

Psilocybina wywołuje u ludzi schizofrenopodobne psychozy przez działanie agonisty serotoniny-2

Franz X. Vollenweider,^{CA} Margreet F. I. Vollenweider-Scherpenhuyzen,¹ Andreas Bäumbl er, Helen Vogel and Daniel Hell

Research Department, Psychiatric University Hospital Zür ich, Box 68, CH-8029 Zür ich; Department of Anesthesiology, University Hospital of Zür ich, Zür ich, Switzerland

1 - ^{CA} Corresponding Author - autor korespondujący

original report: http://www.maps.org/w3pb/new/1998/1998_Vollenweider_22689_1.pdf

tłumaczenie: **cjuchu**

Neuronauka Kognitywna

Publikacja internetowa 1.12.1998

PSILOCYBINA, halucynogen indoloaminowy, wytwarza u ludzi psychozo podobny syndrom, który przypomina początkowe epizody schizofrenii. U zdrowych wolontariuszy, psychotomimetyczne skutki psilocybiny były blokowane, zależnie od dawki przez ketanserin - antagonistę serotoniny-2A - lub nietypowy antypsychotyczny risperidon, natomiast zwiększały się przez działanie antagonisty dopaminy i typowy (klasyczny) antypsychotyczny haloperidol. Dane te zgodne są z badaniami zwierząt i dostarczają pierwszego dowodu dla ludzi, że psychoza wywołana psilocybiną związana jest z aktywacją receptora serotoninowego 2A, niezależnie od dopaminowej stymulacji. Tak więc nadaktywność receptora serotoninowego 2A może brać udział w patofizjologii schizofrenii, a antagonizm receptora serotoninowego 2A może wpływać na terapeutyczne efekty antypsychotyków.

NeuroReport 9: 3897-3902 © 1998 Lippin-cott Williams & Wilkins.

Słowa kluczowe: Haloperidol, receptor 5-HT_{2A}, człowiek, Ketanserin, model psychozy, Psilocybina, psychopatologia, Risperidon, schizofrenia, wzrokowo manualna reakcja odroczenia (ang. visual-manual delayed response task)

NeuroReport 9: 3897-3902 (1998)

Wprowadzenie

Dopaminowa (DA) hipoteza schizofrenii akcentowała, że dopaminergiczna nierównowaga jest decydująca w patofizjologii i leczeniu schizofrenii. Jednakże coraz wyraźniejsze oznaki, sugerują że udział może brać również serotonina (5-HT). Poparcie dla udziału układu serotoninowego bierze się z obserwacji, w których schizofreniczni pacjenci wykazują zmiany na wiązaniu receptora korowego serotoniny; nowatorskie atypowe (nowoczesne) antypsychotyki posiadają silne działania antagonistyczne na receptory 5-HT₂; a klasyczne halucynogeny indoloaminowe, które zakłócają układ serotoninowy mogą wywołać schizofrenopodobne symptomy u ludzi¹(szczegóły patrz odnośnik 1 na dole artykułu).

W rozległych badaniach była raportowana zwłaszcza psilocybina (0-fosforyl-4-hydroksy-N,N-dimetylotryptamina), naturalny halucynogen indoloaminowy, gdyż wytwarza kliniczny syndrom przypominający pod pewnymi względami pierwsze objawy

dekompensacji schizofrenicznej^{1,2}. Zaburzenia ego^{2,3}, zmiany afektywne², luźne skojarzenia⁴, a zwłaszcza zmiany postrzegania będące popularnymi cechami stanów indukowanych psilocybina i wczesnych, ostrych stadiów schizofrenii^{1,2,5,6}. Podobne wnioski przedstawiono również dla spokrewnionego strukturalnie halucynogenu indoloaminowego, dwuetyloamidu kwasu lizerginowego (LSD), gdzie porównanie dotyczy wczesnej, w przeciwieństwie do chronicznej, schizofrenii⁷. Zgodnie z tym sugerowanym klinicznym podobieństwem, odkryliśmy niedawno, że psilocybina wytwarza u normalnych badanych wyraźną przedczołową aktywację powiązaną z zaburzeniem ego i zaburzeniem myślowym³, porównywalnym do tego obserwowanego u dotkliwie chorych nie leczonych, lub schizofreników pierwszego epizodu⁸.

Po spożyciu, psilocybina jest natychmiast defosforylowana do psilocyny (4-hydroksy-N,N-dimetylotryptamina)⁹, która jest chemiczną strukturą blisko spokrewnioną z serotoniną (5-hydroksytryptamina, 5-HT). Psilocybina i LSD również dzielą podobieństwa w efektach psychologicznych u ludzi i w neurochemicznych działaniach u zwierząt po użyciu halucynogenów fenalkylaminowych (phenalkylamine), takich jak 2,5-dimetoksy-4-jodoamfetamina (DOI)¹⁰. Zarówno indolowe jak i fenalkylaminowe halucynogeny przyłączają się głównie do receptorów 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₅, oraz 5-HT₇¹¹. Wspólne efekty tych halucynogenów mogą występować za pośrednictwem działania agonistów w receptorach 5-HT₂¹², ponieważ siła oddziaływania halucynogenów na ludzi silnie koreluje z powinowactwem przyłączeniowym receptora 5-HT₂ u zwierząt¹³, a zachowaniowe¹⁴ i elektrofizjologiczne¹⁵ skutki halucynogenów u zwierząt mogą być blokowane przez antagonistów 5-HT₂. Pomimo, że dane zwierzęce wskazują na udział układu receptora 5-HT₂ w działaniu dragu halucynogennego, to istnieją jednak pewne trudności ze zinterpretowaniem mechanizmu działania tych dragów. Po pierwsze, dane z badań ze zwierzętami są trudne do ekstrapolowania na ludzi, więc zwierzęce modele działania dragu halucynogennego nie mogą ostatecznie przewidzieć halucynogennych własności dla ludzi. Po drugie, zanotowano również, że LSD stymuluje receptory dopaminowe, wskazując na możliwy udział dopaminy w psychozach LSD¹⁶. Po trzecie, psilocybina, mimo że nie przejawia aktywności na receptory dopaminowe¹⁶, może modulować dopaminowe układy poprzez interakcje centralnych układów serotoninowych i dopaminowych¹⁰. Tak więc pozostaje niejasne czy psilocybina i LSD wywierają swe psychologiczne efekty u ludzi jedynie poprzez stymulację receptora 5-HT₂, czy poprzez późniejszą aktywację układów dopaminowych, czy poprzez jedno i drugie. Mając zaproponowane znaczenie receptorów 5-HT₂ przy schizofrenii i mechanizm działania antypsychotyków, ważne jest dalsze badanie roli receptorów 5-HT₂ w tworzeniu symptomów psychotycznych.

