

# „A mosoly is gyógyít?” Beteg gyermekek immunválasza is változhat a Mosolygó Kórház Alapítvány művészeinek látogatásakor

Béres András dr.<sup>1</sup> ▪ Lelovics Zsuzsanna dr.<sup>1</sup> ▪ Antal Péter dr.<sup>2</sup>  
Hajós Gergely<sup>2</sup> ▪ Gézsi András<sup>3</sup> ▪ Czéh Árpád<sup>4</sup> ▪ Lantos Erika dr.<sup>4</sup>  
Major Tamás dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kaposi Mór Oktató Kórház, Kaposvár

<sup>2</sup>Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Méréstechnika és Információs Rendszerek Tanszék, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest

<sup>4</sup>Soft Flow Hungary Kft., Pécs

A pozitív élményekkel kapcsolatos pszicho-neuro-immunológiai vizsgálatok száma kevés, klinikai alkalmazhatósága korlátozott. *Célkitűzés:* A Mosolygó Kórház Alapítvány művészeinek beteg gyermekekre gyakorolt hatását vizsgálták a szerzők. *Módszer:* Branülön keresztül, fájdalommentesen vérmintákat vettek infektológiai osztályon mesélő, bábos és kézműves művészek látogatása előtt 30 perccel és utána egy órával. Huszonnégy gyermeket meglátogattak a művészek, a kontrollcsoportban kilenc gyermek volt. Vizsgálták a vérben a lymphocytaszámot és a Th1/Th2 citokinszinteket. A művészek a látogatást követően hatásukat szubjektív skálán értékelték. *Eredmények:* A meglátogatott csoportban a lymphocytaszám-emelkedés 8,43%-kal kifejezettebb, a csökkenés 12,45%-kal mérsékeltebb volt. A meglátogatott csoportban a lymphocytaszám-emelkedést mutató gyermekek aránya nagyobb volt. A változások a művészek szerint sikeresebb látogatásoknál voltak kifejezettebbek. A meglátogatott csoportban páros t-próbával nem szignifikáns, de nagy szórás mellett is mérhető változást találtunk az interferon- $\gamma$ -szintben ( $p < 0,055$ ) és a Th1/Th2 citokin mérlegben ( $q$ -érték = 0,076 permutációs teszttel). *Következtetések:* Ez az első gyermekeken végzett klinikai pszicho-neuro-immunológiai felmérés, amely azt jelzi, hogy a gyermekekre fordított kitüntetett figyelem esetén gyors immunválozásokkal is számolhatunk. *Orv. Hetil., 2011, 152, 1739–1744.*

**Kulcsszavak:** nevetés, derű, gyermek, immunológia

## “Does happiness help healing?” Immune response of hospitalized children may change during visits of the Smiling Hospital Foundation’s Artists

Psychoneuroimmunologic studies on positive emotions are few, and their clinical relevance is limited. *Aims:* This “SHoRT” (Smiling Hospital Research Team) study evaluates the effects that Smiling Hospital artists have on hospitalized children. *Methods:* Blood samples were taken in a non-painful way through branules in an accredited Infectology Ward, 30 minutes before and 1 hour after a visit of tale tellers, puppeteers and handcraft artists. 24 children were visited and 9 were included in the control group. Blood lymphocyte counts and Th1/Th2 cytokine levels were determined. Artists evaluated their effect on a subjective scale. *Results:* In the visited group, the increase of lymphocytes was 8.43% higher, the decrease was 12.45% lower, and the proportion of children showing increased lymphocyte counts was more increased. Changes were more marked after more successful visits. Authors found non-significant, still considerable changes in interferon- $\gamma$  level ( $p < 0.055$ ) and in Th1/Th2 cytokine ratios. *Conclusions:* This pediatric study suggests that immunological changes may develop when more attention is given to hospitalized children. *Orv. Hetil., 2011, 152, 1739–1744.*

**Keywords:** laughter, happiness, child, immunology

(Beérkezett: 2011. augusztus 24.; elfogadva: 2011. szeptember 6.)

## Rövidítések

IFN = interferon; Ig = immunglobulin; IL = interleukin; MK = Mosolygó Kórház; NK = natural killer; PNI = pszicho-neuro-immunológia; „ShoRt” = (Smiling hospital Research team) Mosolygó Kórház Kutatócsoport; Tc = citotoxikus T-lymphocyt; TNF = tumornekrotizáló faktor; Th = helper T-lymphocyt

Bár számos tanulmány foglalkozik a kedvetlenség, levertség során észlelhető immunszuppresszióval, jóval kevesebb az olyan tanulmány, amely a vidámság és nevetés alatt észlelhető immunstimulációt vizsgálja.

