

Badanie mechanizmów lęku

Odkodować lęk



KATARZYNA STACHOWICZ

Instytut Farmakologii, Kraków

Polska Akademia Nauk

stachow@if-pan.krakow.pl

Dr Katarzyna Stachowicz niedawno obroniła w IF PAN pracę, której celem było zglebienie tajemnicy powstawania lęku

Prowadzone dziś badania nad lękiem wskazują, że nie ma pojedynczego mechanizmu powstawania lęku. Ale neurofarmakolodzy są już coraz bliżej rozwikłania tajemnicy

Każdy z nas odczuwał strach w różnych momentach swojego życia. Od okresu niemowlęcego, przez dzieciństwo, okres dorosłości, po okres późnej starości odczuwamy emocje zwane strachem. Jest to naturalny stan fizjologiczny, pozwalający nam na poznanie świata, wytyczenie granic naszego zachowania, bezpieczeństwa. Często jest motorem napędowym naszego działania, pozwala nam się rozwijać. Małe dziecko boi się zostać samo w domu. Matka boi się o swoją pociechę przez całe życie. Strach wpisany jest w wiele naszych emocji – towarzyszy nam nawet w miłości i trosce o bliskich. Jednak jeżeli to uczucie przestaje mieć znamiona realności, zaczynamy odczuwać je uporczywie bez widocznej przyczyny – mamy do czynienia już nie ze strachem, lecz z lękiem – stanem patologicznym. Według definicji podręcznikowych lęk jest odczuwaniem nieuzasadnionych obaw lub zagrożenia o różnym stopniu nasilenia i różnym czasie trwania. Jest stałym składnikiem stanów nerwicowych oraz wielu zespołów psychotycznych i może utrzymywać się przez wiele lat. Objawia się między innymi: nieuzasadnionym niepokojem, drażliwością, wybuchami gniewu, trudnością w koncentracji, depersonalizacją, niepokojem manipulacyjnym, podnieceniem ruchowym. Choroby lękowe występują często i stanowią poważny problem kliniczny. Około 40% sprzedawanych leków psychoaktywnych to leki przeciwlękowe. Naukowcy z Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego sklasyfikowali



Katarzyna Stachowicz

lęk, wyróżniając: lęk uogólniony (*generalized anxiety disorder*), który ma różne stopnie nasilenia i jest stanem lękowym trwającym nieprzerwanie długo; lęk napadowy (*panic disorder*) – objawiający się występowaniem częstych ataków panicznego lęku bez widocznej przyczyny; fobie, czyli reakcje lękowe na różnego rodzaju bodźce, lecz nieproporcjonalne do niebezpieczeństwa z nich płynącego; zespoły obsesyjno-kompulsywne (*obsessive-compulsive disorder*), które polegają na natrętnym myśleniu i przymusowym wykonywaniu czynności; reakcja na silny stres (*post-traumatic stress disorder*) – mogąca wystąpić u każdego, kto przeżył wstrząsające wydarzenie; a także inne zaburzenia lękowe.

Czynników predysponujących do wystąpienia choroby lękowej może być wiele. Zwraca się uwagę na tak zróżnicowane przyczyny, jak: czynniki biologiczne, a więc stan ośrodkowego układu nerwowego, stan fizyczny, dziedziczenie i wrodzone cechy temperamentu,

Test Vogla (1971) opisuje model lęku uogólnionego

wymagania społeczne zarówno w rodzinie, jak i w pracy, przeżycia traumatyczne – urazy psychiczne, przewlekły stres. Naukowcy sugerują genetyczną podatność na lęk u osobników z funkcjonalnym polimorfizmem w obszarze promotorowym genu SERT (5-HTTLPR), warunkującym obniżony wychwyt serotoniny (5-HT) do komórek presynaptycznych.

Odkodowanie: krok pierwszy

Poszukując leków uzdrawiających ludzkość, badacze prowadzą eksperymenty na zwierzętach. Starają się to robić w sposób humanitarny. W wypadku badań nad lękiem konieczne było wprowadzenie modeli doświadczalnych łączących dwa światy – ludzki i zwierzęcy – które odpowiadałyby danej jednostce chorobowej u człowieka i obrazowałyby ją. My, współcześni naukowcy zajmujący się neuropsychofarmakologią behawioralną, co dzień korzystamy z modeli eksperymentalnych. Kilka istotnych testów behawioralnych jest do dziś przydatnych w badaniach nad lękiem.

