

# Sławomir Murawiec

---

## Leki psychotropowe drogą do zrozumienia połączenia między umysłem a mózgiem

---

Studia Philosophiae Christianae 46/2, 87-104

---

2010

Artykuł został opracowany do udostępnienia w internecie przez Muzeum Historii Polski w ramach prac podejmowanych na rzecz zapewnienia otwartego, powszechnego i trwałego dostępu do polskiego dorobku naukowego i kulturalnego. Artykuł jest umieszczony w kolekcji cyfrowej [bazhum.muzhp.pl](http://bazhum.muzhp.pl), gromadzącej zawartość polskich czasopism humanistycznych i społecznych.

Tekst jest udostępniony do wykorzystania w ramach dozwolonego użytku.

# MÓZG – PSYCHIKA: DYLEMATY WSPÓŁCZESNEJ FILOZOFII MEDYCyny\*

Studia Philosophiae Christianae UKSW 46(2010)2
--

SŁAWOMIR MURAWIEC

*Centrum Zdrowia Psychicznego Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie*

## LEKI PSYCHOTROPOWE DROGĄ DO ZROZUMIENIA POŁĄCZENIA MIĘDZY UMYSŁEM A MÓZGIEM

1. Wstęp. 2. Efekt placebo. 3. Leki przeciwdepresyjne. 4. Lęk. 5. Psychozy. 6. Podsumowanie.

### 1. WSTĘP

Działanie leków psychotropowych może być interesującym zagadnieniem w rozważaniach na temat wzajemnej relacji umysłu/mózgu. Efekty przyjmowania leków psychotropowych przekraczają bowiem granicę (obecną w naszym schematycznym myśleniu, którym posługujemy się na co dzień) pomiędzy tym, co materialne, a tym, co umysłowe, psychologiczne, emocjonalne i poznawcze. Przyjęcie leku psychotropowego, a następnie efekty jego działania wywierają wpływ na wiele aspektów sposobu przeżywania jednostki, na jej zachowanie, relacje społeczne, a w szerszym wymiarze na jej los i koleje życia. Oczywiście wywierają także wpływ na objawy psychopatologiczne, z których powodu dany lek jest przyjmowany, ale objawy te opisywane są we współczesnej psychiatrii na poziomie sfery życia psychologicznego: nastroju (jak w depresji), lęku (jak w zaburzeniach lekowych, czyli nerwicach), aktywności (jak w depresji i manii), nieprawidłowych produkcji umysłu, takich jak omamy i urojenia, jak ma to miejsce w psychozie. „Z zewnątrz” mamy więc do czynienia z sytuacją, w której przedmiotem zainteresowania i interwencji psychiatry jest zmieniony stan przeżywania jednostki (na przykład smutek, przygnębienie charakterystyczne dla depresji), jednostka ta przyjmuje lek

\* Niniejszy dział zawiera artykuły przygotowane w związku z konferencją *Kontrowersje wokół człowieka. Mózg – psychika: dylematy współczesnej filozofii medycyny (Filozoficzne i naukowo-przyrodnicze elementy obrazu świata 13)*, która odbyła się 12 maja 2010 r. w Instytucie Filozofii UKSW w Warszawie.

psychotropowy (np. lek przeciwdepresyjny) i po pewnym czasie następuje zmiana tegoż sposobu przeżywania, poprawia się nastrój, kontakty społeczne, wracają zainteresowania i satysfakcja z wykonywanych czynności, wzrastają możliwości podejmowania działań, przygnębienie mija.

Jak to się dzieje? Jak substancja chemiczna podawana w tabletkę może wpłynąć na tak złożone ludzkie przeżycia i zachowania jak opisane powyżej? Ostatnie dziesięciolecie badań neurobiologicznych dostarcza bardzo interesujących danych na temat tego, „co jest pośrodku”: co dzieje się pomiędzy podaniem leku, a obserwowalnymi klinicznie efektami jego działania. Wyniki tych badań zostaną pokrótce omówione poniżej. Co ważne, wyniki te są nie tylko interesujące, ale także daleko wykraczają poza uproszczenia typu „podamy lek przeciwdepresyjny, wzrośnie poziom serotoniny, ustąpi depresja”. To wszystko nie wygląda w świetle przytoczonych niżej badań aż tak prosto. Ale też jest o wiele bardziej fascynujące i dostarczać może ciekawej wiedzy na temat wzajemnej relacji umysłu/mózgu.

Wokół leków psychotropowych narosło też wiele nieporozumień, uprzedzeń i fałszywych wyobrażeń. Najczęściej są one wynikiem braku rzetelnej, a często jakiegokolwiek wiedzy na ich temat. Same słowa „leki psychotropowe” brzmią dla wielu osób groźnie. Fantazje, wyobrażenia na ich temat są czerpane z filmów, literatury, Internetu, ustnych przekazów. Ilość tych fantazji i wyobrażeń jest praktycznie nieograniczona, choć większość z nich mieści się w kilku zakresach. Według tych zgeneralizowanych fantazji leki psychotropowe uzależniają, niszczą funkcje poznawcze (myślenie, intelekt), niszczą osobowość, dokonują „prania mózgu”, powodują spustoszenia w organizmie. Słowem niszczą wątrobę, mózg i osobowość osoby, która je przyjmuje. Odrobina wiedzy zawarta w tej pracy może jednak pozwoli spojrzeć na ich działanie w innym świetle.