2001-ben *Berk és mtsai* 10-10 egészséges felnőtt férfinek 60 perces humoros videót mutattak be. Kimutatták, hogy az immunglobulinszintek (IgM, IgA és IgG), az aktivált T-sejtek száma (összes T-sejt, illetve külön a Th-, Tc-, naiv T-sejtek), a lymphocyt-alcsoportok aránya és a perifériás IFN- $\gamma$ -szint emelkedik; hat férfinél az NK-sejtek aktivitásának vizsgálatakor pedig azt észlelték, hogy az aktivitásnövekedést mutató esetekben a növekedés mértéke statisztikailag szignifikáns volt (IgM:  $p < 0,09$ ; IgA:  $p < 0,01$ ; IgG:  $p < 0,02$ ; T-sejtek száma:  $p < 0,01$ ; IFN- $\gamma$ -szint:  $p = 0,02$ ; NK-sejt-aktivitás:  $p < 0,01$ ) [1]. 2001-ben *Takahashi és mtsai* 21 egészséges felnőtt férfinek 75 perces humoros videó vetítése után az NK-sejtek aktivitásában szignifikáns ( $p < 0,05$ ) emelkedést találtak [2]. 2001-ben *Bittman és mtsai* 30 felnőttnek körülbelül 60 perces csoportos, ütőhangszeres, zeneterápiás foglalkozást tartottak és az NK-sejtek aktivitásában szignifikáns emelkedést mértek ( $p = 0,055$ ); hasonló emelkedés nem mindig, hanem csak egy bizonyos típusú zeneterápiás foglalkozás során jelentkezett, ugyanakkor a szintén vizsgált IL-2- és IFN-szintekben nem volt mérhető változás [3]. Szintén 2001-ben *Burns és mtsai* 29, malignus alapbetegségben szenvedő felnőttnek tartottak zeneterápiás foglalkozást előre felvett, illetve élő zene használatával, és mindkét esetben a nyál szekretoros IgA-szintjében emelkedést találtak [4].

2003-ban *Bennett* 16 egészséges nőnek humoros videót mutatott és szubjektív becsüléskálán vizsgálta a jókedv mértékét. A kontrollcsoportban hasonló esetszám mellett nem humoros videót használt. A humoros videót néző csoportban a kontrollcsoportéhoz képest az NK-sejt-aktivitás változásában nem talált szignifikáns eltérést. Ha számításaiiban a jókedv mértékét is figyelembe vette, akkor azoknál a nőknél, akiknek tetszett a humoros videó, szignifikáns ( $p = 0,037$ ) NK-sejt-aktivitás-emelkedést mért [5].

2005-ben *Matsuzaki* 41, rheumatoid arthritisben szenvedő felnőttnek 60 percen a „Rakugo” (egy tradicionális humoros japán történet) élő előadását mutatta, és az IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-4, IL1Ra-citokine, illetve citokinreceptor-antagonista szintjeiben mért szignifikáns változásokat ( $p < 0,05$ ), sőt, az egyes eltérések mértéke a rheumatoid arthritis betegség súlyosságával is összefüggésbe volt hozható [6]. 2007-ben *Hayashi és Tsujii* 2-es

típusú cukorbetegségben szenvedő hat férfinak és négy nőnek 60 perces humoros videót mutattak be, és több gén – az NK-sejtek aktivitását szabályozó géneket is beleértve – expressziójának növekedését, valamint a postprandialis vércukorszintek szignifikáns csökkenését észlelték [7].

Az idézett vizsgálatok felnőttkorú, nagyobb részben egészséges, kisebb arányban krónikus betegségben szenvedő önkéntesekkel történtek, szinte minden esetben nem klinikai körülmények között, személytelen eszközökkel (humoros videofelvételek) vagy csoportfoglalkozások keretében, így az eredmények általánosíthatósága és klinikai alkalmazhatósága korlátozott.

## Célkitűzés

Vizsgálatunkat kórházban fekvő beteg gyermekeken végeztük, akiket meglátogattak és személyre szabottan élő előadással ajándékoztak meg a Mosolygó Kórház Alapítvány (MK) művészei. Tanulmányozni kívántuk, hogy vajon a Mosolygó Kórház Alapítvány művészei hatással vannak-e a kórházban ápolat beteg gyermekek immunrendszerére, illetve az idézett tanulmányokban bemutatott bármely paraméter közül lehet-e változást kimutatni az oktatókórház mindennapjaiban használatos rutineszközökkel.

## Módszer

A Mosolygó Kórház Alapítvány zenét, bábvetet, bábozat és kézművészetet visz közvetlenül a beteg gyermekek betegágyaihoz ([www.mosolygokorhaz.hu](http://www.mosolygokorhaz.hu)). A gyermekeknek fiatal színészek vagy színészhallgatók mondtak mesét, vagy egy pszichológus és olykor a tanítványai is bábóztak, vagy gyógypedagógus-hallgatók olykor egy ismerősük segítségével tartottak kézműves-foglalkozást.

A vérvétel – branülökön keresztül – fájdalommentesen történt, amelyet a beteg gyermekek esetében a betegségük miatt még a mérés előtt rögzítettek. A mérést 2008-ban a Magyar Egészségügyi Minisztérium Kutatás- és Innovációs Bizottsága jóváhagyta (engedély száma: 2008-1018EKU). A vérvételek a gyermekek szüleinek hozzájárulásával történtek. A vizsgálat a Kaposi Mór Oktató Kórház Infektológiai Osztályán történt, a legtöbb gyermeknek (vírus vagy baktérium okozta) hasmenése volt, és bennfekvésük alatt (átlagosan öt nap) tüneti terápiában részesültek.

