

Om sökandet efter nya läkemedel mot mentalsjukdomarna¹⁾

Av direktör *David Isaksson*, Stockholm

Det har hänt något mycket betydelsefullt inom vår mentalsjukvård på senare år. Hela atmosfären på sinnessjukhusen har förändrats. Även de svårt sjuka är numera oftast lugna. De s. k. oroliga avdelningarna gör inte längre skäl för namnet eller har t. o. m. försvunnit. Apatiska patienter har kunnat aktiveras. En av de väsentliga orsakerna till dessa förändringar är att läkarna fått tillgång till nya, verksamma läkemedel. Hur dessa medel kommit till och hur forskningen i dag arbetar för att få fram nya och ännu bättre mediciner skall jag berätta något om. Jag tycker att det som hänt och händer på detta område är något mycket viktigt ur mänsklig synpunkt, och ur kemistens fackmannasynpunkt är det utomordentligt fascinerande. Samtidigt måste man konstatera att mentalsjukdomarna är ett mycket komplicerat arbetsområde. Det har inte varit lätt för läkemedelsforskarna att hitta konkreta angreppspunkter mot de så svårgripbara psykiska sjukdomarna.

Innan jag går vidare vill jag betona att psykologisk forskning och psykoterapi betytt oerhört mycket på mentalsjukdomarnas område. Jag känner den djupaste respekt inför vad som presterats där, även om jag som kemist här kommer att helt koncentrera mig på problemets andra sida, nämligen hur kemin lämnar bidrag i kampen mot mentalsjukdomarna. Om man skall försöka utarbeta läkemedel mot mentalsjukdomar blir den första frågan: Är det över huvud taget möjligt att påverka psyket med kemiska substanser som man tillför kroppen? På den frågan kan man svara ett tveklöst ja, och det har mänskligheten strängt taget vetat så länge man odlat vin — om inte längre. Alkohol inverkar på psyket så att hämningar faller bort, och även mera direkt iakttagbara nervfunktioner — balans, tal, rörel-

ser — påverkas. Koffein piggar upp och kan hindra sömnen. Morfin stillar smärta och ger särartade psykiska förnimmelser. Principiellt är alltså vägen klar. Det finns möjligheter att påverka psyket genom att tillföra olika typer av ämnen till organismen. Problemet blir då för det första hur man skall finna ämnen som på kort sikt påverkar psyket hos den sjuke — lugnar honom eller höjer hans aktivitet — och för det andra — något som är viktigare men samtidigt svårare — hur man skall finna medel som botar sjukdomen. De problemen är så komplicerade att det inte finns någon allfarväg för att angripa och lösa dem. De resultat man hittills nått är i mycket ett slumpens verk. De stora förhoppningarna inför framtiden knyts emellertid till det systematiska forskningsarbetet som numera bedrivs på det här området.

Klorpromazin

Som ett första exempel på slumpens verk vill jag berätta hur klorpromazin kommit fram som läkemedel inom psykiatrin. Jag har valt klorpromazin av flera skäl. Det var det första verkligt viktiga, nya läkemedlet som kom fram på det här området. Det inleder faktiskt den nya epoken inom mentalsjukvården. Klorpromazinets historia — eller rättare sagt dess förhistoria — är också ovanligt intressant, därför att den berör flera vitt skilda områden inom sjukvården.

Första avsnittet av historien går tillbaka till de allergiska sjukdomarna. Dit hör hösnuva och andra överkänslighetsreaktioner. I mitten på 40-talet bedrevs i Frankrike ett omfattande forskningsarbete för att man om möjligt skulle få fram nya läkemedel mot allergier. Kemisterna syntetiserade en lång rad nya kemiska föreningar som noggrant prövades. Man fann då en som var särskilt effektiv mot vissa allergiska tillstånd. Den döptes till prometazin. Den blev som varje

¹⁾ Föredrag i Sveriges Radio 1961.