Przedstawione poniżej wyniki badań neurokognitywnych i neurobiologicznych wskazują na złożone mechanizmy działania leków, w które nierozdzielnie wpleciona jest zarówno psychologiczna, jak i biologiczna strona osoby nimi leczonej. Leki nie działają w mechaniczny sposób niezależnie od psychologii i osobowości człowieka, który je przyjmuje. Przeciwnie, aby zadziałał lek psychotropowy musi

zachodzić stały wzajemny wpływ pomiędzy różnymi aspektami osoby: biologicznym, psychologicznym i społecznym. Wszystkie te aspekty wpływają na siebie w sposób ciągły i często trudny do wyizolowania, stanowią jeden spleciony wzajemnie proces. Dlatego przeciwstawianie leków psychotropowych psychologii i psychoterapii, tworzenie granic, murów i ideologicznych zapór nie ma tak naprawdę sensu. Dużo lepiej jest spróbować popatrzeć: „jak to działa?” i „co aktualnie na ten temat wiadomo?”

Rozwój naukowych możliwości rozumienia mechanizmów działania leków stosowanych w psychiatrii jest pochodną, między innymi, dostępnych narzędzi badawczych i w konsekwencji coraz precyzyjniejszej i kumulującej się wiedzy. A narzędzia badawcze badania funkcji mózgu ulegają, jak możemy to obserwować w ostatnich dziesięcioleciach, stałemu udoskonalaniu. W każdym okresie rozwoju nauki mamy więc do czynienia z narastaniem ilości dostępnych informacji, a w konsekwencji z pojawianiem się nowych prób konceptualizacji odpowiedzi na pytanie: „jak działają leki psychotropowe?”

Omówiono poniżej wyłącznie wybrane koncepcje dotyczące mechanizmów działania placebo, a także leków przeciwdepresyjnych, przeciwlękowych i leków przeciwpsychotycznych, wskazując na wyniki badań, na których koncepcje te są oparte.

## 2. EFEKT PLACEBO

Efekt placebo rozumiany jest zazwyczaj na poziomie psychologicznym, jako wynikający z nastawień, emocji i oczekiwań pacjentów. Według *Leksykonu psychiatrii* efekt placebo to „zespół zmian psychicznych, fizjologicznych i psychofizjologicznych, występujących w organizmie chorego pod wpływem zaspokojenia jego oczekiwań i potrzeb. Są one związane z poprawą stanu emocjonalnego pacjenta, m.in. ze wzrostem nadziei i optymizmu, oraz odpowiednimi modyfikacjami czynności narządów wewnętrznych przez regulację korowotrzewną i neurohumoralną. Do powstania efektu placebo przyczyniają się nieswoiste czynniki lecznicze, ale istotną rolę odgrywa więc emocjonalna między udzielającym pomocy a poszukującym jej. (...) W razie niezaspokojenia oczekiwań i potrzeb chorego występuje z ko-

lei efekt nocebo, czyli zespół niekorzystnych zmian w stanie psychofizjologicznym chorego”<sup>1</sup>.

Wiele badań, poczynając od tak kluczowych jak badanie Fuente-Fernandeza i współpracowników<sup>2</sup> oraz Scotta i współpracowników<sup>3</sup> pokazuje komponentę biologiczną efektu placebo. To nie same psychologiczne następstwa oczekiwań i nadziei pacjenta stanowią o wystąpieniu efektu placebo. Znakomite i godne polecenia omówienie tych zagadnień jest dostępne w języku polskim<sup>4</sup>. Efekt placebo jest związany ze zmianami poziomu neuroprzekaźników (czyli substancji chemicznych, które przenoszą informacje między komórkami nerwowymi) w mózgu oraz zmianami aktywności całych układów neuronalnych, w których neuroprzekaźniki te wywierają swoje działanie. Przykładowo u osób cierpiących na chorobę Parkinsona (w której obserwujemy niedobór neuroprzekaźnika dopaminy) zmiany mogą dotyczyć poziomu dopaminy w obszarach mózgu kluczowych dla wystąpienia tej choroby. Samo oczekiwanie przez pacjenta poprawy samopoczucia może przyczyniać się do zwiększenia poziomu dopaminy.

Efekt przeciwbólowy placebo związany jest „zarówno z mechanizmami opioidowymi, jak i nie opioidowymi”<sup>5</sup>. W przypadku tych pierwszych mechanizmów, efekt ten polega na aktywacji endogennego układu opioidowego, czyli zawartego w naszych mózgach systemu uwalniającego endogenne substancje uśmierzające ból.

Jednak efekt placebo nie kończy się na poziomie wzrostu/spadku aktywności określonych neuroprzekaźników w poszczególnych lokalizacjach anatomicznych mózgu. Dotyczy nie tylko tego, że w określonych

---

<sup>1</sup> S. Leder, *Efekt placebo*, w: *Leksykon Psychiatrii*, red. S. Pużyński, PZWL, Warszawa 1993, 146.

<sup>2</sup> R. de la Fuente-Fernandez, T. J. Ruth, V. Sossi, M. Schulzer, D. B. Calne, A. J. Stoessl, *Expectation and dopamine release: Mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease*, *Science* (2001)293, 1164-1166.

<sup>3</sup> D. Scott, C. S. Stohler, C. M. Egnatuk, H. Wang, R. A. Koeppe, J. K. Zubieta, *Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses*, *Arch. Gen. Psychiatry* (2008)65(2), 220-231.

<sup>4</sup> J. Grabowski, L. Bidzan, *Wykładniki neurobiologiczne efektu placebo*, *Psychiatria Polska* (2010)44, 221-234.

<sup>5</sup> Tamże.

szlakach neuronalnych lub lokalizacjach jest „mniej” lub „więcej” dopaminy czy endogennych opioidów. Efekt ten wywiera swój złożony wpływ na poziomie funkcji całych systemów mózgowych. Badania nad tym efektem dostarczają danych na temat modyfikowania w jego wyniku systemów, składających się z wielu elementów i zintegrowanych, obejmujących funkcjonowanie umysłu/mózgu jako całości (między innymi wielu obszarów kory czołowej, kory obręczy, części brzusznej prążkowania i wielu innych obszarów).

