Prehľadová práca

Úloha amygdaly pri psychických ochoreniach

Lenka Tomášová, Natália Hvizdošová, Adriana Boleková,
Květuše Lovásová, Darina Kluchová

The role of amygdala in psychiatric diseases

Súhrn

Amygdala je párová mozgová štruktúra umiestnená v strednej časti spánkového laloku. Je súčasťou limbického systému. Amygdala je považovaná za centrum emócií, má dôležitú úlohu vo formovaní a ukladaní pamäťových stôp spojených s emocionálnymi udalosťami. Významne ovplyvňuje aj sociálne a sexuálne správanie. Zmeny jej činnosti, resp. štruktúry sú spájané s mnohými psychickými ochoreniami. Táto práca poskytuje stručný prehľad poznatkov o funkčných vlastnostiach amygdaly a o ich prepojení s niektorými psychickými poruchami, čo môže mať veľký význam pre psychiatriu a jej príbuzné odbory.

Kľúčové slová: amygdala, emócie, psychické ochorenia.

Summary

Amygdala is paired brain structure located in the central part of the temporal lobe. It is a part of the limbic system. The amygdala is the center of emotional and plays an important role in the formation and storage of emotional memory. It also significantly influences the social and sexual behaviour. The changes of its activity or structure are associated with many psychiatric disorders. This work provides brief review of amygdala functions and their relationship with some of psychiatric diseases, which can be a very important for psychiatry and its related fields.

Key words: amygdala, emotion, psychiatric disorders.

Úvod

Funkcia amygdaly bola prvýkrát odhalená roku 1888 výskumom, ktorý bol uskutočnený na primátoch s léziou spánkovej oblasti mozgovej kôry (Brown a Shafer, 1888). Tento výskum odhalil významný vplyv spánkovej oblasti mozgu na sociálne a emočné správanie organizmov. Až neskôr sa zistilo, že za tieto formy správania je konkrétne zodpovedná amygdala (Aggleton a Passsingham, 1981). V súčasnosti amygdalu považujeme v prvom rade za centrum emócií. Vďaka nervovým spojeniam s mnohými oblasťami mozgu sa však zúčastňuje na kontrole viacerých funkcií organizmu. Prepojenie amygdaly s mozgovou kôrou umožňuje riadenie sociálneho správania, prostredníctvom hypotalamu ovplyvňuje sexuálne správanie organizmov, spolu s hipokampom sa podieľa na formovaní a ukladaní pamäťových stôp.

Ústav anatómie, Lekárska fakulta Univerzity P. J. Šafárika v Košiciach
Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Lenka Tomášová, Šrobárova 2, 041 80 Košice
E-mail: lenka.tomasova@upjs.sk

Amygdala má podstatný vplyv na duševný stav človeka. V poslednej dobe sa začínajú objavovať spojitosti medzi činnosťou amygdaly a rôznymi psychologickými poruchami, ako sú autizmus, depresia, bipolárna porucha a pod. Z tohto dôvodu je pre psychiatriu a jej príbuzné odbory dôležité poznať štruktúru a funkcie amygdaly.

Funkcie amygdaly

1. Amygdala a emócie

Emočné správanie organizmov sa pohybuje od pocitov ľúbosti a príjemnosti až po pocity strachu a hnevu. Amygdala má kľúčovú úlohu v reakcii organizmu na strach. Strach, podmienený alebo nepodmienený, je sprevádzaný autonómnymi a hormonálnymi zmenami (zvýšenie krvného tlaku, pulzu, zvýšené uvoľňovanie stresových hormónov), defekáciou, strnulosťou. Amygdala kontroluje stresovú odpoveď organizmu. Je akousi „bezpečnostnou stanicou“, ktorá vyhodnocuje, či hrozí organizmu nejaké nebezpečenstvo

