

Farmakologisk behandling av hjernesykdommer hos eldre er en spesiell utfordring

## Hvordan medisinerer hjernen?

Hjernen er kompleks. Hver av oss blir ifølge de nyeste beregninger født med rundt 130 milliarder hjerneceller. Hver av dem kan danne flere titusen synapser til andre hjerneceller. Tidligere trodde vi at én hjernecelle bare hadde én transmitter. Nå vet vi at hver synapse kan inneholde både flere «klassiske» transmittere og mange andre signalstoffer som kan påvirke nerveceller i omgivelsene. Og ikke nok med det, den norske nevrologen og nevrobiologen Vidar Gundersen har sammen med medarbeidere nylig vist at samme synapse kan inneholde både en eksitatorisk og en inhibitorisk transmitter, slik at det blir både «gass» og «brems» i samme kobling (1). Enda mer forvirrende blir bildet når samme forskere har funnet at gliacellene kan danne synapselignende koblinger med nerveceller og frigjøre vesikler med transmittersubstans (2).

Selv om det finnes et stort antall forskjellige transmittere i hjernen, er det likevel slik at hver transmitter er involvert i mange ulike oppgaver. Dette gjelder i særlig grad de mest utbredte transmitterne, slike som glutamat, GABA (smørsyre) og acetylkolin. Men også andre transmittere kan ha vidt forskjellige oppgaver i hjernen. Dopamin er et godt eksempel, med sentrale roller for eksempel for kontroll av bevegelser, for emosjonelle reaksjoner og for vår opplevelse av sanserinntrykk. Det sier seg selv at farmakologisk intervensjon som tar sikte på å blokkere eller forsterke virkningen av én transmittersubstans i hjernen, meget lett kan intervensjon med normal hjerneaktivitet på en rekke andre områder.

Normal aldring innebærer et visst tap av hjerneceller og derav følgende svekket funksjon i mange av hjernens systemer. Dette gjør seg enda mer gjeldende hos dem som utvikler neurodegenerative lidelser. Slike sykdommer, for eksempel demens og Parkinsons sykdom, rammer mange prosent av den eldre befolkningen. To artikler i dette nummer av Tidsskriftet tar for seg nettopp behandling av disse tilstandene hos eldre (3, 4).

Ruths & Straand diskuterer kritisk bruken av antipsykotiske midler mot atferdsforstyrrelser og psykologiske symptomer ved demens (3). De viser til at hele 59 % av sykehjemspasientene bruker ett eller flere psykofarmaka, ofte på indikasjoner som ikke er godkjente, og der medikamenteffektene er dårlig dokumentert. Derfor presiserer de at behandling med antipsykotika stiller høye krav til overvåking både av behandlingseffekt og bivirkninger og at det er nødvendig med konkrete mål for behandlingen. Både fordi mange pasienter ikke responderer etter intensjonen, og fordi det kan oppstå mange uønskede bivirkninger, konkluderer de med at seponeringsforsøk bør gjennomføres jevnlig.

Larsen viser i sin artikkel til at 5 % av norske sykehjemspasienter har Parkinsons sykdom, og i tillegg har omtrent halvparten så mange parkinsonisme av annen årsak (4). Tidligere studier har vist at rundt 20 % av de sykehjemspasienter som har Parkinsons sykdom, er udiagnostiserte. Samtidig er (til dels dårlig indisert) behandling med psykofarmaka den hyppigste årsak til sekundær parkinsonisme. Det synes derfor å være et stort behov for bedre kunnskap om, og bedre diagnostikk av, parkinsonisme i sykehjem. Slik Larsen påpeker (4), er det også viktig å huske at parkinsonisme i de fleste tilfeller er ledsaget av forskjellige ikke-motoriske vansker. Et spesielt problem er at noen av disse vanskene kan forverres av dopaminerg parkinsonbehandling. Den dopaminerge behandlin-

gen kan for eksempel bidra til å fremkalle forvirringsepisoder og hallusinasjoner. Slike bivirkninger utgjør en særlig terapeutisk utfordring, fordi de psykofarmaka som da ofte blir instituert, kan forverre parkinsonismen, sedere pasienten eller føre til andre problemer.

Hjernens helse er avhengig av en fin balanse mellom tallrike systemer av nervebaner og deres kjemiske koblinger. For en del av systemene vet vi at yngre mennesker har en viss reservekapasitet. Ett eksempel er den nigrostriatale bane. Rundt to tredeler av de dopaminerge cellene i substantia nigra må gå til grunne før kliniske symptomer på Parkinsons sykdom melder seg. Ved normal aldring kan vi trolig tape opptil halvparten av disse cellene, men da uten at det gir noe synlig funksjonstap (5). Det sier seg selv at gamle mennesker, der hjernen er preget av aldersforandringer, vil være mer utsatt for uheldige påvirkninger, selv om de i utgangspunktet er både kognitivt og motorisk velfungerende. Og selv om hjernen beholder evnen til å forandre seg gjennom hele livet, er det ingen tvil om at de plastiske egenskapene blir redusert med årene. Det er derfor rimelig å anta at en hjerne som allerede er preget av symptomgivende neurodegenerasjon i form av kognitiv svikt og/eller bevegelsesforstyrrelse, kan være særlig sårbar overfor eksogent tilførte kjemiske substanser, selv om substansene kan bidra til å redusere deler av den aktuelle funksjonssvikten. I sin oversiktsartikkel om bruk av legemidler mot demens i sykehjem, presiserer Engedal (6) nylig viktigheten av at all slik behandling både må vurderes nøye i hvert enkelt tilfelle og individualiseres. Akkurat de samme forholdsregler bør gjelde for medikamentell behandling av andre tilstander.

Hos eldre pasienter er det ekstra viktig med god diagnostikk og nøyaktig kartlegging av så vel motorisk, kognitiv og psykiatrisk funksjonshemming. Ikke minst er det nødvendig å identifisere hva som er pasientens hovedproblem og rette oppmerksomheten spesielt mot dette. Medikamentell behandling hos eldre vil uvilkarlig gripe inn i andre hjernefunksjoner enn de legen primært retter sin behandling mot.

### Espen Dietrichs

espen.dietrichs@medisin.uio.no

*Espen Dietrichs (f. 1956) er avdelingssjef og professor ved Nevrologisk avdeling, Rikshospitalet. Han har mange års erfaring både fra eksperimentell hjerneforskning og klinisk nevrologi.*

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

### Litteratur

- Gundersen V, Holten AT, Storm-Mathiesen J. GABAergic synapses in hippocampus exocytose aspartate on to NMDA receptors: quantitative immunogold evidence for co-transmission. *Mol Cell Neurosci* 2004; 26: 156–65.
- Bezzi P, Gundersen V, Galbete JL et al. Astrocytes contain a vesicular compartment that is competent for regulated exocytosis of glutamate. *Nat Neurosci* 2004; 7: 613–20.
- Ruths S, Straand J. Antipsykotiske midler mot uro ved demens – medisinsk behandling eller kjemisk atferdsregulering? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 1672–5.
- Larsen JP. Diagnostikk og behandling hos sykehjemspasienter. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 1669–71.
- Morgan DG, May PC, Finch CE. Dopamine and serotonin systems in human and rodent brain: effects of age and neurodegenerative disease. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35: 334–45.
- Engedal K. Utredning av demens og bruk av legemidler mot demens i sykehjem. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 1188–90.