

Barbara PORENTA LISICA

Psihotropna sredstva kot pojav

The phenomenon of psychoactive drugs

Rene Spiegel v delu *Uvod v Psihofarmakologijo (1996)* zastavlja vprašanje, ali je mogoče ugotoviti, kdaj je bila rojena psihofarmakologija in ob tem ugotavlja, da različni zgodovinski viri ponujajo različne odgovore. Tako nekateri za ustanovitelja psihofarmakologije štejejo Emila Kraepelina, ki se je leta 1882 lotil obravnave niza preizkusov različnih psihoaktivnih snovi v laboratoriju Wilhelma Wundta v Leipzigu (Hordern v Spiegel, 1996); drugi datirajo rojstvo psihofarmakologije v leto 1951, z 'uporabo zdravil pri obnavljanju in ohranjanju duševnega zdravja ter preučevanju uma', ko je bil odkrit učinek klorpromazina (Caldwell v Spiegel, 1996), spet tretji pa menijo, da se moderna doba psihofarmakologije začne z J. Cadeom in njegovim opazovanjem antimaničnega učinka litija ob koncu 40. let dvajsetega stoletja (Sack, De Fraites v Spiegel, 1996).

R. Spiegel pravi, da ni znano, kdaj in v kakšnem kontekstu je bil prvič uporabljen izraz 'psihofarmaceutski'. V prehodnem obdobju med srednjim vekom in modernim časom – natančneje leta 1548 – je bila pod naslovom *Psychopharmakon, hoc est: medicina animae* objavljena zbirka molitev za tolažbo in molitev za mrtve, ki jo je napisal Reinhardus Lorichius iz Hadamarja, pripadnik podeželskega plemstva nemške 'dežele' Hesse. Tukaj se izraz 'psihofarmakon' nanaša na duhovno medicino za uporabo v bednih in brezupnih življenjskih situacijah.

Poleg psihofarmaceutskih sredstev v duhovnem smislu so v vseh časih in v večini kultur psihotropne rastlinske droge imele vlogo pri religijskih praksah, magičnih ritualih in zdravljenju. Najbolj znane tovrstne snovi v Evropi in Sredozemlju so *opij*, *hašiš* in *teloh*; v medicini Indije in drugih držav Jugovzhodne Azije je imela tradicionalno velik pomen *rauwolfia*.

1. Psihofarmakologija v antičnem svetu in srednjem veku

1.1. Najpomembnejše snovi

Opij je strjeni sok opijevega maka (*Papaver somniferum*), ki so ga gojili že v predzgodovinskih časih; makovi ostanki so bili najdeni v kamenodobnih jezerskih bivališčih v severni Italiji in Švici. Sumerci, ki so na območju Evfrata in Tigrisa živeli pred 5000 leti, so sejali mak in pridobivali njegov sok, ki so ga imenovali 'srečen' ali 'vesel', kar

kaže, da so dobro poznali delovanje opija v smeri sproščanja razpoloženja in ustvarjanja evforije. Najdbe iz drugega tisočletja p. n. št. v Mali Aziji, na Cipru, v Mikenah in Egiptu kažejo opij kot snov za kajenje in zdravljenje; odvisno od konteksta je bil opijev mak tudi simbol plodnosti, spanja, smrti in nesmrtnosti.

Uspavalno in analgetično delovanje opija je opisano v najbolj znanih antičnih medicinskih besedilih; eno je *Corpus Hippocraticum*, drugo pa Galenov *Opus*. V teh dveh delih ni omenjeno tveganje zasvojenosti, čeprav Galen opozarja pred prevelikimi odmerki in svetuje, da se delovanje opija omili z dodatkom drugih snovi; opij (pod imenom *laudanum*) so skoraj vedno vsebovale mnoge različice teriaka, zmešane panaceje, najbolj znane v srednjem veku.

Paracelsus je v prvi polovici 16. stoletja opij imenoval filozofov kamen nesmrtnosti. V evropski medicini 16. in 17. stoletja se je široko uporabljal kot analgetik in sedativ, čeprav je postala zloraba opija znana z raziskovalnih potovanj na Bližnji in Daljni vzhod. V zgodnjem 19. stoletju je nemški farmacevt Friedrich Sertürner iz naravnega opija izoliral posebej aktivni morfin, ki je postal v 2. polovici 19. stoletja široko uporaben v vojaški medicini kot analgetik in anestetik.

Smola konoplje (*Cannabis sativa*) se imenuje *hašiš*; na splošno se izraz marihuana nanaša na posušene cvetove, ovršne in zgornje liste ženske konopljne rastline. M. Vitorović navaja, da so ga stari Asirci uporabljali verskih obredih (Vitorović¹, 1986: 452), R. Spiegel pa nadalje pravi, da je bilo strupeno delovanje hašiša znano nekaterim ljudem v antiki, vendar se kanabis, z izjemo zdravljenja boleznih ušes, nikoli ni uporabljal v medicini. Hašiš je bil v srednjem veku zelo razširjen v islamskem svetu in celo v Evropi se je to opojno sredstvo večkrat pojavilo, čeprav sporadično in pogosto kot modna muha. Toda hašiš ni nikoli igral vidne vloge v medicini, zato se ne prišteva k psihofarmacevtskim sredstvom.

Korenina *teloha* je bila cenjeno psihofarmacevtsko sredstvo v različnih časih. To je rastlina iz družine *Ranunculaceae*, katere korenine vsebujejo več glikozidov, med njimi nekaj precej strupenih. Beli teloh je bil tradicionalno uporabljen kot emetik (vomitiv), črni kot laksativ (purgativ); v obeh primerih je bilo glavno načelo, da ima duševna bolezen fizični vzrok, ki se ga lahko zdravi s fizičnimi učinki, predvsem z odstranitvijo patogenih snovi iz telesa. Teloh je bil tako zelo znan, da je omenjen v klasičnih komedijah: Aristofan uporablja besedno zvezo 'popij teloh' v pomenu 'ti si nor'; podoben pomen ima po Plavtu, ki pravi, da bi morali nekateri ljudje 'piti teloh' – danes bi temu po R. Spiegelu rekli 'obiskati psihiatra'!

Teloh je imel zelo širok razpon uporabe: za manijo, melanholijo, vnetje možganov in mentalno zaostalost kot tudi epilepsijo, hidrofobijo, nasilno razpoloženje in nore ideje. Beli in črni teloh se lahko tudi kombinirata; stari avtorji so bili prepričani, da ima hkratno emetično in laksativno zdravljenje dober pomirjevalni učinek. Uporaba teloha je upadla v 19. stoletju – produkt je težko dozirati in lahko pri velikih odmerkih sproži napade.

R. Spiegel za korenino *Rauwolfia serpentina* (kačja korenina) pravi, da so jo tradicionalno uporabljali Indijci kot zdravilo proti kačjim pikom in tudi kot pomirjevalo pri nekaterih duševnih boleznih. M. Vitorović navaja, da je v 3000 let starih indijskih

svetih spisih Vedah zapisano, da so stari Indijci uporabljali posušeno in pulverzirano *rauwolfijo serpentino* kot hipnotikum in kot sredstvo proti psihozam. Imenovali so jo *Pagal-ka-dawa*, kar naj bi pomenilo 'rastlina proti blodnjavosti'. (Vitorovič, 1986: 452). R. Spiegel nadalje pravi, da so bile rastlina in njene značilnosti znane v Evropi v 16. in 17. stoletju, tako da je *rauwolfija* dobila sloves zdravila za praktično vse, kljub temu pa v psihiatriji ni prišla v ospredje. Šele v zgodnjih 1950. letih, potem ko so aktivne sestavine *rauwolfie* odkrili in proizvedli v čisti obliki, je postal visoko sedativni in hipotenzivni alkaloid *reserpin* začasno uporaben kot snov za kontrolo shizofrenih psihoz. M. Vitorovič pa v zvezi s slednjim predstavlja dejstvo, da so v štiridesetih letih 20. stoletja, torej pred klorpromazinom, indijski zdravniki Sen, Bose in Gupta obnovili njeno uporabo, pri čemur so sprva uporabljali zgolj njene ekstrakte, leta 1952 pa so Muller, Schlitter in Bein uspešno uporabili čisto kristalinično aktivno substanco alkaloida *reserpina*, *nevroleptik*, ki je bil posebej učinkovit pri shizofreniji in maniji, medtem, ko depresivna stanja niso bila dostopna njenim učinkom. (Vitorovič, 1986: 452)

Med najpomembnejšimi snovi, ki so se v preteklosti uporabljale za zdravljenje duševnih stanj, M. Vitorovič omenja še *beladono*, ki so jo stari Egipčani uporabljali kot hipnotikum, stari Feničani pa kot zdravilo proti črnim idejam, kar naj bi pomenilo patološke, blodnjave misli, ter *koko*, ki so jo stari narodi Latinske Amerike žvečili, da bi premagali lakoto in utrujenost, uporabljali pa so jo tudi kot tolažilo (Vitorovič, 1986: 452).

1.2. Psihofarmacevtska sredstva in zgodovina psihiatrije

R. Spiegel meni, da predhodnikov sodobnih psihofarmacevtskih sredstev, tj. opija, teloha in *rauwolfie*, ne moremo obravnavati samih po sebi, ampak samo ob upoštevanju njihovih sodobnih zdravilnih učinkov.