W celu sprawdzenia hipotez, że receptory 5-HT₂ i/lub DA D₂ biorą udział w psychologicznych efektach indoloaminowych halucynogenów u ludzi, zbadaliśmy wpływ wstępnego podania antagonisty 5-HT₂ ketanserinu¹⁷, antagonisty D₂ i typowego antypsychotyku haloperidolu¹⁸, lub zmieszanego antagonisty 5-HT₂/D₂ i nietypowego antypsychotyku risperidonu¹⁸ na psychotomimetyczne efekty psilocybiny u normalnych badanych, stosując placebo modelem wewnątrzgrupowym. Do oszacowania klinicznego syndromu wywołanego psilocybina zastosowano skalę oceny Odmienionego Stanu Świadomości [Altered State of Consciousness rating scale (APZ-OAV)], ponieważ sensownie mierzy zmiany normalnego stanu czuwania niezależnie od etiologii tych zmian¹⁹. W dodatku, bazując na naszych poprzednich wynikach metabolicznych w tematach psilocybiny³, postawiliśmy hipotezę, że psilocybina może prowadzić do deficytów pamięci roboczej, co widać u pacjentów schizofrenicznych²⁰. Do zmierzenia wywołanych dragiem potencjalnych zmian w czasach reakcji wskazujących na deficyty przestrzennej pamięci roboczej zastosowano test wzrokowo manualnej reakcji odroczenia (visual-manual Delayed Response Task - DRT)²⁰.

Materiały i metody

Badanie zostało zaakceptowane przez Komisję Etyczną Uniwersyteckiego Szpitala Psychiatrycznego Zürichu, a zastosowanie psilocybiny, przez Szwajcarski Federalny Urząd Zdrowia (BAG), Departament Farmakologii i Narkotyków (DPN), w Bern. Psilocybinę otrzymano z BAG (DPN), w Bern, a kapsułki (1 i 5mg) sporządzono w Instytucie Farmaceutycznym Uniwersytetu Bern, w Szwajcarii.

Dwudziestu pięciu zdrowych wolontariuszy zostało zrekrutowanych z personelu uniwersyteckiego i poddanych psychiatrycznemu wywiadowi w celu upewnienia się, że nie posiadają żadnej osobistej ani rodzinnej historii znacznych zaburzeń psychiatrycznych u krewnych pierwszego stopnia. Badani z historią niedozwolonego nadużywania narkotyków byli wykluczani z badania. Badani byli zdrowi zgodnie z badaniami lekarskimi, elektrokardiogramem i analizą krwi. Wszyscy badani dali zgodę na piśmie. Zastosowana dawka psilocybiny była wystarczająco duża (0,25 mg/kg, p.o.) (p.o. = doustnie - tłum.) do wywołania silnych zmian psychologicznych powyżej okresu 120-180 minut³. Dawki haloperidolu (0,021 mg/kg, i.v.) (i.v. = dożylnie - tłum.) i risperidonu (1 mg, p.o.) wybrano gdy spodziewano się zajęcia 55-65% receptorów dopaminowych D2^{21,22}.

Eksperyment 1: Piętnastu badanych (ośmiu mężczyzn, siedem kobiet; średni wiek (\pm s.d. $29,7 \pm 5,3$) zostało podzielonych na trzy grupy po pięć osób i przebadanych w miesięcznych odstępach. Badani w eksperymencie ze wstępnym podaniem ketanserinu otrzymali placebo, bądź dawkę 20 mg ketanserinu lub 40 mg ketanserinu (p.o); badani w eksperymencie ze wstępnym podaniem haloperidolu otrzymali placebo, bądź 0,021 mg haloperidolu (i.v.). 75 minut później badani z obu grup otrzymali placebo lub 0,25 mg/kg psilocybiny (p.o). Badani w eksperymencie ze wstępnym podaniem risperidonu otrzymali placebo, bądź 0,5 mg risperidonu, lub 1,0 mg risperidonu (p.o.). U tych badanych, placebo lub 0,25 mg/kg psilocybiny (p.o.) podano 90 minut po wstępnym podaniu, stosownie do kinetycznych objawów risperidonu. Skalę oceny (APZ-OAV) i reakcję odroczenia (DRT) zastosowano tuż przed podaniem wstępnym placebo bądź psilocybiny oraz powtórnie, 80 minut po wystąpieniu szczytowych efektów psilocybiny⁹.

