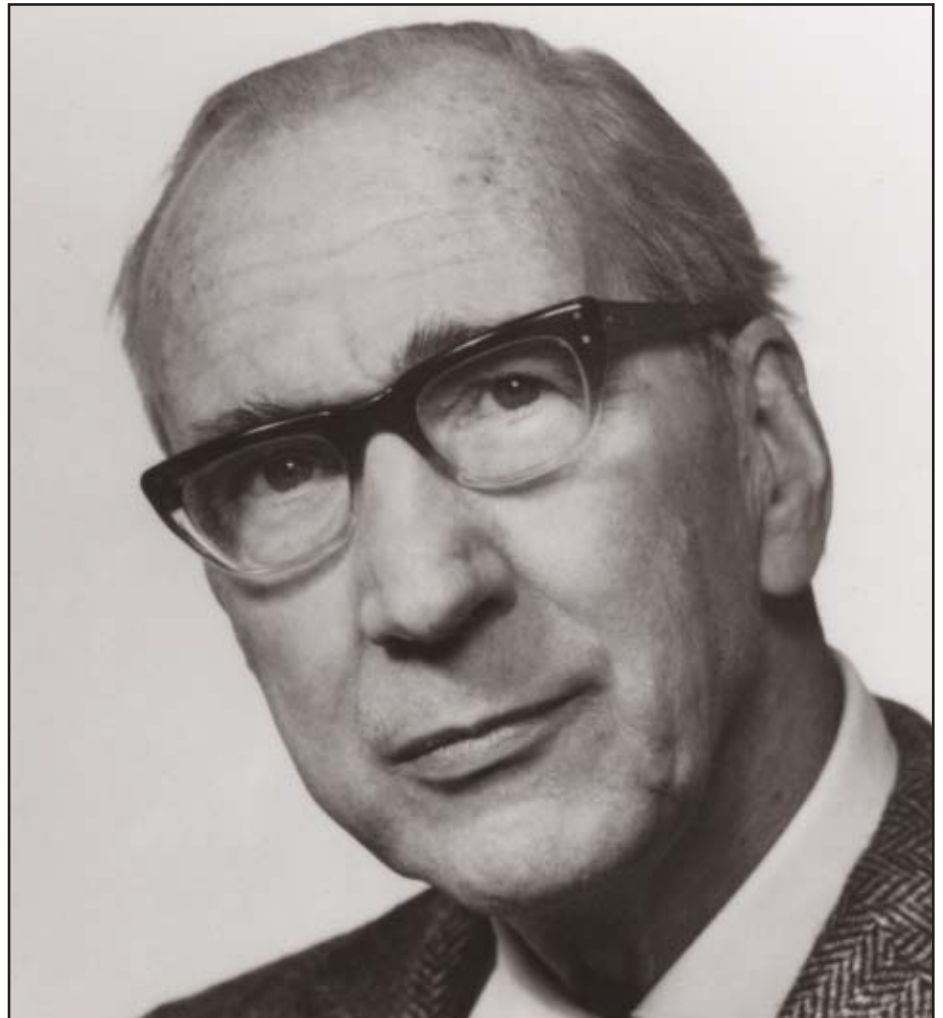


*Special**Ungdom och
missbruk**Cannabis**Ecstasy**GHB**Heroin***PARKINSON***Diagnos
och
behandling**Mentala symtom***EPILEPSI***Myoklonusepilepsi***NEUROLOGI***Karl-Axel Ekbom**Konferenser***Karl-Axel Ekbom**

Karl-Axel Ekbom (1907-1977) var under två decennier verksam vid neurologiska kliniken vid Serafimerlasarettet, den enda kliniken i sitt slag i landet under många år. Mellan 1958 och 1974 tjänstgjorde han som professor i neurologi på Akademiska sjukhuset. Hans namn är förknippat med två sjukdomar: "Restless legs", ett vanligt och inte sällan mycket plågsamt tillstånd av irriterande krypningar och oro i benen, beskrivet i gradualavhandlingen från 1945, och "Dermatozoenwahn" (delusions of parasitosis, delusions of infestation), som främst drabbar äldre personer och som kännetecknas av vanföreställningen att små "djur" av skilda slag kryper i huden med åtföljande intensiv klåda. Bägge sjukdomarna kallas i litteraturen också Ekboms syndrom. *Se artikel sid. 22.*