z okolitého prostredia. Senzorické informácie z mozgovej kôry, resp. zo zmyslových receptorov vstupujú do bazolaterálneho komplexu amygdaly, kde sa spracúvajú a ďalej sú posúvané do centrálneho jadra, ktoré ich smeruje do mozgových oblastí, ktoré sa podieľajú na stresovej reakcii. Prostredníctvom hypotalamu sa aktivuje sympatický nervový systém a os hypotalamus – hypofýza - nadobličky, spúšťa sa stresová reakcia. Aktivácia osi hypotalamus – hypofýza - nadobličky vedie ku zvýšenej tvorbe kortikosterónu, ktorý potláča stresovú reakciu tým, že stimuluje hipokampus a ten následne tlmí os hypotalamus - hypofýza - nadobličky. Amygdala a hipokampus sa teda uplatňujú ako regulátory stresovej reakcie – amygdala pôsobí ako spúšťač, hipokampus ako inhibítor (Langmeier a spol., 2006).

Kľúčovú úlohu v integrácií stresovej odpovede zohráva centrálne jadro amygdaly. Podieľa sa na regulácií autonómneho nervového systému a správania v reakcii na pôsobenie stresorov. Reaguje na špecifické homeostatické podnety, nie je aktivované psychologickými stresormi a skôr reguluje autonómne reakcie, ako činnosť osi hypofýza – hypotalamus - nadobličky. Psychologickými stresormi je prevažne aktivované mediálne a bazolaterálne jadro, ktoré sa podieľajú na regulácií osi hypotalamus – hypofýza - nadobličky. Ich vplyv na autonómne stresové reakcie je málo preskúmaný. Ale keďže vysielajú iba malé množstvo axónov k štruktúram regulujúcim sympatikové nervy, tak je nepravdepodobné, že by tieto jadrá významne regulovali reakcie autonómneho nervového systému na pôsobenie stresorov (Ulrich-Lai a Herman, 2009).

2. Amygdala a emočná pamäť

Ďalšou významnou funkciou amygdaly je jej vplyv na tvorbu a ukladanie pamäťových stôp spojených s emocionálnymi udalosťami (Packard a spol., 1994). Po chirurgickom odstránení bazolaterálneho jadra amygdaly, resp. po jeho lokálnej anestéze tetrakaínom dochádza k poklesu LTP (long-term potentiation) v gyrus dentatus hipokampu, čo má negatívny dopad na proces pamäte. Obdobný efekt nastáva aj po lézií bazomediálneho jadra. Na druhej strane, elektrická stimulácia bazolaterálneho alebo bazomediálneho jadra uľahčuje indukciu LTP v gyrus dentatus. Nie všetky jadrá amygdalového komplexu sa rovnakou mierou podieľajú na vytváraní pamäťových stôp v hipokampe. Lézia centrálneho alebo mediálneho jadra nemá žiadny dopad na LTP v gyrus dentatus hipokampu (Ikegaya a spol., 1996). Predpokladá sa, že na formovaní pamäťových stôp sa zúčastňujú 2 paralelné nervové okruhy, pričom do jedného je zapojený hipokampus a do druhého amygdala. Oba okruhy sa spájajú na úrovni diencephala a prefrontálnej kôry. Prefrontálna kôra sa zrejme uplatňuje ako „pamäť bezpečia“ a amygdala ako “pamäť strachu“ (Langmeier a spol., 2006).

3. Amygdala a sociálne a sexuálne správanie

Amygdala má dôležitú úlohu i v sociálnom a rozmnožovacom správaní organizmov. Podieľa sa na vytváraní sociálnych väzieb a dekódovaní sociálnych signálov, ovplyvňuje sexuálne i rodičovské správanie (Bachevalier, 2000). Viaceré práce naznačujú, že amygdala sa podieľa na formovaní výrazových prostriedkov, ako sú mimika, gestá, rôzne postoje tela, ktoré sú dôležitým signálom pre tvorbu primeranej sociálnej, ale aj emočnej odpovede (Rolls, 1994). Kontrolu sociálneho správania umožňuje amygdale jej spojenie s mozgovou kôrou. Newman (1999) zistil, že na regulácií sociálneho správania sa vo výraznej miere podieľa hlavne mediálne jadro. Ostatné jadrá amygdaly sa do tohto procesu nezapájajú. Významnú úlohu v riadení sexuálneho správania má mediálne jadro, ktoré prostredníctvom hypotalamu ovplyvňuje vylučovanie gonadotropného hormónu.

