- a) Az utolsó becslési időponttól a fent jelzett kitöltési dátumig adag mg-ban:
 a kapszulák, tabletták, v. injekciók száma :
 b) A fent jelzett kitöltési dátumtól a következő becslési időpontig adag mg-ban :
 a kapszulák, tabletták, v. injekciók száma :

3. A gyógyszer rendelése

a) adagolása

5 × nóponta vagy többször	01
4 × naponta	02
3 × naponta	03
2 × naponta	04
1 × naponta (nem este)	05
1 × naponta (este)	06
minden második nap	07
1 × hetente	08
minden 14 napban	10
1 × havonta	11
b) az egész adag felosztása napi adagolásra	
egyenlő részek	1
egyenlőtlen részek	2
nem találó	3

skála strukturája pedig teljesen azonos a DOTES skáláéval, azonban arra ad lehetőséget, hogy azokat az esetlegesen jelentkező mellékhatásokat is feljegyezzük, melyeket a vizsgált személy jelez, de nem szerepelnek a DOTES skála mellékhatásokat feltüntető részében. A DOTES és TWISS skálákat tehát *együtt kell használni*, egymást kiegészítik.

A skálák tetszőleges időpontokban alkalmazhatók, de mindenképpen kitöltendők a vizsgálat kezdetekor és befejezésekor, valamint a gyógyszer

4. Mellékhatások (CIPS szerint)

Az utolsó adagolás óta (azaz az utolsó becslés óta) felléptek-e valamilyen jelentős testi jelek vagy tünetek?

Az első kitöltés alkalmával csak a tünetek jelölendők.

Kérjük, hogy csak egy számot jelöljön keresztrel!

<i>nincsenek</i> : ha nincsenek és minden tünetet megvizsgáltunk, akkor további válaszadás nem szükséges	1
<i>igen, vannak</i> : csak az előre nyomtatott tünetek vannak, de nincsenek írással kitöltendő mellékhatások	2
<i>igen, vannak</i> : csak írással kitöltendő mellékhatások vannak. (Kérjük, válaszoljon a 6. tételre, utána térjen át a TWISS skálára!)	3
<i>igen, vannak</i> : mind előre nyomtatott, mind írással kitöltendő tünetek vannak	4

5. Mellékhatások tünetlistája

Bevezetés

Minden észlelt mellékhatás tünet esetén három becslés szükséges, a tünet intenzitása, a tünet összefüggése a gyógyszerrel, és a fogatosított intézkedés, mint a tünet jelenlétének következménye (minden mellékhatás tünet, amely nem szerepel a DOTES-skálában, azt a TWISS-skálába írjuk be.)

adagolásának változtatásakor. A skála bármely betegcsoport vizsgálatában hasznosítható. A skálák kitöltése gyakorlott vizsgáló számára kb. 1 percet vesz igénybe az elvégzett betegvizsgálat után.

A tételek meghatározása néha a hazai gyakorlattól eltérő (pl. alvászavar vagy az obstipáció megítélése), ez azonban nem okoz problémát a skála használatakor.

Tapasztalataink szerint a skála 2 pontja okoz problémát szkizofrén betegek neuroleptikus vizsgálatokor: a „depressziós hangulat” és a „csökkent motoros aktivitás”. Anélkül, hogy a kérdést részletesen tárgyalnánk (utalunk korábbi közleményeinkre: [1, 2] röviden összefoglaljuk, hogy a szkizofréneknél fellépő depressziós szindrómák, a pszichomotoros gátoltság és apátiás állapotok eredete, differenciál diagnózisa és kezelése még ma is irodalmi viták tárgya. A neuroleptikumok által okozott hipokinézist gyakran véleményezik a vizsgálok tévesen depressziónak. A neuroleptikus kezelésben részesülő szkizofrének pszichomotoros gátoltságának lehet az előrehaladó negatív tünetképzés („defektus”) is az oka [5]. A skála ugyanakkor nem nyújt lehetőséget arra, hogy a „Neurológiai” tünetek között jelezzük a hipokinézist. Egy pszichomotoros nyugtalanság miatt kezelt betegnél fellépő Parkinson szindróma hipokinézist tehát DOTES skálával nem tudjuk rögzíteni vagy csak olyan ellentmondásos módon, hogy a „fokozott motoros aktivitás” tételt is jelöljük. E nehézségeket tapasztalunk szerint a következő módon lehet megoldani: 1, Szkizofrének vizsgálatokor a depressziós tünetek mérésére külön skálákat használunk. Mi legmegbízhatóbbnak az orvos vagy pszichológus által kitöltendő Hamilton depressziós skálát és a paciens által kitöltendő Zerssen-féle paranoid-depressziós skálát (közlése folyamatban) találtuk. A Zung skála validitása ismételt vizsgálatok során olyan gyenge volt, hogy alkalmazását egyre kevésbé tudjuk tanácsolni. 2. A „hipokinézis” tételt vegyük fel a TWISS skálába automatikusan neuroleptikumok vizsgálatokor; íráspróbával ellenőrzött kezelések esetén a TWISS skálába kerül a „mikrográfia” vagy „finom motoros tünetek” [5] is.