Ob duševnih boleznih in njihovem možnem zdravljenju so se ljudje v vseh časih soočali z istimi vprašanji: od kod prihajajo iracionalne ideje in impulzi bolnih – iz njihovih razpoloženj, predstav, tesnobe in nelogičnega vedenja? Ali so ti ljudje grešili in jim je Bog za kazen poslal hudega duha? Kaj je hudi duh: duh narave, duh prednika, hudič? Ali pa nemara pacientovo telo proizvaja blodnje brez zunanega krivca – morda neznan bolezen, strup od znotraj? V zgodovini psihiatrije so različni pogledi na človeka v različnih časih odsevali v stalnih premikih med naturalističnimi in spiritualističnimi koncepti bolezni ter z njimi povezanimi terapevtskimi pristopi.

V *Egiptu* v času faraonov so bile duševne bolezni rezultat jeze bogov ali celo izraz obsedenosti z demoni. V skladu s tem konceptom je zdravljenje, ki ga je opravil svečenik-zdravnik, zajemalo: kaznovanje ali pokoro za pomiritev bogov; eksorcizem in druge načine za izganjanje demonov; ali pa je bil pacient izoliran ali izgnan, da se je druge zaščitilo pred strah zbujujočim stanjem. Ni dokazov o tem, na kakšen način je bil opij, ki so ga poznali v starem Egiptu, del terapevtskih postopkov.

Biblična *Stara zaveza* vsebuje impresivno zgodbo o prvem izraelskem kralju, Savlu, ki ga je mazilil prerok Samuel, nakar ga je 'obšel božji duh', tj. Savel je dobil nadčloveške moči, ki so jih lahko zaznali tudi drugi. Po bitki proti smrtnim sovražnikom Amalečanom, v kateri Savel ni sledil božjim navodilom, ga je božji duh zapustil in 'zli duh, ki ga je poslal Bog, ga je trpinčil'; Savel je postal depresiven, sumničav in nagnjen k izbruhom jeze. David, kasnejši zet in potencialni naslednik, je lahko sprva pomiril kralja s

petjem in igranjem na harfo, vendar se je Savlovo stanje kasneje poslabšalo in po hudem vojaškem porazu v Gilboi se je zlomil. Zdelo se je, da je njegova bolezen temna usoda, ki jo je poslal bog; Savel je postajal vse bolj ujet v krivdi, iz katere ni našel izhoda, in celo Davidovo petje in vsa njegova prizadevanja za povrnitev Savlovega mentalnega ravnovesja so ostala brez učinka.

Začetek znanstvenega pristopa k duševnemu zdravju se na splošno pripisuje stari Grkom. V 6. Stoletju pr.n.š. je Alkmeon iz Krotona opravil sistematične avtopsije in odkril poti, ki povezujejo oči in ušesa z možgani. Posledično so začeli možgane obravnavati kot sedež razuma in duše. Okoli 400 p. n. št. je Hipokrat s svojimi učenci v ospredje umestil naravne, tj. fizične vzroke duševnih bolezni: slednje so izrazi ali rezultati neravnovesja med telesnimi tekočinami (humorji), ki so normalno prisotne v harmoničnih deležih. *Hipokratova teorija humorjev*, po R. Spiegelu gotovo eden najbolj vplivnih konceptov v zgodovini psihologije in psihiatrije, se je opirala na štiri osnovne tekočine, ki ustrezajo štirim temperamentom ali značajskim tipom ter v primeru patološke prevlade ene od komponent štirim duševnim boleznim:

Telesna tekočina	Temperament: vpliv	Duševna bolezen
Kri	Sangvinični: živahen in šibek	Manija, norost
Sluz	Flegmatični: počasen in šibek	Hladna norost
Črni žolč	Melanholični: počasen in močan	Melanholija
Rumeni žolč	Kolerični: živahen in močan	Histerija, zlasti pri ženskah

Tabela 1: Korelacija med telesnimi tekočinami, vplivom temperamenta in duševno boleznijo

Ker duševne bolezni nastopijo zaradi neravnovesja med telesnimi tekočinami, mora zdravljenje stremeti k povrnitvi ravnovesja. Priporočene so bile metode, usmerjene na telo, kot so dieta, kopanje in prhanje, puščanje krvi in laksativi (teloh).

Spisi Hipokrata in njegovih učencev nam niso bili predani. Okoli leta 300 p. n. št. so dosegli Aleksandrijo, nakar jih je v 1. stoletju n. št. povzel Celsus. Poudaril je potrebo po individualni prilagoditvi vsake od terapij: prestrašene paciente je treba prijateljsko pomiriti, manične paciente prikleniti in morda stradati; glasba in poezija dvigneta melanholijo, norega se je treba izogibati ali ga speljati na druge misli z nenadnimi močnimi zvoki, končno pa se mora vsem pacientom zagotoviti ustrezen spanec. Za to sta bila na voljo mak (opij) in zobnik, vendar bi pomirjevalno in uspavalno delovale tudi rahlo valujoče fontane.

Glavna avtoriteta za medicino v srednjem veku je bil *Galen* iz Pergamona, ki je v 2. stoletju n. št. deloval v Rimu. Galen je prilagodil Hipokratovo teorijo humorjev, vključno s klasifikacijo duševnih bolezni. Njegova terapevtska priporočila so ravno tako temeljila na tradiciji Hipokratove šole: najpomembnejši ukrepi so bili dieta, bruhanje, puščanje krvi in uporaba uspaval.

Srednji vek ni bil pomembnejše obdobje v zgodovini psihiatrije. Kultura tedanjega časa je bila obeležena z ikonografijo hudičev, demonov, sežiganja čarovnic in izganjanja duhov. Razvoj znanosti in medicine v krščanski Evropi je zastal, saj je bilo izročilo sta-

rih Grkov izgubljeno, kar je pripomoglo k nazadovanju na zgodnejše kulturne stopnje. Toda to ni veljalo za islamski svet: hipokratsko-galensko tradicijo so nadaljevali arabski zdravniki; bolnišnice z ločenimi oddelki za duševno bolne so delovale v Bagdadu (okrog l. 750 n. št.) in Kairu (od l. 873 n. št.). Zdravljenje je temeljilo na izkušnjah antičnega sveta, tako da so bili za obvladovanje duševnih bolezni prevladujoče uporabljeni ukrepi, usmerjeni na telo.

V krščanskem srednjem veku pa je vendarle vzniknila tradicija s koristnim učinkom na duševno bolne, saj se je kljub fanatizmu in hujskaštvu naslednjih stoletij uveljavila tradicija usmiljenja. Za obsedene se je molilo in Cerkev se je sprva imela tudi za zatočišče duševno bolnih in epileptikov. Šele v 11. stoletju se je začelo nekatere neprištevne jemati za hudičeve poslanke, proti katerim se je treba boriti z vsemi razpoložljivimi sredstvi; v 14. stoletju se je začelo duševne bolnike izolirati od zdravega prebivalstva v azilih za blazneže in norišnicah. V tistem času so se terapevtski ukrepi za tako izolirane osebe zdeli odvečni, zlasti zato, ker so ljudi z znanjem o zeliščih instrupih pogosto osumili čarovništva.

Med srednjim vekom in sodobnim časom so delovali zdravniki, kot so bili Paracelsus (1491 – 1541), J. Weyer (1515 – 1588) in F. Platter (1536 – 1614), ki so bolj ali manj nasprotovali takrat prevladujočim konceptom čarovnic in duhov ter razloge za osrednjo fazo duševnih bolezni pripisovali naravnim vzrokom. Na voljo niso imeli nobene nove oblike zdravljenja, zato so skladno z galensko tradicijo predpisovali puščanje krvi in bruhanje za očiščenje telesnih tekočin, kopeli in masaže za sprostitvev in okrepitev telesa ter uspavala in sedative za stabiliziranje vznemirjenega uma.

2. Sodobni čas: psihofarmakologija pred klorpromazinom

V dobi *razsvetljenstva* in absolutizma se je psihiatrija v različnih evropskih državah razvila v različnih smereh, odvisno od lokalnih političnih in družbenih okoliščin. Bistvene značilnosti tega razvoja, ki je prej ali slej nastopil v vseh državah, so naslednje:

1. *Prostorska segregacija duševno bolnih* v hišah, ki so pogosto stale izven mest, včasih na območju nekdanjih kolonij gobavcev.
2. Postopno ponovno odkritje *medicinskega modela* duševnih bolezni, povezanega z raziskavami patoloških anatomskih vzrokov.
3. Poizkusi za vrnitev duševnih bolnikov (ki so šteli za družbene izobčence) v normalno življenje z delom, opravljanjem koristnih nalog in regulirano vsakdanjo rutino ter podpora tem osebam kot *članom družbe*.

Kot opaža R. Spiegel, so omenjeni trendi do neke mere protislovni, saj prostorsko segregiran pacient ne more normalno živeti v družbi. Nadalje je medicinski model duševne bolezni s ciljem zaznavanja in po možnosti korigiranja anatomskih in funkcionalnih motenj v pacientovem telesu v nasprotju s socialno usmerjenim konceptom zdravljenja bolezni; a sodobna psihiatrija je zrasla s temi protislovji in z njimi živi še danes.

Psihofarmakologija je v sodobnem času vzniknila zelo postopno. Eden najzgodnejših predstavnikov psihofarmakologije v Nemčiji, P. J. Schneider (1824) na 600 straneh opisuje metode psihiatričnega zdravljenja, ki so se uporabljale na začetku 19. stoletja, od tega je kakšnih 400 strani namenjenih *Materii Medica*, ki zajema večino medicinskih

priporočil tistega časa, pri čemer mnoge opisane prakse vključujejo številne ukrepe, ki se nam zdijo kruti ali naivni, nezadostno testirani in pogosto protislovnji, avtor pa kljub vsemu v dobro dokumentiranih primerih zagotavlja, da so bili nekateri od teh ukrepov terapevtsko učinkoviti.

