

Pierwotne systemy według koncepcji Jaaka Pankseppa mogą stanowić element pozwalający na zrozumienie farmakoterapii psychiatrycznej

The primary-process emotional brain systems, according to Jaak Panksepp's conceptualization, can serve as a component enabling the understanding of psychiatric pharmacotherapy

Sławomir Murawiec

Harmonia – Poradnia Zdrowia Psychicznego – Grupa LUX MED, Warszawa

Psychiatria Spersonalizowana 2023; 2(2-3): 46–54

DOI: <https://doi.org/10.5114/psychs.2023.129297>

Streszczenie

Sytuacja, w której znalazła się psychiatria po publikacji pracy Moncrieff i wsp., ujawniła potrzebę nowego modelu, na którym można by opierać wyjaśnienie mechanizmów działania leków psychotropowych. Pomimo kumulacji nowej wiedzy na temat mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych, znanej ekspertom, uproszczone schematy rozumienia, zwłaszcza w wyjaśnianiu działania leków, oparte na pierwszej teorii monoaminergicznej okazały się łatwe do podważenia i dały asumpt do odrzucenia całej zgromadzonej dotychczas wiedzy i doświadczeń dotyczących działania leków należących do umownie zdefiniowanej grupy substancji przeciwdepresyjnych.

Moim zdaniem istnieje potrzeba przeformułowania rusztowania poznawczego, na którym oparte jest wyjaśnianie mechanizmów działania leków stosowanych w psychiatrii. Schemat z początków farmakoterapii, oparty na założeniu, że przyczyną pewnych zaburzeń (depresji, schizofrenii) są „za niskie” lub „za wysokie” poziomy określonego neuroprzekaźnika (serotoniny, dopaminy), nie odpowiada aktualnemu stanowi wiedzy. Od dawna niemożliwe było utrzymanie tego schematu w kontekście transdiagnostycznej skuteczności działania leków. Nową formułę rozumienia działania leków może dostarczyć koncepcja psychofarmakologii skoncentrowanej na leku i koncepcja Jaaka Pankseppa dotycząca podstawowych systemów emocjonalnych mózgu.

Połączenie schematu myślowego dotyczącego farmakoterapii opartego na zrozumieniu profilu wpływu leku na funkcje psychiczne z wynikami i koncepcją Jaaka Pankseppa może, moim zdaniem, stanowić bardzo użyteczną i kompleksową podstawę myślenia o stosowaniu leków w psychiatrii. Pozwala również na włączenie ewentualnie pojawiających się nowych substancji terapeutycznych w już ustalone rusztowanie poznawcze, które jest na tyle elastyczne, że przewiduje możliwość pojawienia się nowych sposobów działania farmakologicznego. Niniejsza praca jest poświęcona przedstawieniu propozycji myślenia o psychofarmakoterapii w takim ujęciu.

Słowa kluczowe: farmakoterapia, psychiatria, psychofarmakologia skoncentrowana na leku, podstawowe systemy emocjonalne mózgu.

Abstract

The situation in which psychiatry found itself after the publication of the work by Moncrieff *et al.* revealed the need for a new model on which an explanation of the translation of mechanisms of action of psychotropic drugs could

Autor do korespondencji:

dr hab. Sławomir Murawiec, Harmonia – Poradnia Zdrowia Psychicznego – Grupa LUX MED, Warszawa, e-mail: smurawiec@gmail.com

be based. Despite the accumulation of new knowledge known to experts about the mechanisms of action of antidepressant drugs, simplified schemas of understanding, especially in explaining the action of drugs, based on the first monoaminergic theory turned out to be easy to challenge, and to reject all the accumulated knowledge and experience regarding the action of drugs belonging to the conventionally defined antidepressant group.

In my opinion, there is a need to reformulate the cognitive framework on which the explanation of the mechanisms of action of drugs used in psychiatry is based. The schema from the early days of pharmacotherapy, based on the assumption that the cause of certain disorders (depression, schizophrenia) is either “too low” or “too high” levels of a specific neurotransmitter (serotonin, dopamine), does not correspond to the current level of knowledge. It has long been impossible to maintain this in the context of the transdiagnostic efficacy of drug action. The new formulation of understanding the action of drugs can be provided by the concept of drug-centered psychopharmacology and Jaak Panksepp’s concept of basic emotion command systems.

Combining the cognitive thinking schema regarding pharmacotherapy based on understanding the drug’s impact profile on psychological functions with the findings and conceptualization of Jaak Panksepp can, in my opinion, provide a very useful and comprehensive basis for thinking about the use of drugs in psychiatry. It also allows for the incorporation of any emerging new therapeutic substances into an already established cognitive framework, which is expansive enough to anticipate the possibility of new modes of pharmacological action. This work is dedicated to presenting a proposal for thinking about psycho-pharmacotherapy in such a framework.

Key words: pharmacotherapy, psychiatry, drug-centered psychopharmacology, basic emotional systems of the brain.