A mérések a 2009–2010. évben randomizálva történtek, válogatás nélkül előbb huszonnégy gyermekkel, akiket meglátogattak a művészek; a kontrollcsoportot kilenc gyermek alkotta. Vért vettünk 30 perccel a művészek látogatása előtt és 60 perccel a látogatás után. A látogatások átlagos ideje 34 perc volt. Végül a művészek ötös skálán becsülték meg a beteg gyermekre gyakorolt hatásukat; a művészek az adott látogatáshoz tartozó laboratóriumi mérési eredményeket nem ismerték. Ha ugyanannál a látogatásnál több művész volt jelen, az egyes

művészek szubjektív értékelésének számtani átlagát számoltuk. (Mérésünk tervezésekor 2005-ben a beteg gyermekekkel és a bohóc doktorokkal készült próbatanulmányunk eredményeit is figyelembe vettük; hat gyermekből háromnál növekedést és egynél csökkenést találtunk az NK-sejtek aktivitásában. A laboratóriumi eredmények tendenciája és a bohóc doktorok szubjektív értékelése között meglepő hasonlóságot fedeztünk fel.) A vérmin-tákat kétórás időeltéréssel vettük a kontrollcsoportban.

A látogatásokon kívül más események, amelyek szintén hatással lehettek a beteg gyermekekre, testiek (táplálkozás, terápia – döntően tüneti) vagy lelkiek (szülő jelenléte vagy hiánya, maga a hospitalizáció), véletlenszerűen történtek, míg méréseinket kizárólag a látogatások időpontjára időzítettük. A lymphocytaszám-meghatározásokat a Kaposi Mór Oktató Kórház Sürgősségi Laboratóriumában végeztük, ahol a napi rutinban lymphocytaszám-meghatározásra két sejtszám-láló automata áll rendelkezésre. Ha a mérések két eltérő sejtszám-láló automatán történtek, eredményeinket utólag javítottuk: a mérés napjain történt rutin kontroll-ok eredményeit visszakerestük, átlagos eltérést számítottunk (a vizsgált csoportban 8,41%, a kontrollcsoportban 12,02% volt az eltérés), majd a rendszeresen nagyobb értékeket jelző automata által mért eredményeket ezen eltérések arányában korrigáltuk. A mintákat ezt követően centrifugáltuk, lefagyasztottuk, majd a szérum-interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), tumornekrózis-faktor- $\beta$  (TNF- $\beta$ ), interleukin-2- (IL-2-) (Th1 citokinek), IL-4-, IL-6-, IL-10- (Th2 citokinek) és IL17A-citokinszint-meghatározásokat egy későbbi időpontban mikrogyöngy alapú áramlási citometriás multiplex mérési módszerrel a Soft Flow Kft. pécsi laboratóriumában végezték el BD Biosciences Human CBA Th1/Th2/Th17 kittel, FACSAArray áramlási citométeren. A kiértékelés FCAPArray szoftverrel készült. A citokinszinteket mérő laboratórium számára nem volt ismert, hogy mely gyermekeket látogattak meg művészek, és kik alkották a kontrollcsoportot. A lymphocytaszám-változásoknál medián átlagot számoltunk, az IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ , IL-2- és IL-4-, IL-6-, IL17A- és IL-10-citokinszint-mérések eredményeit t-tesztel és esetkontroll módszerrel vizsgáltuk (SPSS 17.0 szoftverrel). Méréseinket permutációs teszt keretben vizsgálatokkal is kiegészítettük (SAM 3.02 szoftverrel).

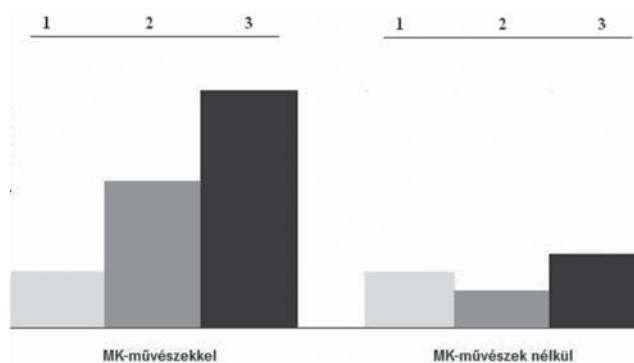
## Eredmények

Vizsgálati eredményeinket az 1. táblázatban foglaltuk össze. A meglátogatott csoportban a lymphocytaszám-emelkedést 8,43%-kal kifejezettebbnek, a csökkenést 12,45%-kal mérsékeltébbnek találtuk (2. táblázat). A számításoknál nem vettük figyelembe annak a három gyermeknek az eredményeit, akinél a mérés két különböző géppel történt, és a talált változás a fenti hibahatárnál kisebb volt.

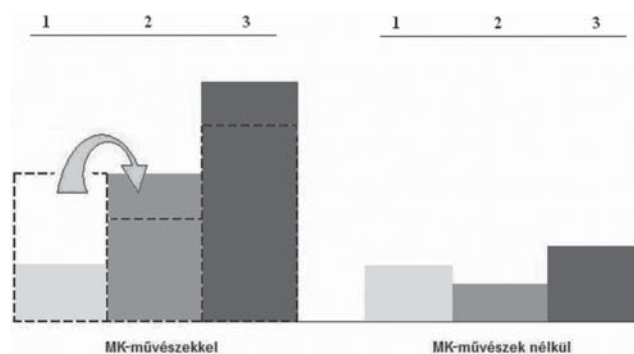
A meglátogatott 24 gyermek közül 13 gyermeknél emelkedett, nyolc gyermeknél nem változott számottevően és három gyermekben csökkent a lymphocytaszám, a kontrollcsoportban ugyanezek az értékek 4, 2, illetve 3 voltak (1. ábra) – a fent ismertetett mérési hibahatár (8,41%, illetve 12,02%) meghaladó eltéréseket tekintve számottevőnek. A meglátogatott csoportban tehát a lymphocytaszám-esést mutató gyermekek aránya csökkent, a kevésbé jelentős lymphocytaszám-változást mutató gyermekek javára („kategóriaeltolódás”) (2. ábra).