Psihotropna sredstva v današnjem pomenu besede Schneider klasificira v razreda 'narkotičnih sredstev' ter 'ekscitantov, analeptikov'. Seznam domnevno koristnih snovi, rastlin in izvlečkov je celovit in barvit. Oceno priporočenih aktivnih sredstev ovira dejstvo, da avtor ne posreduje dokazov o učinkovitosti v skladu s sedanjimi standardi in da poročila o njihovem učinku temeljijo na psihiatrični terminologiji, ki je danes praktično nerazumljiva. Iz Schneiderjevega dela je kljub temu mogoče jasno razbrati, da so bili med najbolj učinkovitimi zdravili navadni kristavec (*Datura stramonium*), mandragora, prusična kislina, opij in volčja češnja. Mandragora, zobnik (*Hyoscyamus niger*) in volčja češnja (*Atropa belladonna*), ki so bili tudi ene izmed tradicionalnih sestavin čarovniških mazil in zvarkov.

V zgodnjem 19. stoletju je v Angliji in Franciji psihiatrija precej napredovala. Klasifikacijo duševnih bolezni, ki je temeljila na natančnih kliničnih opazovanjih in statistični primerjavi, sta razvila Ph. Pinel (1745 – 1826) in J. E. Esquirol (1772 – 1840), poleg tega so bile do preloma stoletja najkrutejše metode zdravljenja opuščene, kar velja tudi za vklepanje duševno bolnih v verige. Leta 1818 je Esquirol na zahtevo francoskega notranjega ministrstva napisal šokantno strokovno poročilo o umobolnicah v Franciji, ki je privedlo do temeljite reforme psihiatrije. V svojem učbeniku iz leta 1838 je Esquirol govoril o 'maladie mentale' (duševni bolezni) namesto uporabe izraza 'alienation' (alienacija, odtujitev), s čimer je naznanil zmago medicinskega modela nad spiritualističnimi koncepti psihiatričnih bolezni. Z Wilhelmom Griesingerjem (1817 – 1868) je bila podobne preobrazbe deležna tudi nemška šola psihiatrije, medtem ko je bila pod vodstvom Emila Kraepelina (1856 – 1926) oblikovana psihiatrična klasifikacija, katere bistvene značilnosti so, kot poudarja R. Spiegel, veljavne še danes.

Griesingerjev učbenik o psihiatriji (1861) daje široke informacije zgolj o zelo majhnem številu centralno delujočih zdravil: posebej priporočljivi so opij, eter in kloroform kot tudi prusična kislina. Za opij se je v določenih primerih ugotovilo, da pomirja duševno bolnega, zmanjšuje halucinacije, preganja občutke tesnobe kot tudi z njo povezane blodnje ter občasno prinese popolno ozdravitev. Povrh vsega zdravljenje z opijem po Griesingerjevih izkušnjah koristi mlajšim pacientom, katerih bolezni še ni postala kronična – razvoj zasvojenosti z opijem pa ni omenjen.

Griesinger je opažal, da je pri anestezijah, ki jih je sprožil eter ali kloroform, pogosto (vsekakor pa ne stalno) prišlo do začasne ublažitve melanholije in manije, tu in tam pa celo do popolnega bistrega stanja pri pacientu, a se kmalu spet pojavi prejšnja klinična slika. Po njegovih opazovanjih je ponavljajoča se uporaba etra in kloroforma vodila do vedno krajših intervalov začasnega izboljšanja, ki je kmalu popolnoma izostalo. Obeti medicinskega zdravljenja duševnih bolezni s sintetičnimi snovmi torej niso bili izpolnjeni. Prusična kislina je sekundarno zdravilo, ki ga je omenil Griesinger. Zanj je menil, da lahko pomiri zmerno vznesenost, melanholično tesnobo in podobna stanja. O drugih zdravilih, ki jih je naštel v svoji knjigi (navadni kristavec, volčja češnja, kinin in hašiš), pa ni navedel dodatnih komentarjev.

Medtem ko je Griesinger namenil zelo malo prostora uporabi zdravil pri zdravljenju duševne bolezni, pa je Kraepelinov učbenik o psihiatriji (1899) navajal različne referen-ce glede uporabe farmacevtskih sredstev pri zdravljenju duševno bolnega. Nekatera od njih so pripravki, ki so imeli v psihiatriji že določeno tradicijo, spet druga so odkrili v kasnejših obdobjih. Primerjava tega seznama z Griesingerjevimi priporočili je pokazala, kako majhen napredek je bil storjen v 40 letih: čeprav je število hipnotikov nekoliko naraslo, niso odkrili nobene bistveno nove vrste aktivnosti.

Podobna stagnacija je po R. Spieglu razvidna tudi iz primerjave prvih osmih izdaj knjige *Lehrbuch der Psychiatrie* (Učbenik o psihiatriji) avtorja Eugena Bleulerja, ki so se zvrstile od leta 1916 do 1949. Medtem ko se naslov 'Hipnotiki' pojavi že v kazalu prve izdaje, pa se poglavje 'Zdravljenje z zdravili' vključuje šele v osmo izdajo iz leta 1949. Bleuler je farmacevtska sredstva uporabljal veliko bolj restriktivno kot Griesinger in Kraepelin: opij obravnava kot tvegano zdravilo, ki se mu je treba izogibati zaradi nevarnosti odvisnosti. Ravno tako zavrača alkohol – ki ga je leta 1899 Kraepelin še priporočal – zaradi tveganja za razvoj alkoholizma. Namesto njega v stanjih izrazitega vznemirjenja priporoča hioscin (skopolamin). Pri hipnotikih je odsvetoval njihovo dolgotrajno uporabo in dejal, da je treba zdravila občasno zamenjati, da bi se preprečila odvisnost. Pristop k terapiji na osnovi zdravil je ostal nespremenjen tudi v naslednjih izdajah njegovega učbenika – med letoma 1916 in 1949 je bil Bleulerjev seznam priporočenih preparatov komaj kaj dopolnjen.

Razen počasnega napredka v psihiatrični farmakoterapiji je po R. Spieglu osupljivo tudi to, da Griesinger, Kraepelin in Bleuler kljub navajanju velikega števila sedativov in hipnotikov v svoja priporočila niso vključili nobenih stimulativnih zdravil. Čeprav je bilo na voljo nekaj preparatov, ki bi se lahko uporabili za pomiritev pobesnelih, tesnobnih, vznemirjenih ali nespečnih pacientov, so bili psihiatri v tistem času pri depresivnih in zelo otopelih stanjih praktično brez moči, seveda če izvzamemo uporabo opija, ki ni bil splošno sprejet. Določen napredek je bil dosežen s šok terapijami: insulinsko sproženo komo, šokom zaradi kardiazola in še zlasti elektrošokom. Amfetamin je bil sintetiziran leta 1927 in zahvaljujoč njegovim stimulativnim lastnostim se je v 30. letih dvajsetega stoletja povečevala njegova uporaba pri narkolepsiji in podobnih motnjah. Kljub temu ni nikoli imel večjega pomena v psihiatrični farmakoterapiji, saj je pri stanjih izčrpanosti in rahle depresije zgolj zmerno učinkovit, medtem ko je njegov učinek pri endogeni depresiji praktično nič.

3.Odkritje sodobnih psihofarmaceutskih sredstev

3.1. Klorpromazin

R. Spiegel navaja, da sta podroben opis odkritja antipsihotičnega učinka klorpromazina podala dva avtorja: leta 1970 Caldwell (Caldwell v Spiegel, 1996) in leta 1974 Swazey (Swazey v Spiegel, 1996); Caldwell je potem leta 1978 prispeval še skrajšano verzijo (Caldwell v Spiegel, 1996). Iz vseh treh opisov izhaja, da omenjeno odkritje ni bilo delo enega znanstvenika ali ene raziskovalne skupine, prav tako pa ni bilo rezultat načrtovanega raziskovalnega projekta s ciljem odkriti farmakološko terapijo za shizofrenijo. Po Spieglu je šlo za povsem naključno zlitje več prvotno nepovezanih razvojnih trendov ob koncu 40. let preteklega stoletja, ki je zahvaljujoč natančnim kliničnim opa-

zovanjem nekaj zdravnikov vodilo k najpomembnejšemu preskoku pri psihiatričnem zdravljenju v dolgem obdobju. Navaja, da je Swazey (1974) kot ključne opredelil naslednje faktorje:

- prizadevanja francoskega kirurga Laborita za odkritje varnejše anestezijske tehnike in preprečitev šoka pri operacijah;
- farmakološki razvojni program, ki se ga je lotilo pariško podjetje Rhône-Poulenc, da bi pregledalo zdravila z antihistaminskim delovanjem;
- pripravljenost za eksperimentiranje, ki jo je pokazalo nekaj psihiatrov, ki jih je zanimala biologija in so preizkušali farmakološka zdravila, da bi odkrili učinkovito psihiatrično terapijo.

