

## 2. F Ü G G E L É K

A PSZICHIÁTRIA FARMAKOLÓGIAI  
FORRADALMA

A Z 1952-ES ÉV KULCSFONTOSÁGÚ VOLT A PSZICHIÁTRIA TÖRTÉNETÉBEN. Párizsban arról számolt be két francia pszichiáter – Jean Delay és Pierre Deniker –, hogy Giovanni A., egy 57 éves skizofréniás munkás mindössze egy heti klórpromazin-kezelést követően hazamehetett a kórházból.<sup>1</sup> Még ugyanebben az évben Nagy-Britanniában megjelent egy fiatal német pszichológus, Hans Eysenck *The Effects of Psychotherapy: An Evaluation* („A pszichoterápia hatásai: értékelés”) című cikke, amelyben arra hívta fel a figyelmet, hogy nem állnak rendelkezésre objektív bizonyítékok a Freud-féle pszichoanalízis terápiás hatékonyságára nézve.<sup>2</sup> Edward Shorter történész így ír erről:

„Ha a század végén egyetlen szellemi igazságról is beszélhetünk, akkor az az, hogy a pszichiátria biológiai megközelítése – amely az elmezavart az agyszerkezet genetikailag befolyásolt rendellenességének tartja – hatalmas sikernek bizonyult. Freud elméletei, amelyek a század első felében uralták a pszichiátriát, úgy olvadnak semmivé, mint a tavalyi hó.”<sup>3</sup>

A háború utáni pszichiátria hatalmas sikeréhez nemcsak a klórpromazin, hanem más gyógyszerek felfedezése is hozzájárult. Ebben az időszakban került sor a pszichoanalízis hanyatlására, helyébe ugyanis a „működő, megbeszélő terápia”, a kognitív terápia lépett.

A háborút követő években négy gyógyszercsoport forradalmasította a pszichikai betegségek kezelését: a skizofréniát klórpromazinnal (lásd 80–81. oldal), a mániás depressziót lítiummal, a depressziót antidepresszánsokkal és az idegességet benzodiazepinekkal, például váliummal kezelték. Fölfedezésük egytől egyig a véletlennek köszönhető, és nem járt együtt a betegségek háttérmechanizmusainak megértésével.

### *A lítium*

John Cade a *Medical Journal of Australia* 1949. szeptemberi számában számolt be először a lítium mániás depresszióra gyakorolt jótékony hatásáról. Első betege, W. B. „ötvenéves férfi volt, aki öt éve szenvedett krónikus mániás depresszióban – nyugtalan volt, piszkos, destruktív, kezelhetetlen, öt tartották a kórterem legproblémásabb betegének. Amikor 1948 márciusában elkezdték a kezelést [...], megnyugodott, és három hónappal később meghatározatlan időre távozhatott, azzal a feltétellel, hogy naponta kétszer szedi a gyógyszert. Hamarosan boldogan tért vissza a régi munkájához.” W. B.-nek később elege lett a gyógyszeresedésből, újra idegesebb és kiszámíthatatlanabb lett, ezért visszakerült a kórházba, ahol a lítiumkúra újrajelzése után két héttel ismét megnyugodott.<sup>4</sup>

Cade a lítium hatásának felfedezését arra a három és fél évre vezette vissza, amelyet japán hadifogolyként töltött, amikor is felfigyelt rá, hogy pszichikailag betegnek tűnő fogolytársai „orvosi értelemben is betegnek látszottak”. Lehetséges volna, hogy a mániás depressziót valamilyen anyag túltermelődése okozza, ami mérgező az agyra nézve? Ha igen, mi lehet az? A háború végén visszatért Ausztráliába és Melbourne egyik külvárosi kórházának vezetője lett. Az ottani laboratóriumban – „egy üresen álló kórterem teakonyhájában [...] ahol egy pad, néhány üveg vegyszer és házikedvencként kezelt tengerimalacok vártak” – Cade befecskendezte a skizofrén és mániás betegek vizeletét a tengerimalacok hasüregébe, hátha a pszichikai betegségben szenvedők vizeletének valamely összetevője a tengerimalacok pszichéjére is hátrányosan hat. Sajnos minden tengerimalac elpusztult. Ez némi árnyékot vetett a kezdetleges kutatóprogramra, ezért Cade a vizelet különböző összetevői – a karbolsav, a húgysav és a kreatinin – vizsgálatába fogott, hogy megtalálja a bűnöst. Az egyik összetevő, a húgysav nehezen oldódik, és nem fecskendezhető be, ezért Cade jobban oldódó sóval, lítiumsóval helyettesítette. Egyik alkalommal csak a lítiumot fecskendezte be a tengerimalacokba, és a következő történt:

„Két óra elteltével az állatok tudatuknál voltak, de nem reagáltak semmire [...] Aki már kísérletezett tengerimalaccal, jól tudja, hogy gyakran megdöbbenők az eredmények. A kísérletet végző [Cade] az injekció után azt tapasztalta, hogy a lítiumoldat hatására akár hátukra is fordíthatja az állatokat, azok megszokott rohangászásuk helyett csak üres tekintettel bámulnak rá.”

John Cade két hétig saját magának fecskendezte be a lítiumot, hogy megvizsgálja, nem mérgező-e, majd tizenkilenc beteget kezelt a gyógyszerrel – tíz mániás depresszióst, hat skizofrént és három pszichotikus depresszióst. A pszichotikus depressziósokra nem hatott a gyógyszer, a skizofréneket kissé megnyugtatta, a mániás depressziósokra azonban hihetetlen hatása volt, amint arról W. B. esetén keresztül beszámoltunk.<sup>5</sup>

A lítium volt az első, pszichés betegséget gyógyító csodaszer. És továbbra is csodaszernek nevezhetjük, mert ötven évvel azután, hogy Cade felfedezte, még mindig nem ismerjük a működését. Több okból is csaknem két évtizedet késett a pszichiátria gyakorlatába való bevezetése. Először is, kevesen olvasták azt a folyóiratot – a *Medical Journal of Australiát* –, amelyben Cade beszámolója megjelent. David Rice brit pszichiáter így találkozott először a cikkel:

„1952–53-ban lehetett, amikor a chichesteri Graylingwell Kórházat igazgattam. Két nehezen kezelhető, hiperaktív betegem régóta szenvedett mániás betegségben. Akkoriban elég szegényes volt a gyógyszerészeti fegyvertárunk [...] Szerettem volna elektrosokkal kezelni a két beteget, de a rokonok nem engedték. Nem tudtuk, mit tegyünk, amikor egy ausztrál gyakornok előhúzta az ausztrál orvosi szövetség folyóiratának piszkos, gyűrött példányát, benne Cade cikkével. Úgy éreztem, nincs vesztenivalónk, ezért belevágtam.”<sup>6</sup>

Másrészt a lítiumról az a hír járta, hogy erősen mérgező. Az Egyesült Államokban már évek óta használták sópótlékként a magas vérnyomású betegeknél, de 1949-ben a *Journal of the American Medical Association* súlyos, akár halálos mellékhatásokról számolt be. John Cade – a későbbiek fényében szerencsére – nem hallott erről, mert különben biztosan nem adott volna lítiumot a mániás betegeknek. A lítium vélt veszélyessége megnehezítette az elterjedését.<sup>7</sup>

1952-től egy ifjú dán pszichiáter, Mogens Schou korteskedett a lítium hatékonysága mellett; amint később visszaemlékezett, személyesen is érintette a kezelést: „Valószínűleg jobban learathattam a munkám gyümölcseit, mint a többi tudós. Több családtagomat is figyelemreméltó eredménnyel kezeltem lítiummal [Schou maga is köztük volt]; a lítiumkezelés nélkül kórházba kerülhettek, vagy akár meg is halhattak volna.” Végül 1970-ben, húsz évvel Cade fölfedezése után engedélyezték az Egyesült Államokban a lítiumot.<sup>8</sup>