A művészek szubjektív értékelését a jelentős lymphocytaszám-változásokkal összevetve, a legnagyobb pontszámot a lymphocytaszám-emelkedést mutató gyermekeknek találtuk (átlag: 4,55/5). Még a lymphocytaszám-csökkenést mutató gyermekeknek is jobbnak érezték a művészek a változást (átlag: 3,75/5), mint azoknál, akiknél nem volt mérhető lymphocytaszám-változás (átlag: 3,25/5).

Az IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ , IL-2- és IL-4-, IL-6-, IL17A-, IL-10-citokinszint-mérések eredményeit összefoglalva: *Student-féle páros t-tesztel* vizsgálva a statisztikai szignifikancia határát érte el az IFN- $\gamma$ -szint változása



1. ábra A jelentősebb lymphocytaszám-változást mutató gyermekek száma. Az egyes csoportokban balról jobbra haladva: lymphocytaszám csökken (1), lymphocytaszám nem változik (2), lymphocytaszám nő (3)



2. ábra „Kategoríaeltolódás”. Az 1. ábrát véve alapul, ha a kontrollmérés eredményeit a látogatott csoportra arányosan felvettjük, a lymphocytaszám-csökkenést mutató gyermekek aránya a látogatott csoportban látványosan kisebbnek tűnik, és a középső kategória kifejezettebbnek mutatkozik (Az ábra csak a gyermekek számát ábrázolja, így nem jelzi, hogy az egyes oszlopokon belül a lymphocytaszám-változások tényleges mértéke a meglátogatott gyermekek esetében kifejezettebb változásokat takar)

1. táblázat | Lymphocytaszám (G/L) és citokinszintek (pg/ml) a művészek látogatása előtt és után, a látogatások szubjektív értékelésével

