

JAN VENULET

PSYCHOFARMAKOLOGIA *

W słowie „psychofarmakologia” stanowiącym jednocześnie tytuł mego referatu kryje się treść tak obszerna, że wyczerpanie jej uważam za niemożliwe. Zmiany w psychice często towarzyszą chorobom zakaźnym i przemiany materii oraz zaburzeniom wewnętrznego wydzielania, ustępują one też wraz z leczeniem przyczynowym. Uważam, że fakt ten zwalnia mnie z obowiązku omawiania tej tak rozległej dziedziny. Pominę również, mimo ich istotnego wpływu na sferę psychiczną, środki przeciwbólowe oraz ogólnie znane substancje pobudzające procesy psychiczne jak kofeina i amfetamina. Nie chciałbym również zatrzymywać się przy środkach uspokajających i nasennych dłużej niż będzie to niezbędne dla należytego uwypuklenia różnic pomiędzy nimi a nowszymi lekami psychotropowymi. Te właśnie środki sprawiły, że do niedawna jeden z najuboższych pod względem możliwości farmakoterapeutycznych działów medycyny, tj. psychiatria, zyskała szereg nowych leków, które jeżeli nie zrewolucjonizowały tej dziedziny, to w każdym razie wniosły istotne korzyści oraz otworzyły nowe perspektywy.

W większości psychonerwic i chorób psychicznych przeważają stany pobudzenia, a stosowane w tych sprawach tradycyjne *sedativa* bądź nie dawały pożądanego efektu, bądź też powodowały tak silne działanie nasenne i tłumiły zwykłą aktywność umysłową, że stosowanie ich przez dłuższy okres czasu wywoływało sprzeczny chorych, a i z lekarskiego punktu widzenia osiągnęte efekty były dalekie od zadowalających.

Na tle takiej sytuacji pojawiły się przed szeregiem środków, początkowo odkryte przypadkowo, potem zaś będące wynikiem świadomych poszukiwań, których właściwości farmakologiczne zdają się być znacznie lepiej dopasowane do potrzeb klinicznych. Działanie ich jest w zasadzie również uspokajające jednak rozwija się ono w sposób zupełnie odrębny. Ponieważ nazwa *sedativa* jest nierozdzielnie związana z tradycyjnymi lekami, dla

* Referat wygłoszony na posiedzeniu plenarnym VII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego w Poznaniu.

których uspokojenie jest tylko etapem poprzedzającym efekt nasenny i narkotyczny, powstała potrzeba utworzenia innej nazwy. Aktualnie jest ich nawet kilka jak np. *ataractica*, trunkilizatory, leki odprężające.

W zasadzie u podstaw każdego świadomego postępowania terapeutycznego powinna znajdować się wiedza o przyczynach choroby, którą zamierzamy leczyć. Niestety, postulat ten w odniesieniu do chorób psychicznych daleki jest jeszcze od pełnej realizacji. Poszukiwania humoralnego podłoża stanów psychicznych zwróciły uwagę na prawdopodobną rolę ugrupowań indolowych, wśród których znajduje się wiele halucynogenów. *Hoffer* i wsp. zajęli się produktami przemiany adrenaliny — adrenochromem i adrenolutyną, i stwierdzili, że związki te również u ludzi zdrowych wywołują zmiany osobowości, a *Satamari* i wsp. w następstwie dożylnego wstrzyknięcia adrenochromu zaobserwowali obostrzenie zmian eeg u chorych na padaczkę. Adrenochrom hamuje dekarboksylację kwasu glutaminowego przez tkankę nerwową. Produkt tej dekarboksylacji, kwas γ -aminomasłowy zdaje się pełnić ważną rolę w czynności ośrodkowego układu nerwowego. Trudności metodyczne wynikające z nieprzenikliwości bariery mózgowo-naczyniowej dla tej substancji bardzo utrudniają badania w tym kierunku. Związek pomiędzy adrenaliną a gospodarką indolową i schizofrenią jest prawdopodobny.

Jak wykazały badania wykonane przy użyciu izotopów promieniotwórczych, dzienna produkcja katecholi w nadnerczach ludzi sięga 25 mg. Tak więc substrat do dalszej przemiany znajduje się w dostatecznej ilości, a jak wykazały prace *Leach* i wsp. surowica chorych na schizofrenię przekształca adrenalinę na adrenolutynę szybciej, niż surowica zdrowych. Przemiana ta posiada charakter enzymatyczny i uczestniczą w niej ceruloplazmina i tareksyna — enzymy, których wstrzyknięcie u ludzi zdrowych wywołuje obraz katatonii oraz pogarsza stan chorych na schizofrenię. Obok dopiero co omawianych związków żywy udział w zjawiskach psychicznych zdaje się brać serotonina.

