

Gyógyszer kannabiszból szkizofréneknek

A kannabisz hosszú távú használata szkizofréniához és egyéb elmebetegségekhez vezethet. Ugyanakkor a kannabiszból az említett betegségek gyógyításához vezető szereket is elő lehet állítani. Ebben az ellentmondásos, de érdekes témakörben végzett kutatásokat Horváth Szatmár, a Szegei Tudományegyetem Pszichiátriai Klinikájának adjunktusa, pszichiáter szakorvos, biológus az Amerikai Egyesült Államok-beli Vanderbilt Egyetemen.

– Az mindenki előtt ismert, hogy a kannabisz (indiai vadkender, *Cannabis sativa* spp. *indica*), utcai nevén „fü” használata tudatzavarot okoz. Ha valaki kipróbálta, vagy beszámoltak neki a hatásáról, akkor tudja, hogy ez a drog az észlelés és ítéletalkotás zavarát okozza; abban, hogy milyen benyomásunk van a környezetről, és hogyan viszonyulunk hozzá, illetve hogyan képezi le a valóságot az agyunk, változás következik be a kannabisz hatására. De vajon mennyire tartós a kannabisz okozta tudat-, azaz elmezavar?

– Ez a kérdés többször, több helyen felmerül; mindenki tudja, hogy míg például nálunk tilos a kábítószer-használat, addig például Hollandiában a kannabiszt legálisan be lehet szerezni, illetve az Egyesült Államok bizonyos területein, így Kaliforniában is beszerezhető orvosi előírásra.

Viszont probléma, hogy vannak bizonyos elmebetegségek, elsősorban a szkizofréniát (az egyik legismertebb elmebetegség, mely nemcsak a beteg, hanem a hozzátartozók életét is romba döntheti), amellyel kapcsolatban tapasztalták, hogy az ebben szenvedő betegek között négy-ötször magasabb a kannabiszhasználat az egészséges népességgel összehasonlítva. Ez alapján felmerült, hogy a kannabiszhasználat oki szerepet játszhatja a szkizofréniát – és más elmebetegségeket, különösen a bipoláris affektív zavar – kialakulásában, illetve az is, hogy a szkizofrén betegek esetleg a betegség tüneteivel együtt járó szorongásaikat próbálják oldani a fűhasználattal. Különböző képalkotó eljárásokkal utánkövették az egészséges népességhez tartozók és a szkizofréniában szenvedők agytérfogatóinak változását. Szkizofréniában hosszú távon a fejlettebb mentális funkciók, a gondolkodás magasabb rendű funkciói csökkennek, s ehhez agytérfogató-csökkenés is társul, elsősorban az agykamrák téréfoga tágul. Az utánkövetéses vizsgálatok nyomán azt tapasztalták, hogy azoknak a pácienseknek, akik nem használtak kannabiszt, az agytérfogatók kevésbé csökkent a vizsgálati periódus alatt, mint azoké, akik rendszeresen,



Horváth Szatmár (Bellányi Tímea felvétele)

nagy mennyiségben használtak fűvet.

– *Ez egyértelműen a kannabiszhasználat negatív hatásaira utal.*

– Mint ismert, a szkizofréniának különféle tünetcsoportjai vannak. A hétköznapi emberek számára legfeltűnőbbek az úgynevezett „pozitív tünetek”, melyeket azért nevezünk így, mert ezek a szokványos emberi viselkedésben nem szerepelnek, hanem annál mintegy „többek”. Ilyenek a hallucinációk, a téveszmék, a bizarr gondolati tartalmak és ilyen a bizarr viselkedés. Ezzel ellentétben az ún. „negatív tünetcsoport”, amely „kevesebb”, mint a szokásos emberi viselkedés. Ez szociális visszahúzóóssal, a kezdeményezőkézség csökkenésével, illetve hangulati nyomottság formájában jelenik meg. S meglepő módon az utóbbiak, a negatív tünetek jobban befolyásolják a mindennapi életvitelt, mint a pozitív tünetek, melyek sokkal feltűnőbbek, bizarrabbak a környezet szempontjából. A negatív tünetcsoporthoz nagyon hasonló viselkedés-változás jelenik meg a rendszeresen fűvező személyeknél, amely ürességérzéssel, a motiváció teljes elvesztésével jár. A jelenleg elérhető gyógyszerek viszont jelentős mértékben sajnos nem javítják a negatív tüneteket.