Efekt działania placebo może być wysoce specyficzny, na przykład może mieć odwrotny wpływ na czynność serca w zależności od informacji jakie otrzyma pacjent przed podaniem mu leku (czy podawany lek zwalnia czy stymuluje czynność serca)<sup>6</sup>. Beaugregard wskazuje, że rezultaty badań neuroobrazowych dostarczają dowodów na wysoką specyficzność efektu placebo<sup>7</sup>. Może on dotyczyć wydzielania dopaminy w chorobie Parkinsona, zmian w metabolizmie obszarów korowych i paralimbicznych w depresji, zmian w aktywności ośrodków związanych z przetwarzaniem i kontrolą bólu w wywoływaniu analgezji. Oczekiwania i przekonania mogą więc w specyficzny sposób wpływać na aktywność określonych ośrodków mózgowych, których modyfikacja aktywności może przynieść pacjentowi ulgę. Chociaż nikt, doświadczając bólu, nie myśli o endogennych układach opioidowych, to, doznając analgezji po placebo, uruchamia działanie właśnie tych, przydatnych w danym momencie, obszarów.

Efekt placebo może mieć też biologicznie uwarunkowane działania niepożądane o czym piszą Grabowski i Bidzan: „Mechanizmy uwolnione poprzez działanie placebo, a związane z aktywacją endogennych opioidów, mogą powodować pewne typowe dla tych ostatnich objawy uboczne. Przykładem może być hamowanie ośrodków oddechowych,

---

<sup>6</sup> M. Beaugregard, *Mind does really master: evidence from neuroimaging studies of emotional self-regulation, psychotherapy and placebo effect*, *Progress in Neurobiology* (2007)81, 218-236.

<sup>7</sup> M. Beaugregard, *Effect of mind on brain activity: evidence from neuroimaging studies of psychotherapy and placebo effect*, *Nordic Journal of Psychiatry* (2009)63, 5-16.

czy wpływ na akcje serca poprzez działanie na receptory beta-adrenergiczne. Oba te działania są znoszone przez nalokson<sup>8</sup>.

Pragnienia, oczekiwania pacjenta mogą mieć znaczenie dla uruchomienia wewnętrznych zasobów umysłu/mózgu (neurobiologicznie układów neuroprzekaźnikowych i obwodów neuronalnych) sprzyjających zdrowieniu.

### 3. LEKI PRZECIWDEPRESYJNE

Zdaniem Harmer<sup>9</sup> oraz Harmer i współpracowników<sup>10</sup> na poziomie neuropsychologicznym leki przeciwdepresyjne działają poprzez korygowanie negatywnego zakłócenia przetwarzania informacji związanych z depresją i lękiem. Zmieniają więc to, w jaki osoba z depresją przetwarza całe wysoce złożone informacje i ślady pamięciowe o znaczeniu emocjonalnym. W czasie depresji są one przetwarzane w nieprawidłowy sposób (jest to zakłócenie przetwarzania informacji). To negatywne zakłócenie poznawcze charakteryzujące osoby z depresją jest, według omawianej teorii, korygowane przez leki z grupy przeciwdepresyjnych. Kolejnym elementem tej teorii jest teza, że działanie leków przeciwdepresyjnych pojawia się stosunkowo wcześniej po ich podaniu (w ciągu godzin). Zmieniony pod wpływem leczenia na bardziej pozytywny sposób przetwarzania informacji („odbioru otoczenia”) prowadzi stopniowo do coraz większej ilości pozytywnych stymulacji społecznych, większej ilości wzmocnień w kontaktach z innymi osobami, korzystnych zmian zachowania, a w końcowym efekcie do poprawy nastroju. Ten ostatni efekt działania leków, interpretowany klinicznie jako ustąpienie depresji, wynika jednak w sposób pośredni z interakcji poprzedzających go elementów, takich jak zmiany

---

<sup>8</sup> J. Grabowski, L. Bidzan, dz. cyt.

<sup>9</sup> C. J. Harmer, *Serotonin and emotional processing: does it help explain antidepressant drug action?*, *Neuropharmacol* (2008)55, 1023-1028; C. J. Harmer, *Antidepressant drug action: a neuropsychological perspective*, *Depress Anxiety* (2010)27, 231-233.

<sup>10</sup> C. J. Harmer, G. M. Goodwin, P. J. Cowen, *Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action*, *British Journal of Psychiatry* (2009)195, 102-108.

w przetwarzaniu informacji, zmiany subiektywnego przeżywania oraz ich efekty dla interakcji społecznych i zachowania.

Proces ten można byłoby próbować opisać jako składający się z następujących elementów (trzeba jednak pamiętać, że nie jest to proces liniowy, a raczej splót wzmacniających się zależności):

- zwiększenie przekąźnictwa serotoniny (serotonina jest jednym z neuroprzekąźników);
- zmiany sposobu przetwarzania informacji emocjonalnych, np. dotyczących odbioru mimiki innych osób, interpretacji bodźców społecznych, odnoszenia do siebie pozytywnych cech i opisów, pojawienie się pozytywnych śladów pamięciowych;
- bardziej pozytywne spostrzegania samego siebie i otoczenia (przypisywanie sobie pozytywnych cech, spostrzeganie pozytywnego odbioru społecznego własnej osoby i analogiczne procesy);
- wpływ na zachowania społeczne (więcej interakcji z możliwością postrzegania ich w pozytywny sposób), większa asertywność, poprawa w zakresie funkcjonowania społecznego;
- poznawcza i psychologiczna rekonstrukcja;
- poprawa nastroju.