Zainteresowanie katecholoaminami wpływa z obserwowanego wpływu monoamin na czynność ośrodkowego układu nerwowego. Wraz ze wzrostem zawartości katecholoamin ulega intensyfikacji stan czuwania, następuje pobudzenie. Obok noradrenaliny i adrenaliny więcej zainteresowania budzi 3,4-dwuoksyfenyloalanina czyli dopa ze względu na rolę prekursora dla katecholoamin i dopamina, której występowanie fizjologiczne ograniczone jest do *corups striatum* i *substantia nigra*. Jak wiadomo z zaburzeniami tego rejonu łączy się zespół Parkinsona (*Carlsson*).

Wśród monoamin doniosłą rolę pełni 5-hydroksytryptamina czyli serotonina. Jest ona filogenetycznie najstarszym neurohormonem i głównie gromadzi się w starych częściach mózgu. Zmianom zawartości serotoniny

w mózgu towarzyszą daleko idące zmiany zachowania, co spowodowało próby tłumaczenia działania wielu leków tym właśnie mechanizmem.

Jest rzeczą niezmiernie charakterystyczną, że wszystkie wymienione monoaminy obok roli w czynności ośrodkowego układu nerwowego pełnią szereg funkcji na obwodzie, przy czym powstawanie ich w tych narządach jest niezależne od gospodarki nimi w układzie ośrodkowym. Co więcej, nawet wysoka zawartość monoamin w krwi obwodowej nie wpływa na czynność układu ośrodkowego. Wiąże się to z nieprzenikliwością ściany naczyń mózgowych dla katecholamin i serotoniny.

Stwierdzenie to jest dosyć zaskakujące w świetle małej cząsteczki tych związków oraz dobrego przenikania substancji bardzo pokrewnych i często będących prekursorami przekształcanymi przez komórki nerwowe na monoaminy. Mielibyśmy zatem do czynienia z selektywną przepuszczalnością ściany naczyniowej, dzięki czemu fizjologiczne działanie jednego i tego samego związku pozostaje ściśle ograniczone do pewnego tylko rejonu. Szczególnie przy tym istotna wydaje się czynna ochrona ośrodkowego układu nerwowego przed zalewem monoamin powstających w innych narządach.

Wybitny wpływ monoamin na sferę psychiczną, a jednocześnie wspomniane już względy przenikania utrudniają bardzo eksperymentowanie, ponieważ zwykle wstrzyknięcie dożylnie nie daje efektów centralnych. Zjawisko to z pewnością opóźniło poznanie ośrodkowej roli noradrenaliny.

Zasadnicza metodyka farmakologiczna opiera się tu z konieczności na posługiwaniu się dobrze przenikającymi prekursorami monoamin jak np. 5-hydroksytryptofanem w przypadku serotoniny oraz na stosowaniu środków hamujących monoaminooksydazę, enzym utleniający monoaminy. Ta właśnie grupa środków bardzo się ostatnio liczbowo wzbogaciła.

Podsumowując uwagi biochemiczne trzeba jednak z naciskiem stwierdzić, że jak dotąd nie odkryto żadnego zaburzenia metabolizmu tkanki nerwowej, który byłby swoisty dla zaburzeń psychicznych.

Cechą charakterystyczną wszystkich leków odprężających jest ich wpływ na sferę ruchową. Ograniczenie spontanicznej ruchliwości pozwala niekiedy na osiągnięcie u zwierząt stanu zbliżonego do katelepsji (*Jacobson*). Tak działa reserpina i chloropromazyna. Natomiast mefenezyna (myanazyne) i zbliżony do niej meprobramat wywołują przy zachowanej świadomości porażenie wiotkie pochodzenia ośrodkowego. Odruchy złożone, wieloneuronowe zostają zniesione, podczas gdy proste odruchy rdzeniowe utrzymują się.

W przeciwieństwie do tradycyjnych środków uspokajających trankilizatory pozbawione są większego wpływu na czynności zawiadywane przez rdzeń przedłużony. Jedynie chloropromazyna, prochlorpermazyna (*Stemetil*) i hydroksyzyna (*Atarax*) działają przeciwwymiotnie.

Wybitniejszy wpływ wywierany jest na ośrodki międzymózgowia. Na ogół najbardziej zaznaczone jest działanie adrenolityczne. Spadek ciśnienia tętniczego połączony z bradykardią należy do stałych objawów. Również ośrodek termoregulacji zostaje jakby zablokowany, wskutek czego ciepłota ciała w znacznym zakresie podlega wpływom otoczenia. Z wpływem na ten sam rejon mózgowia łączy się działanie wzmagające apetyt i powodujące tycie. Właściwości te posiadają chloropromazyna i niektóre inne pochodne fenotiazynowe, reserpina, która ponadto wywołuje niekiedy laktację i hydroksyzyna. Objawy te świadczą o wpływie na zawiadujące gospodarką hormonalną rejony międzymózgowia i podwzgórza.

Badania ataraktyków, szczególnie w zakresie ich wpływu na czynność elektryczną mózgu, przyczyniły się do poznania roli *substantia reticularis*, a właściwie jej części wstępującej, położonej w *meso* i *diencephalon* (*Moruzzi* i wsp.).