Wstęp

Sytuacja, w jakiej znalazła się psychiatria po publikacji pracy Moncrieff i wsp. [1], ujawniła potrzebę poszukiwania nowego modelu, który umożliwiłby wyjaśnienie i zrozumienie mechanizmów działania leków psychotropowych. W sferze medialnej, a poprzez to w sferze opinii społecznej, konkluzje tej pracy wzbudziły olbrzymie zainteresowanie, a główne media poświęciły temu tematowi swoją uwagę, a nawet pierwsze strony (a raczej ekrany). W reakcji na to zainteresowanie społeczne eksperci przedstawiali wyjaśnienia [2–5], że artykuł ten nie wnosi niczego nowego do wiedzy naukowej dotyczącej mechanizmów działania leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI). Te wyjaśnienia formułowane przez specjalistów obeznanych z farmakoterapią zaburzeń psychicznych odzwierciedlały aktualny stan wiedzy w roku 2022, po kilkudziesięciu latach od sformułowania pierwszej teorii monoaminowej depresji [6]. Pomimo kumulacji nowej wiedzy, znanej ekspertom, na temat mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych [7–10] uproszczone schematy rozumienia, a zwłaszcza wyjaśniania działania leków, oparte na pierwszej teorii monoaminergicznej (w uproszczeniu: „w depresji za mało serotoniny, leki SSRI zwiększają poziom serotoniny i poprzez to leczą depresję”), okazały się łatwe do podważenia, a nawet dały oponentom farmakoterapii szansę na „wywrócenie stolika” [11] i odrzucenie całej zgromadzonej dotychczas wiedzy i doświadczeń na temat działania

leków należących do umownej grupy substancji przeciwdepresyjnych.

Moim zdaniem istnieje potrzeba przeformułowania rusztowania poznawczego, na którym oparte jest wyjaśnianie mechanizmów działania leków stosowanych w psychiatrii. Schemat z początków farmakoterapii, opierający się na założeniu, że przyczyną określonych zaburzeń (depresji, schizofrenii) jest „za niski” lub „za wysoki” poziom określonego neuroprzekaźnika (serotoniny, dopaminy), nie odpowiada aktualnej wiedzy [12] i stanowi łatwy cel ataku dla oponentów stosowania farmakoterapii w psychiatrii. Od dawna jest on też niemożliwy do utrzymania w kontekście transdiagnostycznej skuteczności działania leków. Przywołane tu leki z grupy SSRI mają przecież udowodnione działanie w wielu różnych zaburzeniach, nie tylko depresji [13, 14]. Paradoksalnie nowej formuły rozumienia działania leków może dostarczyć praca naukowa, której współautorką jest sama Moncrieff [15].

W tej publikacji chciałbym wskazać na dwa filary odmiennego od tradycyjnego sposobu myślenia o lekach, który jest dla mnie użyteczny poznawczo, a ponadto sprawdza się w praktyce klinicznej. Te dwa filary to wspomniana publikacja Yeomansa, Moncrieff i Huws [15] dotycząca psychofarmakologii swoistego leku oraz koncepcja pierwotnych procesów emocjonalnych mózgu Jaaka Pankseppa (*primary-process, basic, emotional systems*), wybitnego neurobiologa, twórcy *affective neuroscience* [16] i jednej z czołowych postaci ruchu neuropsychoanalitycznego.

Połączenie schematu myślowego dotyczącego farmakoterapii opartego na rozumieniu profilu wpływu leku na funkcje psychiczne oraz wyników badań i konceptualizacji Jaaka Pankseppa [17] może moim zdaniem stanowić bardzo użyteczną i pojemną podstawę myślenia o stosowaniu leków w psychiatrii. Pozwala także umieszczać ewentualne nowe substancje lecznicze w już gotowym rusztowaniu poznawczym, które jest na tyle pojemne, że przewiduje możliwość pojawienia się nowych sposobów oddziaływania farmakologicznego. Przedstawieniu propozycji myślenia na temat psychofarmakoterapii w takim ujęciu poświęcona jest ta praca.

Psychofarmakologia swobodnego leku

W 2015 r. Yeomans, Moncrieff i Huws [15] przedstawili w „British Journal of Psychiatry Advance” odmienny od tradycyjnie obowiązującego i nauczanego w kształceniu specjalistów psychiatrii sposób myślenia o działaniu psychofarmakologii i jej zastosowaniu klinicznym. Według tego modelu, nazywanego psychofarmakologią swobodnego leku, leki psychotropowe są substancjami, które wpływają na objawy pośrednio, za sprawą swobodnego oddziaływania na zjawiska fizjologiczne warunkujące przebieg procesów umysłowych, emocjonalnych i zachowania. Cytowani autorzy wskazują, że – zgodnie z podejściem opartym na „swobodności leku” – wybierając lek dla konkretnej osoby, należy dokonać oceny, czy wpływ leku na czynności psychiczne i zachowanie może okazać się użyteczny dla tej osoby (mając na uwadze jej określoną sytuację życiową). W tym paradygmacie konieczne jest dokładne zdefiniowanie indywidualnych i najważniejszych problemów osoby, która ma być leczona, w celu dokonania oceny, czy określony efekt psychotropowy (czyli wpływ leku na procesy psychiczne) dostępnych leków będzie korzystny. W takim ujęciu można myśleć o stosowaniu leków nie w kategoriach leczenia przez nie określonego zaburzenia, lecz w kategoriach wpływu na funkcje psychiczne, który może okazać się użyteczny np. w terapii depresji, ale także zaburzeń lękowych i innych problemów zdrowotnych. W kontekście kontrowersji wywołanych artykułem Moncrieff i wsp. można wskazać, że leki, co do których wiemy, że wpływają na przekazywanie serotoniny, modyfikują pewne funkcje psychiczne, które są powiązane z tym neuroprzekaznikiem. Ta modyfikacja może być użyteczna w terapii depresji i wielu innych stanów. Nie jest to więc „mechanicznie” pojmowane działanie przeciwdepresyjne. Leki wpływające na układ serotoninowy są użyteczne w terapii depresji, czego dowo-

dzą zarówno badania naukowe, jak i doświadczenia milionów pacjentów, którzy są nimi leczeni. Ich działanie ma jednak złożony, wieloetapowy charakter.

