

Az LSD 50 éve, avagy az érszűkítőtől a képzelettágítóig

Emil Fischer, a 19. század egyik legjelentősebb német szerveskémikusa az élő szervezetek fontos építőköveinek, a cukroknak és az azokat átalakító enzimeknek a vizsgálata során száz éve arra a következtetésre jutott, hogy biokémiai folyamatokban az egymással kölcsönhatásba lépő anyagok szerkezete úgy illeszkedik egymáshoz, mint "kulcs a zárhoz". Ez az analógia szolgált a későbbiekben alapul a gyógyszerek és a hatáskifejtésükért felelős specifikus kötőhelyek szerkezeti komplementaritásának pontos jellemzéséhez, a korszerű receptorelmélet kidolgozásához. Ma már számos természetes és szintetikus gyógyszer és bioaktív anyag esetében ismert a biológiai válaszreakciónak utat nyitó "zár" molekuláris szerkezete, melynek alapján eltervezhető az odaillő "kulcsok" alakja, azaz a kémiai hatóanyagok szerkezete. Előfordul azonban, hogy valamely ismeretlen felépítésű "zár" kinyitására a véletlen ad kezünkbe "kulcsot", vagy - molekuláris próbálgatással - valamilyen egyszerűsített szerkezetű vegyületet mint egy "álkulcsot" használunk a biológiai válaszreakció kiváltásához. Ezek az "álkulcsok" azonban nemcsak a kívánt ajtót nyithatják, hanem új, nem várt világok is feltárulhatnak a maguk sajátos angyalaival és ördögeivel.

Az anyarozs és az ergotizmus

Az LSD előtörténete több évszázadra nyúlik vissza és a ma ergotizmusnak nevezett betegséggel kapcsolatos. A szédüléssel, hasi fájdalmakkal, hányással, a végtagokban zsibbadással és égető érzéssel kezdődő, majd rángógörcsökkel vagy érszűkülés miatt a végtagok és más testrészek elüszkösödésével járó kór, az úgynevezett "ignis sacer" talán a legrégebben ismert mikotoxikózis. Egyes adatok szerint már az időszámítás előtti évszázadokban is előfordult és méreteire jellemző, hogy az akkor még fertőzőnek tekintett betegség gyötreimének enyhítésére létrejött Szent Antal-rend 1095-ben kelt alapítólevele egy európai kiterjedésű endémiáról tesz említést. Járványszerű fellépéséről még jelen századunkból is vannak leírások (Oroszország 1926-27, Anglia 1928). Az anyarozsmérgezés közegészségügyi szempontból még ma is figyelmet érdemel, bár a korszerű növényvédelmi eljárások (például a vetőmagok csávázása gombaölő szerekkel) már megakadályozzák a kialakulását.

A betegség hosszú lappangási ideje és a tünetek általános volta miatt csak a múlt század közepén ismerték fel, hogy az ergotizmus a gabona tisztítása során nehezen észrevehető fonalas gomba fertőzéssel kapcsolatos.

Arthur Stoll, a svájci Sandoz cég baseli gyógyszerkutató laboratóriumának világhírű szerves kémikus vezetője a század elején gyógynövények aktív hatóanyagainak vizsgálatával foglalkozott. E munkák során határozták meg többek közt több ma is használt gyógyszer, így a gyűszűvirág (*Digitalis lanata* és *D. purpurea*) és a tengeri csillagvirág (*Scilla maritima*) szívglikozid hatóanyagait. Érdekes módon az anyarozs gyógyító hatását évszázadokkal ezelőtt is ismerték, drokként első alkalommal Adam Lonitzer "HERBÁRIUM"-ában (Kräuterbuch, 1582) szerepel.

Stoll 1918-ban az anyarozsból elkülönítette az ergotamint, melyet tiszta formában, borkősavval alkotott sójaként a nőgyógyászatban a méhizomzat összehúzódását kiváltó hatása miatt a szülés megindítására és főként a szülés utáni vérzések megállítására használták azóta is. Érszűkítő hatásából adódóan az ergotamin, általában koffeinnel kombinálva, migrénes fejfájás kezelésére is alkalmazható. Az ergotizmus tulajdonképpen okozói az ergot alkaloidok a kalászos gabonafélék közül elsősorban rozskalászon élőködő *Claviceps purpurea* gomba szkleróciumának méreganyagai. A gomba toxikus metabolitjai közül háromnak: az ergotaminnak, az ergometrinnek és az ergotoxinnak van jelentősége. Az ergotizmust elsősorban az ergotamin és az ergotoxin okozzák.