TÜNETEK	INTENZITÁS ÖSSZEFÜGGÉS										FOGANATOSÍTOTT INTÉZKEDÉS					
	enyhe	közepes	súlyos	nincs	kevésbé valószínű	lehetőséges	valószínű	biztos	nincs	a beteg intenzív figyelése	a vizsgált szer	ellenanyagszere	a vizsgált szer adagjának vált.	3+4	a vizsgált szer átmeneti elhagyása	a vizsgált szer adagolásának leállítása
a) Viselkedés																
Toxikus zavartság	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Izgalmi állapot (agitáció)	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Depressziós hangulat	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Fokozott motoros aktivitás	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Csökkenett motoros aktivitás	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Alvászavar	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Aluszókonyság (somnia)lencia)	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
b) Neurológiai																
Rigor	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Tremor	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Disztóniás tünetek	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Akathisia (a beteg képtelen ülni, „nyüzsgő” motorium)	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Késői diszkinézia	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
c) Vegetatív																
Szájszárazság	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Nehezített orrlégzés	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Homályos látás	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Obstipáció	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Fokozott nyálfolyás	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Izzadás	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Hányinger/hányás	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Diarrhoea	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
d) Kardiovaszkuláris																
Hipotónia	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Ájulás/szédülésérzés	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Tachikardia	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Hipertónia	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Kóros EKG	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
e) Egyéb																
Dermatológiai tünetek	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Súlygyarapodás	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Anorexia/étvágytalanság	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	
Fejfájások	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	

A DOTES és a TWISS skálák gyorsan kitölthetőek, megbízhatóan jelzik a vizsgált pszichofarmakon mellékhatásait, ezért az itt közölt magyar változat használatát tanácsoljuk.

DOTES/5.

6. A mellékhatások globális megítélése

(a kezelés előtt nem kell kitölteni)

a) Az orvos véleménye szerint mennyire zavaróak a mellékhatások ugyanezen vizsgálat más betegeinek mellékhatásaihoz képest?

egyáltalán nem	1
nagyon kicsit	2
mérsékelten	3
jelentősen	4
nem megítélhető	5

b) Mennyire szenved a beteg szubjektívan, kimondva, vagy feltehetően a mellékhatásoktól, összehasonlítva ugyanezen vizsgálat más betegeivel?

egyáltalán nem	1
nagyon kicsit	2
mérsékelten	3
jelentősen	4
nem megítélhető	5

Kérjük, ellenőrizze, hogy minden szükséges adatot közölt-e, illetve minden számot helyesen jelölt-e meg kereszttel!

DOTES/6.

Útmutató a DOTES-skála kitöltéséhez

2. tétel: napi össz-adag

Az adagolás ismertetése a jelenleg megadott dátumtól kezdődő adagolásra vonatkozik, nem az eddigire. Kombinált készítmények esetén az egyes komponenseket külön kell feltüntetni.

Duplávalak vizsgálatok esetén az adag helyett a kapszulák, ill. tabletták, inj. számát adjuk meg.

5. tétel: mellékhatások tünetlistája

Csak azoknál a tüneteknél szükséges jelölést alkalmaznunk, amelyek felléptek, a mellékhatások hiányát nem kell az adott tünetnél jelölni.

A tünet intenzitási fokának, a vizsgált gyógyszerrel való összefüggésének, és a fogantatott intézkedésnek becslésekor vegyük figyelembe a köv. meghatározásokat!

Intenzitás

Becslése általában a következő:

1 = enyhe- a tünet a beteg normális funkcionális szintjét nem korlátozza (a kezelés előtti funkcionális szintet₁)

A beteg a tünetet kellemetlennek (terhesnek) tartja

2 = közepes- a tünet bizonyos mértékig korlátozza a beteg funkcióit, de nem veszélyezteti egészségét. Kellemetlen és/vagy kínos a beteg számára

3 = súlyos- a tünet egyértelműen az egészség veszélyeztetettségét jelzi. A beteg funkciói v. képességei egyértelműen károsodnak.