Ważne jest, aby pamiętać, że mówimy tutaj o automatycznych sposobach przetwarzania informacji o znaczeniu emocjonalnym. Jest to więc przetwarzanie, które pozostaje poza świadomą kontrolą i poza możliwościami bezpośredniego subiektywnego spostrzegania. Dopiero ostateczny efekt tych procesów, na przykład w postaci poprawy nastroju lub zmian aktywności jest subiektywnie i obiektywnie spostrzegany i oceniany.

Zdaniem Harmer i współpracowników zmiany w przetwarzaniu informacji o charakterze emocjonalnym mogą wyjaśniać poprawę w zakresie tak złożonego zjawiska, jakim jest depresja, „ponieważ uwaga i ocena mają fundamentalne znaczenie dla tego, jak mózg rozstrzyga, co ma dla niego znaczenie”<sup>11</sup>. To, że leki przeciwdepresyjne zmieniają skoncentrowanie na negatywnych bodźcach, oznacza, że mózg jest ponownie otwarty na pozytywne emocjonalne informacje i pozytywne interpretacje doświadczeń. To działanie, powtarzające się w czasie, może prowadzić do lepszej odpowiedzi na bodźce środowiskowe,

---

<sup>11</sup> Tamże.



a także do poprawy nastroju oraz zmniejszenia wycofania z kontaktów społecznych. Mniejsze zaabsorbowanie negatywnymi tematami może uwalniać możliwości przetwarzania przez mózg np. procesów pamięciowych. Zmiana sposobu doświadczania wewnętrznych i zewnętrznych faktów może mieć w ten sposób potencjalnie bardzo szeroki wpływ na różne aspekty depresji.

Według omawianej tu koncepcji, klinicznie obserwowane opóźnienie początku działania leków przeciwdepresyjnych wynika z tego, że poprawa w zakresie nastroju jest pośrednim i odłożonym w czasie efektem szeregu zmian inicjowanych przez zmiany przetwarzania informacji o znaczeniu emocjonalnym.

Zdaniem Harmer<sup>12</sup> chociaż pełne działanie leków przeciwdepresyjnych rozwija się stopniowo w czasie kontynuacji leczenia (wraz z powtarzaniem dawek), istnieją dowody, że nawet jednorazowe podanie leków z tej grupy podnosi w pewnym stopniu poziom serotoniny. Badania dotyczące przetwarzania informacji emocjonalnych po podaniu pojedynczej dawki leku wskazywały, że efektem przyjęcia leku jest poprawa w zakresie rozpoznawania emocji „szczęścia” w testach rozpoznawania mimiki twarzy. Harmer uważa, że nawet pojedyncza dawka leku wywiera niewykrywalny subiektywnie, ale znaczący efekt dotyczący „przestawienia” zakłóceń czynności poznawczych z depresyjnych na bardziej pozytywne tory.

Jednorazowe podanie leków z grupy SSRI może także wiązać się ze zwiększeniem przetwarzania informacji dotyczących zagrożenia u zdrowych ochotników, na przykład rozpoznawania wyrazu mimicznego „lęku”. To zwiększenie przetwarzania informacji emocjonalnych związanych z lękiem może odpowiadać klinicznie spostrzeganemu nasileniu objawów lękowych, które często towarzyszą początkowej fazie terapii przeciwdepresyjnej<sup>13</sup>.

Zmiany w przetwarzaniu informacji o znaczeniu emocjonalnym utrzymują się w trakcie podawania leków z grupy SSRI w dłuższym okresie czasu. Wykazano w badaniach, że zdrowi ochotnicy, którym podawano lek przeciwdepresyjny, mieli większą skłonność do pozy-

---

<sup>12</sup> C. J. Harmer, *Serotonin and emotional processing: does it help explain antidepressant drug action?*, art. cyt.

<sup>13</sup> Tamże.

tywnego interpretowania ambiwalentnych obrazów mimiki twarzy oraz przypominania sobie pozytywnych przymiotników opisujących osobowość. Podawanie leku w dłuższym okresie było także związane ze zmniejszeniem przetwarzania informacji na temat zagrożenia (odwrotnie niż podawanie krótkotrwałe). Podawanie przez siedem dni leków przeciwdepresyjnych poprawiało także zachowania społeczne zorientowane na rozwiązywanie problemów i zmniejszało zachowania submisyjne. Takie dane mogą odpowiadać następstwom wpływu leków na przetwarzanie informacji emocjonalnych – w postaci zwiększenia współpracy z innymi osobami i stopnia społecznej dominacji. Jak uważa Harmer efekt działania leku jest przenoszony w kolejnej fazie na poziom interakcji społecznych i zachowania. Takie z kolei zmiany mogą przekładać się z kolej na modyfikacje samooceny (odwrócenie dysfunkcji emocjonalnej obserwowanej w depresji) i następnie na poprawę nastroju.

Co więcej, Tranter i współpracownicy<sup>14</sup> stwierdzili, podając leki przeciwdepresyjne, poprawę w zakresie rozpoznawania mimiki twarzy w grupie pacjentów z depresją. Ta poprawa przetwarzania informacji była stwierdzana w badaniu po 2 tygodniach i utrzymywała się przez cały okres jego trwania (6 tygodni). Co jednak najważniejsze, kiedy analizowano relację pomiędzy poprawą zdolności rozpoznawania wyrazu mimicznego twarzy, a poprawą kliniczną, stwierdzono istotną zależność. Zwiększone rozpoznawanie „szczęśliwego” wyrazu twarzy po 2 tygodniach leczenia wykazywało związek z poprawą kliniczną po 6 tygodniach leczenia przeciwdepresyjnego (stanowiąc o 20% tego efektu). Autorzy uważają, że zmiany w przetwarzaniu informacji emocjonalnych po podaniu tego rodzaju leków mogą być czynnikiem przyczynowym poprawy w terapii depresji.