Ezzel ellentétben, azoknál a szkizofrén pácienseknél, akik fűvet használtak, sokkal kevésbé volt jellemző a negatív tünetek megjelenése, és sokkal több a környezet számára

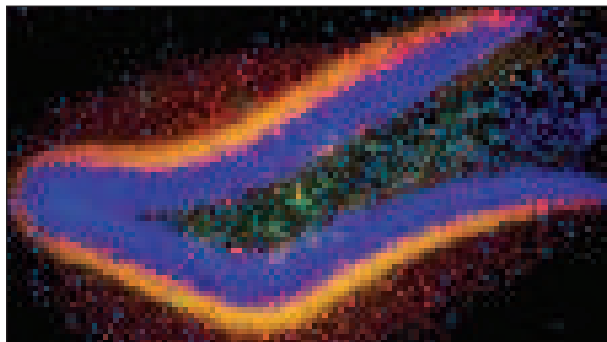
feltűnőbb, ám a szokványos életvitelt kevésbé befolyásoló pozitív tüneteké. Sőt nyitottabbak voltak másokkal kapcsolatban, illetve jobban tudták vinni életüket, mint azok, akik nem használtak szert.

– *Tehát pozitív hatása is lehet a kannabiszhasználatnak...*

– Igen, és ebben van kutatásainknak nagy szerepe. „Egérmodellrel építettünk fel”: a kannabinoidok által az agyban kifejtett gátló hatásért felelős idegsejteket funkcióképtelenné tettük, genetikai módon „elrontottuk”. Így ezek a sejtek nem képesek a fő feladatukat ellátni, ami alapvetően idegi gátló hatás. Ez azért fontos, mert a kannabisz kétféle módon fejti ki hatását az emberi viselkedésre és gondolkodásra. Agykérgünk kétféle alapvető idegsejtcsoportból épül fel, a nagyobbik részét az ún. piramisidősejt alkotják, amelyek a környezetünk megismeréséért felelős kérgi területen az idegsejtek 80–90 százalékát adják. Ez a típusú neuron a fő serkentő sejtípus, ezek dolgozzák fel a környezetből származó információt. Ezek működését hangolják össze a kisebbségben lévő gátló idegsejtek, melyek gamma-amino-vajsav ingerületátvivő anyagot használnak a fő sejt, a piramisidősejt szabályozására. Mindkét féle sejtípusban található a kannabinoid hatásért felelős kannabinoid 1-es receptor, ez a fehérje alakítja át a sejtek számára értelmezhető jellé az anandamid és sokkal inkább a 2-arachidonilglicerinné, illetve endokannabinoid hatású, mely a szervezetünkben normálisan is megtalálható endokannabinoid rendszer része. (Az agyi endokannabinoid rendszer megismerésében egyébként a magyarok élen járnak, hiszen a nemrégiben Agy-díjjal – az agykutatás „Nobel-díjaként” is számon tartott elismeréssel – kitüntetett Freund Tamás agykutató professzor egyik munkacsoportjának is ez a jelenlegi fő érdeklődési területe.)