Eksperyment 2: Drugiej grupie (pięciu mężczyzn, pięć kobiet; wiek $28,4 \pm 4,0$) wstępnie podano placebo bądź 40 mg ketanserinu (p.o). Po 75 minutach badanym podano placebo bądź 0,25 mg/kg psilocybiny (p.o.). Skale APZ-OAV (lecz nie DRT) zostały wykonane zgodnie z protokołem eksperymetu 1.

Skala oceny Odmienionego Stanu Świadomości (APZ-OAV) dostarczyła trzech wielkości (czynników) tworzących kilku punktowe skupiska¹⁹. Pierwsza podskala OSE (Oceanic Bezgraniczność - Oceanic Boundlessness) mierzy zjawisko derealizacji i depersonalizacji związane z zasadniczym nastrojem pozytywnym o rozpiętości od wzmożonych uczuć do wzniosłej szczęśliwości, górnołotności, i zmian poczucia czasu i przestrzeni. Druga podskala, VUS (Wizjonerska Restrukturalizacja - Visionary Restructuralization), szacuje złudzenia, (pseudo-) halucynacje, zjawisko synestetyczne, i zmiany znaczenia różnych postrzeżeń. Trzecia podskala AIA (Lęk przed Rozpadem Ego - Dread of Ego Dissolution), mierzy zaburzenie myśli, niepokojącą dezintegrację ego, utratę kontroli nad myślą i ciałem, i zjawisko derealizacji związane z pobudzeniem i niepokojem.

Do oceny deficytów pamięci roboczej został zastosowany test wzrokowo ruchowej reakcji odroczenia (DRT), co wcześniej szczegółowo przedstawiono przez Park *et al*²⁰, a podsumowano tutaj. W teście DRT badani musieli zareagować na wzrokowo prezentowane obiekty (czarne koła) poprzez dotknięcie ręką miejsca na ekranie komputera (ekran dotykowy). Obiekt ukazywał się na ekranie na 200 ms w jednym z ośmiu możliwych miejsc na obwodzie umownego koła, podczas gdy badani siedzieli na fotelu wpatrując się nieruchomym wzrokiem w środek ekranu. Po prezentacji każdego obiektu następowała 10 sekundowa przerwa, w czasie której badany musiał wykonać zadanie innej

kategorii odczytując zmieniające się liczby pojawiające się po środku ekranu. Po tym, na ekranie pokazywał się punkt fiksacji i osiem wspomnianych kół (puste zamiast czarnych) a badani potrzebowali dotknąć ekran w zapamiętanych pozycjach. Gdy została dotknięta poprawna pozycja obiektu, ekran się oczyszczał i mogła rozpocząć się następna próba. Jeśli pozycja obiektu była niepoprawna, wspomniane koła pozostawały na ekranie dopóki badani nie określili poprawnej pozycji lub póki nie upłynęło 10 sekund, cokolwiek było wcześniejsze. Przeprowadzano 32 losowe próby, cztery w każdym położeniu. Czasy reakcji poprawnych prób w milisekundach były zapisywane.

Dane dla każdej skali APZ-OAV i dane z wykonania DRT (czasy reakcji) były analizowane oddzielnie dla każdego antagonisty przy pomocy dwuczynnikowej analizy wariancji ANOVA (two-way ANalysis Of VAriance - ANOVA) ze wstępnym potraktowaniem (placebo i dawką antagonisty) i podaniem dragu (placebo i psilocybina) jako czynnikami powtarzalnymi. Gdy w ANOVA ujawniały się znaczeniowe efekty główne lub interakcje, wykonywane były porównania post hoc Tukey'a. Poziom znaczeniowy czynników głównych i/lub interakcji jest przytoczony w tekście, testy post hoc Tukey'a dla indywidualnych grup pokazane są na rysunkach. Ponieważ haloperidol zdawał się zwiększać indukowane psilocybiną wyniki AIA i czas reakcji w DRT, ale nie odnotowano znacznych interakcji w dwuczynnikowych ANOVA, to znaczeniowość tych wzrostów była również testowana przy użyciu nieparametrycznej ANOVA Friedman'a. Do określenia korelacji między zmianami czasu reakcji przy teście DRT i przy przemianach psycho(patologicznych) zastosowano współczynnik korelacji Spearman'a. Kryterium znaczeniowości było ustalone na $p < 0,05$.