Opierając się na wyżej przedstawionych sposobach myślenia na temat farmakoterapii depresji, mogę przedstawić pewne założenia:

- leki nie leczą „mechanicznie” wszystkich stanów klinicznych, które mogą zostać zdiagnozowane jako depresja,
- leki wpływają na pewne funkcje psychiczne, co może skutkować po pewnym czasie poprawą w zakresie nastroju, a następnie funkcjonowania – ustąpieniem objawów depresji u niektórych osób, u których taka modyfikacja funkcji psychicznych jest trafnie dopasowana do potrzeb,
- działanie leków może więc być widziane jako wielofazowe – początkowo wpływ na funkcje psychiczne, następnie ewentualnie wpływ na nastrój, napęd i szerzej – inne objawy depresji,
- wyodrębnienie grup leków, takich jak SSRI, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* – SNRI) czy inne, ma charakter sztuczny, każda substancja terapeutyczna ma indywidualne cechy działania – indywidualny profil wpływu na funkcje psychiczne [18].

W podręczniku „Leczenie zaburzeń psychicznych” Rzewuska [19] wskazywała: „Działanie leków przeciwdepresyjnych nie polega na tłumieniu objawów klinicznych, ale na wywołaniu stanu, który umożliwia chorym szybsze wyzdrowienie”. Innymi słowy: działanie leku nie polega na „mechanicznym” usunięciu objawów (smutku, depresji). Działanie leku polega na wywołaniu takiego stanu osoby leczonej, który umożliwia szybsze ustępowanie objawów. Jest to moim zdaniem zgodne z przedstawioną wyżej koncepcją mówiącą, że leki wywierają wpływ na funkcje psychiczne i w tym mechanizmie mogą być użyteczne w terapii zaburzeń psychicznych. Powstaje jednak pytanie, o jakich funkcjach mówimy. I na to pytanie może odpowiedzieć w pewnym zakresie koncepcja „podstawowych systemów dowodzenia mózgu” Jaaka Pankseppa.

Podstawowe systemy dowodzenia mózgu

Badania Jaaka Pankseppa sytuują się w kontekście ewolucyjnym i neurobiologicznym [20–23]. Badacz ten wyróżnił w ośrodkowym układzie nerwowym kilka zasadniczych elementów funkcjonalnych, nazwanych przez niego podstawowymi systemami emocjonalnymi mózgu (*primary-process, basic, emotional systems*;

the primary-process emotional-affective networks of mammalian brains). Wprowadzone przez Pankseppa funkcjonalne obszary działania podstawowych systemów mózgowych pozwalają na uporządkowanie wiedzy na temat funkcjonowania pierwotnych systemów emocjonalnych mózgu w kontekście ich funkcji uwarunkowanych potrzebami odpowiedzi na wyzwania środowiska wewnętrznego i zewnętrznego. W odróżnieniu od konceptualizacji Pankseppa w piśmiennictwie psychiatrycznym najczęściej prezentowane są ujęcia systemów neurobiologicznych mózgu oparte na podejściu neurochemicznym (np. system serotonergiczny, GABA-ergiczny, dopaminergiczny w mózgu) albo neuroanatomicznym (np. różne obszary kory i jąder podkorowych mózgu). Panksepp oparł swoje badania na metodzie elektrycznej stymulacji mózgu (*electrical stimulation of the brain – ESB*) oraz na manipulacjach jego czynnościami za pomocą interwencji farmakologicznych [17].

Podstawowe systemy emocjonalne mózgu według Jaaka Pankseppa to zespoły ośrodków w mózgu i ich połączeń (obwody neuronalne), które mają zasadnicze znaczenie dla kluczowych emocji u zwierząt i ludzi oraz odpowiadających im zachowań. Można je rozpatrywać anatomicznie (w ich skład wchodzi konkretne struktury mózgu połączone ze sobą). Mają one swoje istotne funkcje, można więc patrzeć na nie jako na zespoły czynnościowe, których zadaniem jest kierowanie istotnymi dla przeżycia, złożonymi funkcjami przetwarzania informacji i kierowania zachowaniami. Mają one podstawy neurofizjologiczne – ich działanie zależy od aktywności odpowiednich neuroprzekaźników i neuromodulatorów (jak kwas γ -aminomasłowy, dopamina, noradrenalina, serotonina). Mają także znaczenie ewolucyjne – umożliwiają przetrwanie jednostki i gatunku, kierując np. sygnałami lękowymi i odpowiedzią behawioralną na zagrożenie lub warunkując sprawowanie opieki nad potomstwem. Wyróżniane są następujące systemy: gniewu (RAGE), lęku (FEAR), pożądania seksualnego (LUST), sprawowania opieki (CARE), lęku separacyjnego (PANIC = SEPRATION DISTRSS), zabawy (PLAY) oraz generalny system apetytywny organizmu (tzw. SEEKING system – system zainteresowania, ciekawości, oczekiwania nagrody). Nazwy tych układów Panksepp pisze w cytowany tu sposób – wielkimi literami, aby odróżnić je od potocznego znaczenia używanych słów.