– *Visszatérve a közbevetés előtti témához: ezek szerint nem azért van meg a szervezetben ez a fehérje, hogy kvázi a „fü hatását továbbítsa”.*

– Nem azért. Ez egy természetesen is előforduló szabályozó rendszer, mely persze



A kannabinoid receptor 1 – a képen piros – és a gátló ingerületátvivő anyag (gamma-amino-vaajsav) termelődését akadályozó mesterséges kromoszómarészlet eloszlása az emlénytömök rögzítésében és tudatos visszaidézésében szerepet játszó agyterület (hippokampusz) központi tekervényében. A kettő eloszlásának átfedése sárga színben jelenik meg az ábrán; kék szín jelzi az adott agyterületen található összes idegsejt magját (Forrás: Horváth Szatmár)

a fű hatására is működésbe lép. Az említett két rendszer, tehát a serkentő és gátló rendszer más-más hatást fejt ki. Nem meglepő módon, a pszichoaktív szerek kettős hatást fejtenek ki a szervezetben. Először jön a szorongásoldó, felajzott állapot – ami kellemes; voltaképpen ennek bekövetkeztéért fogyasztja az ember a szert –, s utána már az adott helyzet mérlegelése zavart szenved, bizarr viselkedés, bizarr gondolatok következnek be, esetleg téveszmék, paranoid gondolatok társaságában, miközben nyugtalan-ság, koordinációs zavar is fellép, s végül a folyamat mérgezéses, mély alvással zárul. Mindez „klasszikus” formában az alkohol-fogyasztásnál is mutatkozik, s bár a kannabisz-használat esetében nem ennyire jelentős a két hatás különválása, de ott is megvan.

– *Ezzel kapcsolatban állatkísérleteket is folytattak. Mit tapasztaltak?*

– Azt, hogy egerünkben, melyben csak a gátlásért felelős idegsejteket tettük hatástalanná, a szerotonin ingerületátvivő anyagnak a kibocsátási szintje más volt, mint a genetikailag nem módosított állatokban. Ennek azért van jelentősége, mert egyes, a szervezet szerotoninrendszerét befolyásoló szerek, például az LSD, a szkizofréniában is megjelenő hallucinációkat okoznak. Az LSD, melyet a rozson élősködő gombafajban található lizerginsavból szintetizáltak először, a kannabiszhoz hasonló módon megváltoztatja az idő- és térérzékelést, a gondolkodás-módot és a létszemléletet. Ez az érem egyik oldala. A másik fontos tény ezzel kapcsolatban az is, hogy a szerotonin szintjének csökkenése tehető biológiailag felelőssé a depresszió kialakulásáért. A depresszió vezető tünetei többek között a rossz hangulat, az örömezés elvesztése, a motiválatlanság, a koncentrációképesség elvesztése szerepel. E tünetek részben megegyeznek a szkizofréniában is jelen lévő negatív tünetekkel.

Egyfajta analógiát használva elmondhatjuk: az említett egerekben, azáltal, hogy a kannabinoid rendszert megváltoztattuk, közvetlen összefüggést találtunk a szerotonin rendszerrel, mely hozzájárul a szkizofréniá negatív tüneteinek, illetve a pszichotikus állapotok kialakulásához. Így egy transzgenikus rendszerrel (egerrel) a világon elsőként találtunk összefüggést a szerotonin rendszer és a szkizofréniában szenvedő betegek endokannabinoid rendszeréhez hasonlóképp módosított bioké-

miai rendszer működése között. Tehát összességében elmondhatjuk: a fű hosszú távú és nagymennyiségű használata arra fogékony személyekben pszichés problémákhoz, betegségekhez, főleg szkizofréniához vezethet.

Mindezt az Egyesült Államokban, a Vanderbilt Egyetemen kutató Mirnic Károly kutató professzor vezetésével mutattuk ki.

– *Visszatérve az állatkísérletekre: sikerült-e a „szkizofrén egereket” meggyógyítani?*

– Nem szkizofrén egereket próbálunk meggyógyítani, hanem az emberi betegségeknek bizonyos formáit igyekszünk leképze-
ni. Szkizofrén egerek előállítására egyébként soha nem leszünk képesek, már csak azért sem, mert ez nagy valószínűséggel humán specifikus betegség.