Prispevek H. Laborita, ki je med 2. svetovno vojno delal kot vojaški kirurg in se je pod vplivom svojih vojnih izkušenj v naslednjih letih posvetil predvsem problemu šoka, se zdi R. Spieglu še posebej zanimiv. Navaja, da so v 40. letih dvajsetega stoletja obstajale različne hipoteze glede vprašanja bioloških in biokemičnih mehanizmov šoka. V mnogih letih raziskovanja je Laborit razvil stališče, da so endogene snovi s prenosno funkcijo (adrenalin, acetilholin in histamin) vključene v sprožanje in celovit razvoj šoka. Po njegovem mnenju je šok posledica prekomerno močnih bioloških reakcij v sili, ki niso več prilagojene situaciji, z njimi pa se lahko spopademo z blokiranjem učinkov prenašalcev z uporabo ustreznih farmakoloških sredstev, po možnosti na več točkah hkrati. V luči te hipoteze je Laborit eksperimentiral z različnimi snovmi, znanimi po inhibitornem učinku na adrenalin, acetilholin in histamin. Med temi snovmi so bili prokain, kurare, atropin in – sintetični antihistamini, razred, ki je po mnenju R. Spiegela odločilno vplival na prihodnje dogodke.

Kot ugotavlja, so se na tej točki Laboritovi interesi ujemali z interesi podjetja Rhône-Poulenc, ki je že nekaj let prej začel izvajati kemijski in farmakološki program za razvoj antihistaminskih spojin. Pomembna točka je bila dosežena, ko so Laborit in drugi zdravniki klinično preučili prometazin, tj. antihistamin z izrazitimi pomirjevalnimi in analgetičnimi lastnostmi. To zdravilo je v kombinaciji z drugimi snovmi ne le ustrezno preprečevalo šok pri operacijah, temveč je Laborit opazil, da so pacienti, ki ga jemljejo, tudi mirnejši in bolj sproščeni ter celo po velikih operativnih posegih relativno dobre volje.

Ta uspeh je naredil vtis na Rhône-Poulenc, ki se je leta 1950 odločil poiskati več antihistaminov v istem kemijskem razredu kot prometazin, ki bi imeli še močnejši centralni učinek. Ta odločitev je bila po prepričanju R. Spiegla logična, saj je s sodobnimi metodami poizkusov na živalih mogoče zgolj skromno opredeliti pomirjevalni učinek prometazina. Poleg tega je bilo opaženo, da je pri nekaterih oblikah terapevtske uporabe (seneni nahod in druge alergije) pomirjevalni in uspavalni učinek prometazina slabost. Kot navaja, je oktobra 1950 ne glede na te težave P. Koetschet, eden od vodij raziskav v Rhône-Poulencu, predlagal izvedbo dobro ciljno naravnane iskanja analogov prometazina z večjim učinkom na centralni živčni sistem. Čeprav ni bilo možno predvideti, kakšne terapevtske aplikacije bodo imele te snovi, je Koetschet predvidel njihovo raziskovalno uporabo v anesteziologiji, pri parkinsonizmu, v psihiatriji in morda tudi pri pacientih z epilepsijo. Marca 1951 je bila na voljo snov s številko 4560 RP, ki je bila kemično sorodna prometazinu, vendar je v farmakoloških testih na živalih sprožala precej izrazitejši centralni učinek. Aprila 1951 so se začeli poizkusi s snovjo 4560 RP na

ljudeh, pri čemer je prva uporaba potrdila, da je spojina povečala uspavalno delovanje barbituratov in ob samostojni uporabi delovala tudi kot pomirjevalo.

Laborit je dobil 4560 RP junija 1951 in kmalu spoznal prednosti nove snovi: zmanjšala je tesnobo, ki so jo pacienti čutili pred operacijo, zmanjšala operativni stres in omogočila enostavnejšo pripravo mešanice medikamentov, ki jih je uporabljal Laborit–t. i. litičnih koktajlov. Poleg tega je imela spojina nizko stopnjo toksičnosti in se je lahko uporabljala v večjem odmerku kot npr. kurare.

Pod vplivom klorpromazina, kot so kasneje poimenovali 4560 RP, pacienti niso izgubili zavesti, ampak samo postali zaspani in nezainteresirani za vse, kar se je dogajalo okrog njih in v zvezi z njimi. Laborit in njegovi sodelavci so predpostavljali, da to čudno stransko delovanje kaže na primernost uporabe klorpromazina v psihiatriji, recimo pri uspavalni terapiji, kjer je bilo upati, da bo dosegel večji učinek in deloval varneje v primerjavi z dotlej znanimi sredstvi.

Laborit pa po R. Spieglu ni bil edini zdravnik, ki je izvajal klinične preizkuse s klorpromazinom na pobudo Rhône-Poulenca: tudi iz poročil drugih klinik je bilo razvidno, da ta snov prinaša pomiritev, kakršna dotlej ni bila znana. Na osnovi teh opazovanj se je Rhône-Poulenc ob koncu leta 1951 odločil razširiti raziskovalni program ter vanj vključiti duševno bolne in eksperimentalno uporabo klorpromazina v kombinaciji z barbiturati pri uspavalni terapiji in zdravljenju maničnih izpadov. Neodvisno od tega je Laborit skušal spodbuditi nekaj psihiatrov, ki jih je sam poznal, da bi se lotili kliničnih preizkusov klorpromazina pri nespečnih pacientih. Skupina zdravnikov v psihiatrični vojaški bolnišnici se je odločila tudi za izvedbo začetnega preizkusa pri maničnem pacientu. Po kakšnih treh tednih zdravljenja s klorpromazinom v kombinaciji z drugimi sedativi se je pacientovo stanje toliko izboljšalo, da je bil odpuščen in poslan domov. V prispevku, predstavljenem združenju Société Médico-Psychologique, so Hamon et al. dne 25. februarja 1952 poročali o svojih začetnih izkušnjah s klorpromazinom, ki so se jim zdele zanimive. (Hamon, Praire, Velluz v Spiegel, 1996) Ker pa so menili, da pomirjevalni učinek nove snovi ni dovolj močan, so dajali prednost tedaj običajni terapiji z elektrošoki.

Približno takrat je eden najbolj znanih francoskih psihiatrov svojega časa, J. Delay, skupaj s kolegom P. Denikerjem začel s svojimi študijami s klorpromazinom. Deniker je v zasebni korespondenci izvedel za Laboritove eksperimente s klorpromazinom pri anesteziologiji, ki so se imenovali *hibernation artificielle*. Podjetje Rhône-Poulenc je zaprosil za vzorce zdravila, ki jih je nato prejel februarja 1952. Za razliko od Laborita, ki je klorpromazin vedno uporabljal v kombinaciji z drugimi zdravili, sta se Delay in Deniker odločila za dajanje čistega klorpromazina maničnim pacientom. Njune prve ugotovitve so bile tako ugodne, da sta po treh mesecih združenju Société Médico-Psychologique predstavila začetno poročilo, ki je bilo kmalu zatem objavljeno v pisni obliki. (Delay, Deniker, Harl v Spiegel, 1996) V naslednjih mesecih sta ista avtorja objavila številna poročila o učinku klorpromazina pri različnih psihiatričnih sindromih, s čimer sta prispevala k temu, da je novo zdravilo postalo znano v Franciji in deloma tudi v tujini.

Ena prvih klinik izven Francije, ki je po podatkih R. Spiegla pokazala interes za klorpromazin, je bila univerzitetna psihiatrična bolnišnica v Baslu. Mladi član osebja klinike, F. Labhardt, je bil od poletja 1951 do pomladi 1952 v Parizu na podiplomskem usposabljanju, kjer je slišal za uporabo nove snovi 4560 RP v anesteziologiji in psihiatriji. Začetni terapevtski preizkus se je v Baslu pričel januarja 1953 in je bil tako uspešen, da so bili zdravljenja s klorpromazinom deležni številni pacienti s precej različnimi diagnozami. Prva objava baselske klinike datira v junij 1953 (Stahelin, Kielholz v Spiegel, 1996): Largactil, kot se je tedaj imenovalo to zdravilo, je bil priporočljiv za vse hude psihične motnje, pri katerih se lahko pokažejo izraziti vegetativni sindromi, zlasti za:

- emocionalne psihoze in druge psihotične reakcije;
- razstrupljevalne kure za odvisnike;
- hude nevroze, zlasti tiste s simptomi tesnobe in kompulzije;
- simptomatske psihoze s pridihom tesnobe;
- določene oblike shizofrenije in manično-depresivne psihoze.

Ta seznam po opažanjih R. Spiegla kaže, v kolikšni meri so se področja indikacije klorpromazina razširila v komaj poldrugem letu. Posebej pomembna je bila njegova uporaba pri shizofreniji, ki jo je Labhardt predstavil kmalu zatem v celovitem predavanju na 1. Simpoziju o Largactilu, ki je potekal 28. novembra 1953 v Baslu. Po podatkih, ki jih je podal Stahelin, takratni predstojnik baselske klinike, je okoli 200 od približno 500 pacientov klinike jemalo Largactil, z njegovim jemanjem pa je nadaljevalo tudi več kot 130 odpuščenih pacientov. Številke, ki so jih v predavanjih navedli Stahelinovi sodelavci, so bile enako impresivne: Kielholz je poročal o rezultatih zdravljenja 52 depresivnih pacientov, 16 odvisnikov od drog na odvajanju ter več kot 20 senilnih pacientov, ki jih je mučila nespečnost. Labhardt je predstavil podatke o zdravljenju več kot 200 shizofrenih pacientov s klorpromazinom. Dodana so bila poročila o terapevtskih študijah, narejenih v drugih psihiatričnih bolnišnicah v Švici, ki so zajele prek 850 pacientov.