Wyniki

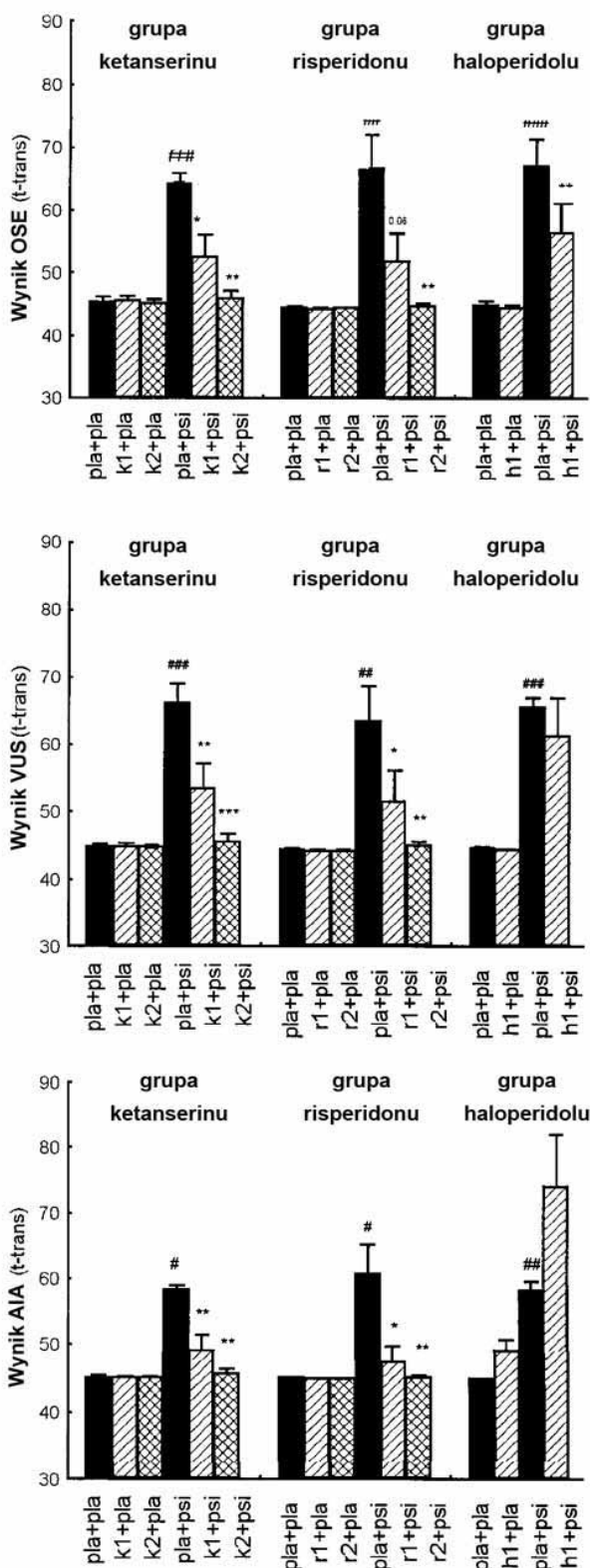
Psilocybina (0,25 mg/kg, p.o.) wytwarza syndrom psychotyczny obejmujący zmiany nastroju, zakłócenia zmysłowej percepcji i procesów myślowych, oraz ograniczenie funkcjonowania ego. Efekty dragu zaczynają się 20-30 minut po przyjęciu, szczytując po kolejnych 30-50 minutach, i trwają 1-2 godziny. Dlatego pomiary psychologiczne i testowanie neuropsychologiczne były przedsięwzięte w czasie szczytowych efektów dragu.

Wyniki APZ-OAV dla placebo, psilocybiny, i psilocybiny plus różne dawki antagonistów w eksperymencie 1 podsumowane są na rys. 1. Dwuczynnikowa ANOVA i porównania post hoc Tukey'a ukazały, że psilocybina znacząco zwiększyła wyniki podskal OSE, VUS i AIA w grupach ketanserinu, risperidonu i haloperidolu (Rys. 1). Wzrost wyniku OSE powodowany był znaczącym wzrostem derealizacji powiązanej z euforią, egzaltacją lub górnolotnością oraz odmienionym poczuciem czasu i przestrzeni. Wzrost wyniku VUS był związany z perceptualnymi zmianami obejmującymi zaburzenia wzrokowe o rozpiętości od złudzenia do halucynowania złożonych scenarii, synestezji oraz zmienionego znaczenia postrzeżeń. Wzrost wyników AIA spowodowany był głównie doświadczaniem utraty granic ego o niepokojącym charakterze, zaburzeniem myśli oraz umiarkowanej podejrzliwości i paranoidalnej ideacji.

Jak pokazuje Rys. 1, wstępne potraktowanie zależnym od dawki antagonistą 5-HT₂ ketanserinem blokowało psychozy powodowane psilocybiną, co ukazała dwuczynnikowa ANOVAs i znaczące interakcje drag x wstępne traktowanie (OSE ($F(2,8) = 12.2$, $p < 0.004$); VUS ($F(2,8) = 26.3$, $p < 0.0003$); AIA ($F(2,8) = 21.7$, $p < 0.0006$)). Szczególnie 20 mg ketanserinu zredukowało indukowane psilocybiną wyniki APZ-OAV o około 50-70%, podczas gdy 40 mg ketanserinu całkowicie zapobiegło (98-100%) powstaniu efektów psilocybiny u czterech z pięciu badanych. U pozostałego badanego średnie wyniki APZ-OAV również były wyraźnie zredukowane (75-87%), lecz badany ciągle odnotowywał dyskretne zniekształcenia w doświadczaniu czasu i przestrzeni oraz nadwątłą kontrolę ciała. Podobnie 0,5 mg zmieszanych antagonistów 5-HT₂/D₂ - risperidonu osłabiło efekty psilocybiny na wszystkich trzech skalach APZ-OAV (69-78%), podczas gdy 1 mg risperidonu skutecznie zablokował rozwój indukowanej psilocybiną psychozy (98-99%). Dwuczynnikowa ANOVAs ponownie zaowocowała znaczącymi interakcjami drag x wstępne traktowanie (OSE ($F(2,8) = 7.4$, $p <$