Összefüggés

Annak a valószínűségi foknak a megítélése, hogy mennyire függ össze a vizsgált gyógyszerrel az észlelt tünet. A becslés öt fokozatú:

1 = nincs- nincs összefüggés a vizsgált gyógyszer és az észlelt tünet között.

2 = kevésbé valószínű—kevesebb, mint 10% a valószínűsége annak, hogy az észlelt tünet és a vizsgált gyógyszer között összefüggés van.

3 = lehetséges- a valószínűség 10 és 50 % között

4 = valószínű- a valószínűség 50 és 90 % között

5 = biztos- több, mint 90 % a valószínűség

DOTES/7.

Fogantatott intézkedés

Azon intézkedésekre vonatkozik, amelyeket a fellépő mellékhatás miatt tettek. Csak egy, a leghatásosabb intézkedés jelölendő meg. Emellett lehetséges, hogy kevésbé hatékony intézkedések is történtek.

Az intenzitás megítélésének kategóriái

5a. tétel: Viselkedés

Zavartság

közepes (2) : átmeneti toxikus zavartság az éjszaka folyamán

súlyos (3) toxikus zavartság nappal is

Izgalmi állapot (agitáció)

enyhe (1) felismerhető félelem és szorongás

közepes (2) felismerhető félelem és szorongás gyakran, (nem állandóan) agitált motoriummal

súlyos (3) felismerhető félelem és szorongás tartósan agitált motoriummal (fel-alá járkálás, kéztördelés stb.)

Depressziós hangulat

enyhe (1) kérdésre depressziós hangulatra panaszkodik

közepes (2) magától beszél a depresszív hangulatról, gyakran sír.

súlyos (3) a depressziós hangulat már a minikából és gesztikulációból felismerhető.

Fokozott motoros aktivitás

enyhe (1) időszakosan, saját maga által is kontrollálható motoros nyugtalanság

közepes (2) tartós, fokozott motoros nyugtalanság, de nem szükségesek ellenintézkedések

súlyos (3) tartósan fokozott motoros nyugtalanság, ami ellenintézkedéseket tesz szükségessé.

Alvászavar

enyhe (1) 2 órával kevesebb alvás a megszokottnál

közepes (2) 3 órával kevesebb alvás a megszokottnál

súlyos (3) 6 órával kevesebb alvás a megszokottnál

Aluszékonyság

enyhe (1) nappal két órát bóbiskol vagy alszik

közepes (2) nappal 2—8 órát bóbiskol vagy alszik

súlyos (3) nappal több, mint 8 órát bóbiskol v. alszik

DOTES/8.

5b. tétel: Neurológiai

Rigor

enyhe (1) éppen felismerhető rigor a nyakban és vállban fogaskeréktünet, egy, vagy mindkét karban enyhe perzisztáló rigor.

közepes (2) közepes rigor nyakban és a vállakban. Rigor jelentkezik, ha a beteg nem vesz be ellene gyógyszert.

súlyos (3) súlyos rigor a nyakban és vállakban, nem szüntethető meg gyógyszerekkel.

Tremor

enyhe (1) végtagok vagy fej tremorja kisebb, mint 2—3 cm

közepes (2) tremor 3—12 cm, de nem állandó és még lehetővé teszi a mozgás bizonyos fokú kontrollját.

súlyos (3) a tremor 12 cm-nél nagyobb, állandó, az étkezés és írás lehetetlen.

Akathisia

enyhe (1) belső nyugtalanság érzése, amit a beteg még kontrollálni tud

közepes (2) a belső nyugtalanság miatt betegnek fel kell állni, jönnie-mennie kell. A beszélgetéseket emiatt nem szakítja meg, munkáját időben elvégzi.

súlyos (3) nem kontrollálható belső nyugtalanság, motoros aktivációhoz vezet, ami a beszélgetéseket és a célirányos munkát lehetetlenné teszi.

5c. tétel: Vegetatív

Szájszárazság

enyhe (1) szubjektívan száraznak talált nyálkahártyák

közepes (2) a vizsgálatkor közepesen száraz nyálkahártyák.

súlyos (3) vizsgálatkor súlyosan száraz nyálkahártyák

Gátolt orrlégzés

enyhe (1) dugult vagy száraz orr érzése

közepes (2) objektíválhatóan (megfigyelés, beszéd, légzés) közepesen akadályozott orrlégzés

súlyos (3) objektíválhatóan (megfigyelés, beszéd, légzés) súlyosan akadályozott orrlégzés

DOTES/9.