Nr 3, 2001**Ungdom och missbruk** *Special*

Ungdom och missbruk.....	3
Cannabis inverkan på människans tankefunktioner	6
En farsot bland ungdomen: Ecstasy	9
Missbruk av GHB	11
Ett ökande problem: Heroin	14

PARKINSON

Parkinsonsymposium: Från diagnos till behandling..	18
Mentala symtoms betydelse för anhöriga	19
Neuropsykiatriska störningar hos Parkinsonpatienter	20

EPILEPSI

Olika etiologier – likartade behandlingsmetoder	21
Svår myoklonusepilepsi	21

NEUROLOGI

Karl-Axel Ekbom	22
Konferenser	24

Ett spännande specialnummer väntar Dig! Ungdomsmissbruket ökar kraftigt i hela landet, i såväl storstad som småstad, ja även i mindre samhällen. Huvudansvaret för missbruket i landet ligger på socialtjänstens bord, men inom sjukvården finns också ett stort ansvar – när den psykiska och fysiska hälsan står på spel. I detta nummer tar vi upp de för dagen mest aktuella och problematiska drogerna. Författarna presenteras på nästa sida.

En av våra betydande kliniska neurologer var professor *Karl-Axel Ekbom*, som vi känner oss hedrade att kunna presentera i detta nummer med benäget bistånd av Södersjukhusets förre neurologiverksamhetschef – och tillika son – *Karl Ekbom*.

Professor *Jan-Edvin Olsson* har varit på parkinsonkongress och presenterar i sammandrag det viktigaste inom diagnostik och behandling av Parkinsons sjukdom.

Inästa nummer presenterar vi de stipendiater som ska dela på ORION PHARMA NEUROLOGIs stipendium om 100 000 kronor.

ORION PHARMA NEUROLOGI ges ut av:

Orion Pharma AB, Box 334, 192 30 Sollentuna.
Telefon 020-49 83 60. Telefax 08-623 64 80.
E-post: info@orionpharma.se

Den elektroniska versionen av
ORION PHARMA NEUROLOGI: www.orionpharma.se

Redaktör: *Bengt Sternebring*, Alkohol- och Narkotikakliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.

Ansvarig utgivare: *Kristoffer Meyner*, Orion Pharma AB.

Redaktion: *Lars Forsgren*, Neurologkliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå, *Mårten Kyllerman*, Barnmed. klin., Drottning Silvias Barnsjukhus, Göteborg, *Jan-Eric Wedlund*, Neurologkliniken, Huddinge sjukhus, St Sköndals Sjh, Stockholm.

Omslagsbild: Professor Karl-Axel Ekbom

Upplaga: 6 500 exemplar per utgivning

Tryck: AM-tryck, Hässleholm, 2001

ISSN 1401-940X

Artiklar med fullständigt författarnamn får ej kopieras utan tillstånd (©ORION PHARMA) medan artiklar med signatur får kopieras fritt med angivande av källa. Tidskriften ges ut i Sverige, Norge och Danmark.

Valet av artiklar är fritt och personligt och utgår från redaktionens egna intressen och inriktningar. En gemensam målsättning är dock att innehållet skall vara av såväl kliniskt som vetenskapligt intresse. Originalartiklar kan beställas från närmaste universitetsbibliotek eller från Orion Pharma, Medicinsk Service.

Special Ungdom och missbruk

Av Bengt Sternebring

Den unga generationens experimenterande med droger har under senare år ökat i takt med att utelivet fått förnyad popularitet. Det är partydroger (ibland kallade smart drugs, designer drugs, dansdroger e.dyl.) som gjort sitt intåg på arenan. Det är egentligen inga nya droger, men vad som är nytt är att de blandas och används på ett sätt som sällan tidigare förekommit. De i detta sammanhang vanligaste drogerna i Sverige är, förutom alkohol och tobak som dominerar, cannabis, ecstasy och andra amfetaminderivat, läkemedel (framför allt sömnmedel, ångestdämpande och smärtstillande), GHB, LSD, svampar och anabola steroider. Amfetamin, kokain och även heroin förekommer också i dessa kretsar. Den för svenska förhållanden udda drogen khat har med afrikansk immigration gjort entré på den svenska missbruksmarknaden.