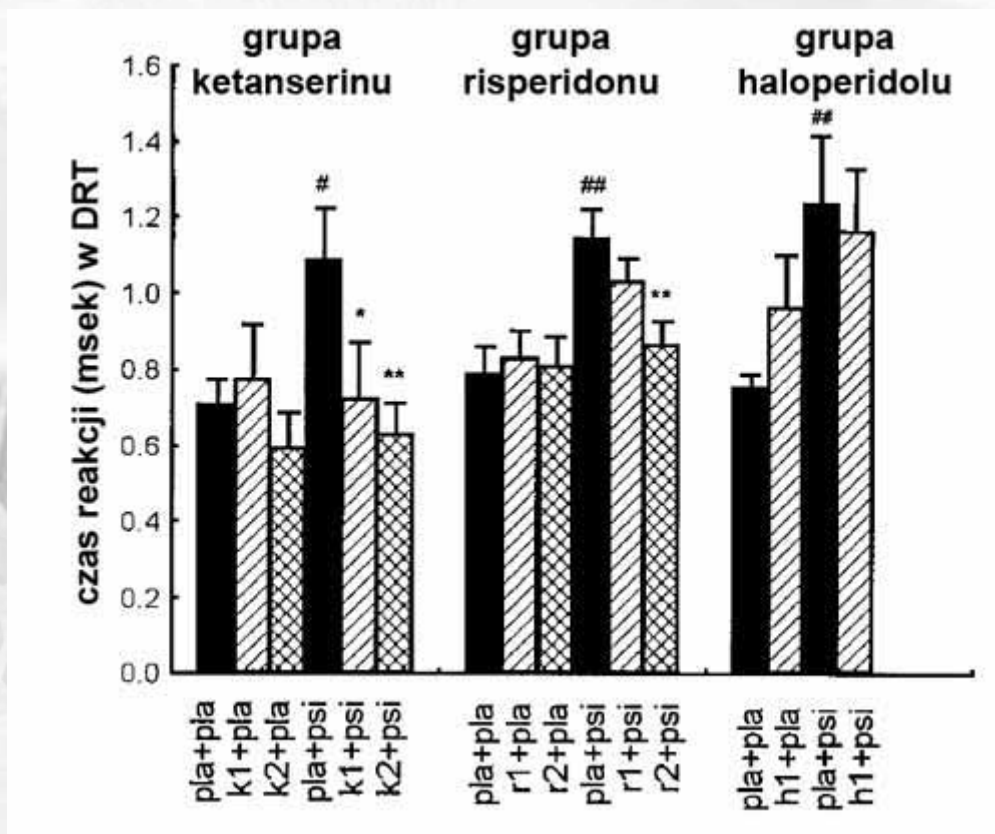
0.02]; VUS ($F(2,8) = 8.2, p < 0.01$); AIA ($F(2,8) = 8.5, p < 0.01$)). Ani ketanserin ani risperidon (0,5 i 1,0 mg) nie wywarły żadnych efektów na jakikolwiek wynik APZ-OAV.

W porównaniu wstępne traktowanie haloperidolem (0,021 mg/kg, i.v.) zredukowało efekt psilocybinę tylko dla skali OSE (54% redukcji; interakcja drug x wstępne traktowanie dla OSE ($F(1,4) = 20.4, p < 0.01$)). Analiza post hoc Tukey'a ukazała, że redukcja ta była znacząca (Rys. 1). Haloperidol nie miał wpływu na złudzenia wzrokowe indukowane psilocybiną i halucynacje co zmierzono skalą VUS (główny efekt drugu ($F(1,4) = 52.3, p < 0.002$)) oraz wstępnego traktowania ($F(1,4) = 0.51, p < 0.5$), oraz interakcji drug x wstępne traktowanie ($F(1,4) = 0.4, p < 0.5$)). O dziwo, haloperidol jednakowo zwiększył wyniki AIA u wszystkich badanych traktowanych psilocybiną (148% wzrostu). Dwuczynnikowa ANOVA ukazała znaczący efekt główny drugu ($F(1,4) = 14.4, p < 0.02$) i wstępnego traktowania ($F(1,4) = 8.7, p < 0.04$), lecz żadnej znaczącej interakcji drug x wstępne traktowanie ($F(1,4) = 2.1, p < 0.22$). Dodatkowa nieparametryczna ANOVAs Friedman'a pokazała, że te indukowane psilocybiną wzrosty wyników AIA po haloperidolu były znacznie większe niż samej psilocybinę ($p < 0,025$) i że sam haloperidol nieco (9,6%), lecz nie znacząco zwiększył wyniki AIA, co porównano do placebo. Co więcej, analiza wyników AIA oparta o element (item-based analysis) wykazała, że po wstępnym potraktowaniu haloperidolem psilocyбина zwiększyła głównie zaburzenie myśli i niepokój.