Badanie dotyczące tego poziomu efektów leczenia już w depresji, a nie na zdrowych ochotnikach zostało opublikowane także przez Harmer i współpracowników w 2009<sup>15</sup>. Autorzy oceniali efekt podania

---

<sup>14</sup> R. Tranter, D. Bell, P. Gutting, C. Harmer, D. Healy, I. W. Anderson, *The effect of serotonergic and noradrenergic antidepressants on face emotion processing in depressed patients*, *J. Affect Dis.* (2009)118, 87-93.

<sup>15</sup> C. J. Harmer, U. O'Sullivan, E. Favaron, R. Massey-Chase, R. Ayres, A. Reinecke, G. M. Goodwin, P. J. Cowen, *Effect of acute antidepressant administration on nega-*

pojedynczej dawki leku przeciwdepresyjnego w porównaniu z podaniem placebo wywierany wobec przetwarzania informacji emocjonalnych w grupie nie leczonych pacjentów z dużą depresją oraz zdrowych ochotników.

Wyjściowo pacjenci z depresją gorzej rozpoznawali mimikę emocji „szczęścia” i „zdziwienia” w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Podanie leku ułatwiało rozpoznawanie mimiki szczęśliwego wyrazu twarzy u osób z depresją i osób z grupy porównawczej. Nie stwierdzono wpływu na rozpoznawanie ekspresji mimicznych innych emocji. Na początku badania pacjenci z depresją ujawniali negatywne zniekształcenie w zadaniu dotyczącym kategoryzowania i przypisywania emocji. Podanie leku zmniejszało czas odpowiedzi na pozytywne w porównaniu z negatywnymi punktami skali zarówno u osób z depresją, jak i u zdrowych ochotników. Pacjenci z depresją ujawniali także przed badaniem gorsze przypominanie cech opisu osobowości. Odnosiło się to zwłaszcza do przypominania sobie pozytywnych cech. Natomiast podanie leku poprawiało pamięć pozytywnych punktów w wykonywaniu tego zadania. Działanie to było stwierdzone wyłącznie w grupie osób z depresją. Poprawa w zakresie rozpoznawania ekspresji mimicznej pozytywnych emocji, zmniejszenie czasu potrzebnego do rozpoznawania pozytywnej auto-charakterystyki oraz poprawa w zakresie pamięci pozytywnych informacji nastąpiła u tych osób pomimo braku poprawy subiektywnie odczuwanego nastroju. Zakres i nasilenie tych zmian był u osób z depresją zbliżony lub większy niż u zdrowych ochotników.

Jednym z wniosków które formułuje autorka na podstawie tego ujęcia, jest spojrzenie na problem osób nie odpowiadających na dany sposób leczenia. W przypadku leków powstaje bowiem pytanie, na ile zmiany w automatycznym przetwarzaniu informacji mogą przelożyć się na poprawę nastroju. Brak reakcji na leczenie może wynikać z czynników takich, jak niekorzystne warunki środowiskowe lub długotrwałe negatywne nastawienia. Są to czynniki, które mogą „przeciwdziałać” osiągnięciu powadzenia leczenia farmakologicznego. W tych przypadkach zmiany w automatycznym przetwarzaniu infor-

macje emocjonalnych są niewystarczające, aby osiągnąć efekt ustąpienia depresji.

Badania dotyczące efektów podawania leków przeciwdepresyjnych w omawianym kontekście były prowadzone także w odniesieniu do poziomu neurobiologicznego depresji i lęku. Opublikowane wyniki tych badań, wykonanych z zastosowaniem techniki funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI) wskazywały, że leki przeciwdepresyjne modyfikują funkcje obwodów neuronalnych odpowiedzialnych za przetwarzanie informacji emocjonalnych. Przykładowo Norbury i współpracownicy<sup>16</sup> badali techniką fMRI efekt podawania leku przeciwdepresyjnego w okresie 7-10 dni w podwójnie ślepej próbie z randomizacją w grupie zdrowych ochotników. Oceniano odpowiedź jądra migdałowego (ośrodka mózgowego przetwarzającego informacje związane z lękiem i depresją) na bodźce w postaci pozytywnej i negatywnej ekspresji emocjonalnej. Stwierdzono, że podanie leku przeciwdepresyjnego modyfikuje odpowiedź jądra migdałowego. W grupie osób, którym podawano aktywny lek, obserwowano zwiększenie odpowiedzi jądra migdałowego na ekspresję mimiczną „szczęścia” w porównaniu z odpowiedzią w grupie osób, którym podawano placebo. W tym czasie u osób, którym podawano lek, nie stwierdzono zmian w subiektywnie odczuwanym nastroju lub w odniesieniu do odczuwania lęku. Zdaniem autorów, wynik tego badania wskazuje, że lek przeciwdepresyjny wywiera szybki, bezpośredni efekt na przetwarzanie informacji emocjonalnych przez jądro migdałowe. Jego podawanie może zmieniać pozostający poza świadomością osoby leczonej „automatyczny” sposób przetwarzania sygnałów zagrożenia i negatywnych bodźców. Autorzy tego badania wskazują także, że może istnieć różnica pomiędzy lękiem i depresją w przetwarzaniu informacji emocjonalnych. W tym pierwszym przypadku mają znaczenie procesy szybkiego przetwarzania sygnałów (krótka ekspozycja wzbudza lęk), w tym drugim bardziej trwale i strategiczne procesy emocjonalno-poznawcze przyczyniają się do występowania depresji. Może to odpowiadać zróżnicowanej odpowiedzi na ekspresję emocjonalną w zależności

---

<sup>16</sup> R. Norbury, M. J. Taylor, S. Selvaraj, S. E. Murphy, C. J. Harmer, P. J. Cowen, *Short-term antidepressant treatment modulates amygdale response to happy faces*, *Psychopharmacol* (2009)206, 197-204.

od różnych paradygmatów prowadzonych badań (np. czasu ekspozycji wyrazu mimicznego w trakcie przeprowadzania badania).