W 1971 roku na łamach „Psychopharmacology” John R. Vogel opisał test modelujący lęk uogólniony. Jest on nazwany testem Vogla lub testem konfliktu Vogla (Conflict Drinking Vogel Test). Test Vogla jest podstawowym testem przesiewowym służącym do poszukiwania potencjalnych przeciwłękowych właściwości badanych substancji. Wykorzystuje on naturalną potrzebę fizjologiczną picia – pragnienie. Szczury pozbawione są dostępu do wody przez 48 godzin przed testem, z dwiema przerwami w kolejnych dniach adaptacji, kiedy to mogą swobodnie pić wodę przez pół godziny. Już w dniu eksperymentu zwierzęta są wkładane do klatek eksperymentalnych, gdzie w trakcie 5-minutowego eksperymentu przy próbie picia są „karane” słabym impulsem elektrycznym (0,5 mA, czas trwania impulsu 1 sekunda, przerwa między kolejnymi impulsami 2 sekundy). Zwierzęta odczuwające „lęk” po kilku próbach rezygnują z picia wody pomimo silnego pragnienia. Zwierzęta, którym podano związek aktywny przeciwłękowo, piją natomiast wodę pomimo odczuwanego dyskomfortu. Eksperymentator analizuje liczbę „karanych” prób picia.

Labirynt i szklane kulki

Sandra E. Pellow i Sharon File w 1986 roku na łamach „Pharmacology, Biochemistry and Behavior” opisali test podniesionego labiryntu krzyżowego u szczurów. Urządzenie zwane la-

biryntem krzyżowym zbudowane jest z dwóch drewnianych ramion (otwartego i zabudowanego) przecinających się w środku pod kątem prostym. Labirynt umieszczony jest 50 cm nad podłogą w ciemnym pomieszczeniu. Jedynie otwarte ramiona oświetlone są od góry słabym światłem. Godzinę przed testem zwierzęta przynoszą się do pomieszczenia, w którym umieszczono labirynt. Po adaptacji zwierzę umieszcza się centralnie na labiryncie i rejestruje się liczbę wejść na ramiona zamknięte lub otwarte oraz czas przebywania na nich. Leki przeciwłękowe zwiększają liczbę wejść oraz czas przebywania na otwartych ramionach labiryntu.

Inny test hipertermii wywołanej stresem u myszy wykonywany jest według metody opisanej w 1997 roku przez Van der Heyden i współpracowników. Test wykorzystuje fizjologiczną właściwość organizmu do podnoszenia temperatury w sytuacji stresowej. Myszy przebywające w grupie rozdziela się do pojedynczych klatek na 24 godziny przed testem. Izolując je od stada, wywołuje się sytuację stresogenną. W dniu eksperymentu mierzy się myszkom temperaturę (T1), wkładając je po pomiarze do „obcej” klatki. Po 15 minutach dokonuje się ponownego pomiaru temperatury (T2). Różnicę temperatur T2-T1 odczytuje się jako hipertermię wywołaną stresem. Kryterium działania przeciwłękowego jest brak różnic temperatur myszy narażonych na stres związany ze zmianą klatki na obcą. Myszy nieizolowane od stada nie wykazują wzrostu temperatury ciała przy takim samym traktowaniu.

Bardzo ciekawym testem opisanym przez Millana i współpracowników w 2000 roku jest test zagrzebywania kulek. Obserwowane zachowanie myszki przypomina zespoły obsesyjno-kompulsywne u ludzi (*obsessive-compulsive disorder*). W klatkach eksperymentalnych, w których w równych rzędach rozłożone są 1,5-centymetrowe szklane kulki, umiesz-

Test hipertermii wywołanej stresem u myszy (Van der Heyden et al., 1997). Myszy przebywające w grupie rozdziela się do pojedynczych klatek na 24 godziny przed testem. Izolując je od stada, wywołuje się sytuację stresogenną



Katarzyna Stachowicz

Badanie mechanizmów lęku

czamy pojedynczo myszki. Szklane kulki są ciałem obcym w bezpiecznej do tej pory klatce. Myszki pozostawione na pół godziny w takich warunkach zakopują kulki głęboko w trocinach, tak że stają się one niewidoczne. Związki działające przeciwlękowo zmniejszają liczbę kulek zakopywanych przez myszki. Kryterium działania „przeciwlękowego” jest więc liczba zakopanych kulek.