– *Mint már volt róla szó, bizonyos vizsgálatok szerint minél több füvet szív valaki, annál súlyosabb lesz a betegsége.*

– Más vizsgálatok viszont ezt nem támasztották alá. Azt gondolom, s ez meglehetősen furcsa helyzet, hogy a kannabinoid molekulacsoport önmagában felfedezetlen gyógyszer-csoport lehet az elmebetegségek, főleg a szkizofréniá kezelésében. A kannabiszban százas nagyságrendben fordulnak elő biológiailag aktív molekulák. S hogy miért kihasználatlan ez a terület a gyógyszer-előállítás szempontjából? Ennek elsősorban gyógyszerpolitikai okai lehetnek, nagyon nehéz egy természetben is előforduló molekulának a gyógyszerként való levédése. S a gyógyszergyártó cégeket is nehéz meggyőzni arról, hogy ezekből gyógyszert lehet készíteni.

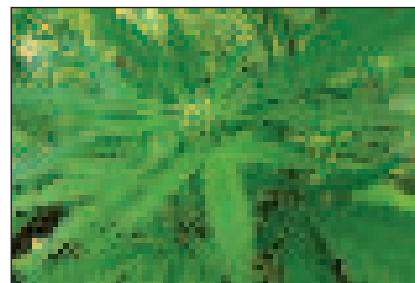
– *Márpedig ezek szerint a „fűből” gyógyszer is lehetne?*

– Megfelelő körülményekkel, s a szűk-séges vizsgálatok elvégzése után igen. Hatóanyagainak tesztelésére és megismerésére egy, általunk előállított genetikailag módosí-

tott, transzgenikus egérnek nagy szerepe lehet. Ebben az egérben van egy mesterséges kromoszómarészlet, mely csak bizonyos sejtekben aktiválódik – csak azokban, amelyek kannabinoid receptort tartalmaznak a felszínükön. S amikor ez a kromoszómarészlet aktiválódik, egyrészt ezek a sejtek zölden fluoreszkálnak (mert a mesterséges kromoszómarészletbe beépítettük egy zölden fluoreszkáló fehérjének a génszakaszát), másrészt van egy olyan szakasz, ami nem engedi kifejeződni az idegi gátlásért felelős biokémiai anyag, a gamma-amino-vaajsav termeléséért felelős fehérjét ezekben a sejtekben. Tehát lesz egy olyan sejtünk, amely zölden fluoreszkál, de nem lesz benne az az enzim, az a fehérje, ami a gátlást, a fő funkciót biztosítani tudná.

– *Mi alapján tervezik meg a kísérleteiket?*

– Elhunyt, szkizofréniában szenvedett betegek agymintái alapján. Megpróbáljuk egyesével azokat az ideghálózatokat inaktíválni, akcióképtelenné tenni, melyek az elhunyt betegek agymintáiban azt mutatják, hogy megváltoznak a szkizofréniá lefolyása során. Ezáltal, ha ezeket az egereket egymással párosítjuk, akkor olyan egereket kapunk, melyeknek nem egy, hanem kettő, három, négy ideghálózata nem működik megfelelő módon, s azt gondoljuk, hogy ezeknek az egértörzseknek a kombinálásával egyre közelebb juthatunk a betegség megismeréséhez. Egyre hitelesebb rendszert tudunk biztosítani a gyógyszerkutatóknak, akik szkizofréniában és más elmebetegségekben használható gyógyszereket állítanak elő és tesztelnének, hiszen egy molekulától a mindennapi klinikai felhasználásig sok biz-



Az indiai vadkender külsőleg nagyon hasonló a közönséges vadkenderhez – annak alfaja –, csak sokkal több hatóanyagot tartalmaz

tonsági és hatékonysági lépés van, melyeket meg kell tenni. Ebben lehet szerepük a mi állatainknak. Illetve megvizsgáljuk ezeknek az állatoknak az agyi génaktivitását, amit összehasonlítottunk szkizofrén páciensek agyi génaktivitásával, s ahol átfedést találunk – azok a gének mind potenciális gyógyszer-cél-pontok lehetnek.

Az interjút készítette: FARKAS CSABA