Posebej pomembne posledice so imele Labhardtove (1954) ugotovitve o zdravljenju oseb s shizofrenijo: doseženi so bili izvrstni rezultati, ne le pri nedavno prizadetih pacientih, ampak tudi tistih, ki so bili hospitalizirani več let. Bistveno izboljšanje je nastopilo pri skoraj 60 % kroničnih pacientov, pri katerih je bolezen trajala pet let ali več; nekatere od pacientov, ki so bili po prevladujočih mnenjih v domala brezupnem položaju, pa so lahko odpustili iz bolnišnice.

Spektakularne ugotovitve o uporabnosti klorpromazina niso bile omejene zgolj na Pariz in Basel, ampak so pozitivne rezultate dosegli tudi v drugih centrih. Zahvaljujoč klorpromazinu se je radikalno spremenil značaj psihiatričnih bolnišnic in psihiatrične oskrbe na splošno. Umobolnice so postale mirne bolnišnice; mnogi pacienti, ki so jih morali prej institucionalizirati zaradi nevarnosti, ki so jo predstavljali za svojo okolico in zase, so lahko odpustili in deloma rehabilitirali. Povprečen čas bivanja v psihiatričnih bolnišnicah se je bistveno skrajšal. Zaradi klorpromazina se je uveljavilo spoznanje, da je shizofrenijo, vsaj njene simptome, ne le mogoče zdraviti s kemičnimi sredstvi, ampak se jo lahko v mnogih primerih tudi ozdravi. V naslednjih letih je prišlo do opaznega premika v biološko usmerjeni psihiatriji.

3.2. Antidepresivi

Kot pravi R. Spiegel, je zgodovina prvega antidepresiva, inhibitorja monoamin-oksidaze (MAO) iproniazida, zapletena zaradi številnih razlogov. Iproniazid je kot prva razvila tovarna zdravil Hoffmann-La Roche in je bil najprej zdravilo za zdravljenje tuberkuloze. Pozornost je pritegnil v letih 1951/1952, ko so klinični preizkusi razkrili njegove stimulativne in evforične učinke: kljub pogosti živčnosti in motnjam spanja so pacienti s tuberkulozo, ki so jih zdravili z iproniazidom, postali veseli in živahni, tj. čutili razpoloženje, ki je bilo nenavadno za njihovo bolezensko stanje. Prvotna uporaba v psihiatriji, deloma pri osebah z agitirano, deloma pri tistih s kronično apatično shizofrenijo, ni vodila k rezultatom, ki bi jih bilo moč jasno interpretirati, po drugi strani pa se je uporaba iproniazida proti tuberkulozi začela vse bolj obravnavati kot tvegana, kar je bilo posledica stimulativnega učinka preparata.

Bolj sistematična klinična raziskava antidepresivnega učinka iproniazida je bila izpeljana šele leta 1956, potem ko so poizkusi na živalih pokazali, da spojina deluje na ta način. Predhodno zdravljenje živali z iproniazidom je preprečilo t. i. reserpinski sindrom pri miših in podganah. Namesto da bi bile mirne in pohlevne, kot je normalno ob zaužitju zgolj reserpina, so živali, ki so jim predhodno dali iproniazid, postale pod vplivom reserpina hiperaktivne in v nekaterih primerih agresivne. Začetna klinična uporaba pri depresivnih pacientih je razkrila, da ima iproniazid vsaj pri nekaterih od njih stimulativni učinek in dviga razpoloženje. Na drugi strani so prihajala poročila o neželenih učinkih preparata, kar je oviralo njegovo širšo uporabo. Na koncu so proizvajalci preparat v ZDA in nekaterih drugih državah umaknili iz prodaje, medtem ko se je na oddaljenih trgih še naprej prodajal – ta zmedena situacija je trajala še vrsto let. Tudi nekateri inhibitorji MAO-ja, uvedeni kasneje, kot sta izokarboksazid in tranilcipromin, so bili zaradi različnih vrst neželenih učinkov že po kratkem času umaknjeni iz prodaje.

Podobno zahtevna pot je čakala t. i. timoleptike. Tako kot Rhône-Poulenc se je tudi podjetje Geigy iz Basla v 40. letih dvajsetega stoletja ukvarjalo s preučevanjem anti-histaminskih snovi, kemično podobnih klorpromazinu in prometazinu. V poizkusih na živalih se je za eno od teh snovi, preparat številka G 22150, izkazalo, da deluje anti-histaminsko in pomirjujoče. Leta 1950 jo je na nespečnih pacientih testiral švicarski psihiater R. Kuhn (Kuhn v Spiegel, 1996), da bi preveril, ali je potencialno uporabna kot sedativ in hipnotik. Leta 1957 je tako zapisal, da v večini primerov pri takratnih odmerkih od 0,02 do 0,06 g pričakovano delovanje ni bilo ugotovljeno, da pa je bilo mogoče opaziti, da je preparat deloval izrazito pomirjevalno na shizofrenike, ki so trpeli zaradi razburjanja, blodenj in halucinacij. Obenem je dejal, da je bil ta učinek v preveliki meri ocenjen zgolj z enostranskega stališča uspavalnega delovanja, ter menil, da se je prav zaradi tega razloga prezrlo posebno zanimanje za te snovi.

Leta 1952 so bili s klorpromazinom doseženi prvi obetavni rezultati v psihiatriji in R. Spiegel omenja, da je bil med tistimi, ki so izvajali preizkuse z novo odkritim nevroleptikom tudi Kuhn. Vendar pa je Kuhn leta 1970 zapisal, da je bil klorpromazin predrag, da bi se v njegovi bolnišnici uporabljal v velikih količinah. Zaradi tega se je februarja 1954 obrnil na Geigy, pri čemer je izpostavil podobnost med učinkom, doseženim pri uporabi G 22150, in učinkom klorpromazina. Dobavili so mu dodatne preizkusne vzorce G 22150, a se je izkazalo, da je Geigyjev preparat kot antipsihotik slabši od klor-

promazina, obenem pa ima še skrb vzbujajoče neželene učinke. To je bil razlog, da je za klinične preizkuse izbral naslednjo Geigyjevo spojino: G 22355, ki je bila kemično še bližje klorpromazinu kot G 22150. To snov se je leto dni testiralo na okoli 300 pacientih z različnimi duševnimi boleznimi in spomladi 1956 je Kuhn za zaključek svojega niza testiranj zdravil tudi nekaj pacientov z endogeno depresijo. Na svoje presenečenje je ugotovil, da ima snov, ki je bila kasneje imenovana *imipramin*, izrazit antidepresivni učinek, ki ga Kuhn (1957) opisuje takole:

- Pacientov izraz na obrazu se sprosti in povrne se mu izraznost. Pacienti postanejo živahnejši, prijaznejši, bolj družabni. Govorijo več in glasneje.
- Stokanje, jokanje in pritoževanje prenehajo, pripombe glede telesnih nadlog se zmanjšajo.
- Pacienti zjutraj vstanejo sami od sebe, na lastno pobudo opravijo jutranje aktivnosti; opustijo letargični tempo življenja in se vrnejo k normalnemu.
- Pacienti se začnejo zavedati izboljšanja svojega stanja; občutki težavnosti, šibkosti in tesnobe se zmanjšajo, občutki krivde in depresivne blodnje izginejo.
- Samomorilske misli in tendence zbledijo.
- Motnje spanja in moraste sanje postanejo redkejše. Dnevno razpoloženje ni več zaznamovano s potrlostjo, pomanjkanjem teka in zaprtostjo.

Glede na Kuhnova opažanja postane učinek imipramina v nekaterih primerih očiten po nekaj dneh; so pa tudi primeri, kjer se terapevtski učinek opazi šele po nekaj tednih. Svojo stopnjo napake je Kuhn ocenil na 20 do 25 %, vendar je svoj vzorec označil kot premajhen za izvedbo zanesljive ocene. Opažal je, da je, če se je jemanje zdravila prekmalu prekinilo, nastopila nevarnost ponovitve simptomov depresije. R. Spiegel ugotavlja, da iz njegovih opazovanj tudi ni mogoče ugotoviti, ali je imipramin skrajšal naravno trajanje depresivne faze. Najboljši terapevtski uspehi so bili zabeleženi pri endogeni depresiji in v primerih depresije, ki se je prvič pojavila v menopavzi, v primerih, kjer so bili vitalni simptomi jasno v ospredju. Kuhn je oblikoval tudi celovit seznam neželenih učinkov imipramina, ki pa po njegovem mnenju niso opazno omejili uporabe tega zdravila. R. Spiegel navaja, da nobena trditev glede kliničnega vzorca delovanja imipramina, ki jo je izrekel Kuhn na podlagi odprtih študij na 300 pacientih, od katerih jih je 40 imelo endogeno depresijo, ni bila kasneje ovržena ali bistveno spremenjena.