Angol és amerikai kutatók korabeli eredményein felbuzdulva Stoll munkatársa, Albert Hofmann 1935-ben felelevenítette a Sandoz cég által korábban egyszer már befejezett anyarozskutatásokat. Az új eredmények alapján lehetővé vált az ergot-alkaloidokból speciális hidrolízissel "lehasítani" az alkaloidok közös építőkövét, alapvázát, az úgynevezett lizergsavat. Ez megteremtette a lehetőségét annak, hogy az így hozzáférhető savból olyan félszintetikus származékokat állítsanak elő, amelyek farmakológiai tulajdonságai várhatóan előnyösebbek a természetes vegyületeknél. Bár a gyár gyógyászati célokra kilogrammos tételekben gyártotta a lizergsav kiindulási anyagául használt ergotamint, Hofmann - hogy az anyagokból csak a biológiai vizsgálatokhoz szükséges minimális mennyiséget (10-50 milligrammot) használjon el - kénytelen volt elsajátítani a preparatív mikrokémia fogásait. E munkák során olyan új hatóanyagokat fedezett fel, amelyeket ma is használnak szülészeti illetve vérkeringési zavarok valamint az alkoholizmus kezelésére.

1938-ban, azzal a szándékkal, hogy a központi idegrendszerre ható, vérkeringést és légzést stimuláló, gyógyszerhez, a nikotinsav-dietilamidhoz (niketamid) hasonló szert dolgozzon ki, Hofmann előállította a lizergsav N,N-dietil-amidját. A vegyület borkósavas sója a huszonötödik volt a lizergsav-származékok sorában, ezért az LSD-25 kódszámot kapta. A biológiai vizsgálatok laboratóriumi jegyzőkönyvei rögzítették, hogy a kísérleti állatoknál a gyenge méhösszehúzó hatás mellett nyugtalanságot is észleltek, de amúgy figyelemreméltó hatás nem volt tapasztalható. A kutatómunka tovább folyt, Hofmann újabb és újabb érdekes hatású vegyületeket fedezett fel, eközben pedig az LSD-25 Csipkerózsika-álmát aludta a laboratórium polcán.

1943. április 16.

Eltelt öt év, amikor Hofmann - felrúgva a már vizsgált és továbbfejlesztésre alkalmatlannak talált vegyületekre vonatkozó gyári szabályokat - további farmakológiai kísérletekhez újraszintetizálta az LSD-25-öt. Április 16-án, pénteken a vegyület borkósavas sójának néhány száz tíz milligrammját tisztítás céljából átkristályosítva azonban váratlan rosszullet fogta el, és abba kellett hagynia a munkát. Stollnak péntek délutáni tapasztalatairól egy jelentésben számolt be. Leírta, hogy a rendkívüli nyugtalanság és enyhe szédülés otthon ágyba kényszerítette. A kellemes részegséghez hasonlító állapotban furcsa látomásai támadtak. Mivel a fény túlságosan bántotta, lehunyta a szemét és az így kaleidoszkópszerűen kavargó, színes világban fantasztikus képeket látott. Ez az állapot úgy két óra hosszat tartott, majd szinte minden utóhatás ("másnaposság") nélkül elmúlt.

Hofmann arra gondolt, hogy az esemény aznapi munkájával függött össze, és valószínűsítette, hogy - bár figyelmesen dolgozott - az átkristályosítás során az LSD-25 borkósavas oldata az ujjára cseppenhetett és a bőrén keresztül felszívódott anyag okozta a látomásokat. De ha így van, akkor a vegyületnek igen hatékonyan kell lennie! Ezért önkíséreltben akart megbizonyosodni a furcsa hatásról. A laboratóriumban vízben feloldott 250 mikrogramm LSD-25 sót, és megitta. Hamarosan szédülés és izgatottság fogta el, látászavarai valamint nevetési ingerei támadtak. Hazatért, és mintegy két órával a szer bevétele után olyan kritikus állapotba került, hogy orvost kellett hívni. Ezek után már nem volt kétséges: a hallucinációt az LSD-25 okozza. A vegyület hatékonyságát jellemzi, hogy az akkor ismert legaktívabb hallucinogén, a Közép-Amerikában honos peyotl kaktusz (*Lophophora williamsi*) hatóanyaga, a meszkalin körülbelül 300 milligramm dózisban okoz látomásokat, tehát az LSD mintegy négyezerszer hatásosabb a meszkalinnál. (Ha "csupán" ezerszer lenne aktívabb, Hofmann nem érzékelt volna semmit!)