Dośrodkowe bodźce czuciowe zdążając do kory mózgowej za pośrednictwem gałązek obocznych docierają do substancji siatkowatej, gdzie z kolei zostają przetworzone na bardziej rozproszone, bodźce, ogarniające całą korę. W obrazie eeg prądy czynnościowe kory zwierzęcia z wyłączoną substancją siatkowatą przebiegają pod postacią powolnych fal o dużej amplitudzie, natomiast pod wpływem aktywności i pobudzenia bodźcami czuciowymi tej strefy rytmika fal ulega przyspieszeniu i amplituda ich zmniejsza się. Objaw ten nazwany jest zespołem wzbudzenia (*arousal syndrome*). Wydaje się, że ciągły dopływ owych rozproszonych bodźców do *substantia reticularis* niezbędny jest do utrzymania stanu świadomości, a przynajmniej, że kora pozbawiona ich nie jest zdolna do pojmowania (*Jacobsen*). Barbiturany i inne leki nasenne znoszą całkowicie zespół wzbudzenia w dawkach pozbawiających świadomości (*Ardnini* i wsp.). Chloropromazyna i jej pochodne hamują zespół wzbudzenia, reakcje są krótkotrwałe i wymagają większych dawek. Reserpina działa paradoksalnie — obraz eeg pozostaje charakterystyczny dla zachowanego zespołu wzbudzenia, a jednocześnie zwierzęta są silnie uspokojone (*Rinaldi* i wsp.). Działanie innych ataraktyków jest nie tak wyraźne, niemniej wpływem środków tej grupy na substancję siatkową usiłuje się wytłumaczyć ich podstawowe działanie na sferę psychiczną. Z wpływem na ośrodki położone w międzymózgowiu, a także korę mózdzku i inne części ośrodkowego układu nerwowego, wiąże się zespół zaburzeń układu pozapiramidowego o charakterze parkinsonoidalnym. Chloropromazyna wywołuje ten zespół z przewagą sztywności kończyn i objawu koła zębatego, po reserpinie natomiast przeważa drżenie. Na ogół ataraktyki nie wywierają działania przeciwdrgawkowego. Jedynie meprobamat i mefenezyna hamują wstrząsy elektryczne i kardiazolowe, co wynika z ich wpływu na napięcie mięśni, natomiast środki z tej grupy

wzmagają działanie narkotyczne barbituratów i alkoholu same nie będąc narkotykami.

Najważniejszym praktycznie jest oczywiście wpływ omawianej grupy leków na czynności psychiczne. Wynika on częściowo z danych, które przytoczyliśmy. Wykonana na zwierzętach bliższa analiza tego działania rzuca nań dodatkowe światło i pozwala na wysnucie wielu praktycznych wniosków. *Jacobsen* omawiając to zagadnienie różnicuje sytuację zwierzęcia i rodzaj badanej aktywności, co w konsekwencji pozwala na dosyć wnikliwą analizę działania leków odprężających. Po pierwsze, omawia on wpływ na zachowanie spontaniczne zwierzęcia. Reserpina i meprobramat, a w mniejszym stopniu i chlorpromazyna hamują właściwą niektórym gatunkom małą agresywność. Szczególnie silne działanie w tym kierunku ma wywierać Librium. Chodzi tu o zmniejszenie agresywności przy możliwie zachowanej zwykłej aktywności życiowej. Podobnie „oswajają” one samczyka syjamskiej ryby wojującej (*Betta splendens*). Również u psów środki te tłumią zwykłą czujność i tak cenioną żywą reakcję na różnorodne nieznanne bodźce. Dotyczy to także towarzyszącego im przestrojenia układu autonomicznego.

Niemniej ciekawy jest wpływ na zachowanie wyuczone. Reakcja odruchowarunkowa jest testem szczególnie chętnie wykorzystywanym. Reserpina, chlorpromazyna, acetopromazyna i barbiturany oraz alkohol praktycznie znoszą reakcje warunkowe. Przy czym ataraktiki działają zazwyczaj silniej na czynności nie wyuczone, orientację itp., podczas gdy środki nasenne i alkohol w pierwszym rzędzie upośledzają reakcję warunkową (*Jacobsen*).

Spostrzeżenia te pozwalają na wyciągnięcie wniosków o wtórnym znaczeniu praktycznym. Również w sytuacjach konfliktowych, spowodowanych np. jednoczesnym podawaniem zwierzętom pokarmu i straszeniem ich, co wywołuje doświadczalną nerwicę, można stwierdzić, że wiele jej objawów pod wpływem ataraktyków ulega normalizacji.