Homályos látás

- enyhe (1) a beteg homályos látásra panaszkozik a látásélesség csökkenése nélkül
- közepes (2) a látásélesség zavara
- súlyos (3) a látásélesség, és -motorium korlátozottsága, zavara

Obstipáció

- enyhe (1) 1,5—4 napig
- közepes (2) több, mint 4 napig
- súlyos (3) beöntés szükséges

Fokozott nyáleválasztás

- enyhe (1) enyhén fokozott nyáleválasztás
- közepes (2) fokozott nyáleválasztás, amit a beteg még le tud nyelni
- súlyos (3) nyálfolyás a szájból

Izzadás

- enyhe (1) vagy közepes (2) : gyakoribb izzadás
- súlyos (3) facies oleosa

Hányinger/hányás

- közepes (2) nausea
- súlyos (3) hányás

Diarrhoea

- enyhe (1) napi 2 széklet
- közepes (2) napi 3—5 széklet
- súlyos (3) napi több, mint 5 széklet

5d. tétel: Kardiovaszkuláris

Hipotónia (ülő, v. ágyban fekvő betegnél fekvő helyzetben nyert lelet)

- enyhe (1) a vérnyomás a kezelés kezdeti értékének 1/10-ével alacsonyabb
- közepes (2) a vérnyomás a kezelés kezdeti értékénél 2/10-el alacsonyabb
- súlyos (3) alig mérhető vérnyomás

Ájulás/szédülés

- enyhe (1) átmeneti szédülés, megtartott egyensúllyal
- közepes (2) egyensúlyzavar, de eszméletlenség nincsen
- súlyos (3) eszméletlenség

DOTES/10.

Tachikardia (reggeli mérés, felkeléskor)

- enyhe (1) 80/min-ről 90—100/min-ra emelkedik
- közepes (2) 80/min-ről 100—120/min-ra emelkedik
- súlyos (3) 80/min-ről 120/min fölé emelkedik

Hipertónia

- enyhe (1) vérnyomás 140/90
- közepes (2) vérnyomás 160/100
- súlyos (3) vérnyomás 200/120

5e. tétel: Egyéb

Dermatológiai tünetek

- enyhe (1) a kéz fotoszenzibilitása
- közepes (2) átmeneti viszketegség, bőrkkiütés
- súlyos (3) dermatitis

Hízás

- enyhe (1) 2,5 kg hízás havonta
- közepes (2) 3—5 kg hízás havonta
- súlyos (3) több, mint 5 kg hízás havonta

Fogyás

- enyhe (1) 2,5 kg fogyás havonta
- közepes (2) 3—5 kg fogyás havonta
- súlyos (3) több, mint 5 kg fogyás havonta

Anorexia

- enyhe (1) a beteg összesen napi 2 étkezésnek megfelelő mennyiséget fogyaszt el naponta
- közepes (2) a beteg összesen napi 1 étkezésnek megfelelő mennyiséget fogyaszt el naponta
- súlyos (3) a beteg nem eszik

Fejfájások

enyhe (1) szubjektív panaszok teljesítménycsökkenés nélkül
közepes (2) a szenzoros érzékelés kellemetlen, a motoros teljesítmény csökkent
súlyos (3) cselekvőképtelenség

Összefoglalás

A szerző a pszichofarmakonok mellékhatásainak követésére nemzetközileg elismert és a hazai gyakorlatban is bevált 2 skálát (DOTES és TWISS) ismerttet. Felhívja a figyelmet a skála alkalmazása során várható nehézségekre megoldásukra javaslatot tesz. A skálák bevezetését javasolja a hazai pszichofarmakológiai vizsgálatokba és a pszichofarmakonokkal történő kezelések követésére.