ny lovande läkemedelssubstans föremål för ett ingående studium från olika synvinklar. Den visade sig ha vad man kallar ett brett farmakologiskt spektrum. Det innebär att den påverkar åtskilliga olika funktioner i organismen. Bl. a. visade det sig att prometazin i lämplig dosering sänker kroppstemperaturen under den normala, och då kom kirurgernas intresse in i bilden. Det är nämligen så att det vid vissa typer av operationer är önskvärt att kroppens temperatur kan sänkas. En lägre kroppstemperatur medför nämligen en långsammare ämnesomsättning och därför ett minskat syrebehov. Kirurgerna kan då få längre tid på sig, vilket kan vara synnerligen önskvärt vid komplicerade ingrepp. Prometazinet förmåga att sänka kroppstemperaturen hade upptäckts delvis av en slump. Då låg det nära till hands att tro att det kanske fanns andra substanser som var ännu effektivare i det avseendet. Med utgångspunkt från den kemiska strukturen hos prometazin gjorde kemisterna nya substanser, och deras förmåga att sänka kroppstemperaturen undersöktes. Så småningom fann man en substans som var överlägsen de andra. Den fick namnet klorpromazin. Då klorpromazin gavs till patienter före operationer, gjorde man ett par intressanta observationer. Patienterna blev lugnare inför operationerna, och det räckte med en mindre mängd narkosmedel för att söva dem. Man hade alltså de facto konstaterat att klorpromazin hade en starkt lugnande verkan på ett inför en operation oroligt sinne. Då var det ett logiskt steg att pröva substansen även på andra oroliga patienter. Man prövade den inom mentalsjukdomen, och de resultat som uppnåddes var utomordentligt vackra. Sökandet efter nya läkemedel mot allergiska åkommor hade sålunda givit impulsen till sökandet efter medel som kunde sänka kroppstemperaturen. Detta ledde i sin tur till upptäckten av ett för mentalsjukvården synnerligen värdefullt läkemedel.

Jag har endast kunnat ge en starkt schematiserad skildring av klorpromazinets upptäcktshistoria, som här i Sverige på ett originellt sätt återspglas i ett varunamn. Ett inom vår mental-sjukvård ofta använt klorpromazinpreparat har

nämligen namnet *Hibernal*, som kommer av latinets ord för övervintra eller ligga i vinterdvala. Läkemedlet har alltså ännu i dag ett varunamn som direkt anknyter till föreningens förmåga att sänka kroppstemperaturen och bringa organismen till en något nedkyld vila.

Meprobamat

Ett andra exempel på slumpens verk är ett muskelavslappande medel som fått vidsträckt användning inom psykiatrin. Man kan där kanske gå tillbaka ända till curare som finns i det dödande gift som en del indianer använde på sina pilspetsar. Curare fick tidigt en viss användning inom kirurgin vid sådana operationer där det var viktigt att muskulaturen slappnade av. Det ersattes dock rätt snart med andra medel som var bättre. Dessa nyare muskelavslappande medel kom också till användning vid sjukdomar med muskelkramper och konvulsioner, t. ex. vissa spastiska tillstånd och epilepsi.

I mitten på 40-talet kom en publikation från en engelsk forskare som berättade att han syntetiserat en del nya substanser och undersökt deras muskelavslappande verkan. Effekten av vissa av hans föreningar kunde betecknas som god men de innebar inget egentligt framsteg i förhållande till läkemedel som fanns redan tidigare.

I början av 50-talet publicerade emellertid samma forskare en del rön som han gjort med sitt bästa muskelavslappande medel på en del epileptiker. Han hade funnit att den muskelavslappande effekten som väntat var av ett visst värde för dessa patienter. Men han hade samtidigt funnit något annat som han ansåg vara väsentligare. En del epileptiker som fick preparatet slutade att oro sig så mycket. De blev betydligt lugnare. Det gjorde att hans intresse försköts, så att han började att specialstudera inverkan av denna substans på ångest- och orostillstånd. Substansen döptes till meprobamat, och den har blivit ett över praktiskt taget hela världen uppskattat medel som dämpar ångslan och oro och minskar känslan av stress.

Ser man historiskt på utvecklingen av meprobamat kan det vara värt att notera att tyska fors-

kare omkring 1900—1910 sökte efter lugnande medel som skulle kunna användas som hjälpmedel vid narkos. De inriktade sitt sökande just på muskelavslappande medel i känslan av att en muskelavslappning ev. skulle ge även en psykisk avspänning och därigenom underlätta insomnandet. I dag vet vi att dessa tyska forskare var på rätt väg. Deras uppslag blev dock bortglömt och det skulle dröja ungefär 50 år, innan man uppnådde vad de hade drömt om.