Pewne cechy farmakologiczne, a nade wszystko siła działania stworzyły potrzebę, a zarazem i możliwość uszeregowania ataraktyków pod kątem aktywności biologicznej, a nie budowy chemicznej. Kryteria tego podziału i jego grupy przedstawiają się następująco, (*Jacobsen*):

PODSTAWOWE TRANKILIZATORY

Należy tu chlorpromazyna i inne pochodne fenotiazyny oraz reserpina. Ze względu na ich potężne działanie farmakologiczne można je nazwać lekami neuroplegicznymi. Właściwości preparatów tej grupy nie są identyczne i obecnie omówimy tylko podstawowe z nich. Na plan pierwszy wy-

suwa się depresyjne i uspokajające działanie na sferę psychiczną. Charakterystyczny jest przy tym u chorych stan daleko idącej obojętności wobec otaczającego świata mimo w pełni zachowanego pojmowania go. Reakcje w zasadzie świadome i celowe, rozwijają się z pewnym opóźnieniem. Działanie uspokajające jest szczególnie widoczne u chorych agresywnych i pobudzonych. Niezwykle cenną właściwością leków neuroplegicznych jest przeciwdziałanie psychozom, co oczywiście w bardzo istotny sposób sprzyja zdrowieniu. Należy dodać, że działanie antypsychotyczne i tłumiące lub depresyjne nie zawsze idą w parze i niekiedy preparaty o słabych tylko właściwościach tłumiących wyraźnie przeciwdziałają psychozom. Podstawowe trunkilizatory znajdują zastosowanie głównie w ciężkich psychozach, schizofrenii, *delirium tremens* i in., w których stosuje się je dziś z reguły zamiast wstrząsów elektrycznych. Duże nawet dawki nie działają nasennie, ułatwiają natomiast zasypianie. Ze snu można chorego zawsze zbudzić. Również obraz eeg takiego snu zbliżony jest do obrazu snu fizjologicznego.

Reserpina jest ponadto silnym antagonistą serotoniny. Po jej zastosowaniu zawartość wolnej serotoniny w mózgu zmniejsza się. Wydaje się, że jest to jeden z mechanizmów działania rezerpiny, a pośrednio znajduje potwierdzenie również w fakcie, że 2-izopropylo-1-izonikotynohydrazyd — iproniazyd (Marsilid) jako inhibitor monoaminooksydazy znosi następstwa stosowania reserpiny oraz podnosi poziom serotoniny w mózgu i innych narządach. Budowa indolowa serotoniny i reserpiny sugerowała, że ta ostatnia jest antymetaboliem 5-hydroksytryptaminy. Wprowadzenie tetrabenzyny, która nie jest pochodną indolową, a jednak również działa przeciwserotoninowo każe inaczej zapatrywać się na mechanizm działania reserpiny.

Chloropromazyna i acetopromazyna są również antagonistami serotoniny, a iproniazyd w znacznej mierze przeciwdziała ich działaniu wygaszającemu na odruchy warunkowe (*Venulet*). Działania uboczne neuroplegików koncentrują się głównie wokół narządu krążenia i ośrodkowego układu nerwowego, rzadziej dotyczy ono innych narządów. Dostęcznie, szczególnie na początku leczenia, występować mogą zapaści i ortostatyczne podciśnienie, niekiedy przyłączają się do tego niemiarowość tętna.

Spośród objawów ze strony układu ośrodkowego najczęstszy jest zespół Parkinsona, jego wystąpienie jest niewątpliwą oznaką przedawkowania odpowiadającą znaczeniem np. śpiączce po przedawkowaniu barbituranów. Leki stosowane w chorobie Parkinsona są w tych okolicznościach w pełni skuteczne. Niekiedy wyrazem przedawkowania jest ogromny apetyt i tycie jako objaw działania ośrodkowego. Opisywano też stany pseudohisteryczne, jak *trismus* i drgawki.

Do działań ubocznych ze strony innych narządów należą nie tak rzadkie odczyny alergiczne. Chloropromazyna wywołuje niekiedy żółtaczkę o ce-

chach zastoinowej. Zazwyczaj ustępuje ona samoistnie po zmniejszeniu dawki leku.

Pozostałe trunkilizatory, których liczba sięga dziś kilkudziesięciu, działają w zasadzie podobnie, aczkolwiek słabiej niż reserpina i chloropromazyne. Z tego względu wykorzystywane są one raczej nie w ciężkich psychozach, lecz w mniej dotkliwych zaburzeniach. Główną domeną są stany lękowe, niepokój, pobudzenie ruchowe itp. Preparaty te działają kojąco i przyczyniają się do poprawy samopoczucia również w zetknięciu z kłopotami życia codziennego. Nie upośledzają one przy tym sprawności umysłowej. Stwarza to pęd do ich nadużywania.

Z bardziej znanych preparatów należą tu benaktyzyna, hydroksyzyna i meprobramat, którego działanie jako pochodnej mefenazyliny rozwija się głównie poprzez hamowanie odruchów wieloneuronowych i zmniejszanie napięcia mięśni. Zastosowanie leków o tym mechanizmie działania wynika ze spostrzeżenia, że stanom pobudzenia i lęku towarzyszy wzmożone napięcie mięśni. Tubokuraryna wraz ze znoszeniem napięcia mięśniowego działa przeciwlękowo. Jak wiadomo z życia codziennego znacznie trudniej „denerwować” się siedząc wygodnie w fotelu, a niepokój psychiczny usposabia do gestykulacji i gwałtownych ruchów.

Ponadto istnieje szereg preparatów, w których działanie odprężające występuje łącznie z efektem nasennym. Stanowią one jak gdyby grupę przejściową do zwykłych leków typu *sedativum*.