V nasprotju z iproniazidom in imipraminom, ki sta bila sintetizirana v zgodnjih 50. letih dvajsetega stoletja in nato testirana na ljudeh, je bil *litij* v medicini znan že skoraj 100 let, preden je J. Cade spoznal njegovo specifično antimanično delovanje (Cade v Spiegel, 1996). Izhodišče raziskav tega avstralskega psihiatra je bila hipoteza o etiologiji manično-depresivne bolezni, po kateri je manija temeljila na zastrupitvi zaradi presežka endogene snovi, medtem ko je bila depresija posledica primanjkljaja taiste snovi. Za testiranje te hipoteze je Cade vbrizgal urin maničnih pacientov v morske prašičke ter ugotovil, da ta urin kaže večjo toksičnost od urina zdravih subjektov. Nato je začel iskati snovi, ki bi morske prašičke zaščitile pred učinki urina maničnih pacientov. Prek nekaj vmesnih korakov je naletel na litijeve soli, ki so imele zeleni učinek. Ob uporabi litija so živali postale letargične in praktično niso reagirale na dražljaje, čeprav niso zdrsnile v spanec. Kot pravi R. Spiegel, je Cade kasneje zapisal, da se morda zdi, da je od letargije morskih prašičkov do nadzora maničnega razburjenja dolga pot, a da je glede na to, da so se te raziskave začele s poizkusom dokazati nekaj izločenega toksina v urinu maničnih pacientov, povezavo med temi idejami mogoče upravičiti. Cade je prve

preizkuse z litijem in maničnimi pacienti opravil leta 1948 ter objavil poročilo o zelo dobrih terapevtskih ugotovitvah pri 10 pacientih od 10.

Navzlic temu ugodnemu rezultatu se litija mnogo let ni obravnavalo kot psihofarmacevtskega sredstva. Za to so po mnenju R. Spiegela obstajali različni razlogi, med katerimi navaja, da manija ni zelo pogosta in da se v številnih primerih stanje spontano izboljša. Indikacije o zdravljenju z litijem se tako niso velikokrat pojavile. Poleg tega je bil litij pojmovan za strupenega, saj se je včasih v prevelikih odmerkih uporabil pri pacientih s srčnim popuščanjem, kar je privedlo do številnih usodnih dogodkov. Nadalje so nekaj let po Cadeovi prvi objavi pozornost psihiatrov pritegnili klorpromazin ter nevroleptiki in antidepresivi, ki so mu sledili, zato je litij domala utonil v pozabo. Nekaj zanimanja je pritegnil samo še v 60. letih preteklega stoletja, potem ko je danski psihiater M. Schou pokazal, da so litijeve soli uporabne ne le v manični fazi manično-depresivne bolezni, ampak lahko pri pacientih z bipolarnimi psihozami preprečijo tudi depresivno fazo.

3.3. Anksiolitiki

R. Spiegel trdi, da sta – čeprav je uporaba anksiolitikov bolj razširjena kot uporaba nevroleptikov in antidepresivov – odkritji klorpromazina in imipramina na splošno priznani kot večja znanstvena dosežka od odkritja anksiolitikov. Prepričan je, da morajo zaradi svoje široko razširjene uporabe in pomena, ki ga imajo v ekonomskem smislu, pri ozaveščanju javnosti o dejstvu, da se lahko duševne motnje zdravi s kemičnimi sredstvi, imeti enako pomembno vlogo kot nevroleptiki in antidepresivi, zato na kratko predstavi tudi zgodovino teh zdravil.

Zgodovinski predhodniki anksiolitikov so bili, kot beleži R. Spiegel, sedativi – predvsem majhni odmerki uspavalnih sredstev. Toda uporaba teh zdravil je bila resno omejena zaradi njihovih velikih slabosti: ozkega razpona terapevtskega delovanja ter tveganja, da jemanje preide v navado in povzroči odvisnost. Prvi člen v verigi, ki je vodila do sedanjih anksiolitikov, je bila spojina *mefenezin*, ki je v poizkusih na živalih sproščala mišice in ustvarjala mirno, spanju podobno stanje. Mefenezin je bil del kemijskega razvojnega programa, ki se je začel kmalu po 2. svetovni vojni v angleški farmacevtski družbi British Drug Houses. Njegov namen je bil odkrivanje spojin, ki so aktivne proti bakterijam, odpornim na penicilin. Izrazito delovanje mefenezina v smeri sproščanja mišic je postalo očitno med toksikološkim testiranjem. To je spodbudilo začetek izvajanja kliničnih preizkusov za preučitev lastnosti te snovi, ki povzročajo sproščanje mišic. Hitro je postalo jasno, da mefenezin ne le sprošča mišice, ampak tudi blaži tesnobo in fizično sprošča, medtem ko pacientove misli ostajajo jasne in osvobodene duševne prizadetosti.

Mefenezin v telesu hitro razpade, zato je njegov učinek zgolj kratkotrajen. Po podatkih R. Spiegela so tako kemiki v zgodnji fazi usmerili svoja prizadevanja v odkrivanje dalj časa delujočih analogov mefenezina, tj. takšnih, ki se počasneje presnavljajo. Sintetizirani so bili mnogi preparati in nekateri so bili celo lansirani na trg, pri čemer je bil prvi z zelenim profilom delovanja *meprobamat*, saj je izrazito sproščal mišice in imel močne anksiolitične učinke, ustrezno terapevtsko varnostno mejo in dolgotrajno delovanje. Farmakološki profil meprobamata je bil znan že leta 1954, a je bila snov klinično sprejeta kot anksiolitik šele leta 1957. V naslednjih letih se je praktična upo-

rabnost meprobamata razširila na vsakovrstne nevrotične napetosti in nadloge. Spojina je doživljala velik komercialni uspeh, ki ga je zaustavil šele prihod benzodiazepinov.

Zgodovina benzodiazepinov se je začela z njihovim odkriteljem, poljsko-ameriškim kemikom L. Sternbachom (Sternbach v Spiegel, 1996), ki pripoveduje o tem, kako se je sredi 50. let preteklega stoletja v luči uspeha prvih psihofarmaceutskih sredstev tudi Hoffmann-La Roche odločil za raziskovanje tega področja. Med možnimi pristopi h kemičnim raziskavam – modifikacijo že znanih in aktivnih molekul, sintetičnim delom na osnovi specifičnih biokemičnih hipotez ter sintezo snovi, ki pripadajo novim kemičnim razredom in njihovim farmakološkim pregledovanjem v znanih eksperimentalnih modelih – je podjetje izbralo tretjega. Sternbach je oprl svoje kemijsko sintetično delo na razred snovi, ki ga je že preučeval med delom na Univerzi v Krakovu. Na to izbiro je odločilno vplivalo dejstvo, da se je na ta razred kemikalij osredotočilo malo znanstvenikov, zato je lahko Hoffmann-La Roche pričakoval veliko spojin, ki bi jih bilo mogoče patentirati. Poleg tega je bil ta razred snovi, kot je po navedbah R. Spiegla poudaril Sternbach, zanimiv za kemike zaradi znanstvenih in tehničnih razlogov.

Ne glede na te prednosti so se novo sintetizirane spojine izkazale za farmakološko nezanimive, zato je bil program ustavljen že leta 1957. Sternbach je prevzel nove dolžnosti in je bil v procesu pripravljanja laboratorija za novo delo, ko je naletel na dve snovi, ki sta bili sintetizirani že prej, vendar še nista bili farmakološko testirani. V nasprotju s pričakovanji se je v nizu testiranj, zasnovanih za indikacijo pomirjevalnega učinka, izkazalo, da sta učinkoviti. Pri miših se je pokazalo delovanje v smeri sproščanja mišic, pomiritve ter odpravljanja krčev in agresivnosti, enaki učinki pa so bili potrjeni tudi pri drugih vrstah živali. Spojina, kasneje imenovana klordiazepoksid (Librium), je bila pri vseh farmakoloških testih učinkovitejša od referenčnega meprobamata. Celo v velikih odmerkih ni bila hipnotična, ni imela vegetativnih učinkov, njena toksičnost je bila zelo majhna. Njen pomirjevalni učinek je bil ugotovljen pri opicah rhesus, ki so lahko v ujetništvu zelo nasilne.

Začetni klinični preizkusi so bili po navedbah R. Spiegla opravljeni na geriatričnih pacientih spomladi 1958: čeprav je snov jasno pokazala pričakovane pomirjevalne lastnosti, je pri pacientih povzročila hudo ataksijo in motnje govora, zaradi česar so bili klinični preizkusi nekaj mesecev prekinjeni. Član oddelka podjetja Hoffmann-La Roche za klinične raziskave je nato predstavil idejo, da bi na psihiatrično vodenih in ambulantnih pacientih z nevrotičnimi motnjami testirali nižje odmerke preparata. Rezultati teh dodatnih študij so bili spodbudni: klordiazepoksid je privedel do zmanjšanja napetosti in ublažitve anksioznih stanj, obenem pa ni povzročil nobenega pomembnejšega stranskega učinka, npr. motenj budnosti in oslabelega duševnega funkcioniranja. Preparat je imel širok terapevtski razpon in pri ljudeh ni bilo opaziti strupenih učinkov. S tovrstnim zdravilom je bilo preprosto ravnati, imel je širok razpon kliničnih aplikacij in minimalno toksičnost. Ti pozitivni rezultati so spodbudili klinične preizkuse in tako je bil že jeseni 1959 organiziran simpozij, kjer so bila predstavljena poročila o izkušnjah več tisoč pacientov s klordiazepoksidom. Ameriška Uprava za hrano in zdravila (FDA – *Food and Drug Administration*) je februarja 1960, dve leti po začetku kliničnih preizkusov, odobrila zdravilo Librium.

4. Kako so bila odkrita sodobna psihofarmacevtska sredstva in vprašanje ustvarjalnosti

Vsi prototipi sodobnih psihofarmacevtskih sredstev (litij, klorpromazin, meprobamat, imipramin in klordiazepoksid) so bili odkriti v obdobju približno 10 let.