Iproniazid

Mitt tredje och sista exempel på hur slumpen medverkat vid tillkomsten av nya läkemedel på mentalsjukdomarnas område gäller iproniazid, en substans som kommit fram tack vare ett systematiskt sökande efter medel mot tuberkulos. Iproniazid har bara en mindre effekt på tuberkelbakterier, som odlas i provrör och endast en rätt svag effekt på djur med tuberkulösa infektioner. Trots det ansåg man det vara värt pröva substansen på tuberkulospatienter. Då man gjorde en rent klinisk bedömning av resultaten var de närmast överraskande goda. Patienternas tillstånd hade klart förbättrats, och de rapporterade att de kände sig påtagligt friskare. Då man emellertid kontrollerade läkningsresultaten röntgenologiskt, fann man att förbättringarna på röntgenbilderna inte alls var lika stora. Förklaringen till dessa motstridande observationer var helt enkelt att iproniazid påverkade patienternas psyke. Substansen gav en psykisk stimulering och förbättrade humöret. Deprimerade patienter hjälptes upp ur sina depressioner. Eller med andra ord: Ett nytt värdefullt läkemedel mot vissa psykiska sjukdomar var funnet.

Slumpmässiga iakttagelser

De tre exempel jag här nämnt kan vara nog för att illustrera att slumpen spelat en roll vid sökandet efter läkemedel mot psykiska sjukdomar. Att jag nämner slumpen är dock ingen nedvärdering av de prestationer som gjorts. Fransmannen Poincaré lär ha sagt att slumpen bara gynnar det förberedda intellektet. Jag tycker den tesen säger något mycket väsentligt om s. k. slumpmässiga upptäckter.

Det behövs en kunnig och vaken iakttagare med ett öppet sinne för att de möjligheter som slumpen antyder skall kunna tas tillvara. Och det gäller i sällsynt hög grad, då man rör sig på ett så komplicerat område som de psykiska sjukdomarnas. Observationerna här har gjorts av erfarna, grundligt skolade kliniker med högt tränad iakttagelseförmåga. De har förstått att dra konstruktiva slutsatser ur vad de sett, och efter ett skickligt och ofta långvarigt forskningsarbete har målet nåtts. Resultatet kan kanske betecknas som slumpens skördar men det är i så fall en slump väl tillvaratagen av ett förberett mänskligt intellekt.

Systematiskt forskningsarbete

Trots de betydelsefulla resultat som slumpen hjälpt oss till måste emellertid även andra vägar prövas. Hur skall då ett fortsatt, systematiskt forskningsarbete planeras?

En väg syns enkel och självklar. Då man redan vet att exempelvis klorpromazin, meprobamat och iproniazid är verksamma och värdefulla läkemedel, ligger det nära till hands att förmoda att andra liknande substanser kan ha liknande värdefulla egenskaper och kanske t. o. m. vara ännu bättre. Man får alltså be den organiske kemisten göra nya kemiska substanser som till sin uppbyggnad liknar de redan kända läkemedlen. På det sättet kan vi få 10-tals, 100-tals eller kanske 1000-tals nya föreningar. Men därmed är inte saken klar. Föreningens verkningar och användbarhet måste undersökas, och där ligger ett av de centrala problemen vid sökandet efter nya läkemedel. Man måste finna de lämpliga metoderna för testning av alla dessa nya substanser. Och det är ett mycket svårt problem, då det gäller de mentala sjukdomarna. I provrör kan vi inte laborera med psykiska sjukdomar, och hos försöksdjur finns det knappast några direkta paralleller till de olika formerna av mänskliga psykiska sjukdomstillstånd. Och dock måste man konstatera att man helt enkelt inte kan pröva 100-tals nya föreningar direkt på psykiskt sjuka människor.