Systemy emocjonalne mózgu według Jaaka Pankseppa to:

- system poszukiwania (SEEKING system) – system ogólnej, pozytywnej motywacji związany z takimi pojęciami psychologicznymi, jak ciekawość, zainteresowanie,

oczekiwanie na pozytywne wzmocnienia, poszukiwanie nowości; ma podstawowe znaczenie dla poszukiwania zaspokojenia potrzeb w otoczeniu, motywacji, zainteresowania (jak pisze Panksepp, układ SEEKING tworzy generalną psycho-behawioralną konieczność lub siłę motywującą do działania w sposób pozytywny, „entuzjastyczny” i w powiązaniu z innymi popędami i emocjami, a następnie może być kierowany do różnych dowolnych obiektów w otoczeniu) [21];

- układ gniewu (RAGE system, *anger-rage system*), wzbudzany w momencie frustracji, aktywujący emocjonalną złość i agresję, gwałtowny, emocjonalny atak;
- układ lęku (FEAR system) – system ostrzegawczy przed zagrożeniem, generujący lęk;
- układ pożądania (LUST, *sexuality system*), reguluje pożądanie;
- układ sprawowania opieki, karmienia (CARE, *nurturance system*), związany z wychowywaniem i karmieniem, kluczowy dla więzi z drugą osobą;
- system lęku separacyjnego (PANIC), związany z takimi emocjami, jak lęk przed utratą obiektu (matki), uczucia utraty i cierpienia; drugi układ kluczowy dla więzi, regulujący lęk w sytuacji utraty obiektu przywiązania;
- system zabawy (PLAY, *joy system*), nie bez znaczenia dla sfery seksualnej i więzi, których wspólna zabawa partnerów może być ważną i przynoszącą radość częścią.

Dla każdego z tych systemów opisane zostały struktury mózgu stanowiące anatomiczne podłoże jego działania oraz neurotransmitery i neuromodulatory stanowiące o jego funkcjonowaniu. Dla dalszego wyjaśnienia, w jaki sposób systemy funkcjonalne Pankseppa mogłyby pomóc w kierowaniu farmakoterapią zaburzeń psychicznych, chciałbym zwrócić uwagę, że dwa z nich są związane z emocjami nazywanymi w języku potocznym lękiem, odpowiadają stanom określanym jako lęk, a czynności pozostałych systemów są modyfikowane przez aktywację tych dwóch układów czynnościowych (stany lęku):

- układ lęku (FEAR/*anxiety*), którego anatomicznymi substratami są środkowe i boczne jądro migdałowe, środkowe podwzgórze i grzbietowa część substancji szarej okołowodociągowej (*periaqueductal gray matter – PAG*). Celem istnienia i działania tego układu jest unikanie i ucieczka od zagrożeń, które mogą skutkować zranieniem lub śmiercią. Obwody systemu lęku rozpoczynają się w jądrze migdałowatym, biegną do PAG, aby uruchomić motywację do lęku lub ucieczki. Stymulacja tych obszarów u ludzi prowadzi do uczucia „śmiertelnego lęku”. Podstawowe substancje, które operują w tym systemie, to kwas glutaminowy, neuropeptyd Y i kortykoliberyna (*corticotropin releasing factor – CRF*) [21];

- układ lęku związanego z separacją (PANIC/*separation distress system*), którego celem jest sygnalizowanie potrzeby opieki i jej uzyskanie przez potomstwo (którego życie bez osoby opiekującej się jest zagrożone). Obszarami anatomicznymi włączonymi w działanie tego systemu są przednia kora obręczy, jądro łożyskowe prążka końcowego (*bed nucleus of the stria terminalis* – BNST), grzbietowo-przyśrodkowa część podwzgórza, pole przedwzrokowe (*preoptic area*), grzbietowe jądro nakrywki (*ventral tegmental area* – VTA) i PAG. Neuroprzekaźniki i neuromodulatory tego systemu to opioidy, prolaktyna, oksytocyna, kortykoliberyna i kwas glutaminowy. Układ ten jest włączony w obniżenie nastroju i powstawanie depresji [21].

Rozróżnienie tych dwóch układów oraz szersze spojrzenie na działanie mózgu pozwala na sformułowanie kilku wniosków:

- pod wspólnym terminem „lęk” kryje się wiele różnych stanów przetwarzanych przez różne obszary mózgu i powiązanych z różnymi neuroprzekaźnikami i neuromodulatorami;
- ma to znaczenie kliniczne w psychiatrii, ponieważ pozwala np. na rozróżnienie lęku związanego z poczuciem zagrożenia (aktywacja systemu FEAR) i lęku związanego z utratą (aktywacja układu dystresu separacyjnego);
- może to kierować decyzjami klinicznymi; jak wskazuje Panksepp, inhibitorem działania układu lęku (FEAR) są benzodiazepiny, natomiast inhibitorem działania układu dystresu separacyjnego są leki działające na układ serotoninowy (np. SSRI) [21, 24];
- może to kierować badaniami dotyczącymi pozyskiwania nowych leków mających zastosowanie w lęku, jak np. oksytocyna [25, 26] czy substancje wpływające na aktywność kortykoliberyny i innych neuromodulatorów;
- pozwala uwzględnić wzajemny wpływ aktywacji któregoś z układów związanych z lękiem na możliwości aktywności pozostałych systemów, np. zahamowanie aktywności związanej z eksploracją otoczenia, poszukiwaniem przyjemności, motywacją, zahamowanie zachowań związanych z zabawą, ale także ze sprawowaniem opieki nad bliskimi (zahamowanie działania układów SEEKING, PLAY i CARE);
- pozwala także na rozumienie szerokiego spektrum badań opisujących wpływ lęku na aktywność wielu neuroprzekaźników, neuromodulatorów i licznych obszarów mózgu.