De ungdomar som går utöver experimenterandet och fortsätter i en avancerad missbrukskarriär har vanligen en multiproblematik. Unga människor som är inblandade i ett svårt eller destruktivt problemområde tenderar att också vara det i andra.

Redan tidigt kan kommande missbruk i många fall förutsägas. Ju fler problem som hopas hos en och samma individ, desto starkare är risken. Det gäller framför allt uppväxt i den kaotiska familjen (missbruk, familjegräl, arbetslöshet, dålig föräldrakontroll, sexuella övergrepp etc.), dåligt organiserad närmiljö inklusive normlös skola och fritid. Till detta kommer den enskildes beteende där asocialitet, aggressivitet (är ibland svåra mobbare) och utespring med tidig sexualdebut ger viktiga negativa signaler.

Forts. nästa sida

Årets specialnummer Författare

S Ola Thulin är överläkare vid narkomanvårdsenheten i psykiatri i Lund. Han har mer än 20 års erfarenhet av narkomanvård och sin breda kunskap inom området har han förmedlat till framför allt medicinarstudenter genom populära SK-kurser i beroendelära. S Ola Thulins dagliga gärning omfattar främst heroinavgiftningar och underhållsbehandling (metadon, subutex).

Kai Knudsen är docent och överläkare vid Anestesi- och Sjukvårdskliniken Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg, där han varit verksam sedan 1982 och har arbetat aktivt med akuta förgiftningar sedan 1985. Under de senaste 5 åren har den huvudsakliga inriktningen varit drogförgiftningar. Han är landets främste expert inom GHB-förgiftningar.

Thomas Lundqvist är psykolog och fil dr med verksamhet i Lund. Han räknas som landets kunnigaste inom cannabisforskningen. Thomas Lundqvist har en bred publicering, som inkluderar egna böcker och vetenskapliga arbeten. Hans forskningsområde är drogers inverkan på frontala funktioner hos narkotikamissbrukare.

Bengt Sternebring är chef för Beroendecentrum vid Universitetssjukhuset i Malmö. Han har under de senaste 25 åren ägnat sin professionella gärning åt beroendeproblematik, främst akuta avgiftningar.

Denna specialexon av ORION PHARMA NEUROLOGI lägger tyngdpunkten på narkotiska medel – dock i väl medvetande om att tobak och alkohol är de missbruksdroger som klart dominerar även i ungdomsgrupperna.

Tobak och alkohol

Det har sagts att tobaksrökning är den största enskilda behandlingsbara orsaken till sjukdomsdöd. Om man med beroende menar svårigheten att avstå från ett beteende trots att man så önskar, måste rökning räknas som den mest beroendeframkallande av alla nu använda substanser.

Rökning är starkt förknippad med livsstil och således med andra droger, främst kaffe och alkohol. Mer än 80% av alla alkoholberoende är också rökare.

Forskningen kring samverkan mellan tobak och alkohol blir alltmer intressant. Nikotin och alkohol stimulerar samma dopaminerga system, vilket kan tyda på att det är samma mekanismer bakom suget efter substanserna: rökningen skulle således avsevärt förvärra den akuta alkoholabstinensen och därtill kunna leda till återfall. Detta kan ge nya infallsvinklar beträffande den akuta behandlingen av de båda missbruken, nämligen att samtidigt avgifta från såväl alkohol som tobak.

Cannabis

Som gäller för allt annat drogmissbruk, är det en minoritet bland ungdomen som missbrukar cannabis. Icke förty är dock cannabis efter nikotin och alkohol den mest använda drogen i västvärlden.

Cannabis är sannolikt också den drog som används mest av tillfällighetsmissbrukaren enskilt eller vanligen som komplement till fram-

**30 mg kodein
motsvarar
8 mg morfin**

för allt alkohol.

Det finns få droger som är så kultomspunna och omdiskuterade. Är det farligt att inta cannabis? är det rent av hälsosamt? eller är det ur hälsosynpunkt ointressant?

En fördjupad genomgång av denna viktiga drog presenteras på sidan 6.