I R O D A L O M: 1. *Bitter I.*—*Pethő B.*: A szkizofréniák lefolyása során fellépő depressziós tünetek elemzése. *Ideggyógyászati Szemle*, 36, 535 (1983). — 2. *Bitter I.*—*Rihmer Z.*: Gyakorlati pszichofarmakológia. *Medicina*, Budapest, 1986, 40—41. old. — 3. *CIPS (Hrsg)*: Internationale Skalen für Psychiatrie. CIPS, Berlin, 1977. — 4. *Guy, W. (ed.)*: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rev. ed. Rockvill, Maryland, 1976. — 5. *Haase, H.J.*: Therapie mit Psychopharmaka und anderen seelisches Befinden beeinflussenden Medikamenten. 5. Aufl. Schattauer, Stuttgart—New York, 1982.—6. *Keith, S.J., Starr, S., Matthews S.M.*: A team approach to pharmacologic treatment of chronic schizophrenia. *Hospital and Community Psychiatry*, 35, 802 (1984). — 7. *Török E. és mtsai*: Gyógyszermellékhatások vizsgálati módszereinek összehasonlítása a Tobanum béta-adrenerg receptor-gátló klinikai alkalmazásakor. *Gyógyszereink*, 33, 58 (1983).

I. B i t t e r: *Two Scales for the Follow-Up of the Side Effects of Psychoactive Drugs*

Two internationally accepted and in Hungary successfully used scales (DOTES and TWISS) for the follow-up of the side effects of psychoactive drugs are described. The possible difficulties of the application of the scales are pointed out and suggestions are given how to avoid these difficulties. The scales are suggested to be used both in Hungarian psychopharmacological investigations and in the follow-up of treatments with psychoactive drugs.

Benedek László

(1887—1945)*

Írta: Dr. Kapronczay Károly

Csak kevésnek adatik meg, hogy szakmai pályafutása alatt három egyetem életébe írja be a nevét, iskolateremtő tevékenysége nyomán mindenütt emlékezeteset alkosson. Igaz, *Benedek László* életében Kolozsvár maga az iskola volt, a pályakezdést jelentette. Az ország másodiknak megalakult egyetemén magába szívhatta Kolozsvár és Erdély szellemiségét, itt kezdte meg klinikai pályafutását, itt lett 1917-ben *Lechner Károly* professzor irányítása mellett az ideg- és az elmeorvosászat magántanára. Igaz, *Lechner Károly* klinikáján megkezdett szakmai pályafutása rövid időre megszakadt, hiszen — mint más fiatal kortársa — az első világháború alatt katonai szolgálatra vonult be. Ismeretes kiemelkedő kórházszervezői tevékenysége, katonai pszichikai megbetegedések területén kifejtett munkássága. Számos katonai kitüntetésben részesült, de a katonaeorvosi szolgálatának legnagyobb nyeresége, hogy rendkívüli helyzetekben kiváló eligazodási és döntési képességet szerzett.

Talán maga sem gondolta, hogy szépen ívelő kolozsvári pályája a világháború befejezése után megszakad, folytatása Magyarország legfiatalabb egyetemén, a debreceni orvosi karon következik be. Debrecen egyetemének megalakítását az 1912. évi XXV. törvénycikk mondta ki, amely ezzel egy időben rendelkezett a pozsonyi egyetem felállításáról is. Ezzel majd félévszázados küzdelem záródott le, hiszen annak idején *Eötvös József* négy egyetemes felsőoktatási rendszert képzelt el, melyből minisztersége idején csak a kolozsvári alakulhatott meg. Azonban a „harmadik egyetem” kérdése a továbbiakban állandó témája volt a szakmai köröknek, a legkülönbözőbb elképzelések fogalmazódtak meg 1912-ig. Viszont egy mindig biztos volt, a szóba jöhető egyetemi városok között mindig szerepelt Debrecen neve, mint a hazai művelődésünk egyik ősi tűzhelye. Igaz, az 1912. évi törvény még nem határozott meg időpontokat, hiszen a szervező munka függvényévé tették a megnyitás dátumát. Debrecen óriási lelkesedéssel fogdta a döntést, az orvosi kar részére külön telket jelöltek ki, azonnal hozzákezdtek a meglévő egészségügyi intézmények korszerűsítéséhez.

Ennek ellenére a megvalósítás konkrét lépései csak nagyon tétován követték egymást. Az orvosi kar szervezése konkrét csak 1914-ben kezdődött el, amikor *Kenézy Gyulát* egyetemi tanárrá nevezték ki, megbízták a kar szervezésével. A világháború kitörése, a háborús nehézségek kedveztek az orvosi kar felállításának. Azonban a tényleges oktatás csak az 1918/19. évi tanévvel kezdődhetett meg, amikor 171 orvos és 28 gyógyszerész — elsősorban a kolozsvári egyetem elmenekült volt hallgatói — iratkozott be Debrecenbe. Itt kell megjegyeznünk, hogy minden karon a teljes képzés csak 1921 őszén indulhatott meg, aminek részben az elhúzódo építkezések is okai voltak. Nem szabad elfeledkeznünk, hogy 1914-ben még úgy tervezték, hogy az orvosi karon a képzés 1922-ben vagy 1923-ban indulhat meg, aminek időpontját a területi elcsatolások miatt módosítani kellett, hiszen minden körülmények között szükség volt az újabb orvosi karra. Éppen ezért nem szabad csodálkoznunk,