Funkčné poruchy amygdaly

Poškodenie, resp. odstránenie amygdaly vedie k narušeniu emocionálneho, sociálneho a sexuálneho správania, čo sa označuje ako tzv. Klüver-Bucyho syndróm (Klüver a Bucy, 1939). Prejavuje sa hypoemocionalitou, stratou strachu, zvýšenou exploráciou, spoločenskou izoláciou, hypersexualitou, hyperoralitou, neschopnosťou rozpoznať známe objekty. Na druhej strane, stimulácia amygdaly zvyšuje hladinu stresových hormónov v krvi, prejavy úzkosti a strachu, ostražitosť a bdelosť. Pri zvýšenej činnosti amygdaly sú emócie veľmi silné, pomaly utíchajúce a prejavujú sa aj pri pôsobení podnetov s veľmi nízkou intenzitou. Abnormálna funkcia amygdaly môže viesť k vzniku depresívnych stavov. Amygdala pacientov trpiacich depresiou sa javí ako hyperaktívna a jej bazolaterálne jadro má menší objem v porovnaní so zdravými jedincami (Vouimba a spol., 2006). Tebartz van Elst (2000) zistil pozitívnu koreláciu medzi veľkosťou amygdaly a depresívnymi stavmi. Predpokladal, že so zvýšenou činnosťou amygdaly počas depresie sa zvyšuje jej krvný prietok, čo môže viesť k jej zväčšeniu. S abnormálnou funkciou amygdaly sa spájajú aj stavy, ako sú napr. autizmus, schizofrénia, posttraumatická stresová porucha, narkolepsia, demencia, rôzne fóbie a pod.

1. Amygdala a autizmus

Autizmus je ochorenie charakterizované poruchou sociálneho správania, vývinu reči, abnormálnou reakciou na bežné podnety z okolia a nutkavou túžbou po nemennosti. Zatiaľ sa nepodarilo identifikovať presnú príčinu vzniku tejto poruchy. Keďže pre autizmus je charakteristický deficit sociálneho správania, je pravdepodobné, že za vznik tohto ochorenia by mohla byť zodpovedná amygdala (Baron-Cohen a spol., 2000). Neuroanatomická štúdia post mortem odhalila mikroskopické patológie v amygdale autistov, zaznamenaná bola zvýšená denzita buniek amygdaly (Rapin a Katzman, 1998). Pri vyšetrení magnetickou rezonanciou Abell a spol. (1999) zistili, že amygdala autistických pacientov má menší objem v porovnaní so zdravými jedincami. Animálne štúdie ukázali, že u zvierat s léziou amygdaly sa vyskytujú poruchy správania, ktoré sú veľmi podobné niektorým zo symptómov autizmu (Bachevalier, 1991). Najmä Klüver-Bucyho syndróm je veľmi dobrým zvieracím modelom autizmu.

2. Amygdala a schizofrénia

Schizofrénia je psychické ochorenie ovplyvňujúce správanie, myslenie, emócie, kognitívne funkcie. U pacientov so schizofréniou dochádza k rozštiepeniu mysle a celkovému úpadku osobnosti. Pacienti sú vzťahovační, prenasledovaní bludmi a myšlienkami, rozprávajú si sami pre seba, vytvárajú umelý svet, majú poruchy pohybu a vnímania. Predpokladá sa, že príčinou vzniku schizofrénie je multifak-

toriálne pôsobenie genetických a environmentálnych faktorov. Mnohé štúdie poukazujú na prepojenie medzi amygdalou a schizofréniou. V mozgoch schizofrenických pacientov sa zistili mnohé anatomické abnormality. Bogerts a spol. (1985) v post mortem štúdiách zaznamenali signifikantnú redukciu veľkosti amygdaly, ako aj ostatných limbických štruktúr u pacientov so schizofréniou. Meranie veľkosti amygdaly pomocou MRI prinieslo zistenie, že pacienti trpiaci schizofréniou majú zmenšenú pravú amygdalu v porovnaní so zdravými jedincami. Naopak, u pacientov s bipolárnou poruchou bolo zaznamenané zmenšenie ľavej amygdaly (Pearlson a spol., 1997).