Aczkolwiek klinicznie potrzebniejsze są środki przynoszące koniec końców odprężenie i uspokojenie chorym nadmiernie pobudzonym, to jednak nierzadkie są też i stany depresji, w których właśnie zastosowanie leków pobudzających, wzmagających samopoczucie i dających w ten sposób siły do walki z przygnębiającymi okolicznościami życiowymi jest pożądane.

Obok znanych preparatów tego typu jak kofeina, amfetamina, ritalina i meratran, których działanie rozwija się dosyć szybko po zastosowaniu pojedynczej dawki, szereg innych substancji działa dopiero po pewnym okresie latencji. Zaproponowano dla nich nazwę *thymoleptica*. Usunięciu depresji towarzyszy wzrost aktywności, czego jednak nie należy mylić z ekscytacją. Nie obserwuje się również działania na układ adrenergiczny, ani też ograniczenia apetytu. Wymienione właściwości uzasadniają stosowanie omawianych preparatów w różnorodnych zaburzeniach psychicznych, przy czym poprawie nastroju towarzyszy często zanik natręctw, manii prześladowczej itp. W ostatecznym wyniku z przywróceniem ładu wewnętrznego następuje uspokojenie. Takie właściwości posiada imipramina (Tofranil) oraz duża już dziś grupa inhibitorów monoaminoosydazy jak iproniazyd (Marsilid), nialamid (Niamid), izokarboxazid (Marplan), Ter-savid i inne. Wymienione substancje z wyjątkiem imipraminy podnoszą

zawartość noradrenaliny i serotoniny, czym usiłuje się obserwowane efekty tłumaczyć.

Dotychczasowe moje wywody zupełnie celowo pomijały wielką liczbę substancji, które opatrzone etykietą leku psychotropowego znajdują się na rynku farmaceutycznym. Również i nadal będę się pod tym względem ograniczał, przejdę natomiast do przedstawienia prób usystematyzowania mechanizmu działania najważniejszych reprezentantów grupy leków odprężających na tle fizjologii ośrodkowego układu nerwowego.

Jako jedni z pierwszych próbę tego rodzaju podjęli *Brodie* i *Shore* oraz *Monnier*. Opierając się na podstawowych badaniach *Hessa*, który w wyniku rozległych prac doświadczalnych zwrócił uwagę na sztuczność podziału układu nerwowego na część wegetatywną i somatyczną skoro i tak we wszelkich okolicznościach życiowych istnieje ich ściśle współdziałanie. Koordynacja ta odbywa się na terenie *diencephalon*. *Hess* wyodrębnił część ergotropową, która zawiera układ adrenergiczny oraz reakcje somatyczne i psychiczne przygotowujące do działania, a więc wzmoczenie napięcia mięśniowego, aktywność motoryczną i psychiczną, pobudzenie układu adrenergicznego i część trofotropową zawierającą układ cholinergiczny oraz aktywności somatyczne i psychiczne o charakterze zachowawczym i obronnym, a więc sprowadzające senność, zmniejszenie napięcia mięśniowego, osłabione reagowanie na bodźce zewnętrzne. Serotonina uważana jest za neurohormon pobudzający układ trofotropowy, istotnie po podaniu jej lub 5-hydroksytryptofanu obserwuje się senność, a nawet niby sen z silnie zaciśniętymi powiekami i miozą, zaburzenia odruchów warunkowych, hipotermię i ogólne zmniejszenie napięcia procesów życiowych. Reserpina wywołuje podobny zespół objawów, czego nie można powiedzieć o barbituranach, szczególnie w odniesieniu do bardzo charakterystycznego objawu, jakim jest aktywne zaciśnięcie powiek.

Neurohormonem części ergotropowej jest noradrenalina, a jej prekursor dwuhydroksyfenyloalanina, działa podobnie. Amfetamina, meskalina i efedryna wykazują pokrewieństwo chemiczne z noradrenalina i łatwo przenikają z krwi do mózgu. *Brodie* kwalifikuje te substancje jako pobudzające układ ergotropowy.

Podobnie jak w układzie wegetatywnym przewaga np. części trofotropowej może być wynikiem bądź jej swoistego pobudzenia bądź też zahamowania części przeciwnej i odwrotnie. Doświadczenia *Monnier* oraz *Brodiego* wskazują, że reserpina pobudza część trofotropową. Po podaniu reserpiny zawartość serotoniny w mózgu maleje, dotyczy to jednak raczej zdolności magazynowania jej w postaci nieczynnej biologicznie oraz intensywnego metabolizmu. Samo wytwarzanie jest natomiast wzmoczone, tak że ogólny obraz stanu zwierzęcia jest taki sam jak po podaniu prekursora serotoniny czyli pobudzenie układu trofotropowego. Reserpina interferuje

ponadto z gospodarką noradrenaliną. Po jej zastosowaniu następuje obniżenie zawartości noradrenaliny w zakończeniach obwodowych, co zmniejsza efektywność bodźców adrenergicznych. Chloropromazyna natomiast mimo podobnego zastosowania klinicznego działa raczej jako środek blokujący część ergotropową. Prace *Richtera* wykazały ponadto, że ta pochodna fenotiazyny blokuje oksydacyjną fosforylację na poziomie DPNH w mitochondriach w stężeniu 5×10^{-6} M, a zwykle dawki terapeutyczne wpływają na metabolizm fosfolipidów. Chloropromazyna nie wzmaga uwalniania serotoniny. Do środków pobudzających układ trofotropowy, niezależnie od działania przeciwbólowego należą morfina.