* A Magyar Orvostörténelmi Társaság a Magyar Pszichiátriai Társaság és a Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társasága által rendezett emlékülésen elhangzott előadás (Bp. 1987. nov. 27.)

hogy 1921 őszen még mindig újabb hat egyetemi tanárt neveznek ki az orvosi karra, köztük az alig 34 éves Benedek Lászlót. Azonban fiatal kora ellenére nálánál alkalmasabb és energikusabb professzort nem is állíthattak volna az elme- és idegklinika élére. Nem volt könnyű helyzete, hiszen igen rövid idő alatt kellett nemcsak az oktatást megszerveznie, hanem klinikáját is felállítani. Ebből a szempontból igen figyelemre méltók a debreceni egyetem évkönyvei. Az 1921 őszen megjelent kötet még csak Benedek László kinevezésének tényét közli, a következő pedig már a vezetése alatt álló klinika teljes leírását. „... A klinika két épületben van elhelyezve: egyikben a férfi és nő elmebetegek osztályai, a másikban az idegosztály, valamint az ambulancia, a szerológia és a hisztológiai, egyszersmind a pszichofizikai laboratóriumok, irodák stb. Az ágyak száma 50. A klinikán 1922. év folyamán az ápolat betegek száma 199. Az ambulancián az 1922. év folyamán kezelt betegek száma 414...” A továbbiakban elég részletesen leírják a felszerelés tárgyait, a műszereket, majd így fogytatják: „... Az intézetből az elmúlt két félv év alatt 37 dolgozat került ki, melyek részben már megjelentek, részben közlés alatt állanak. A klinika a debreceni bíróságoknál elme-orvosi szakértő működést fejt ki, ezenkívül az összes elemi iskolák által a kisegítőiskolába utalt gyerekeknél intelligencia-vizsgálatokat végez.

A klinikán a következő előadások folynak; ideg- és elmekórta 5 óra. Továbbá; általános pszichopatológia, törvényszéki orvostan (joghallgatók részére), idegyógyászati diagnosztika, elmebetegségek diagnosztika stb. Betegbemutatók majdnem minden előadás keretében, ezenkívül esetenként a kórtermekben is történnek, belvizsgálati gyakorlattal.”

Nem véletlenül közöltük ezt az 1922. évi évkönyvből, hiszen igen képletesen kitűnik belőle Benedek László kiváló szervezői képessége, az intézetének sokoldalú tevékenysége. Nem kívánjuk összehasonlítani a mával, de egy esztendő alatt ennyit tenni, valóban csodálatra méltó teljesítmény. Ha még azt is figyelembe vesszük, hogy a szervezés évében már 37 közlemény jelent meg az intézet munkatársaitól, az már egyenesen lenyűgöző.

Az egyetem méltán volt büszke Benedek Lászlóra, akinek tevékenysége nyomán valóban iskola bontakozott ki Debrecenben. 1932-ben a Benedek-klinika munkatársai Benedek László tanári tevékenységének tizedik évfordulójára emlékkönyvet adtak ki, amelyben 20 tanulmány látott napvilágot 17 tanítvány tollából. E kötet már jellemezte a Benedek-iskola erényeit, sokoldalúságát és rendkívüli szellemi termékenységét. Ezekben az években a klinikáról mintegy 113 közlemény jelent meg, 43 előadást tartottak, 27 vitahozzászólást jelentettek meg nyomtatásban. Maga Benedek László debreceni éveit alatt érte el legmagasabb orvosközéleti tisztségeit, így másodelnöke volt a Magyar Elmeorvosok Társaságának, elnöke a Magyar Pszichológiai Társaságnak, szerkesztője a Magyar Pszichológiai Szemlének, a Verein für Psychiatrie und Neurologie, a Verein für Deutsche Nervenärzte tiszteleti tagja, a Permanent Commitee of International Federation of Eugenic Organisation magyarországi képviselője, míg a helyi tisztségek közül viselte a debreceni Horthy Miklós Kórház helyettes igazgatói, az egyetem Klinikai Bizottságának alelnöki tisztségét, míg Debrecen város tanácsnokának és tiszteleti főorvosának választotta. Valóban köztisztviselőnek és közszeretőnek örvendő személy volt, amikor 1935-ben — az 1935/36. tanévre — a debreceni egyetem rektori méltóságával tüntették ki.