| Sor-<br>szám | Találkozás<br>oszt. (.../5) |         | Eltérés<br>(%) | IL-2     |         | IL-4     |         | IL-6     |         | IL-10    |         | IFN- $\gamma$ |         | TNF- $\beta$ |         | ILL7A    |         |        |
|--------------|-----------------------------|---------|----------------|----------|---------|----------|---------|----------|---------|----------|---------|---------------|---------|--------------|---------|----------|---------|--------|
|              | „előtte”                    | „utána” |                | „előtte” | „utána” | „előtte” | „utána” | „előtte” | „utána” | „előtte” | „utána” | „előtte”      | „utána” | „előtte”     | „utána” | „előtte” | „utána” |        |
| 1.           | 5,00                        | 2,60    | 3,10           | 119,23   | 1,42    | 2,40     | 2,76    | 3,76     | 19,42   | 11,98    | 3,42    | 4,16          | 6,60    | 8,02         | 3,54    | 3,98     |         |        |
| 2.           | 5,00                        | 0,60    | 0,84           | 140,12   | 0,66    | 0,00     | 0,36    | 0,00     | 6,20    | 1,24     | 28,48   | 41,30         | 6,36    | 0,00         | 0,20    | 0,00     | 4,38    | 0,00   |
| 3.           | 4,04                        | 1,40    | 1,90           | 135,71   | 0,00    | 0,52     | 0,00    | 0,36     | 3,22    | 6,34     | 0,08    | 1,60          | 0,00    | 1,42         | 0,20    | 0,98     | 0,00    | 0,98   |
| 4.           | 3,25                        | 1,80    | 2,00           | 111,11   | 0,00    | 0,80     | 0,00    | 1,86     | 4,98    | 2,72     | 12,58   | 17,32         | 0,00    | 6,60         | 0,00    | 3,76     | 0,00    | 31,70  |
| 5.           | 3,50                        | 2,60    | 2,30           | 88,46    | 0,00    | 0,00     | 0,00    | 0,00     | 3,88    | 2,82     | 6,22    | 9,52          | 0,00    | 0,18         | 0,00    | 0,00     | 0,00    | 0,10   |
| 6.           | 2,00                        | 3,30    | 3,10           | 93,94    | 0,00    | 0,00     | 0,00    | 0,00     | 21,82   | 55,16    | 0,52    | 0,00          | 1,90    | 2,62         | 1,04    | 0,00     | 0,00    | 0,00   |
| 7.           | 4,00                        | 1,80    | 1,70           | 94,44    | 0,00    | 0,00     | 0,00    | 0,00     | 0,46    | 8,56     | 0,00    | 0,00          | 0,00    | 0,00         | 0,00    | 0,00     | 0,00    | 0,00   |
| 8.           | 3,70                        | 1,70    | 1,95           | 114,71   | 0,00    | 2,30     | 0,00    | 5,56     | 41,04   | 77,02    | 1,60    | 5,26          | 0,00    | 7,50         | 0,00    | 5,32     |         |        |
| 9.           | 2,90                        | 2,50    | 2,40           | 96,00    | 3,60    | 0,94     | 3,76    | 1,58     | 12,30   | 13,74    | 4,80    | 3,04          | 24,72   | 36,58        | 4,44    | 1,66     |         |        |
| 10.          | 5,00                        | 1,80    | 2,25           | 124,96   | 0,00    | 0,66     | 0,00    | 1,06     | 0,80    | 2,52     | 0,00    | 1,26          | 0,00    | 0,80         | 0,00    | 1,78     | 0,00    | 41,28  |
| 11.          | 5,00                        | 1,70    | 1,95           | 114,96   | 0,00    | 0,00     | 0,00    | 0,00     | 0,00    | 0,62     | 0,00    | 0,14          | 0,00    | 0,00         | 0,00    | 0,00     |         |        |
| 12.          | 3,75                        | 2,00    | 2,53           | 126,65   | 0,00    | 0,00     | 0,00    | 0,00     | 0,94    | 0,00     | 2,24    | 0,00          | 0,00    | 0,00         | 0,00    | 0,00     | 11,76   | 0,00   |
| 13.          | 2,00                        | 1,38    | 1,53           | 110,87   | 1,50    | 0,72     | 2,30    | 0,76     | 43,60   | 23,76    | 5,82    | 5,58          | 34,10   | 39,16        | 2,36    | 1,60     | 17,38   | 0,00   |
| 14.          | 3,00                        | 1,36    | 1,46           | 107,58   | 0,00    | 4,32     | 0,82    | 6,08     | 3,44    | 14,20    | 0,38    | 5,58          | 11,16   | 25,18        | 0,00    | 6,10     | 0,00    | 90,86  |
| 15.          | 3,75                        | 1,86    | 1,80           | 96,98    | 1,84    | 0,00     | 2,46    | 0,00     | 10,00   | 7,88     | 3,56    | 0,00          | 5,08    | 0,00         | 2,86    | 0,00     | 26,94   | 0,00   |
| 16.          | 3,00                        | 1,77    | 1,89           | 106,78   | 0,00    | 2,20     | 0,00    | 3,94     | 0,58    | 9,26     | 0,00    | 5,74          | 0,00    | 4,84         | 0,00    | 5,08     |         |        |
| 17.          | 5,00                        | 1,77    | 1,94           | 109,60   | 0,08    | 0,00     | 0,00    | 0,00     | 1,64    | 0,30     | 0,30    | 0,00          | 0,00    | 0,00         | 0,74    | 0,00     | 14,16   | 0,00   |
| 18.          | 4,55                        | 2,30    | 3,20           | 139,05   | 0,00    | 0,00     | 1,20    | 0,00     | 1,24    | 0,00     | 2,02    | 0,00          | 1,26    | 0,00         | 0,56    | 0,00     | 0,00    | 0,00   |
| 19.          | 3,75                        | 1,90    | 1,74           | 91,37    | 0,00    | 0,08     | 0,00    | 0,00     | 6,06    | 5,64     | 1,04    | 1,32          | 0,38    | 0,00         | 0,00    | 0,00     | 70,60   | 0,00   |
| 20.          | 5,00                        | 2,09    | 2,70           | 129,47   | 0,00    | 2,02     | 0,00    | 3,50     | 2,42    | 9,72     | 0,00    | 2,64          | 0,00    | 5,30         | 0,00    | 4,28     | 0,00    | 52,56  |
| 21.          | 3,88                        | 1,20    | 1,12           | 93,72    | 0,00    | 0,00     | 0,00    | 0,00     | 63,88   | 56,42    | 0,14    | 0,00          | 70,28   | 80,00        | 0,00    | 0,00     | 0,00    | 0,00   |
| 22.          | 3,00                        | 2,18    | 3,00           | 137,38   | 0,72    | 0,00     | 1,32    | 0,00     | 1,58    | 2,34     | 1,60    | 0,22          | 0,38    | 0,00         | 0,56    | 0,00     | 14,98   | 0,00   |
| 23.          | 4,00                        | 1,40    | 1,10           | 78,71    | 2,70    | 2,16     | 5,46    | 5,56     | 5,10    | 2,82     | 7,10    | 3,56          | 9,68    | 7,76         | 7,40    | 5,40     | 78,96   | 57,46  |
| 24.          | 3,50                        | 1,20    | 1,20           | 100,00   | 1,76    | 0,00     | 2,60    | 0,00     | 4,00    | 1,04     | 7,00    | 2,02          | 11,48   | 7,76         | 6,82    | 0,00     |         |        |
| 1.           | -                           | 2,60    | 3,30           | 126,78   | 2,70    | 2,06     | 5,66    | 2,30     | 5,78    | 3,02     | 4,52    | 2,92          | 7,36    | 4,20         | 4,92    | 2,36     | 46,92   | 59,08  |
| 2.           | -                           | 1,20    | 0,96           | 80,21    | 1,18    | 1,76     | 1,72    | 2,76     | 7,32    | 4,06     | 2,80    | 3,12          | 3,00    | 3,48         | 3,06    | 3,20     |         |        |
| 3.           | -                           | 1,10    | 1,25           | 113,66   | 0,00    | 0,00     | 0,00    | 0,00     | 0,00    | 0,00     | 0,00    | 0,00          | 0,00    | 0,00         | 0,00    | 0,00     | 0,00    | 0,00   |
| 4.           | -                           | 1,60    | 1,10           | 68,75    | 0,00    | 1,98     | 0,00    | 3,16     | 1,16    | 5,24     | 0,00    | 2,68          | 4,52    | 12,42        | 0,00    | 5,24     | 0,00    | 34,90  |
| 5.           | -                           | 0,30    | 0,34           | 113,66   | 1,76    | 0,00     | 2,22    | 0,00     | 3,94    | 4,12     | 4,52    | 0,00          | 2,26    | 0,00         | 3,98    | 0,00     | 167,94  | 0,00   |
| 6.           | -                           | 0,70    | 1,25           | 178,61   | 1,50    | 1,84     | 1,32    | 4,68     | 10,56   | 10,96    | 58,22   | 27,26         | 47,84   | 30,96        | 1,24    | 5,24     | 10,14   | 102,98 |
| 7.           | -                           | 2,40    | 2,10           | 87,50    | 0,00    | 0,32     | 0,00    | 1,58     | 0,80    | 3,78     | 0,00    | 2,34          | 2,08    | 10,26        | 0,00    | 3,14     | 0,00    | 75,62  |
| 8.           | -                           | 2,20    | 2,40           | 109,09   | 0,00    | 0,72     | 1,20    | 2,16     | 5,38    | 5,64     | 0,56    | 2,86          | 0,50    | 2,26         | 1,04    | 0,64     | 89,14   | 89,14  |
| 9.           | -                           | 3,10    | 3,20           | 103,23   | 1,34    | 0,10     | 0,70    | 0,00     | 4,18    | 2,28     | 1,92    | 0,26          | 0,80    | 0,00         | 0,38    | 0,00     | 0,00    | 0,00   |