Djurexperimentella testmetoder

Under senare år har det därför på många håll bedrivits ett omfattande forskningsarbete för att man om möjligt skulle komma fram till djurexperimentella metoder för att undersöka substansers lämplighet som läkemedel mot mentala sjukdomar. Man kan konstatera att detta arbete har misslyckats i så måtto att man inte funnit någon försöksmetodik som ger ett direkt svar på frågan om en substans är lämplig som läkemedel mot exempelvis depressioner eller mot schizofreni. Men arbetet har varit framgångsrikt i andra avseenden. I samarbete mellan djurpsykologer, farmakologer och apparaturbyggare med kvalificerade kunskaper i elektronik har det skapats en lång rad undersökningsmetoder — en del enkla och en del mycket komplicerade. Var och en av dem ger visserligen bara upplysningar på någon begränsad punkt, men genom att sammanställa resultaten från många olika undersökningsmetoder, kan man få värdefulla upplysningar om hur en substans kan väntas inverka på psyket.

Låt mig få nämna några exempel. En rätt välkänd aptyp är rhesusapan. Den är en vild krabat som i allmänhet attackerar människor. Man har emellertid funnit att en rhesusapa blir tam om den får klorpromaxin. Klorpromazin, som har en lugnande inverkan på det mänskliga sinnet, förmår alltså tämja apan. Ett sätt att undersöka en ny substans är därför att pröva om den har någon tämjande effekt på en rhesusapa. Vid försök med råttor eller möss kopplar man i allmänhet ihop ett krav på en prestation med en belöning i form av mat eller dryck. Om man exempelvis hänger upp ett rep och placerar en skål med mat vid repets övre ände, lär sig hungriga råttor mycket snabbt att det lönar sig att klättra uppför repet. Man mäter den tid som klättringen tar, och det visar sig att varje rätta klättrar praktiskt taget lika fort varje gång. Under inverkan av vissa kemiska föreningar förändras emellertid klättringstiden.

En ofta använd teknik är att lära råttor att trycka på en pedal i buren för att få mat. Man kan sedan ordna så att maten endast kommer om råttan trycker på pedalen efter ett visst system.

På det sättet tränar man upp rättans räkneseinne eller tidssinne. Sedan kan man studera inverkan av läkemedelssubstanser genom att mäta precisionen i tryckningstekniken. Om man i en rymlig bur med möss sätter in ett s. k. ekorrhjul, leker mössen ofta i hjulet, och med varvräknare får man ett mått på deras leklust och därmed ett mått på deras allmänna vitalitet. Om en läkemedelssubstans verkar stimulerande, visar varvräk-naren högre tal. Ett dämpande medel däremot ger färre varv.

Man kan också ordna försök, där djuren kommer i någon slags konfliktsituation och sedan kan man studera hur djuren klarar av konflikten med eller utan läkemedelssubstanser. I en bur kan man exempelvis montera in en pedal som ger en dos fruktjuice vid var tredje tryckning. Djuret lär sig snabbt detta. Om man sedan ordnar så att det blir ett mindre obehag för djuret, t. ex. en luftpust vid vissa tryckningar, kommer djuret i en konflikt. Det vill trycka på pedalen för att få juice. Samtidigt vill det inte utsätta sig för luftpusten. En del djur uppför sig i en sådan situation som en nervös människa och vankar obestämda kring i buren.

Om man då prövar olika läkemedelssubstanser, kanske man finner någon som hjälper djuret att övervinna den nervösa störningen. I så fall accepterar djuret det lilla obehaget med luftpusten hellre än det allvarliga obehaget att vara hungrigt. Läkemedlet har då hjälpt djuret att komma i sådan psykisk balans att det kunnat göra ett förnuftigt val. Måhända kan substansen ha en liknande gynnsam inverkan på det mänskliga psyket.

Den biokemiska angreppslinjen

Det systematiska sökandet efter nya läkemedel mot mentalsjukdomarna kan naturligtvis inte begränsas till att man gör varianter på de redan tidigare upptäckta. Det behövs också en direkt nyskapande insats. För att en sådan skall kunna göras krävs dock en ökad insikt om de mentala sjukdomarnas natur, och det är här som biokemisterna kommer in i bilden. Det gäller vad man

kan kalla det direkta biokemiska angreppet på mentalsjukdomarna.