Odkodowanie: krok drugi

Poszukiwanie skutecznego leku przeciwlękowego trwa już dziesiątki lat. Farmakoterapia lęku jest dziedziną psychofarmakologii rozwijającą się bardzo dynamicznie. W ostatnich kilkudziesięciu latach wykazano istotną rolę niemal wszystkich układów neurotransmisyjnych w patogenezie lęku oraz w mechanizmie działania leków przeciwlękowych. Pierwszymi substancjami o profilu przeciwlękowym były barbiturany i karbamaty. Ich zażywanie wywoływało jednak wiele skutków ubocznych. Scharakteryzowano je jako wysoce toksyczne, zostały więc zastąpione przez benzodiazepiny. Benzodiazepiny zostały odkryte przez polskiego naukowca Leona Sternbacha. Znalazły zastosowanie głównie w leczeniu lęku uogólnionego. One również wywoływały wiele niepożądanych efektów, takich jak zawroty głowy, senność, zaburzenia pamięci. Wykazują też niebezpieczną interakcję z alkoholem etylowym. Długotrwałe stosowanie benzodiazepin prowadzi poza tym do wytworzenia tolerancji i uzależnienia. Nieco słabsze skutki uboczne wykazują agonści receptorów benzodiazepinowych. W farmakoterapii lęku stosuje się także buspiron, częściowego agonistę receptorów serotoninowych 5-HT_{1A}. Charakteryzuje się on wysoką skutecznością, podobną do działania diazepamu, a nie ma właściwości ubocznych jak benzodiazepiny. Może natomiast powodować zawroty i bóle głowy, osłabienie, objawy dyspeptyczne. W klinice w leczeniu lęku, głównie napadowego, fobii oraz zespołów obsesyjno-kompulsywnych stosowane są leki przeciwdepresyjne, takie jak inhibitory wychwyty noradrenaliny i serotoniny, selektywne inhibitory wychwyty serotoniny oraz inhibitory monoaminooksydazy. By uzyskać efekt terapeutyczny, trzeba je przyjmować długo: 4-6 tygodni. Zmotywowanie pacjentów do długotrwałego i systematycznego przyjmowania leków, po których tak długo nie widać poprawy, to poważny problem kliniczny.



W leczeniu lęku scenicznego używa się antagonistów receptorów beta-adrenergicznych, takich jak propranolol czy oksprenolol. Przy ich stosowaniu może dochodzić do spadków ciśnienia krwi. Do leków przeciwlękowych należą również preparaty ziołowe, takie jak waleriana, kawa-kawa czy blue lotus.

Ta różnorodność grup skutecznych związków o różnych mechanizmach działania skłania do wniosku, iż farmakoterapia lęku związana jest z różnymi układami neurotransmisyjnymi. Szczególne zainteresowanie badaczy budzą związki hamujące transmisję glutamatergiczną poprzez wpływ na jonotropowe receptory, głównie kompleksu NMDA, oraz receptory metabotropowe. Znalezienie nowego leku, który działałby szybko, ale bez działań ubocznych, wydaje się niezwykle istotne.

Największa zmora badacza

Trzecim krokiem do rozszyfrowania lęku jest poszukiwanie mechanizmu odpowiedzialnego za jego powstawanie. Zdaję sobie sprawę, że uznanie przeze mnie poszukiwań mechanizmu za trzeci krok zamiast umieszczenia go na honorowym najwyższym podium może wzbudzić zdziwienie, jest to jednak manewr taktyczny uczyniony z premedytacją. Najważniejsze dla naukowca jest odkrycie „dlaczego i jak”, a więc mechanizmu działania. Równocześnie w naszych poszukiwaniach jest to największa zmora. I jak na razie porażka... W dwudziestym pierwszym wieku nie znamy mechanizmów powstawania wielu schorzeń (a właściwie – niewielu znamy). Jednym z tych nieznanych jest właśnie lęk.