Depresja

Panksepp przez długi czas spostrzegał depresję jako manifestację wzbudzenia system PANIC/*sadness* (leku separacyjnego/smutku) i podkreślał, że depresja była leczona opioidami aż do lat 50. XX wieku [17]. To zainteresowanie depresją w kontekście stosowania opioidów było związane z odkryciem we wczesnych latach 70. endogennych opioidów w mózgu myszy. W podjętych badaniach Panksepp rozpoczął pracę nad potencjalnymi systemami regulacji zachowań emocjonalnych w mózgu i dostrzegł podobieństwa między odstawieniem opioidów u osób uzależnionych od narkotyków a cierpieniem spowodowanym odrzuceniem społecznym lub utratą osoby. Postawił hipotezę, że opioidy mogą być związane z wokalizacją dystresu separacyjnego u ssaków, a grupa badawcza, w której pracował, wykazała, zgodnie z tą hipotezą, że niskie dawki morfiny hamują wokalizacje związane z dystresem separacyjnym u szczeniąt. W 1980 r. Panksepp opublikował swoją „opiodową hipotezę” [27], zgodnie z którą opioidy mózgowo prawdopodobnie leżą u podstaw tworzenia więzi społecznych i modulują emocje i zachowania społeczne. Do tej hipotezy wielokrotnie wracał podczas wykładów prezentowanych na kongresach neuropsychodynamicznych, podkreślając, że w przeszłości depresja była leczona opioidami. Panksepp przewidział również, że może ona być w dużej mierze spowodowana niskim afektem pozytywnym i wysokim afektem negatywnym [17]. Dalsze badania wykazały niższą aktywność systemu SEEKING wyższą systemu PANIC/*sadness* i wyższą FEAR u pacjentów z depresją w porównaniu z grupami kontrolnymi.

Zellner i wsp. [28] stawiają pytanie, dlaczego osoby z depresją cierpią (czują się źle). Ich odpowiedź wskazuje na to, że depresja jest pewną ceną za utratę obiektu/więzi społecznych i ma dwie fazy. Dlaczego więc osoby z depresją „muszą” czuć się źle? Na podstawie wyróżnionych przez Pankseppa systemów emocjonalnych uważają oni, że w pierwszej fazie po utracie ma miejsce aktywacja systemu sygnalizującego separację (PANIC/*grief protest*), a jeśli protest ten nie przynosi rezultatu w postaci odzyskania utraconego obiektu/więzi, ma miejsce wyłączenie systemu SEEKING. Tak więc ich zdaniem osoba w depresji cierpi, ponieważ faza protestacyjna reakcji separacji, faza wzbudzenia aktywności systemu PANIC/*grief*, przechodzi w fazę rozpaczliwą charakteryzującą się wyłączeniem systemu SEEKING. Innymi słowy – ich zdaniem wydaje się uzasadniona hipoteza, że podstawą stanu depresji jest proces, w którym dystres separacji jest wyłączony (ewentualnie przez podstawowy wpływ κ -opiodów

na VTA), przy czym proces ten wynika z przedłużającego się stresu w sytuacji, gdy nie można odzyskać utraconej wartości. Wskutek tego pojawia się efekt „poddania się”, rezygnacji w odniesieniu do wszelkiego rodzaju potencjalnych celów biologicznych. Wtedy organizm jest w stanie quasi-bólowym (odrętwienia) i anhedonii. Stan ten może być wywołany przez utratę lub może być spowodowany innymi mechanizmami (np. chorobą Parkinsona albo innymi schorzeniami), ale wszystkie one powodują tę samą konstelację aktywizacji/zahamowania działania układów odpowiadających określonym funkcjom psychicznym.

Opisane wyżej podstawowe systemy dowodzenia mózgu nie wyczerpują oczywiście całej złożoności jego funkcjonowania, co znakomicie wyjaśnia Żechowski w publikacji w „Psychiatrii Polskiej” [29]. Są jednak pewnym podstawowym piętrzem, powyżej którego znajdują się kolejne poziomy życia psychicznego. Pierwszy poziom, opisany wyżej, ma charakter emocjonalno-popędowej aktywności mózgu. U jego podstaw leżą według Pankseppa emocjonalne procesy pierwotne, które mają charakter instynktowy i są formą ewolucyjnej „pamięci” ssaków [29]. Drugi poziom to zakres pamięci i uczenia się – zajmuje się nim behawioryzm, neuronauka badająca zachowania, uczenie oraz warunkowanie [29]. Procesy trzeciego poziomu obejmują funkcje poznawcze, myśli i planowanie, ale także refleksyjność, regulację emocji oraz „wolną wolę”, czyli to, co Panksepp nazywa Intencją-w-Działaniu, a Fonagy mentalizacją [29]. Procesy te są powiązane z ośrodkami zlokalizowanymi głównie w korze czołowej.