Milyen volt Benedek László az ember és a tanár? Tanítványa Pap Zoltán így emlékezik róla az Orvosi Hetilap hasábjain: „... Benedek László alkatánál

fogva élénk temperamentumú, érzelmileg gyorsan reagáló, örökké a tevékenység lázában égő személyiség volt. Nem elefántcsonttoronyba elzárkózó szobatudós, nem elvont elmélkedő, építgető teoretikus, hanem az egész lényével a valóság felé fordult, tetterős, gyakorlati elme. Gondolkodásának, szellemi alkatának lényegéhez tartozott a gyors eszmetársítás, a lényegmegragadás villámszerű gyorsasága. A legtermékenyebb gondolatai ilyen felvillanó meglátásokból születtek. Ezeket azután szabatosan megfogalmazta, logikailag rendezte, aztán klinikai tapasztalatokkal, terápiás kísérletekkel, laboratóriumi vizsgálatokkal igazolni törekedett. . .

. . . Nem ismerte a csüggedést, a megtorpanást. Örökké tervek, problémák foglalkoztatták, és ez a soha meg nem torpanó munkalendület magával sodorta tanítványait is. Ennek tudható be, hogy a klinikán termékeny kutató munka folyt, a tanítványai közül öten szereztek egyetemi magántanári képesítést.

Teret engedett az önálló kutatásnak, viselkedése velünk szemben közvetlen volt, de mégis volt benne bizonyos távolságtartás. Valamennyiünket csak „kartárs úrnak” szólított. Szerette a vidám társaságot. . .

A klinikán naponta vizitelt, minden beteget ismert, a gyógyszeres kezelést ő irányította. A pszichoterápia mellett nagy súlyt helyezett a fiziko- és hidrotériára, a gyógytornára. A gyógyítás terén elért sikereket jórészt ennek az összehangolt kezelésnek köszönhattük. . .”

A kutatás céljairól és feladatáról, az orvos tevékenységének lényegéről Benedek László az 1937. évi Semmelweis serlegbeszédben szolt, s ezen gondolatai fejezik talán ki legjobban szemléletét: „. . . Az igazság a tudománynak különböző létneimeiben más és más quidditással bír és egymástól eltérő forrásokból táplálkozik. . . Az orvostudományi lényegkutatás az igazságkereséssel egybeesik, mert a dologi relációk mélyen fekvő, azokat meghatározó egyedi sajátosság csak az igazság lehet. Az igazságkeresés fanatizmusa kell hogy az orvost mindig jellemezze, minden egyes beteg, mint külön probléma lép elénk. Azonban a gyógyítás tudománya sohasem fogja elérni azt a fejlődési phasist, hogy néhány axiómára helyezett elméleti rendszert alkosson. Mégis az objektív igazságtartalmakra, igaz értékekre beállított szemléletet, a való viszonylatait hiánytalanul tükröző, tisztán alkotott fogalmak és kifejezések az orvosi tevékenység elsődrendű postulatumai és ettől logikailag el nem választhatók. Az az orvos, aki nem vesz részt az igazságkeresésben, önként lemond az önálló ítéletalkotáshoz, a kezdeményezéshez való igényeiről és önként kiszolgáltatja magát másoktól készen átvett, tipizáló munka-sablonoknak, amelyek éppen azon relációktól választják el, amelyeknek megértéséhez általunk szándékolt közelebb férni; mert a betegség sohasem típus, sohasem általánosság, hanem mindig csak egyedi adottság.”

I R O D A L O M: 1. *Pap Zoltán*: Emlékezés Benedek Lászlóra. Orv. Hetil, 2290—92. (1985). — 2. *Benedek László* Emlékkönyv. Tanári működésének tizedik évfordulója alkalmából. Dolgozatok a debreceni M. Kir. Tisza István Tudományegyetem Ideg- és Elmebetegségi Klinikájáról. Debrecen, 1932. — 3. A Debreceni M. Kir. Tisza István Tudományegyetem Évkönyve és Almanachja az 1921—22. tanévről. Debrecen, 1922. — u.a. 32, 35, 1923., 1931., 1934.