Kristiania, Köpenhamn. Foto: Bengt Sternebring

Läkemedel

Det i ungdomsmissbrukssammanhang vanligaste preparatet är Rohypnol (flunitrazepam), som i stor omfattning förekommer på den illegala marknaden. Många våldsdåd sätts i samband med ett samtidigt intag av en större mängd tabletter (individnen behöver inte vara beroende). Rohypnol intas i dessa kretsar som tabletter, löses i vätska och drickes eller rökes.

Aktuella rapporter från polis och tull från Sveriges tre största städer gör gällande att det för närvarande finns stor och nästan obegränsad tillgång till tabletter av detta slag. Det är framför allt illegal import men många ungdomar hittar bensodiazepiner i hemmets toalettskåp (vanligaste tablettförvaringsutrymme i svenska hem?). Även om Rohypnol är den vanligaste missbruksdrogen bland ungdom, förekommer i dessa kretsar även de flesta andra bensodiazepinerna.

Ett problem i nästan samma storleksordning är missbruket av kodeininnehållande analgetika. Detta kan leda till svårt beroende med därtill hörande besvärlig avgiftningssituation. De vanligaste kodeinhaltiga läkemedlen innehåller 30 mg kodein per tablett, vilket motsvarar 8 mg morfin.

Det är därför inte att förvånas över att avgiftningen kan bli mycket svår och behandlingen måste

många gånger följa ett heroinavgiftningsschema. Kodein potentierar alkohol.

Kombinationen dextropropoxifen och alkohol leder årligen till några tragiska dödsfall. Vid samtidigt intag av drogerna finns ökad risk för andningsdepression. Därtill kommer att metaboliten norpropoxifen är vid överdos kardiotoxisk. 90-120 mg dextropropoxifen motsvarar 60 mg kodein eller 16 mg morfin.

En i ungdomskretsar allt vanligare drog är GHB (gamma-hydrox-

Internet – inköpskälla för många ungdomar

yl-butyrat) som i partykretsar kallas för *liquid ecstasy*. GHB är en neurotransmittorsubstans som i små mängder finns i kroppen. I början av 1960-talet framställdes substansen syntetiskt och tänktes användas som ett läkemedel inom anestesin. Det blev egentligen ingen succé, men används fortfarande legalt i södra Europa som lugnande medel och vid behandling av narcolepsi och alkoholabstinens(!).

GHB är ett växande problem i USA och Europa och Sverige är inte

förskonat i denna utveckling även om missbruket än så länge inte är spritt över hela landet.

I Sverige är GHB narkotikaklassat.

Se specialartikel sid 11.

Amfetamin och amfetaminderivat

Abstinensutvecklingen för amfetamin är vanligen inte så allvarlig medan däremot överdoseringsproblemen kan vara svårare att hantera. "Helgamfetaministen" som blandar alkohol och amfetamin i tron att uppnå högre ruseffekt kan råka ut för svår och "oförutsedd" intoxicationseffekt: i värsta fall ett excitationssyndrom som kräver intensivvårdsövervakning och behandling eftersom det finns risk för dödlig utgång i cirkulatorisk svikt. Ett kraftfullt ångesttillstånd kan segla upp vid amfetaminöverdos. Det akuta tillståndet kan snabbt stegras från mild dysfori till extrem paranoia och/eller panikattackliknande symtom. Intensivvårdsbehandling måste övervägas om patienten inte svarar på ångestdämpande medel. Halveringstiden för amfetamin är drygt 4 timmar. Amfetaminmissbruket tenderar att minska medan heroinmissbruket ökar. Det finns dock stora lokala skillnader.

Det finns många amfetaminderivat. Ecstasy (MDMA = 3,4-metylen-dioxy-met-amfetamin) är det vanligast förekommande och mycket utbrett. *Se specialartikel sid. 9.*

Hallucinogener

Förutom att överdoseringar av framför allt amfetaminderivaten kan ge hallucinatoriska upplevelser är LSD den vanligaste hallucinogena substansen. Under 1950-talet fanns en aningslös romantisk inställning till LSD med författaren Aldous Huxley som främste förespråkare, popgruppen Doors m.fl. följde efter. I den akademiska världen lovprisades LSD öppet av professorerna Timothy Leary och Richard Alpert som öppet manade studenterna till LSD-trippar. De båda lärde avsattes under 1960-talet då de obotliga skadorna blev uppenbara. LSD försvann nästan helt

under 1960-talet, men har i ungdomskretsar återkommit under 1990-talet.