To moment, gdy naukowcy muszą połączyć wiedzę i metody badawcze, zagłębić się we wnętrzu komórki, przyglądać się receptorom oraz zaglądać do wnętrza genomu. Dziś badania wykazują, że nie ma pojedynczego mechanizmu powstawania lęku. Aktywacja ośrodkowego układu nerwowego jest związana z systemem tzw. aminokwasów pobudzających – kwas glutaminowy (Glu) i asparaginowy – który pozostaje w stanie równowagi dynamicznej z układem hamującym czynności neuronalne, tj. układem kwasu gamma-aminomasłowego (GABA). Prawdopodobnie zaburzenie tej równowagi na korzyść wzrostu poziomu glutaminianu i zwiększona transmisja glutaminianergiczna, a więc hiperfunkcja układu glutaminianergicznego jest bezpośrednią przyczyną powstawania reakcji lękowej oraz może indukować zmiany plastyczności mózgu, wywołując długotrwałe efekty. Sam stres powoduje zahamowanie wychwytu glutaminianu, prawdopodobnie przez inaktywację transporterów aminokwasów pobudzających. W świetle tej wiedzy powstała hipoteza o przeciwlękowych własnościach substancji hamujących, osłabiających lub modulujących przekazywanie glutaminianergiczne.

Coraz bliżej tajemnicy

U wszystkich przebadanych gatunków ssaków za rozpoznawanie, przetwarzanie i przechowywanie informacji dotyczących reakcji lękowych odpowiedzialna jest struktura mózgu zwana ciałem migdałowatym. Naukowcy odkryli, iż w zaburzeniach lękowych dochodzi do przerostu lub nadaktywności ciała migdałowatego lub zaburzone są mechanizmy regulujące jego aktywność

przez hipokamp i korę mózgu (hipokamp jest strukturą odpowiedzialną za nasze emocje). Ogrom tych odkryć zaowocował tzw. glutaminianergiczną teorią lęku. Ligandy receptorów mGluR (metabotropowych receptorów glutaminianergicznym) uczestniczą w modulacji pobudzenia. To rodzi nadzieję na znalezienie pośród tych związków substancji aktywnych przeciwlękowo, wpływających na podstawowe przekazywanie pobudzające, a pozbawionych skutków ubocznych charakterystycznych dla innych związków. Badania dowiodły, że substancje blokujące aktywność glutaminianergiczną mają działanie przeciwlękowe. Sądzymy obecnie, iż aktywność przeciwlękową wykazują: antagoniści i negatywne allosteryczne modulatory grupy I mGluR; antagoniści, agoniści i pozytywne allosteryczne modulatory II grupy mGluR oraz agoniści, antagoniści i pozytywne allosteryczne modulatory grupy III mGluR. I chociaż jeszcze jesteśmy dalecy od rozwikłania tajemnicy, każdego dnia przybliżamy się do niej po trochu i możemy powiedzieć za Albertem Einsteinem, że „ważne jest, by nigdy nie przestać pytać. Ciekawość nie istnieje bez przyczyny. Wystarczy więc, jeśli spróbujemy zrozumieć choć trochę tej tajemnicy każdego dnia. Nigdy nie trać świętej ciekawości. Kto nie potrafi pytać, nie potrafi żyć”. ■

Test zagrzebywania kulek u myszy – model ludzkich zespołów obsesyjno-kompulsywnych

Chcesz wiedzieć więcej?

- Stachowicz K. (2009). Potencjalne przeciwlękowe działanie ligandów metabotropowych receptorów glutaminianergicznym I i III grupy. Rozprawa doktorska.
- Pilc A., Chaki S., Nowak G., Witkin J. M. (2008). Mood disorders: regulation by metabotropic glutamate receptors. *Biochem Pharmacol.*, 75, 997-1006.