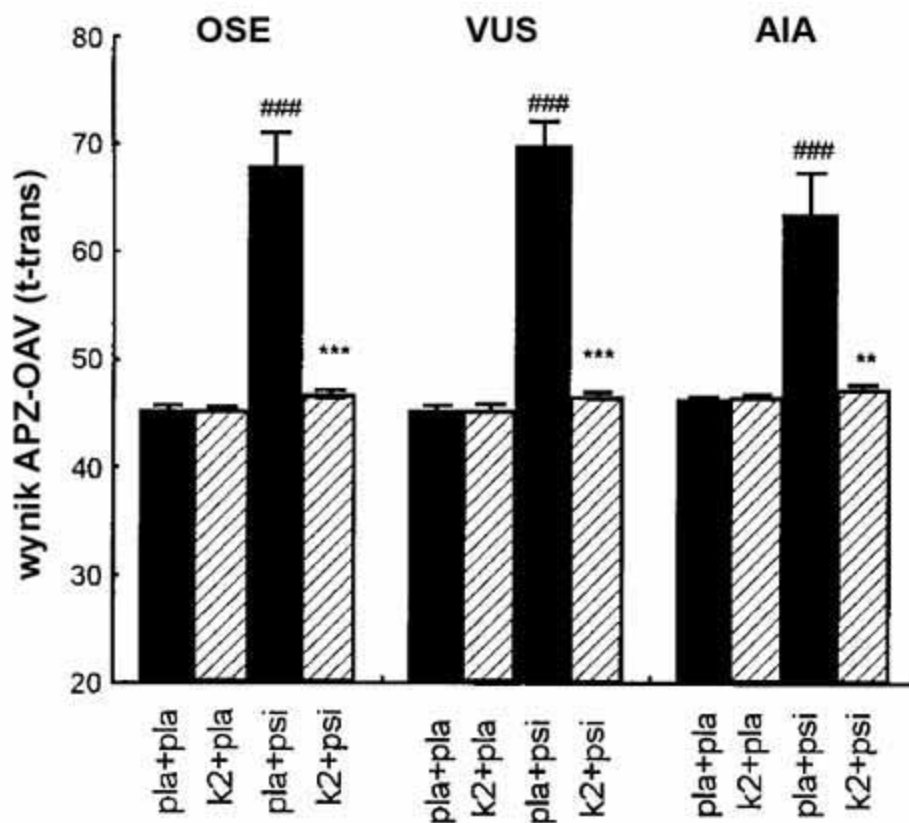
Rys 1. Paski pokazują efekty u zdrowych badanych oddzielnie dla wstępnego traktowania placebo, ketanserinem, risperidonem i haloperidolem, oraz wpływ wstępnego traktowania na indukowane psilocybiną wyniki APZ-OAV (OSE, VUS i AIA). Skala OSE obejmuje elementy derealizacji i depersonalizacji powiązanej z euforią, skala VUS ocenia złudzenia, halucynacje oraz zmiany znaczenia, a skala AIA ocenia zaniepokojenie rozpadem ego, zaburzenie myśli i paranoję. Dane są uśrednione \pm s.e. ($n = 5$ dla każdego antagonisty); placebo (pla), psilocybina (psi = 0,25 mg/kg), ketanserin (k1 = 20 mg, k2 = 40 mg, p.o.), risperidon (r1 = 0,5 mg, r2 = 1,0 mg, p.o.) i haloperidol (h1 = 0,021 mg/kg, i.v.). Znaczące wzrosty od placebo do psilocybin: # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$. Znaczące spadki od psilocybin do warunków antagonistycznych: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (test post hoc Tukey'a). Nota: Wywołany psilocybiną wzrost AIA po haloperidolu przetestowany był przez ANOVA Friedman'a.

Jak widać na rysunku 2, psilocyбина zwiększyła również czas reakcji na kierowaną pamięcią reakcję odroczenia w czasie szczytowych efektów dragu. Ponownie, ketanserin i risperidon, lecz nie haloperidol, zależnie od dawki zablokowały wzrost czasu reakcji przy DRT, jak ujawniły znaczące interakcje drag x traktowanie wstępne (ketanserin ($F(2.8) = 6.0$, $p < 0.03$); risperidon ($F(2.8) = 4.8$, $p < 0.04$)). Dodatkowe ANOVA Friedman'a pokazały, że sam ketanserin, risperidon i haloperidol nie okazały żadnych znaczących efektów na czasy reakcji. Wyniki zmierzone współczynnikiem poprawnych reakcji nie różniły się znacząco między różnymi warunkami. Co ciekawe, upóźnienie czasu reakcji nie korelowało znacząco ze zmianami wyników APZ-OAV.



Rys 2. Paski pokazują efekty wstępnego traktowania osobno dla placebo, ketanserinu, risperidonu i haloperidolu oraz efekty traktowania wstępnego na wywołane psilocybiną deficyty przestrzennej pamięci roboczej jak zmierzono testem na kierowaną pamięcią reakcją odroczenia (DRT - memory-guided delayed response task). Dane są uśrednione \pm s.e. ($n = 5$ dla każdego antagonisty). Dla skrócenia patrz Rys. 1. Znaczące wzrosty w czasie reakcji (rt) (reaction time - ang.) od placebo do psilocybiny: # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$. Znaczące spadki od psilocybiny do warunków antagonistycznych : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (test post hoc Tukey'a). Nota: Wywołany psilocybiną wzrost czasu reakcji po haloperidolu przetestowany był przez ANOVA Friedman'a.

Biorąc pod uwagę znaczenie wyników dla ketanserinu otrzymanych w eksperymencie 1, druga grupa 10 badanych była zbadana dla potwierdzenia wyników otrzymanych z 40 mg ketanserinu. Ponownie, traktowanie wstępne 40 mg ketanserinu skutecznie zablokowało efekty psilocybiny dla wszystkich pomiarów APZ-OAV o 87-96%. Dwuczynnikowa ANOVAs dostarczyła znaczących interakcji drag x traktowanie wstępne dla OSE ($F(1.9) = 51.7$, $p < 0.0001$), VUS ($F(1.9) = 111.7$, $p < 0.00001$), oraz AIA ($F(1.9) = 16.2$, $p < 0.003$) a porównania post hoc Tukey'a potwierdziły, że efekty te były znaczące (Rys. 3).



Rys 3. Drugi eksperyment został przeprowadzony na potwierdzenie efektów traktowania wstępnego placebo i ketanserinem na indukowane psilocybiną wyniki APZ-OAV. Dane są uśrednione \pm s.e. ($n = 10$ dla każdego antagonisty): placebo (pla), ketanserin ($k2 = 40$ mg, p.o.) i psilocyбина ($psi = 0,25$ mg/kg). Znaczące wzrosty od placebo do psilocybiny: ### $p < 0,001$. Znaczące spadki od psilocybiny do warunków antagonistycznych: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ (test post hoc Tukey'a).

Omówienie

Niniejsze wyniki stanowią istotne dowody, na to że model psychozy wywołany psilocybiną u zdrowych, ludzkich wolontariuszy jest wynikiem określonej aktywacji podtypu receptorów serotoninowych 5-HT₂. Wyniki te potwierdzają wiele badań przy oznaczaniu zwierząt, że zachowaniowe efekty halucynogenów są związane z działaniem agonistów 5-HT₂.