Jak podsumowuje Żechowski [29], procesy pierwszego poziomu są emocjonalno-popędową, nieuwarunkowaną podstawą życia. Procesy wtórne (noetyczne) oparte są na wiedzy (uczeniu się, warunkowaniu, habituacji, sensytyzacji), procesy trzeciego poziomu na samowiedzy (refleksji). Istotną funkcję odgrywają relacje pomiędzy poszczególnymi procesami, które nie są izolowanymi funkcjami, ale piętrami przetwarzania tego samego procesu psychicznego. Procesy najwyższego poziomu umożliwiają integrację elementów poznawczych z afektywnymi, które mogą się stać dostępne dla refleksji i wglądu. Panksepp opisuje wzajemną relację pomiędzy tymi kolejnymi piętrami jako „zagnieżdżenie” i cyrkularność, co odzwierciedla wzajemny wpływ procesów przebiegających oddolnie (*bottom-up*) i odgórnie (*top-down*).

Kilka implikacji

W pracy tej chciałbym zaproponować oparcie rozumienia działania leków stosowanych w zaburze-

niach psychicznych na wiedzy na temat ewolucyjnie ukształtowanych systemów funkcjonalnych wyróżnionych przez Pankseppa. To ujęcie uwzględnia wielopoziomowy charakter konstrukcji aparatu psychicznego, co krótko zarysowano powyżej.

Według tej propozycji leki modyfikują pewne funkcje psychiczne, które są wyrazem działania układów opisanych przez Pankseppa, np. aktywność układu poszukiwania (SEEKING), układy związane z przeżywaniem różnych postaci lęku, układy odpowiadające za reakcje gniewu/wściekłości, układ sprawowania opieki, ale także układy zabawy czy seksualności. To działanie zachodzi na poziomie pierwotnym, który jest przedstawiany w tej pracy, i podlega następnie licznym wpływom i modyfikacjom związanym z aktywnością innych pięter organizacji ośrodkowego układu nerwowego.

W odniesieniu do lęku: wiele leków ma wpisany w charakterystykę swojego działania wpływ na objawy lęku – albo bezpośrednio „działanie przeciwlękowe”, albo działanie w zaburzeniach lękowych, np. w zaburzeniu lękowym uogólnionym albo w innych zaburzeniach z towarzyszącym lękiem (np. „depresja z towarzyszącym lękiem”). Opierając się na wiedzy na temat systemów funkcjonalnych Pankseppa, można umieścić te informacje w pewnej strukturze poznawczej. Według tej koncepcji istnieją różne systemy neurobiologiczne związane z przeżywaniem lęku. Niektóre leki będą działały na system FEAR, inne na system PANIC (dystesu separacyjnego). Ten pierwszy system, związany z wykrywaniem sytuacji zagrożenia egzystencji, reaguje na leki z grupy benzodiazepin, ten drugi, związany z przetwarzaniem sytuacji utraty ważnego obiektu lub wartości, reaguje na leki z grupy SSRI. W obu przypadkach używamy określenia „działanie przeciwlękowe”, jednak dwa systemy odpowiedzi na dwie różne sytuacje implikują odmienne sposoby leczenia farmakologicznego – odpowiedź na leki o odmiennych mechanizmach działania. Jeśli przyjąć hipotezę, że systemów przetwarzających lęk jest więcej niż dwa, to można rozumieć leczenie zaburzeń lękowych różnymi środkami, np. specyficzną odpowiedź w zaburzeniu lękowym uogólnionym na pregabalinę [30]. Zaburzenie lękowe uogólnione charakteryzuje się inną postacią lęku od dwóch opisanych powyżej i stąd może wynikać fakt, że jeśli u podłoża akurat tego zaburzenia leżą odmienne procesy neurobiologiczne, to wpływ terapeutyczny na jego objawy wywiera substancja o specyficznym mechanizmie działania.

Działanie leków ma charakter wielopoziomowy – leki mogą wywierać wpływ na funkcje psychiczne na

różnych poziomach i w różnym zakresie. Leki działające na układ dopaminergiczny rozciągają swoje działanie na kilka obszarów. Zablokowanie działania systemu SEEKING poprzez podanie leków neuroleptycznych blokujących przekazywanie dopaminergiczne wywiera hamujący wpływ w wymiarze motywacji, poczucia celu działania i możliwości wzbudzenia działań ukierunkowanych na cel. Wywołuje stan amotywacyjny [31]. Z kolei nadmierna stymulacja układu dopaminergicznego prowadzi do stanu psychotycznego związanego z uruchomieniem procesu uwydatniania znaczeń według koncepcji Kapura [32, 33] lub nadmiernego wykrywania błędu przewidywania według współczesnych koncepcji opartych na spojrzeniu na mózg jako narząd przewidywania [34, 35].

Ma to znaczenie w odniesieniu do działania leków przeciwdepresyjnych. Leki z grupy SSRI poprzez antagonizm serotonina-dopamina mogą hamować procesy motywacyjne i emocjonalne [36]. Z kolei bupropion jako inhibitor wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny nie będzie wywoływał takiego hamującego działania. Jak wskazuje jedno z ostatnio opublikowanych badań [37], osoby przyjmujące leki z grupy SSRI często relacjonują efekt zubożenia, spłaszczenia emocji. Dotyczy to zarówno bodźców nagradzających, jak i karzących (negatywnych). Osoby przyjmujące SSRI wykazywały w badaniach niższy poziom przetwarzania stymulacji nagradzającej i awersyjnej (karzącej). Według autorów tego badania kliniczna skuteczność leków z grupy SSRI w terapii depresji jest związana z redukowaniem przetwarzania negatywnych emocji. Jednocześnie jednak temu działaniu towarzyszy zmniejszanie przetwarzania pozytywnych emocji, pojawia się generalny efekt zubożający. Zmniejsza się wrażliwość na pozytywne wzmocnienia, zmniejsza się wpływ na zachowania jednostki, jaki wywierają zarówno pozytywne, jak i negatywne bodźce.