*Az antidepresszánsok: triciklikusok, SSRI-k és MAOI-k  
(Monoamino-oxidáz gátlók)*

Az első antidepresszáns – az imipramin – a klórpromazinhoz vezető kutatási program közvetlen eredménye. Roland Kuhn – a svájci Munsterlingen kórházának 38 éves pszichiátora (és kiábrándult pszichoanalitikus) – imipramint, a klórpromazinhoz vezető kutatási program részeként elsőként szintetizált gyógyszert kért a Geigy Gyógyszergyártól, hogy megvizsgálja, ez is annyira hatékony-e – esetleg hatékonyabb – a skizofréniás betegeknél, mint a klórpromazin. Sajnos a gyógyszer hatására súlyosbodott az állapotuk, „az addig csendes krónikus betegekből izgatott energiabombák lettek”. Valamikor 1955-ben született meg a logikus döntés, hogy depressziósoknak adják a gyógyszert, hátha az energialöket nyomán vidámabbak lesznek. Az eredmény drámai volt. Kuhn szavaival élve: „A betegek felélénkültek, gyengécske, depressziós hangjuk megerősödött. Közlékenyebbé váltak. A depresszióval járó elégedetlen, panaszos és ingerlékeny hangulat barátságos, elégedett és megközelíthető viselkedéssé változott.” A betegeket látogató rokonok döbbenten látták a változást, és kijelentették, hogy régóta nem látták ilyen jó színben a beteget.<sup>9</sup>

1958 tavaszán a Geigy Tofranil néven piacra dobta az imipramint, a triciklikus antidepresszánsok első változatát (nevét az úgynevezett háromgyűrűs kémiai szerkezetéről kapta, amely csak két atomban különbözik a klórpromazintól). Ahogy a klórpromazin dopaminreceptorokat gátló működését csak tíz évvel a gyógyszer bevezetése után ismerték fel, úgy az imipramin hatásmechanizmusa is – gátolja az 5HT neurotranszmitter receptorait – csak 1960-ban, Kuhn megfigyelése után öt évvel vált világossá.<sup>10</sup>

Az 1980-as években a triciklikusok népszerűségét csökkentették a kevesebb mellékhatással járó szelektív szerotonin-visszavételt gátlók, röviden SSRI-k, például a Prozac (Fluoxetin). Fölfedezésük körülményei azonban ugyanazok voltak, mint a triciklikusok esetében: a klórpromazinhoz vezető, antihisztamin típusú gyógyszereket vizsgáló program részeként azonosították őket.<sup>11</sup>

A triciklikusok és az SSRI-k egy olyan program véletlen melléktermékei, amelynek keretében gyógyszereket szintetizáltak, majd megvizsgálták terápiás hatásukat. A MAOI-k viszont – a klórpromazinhoz hasonlóan – abból a véletlen, ám szerencsés klinikai megfigyelésből származtak, hogy az egyik

betegség – jelen esetben a tuberkulózis – kezelésében használt gyógyszer mellékhatásai egy másik betegségnél hasznosak lehetnek.