Badanie to potwierdza kilka poprzednich sugestii podobieństw między wczesnymi oraz ostrymi stadiami schizofrenii a psychologicznymi efektami halucynacji pochodzenia indoloaminowego w rodzaju psilocybiny i LSD^{3,5,7}. W szczególności odkrycie, że wytwarzana przez psilocybinę derealizacja i depersonalizacja powiązana ze wzmożonym nastrojem, euforią i/lub górnolotnością (OSE) oraz halucynacje wzrokowe (VUS) są zgodne z obserwacjami, z których wynika, że najwcześniejsze zmiany afektywne w początkowym stadium schizofrenii są często przyjemne, i że halucynacje wzrokowe w przeciwieństwie do słuchowych występują z większą przewagą w pierwszym stadium schizofrenii aniżeli w schizofrenii chronicznej⁷. Rozpad ego o niepokojącym charakterze, utrata kontroli nad ciałem i myślą oraz idee odniesienia (AIA) nie są jednak jedynymi wspólnymi cechami zarówno psychoz wywołanych psilocybiną jak i wczesnych stadiów schizofrenii, gdyż występują również w schizofrenii chronicznej w postaci ostrych epizodów. Faktycznie, ostatnie badania dowiodły, że schizofrenicy w czasie zarówno pierwszych epizodów jak i nawrotów mają podobnie wydatne wyniki OSE i AIA jak te u badanych w badaniu z psilocybiną¹. Najbardziej oryginalnym aspektem obecnych odkryć jest dowiedzenie, że psychozy wywołane psilocybiną mogą być całkowicie zapobiegzone albo przez atypową neuroleptyczną mieszankę antagonistów 5-HT₂/D₂ risperidon lub przez antagonistę 5-HT₂ ketanserin, lecz nie przez typowego neuroleptycznego antagonistę D₂ haloperidol. Odkrycie to daje znaczne dowody na pogląd, że

agonizm 5-HT₂ odpowiedzialny jest za psychologiczne efekty psilocybiny i przypuszczalnie innych halucynogenów indoloaminowych. Ponadto odkrycie, że ketanserin z około stukrotnie większą mocą działania na receptor 5-HT_{2A} niż 5-HT_{2C}, całkowicie zablokował psychozę wywołaną psilocybiną mocno wskazuje, że efekty psilocybiny są raczej przekazywane przez aktywację receptora 5-HT_{2A} niż 5-HT_{2C}. Interpretacja ta potwierdzona jest przez ostatnie wnioski ukazujące, że wysoce selektywny receptor 5-HT_{2A} antagonistą M100,907 (niegdyś MDL 100,907), lecz nie antagoniści 5-HT_{2C}, całkowicie zantagonizowali zakłócający efekt halucynogenowego DOI agonisty 5-HT_{2A/C} na przed sygnałowe hamowanie (PPI) strachu u szczurów (prepulse inhibition of startle)¹⁴. O ile deficyty PPI i zmiany receptora 5-HT_{2A} odnotowano ostatnio u pacjentów schizofrenicznych²³, obecne dane są zgodne z hipotezą, że serotonergiczna hiperaktywność może przyczynić się również do patopsychologii schizofrenii.

W znaczeniu, w jakim badane tu efekty psilocybiny są istotne dla symptomów ostrej schizofrenii, blokada tych efektów przez antagonistów 5-HT₂ wspiera pogląd, że antagonizm 5-HT₂ może znacząco przyczyniać się do antypsychotycznych akcji atypowych neuroleptyków¹⁸. W związku z tym, szczególnie interesujące jest zwrócenie uwagi, że przy blokowaniu psychozopodobnych symptomów wytwarzanych przez psilocybinę typowy antypsychotyczny haloperidol był znacznie mniej efektywny niż risperidon, pomijając fakt, że dawki haloperidolu i risperidonu były dobierane tak, by miały porównywalne efekty na receptory dopaminy D₂^{21,22}. Natomiast haloperidol nawet zwiększał indukowane psilocybiną wyniki AIA. Wniosek ten może być nieco zaskakujący, lecz zgodny jest z raportami pojedynczych przypadków wskazujących, że klasyczne neuroleptyki raczej zwiększają niż łagodzą psychozy wywoływane LSD²⁴. Z niniejszych danych nie może być wywnioskowane czy psilocybina zwiększa wyniki AIA po wstępnym traktowaniu haloperidolem poprzez serotonergiczną modulację dopaminy lub innych układów neuroprzekaźnikowych, takich jak GABA¹⁰, lub też ich obu. Jednakże, pomimo faktu, że psilocybina i psylocyna nie oddziałują bezpośrednio na receptory D₂¹⁶ haloperidol częściowo złagodził indukowane psilocybiną wyniki OSE. Wynik ten może wskazywać, że psilocybina ma pośredni wpływ na układy dopaminergiczne, które są następnie antagonizowane przez haloperidol. Ostatecznie, haloperidol w przeciwieństwie do ketanserinu i risperidonu, nie ma wpływu na indukowane psilocybiną zaburzenia postrzegania i zjawisko halucynowania (VUS) wskazując, że symptomy te są związane w szczególności z bezpośrednią aktywacją receptorów 5-HT_{2A} i nie zależą od układu dopaminergicznego.