Jag kanske bör nämna att biokemin är den gren av kemin som ägnar sig åt att studera de kemiska processer som pågår i de levande organismerna. Biokemisterna studerar ämnesomsättningen hos bakterier, encelliga djur och mer komplicerade organismer, och under senare år har forskningsfältet vidgats så att man nu även försöker klarlägga de biokemiska processerna i nerver och hjärna. Den föda vi äter sönderdelas i magen och tarmen till enklare beståndsdelar. De sugts upp genom tarmväggen och transporteras med blodet till olika organ, där de antingen förbränns och ger energi eller används som byggnadsstenar vid kroppens ständiga förnyelse av sin vävnad. Denna sönderdelning, förbränning och uppbyggnad — alltså kroppens ämnesomsättning — sker med hjälp av s. k. enzymer. Varje enzym kan i allmänhet ombesörja endast ett enda led i en enda ämnesomsättningskedja. För den mänskliga organismens ämnesomsättning behövs därför många olika enzymer. Det behövs faktiskt tusentals. Genom någon än så länge rätt okänd mekanism producerar kroppen normalt de enzymer den behöver. Den har en nedärvd förmåga att göra det.

Om det ytterst fina biokemiska samspelet mellan de många komplicerade processerna spårar ur, blir organismen sjuk. Vi vet att många kroppssjukdomar, t. ex. sockersjuka, beror på ämnesomsättningsstörningar, och man kan fråga sig om inte också de mentala sjukdomarna kan bero på sådana störningar. Är de psykiska sjukdomarna kanske symptom på en bakomliggande biokemisk rubbning? Är det kanske så att kroppen ibland av någon orsak producerar onormala ämnesomsättningsprodukter, som stör hjärnans funktioner och som därför ger psykiska symptom? Ja, de frågorna kan ännu inte helt besvaras, men biokemisterna studerar de mentala sjukdomarna ur den aspekten. En del resultat kan redan redovisas.

Det finns en lyckligtvis mycket sällan förekommande sjukdom som heter fenylketonuri. Den leder till att barnets mentala utveckling stan-

nar av redan i spädbarnsåldern. Numera vet man att sjukdomen beror på att barnets organism inte kan omsätta en aminosyra som heter fenylalanin och som normalt ingår i den föda vi äter. De som har sjukdomen saknar alltså det enzym som sköter om fenylalaninomsättningen. Den skillnaden i enzymutrustningen kan synas som en liten biokemisk detaljfråga men den betyder en gravt störd psykisk utveckling i stället för en normal. Då man emellertid nu klarlagt sjukdomsmekanismen, ser man också en väg att bekämpa sjukdomen. Man ger barnet en föda som är så fri från fenylalanin som möjligt. Sjukdomen fenylketonuri kan sägas vara en drastisk illustration till att den mentala utvecklingen sammanhänger med rent biokemiska förlopp.

Blodets sammansättning speglar i stort sett ämnesomsättningen i kroppen, och ett vanligt sätt att studera en sjukdom biokemiskt är därför att studera hur blodets sammansättning hos den sjuke avviker från normalblodets. Redan i slutet av 30-talet var en dansk forskare inne på tanken att sammansättningen hos blodet hos schizofreniker kanske skiljer sig från friska människors. Han gjorde därför stora transfusioner från friska blodgivare till schizofrenipatienter. En del av hans patienter blev påtagligt förbättrade men endast för en kortare tid.

För några år sedan angrep en amerikansk forskargrupp samma problem dock utan att känna till de danska arbetena. Amerikanarna gick den omvända vägen. Man tog blod från schizofreniker, avskiljde blodkropparna, och ur den erhållna blodplasman utvann man ett antal olika äggvitefraktioner. Man fann en fraktion som man ej ansåg sig ha någon motsvarighet till i blodet från friska. Då den gavs till apor eller friska försökspersoner, fick man schizofreniliknande symptom av övergående art. Denna faktor i blodet döptes till taraxein efter det grekiska ordet för oro. Dessa amerikanska resultat har bekräftats av svenska forskare. Vårt vetande om taraxeins natur är emellertid alltför mycket knapphändigt. Det beror bl. a. på att taraxein i den form det nu föreligger är mycket instabilt och därför svårt att renframställa. Erfarenheter-

na med taraxein är dock ett stöd för hypotesen att schizofrenikern genom en felaktig ämnesom-sättning bildar någon speciell produkt som stör hjärnans normala arbete.