3. Amygdala a posttraumatická stresová porucha

Posttraumatická stresová porucha (PTSD – posttraumatic stress disorders) je duševná porucha, ktorá vzniká ako reakcia na náhlu traumatickú udalosť. Prejavuje sa poruchami spánku, koncentrácie, úľakovou reakciou, postihnutý prežíva traumatickú udalosť v myšlienkach a snoch, vyhýba sa miestu, kde k udalosti došlo. Súčasne s PTSD sa môžu vyskytovať i ďalšie ochorenia, napr. depresie, obsedantno-kompulzívna porucha, rôzne závislosti a pod. Pri PTSD má dôležitú úlohu amygdala ako centrum emócií a strachu. Po traumatickej udalosti je amygdala, spolu s hypotalamom a hipokampom, veľmi silne aktivovaná. Zážitky pri zvýšenej aktivácií amygdaly sa silne vrývajú do pamäti. Pitman a spol. (2001) zistili (pomocu MRI a PET), že pacienti trpiaci PTSD majú zvýšený krvný prietok v amygdale a predných paralimbických štruktúrach a zmenšený objem hipokampu. Práve tieto štruktúry sú zodpovedné za tvorbu negatívnych emócií (napr. strachu). Villarreal a spol. (2001) pri výskume PTSD dospeli k záveru, že hlavné symptómy PTSD sú spôsobené dysfunkciou predného cingulárneho kortexu, pričom táto dysfunkcia je spojená s poruchou inhibície amygdaly alebo zníženým prahom odpovedi amygdaly na strach vzbudzujúce podnety, resp. obidvoma týmito poruchami.

Záver

Napriek jednoznačnému pokroku v liečbe psychiatrických ochorení zostávajú tieto poruchy vážnym problémom narušajúcim kvalitu života. Pre lepšie pochopenie psychických funkcií a porúch je potrebný multimodálny prístup zahrňujúci cytoarchitektonické a funkčné zmapovanie jednotlivých mozgových štruktúr, hlavne amygdaly, keďže má významný vplyv na duševný stav človeka. Poškodenie amygdaly sa môže prejaviť rôznymi poruchami správania. Preto poznatky o funkcii a činnosti amygdaly môžu byť veľkým prínosom pre psychiatriu, a jej príbuzné odbory.

Literatúra

Abell, F., Krams, M., Ashburner, J., Passingham, R., Friston, K., Frackowiak, R., Happe, F., Frith, C., Frith, U.: The neuranatomy of autism: a voxelbased whole brain analysis of structural scans. Cognitive Neuroscience, 10, 1999, s. 1647-1651.

Aggleton, J.P., Passingham, R.E.: Syndrome produced by lesions of the amygdala in monkeys (Macaca mulatta). Journal of Comparative and Physiological Psychology, 95, 1981, s. 961–977.

Bachevalier, J.: An animal model for childhood autism: memory loss and socioemotional disturbances following neonatal damage to the limbic system in monkeys. In Tamminga C., Schulz S. (Ed.): Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology: Volume 1. Schizophrenia Research. New York: Raven Press 1991.

Bachevalier, J.: The amygdala, social cognition, and autism. In: Aggleton J.P. (Ed.): The Amygdala. A Functional analysis 2th edn. Oxford University Press, New York 2000, s. 509-543.

Baron-Cohen, S., Ring, H.A., Bullmore, E.T., Wheelwright, S., Ashwin, Ch., Williams, S.C.R: The amygdala theory of autism. Neuroscience and Biobehavioural Rewievs, 24, 2000, s. 355 – 364.

Bogerts, B., Meertz, E., Schonfeldt-Bausch, R.: Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. A morphometric study of brain volume and shrinkage. Archives of General Psychiatry, 42, 1985, s. 784-791.

Brown, S., Shafer, E.: An investigation into the functions of the occipital and temporal lobes of the monkey's brain. Philosophical Transactions of the Royal Society of London: Biological Sciences, 179, 1888, s. 303–327.