Jelmagyarázat: Vastag szedéssel a javított értékeket jelöltük. Oszt.: művészek szubjektív osztályozása; Ly: lymphocytá; IL: interleukin; IFN: interferon; TNF: tumornekrotizáló faktor. A vízszintes sorok a beteg gyermekek (1–24.) adatait követően a kontrollesport (1–9.) adatait mutatják be

( $p < 0,055$ ), amit a permutációteszt értékelés is kimutatótt, és a Th1/Th2 citokinszintarány változása is szignifikáns volt (false discovery rate, FDR: 7,69% hat elemre); *esetkontroll* megközelítésben a permutációs vizsgálat ismét jelezte az IFN- $\gamma$ , Th1/Th2 citokinszintarány szignifikáns különbségét az IL-10-zel együtt (FDR: 34% négy elemre). A gyengébb eredmények kvantitatív érzékeltetéséhez bayesi statisztikát használtunk (3. táblázat).

## Megbeszélés

A szigorú módszertani megszorítások mellett – fájdalommentes, branülön keresztüli mintavételek – a mérés nehezített volt, és az esetszám az idézett tanulmányok esetszámait legtöbbször elérte vagy meghaladta.

2. táblázat | Lymphocytaszám-változások, a megfigyelt és a kontrollcsoportot összehasonlítva

|  | Lymphocytaszám [G/L]     |                          |        |
|--|--------------------------|--------------------------|--------|
|  | Minimum                  | Maximum                  | Szórás |
| Megfigyelt   | 0,60                     | 3,30                     | 0,62   |
| Kontroll   | 0,30                     | 3,30                     | 0,96   |
| Lymphocytaszám-változás (%)<br>(2 gép: csak 8,41%/12,02% felett, 1 gép: össz.) |                          |                          |        |
|  | Lymphocytaszám-emelkedés | Lymphocytaszám-csökkenés |        |
| Megfigyelt   | 122,09                   | 92,65                    |        |
| Kontroll   | 113,66                   | 80,21                    |        |
| $\Delta$   | 8,43                     | 12,45                    |        |

3. táblázat | Az esetscsoporton belüli változások. A táblázatban feltüntetjük az egyes változókhoz tartozó becsült értéket, a standard hibát (S.E.), majd a 0, 10%, 20%, 30% oszlopok tartalmazzák annak az a posteriori valószínűségét, hogy az eltérés („Átlagok különbsége” oszlop) nagyobb, mint a kapott érték adott százaléka