#### 4. LĘK

W sposób analogiczny do opisanego wyżej można ująć koncepcyjnie także leczenie zaburzeń lękowych. Według psychologicznych teorii poznawczych, w zaburzeniach lękowych istotną rolę odgrywają zakłócenia przetwarzania informacji o znaczeniu emocjonalnym, na przykład nasilone przetwarzanie informacji dotyczących poczucia zagrożenia. Osoby z zaburzeniami lękowymi wykazują takie zakłócenie procesów poznawczych, w których odbierają jako zagrażające bodźce tak naprawdę neutralne, a bodźce potencjalnie zagrażające są odbierane w sposób wysoce przerysowany co do intensywności i znaczenia<sup>17</sup>. To zakłócenie przetwarzania informacji jest często aż nadto widoczne w sytuacji klinicznego kontaktu z osobą z zaburzeniami lękowymi – osoba taka wszędzie dostrzega niebezpieczeństwo i zagrożenie. Badania demonstrują, że to negatywne zakłócenie przetwarzania informacji dotyczących zagrożenia jest normalizowane pod wpływem skutecznego leczenia farmakologicznego i psychoterapeutycznego.

Prowadzono także badania dotyczące leku z grupy leków uspokajających, benzodiazepin, mianowicie diazepamu w opisywanym tu paradygmacie wpływu na przetwarzanie informacji o znaczeniu emocjonalnym. W badaniach tych posługiwano się narzędziami psychologii poznawczej takimi, jak rozpoznawanie wyrazu mimicznego twarzy czy badanie reakcji zaskoczenia.

Niektóre z tych badań wskazywały na zmniejszenie rozpoznawania wyrazu mimicznego „złości”, a niekiedy także lęku pod wpływem pojedynczej dawki diazepamu. Raportowano także zmniejszanie nasilenie relacji lękowej w reakcji zaskoczenia. Inne badania nie potwierdzały tego specyficznego efektu diazepamu, wskazując raczej na bardziej całościowe upośledzenie rozpoznawania wyrazu mimicznego twarzy i reaktywności po podaniu tego leku. Zdaniem Murphy

---

<sup>17</sup> S. E. Murphy, C. Downham, P. J. Cowen, C. J. Harmer, *Direct effects of diazepam on emotional processing in healthy volunteers*, *Psychopharmacol* (2008)199, 503-513.

i współpracowników, te rozbieżności w wynikach badań mogą wynikać z trudności w rozróżnieniu specyficznego efektu działania leku (efektu wobec przetwarzania informacji emocjonalnych o zagrożeniu) oraz całościowego efektu jego podania. W badaniu tej autorki i współpracowników podawano więc klinicznie działającą, ale niską dawkę diazepamu (5mg) w pojedynczej dawce w grupie zdrowych ochotników. Stwierdzono, że podanie diazepamu znacząco moduluje czujność uwagi na prezentowane podprogowo bodźce mimiczne twarzy oraz zmniejsza całościową reaktywność w teście zaskoczenia. Te efekty podania leku autorzy uznają za specyficzne, ponieważ nie obserwowano żadnego uspakajającego wpływu leku. Nie stwierdzono efektów podania leków w stosunku do wyników testów badających pamięć emocjonalną oraz rozpoznawania wyrazu mimicznego twarzy lęku i złości<sup>18</sup>.

Całą złożoność procesów związanych z lękiem oraz wpływem terapeutycznym leków przeciwlękowych może przykładowo obrazować jedna z przeprowadzonych w czasie tego badania prób. Jak wspomniano już wyżej, inne przedziały czasowe ekspozycji bodźca mogą mieć znaczenie dla zaburzeń depresyjnych (bodziec przekraczający prób percepcji), a inne dla lękowych (sygnały podprogowe).

Osobom badanym prezentowano parami fotografie 20 twarzy, jednej wyrażającej emocjonalny wyraz mimiczny, a jednej neutralnej. Połowa twarzy mających wyraz emocjonalny wyrażała „lęk”, natomiast druga połowa „szczęście” (możliwe więc były następujące pary twarzy: „neutralna-neutralna”, „lękowa-neutralna”, „szczęśliwa-neutralna”). Prezentacja odbywała się w dwóch modalnościach czasu trwania. W sposób pełny w czasie 100 ms i w sposób podprogowy. W tym drugim wypadku twarze prezentowane były w czasie 16ms.

W sytuacji prezentacji podprogowej wyrazu mimicznego twarzy stwierdzono znaczącą interakcję pomiędzy tym, czy osoba otrzymywała placebo, czy diazepam, a skierowaniem uwagi na określony wyraz mimiczny twarzy. Mianowicie czujność uwagi na „szczęśliwe” twarze była znacząco zwiększona w grupie otrzymującej diazepam w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. Można więc powiedzieć, że osoby otrzymujące diazepam nieświadomie „łatwiej wychwytywa-

---

<sup>18</sup> Tamże.

ły” „szczęśliwy” wyraz twarzy, a mniej zwracały uwagę na wyraz twarzy „neutralny”.