1980	-SSRI-ji (pribl. 1984)
	-Klozapin (cca 1970/2)
1950	-Klordiazepoksid (1958, Sternbach) -Imipramin (1957, Kuhn) -Meprobamat (1955, Berger) -Klorpromazin (1952, Laborit, Delay, Deniker) -Litij (1948/9, Cade)
1900	-Elektro-šok terapija (1938, Cerleti in Bini) -Psihokirurgija (1936) -Kardiazol – šok (1934, von Meduna) -Terapija z inzulinskimi šoki (1927, Sakel) -Terapija s spanjem (1922, Klasi) -Zdravilo proti malariji (1917, Wagner von Jaureg)

Tabela 2: Časovni prikaz odkritja prototipov sodobnih psihofarmacevtskih sredstev

Niti prej niti kasneje ni bil v psihiatriji storjen takšen terapevtski napredek. R. Spiegel ugotavlja, da je vprašanje, kateri faktorji so odločilno prispevali k odkritju sodobnih psihofarmacevtskih sredstev v tako kratkem času, načelo več avtorjev, ki se ukvarjajo z zgodovino sodobne psihofarmakologije. Pravi, da je možno podati dva delna negativna odgovora: (1) odkritja niso sledila splošnemu vzorcu; (2) niti v primeru litija niti v primeru klorpromazina ali imipramina ni mogoče govoriti o dosežkih, usmerjenih v določen cilj, s čimer je bila snov razvita s specifično terapevtsko indikacijo na osnovi patofiziološkega znanja in dane farmakološke hipoteze. Kot zgornje ugotovitve povzema R. Spiegel, je bilo zaporedje dogodkov naslednje:

- Klorpromazin je nastal iz niza spojin, ki so pritegnile zanimanje pretežno na račun njihovih antihistaminskih, deloma tudi antiholinergičnih učinkov.
- Imipramin je ravno tako izšel iz razreda snovi z antihistaminskimi lastnostmi ter je bil označen in klinično testiran kot možen konkurent klorpromazinu.
- Meprobamat je rezultat nadaljnega razvoja, ki je temeljil na zdravilu (mefenezinu), katerega učinki na sproščanje mišic so pritegnili pozornost, ko so se pojavili kot stranski učinki med toksikološkimi preizkusi, ter so bili nato preoblikovani za terapevtsko uporabo.
- Tudi v primeru inhibitorjev MAO-ja je bil stranski učinek, ugotovljen ob njihovi uporabi za zdravljenje druge indikacije (tuberkuloze), pretvorjen v terapevtski učinek za drugačno skupino pacientov.

Samo v primeru klordiazepoksida je po R. Spieglu možno govoriti o ciljno usmerjenem razvoju: namen je bil odkriti pomirjevalno spojino v novem razredu snovi, ki ga je bilo mogoče patentirati. Nikakor pa po njem ni obstajala biokemijska hipoteza o bolezni ali simptomih, ki jih je treba zdraviti, kar bi vodilo k racionalni sintezi in razvoju ustreznih farmacevtskih sredstev.

Od tod se R. Spiegel sprašuje, ali iz tega izhaja, da glavna odkritja v psihofarmakologiji temeljijo na *naključju*, in kaj je mišljeno z naključjem, če to drži? Pravi, da bi za srečno naključje, kjer nek psihiater, ki nekje eksperimentira z neko snovjo, nepričakovano naleti na veliko odkritje, gotovo lahko označili odkritje klorpromazina. Laborit je dolga leta preučeval farmakološke načine preprečevanja šoka in v tem času sistematično iskal primerne spojine in kombinacije snovi. V Delayevi kliniki so imela prizadevanja za uravnavanje psihoz s farmakološkimi sredstvi dolgo tradicijo; pred eksperimenti s klorpromazinom so bili opravljeni preizkusi, s katerimi so testirali druge simpatikolitične in antiholinergične snovi. Enako velja za baselsko kliniko, kjer so sistematično razširili terapevtske indikacije klorpromazina. Kot nasprotni primer navaja Laboritove kolege Hamona in njegove sodelavce, ki so bili sposobni testirati klorpromazin, še preden sta ga Delay in Deniker klinično uporabljala, vendar pa niso prepoznali njegovega potenciala.

V tem kontekstu je bila po mnenju R. Spiegla pri odkritjih imipramina, meprobramata, klordiazepoksida in litija vedno prisotna sreča, čeprav na precej različne načine. Opozarja, da je Cade trdil, se je za izbiro litija kot zdravila proti maniji odločil na podlagi nepovezanih faktorjev: v svojih eksperimentih glede toksičnega učinka urina maničnih pacientov je iskal v vodi topno obliko sečne kisline, pri čemer je naletel na litijev urat. Ta molekula je precej nepričakovano zmanjšala toksičnost sečne kisline. Kasneje je Cade namesto litijevega urata uporabil litijev karbonat, ki je prav tako zaščitil njegove morske prašičke pred strupenimi učinki sečne kisline. To je po R. Spieglu ozadje zgodovinskega razvoja zgoraj opisanega litija kot psihofarmacevtskega sredstva in tako po njegovem prepričanju brez Cadeovega sistematičnega načina dela morda nikoli ne bi prišlo do naključnega odkritja litija.

Meni pa, da je naključje igralo manjšo vlogo pri odkritju antidepresivnega učinka imipramina. Antimanični učinek litija je že bil znan – čeprav so litij uporabljali zgolj v nekaj klinikah – in nedavno odkriti antipsihotični učinek klorpromazina je kazal, da je psihoze mogoče simptomatično zdraviti s farmakološkimi sredstvi. Klinični preizkusi v psihiatriji s snovmi, podobnimi klorpromazinu, ki jih je sintetiziral Geigy, so bili po R. Spieglu torej logičen korak, pri čemer kot ključni prispevek pri tem šteje vztrajnost, s katero je R. Kuhn izvajal svoje klinične študije, ne da bi se pri tem omejil na zgolj eno indikacijo. Pri tem je svojo vlogo odigralo tudi Kuhново osebno prepričanje, da je depresijo možno zdraviti s farmakološkimi sredstvi (Kuhn v Spiegel, 1996), ki ga R. Spiegel poimenuje tudi neke vrste magično prepričanje. Po oceni R. Spiegla je bilo vse to sredi 50. let preteklega stoletja skupaj z visoko ceno klorpromazina in nizkim proračunom (neuniverzitetne) psihiatrične bolnišnice verjetno odločilno.

Po Sternbachovi verziji odkritja klordiazepoksida je bilo po prepričanju R. Spiegela tudi v laboratorijih Hoffmann-La Roche na delu naključje, čeprav na negativen način, ko je od številnih snovi, ki jih je v svojem laboratoriju sintetiziral Sternbach, ostal netestiran prav klordiazepoksid. Od tod meni, da je treba namesto poudarjanja tega naklju-

čja izpostaviti dobro izpeljan klinični preizkus eksperimentalnega preparata. Ta ni bil omejen na eno indikacijo ali razpon odmerkov, temveč razširjen – navkljub začetnim neugodnim rezultatom – na tiste indikacije, pri katerih je takrat standardni preparat me-probamat dosegel najboljše rezultate.

Literatura v angleščini pri omenjanju odkritja prvih psihofarmaceutskih sredstev pogosto pravi, da je bilo prisotno srečno naključje (*serendipity*). Ta beseda, ki ima po ugotovitvah R. Spiegla izvor v perzijski pravljici, se nanaša na sposobnost raziskovalca za naključno in nepričakovano odkritje, pri čemer pušča odprto, na čem temelji ta sposobnost. Navaja, da so Jeste et al. (Jeste, Gillin, Wyatt, v Spiegel, 1996) izpostavili etimologijo besede in hkrati izrazili kritiko pretiranega poudarjanja elementa naključja v zgodovini psihofarmakologije. Po njihovem mnenju je bilo potrebnih več impulzov, ki so omogočili razvoj najpomembnejših bioloških (farmakoloških in drugih) metod sodobnega psihiatričnega zdravljenja:

- močna individualna motivacija raziskovalcev in prepričanje, da je duševne bolezni možno zdraviti s fizičnimi metodami;
- sposobnost natančnih opazovanj in vztrajno sledenje celo nepričakovanim rezultatom, hkrati pa pogum za razširitev laboratorijskih opazovanj na klinične preizkuse na ljudeh;
- duh časa, v katerem so delali, tj. kulturni in v tem primeru zlasti znanstveni pogledi, ki so prevladovali v specifičnem času in v specifični družbi;
- dostopnost temeljnega znanja iz več povezanih disciplin

R. Spiegel ocenjuje, da je na prvi pogled možno sprejeti pomembnost vseh štirih faktorjev, ki so jih navedli Jeste et al., vendar pa meni, da natančnejši premislek odpre več vprašanj. Prepričan je, da so bili odkritelji litija, klorpromazina, imipramina itd. (Cade, Delay in Deniker, Kuhn) nedvomno visoko motivirani raziskovalci in zdravniki, vendar je bilo na področju psihiatrije veliko motiviranih raziskovalcev, pripravljenih in sposobnih preverjanja laboratorijskih ugotovitev pri kliničnih preizkusih tudi v drugih obdobjih. Zato meni, da sta prvi dve točki, ki ju navajajo Jeste et al., precej nespecifični. Ob tem se sprašuje, kaj je bilo značilno za znanstveni duh časa poznih 1940. let in v čem se je razlikoval od tistega v 1920. in 1930. letih?