JUMEX[®]

tabletta

ANTIPARKINSONICUM

HATÓANYAG: 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 előrehaladott parkinsonismusban, ahol a betegek állapota napszakosan ingadozik.

ELLENJAVALLATOK: Minden dopaminhiánnyal nem járó extrapyramidális megbetegedés (essenciális, familiáris tremor, chorea hereditaria stb.).

ADAGOLÁS: Szokásos kezdő adagja napi 1-2 tabl. (5-10 mg), reggel, esetleg reggeli-esti elosztásban. Néhány hét múlva a kezdő adag a felére csökkenthető.

Kombinált kezelés. A korábbi levodopa adag esetenként csökkenthető, az egyéb antiparkinsonos szerek (paraszimpatolitikumok, amantadin stb.) alkalmazását rendszerint nem befolyásolja.

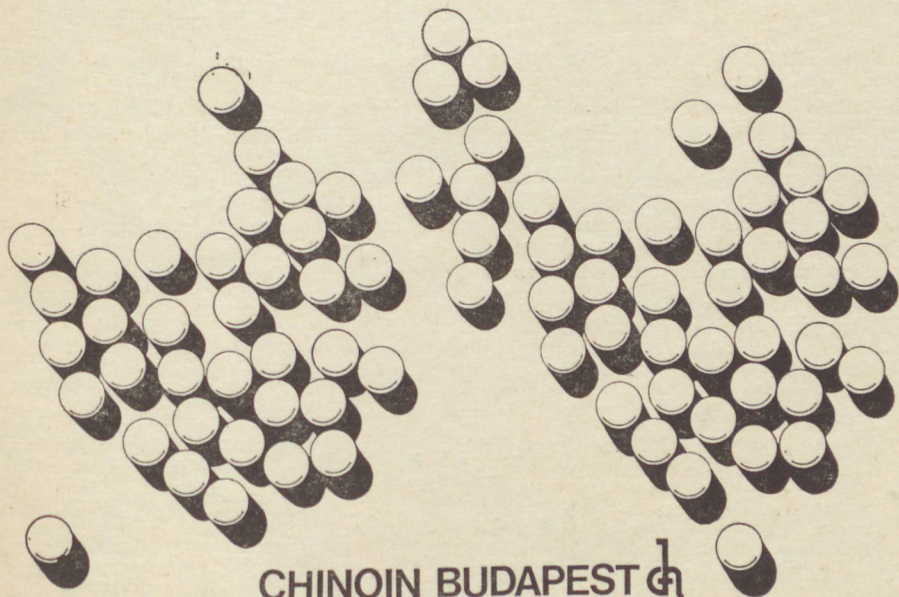
MELLÉKHATÁSOK: Nyugtalanság, álmatlanság, hallucinációk, téveseszmék, hyperkinesis, továbbá gyomorbél panaszok, melyek a levodopa mennyiség csökkentésével mérsékelhetők, ill. megszüntethetők.

FIGYELMEZTETÉS: A levodopa-kezelésben részesülő parkinsonos beteg terápiájába a Jumex mennyiségét fekvőbeteg-gyógyintézeti idegosztályon kell beállítani. A beállítást végző osztály lehetőség szerint 3 havonként ellenőrizze a beteget, ha ez nem oldható meg, az ellenőrzést szakrendelésen (gondozóban) kell elvégezni.

MEGJEGYZÉS: ** Csak vényre adható ki egyszeri alkalommal. Az orvos akkor rendelheti, ha azt a területileg illetékes fekvőbeteg-ellátó osztály, szakrendelés (gondozó) szakorvosa javasolja.

Parkinson-kór és szindrómában szenvedő betegeknek a kezelőorvos - körzeti-, üzemi orvos, az ideg-elme szakrendelés (gondozó) szakorvosa - tényszerűen rendel.

CSOMAGOLÁS: 50 tabl. 4,- Ft.



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 (1/3–2/3 tableta vagy 5–10 csepp), 6–15 éves korig 1–2 mg (10–20 csepp).

Krónikus hányásban általában 2×10 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.

Gyógyszerkölcsonhatások: a Haloperidolt ne alkalmazzuk együtt:

- anticholinerg készítményekkel (növekedhet az intraocularis 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 egyszer vagy kétszer ismételtető.

Az illetékes mentálhigiénés (ideg) gondozó szakorvosa térítésmentesen rendeli.

Csomagolás: 5 ampulla (1 ml), 50 tableta, 1 üveg (10 ml).

KŐBÁNYAI GYÓGYSZERÁRUGYÁR, BUDAPEST X.