1944-ben a németek új üzemanyagot, hidrazint használtak Dél-Anglia felett bevetett V2-rakétáikban. A háború végeztével a hidrazin viszonylag olcsó lett, ezért a gyógyszergyárak megvásárolták, hogy megvizsgálják esetleges terápiás hatásait, bár nem volt könnyű ezzel a vegülettel dolgozni, mert gyúlékony, maró hatású, rendkívül mérgező és robbanásveszélyes. Akkoriban a gyógyszercégek minden anyagot kipróbáltak a tuberkulózis ellen, és két hidrazinszármazék – az izoniazid és az iproniazid – hatásosnak bizonyult. Amikor a két gyógyszert alkalmazni kezdték a tuberkulózis kezeléséhez, az iproniazid mellékhatásként egyes betegeknél eufóriát keltett, vagy ahogy a kortársak plasztikusan jellemzték, a betegek „tánra perdültek a kórteremben, pedig lyukak tátongtak a tüdejükön”. Egy 29 éves nő „a kezelés második hetének végére szokatlanul energikusnak érezte magát, és az étvágya is megnőtt. Ez az állapot több hétig tartott; és ebben az időszakban egy beszélgetés során azt mondta, hogy a nap huszonnégy órája nem elég elvégezni mindent, amit szeretne.” Kezdetben nem értékelték eléggé az iproniazid terápiás lehetőségeit a depresszió gyógyításában. Csak később jöttek rá, hogy gátolja az agy egyik neurotranszmitter vegyületét – a monoamino-oxidázt –, és arra is csak később került sor, hogy egy amerikai pszichiáter, Nathan Klein vizsgálatait követően Marsilid néven piacra dobják az antidepresszánt.<sup>12</sup>

### *Benzodiazepinek*

A háború utáni pszichiátria gyógyszerészeti forradalmának negyedik oszlopa a benzodiazepinek csoportja, amelyek közül a válium (diazepam) a legismertebb. Ezek az úgynevezett „gyenge” nyugtatók, szemben az „erős” nyugtatókkal, például a klórpromazinnal, amely olyan hatékonyan enyhíti a skizofréniával járó nyugtalanságot. Az orvosokat gyakran keresik fel „enyhe” szorongásra panaszkodva, és a bezodiazepinek rendkívüli sikere – amelynek hatására az 1960-as és 1970-es években túl gyakran írták fel ezeket a gyógyszereket – abban rejlik, hogy a korábban használt barbituráttartalmú nyugtatókkal szemben nem erős a nyugtató hatásuk, és nagyon biztonságosak. Nyugodt szívvel felírhatták tehát a rendkívül gyakori, enyhe pszichológiai tünetekre, amelyekkel a betegek felkeresték az orvosukat.<sup>13</sup>

Nem sokon múltott, hogy minden időközletileg legsikeresebb gyógyszer-főfedezetlenül maradjanak. Leo Sternbach, a Hoffman La Roche mun-

katársa a klórpromazin sikerén felbuzdulva egészen új nyugtatót szeretett volna találni, és egy olyan vegyületcsoporttal kezdte, amelyet húsz évvel korábban szintetizált, amikor a doktori cím megszerzése után tanulmányokat végzett a krakkói egyetemen. Szerkezetileg a klórpromazinhoz vezető antihisztaminokkal rokon vegyületeket szintetizált, de egyik sem járt nyugtató hatással. 1957-ben úgy döntöttek, hogy megszüntetik a kutatási programot:

„A laboratóriumi asztalokat elborították a kristálymintákat tartalmazó tálcák [...] a munkaterület megszűnt, zajlott a nagytakarítás. Egy kollégám, Earl Reeder felhívta a figyelmemet két, néhány száz milligrammnyi vegyületre, amelyek farmakológiai vizsgálata még nem történt meg, ezért elküldtük őket értékelésre. Azt hittük, hogy a várható negatív eredménnyel véget ér a munkánk [...] Nem is sejtettük, hogy ezzel egy hosszú évekig tartó program indul útjára.”<sup>14</sup>

Néhány nappal később Sternbachot azzal hívta fel farmakológus kollégája, hogy „a vegyület szokatlanul érdekes tulajdonságokkal rendelkezik a nyugtató hatással kapcsolatos előzetes vizsgálatok alapján”. Az utolsó pillanatban bekövetkezett felfedezés hatására mindenki izgatott lett, és felmerült a kérdés, hogy miért csak ez a gyógyszer nyugtató hatású. Újra megvizsgálták a szerkezetét, és nem olyannak bizonyult, mint várták. A laboratóriumi asztalon várakozva egészen más anyaggá alakult át – benzidiazepinné. Pontos működési mechanizmusát csak húsz évvel később, 1977-ben fedezték fel, amikor benzodiazepin receptorokat találtak az agyban, amelyek valószínűleg befolyásolják a GABA neurotransmitter működését.<sup>15</sup>

### *A pszichoanalízis lassú kimúlása*

Amikor John Cade először adott lítiumsót W. B.-nek, tudtán kívül aláírta a pszichoanalízis halálos ítéletét. Nyilvánvalóan összeegyeztethetetlen az évekig tartó és működésképtelen freudi analízissel, hogy egy természetesen előforduló só néhány hét alatt megszüntet egy mániás betegséget.