Tabela 1. Działanie podstawowych leków psychotropowych (wg *Brodiego* częściowo zmodyfikowane)

	Część trofotropowa	Część ergotropowa
Swoisty neurohormon	Serotonina	Noradrenalina
Enzym rozkładający	Monoaminooksydaza	Monoaminoobsydaza
Inhibitor enzymu	Iproniazyd, nialamid i in.	Iproniazyd, nialamid i in.
Prekursor neurohormonu	5-hydroksytryptofan	3,4-dwuhydroksyfenyloalanina
Substancje pobudzające	Reserpina, morfina	Meskalina, amfetamina, kokaina, nalorfina
Substancje hamujące swoiście	LSD	Chloropromazyna
Substancje hamujące nieswoiście	Barbiturany, hypnotica	Barbiturany, hypnotica

Podobne rozważania przeprowadza *Brodie* dla środków pobudzających, z tym że wspomniane już meskalina, amfetamina i efedryna wzmagałyby czynność układu ergotropowego, podczas gdy LSD₂₅ znane efekty pobudzeniowe wywoływałby poprzez blokadę układu trofotropowego. Faktem jest, że LSD₂₅ wybitnie obniża zawartość serotoniny przyspieszając też przekształcenie adrenaliny w adrenolutynę, która pobudza część ergotropową (*Hoffer*). Należy zaznaczyć, że Bromo-LSD₂₅ jest podobnie silnym antagonistą serotoniny nie będąc jednak przy tym halucynogenem.

Preparaty blokujące monoaminooksydazę działają bardzo długotrwale, a zahamowanie enzymu jest nieodwracalne. Efekty biochemiczne wykrywane są jeszcze po wielu dniach. Z terapeutycznego punktu widzenia stanowi to niewątpliwie wadę. Ponadto leki te powodują wzrost stężenia obu czynnościowo przeciwstawnych sobie amin, tj. noradrenaliny i serotoniny, przy czym w obrazie ogólnym dominuje przewaga części ergotropowej. Należy przypuszczać, że w ustroju istnieją raczej odrębne monoaminooksydazy dla serotoniny i noradrenaliny, a brak odpowiednio swoistych

inhibitorów daje w zasadzie нефизjologiczny efekt jednoczesnego pobudzenia obu części.

Omawiany podział jest w zasadzie dosyć luźno związany z różnicowaniem anatomicznym i raczej opiera się na kryteriach czynnościowych. Rozważania *Monnier* bardziej oparte są na topografii. Autor ten, stojąc na gruncie klasyfikacji *Hessa*, posługuje się techniką elektroencefalograficzną i na podstawie analizy zmian eeg oraz zachowania się zwierzęcia określa wpływ leku na układy międzymózgowia. Różnicując wpływ na substancję siatkowatą i wzgórze stwierdza on, że morfina i chloropromazyna hamują aktywność *formatio reticularis*, pobudzają natomiast okolice wzgórza, podczas gdy działanie reserpiny i serotoniny jest odwrotne, obraz eeg znamionuje pobudzenie przy zachowaniu uspokojonym. Amfetamina, kokaina, LSD₂₅ i levallorfanol (antagonista morfiny) powodują pobudzenie *formatio reticularis* i zmniejszenie aktywności wzgórza. Działanie barbituranów tłumi aktywność obu układów. Wynika z tego, że tradycyjne *sedativa* są bardzo nieswoiste i działają ogólnie tłumiąco.

Podobną w zasadzie próbę analizy obrazu eeg podjęli *Bradley* i *Elkes*, którzy przebadali głównie jady wegetatywne. Bardzo ciekawie wypadł w tym układzie antagonizm fizostygminy i atropiny oraz hyosciaminy. Substancje te wywołują dysocjację obrazu eeg i zachowania. Fizostygmina daje obraz zespołu wzbudzenia przy zachowaniu raczej spokojniejszym, podczas gdy atropina i hyosciamina zmniejszają aktywność elektryczną nie wywołując uspokojenia. Podobnie do figotygminy działa DFP. Jak widać rozkojarzenie elektryczno-czynnościowe po reserpinie, serotoninie i obu wymienionych parasymatomimetykach jest tego samego typu, co zresztą nie powinno dziwić ponieważ wszystkie one pobudzają układ trofotropowy. Amfetamina i LSD₂₅ wywoływały zespół wzbudzenia aktywując jednocześnie zachowanie, przy czym działanie amfetaminy jest niezależne od wpływu otoczenia. Dalsze eksperymenty *Bradleya* i *Elkesa* stanowią istotny przyczynek do prób lokalizacji punktu uchwytu badanych środków. Autorzy ci wykonywali cięcie bądź na wysokości początku rdzenia kręgowego bądź też poprzez śródmózgowie po czym badali wpływ jadów wegetatywnych na tak zmodyfikowane układy.