| Változó       | Átlag „előtte” | Átlag „utána” | Átlagok különbsége | Szórás | S.E.  | S.E.2 | Annak a posteriori valószínűsége, hogy az eltérés („Átlagok különbsége”) nagyobb, mint a kapott érték adott százaléka |       |       |       |
|---------------|----------------|---------------|--------------------|--------|-------|-------|---|-------|-------|-------|
|               |                |               |                    |        |       |       | 0%  | 10%   | 20%   | 30%   |
| Ly            | 1,993          | 1,815         | 0,179              | 0,619  | 0,126 | 0,126 | 0,973   | 0,488 | 0,023 | 0,000 |
| Ly_corr       | 2,030          | 1,842         | 0,188              | 0,613  | 0,125 | 0,125 | 0,979   | 0,515 | 0,024 | 0,000 |
| IL-2          | 0,797          | 0,595         | 0,202              | 1,068  | 0,218 | 0,218 | 0,899   | 0,817 | 0,701 | 0,559 |
| IL-4          | 1,418          | 0,960         | 0,458              | 1,793  | 0,366 | 0,366 | 0,957   | 0,913 | 0,842 | 0,740 |
| IL-6          | 13,171         | 10,775        | 2,396              | 18,123 | 3,699 | 3,699 | 0,815   | 0,690 | 0,536 | 0,377 |
| IL-10         | 4,594          | 3,704         | 0,890              | 7,435  | 1,518 | 1,518 | 0,792   | 0,683 | 0,554 | 0,420 |
| IFN- $\gamma$ | 9,738          | 7,641         | 2,098              | 16,959 | 3,462 | 3,462 | 0,800   | 0,704 | 0,591 | 0,469 |
| TNF           | 1,664          | 1,280         | 0,384              | 2,159  | 0,441 | 0,441 | 0,886   | 0,790 | 0,657 | 0,500 |
| IL17A         | 15,274         | 13,287        | 1,988              | 25,010 | 5,895 | 5,895 | 0,679   | 0,562 | 0,438 | 0,320 |
| Th1           | 12,199         | 9,516         | 2,683              | 17,734 | 3,620 | 3,620 | 0,848   | 0,747 | 0,618 | 0,474 |
| Th2           | 19,183         | 15,439        | 3,743              | 19,402 | 3,960 | 3,960 | 0,904   | 0,780 | 0,591 | 0,377 |
| Th1/2         | 0,636          | 0,483         | 0,153              | 0,688  | 0,147 | 0,143 | 0,926   | 0,841 | 0,705 | 0,530 |

Jelmagyarázat: Ly: lymphocytá, Ly\_corr: javított lymphocytaszám; IL: interleukin; IFN: interferon; Th: helper T-lymphocytá; Th1/2: Th1 és Th2 citokinek aránya; TNF: tumornekrózis-faktor

Ismereteink szerint ez az első olyan tanulmány, amely gyermekeken igyekezett felmérni a pozitív, személyes kontaktussal elért lelki élményekkel kapcsolatos immunológiai változások klinikai vonatkozásait; az egyik első pszicho-neuro-immunológiai (PNI) mérés, amely személyre szabott élmény hatásait elemezte. Mérésünk alap gondolata az volt, hogy a kórházban fekvő beteg gyermekeket az idegen környezet, az objektív és szubjektív panaszok által megélt negatív élmények ellensúlyozására megfigyelt MK-művészek a lelki jelenségekre, a kedélyállapotra gyakorolt hatáson kívül laboratóriumi módszerekkel mérhető fizikai változást is kiválthatnak.

Eredményeink természetesen óvatossággal értékelendők, hiszen a mért eredményeket klinikai környezetben számtalan egyéb hatás is befolyásolhatta. Klinikai környezetben bármilyen lehetséges terápiás hatás megvonása etikailag elfogadhatatlan lenne (főleg gyermekek esetében), így a jövő klinikai PNI tanulmányai során sem lehet majd az egyéb hatásokat kiküszöbölni és az egyes lelki élményekkel összefüggésbe hozható immunológiai történéseket izoláltan vizsgálni. A méréseket kifejezetten a gyermekek megfigyelésére koncentráltuk, és a korábbi tanulmányok eredményei lehetővé tették, hogy a mért változásokat a látogatásokkal összefüggésbe hozzuk. A jövő klinikai PNI tanulmányait a sajátunkhoz hasonló, az egyes lelki hatásokra fókuszáló vizsgálattervezés jellemezheti.

Az összetett klinikai környezet miatt a klinikai PNI tanulmányok során különösen fontos lehet az a megközelítés, hogy a lelki és testi eseményeket ne ok-okozati láncban képzeljük el, hanem mint ugyanannak a valóság-

nak két különböző szemszögből való leírását. Eredményeink értelmezését megkönnyítheti az a megközelítés, amely szerint, ha valaki meglátogat egy beteg embert, az életét változtatja meg. Ha megváltozik az élete, más lesz a teste is és a lelke is. Klinikai PNI tanulmányok során egyszerű ok-okozati összefüggések keresése helyett helyesebb lehet egy adott hatással összefüggésben az egymással *párhuzamos* történések leírására fektetni a hangsúlyt.

Amint arra a művészek óvatos önértékelése utal, a klinikumban eleve már maga a pozitív lélektani hatás kiváltása is sokkal nehezebb. Ebben a lélektani helyzetben minden pozitív hatás elérése eleve nehezített. Ráadásul az elért eredmény nem mindig látványos, néha egy megváltozott tekintet többet jelezhet, mint egy hangos kacagás. A gyermeklátogatások ügye tehát sokkal összetettebb és nehezebb, mint azt valaki a legjobb szándékkal is gondolhatná. Jól tudják ezt elsősorban maguk a gyermeklátogatók: a jó szándék sokszor nem elég, gyakran speciális felkészülést és szakmai ismereteket is igényel egy-egy jól sikerült kórházi látogatás. Mérésünk azt sugallja, hogy a kórházi gyermeklátogatásokat komolyan vevő alapítványoknak érdemes támogatni az ilyen jellegű szakmai felkészítő tréningeket.