W konsekwencji leki należące do grupy przeciwdepresyjnych z grupy SSRI mogą wywierać swoje działanie wielopoziomowo. Young i wsp. [38] uważają, że hamują one drażliwość i agresję, a więc będą wpływały na układ RAGE, być może w opisanym wyżej mechanizmie. Inny poziom ich działania może dotyczyć z kolei przetwarzania informacji o działaniu emocjonalnym [8]. Mogą więc wpływać na pewne wymiary życia psychicznego, co może prowadzić do ustępowania objawów depresji. Young i wsp. [38] wskazują, że zwiększenie poziomu serotoniny zmniejsza zachowania konfliktowe, a zwiększa zachowania nastawione na osiągnięcie porozumienia u ludzi. Pod-

sumowane przez autorów wyniki badań sugerują, że leki przeciwdepresyjne modyfikujące aktywność serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym (a więc np. leki z grupy SSRI) działają wzdłuż wymiaru:

- złość, drażliwość, konfliktowość, agresja;
- skłonność do afiliacji, zgodności, porozumienia.

Jak już wspomniano wyżej, Zellner i wsp. [28] wskazują z kolei, że powstawanie objawów depresyjnych w odpowiedzi na utratę ma dwie fazy. W pierwszej fazie dochodzi do wzbudzenia układu PANIC/stresu separacyjnego, a celem uaktywnienia tych obwodów neuronalnych jest odzyskanie utraconego obiektu. Jeśli utracony obiekt lub wartość nie zostają odzyskane, w drugiej fazie następuje wyhamowanie procesów motywacyjnych i pojawiają się objawy depresji z zahamowaniem, utratą motywacji i anhedonią. Pojawia się stan „poddania się”. Takie podejście mogłoby implikować zróżnicowanie leczenia w zależności od „fazy” epizodu depresji. W okresie bezpośrednio po utracie zasadne może być podawanie SSRI, które, jak opisano powyżej, wywierają działanie „zobojętniające” w wymiarze emocjonalnym. W fazie drugiej, z zahamowaniem motywacji, leczenie epizodu depresyjnego mogłoby się opierać na podawaniu substancji wpływających pozytywnie na procesy motywacyjne. W tej pierwszej fazie, odwołując się do Pankseppa, mogą być przydatne leki o kierunku wpływu na funkcje psychiczne analogicznym do opioidów. W drugiej fazie to samo działanie może jednak stanowić przeszkodę dla wyjścia jednostki poza depresyjne przeżywanie i podjęcia nowych aktywności.

Podsumowanie

Prowadzenie skutecznej farmakoterapii zaburzeń psychicznych wymaga złożonych i wielopoziomowych procesów decyzyjnych, które powinny być oparte na medycynie precyzyjnej i spersonalizowanej. Ich podstawą powinny być rzetelne, potwierdzone naukowo, współczesne koncepcje. Od dawna wskazuje się na niedostatki uproszczonych teorii dotyczących działania leków, które były formułowane w początkach współczesnej psychofarmakoterapii [39, 40], a następnie powielane. W związku z tym w pracy tej zaproponowano połączenie psychofarmakoterapii skoncentrowanej na leku z wynikami badań Jaaka Pankseppa nad podstawowymi systemami emocjonalnymi mózgu, jako próbę sformułowania rusztowania poznawczego, odmiennego od tradycyjnego sposobu myślenia o lekach stosowanych w psychiatrii.