På tal om blod kan det också vara av värde att nämna några ord om ett kopparhaltigt ägg-viteämne, ceruloplasmin, som ursprungligen upp-täckts av svenska forskare. Det finns normalt i blodet i mycket små mängder, men halten ökar ibland, bl. a. vid graviditet. En svensk forskare har injicerat ceruloplasmin på schizofrenipatien-ter. De preliminära resultaten har varit intres-santa. Några fall av akut schizofreni har blivit markant förbättrade genom denna form av rent biokemisk terapi. Det är ett ytterligare belägg för de biokemiska förloppens betydelse vid men-tala sjukdomar.

Till sist vill jag nämna något om adrenalin och schizofreni. Adrenalin är ett hormon som bildas i binjurarna och som har en påtaglig inverkan på våra mentala funktioner. Redan om man spru-tar in små mängder adrenalin på en frisk män-niska, ökar hjärtverksamheten och blodtrycket, och hon blir samtidigt retlig och irriterad. På en schizofreniker kan man däremot tillföra be-tydligt större mängder adrenalin utan att få nå-gon mera påtaglig effekt. Man kan därför för-moda att schizofrenikerna skiljer sig från friska genom att de har en snabbare — och kanske an-norlunda — nedbrytning av adrenalin. Man frå-gar sig då om denna skillnad kan vara orsaken eller en del av orsaken till sjukdomen. En väg för att få ett svar är att försöka hämma schizofreni-kernas alltför snabba adrenalinnedbrytning. Till för något år sedan trodde man att adrenalin hu-vudsakligen bröts ner av ett enzym som vanligen kallas MAO. Man tänkte sig då att schizofreni-kerna kanske hade för hög MAO-aktivitet, och det gällde alltså att försöka hitta MAO-hämmare. Det visade sig då att iproniazid, som man visste kunde inverka på psyket, var en effektiv MAO-hämmare. Det verkade som om man var på rätt

spår. Men snart hittade man andra MAO-häm-mare och en del av dem hade ingen effekt på psy-ket. Därtill kom att man så småningom fann att MAO bara spelar en underordnad roll vid adre-nalinets nedbrytning. Hypoteserna var alltså åt-minstone delvis fel. Intresset för adrenalinom-sättningen är emellertid fortfarande stort, och man försöker nu hitta andra angreppspunkter på adrenalinomsättningsproblemet. Arbetet går så-lunda vidare.

Den biokemiska grundforskningen rörande processerna i hjärnan och nerverna har också lett till en del andra intressanta resultat. Man börjar faktiskt få en inblick i några av de ämnesom-sättningsprocesser som spelar en central roll för vårt psykiska tillstånd. Ju mer vårt vetande ökar desto bättre utgångsläge har läkemedelsforskar-na, då de skall skapa nya läkemedel. Det pågår f. n. ett intensivt forskningsarbete både utom-lands och här hemma. Biokemiska universitets-institutioner, medicinska högskolor, läkemedels-industriernas laboratorier och sjukhuskliniker deltar i det arbetet. Det är ett samarbete mellan olika slag av specialister, där allas insatser är nödvändiga. Jag vill dock understryka den nyc-kelposition som sjukhusläkarna har i det arbe-tet. Att bedöma effekten av nya läkemedel mot mentalsjukdomar är nämligen oerhört svårt och mycket tidskrävande.

Läkemedelsindustrins forskningslaboratorier kan framställa nya läkemedel och pröva deras effekt på försöksdjur i mycket snabb takt. Lä-karbristen inom vår mentalsjukvård medför dock att de nya medlen inte hinner provas kliniskt i samma snabba takt. Det vore enligt min upp-fattning synnerligen önskvärt att flera läkare på våra mentalsjukhus helt kunde få ägna sig åt kliniskt forskningsarbete. Jag tror det vore den effektivaste åtgärd samhället i dag kunde vidtaga för att påskynda tillkomsten av nya och bättre läkemedel för vård av de psykiskt sjuka.