Fizostygmina i atropina zachowywały swoje działanie po obu cięciach co wskazywałoby, że ich punkt uchwytu znajduje się najbardziej ośrodkowo. Amfetamina działała po cięciu rdzeniowym, ale nie po przecięciu śródmózgowia, wpływ LSD₂₅ zniknął już po przecięciu rdzenia, a zatem związek ten działa bardziej obwodowo.

Brak korelacji obrazu eeg i zachowania po fizostygminie i atropinie oraz zachowanie tych cech po obu cięciach upoważnia, zdaniem cytowanych autorów, do wniosku, że układ cholinergiczny nie odgrywa większej roli w zespole wzbudzenia. Działanie amfetaminy jest w zgodzie ze

zmianami eeg, co łącznie z następstwami cięcia poprzez śródmózgowie wskazuje na rolę układu siatkowatego w jej działaniu. LSD₂₅ miałyby raczej działać poprzez wpływ na kolaterale głównych dróg wstępujących. Autorzy ci zakładają istnienie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego trzech odrębnych receptorów. Pierwszy z nich byłby cholinergiczny, pozbawiony wpływu na zachowanie. W obrębie układu siatkowatego receptorów tych nie należy się spodziewać. Drugi, wrażliwy na noradrenalinę. Receptory te są obficie rozmieszczone w pniu mózgu i *formatio reticularis*. Wreszcie trzeci typ — serotoninoergiczny, również występujący w układzie siatkowatym.

Odrębny podział oparty bardziej na fizjologii niż biochemii zaproponował *Lehmann*. Środki oddziałujące na sferę psychiczną obejmuje on nazwą leków frenotropowych przy czym wyróżnia frenotropowe hamujące tj. głównie klasyczne *sedativa* oraz nowoczesne leki odprężające. Wszystkie one cechują się działaniem zstępującym, tj. silniej i wcześniej hamują głębiej położone ośrodki niż korę. Drugą grupę stanowią frenotropowe pobudzające, które dzielą się ponadto na rzeczywiście pobudzające i wzmagające procesy umysłowe, jak np. kofeina i amfetamina oraz pseudo pobudzające czyli ograniczające hamowanie, jak np. małe dawki alkoholu. Wreszcie trzecią grupę tworzyłyby środki wywołujące psychozy tj. halucynogeny lub psychotomimetica jak LSD i meskalina.

Opierając się na różnicach przekazywania impulsów na synapsach dróg czuciowych oraz poprzez pień mózgu i *formatio reticularis* jak też odrębności synaps śródkorowych *Lehmann* zakłada, że określony bodziec może dotrzeć do ośrodkowego układu nerwowego trzema drogami co w konsekwencji pozwala na wyróżnienie trzech odrębnych tak neurofizjologicznie jak i w psychicznych reakcjach układów.

1. Układ visceropsychiczny czyli limbiczny, na który składa się układ vegetatywny i układ siatkowaty. Układ ten obejmuje życie afektywne.

2. Układ sensoripsychiczny czyli układ projekcyjny kory mózgowej zależny od bardziej zróżnicowanych impulsów biegnących długimi drogami czuciowymi do kory. Zawiaduje on odczuwaniem zjawisk obiektywnych, realnych.

3. Układ korowopsychiczny czyli asocjacyjny. Bodźce docierające do tego układu bieżą poprzez neurony wstawione. Układ ten zawiaduje postawą świadomą czyli możnaby go nazwać koncepcyjnym.

Indywidualna równowaga czynnościowa pomiędzy tymi układami decyduje o osobistym Ego każdego osobnika, a zachwianie jej zbyt dużym obciążeniem któregoś z układów powoduje szereg zaburzeń. Układ limbiczny jest filogenetycznie najstarszy, a jednocześnie najprymitywniejszy, a zatem najodporniejszy. Drugie miejsce zajmuje układ projekcyjny, a najmłodszy i najwrażliwszy jest układ asocjacyjny.

Przechodząc do leków *Lehmann* zaznacza, że wartość terapeutyczna zależna jest od zdolności przywracania zachwianej równowagi pomiędzy układami. Mała przydatność barbituranów wynika z ogólnego hamowania przez nie całości i braku selektywności działania.

W schizofrenii obserwuje się nadmierne pobudzenie układu projekcyjnego czyli leki hamujące ten układ byłyby najbardziej pożądane, natomiast hamowanie układu asocjacyjnego da złe wyniki. Leki pobudzające układ projekcyjny jak LSD i meskalina pogarszają stan chorego. W stanach depresji emocjonalnej leki odprężające są jak wiadomo mało skuteczne, przy czym zachowanie to nie dotyczy układu limbicznego, któremu podległe czynności mogą być nawet wzmożone, lecz układów pozostałych. Natomiast w stanach lękowych właśnie układ limbiczny dominuje i tu ataraktiki dają najlepsze wyniki.