A huszadik század intellektuális történetének egyik legkülönösebb eseménye, hogy a pszichiátria és számos orvos hogyan kerülhetett ötven éven át a csaló freudi elmélet hatása alá. E kínos epizódot példázza Rafael Osheroff Edward Shorter által ismertetett esete:

„1979-ben Osheroﬀ, a 42 éves alexandriai orvos pszichotikus depresszió tüneteivel került a Chestnut Lodge Kórházba. Hét hónapos ott-tartózkodása alatt heti négyszer vett részt intenzív pszichoterápián, gyógyszert kifejezett kérése ellenére sem kapott, mert a klinikusok vissza akarták vezetni ahhoz a gyerekkori pillanathoz, amikor az eredeti traumára sor került, hogy aztán »onnan építkezzenek«. Osheroﬀ viszont nem akart mást, mint meggyógyulni, és végül sikerült átkerülnie egy magánklinikára, ahol klórpromazinnal és antidepresszánsokkal kezelték. Három hónappal később hazaengedték, és folytathatta korábbi életét. Amikor hazaért, az élete darabokra hullott: kiderült, hogy a felesége elhagyta, a társa pedig – aki Chestnut Lodge-ba vitte – kitette a közös vállalkozásból. 1982-ben Osheroﬀ beperelte a Chestnut Lodge-ot, azt állítva, hogy modern gyógyszeres kezelést kellett volna kapnia hét hónapnyi vegetálás helyett. 1987-ben a felek peren kívül megegyeztek egy ismeretlen összegben. Vajon a pszichoanalízis megfelelt »az ellátás bevett követelményeinek«? Gerald Clareman, az Osheroﬀ mellett tanúskodó befolyásos pszichiáter elmondta, hogy az intenzív pszichoanalízis hatékonyságát soha nem sikerült bizonyítani. Az eset után sokáig tartotta magát a vélekedés, hogy a súlyos pszichés betegség pszichoanalízissel való kezelése önmagában is gondatlanságnak minősül.”<sup>16</sup>

A freudizmus bukása ma már szépen dokumentált. A legnagyobb hibája az volt, hogy a racionalizmus álcája alatt (a pszichoanalízis mint a „szellem tudománya”) mélységesen irracionális volt, mert a lelki betegségek hátterében az emberi ész által megközelíthetetlen gyermekkori konfliktusokat látta. De nem csak a gyógyszerek végeztek a pszichoanalízissel.<sup>17</sup> Inkább arról van szó, hogy az 1980-as és 1990-es években a pszichoanalízis antitézise, a kognitív terápia drámai sikere aláásta az analízis neurózisra adott magyarázatait. A kognitív terápia – a pszichoanalízissel szemben – nem évekig, hanem csupán hetekig tart, és mindenekelőtt lehetővé teszi, hogy a beteg felismerje, következésképp irányítsa pszichológiai problémáját. Ezenkívül működik is – az általános szorongásos rendellenesség, a megszállott-kényszeres rendellenességek, a pánikbetegségek, az agorafóbia és a depresszió esetében.<sup>18</sup>

A háború utáni pszichiátria sikertörténet, ugyanakkor titokzatos is. A neurózis emberi elmén keresztüli megértése, a pszichoanalízis szélhámosságának bizonyult, míg az áttörést jelentő gyógyszerek véletlen fölfedezése teljesen független a lelki betegségek intellektuális megértésétől.