Piśmiennictwo

1. Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T i wsp. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry* 2022. DOI: 10.1038/s41380-022-01661-0.
2. Expert reaction to a review paper on the 'serotonin theory of depression'. *Science Media Centre* 2022. <https://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-a-review-paper-on-the-serotonin-theory-of-depression/> (dostęp 21.01.2023).
3. Pies RW, Dawson G. The Serotonin Fixation: Much Ado About Nothing New. *Psychiatric Times* 2022. <https://www.psychiatrictimes.com/view/the-serotonin-fixation-much-ado-about-nothing-new> (dostęp 21.01.2023).
4. Rybakowski J. Enfant terrible współczesnej psychofarmakologii. *Psychiatra* 2022; 38: 32-35.
5. Rybakowski J. Odpowiedź na komentarze. Enfant terrible i pseudonauka. *Psychiatra* 2022; 39: 19-20.
6. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 1967; 113: 1237-1264.
7. Ma Y. Neuropsychological mechanism underlying antidepressant effect: a systematic meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 311-319.
8. Godlewska BR, Harmer CJ. Cognitive neuropsychological theory of antidepressant action: a modern-day approach to depression and its treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2021; 238: 1265-1278.
9. Capitão LP, Chapman R, Murphy SE i wsp. A single dose of fluoxetine reduces neural limbic responses to anger in depressed adolescents. *Transl Psychiatry* 2019; 9: 30. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0332-2>.
10. Murawiec S, Mosiłek A. Neuropsychologiczna poznawcza hipoteza działania leków przeciwdepresyjnych – przegląd piśmiennictwa. *Psychiatr Pol* 2010; 44: 871-880.
11. Pawlikowska B. Depresja. Najnowsze doniesienia naukowe. YouTube. <https://beatapawlikowska.com/depresja-najnowsze-badania-naukowe/> (dostęp: 17.01.2023).
12. Murawiec S. Jak naprawdę działają leki przeciwdepresyjne. *Lekarz POZ* 2020; 6: 53-58.
13. Gorman JM, Kent JM. SSRIs and SNRIs: Broad spectrum of efficacy beyond major depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl 4): 33-38.
14. Gosmann NP, Costa MA, Jaeger MB i wsp. Selective serotonin reuptake inhibitors, and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors for anxiety, obsessive-compulsive, and stress disorders: a 3-level network meta-analysis. *PLoS Med* 2021; 18: e1003664. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003664>.
15. Yeomans D, Moncrieff J, Huws R. Drug-centered psychopharmacology: a non-diagnostic framework for drug treatment. *BJPsych Advances* 2015; 21: 229-236.
16. Panksepp J. Affective neuroscience: a conceptual framework for the neurological study of emotions. W: *International Reviews of Emotion Research*. Strongman K (ed.). Wiley, Chichester 1991; 59-99.
17. Davis KL, Montag C. Selected principles of Pankseppian affective neuroscience. *Front Neurosci* 2019; 12: 1025. DOI: 10.3389/fnins.2018.01025
18. Sobów T. Nieistniejące SSRI i SNRI. Grupy leków przeciwdepresyjnych, których nie ma. 47 Zjazd Psychiatrów Polskich „Gdy nauka spotyka się z praktyką”. Łódź 8-11.06.2022.
19. Rzewuska M. Farmakoterapia depresji. W: Rzewuska M (red.). *Leczenie zaburzeń psychicznych*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003.
20. Panksepp J. A critical role for “affective neuroscience” in resolving what is basic about basic emotions. *Psychol Rev* 1992; 99: 554-560. DOI: 10.1037/0033-295X.99.3.554.
21. Panksepp J. The basic emotional circuits of mammalian brains: do animals have affective lives? *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 1791-1804.
22. Panksepp J. Affective preclinical modeling of psychiatric disorders: taking imbalanced primal emotional feelings of animals seriously in our search for novel antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci* 2015; 17: 363-379.
23. Wright JS, Panksepp J. An evolutionary framework to understand foraging, wanting and desire: the neuropsychology of the seeking system. *Neuropsychonanalysis* 2012; 14: 5-39.
24. Yovel Y. Anxiety – one or two? *International Neuropsychoanalysis Congress „Neuropsychoanalysis: Who needs it?”*. Paryż, 27-28.06.2009.
25. Nelson EE, Panksepp J. Brain substrates of infant–mother attachment: contributions of opioids, oxytocin, and norepinephrine. *Neurosci Biobehav Rev* 1998; 22: 437-452.
26. Panksepp J. Primary process affects and brain oxytocin. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 725-727. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.02.004>
27. Panksepp J, Herman B, Vilberg T i wsp. Endogenous opioids and social behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1980; 4: 473-487. DOI: 10.1016/0149-7634(80)90036-6.
28. Zellner MR, Watt DF, Solms M i wsp. Affective neuroscientific and neuropsychoanalytic approaches to two intractable psychiatric problems: Why depression feels so bad and what addicts really want. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 2000-2008.
29. Żechowski C. Teoria emocji i popędów – od Sigmunda Freuda do Jaaka Pankseppa. *Psychiatr Pol* 2017; 51: 1181-1189. DOI: <https://doi.org/10.12740/PP/61781>
30. Frampton JE. Pregabalin; review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs* 2014; 28: 835-854.

31. Thompson J, Stansfeld JL, Cooper RE i wsp. Experiences of taking neuroleptic medication and impacts on symptoms, sense of self and agency: a systematic review and thematic synthesis of qualitative data. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2020; 55: 151-164. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00127-019-01819-2>.
32. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 13-23.
33. Kapur S. How antipsychotics become anti-"psychotic"-from dopamine to salience to psychosis. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 402-406.
34. Clark A. Whatever next? Predictive brains, situated agents, and the future of cognitive science. *Behav Brain Sci* 2013; 36: 181-204.
35. Corlett PR, Taylor JR, Wang XJ i wsp. Toward a neurobiology of delusions. *Prog Neurobiol* 2010; 92: 345-369.
36. Stahl SM. Podstawy psychofarmakologii. Teoria i praktyka. Tom 2. ViaMedica, Gdańsk 2009.
37. Langley C, Armand S, Luo Q i wsp. Chronic escitalopram in healthy volunteers has specific effects on reinforcement sensitivity: a double-blind, placebo-controlled semi-randomised study. *Neuropsychopharmacol* 2023; 48: 664-670. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01523-x>.
38. Young SN, Moskowitz DS, Rot aan het M. Possible role of more positive social behavior in the clinical effects of antidepressant drugs. *J Psychiatry Neurosci* 2014; 39: 60-65.
39. Lacasse JR, Leo J. Serotonin and depression: a disconnect between the advertisements and the scientific literature. *PLoS Med* 2005; 2: 101-106.
40. Lacasse JR, Leo J. Antidepressants and the chemical imbalance theory of depression: a reflection and update on the discourse. *Behav Ther* 2015; 38: 206-213.