W warunkach próby z długim czasem prezentacji obie grupy objęte badaniem zwracały uwagę na twarze wyrażające lęk. Nie stwierdzono tu różnic w grupie otrzymującej diazepam lub placebo. Do tego wyniku można podejść w dwojaki sposób, wskazując, że osoby otrzymujące diazepam nieświadomie łatwiej „wychwytywały” twarze ze „szczęśliwym” wyrazem mimicznym, albo też że ich uwaga była mniej nastawiona na „wychwytywanie” twarzy o wyrazie „neutralnym”.

Analizy statystyczne wskazują, że efekt ten był przede wszystkim skutkiem zwiększonej czujności uwagi kierowanej na „szczęśliwe” twarze w grupie otrzymującej diazepam. Czujność uwagi w tym odniesieniu (pozytywnego wyrazu mimicznego twarzy) jest ważna dla przetwarzania informacji dotyczących zagrożenia. Dlaczego? Ponieważ można tu wprowadzić następujący kontekst: twarz neutralna jest relatywnie bardziej wroga lub zagrażająca niż twarz „pozytywna”, toteż w czasie krótkiej prezentacji uwaga jest automatycznie kierowana na twarz „neutralną”, co odzwierciedla relatywne unikanie pozytywnej mimiki twarzy. Sygnał neutralny staje się bardziej istotny niż sygnał pozytywny, ponieważ jest interpretowany jako potencjalnie zagrażający. W efekcie sygnały pozytywne nie są „wychwytywane”, a sygnały neutralne są, ale ich interpretacja zmierza w kierunku poczucia zagrożenia. Zgodnie z tym sposobem interpretacji, być może, podanie diazepamowi zmniejsza czujność uwagi kierowanej na słabo zagrażające lub ambiwalentne (neutralne w swej naturze, ale odczuwane jako potencjalnie groźne) bodźce.

Jeśli zagrażające sygnały są prezentowane w sposób podprogowy (bardzo krótko lub w warunkach zaburzających ich świadomą kontrolę), to związane z lękiem zakłócenie przetwarzania informacji może mieć miejsce na bardzo wczesnych poziomach przetwarzania informacji, poniżej progu świadomego spostrzeżenia zachodzących procesów. Omawiane tu wyniki badania Murphy i współpracowników wskazują, że diazepam działa właśnie na tym podprogowym poziomie, specyficznie modyfikując czynności uwagi na sygnały o znaczeniu emocjonalnym w stymulacji podprogowej (16ms). Może to odzwierciedlać redukcje percepcji bardzo krótko prezentowanych bodźców i poprzez

to redukcje całkowitego wywieranego przez nie efektu wobec danej osoby. Dokładne określenie sposobu, w jaki efekt ten jest wywierany, wymaga dalszych badań.

## 5. PSYCHOZY

W odniesieniu do zaburzeń psychotycznych i ich leczenia omawianym wyżej koncepcjom i wynikom badań odpowiada teoria Shitija Kapura<sup>19</sup>. Jest ona sformułowana na analogicznym do wyżej opisywanego poziomie, nie odnosi się jednak do samego procesu przetwarzania informacji o znaczeniu emocjonalnym, ale do procesu nazywanego w języku angielskim *salience*, który można przełożyć jako „uwytatnianie znaczeń”. Tak jak w przytoczonych wyżej rozważaniach dotyczących lęku i depresji mieliśmy do czynienia z pewnymi „automatycznymi” procesami leżącymi na pograniczu zjawisk neurobiologicznych i psychologicznych, tak i ta teoria łączy oba te poziomy, i czyni to także na podstawie aktywności pewnych działających poza świadomą kontrolą obwodów neuronalnych. Teoria ta odnosi się do procesu neurobiologiczno-psychologicznego uwytatniania pewnych sygnałów z otoczenia jako istotnych i znaczących (podczas gdy inne sygnały stanowią niezauważalne, nie-uwydatniające się tło). Innymi słowy, jedne spostrzeżenia stają się ważne i nowe, nabierają znaczenia, inne natomiast pozostają poza polem świadomego spostrzegania.

Kwestię tego, że wyodrębnianie znaczenia, a nie samo spostrzeżenie obiektu mogą mieć neuronalne odzwierciedlenie obrazuje niżej opisany eksperyment. Jeśli eksperymentalnym małpom podawano sałatę i jabłko, to małpy wybierały jabłko jako coś lepszego. W odpowiedzi obserwowano aktywność kory mózgowej orbitofrontalnej. Nie była to jednak odpowiedź na jabłko jako konkretny obiekt. Była to odpowiedź na znaczenie jabłka jako czegoś lepszego. Jeśli dawano do wyboru jabłko i banan to małpy wybierały banana. I znowu obserwowano aktywność tego samego obszaru kory. Poprzednio był on aktywny przy

---

<sup>19</sup> S. Kapur, *Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia*, American Journal of Psychiatry (2003)160, 13-23.



wyborze jabłka, a teraz banana. Małpy nadawały subiektywne znaczenie i wartość temu bodźcowi.

Według hipotezy, która leży u podstaw teorii Kapura<sup>20</sup>, dopamina mediuje przeistoczenie się neuronalnej reprezentacji bodźca zewnętrznego z neutralnej porcji informacji w przeżycie o subiektywnym znaczeniu. W stanie prawidłowym zadziaływanie jakiegoś bodźca powoduje wydzielanie dopaminy, co mediuje nabycie przez ten bodziec znaczenia i prawidłowego motywacyjnego uwydatniania znaczeń w odpowiedzi na doświadczenia jednostki i na jej wcześniejsze uwarunkowania. W tych fizjologicznych warunkach dopamina mediuje ten proces, ale nie kreuje go.