Dopasowując te rozważania do obecnie posiadanych leków stwierdzimy, że ataraktiki hamują układ limbiczny, słabo lub wcale nie działając na dwa pozostałe. Środków selektywnie hamujących układ projekcyjny lub asocjacyjny nie znamy.

Tabela 2. Mechanizm działania leków psychotropowych wg Lehmann'a

- Grupy środków 1. Frenotropowe hamujące: tradycyjne sedativa i odprężające
2. Frenotropowe pobudzające: a. swoiście — kofeina, amfetamina
b. nieswoiście — alkohol
3. Frenotropowe halucynogeny: meskalina, LSD

Przyczyną zaburzeń jest zachwianie równowagi pomiędzy następującymi trzema układami	Układy te są	
	a. pobudzane	b. hamowane
		przez
1. Limbicznym (życie afektywne)	?	leki odprężające
2. Sensoripsychnym (projekcyjnym)	LSD, meskalina	?
3. Korowopsychnym (asocjacyjnym)	kofeina	?

Punkt wyjścia rozumowania *Lehmanna* jest całkowicie odległy od biochemii, aczkolwiek nie ulega wątpliwości, że wszystkie podnoszone przez niego stany i zaburzenia mają podłoże metaboliczne. Przytoczone poglądy nie są w zasadniczej sprzeczności z moimi poprzednimi uwagami, inny jest tylko punkt wyjścia. Obecne metody tak fizjologiczne jak i biochemiczne są bardzo mało precyzyjne głównie dlatego, że ogarniają zbyt duży obszar układu nerwowego dzięki czemu wyniki mają raczej charakter wypadkowy lub bilansowy tego co się aktualnie na danym terenie rozgrywa, niż rzeczywisty.

Duże luki w znajomości chemicznej struktury układu ośrodkowego i trudności w dotarciu do nienaruszonych elementów ultraskomplikowanej

mozaiki czynnościowej i anatomicznej jaką stanowią poszczególne komórki, są trudnością niełatwą do pokonania. Podobne w charakterze zarzuty możnaby postawić i metodyce fizjologicznej. Badania teoretyczne i potrzeby farmakologii doświadczalnej przyczyniły się jednak do ogromnych postępów. Wydaje się, że rozwijająca się tak dynamicznie w ostatnich latach psychofarmakologia stale jeszcze w lwiej części opiera się na mozolnie gromadzonych wynikach obserwacji działania związków tworzonych jak dotąd bez zadowalającej wiedzy o zależności pomiędzy strukturą chemiczną i działaniem. Jest to jednak dopiero początek drogi. Niewątpliwie wraz z rozwojem biochemii, neurofizjologii i nabyciem umiejętności tworzenia dogodnych modeli zaburzeń psychicznych zbliżonych do sytuacji klinicznych rezultaty pracy farmakologów będą jeszcze lepsze.

Przeglądając program zjazdu widzę ogromną liczbę doniesień na tematy jak najbardziej związane z psychofarmakologią. Stanowiąc one będą niewątpliwie *sui generis* dyskusję oraz bardzo cenne poszerzenie i pogłębienie tego skromnego przeglądu.

PIŚMIENNICTWO

1. Ardnini J., Ardnini B.: J. Pharmacol., 1959, 118, 100.
2. Bradley P. B., Elkes J.: Brain, 1957, 80, 77.
3. Brodie B. B., Shore P. A.: Psychopharmacology Frontiers, Little, Brown Co. Toronto, 1959.
4. Carlson A.: Second Meeting of Neuropsychopharmacology, Basle, 1960.
5. Hess W. R.: Das Zwischenhirn, Basel, 1954.
6. Hoffer A., Osmuod H., Smythies J.: J. Ment. Sci., 1951, 100, 29.
7. Hoffer A.: Psychotropic Drugs, Elsevier, London, 1957.
8. Leach B. E., Heath R. G.: Arch. Neurol. Psychiatr., 1957, 77, 437.
9. Lacobsen E.: J. Pharm. Pharmacol., 1958, 19, 273.
10. Lehmann H. E.: Psychopharmacology Frontiers, Little, Brown Co. Toronto, 1959.
11. Monnier M.: Psychotropic Drugs, Elsevier, London, 1957.
12. Moruzzi G., Mogoun H. W.: Eeg. Clin. Neurophysiol., 1949, 1, 455.
13. Richter B.: Second Meeting of Neuropsychopharmacology, Basle, 1960.
14. Rinaldi F., Cosla E.: Psychotropic Drugs, London, 1957.
15. Satamari A., Hoffer A., Schneider R.: Am. J. Psychiatr., 1955, 111, 603.
16. Venulet J.: Acta Physiol. Pol., 1961, 12, 281.

Otrzymano: 4. 2. 1961.

Adres autora: Zakład Farmakologii Instytutu Leków, Warszawa 36, ul. Chełmska 30.