Az önkíséreltet követően a zürichi egyetemen kísérletek kezdődtek, hogy kiderítsék e rendkívüli anyag által kiváltott pontos tüneteket és az esetleges felhasználási lehetőségeit idegrendszeri betegségek kezelésében. Az egy ideig Delysid néven forgalmazott pszichofarmakon azért keltett figyelmet orvosi körökben, mert általa mesterségesen lehet előidézni a skizofré-

nia tüneteit, látomásokkal kísért reverzibilis pszichózist. A tudományos - elsősorban pszichológiai és pszichiátriai - vizsgálatok a háború után más országokban is folytatódtak, majd az '50-es években sorra nyíltak "LSD-klinikák" Angliában, Csehszlovákiában, Hollandiában, az NSZK-ban, Olaszországban, a Skandináv országokban és az észak-amerikai kontinensen.

Sokszínű hatásmód

Az LSD a meszkalinhoz hasonlóan a vizuális ingerekre érzékeny idegi központot stimulálja, de a hatásmechanizmusa a több évtizedes kutatások ellenére sem ismert pontosan. A vegyület jellegzetes hatása mai ismereteink szerint azzal magyarázható, hogy központi idegrendszer neurotranszmittereinek több típusú specifikus receptorához kötődnek. E tekintetben figyelemre méltó, hogy az LSD merev, többgyűrűs váza fontos neurotranszmitterek szerkezeti elemeit tartalmazza. Az egyik az adrenalin, noradrenalin és dopamin jellegzetes fenil-etil-amin szerkezeti egysége. Ezt az alapvázat tartalmazza a már említett meszkalin is, továbbá a csikófarkfélék fő hatóanyaga, az efedrin valamint más természetes és szintetikus szimpatomimetikus szerek. Dopaminerg hatásuk alapján megfelelően módosított szerkezetű félszintetikus ergotalkaloidok (például a bromokriptin) eredményesen használhatók különböző agyi vérkeringési problémák, a Parkinson-kór valamint egyes meddőségek kezelésében is.

A másik jellegzetes szerkezeti elem a sokrétű élettani hatású indolil-etil-amin váz. Ez megtalálható a szerotonin -ban (más néven 5-hidroxi-triptamin), amely nemcsak közvetlen érszűkítő hatásáról ismert, de neurotranszmitterként egyes hormonális folyamatok, a szexuális magatartás és a bioritmus szabályozásában is részt vesz. A szerotonin-anyagcsere zavara súlyos pszichiátriai tüneteket, például szorongást és depressziót okozhat.

A kísérleti eredmények legtöbbször szerint az LSD hallucinogén hatása annak tulajdonítható, hogy a vegyület az agy szerotonin-forgalmába avatkozik bele, mégpedig úgy, hogy megnöveli a szerotoninszintet. Biokémiai vizsgálatok pedig azt mutatták, hogy az LSD nagy affinitással kötődik a szerotonin-receptorok egy csoportjához. Szent-Györgyi Albert mérései szerint a receptor és a sok tekintetben rokon hatású szerotonin, LSD valamint klórpromazin (a depresszió és a szkizofrénia kezelésére használt erős nyugtató gyógyszer) kötődésének molekuláris alapja az, hogy mindegyik vegyület elektronban gazdag aromás gyűrűrendszert tartalmaz. Így ezek a vegyületek igen erős elektrondonorok, aminek következtében a receptorral - amely e kölcsönhatásban elektronakceptorként viselkedik - stabil, úgynevezett töltésátviteli komplexet képeznek.

A '60-as években a különböző kemikáliák fokozott használata felhívta a szakemberek és a közvélemény figyelmét e vegyületek esetleges káros mellékhatásaira is. Felmerült a kérdés: okoz-e az LSD maradandó vagy örökletes testi illetve idegrendszeri elváltozásokat? Bár 1967-től néhány szakközlemény arról írt, hogy LSD-élvezőkből vett sejtmintákban az örökletes anyagot hordozó kromoszómák töredezése figyelhető meg, tovább hogy az anyag kémcsőben is előidézett kromoszómakárosodásokat, de későbbi vizsgálatok megcáfolták ezeket az eredményeket. Ma sem ismert pontosan a vegyület esetleges toxikus hatása.