W stanie psychozy następuje zakłócenie transmisji dopaminergicznej. Ta neurochemiczna zmiana prowadzi do zaburzenia prawidłowego procesu nadawania znaczeń spostrzeżeniom i myślom. W rezultacie następuje nieprawidłowe nadawanie znaczeń obiektom zewnętrznym i wewnętrznym reprezentacjom. Aktywność szlaków dopaminergicznych zaczyna być kreatorem (a nie jak dotychczas mediatorem) uwydatniania znaczeń.

W pierwszej fazie przed rozwinięciem pełnej psychozy osoba doświadcza zwiększonej aktywności dopaminy mającej miejsce w sposób niezharmonizowany z istotnym znaczeniem otaczającego kontekstu. Prowadzi to do przypisywania nieprawidłowych znaczeń zewnętrznym i wewnętrznym bodźcom i reprezentacjom. Stała, długotrwała zmiana przeżywania, jaką to powoduje prowadzi do pojawienia się kolejnej fazy psychozy.

Druga faza wiąże się z pojawieniem się urojeń. Urojenia w tym modelu to „kognitywne wyjaśnienia” o charakterze „góra-dół”. Oznacza to, że osoba, która przez długi czas doświadcza subiektywnie wzmożonego uwydatniania znaczeń, musi „znaleźć wytłumaczenie” swojego stanu. Konstruuje więc indywidualne wyjaśnienia („góra” opisywanego procesu), aby „wyjaśnić” subiektywne przeżywanie płynące z niższych pięter układu nerwowego („dół” procesu). Takie ujęcie psychozy pozwala na zrozumienie, jak ten sam proces neurochemicznej dysregulacji może prowadzić do tak różnych zjawisk, jakie obserwujemy

---

<sup>20</sup> Tamże.

w indywidualnych przypadkach psychoz. Każda osoba „wypełnia” przestrzeń przeżyć psychotycznych swoimi indywidualnymi treściami.

Działanie przeciwpsychotyczne związane jest z zablokowaniem receptorów dla dopaminy. Zablokowanie tych receptorów powoduje zmniejszenie nadczynności tego układu, a poprzez to redukcję objawów pozytywnych psychozy. Stanowi to oczekiwany efekt terapeutyczny w leczeniu psychoz. Leki przeciwpsychotyczne mają w tym ujęciu jedną wspólną właściwość. Ich zastosowanie prowadzi do tłumienia procesu uwydatniania nieprawidłowych znaczeń. W ten sposób nie leczą pierwotnie samych urojeń, ale „wyciszają” proces neurochemiczny, który leży u podłoża ich powstawania. Nie zmieniają one myśli ani idei. Zmieniają w taki sposób środowisko neurochemiczne wewnątrz organizmu, że zmniejsza się możliwość powstawania nowych zaburzonych znaczeń, a dotychczas istniejące mają większe prawdopodobieństwo wygaśnięcia.

Kiedy leczenie przeciwpsychotyczne osłabia nieprawidłowe uwydatnianie znaczeń, osoba chora rozpoczyna „przepracowanie” swoich przeżyć psychotycznych w kierunku powrotu do zwykłego sposobu przeżywania. Ten psychologiczny proces oparty jest na takich mechanizmach, jakie dostępne są osobom, które muszą się uporać z poważnym, traumatycznym doświadczeniem. Mogą prowadzić do odrzucenia tego doświadczenia, otorbienia go, zaprzeczania itp.

Warto także dodać, że zwiększenie przekąźnictwa dopaminergicznego u osób ze schizofrenią nie dotyczy wszystkich obszarów mózgu. W niektórych obszarach następuje zmniejszenie aktywności tego neuroprzekaźnika, a więc hipofunkcja dopaminergiczna. Ta hipoaktywność może być biologiczną podstawą pewnych negatywnych objawów schizofrenii, takich jak zblednięcie afektywne i społeczne wycofanie<sup>21</sup>.

## 6. PODSUMOWANIE

Jak więc działają leki stosowane w psychiatrii? Odpowiedzi na to pytanie nie da się zamknąć w jednym prostym sformułowaniu. Działają na bardzo wielu poziomach, poczynając od molekularnych, aż do poziomów uchwytnych w subiektywnym doświadczeniu jednostki. Powyżej

---

<sup>21</sup> Tamże.

przedstawiono wyłącznie wybrany, jeden z tego szerokiego wachlarza poziomów, starając się konsekwentnie pokazać wyniki badań mówiących o mechanizmach działania leków na pograniczu pomiędzy tym, co neurobiologiczne, a tym, co psychologiczne, subiektywne i uchwytnie klinicznie. Opisywane wyżej mechanizmy nie stanowią jednak „całej prawdy” o działaniu leków, a jedynie fragment większej całości. Trzeba także pamiętać, że są to ciągle hipotezy i koncepcje, poparte oczywiście konkretnymi wynikami badań neurobiologicznych, ale jednak będące w trakcie formułowania, opracowywania i tworzenia.

### **PSYCHOTROPIC MEDICATION AS A WAY TO UNDERSTANDING THE CONNECTION BETWEEN MIND AND BRAIN**

#### Summary

The paper presents current scientific literature review concerning effect of psychotropic medication on highly integrated functions of brain and mind on biological and psychological levels. The effects of medication is not mechanistic but is dependent on psychological and social aspects of situation of the individual person under treatment. After it's administration the dynamic interplay between different psychological and biological processes occur. The review of neurobiological aspects of placebo effects, action of antidepressants on emotional information processing and anxiolytics on fear processing is presented. The paper presents also the theory of psychosis as a state of aberrant salience and the action of antipsychotic drugs in the context of dampening of excessive salience. The results of this research and theories show how complex are mechanism of psychotropic medication influences on human mind.