Drugim ważnym wynikiem było to, że psilocybina wytwarzała deficyty przestrzennej pamięci roboczej porównywalne do tych spotykanych u pacjentów schizofrenicznych²⁰ i że deficyty te mogły być zupełnie powstrzymane przez antagonizm 5-HT₂, ale nie D₂. Odkrycie to mocno wskazuje, że stymulacja receptora 5-HT, a szczególnie 5-HT_{2A}, może również wpływać na upośledzenia poznawcze w schizofrenii. Interpretacja ta jest zgodna z obserwacją, że pacjenci schizofreniczni z deficytami poznawczymi lepiej reagują na neuroleptyki atypowe (nowoczesne) niż typowe (klasyczne)²⁵. Ponadto obserwacja, że indukowane psilocybiną deficyty pamięci roboczej nie korelowały z psychopatologicznymi kryteriami leży w równej linii z poglądem, że poznawcze deficyty w schizofrenii zdają się występować niezależnie od jej pozytywnych i negatywnych symptomów²⁵.

Wnioski

Niniejsze badanie zademonstrowało, że psilocybina wytwarza schizofrenopodobne symptomy głównie przez stymulację receptora 5-HT₂. Odkrycie to daje dalsze dowody na hipotezę, że nadmierna aktywacja receptora 5-HT₂, szczególnie 5-HT_{2A}, może być krytycznym czynnikiem w tworzeniu psychotycznych symptomów i deficytów poznawczych (kognitywnych) w schizofrenii, przynajmniej w podzbiorze pacjentów schizofrenicznych²³. Dlatego selektywni antagoniści 5-HT_{2A} mogą być użyteczni w normalizowaniu takich zaburzeń równowagi. Ponadto, do oceniania akcji typowych antypsychotyków takich jak haloperidol, którego efektywność zdaje się być związana z

antagonizmem dopaminy został w zasadzie użyty klasyczny model psychozy wywoływanej amfetaminą. Zdaje się natomiast, że psychozy wywoływane psilocybiną mogą zaoferować potencjalny model do badania, w szczególności tych atypowych antypsychotyków, które różnią się działaniem od antypsychotyków typowych.

Odnosiniki

1. Gouzoulis-Mayfrank E, Hermle L, Thelen B et al. *Pharmacopsychiatry* 31 (Supp), 63-68 (1998).
2. Rümmele W and Gnirss F. *Schweiz Arch Neurol Psychiat* 87, 365-385 (1961).
3. Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C et al. *Neuropsychopharmacology* 16, 357-372 (1997).
4. Spitzer M, Thimm M, Hermle L et al. *Biol Psychiatry* 39, 1055-1057 (1996).
5. Bowers MB and Freedman DX. *Arch Gen Psychiatry* 15, 240-248 (1966).
6. Heimann H. *Psychiat Neurol* 141, 69-100 (1991).
7. Fischman LG. *Schizophrenia Bull* 9, 73-94 (1983).
8. Ebmeier KP, Lawrie SM, Blackwood DH et al. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 58, 452-456 (1995).
9. Hasler F, Bourquin D, Brenneisen R et al. *Pharm Acta Helv* 72, 175-184 (1997).
10. Abi-Dargham A, Laruelle M, Aghajanian GK et al. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9, 1-17 (1997).
11. Peroutka SJ. 5-hydroxytryptamine receptor interactions of D-lysergic acid diethylamide. In: Pletscher A and Ladewig D, eds. *50 Years of LSD. Current Status and Perspectives of Hallucinogens*. New York: Parthenon Publishing, 1994: 19-26.
12. Sanders-Bush E, Burries KD and Knoth K. *J Pharmacol Exp Ther* 246, 924-928 (1988).
13. Titeler M, Lyon RA and Glennon RA. *Psychopharmacology* 94, 213-216 (1988).
14. Sipes TA and Geyer MA. *Behav Pharmacol* 6, 839-842 (1995).
15. Marek GJ and Aghajanian GK. *J Pharmacol Exp Ther* 278, 1373-1382 (1996).
16. Creese I, Burt DR and Snyder SH. *Life Sci* 17, 1715-1720 (1975).
17. Hoyer D and Schoeffter P. *J Receptor Res* 11, 197-214 (1991).
18. Meltzer HY. *Schizophrenia Bull* 17, 263-287 (1991).
19. Dittrich A. Psychological aspects of altered states of consciousness of the LSD type: measurements of their basic dimensions and prediction of individual differences. In: Pletscher A and Ladewig D, eds. *50 Years of LSD. Current Status and Perspectives of Hallucinogens*. New York: Parthenon Publishing, 1994: 101-118.
20. Park S and Holzman PS. *Arch Gen Psychiatry* 49, 975-982 (1992).
21. Farde L, Nordström A-L, Wiesel F-A et al. *Arch Gen Psychiatry* 49, 538-544 (1992).
22. Nyberg S, Farde L, Eriksson L et al. *Psychopharmacology* 110, 265-272 (1993).
23. Gurevich EV and Joyce JN. *Biol Psychiatry* 42, 529-545 (1997).
24. Abramson HA, Rolo A and Stache J. *J Neuropsychiatry* 307-310 (1960).
25. Green MF, Marshall BDJ, Wirshing WC et al. *Am J Psychiatry* 154, 799-804 (1997).

PODZIĘKOWANIA: Badania te były częściowo wsparte przez Swiss National Science Foundation (32-040-900) i Janssen-Cilag, Switzerland. Autorzy dziękują szczególnie Dr S. Park and Dr J. Pöschel za życzliwe zapewnienie testu reakcji odroczenia (DRT), oraz profesorowi M. Geyer, UCSD, za krytyczne komentarze do manuskryptu.

**Otrzymano 26 Sierpień 1998;
zaakceptowano 23 Wrzesień 1998**