Ikegaya, Y., Saito, H., Abe, K.: The basomedial and basolateral amygdaloid nuclei contribute to the induction of long-term potentiation in the dentate gyrus in vivo. European Journal of Neuroscience, 8, 1996, s.1833-1839.

Klüver, H., Bucy, P.: Preliminary analysis of function of the temporal lobe in monkeys. Archives of Neurology, 42, 1939, s. 979–1000.

Langmeier, M., Marešová, D., Mourek, J., Trojan, S.: Amygdala (morfologie, funkce, klinika). Psychiatrie, 10, 2006, s. 32-43.

Newman, S.W.: The medial extended amygdala in male reproductive behavior. A node in the mammalian social behavior network. Annals of the New York Academy of Sciences, *877,* 1999, s. 242–257.

Packard, M.*G.*, Cahill, L. McGaugh, J.L.: (1994) Amygdala modulation of hippocampal-dependent and caudate nucleus-dependent memory processes. Proc. Natl Acad. Sci. USA, 91, s. 8477-8481.

Pearlson, G.D., Barta, P.E., Powers, R.E., Menon, R.R., Richards, S.S., Aylward, E.H., Federman, E.B., Chase, G.A., Petty, R.G., Tien, A.Y.: Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus Bipolar Disorder. Biological Psychiatry, 41, 1997, s. 1-14.

Pitman, R.K, Shin, L.M, Rauch, S.L.: Investigating the pathogenesis of posttraumatic stress disorder with neuroimaging. Journal of Clinical Psychiatry, 62, 2001, s. 47–54.

Rapin, I., Katzman, R.: Neurobiology of Autism. Annals of Neurology, 43, 1998, s. 7-14.

Rolls, E.T.: A theory of emotion and consciousness, and its application to understanding the neural basis of emotion. In: Gazzaniga M.S (Ed.): The Cognitive Neurosciences. MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 1994, s. 1091-1106.

Tebartz van Elst, L., Woermann, F., Lemieux, L., Trimble, M.R.: Increased amygdala volumes in female and depressed humans. A quantitative magnetic resonance imaging study. Neuroscience Letters, 281, 2000, s. 103-106.

Ulrich-Lai, Y.M., Herman, J.P.: Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. Nature Reviews. Neuroscience, 10, 2009, s. 397-409.

Villarreal, G., King, C.Y.: Brain imaging in posttraumatic stress disorder. Semin. Clin. Neuropsychiatry, 6, 2001, s. 131–145.

Vouimba, R.M., Munoz, C., Diamaond, D.M.: Differential effects of predator stress and the antidepressant tianeptine on physiological plasticity in the hippocampus and basolateral amygdala. Stress, 9, 2006, s. 29-40.

Do redakcie došlo 20.11.2012.

VY VIETE AKO SPOZNÁTE ZLEPŠENIE U PACIENTA SO SCHIZOFRÉNIOU

MY VÁM HO POMÔŽEME DOSIAHNUŤ

Skrátená informácia o lieku:

Názov lieku: INVEGA 3 mg, 6 mg a 9 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním.
Účinná látka: 1 tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 3 mg, 6 mg alebo 9 mg paliperidónu.
Indikácie: liečba schizofrénie.
Kontraindikácie: Precitlivenosť na liečivo, risperidón, alebo na niektorú z pomocných látok.
Osobitné upozornenia: Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponského deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek (platí iba pre 3 mg tablety). Opatrnosť u pacientov so známymi kardiovaskulárnymi ochoreniami, rodinnou anamnézou predĺženého QT intervalu, resp. pri súčasnom užívaní iných liekov predlžujúcich QT interval, s neuroleptickým malígnym syndrómom, s tardívnou dyskinézou, s hyperglykémiou, s ortostatickou hypotenziou, s anamnézou kŕčov alebo iných stavov, ktoré môžu znižovať prah kŕčov, u pacientov s možnosťou vzniku nepriechodnosti tráviaceho traktu alebo stavmi spojenými so skrátenou pasážou potravy tráviacim traktom, s poruchami funkcie obličiek, s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh tr. C), u starších pacientov s demenciou, u pacientov s Parkinsonovou chorobou a demenciou s prítomnosťou Lewyho teliesok. Ďalšie: viď úplná informácia o lieku (SmPC).
Nežiaduce účinky: Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických štúdiách: bolesti hlavy, tachykardia, akatízia, sínusová tachykardia, extrapyramídová porucha, somnolencia, závraty, sedácia, tremor, hypertónia, dystónia, ortostatická hypotenzia a sucho v ústach. Nežiaduce reakcie na liek pravdepodobne závislé na dávke: zvýšenie telesnej hmotnosti, bolesti hlavy, zvýšená tvorba slín, vracanie, dyskinézia, akatízia, dystónia, extrapyramídová porucha, hypertónia a parkinsonizmus. Ďalšie nežiaduce účinky: viď úplná informácia o lieku (SmPC).
Interakcie: Zvýšená opatrnosť v kombinácii s liekmi predlžujúcimi QT interval, niektorými antihistaminikami, niektorými inými antipsychotikami a niektorými antimalarikami (napr. meflochín). Opatrne používať v kombinácii s anxiolytikami, s väčšinou antipsychotik, hypnotikami, opiátmi alebo alkoholom. Môže inhibovať účinok levodopy alebo iných dopaminových agonistov. Zvýšená opatrnosť v kombinácii s inými liekmi znižujúcimi prah kŕčov. Lieky ovplyvňujúce čas prechodu gastrointestinálnym traktom, môžu ovplyvniť absorpciu paliperidónu. Pri začatí ako aj ukončení liečby karbamazepínom treba prehodnotiť dávku INVEGA.* Súčasné užívanie INVEGA s perorálne užívaným risperidónom sa neodporúča. Podrobnejšie: viď. úplná informácia o lieku (SmPC).
Dávkovanie:
Spôsob podávania: perorálne 1x denne, ráno vždy nalačno alebo vždy pri raňajkách, nestriedať užívanie nalačno a najedený, musí sa prehltnúť celý a zapiť nápojom, nesmie sa hrýzť, deliť ani drviť.
Dávkovanie u dospelých a starších pacientov:
Odporúčaná dávka INVEGA je 6 mg 1x denne. U niektorých pacientov môže byť vhodné zahájiť liečbu nižšou alebo vyššou dávkou v odporučenom rozmedzí 3-12 mg 1x denne.
Dávkovanie u detí: Nie sú žiadne skúsenosti s použitím u detí.
Poruchy pečeňových a obličkových funkcií:
U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. Keďže INVEGA nebol sledovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, u týchto pacientov sa odporúča zvýšená opatrnosť. U pacientov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča zmenené dávkovanie - viď. úplná informácia o lieku (SmPC). O pacientoch s klírensom kreatinínu pod 10 ml/min nie sú dostupné žiadne údaje, z toho dôvodu sa u týchto pacientov užívanie neodporúča.
Ťarchavosť a dojčenie:
INVEGA sa nesmie užívať počas gravidity pokiaľ to nie je nevyhnutné. INVEGA sa nesmie užívať počas laktácie.
Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje: Paliperidón môže mať malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje kvôli potenciálnemu vplyvu na nervový systém a zrak.
Veľkosť balenia: *Blistre:* Veľkosť balenia 28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.
Čas použiteľnosti: 2 roky
Dátum poslednej revízie textu: november 2009
Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgicko
Registračné čísla: EU/1/07/395/001, EU/1/07/395/006, EU/1/07/395/011
** Všimnite si prosím zmeny v informácii o lieku.*
Liek je viazaný na lekársky predpis. Skôr, ako liek predpíšete, oboznámte sa s úplnou informáciou o lieku (SmPC), ktorá je dostupná na vyžiadanie.

Úplná informácia o lieku je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) alebo na adrese:
Janssen, Johnson & Johnson, spol. s r. o.,
Pribinova 25, 811 09 Bratislava,
tel: +421 (0)2/3355 2600, fax: +421 (0)2/3355 2677.

janssen PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

INVEGA™ PALIPERIDÓN
Tablety s predĺženým uvoľňovaním
Skutočný úspech v liečbe

INV/tbl/SCH/ADS/NOV2010/SVK011