Meni, da na to vprašanje ni mogoče odgovoriti na splošno, da pa se je potrebno v primeru psihiatrije spomniti, da so bile fizične in farmakološke metode zdravljenja uvedene že v zgodnejših obdobjih, ne da bi vodile do odkritja klorpromazina, ter da je ideja, da so duševne bolezni povzročene ali pospeševane s fizičnimi faktorji, zelo star koncept. Zato je bila po njegovem mnenju v tem primeru odločilnejša okoliščina, da je nekaj farmacevtskih družb po 2. svetovni vojni začelo izvajati raziskovalne in razvojne programe, ki so navzlic prizadevanjem v različnih smereh privedli do generiranja farmakološko aktivnih spojin, ki so jih ljudje relativno dobro prenašali in so se klinično testirale pri različnih, včasih celo spekulativnih indikacijah.

R. Spiegla ne prepriča niti četrta alineja analize Jesteja et al. – dostopnost temeljnega znanja povezanih disciplin – in se ob tem sprašuje, ali je bil prispevek izboljšane temeljnega znanja za ta odkritja zares odločilen? Litij je bil znan in medicinsko uporabljeno že v 19. stoletju, ne da bi odkrili njegove antimanične lastnosti in profilaktični učinek pri depresiji. Sinteza kemičnih struktur fenotiazina in iminodibenzila, iz katerih sta bila razvita klorpromazin in imipramin, je bila prav tako znana od 19. stoletja naprej. Struktura benzodiazepina je bila sicer nova, a vsekakor tako zapletena, da je veliko

prej ne bi mogli sintetizirati. Tudi farmakološke metode, uporabljene za karakterizacijo spojin v laboratoriju, niso temeljile na novo pridobljenem bazičnem znanju, čeprav so morali znanstveniki v podjetju Rhône-Poulenc razviti nekaj novih testov.

Od tod zaključuje, da novo pridobljeno temeljno znanje v psihiatriji, npr. o biokemiji psihoz (ki je bila še zlasti neznan), ni imelo neposrednega vpliva na odkritje sodobnih psihofarmaceutskih sredstev. Nevrofiziološke, nevrokirurške in nevrokemične metode, razvite v 20. stoletju, niso imele vloge niti pri farmakološki niti klinični karakterizaciji litija, klorpromazina, imipramina, itn, saj so bile misli takratnih vodilnih psihiatrov usmerjene v psihoanalizo in ne v biološko osnovo psihiatrije. Vsekakor pa po njegovem prepričanju drži nasprotno: odkritje teh psihofarmaceutskih sredstev v 50. in 60. letih dvajsetega stoletja je dalo veliko svežega zagona nevrofiziologiji, nevrofarmakologiji, nevrokemiji in metodologiji kliničnega raziskovanja.

Od tod R. Spiegel razmišlja, da se je v zgodovinskih zapisih o psihofarmakologiji morda premalo pozornosti namenilo enemu od kvantitativnih faktorjev, namreč številu raziskovalcev na področju naravoslovja, ki so se v različnih obdobjih spoprijemali z izzivi v psihiatriji, ter številu snovi, ki so se v različnih obdobjih uporabljale pri zdravljenju duševno bolnih. Kot opazuje, sta se v zadnjih 100 letih, zlasti po 1. in 2. svetovni vojni, obe števili zelo opazno povečali. Zato sklepa, da verjetno ni naključje, da je do glavnih odkritij – šok terapij na eni in psihofarmaceutskih sredstev na drugi strani – prišlo v teh dveh obdobjih. Po njem je očitno, da se možnosti odkritja ustreznega zdravila za bolezen z neznanim patogenim mehanizmom povečajo s povečanjem števila testiranih novih snovi – seveda ob predpostavki ustreznega izvajanja (kliničnega) farmakološkega dela.

Po drugi strani pa je R. Spiegel prepričan, da zgolj kvantitativna stališča ne morejo v zadostni meri pojasniti nenadnega napredka v 50. letih in kasnejše osupljive stagnacije psihofarmakologije, saj je bilo od takrat odkritih malo novih principov delovanja. Navaja, da je v 60. in 70. letih preteklega stoletja število raziskovalcev, ki so se ukvarjali s psihofarmakologijo v bolnišnicah, na univerzah in v industriji, precej naraslo. V tem času je bilo testiranih ogromno snovi, ne da bi dosegli bistven premik v farmakološkem zdravljenju shizofrenije, depresije in drugih duševnih motenj.

Naj na tem mestu za primer navedem pričevanje H. E. Lehmana, ki piše o tem, kako je kot psihiater na svoji kliniki prosto in brez kakršnih koli etičnih pomislekov in zakonskih omejitev preizkušal psihofarmakološka zdravila na pacientih in celo na osebjem. Tovrstne 'raziskave' so bile, kot pravi sam, utemeljene zgolj v dobri veri:

»Naključno izbranim psihotičnim pacientom je nevrokirurg izvedel biopsijo možganov, ki je odkrila motnje v oligodendroglijskih celicah pri pacientih s shizofrenijo. /.../ katatonični pacienti so bili za nekaj minut izpostavljeni inhalacijam ogljikovega dioksida, kar je pri njih povzročilo neverjetno možgansko stimulacijo. /.../ Raziskovalci so zaključili, da ni bil kisik, pač pa ogljikov dioksid ta, ki je imel neverjetne terapevtske učinke. /.../ Thorner, ki je leta 1935 uvedel termin 'psihofarmakologija', je poročal o zanimivi študiji, ko so pacientom, ki so trpeli za katatonijo, dajali sodijev amital.« (Lehmann, 1993: 295)

»Naša prva raziskava s klorpromazinom je bila izpeljana simultano s 75 psihotičnimi pacienti, ne da bi uporabili pisni protokol, ne da bi postavili kriterije za

izbiro pacientov, ne da bi oblikovali placebo ali drugo vrsto kontrolne skupine, brez uradnega dovoljenja (tedaj ni bilo niti zahtevano), in, kar danes zveni neverjetno, brez informiranega soglasja s strani pacientov ali njihovih družin, ki so bile z zdravljenjem vse zadovoljne. Prav tako nismo imeli nikakršne finančne pomoči s strani farmacevtske industrije, nobenega uradnega jamstva in nikakršne zasebne agencije. Delo je bilo opravljeno preprosto znotraj naše dnevne klinične rutine. /.../ Medicinska etika tedaj ni bila kakšna posebna disciplina. Vodila nas je samo Hipokratova zaprisega. Niti v sanjah nam nihče ni stal izza hrbta.« (Lehmann, 1993: 301)

Po R. Spieglu se vprašanja o odkritjih, ki so se na področju psihofarmakologije zgoščeno zvrstila v dobi desetih let in spremenila paradigmo pristopa k zdravljenju psihičnih motenj, primerno lahko zaključim s trditvijo, da pretekli rezultati niso recept za prihodnji uspeh, razen v enem pogledu: da bi se sprostili potrebni materialni viri ter da bi bili (pred)klinični raziskovalci motivirani za neutrudno in obenem izvirno aktivnost, je potreben pritisk velikega nerazrešenega terapijskega izziva in šele vse to lahko odpre priložnost za nastop srečnega naključja. Prepričan je, da delne terapijske rešitve, ki jih imamo na voljo v obliki nevroleptikov, antidepresivov in anksiolitikov, zmanjšujejo ta ustvarjalni pritisk ter utegnejo po njegovem mnenju ovirati nadaljnje farmakološke raziskave na tem področju. Zgolj materialne spodbude, tj. možnosti ekonomskega dobička, očitno ne zadoščajo za sprožitev raziskovanja, ki bi vodilo do odkritja novih principov aktivnosti.

Osebnostno menim, da je vprašanje o stopnji ustvarjalnega pritiska – in vprašanje, do kod je mogoče pritisk sprejemati kot ustvarjalen, od kod dalje pa kot frustracijo, na katero ni več mogoče podati ustvarjalnega odgovora – očitno tisto vprašanje, ki zadeva obe sferi, tako raziskovalce, ki si prizadevajo iznajti ustrežnejša zdravila za pomoči potrebne, kot tudi same uporabnike, ki si želijo odgovoriti na vprašanje, kaj bi jim bilo na poti do boljšega počutja lahko v pomoč. Skupaj z obojimi pa smo pred izziv ustvarjalnosti postavljeni kot celotna družba, ki v času globalnih ekonomskih interesov izkuša skrajne oblike družbene regulacije, ki sama po sebi nima moči, da bi odpravila notranji, še manj pa zunanji družbeni konflikt, ima pa moč, da s tem, ko konflikt izrine v sfero biološkega, le-tega napravi posamezniku nevidnega, drugotnim interesom pa toliko bolj dostopnega.

Opomba

¹ Z izjemo zaključka prispevka, ki izraža stališče avtorice in dveh virov, ki sta izrecno navedena sproti in ob koncu prispevka med literaturo, je celotno besedilo povzeto in mestoma prirejeno po drugem poglavju knjige *Psychopharmacology: An introduction* avtorja Rene Spiegela (Spiegel, 1996: 27-49), zato se ta vir v samem besedilu ob vsaki omembi avtorja ne navaja.

Literatura

- Lehmann, H. E. (1993): *Before They Called It Psychopharmacology*. Neuropsychopharmacology 1993, 9 (4), 291-303: American College of Neuropsychopharmacology
- Spiegel, Rene, (1996). *Psychopharmacology: An Introduction*. John Wiley & Sons Ltd., Chichester, West Sussex, England
- Vitorovič, M. (1986). *Psihofarmakoterapija*. V Milčinski, L. (ur.) *Psihiatrija*. Ljubljana: Državna založba Slovenije.
-