Az egészséges felnőtteken humoros videóval, laboratóriumi környezetben mért hatásokhoz képest, a klinikumban mért változások szerényebbek voltak. Az általunk talált eltérések mértéke a klinikumban a szignifikánsnak mondható szintet olykor nem érte el. (A korábbi tanulmányokhoz hasonlóan kicsi esetszámon vizsgáltuk.) Ugyanakkor, még a szerényebb változások is tetten érhetők, akár a mindennapi gyakorlatban használt laboratóriumi eszközökkel is mérhetők voltak. Vizsgálataink során észlelt nem szignifikáns eredmények a korábbi tanulmányok következtéseinek irányába mutattak. A korábban – egészséges felnőtteken – talált immunstimuláló hatás tűnik érvényesülni a klinikumban is. Úgy tűnik, hogy az MK-művészek látogatása során a beteg gyermek lymphocytaszáma az emelkedés irányába tolódhat. Kérdés, hogy ezt mennyire lehet jótékonynak tekinteni.

Míg egészséges felnőttél az immunparaméterek emelkedése az ellenálló képesség javulására utalhat, addig beteg gyermeknél sokszor éppen a gyulladási laboratóriumi paraméterek csökkenése a gyógyulás jele. A fenti „kategóriaeltolódás” esetén (2. ábra) néhány gyermek, akinél a lymphocytaszám feltehetőleg csökkenne, látogatás esetén nem mutatott változást. Érdekes módon, éppen ebben a középső kategóriában, a változást nem mutató gyermekek esetében értékelték a művészek a legalacsonyabb szinten a gyermekekre gyakorolt hatásukat. A művészek szubjektív megérzése is arra utal, hogy a lymphocytaszám-csökkenés olykor kedvezőbb lehet annál, mintha erőszakosan igyekeznénk stimulálni egy esetleg leszálló irányú gyógyulási folyamatot.

Ez a gondolatmenet természetesen nem von le a gyermeklátogatások értékéből, csupán arra utal, hogy amennyiben a jövőben valóban gyógyszerként merünk tekin-

teni a beteg gyermekeket meglátogató művészekre, úgy az ezt követő tanulmányoknak, a klinikai gyógyszer-tanulmányokhoz hasonlóan, az indikációs területekre, a dózis kérdésre és a lehetséges mellékhatásokra is érdemes lesz kitérniük. Amennyiben nem a rutinyakortban használatos eszközökkel mérjük az immunológiai változásokat, úgy markánsabb eltéréseket is tapasztalhatunk. Ebben a mérésben az IFN- $\gamma$ -szint változásában és a Th1/Th2 citokinszintmérlegek változásában találtuk a legnagyobb eltéréseket, ami a sejtközvetített immunitás irányába tolódásra utal.

Az immunrendszerrel kapcsolatos ismereteink szerények, az immunrendszer komplexebb annál, mint hogy eredményeinket egyértelműen akár pozitívnak, akár negatívnak minősítsük. Eredményeink alapján annyit azonban állíthatunk, hogy a beteg gyermekek meglátogatása *számít*, azaz az immunrendszer működésében vélhetően változást idéz elő. A jövőben ezekre a látogatásokra nem elég, mint pusztán lélektani történésekre tekintenünk, vélhetően az immunválasz módosulásával is számolhatunk.

*Az immunológiai mérésekhez a Mosolygó Kórház Alapítvány nem nyújtott anyagi támogatást.*

## Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondunk minden gyermeknek, szülőnek és művésznek, akik részt vettek a tanulmányban. Külön köszönjük Prof. Dr. Falus Andrásnak a tanulmány elindulásában és e cikk megírásában nyújtott felbecsülhetetlen segítségét.

## Irodalom

- [1] Berk, L. S., Felten, D. L., Tan, S. A. és mtsai: Modulation of neuroimmune parameters during the eustress of humor-associated mirthful laughter. *Altern. Ther. Health Med.*, 2001, 7, 62–72, 74–76.
- [2] Takahashi, K., Iwase, M., Yamashita, K. és mtsai: The elevation of natural killer cell activity induced by laughter in a crossover designed study. *Int. J. Mol. Med.*, 2001, 8, 645–650.
- [3] Bittman, B. B., Berk, L. S., Felten, D. L. és mtsai: Composite effects of group drumming music therapy on modulation of neuroendocrine-immune parameters in normal subjects. *Altern. Ther. Health Med.*, 2001, 7, 38–47.
- [4] Burns, S. J., Harbuz, M. S., Hucklebridge, F. és mtsai: A pilot study into the therapeutic effects of music therapy at a cancer help center. *Altern. Ther. Health Med.*, 2001, 7, 48–56.
- [5] Bennett, M. P., Zeller, J. M., Rosenberg, L. és mtsai: The effect of mirthful laughter on stress and natural killer cell activity. *Altern. Ther. Health Med.*, 2003, 9, 38–45.
- [6] Matsuzaki, T., Nakajima, A., Ishigami, S. és mtsai: Mirthful laughter differentially affects serum pro- and anti-inflammatory cytokine levels depending on the level of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45, 182–186.
- [7] Hayashi, T., Tsujii, S., Iburu, T. és mtsai: Laughter up-regulates the genes related to NK cell activity in diabetes. *Biomed. Res.*, 2007, 28, 281–285.

(Béres András dr.,  
Kaposvár, Tallián Gyula u. 20–32., 7400  
e-mail: drberesandras@gmail.com)