Många av ungdomsdrogerna säljs via internet och till storsäljarna på denna marknad hör svampar och örter. Det är de hallucinogena effekterna som eftersträvas. Det är speciellt svampsorterna *psykicybin* och *psylocin* som intas och ger LSD-liknande effekter.

Kokain och heroin

Den intensiva ruseffekten vid heroinintag har gjort drogen till den vanligaste opioiden bland missbrukare. Trots att ingen ifrågasätter farligheten och den snabba tillväningsrisken med heroin (och andra opioider), ökar för närvarande

Att röka heroin är lika beroendeframkallande som att injicera

missbruket och sprider sig allt längre ner i åldrarna.

Ett annat problem som inte alltid uppmärksammas är att denna tunga missbruksgrupp i anmärkningsvärt hög grad också har ett kraftigt etylintag.

Under de senaste tio åren har heroinmissbruket sannolikt ökat på grund av att det blivit allt vanligare att röka substansen. Detta administrationsätt har möjligen ansetts som mindre farligt och förlett till ungdomen att testa i en större omfattning. Toleransutvecklingen och beroendet kommer emellertid lika fort och övergången till injektionsmissbruk är mycket vanligt.

Se specialartikel sid. 14.

Anabola steroider

Testosteron började användas inom sjukvården 1935 mot bl.a. hypogonadism, impotens, brännskador, anemier, depressioner mm. Idag har substansen föga klinisk relevans (utom vid katabola tillstånd) men används i andra mer eller mindre tveksamma syften, inklusive miss-

bruk. De första rapporterna om beroende kom 1999.

Det finns i den vetenskapliga litteraturen tre förhärskande anledningar till användningen av anabola steroider bland ungdom:

1. För att bli duktig i idrottsmanhang
2. För att se bra ut och "vara stor" (muskeluppbyggarna)
3. För att uppnå välbefinnande (missbrukarna; ofta tillsammans med andra droger)

Det finns ett samband mellan anabola steroider och intag av alkohol och andra missbrukssubstanter. Anabola steroider ger svåra CNS-effekter från irritabilitet och konfusion till ångest, psykos och suicid.

Khat

Khat är ett centralstimulerande medel som har en amfetaminliknande effekt, men är något mildare och sannolikt mindre farligt. Det är tveksamt om det förekommer toleransökning. Dock finns besvärande biverkningar beskrivna: lever-skador, sömnsvårigheter och även psykotiska tillstånd. En lätt magkatarrliknande symtombild uppvisas ofta.

Khat är en växt från framför allt Östafrika. De späda bladen tuggas eller dricks som te. Bäst effekt fås då bladen tuggas och bevaras i kinden alltefterhand som de stoppas in i munnen. Resultatet blir en stor putande kind. Den eftersträvade euforiska effekten uppnås efter cirka trettio minuter.

□

Cannabis inverkan på människans tankefunktioner

Av Thomas Lundqvist

Cannabis tycks ha ett starkt fäste i ungdomskulturen, dock enbart hos en minoritet av ungdomarna. Omgiven av myter, både av tillbedjande kärlek och stark avsky är cannabis näst efter nikotin och alkohol i dag den mest använda drogen i västländerna.

Cannabispreparaten marijuana och hasch har under det senaste århundradet utsatts för flera försök till vetenskaplig kartläggning ofta på uppdrag av allvarligt oroade politiker. Syftet har varit att antingen värdera graden av negativa skadeverkningar eller att få en bild av drogens effekt på samhället, men det är först under det senaste årtiondet som kunskapen om cannabinoiderna (verksamma substanser) och verktygen att mäta dysfunktioner har nått en nivå som gör det möjligt att identifiera effekten på människan. De vanligaste och vetenskapligt belagda negativa ruseffekterna av cannabis är ångest, olust, panik och förföljelsemi, paranoia, speciellt bland nybörjaranvändare. Ytterligare effekter är försämrad tankeförmåga under berusningsperioden, liksom förmodligen ökad olycksbenägenhet om individen kör motorfordon eller handhar en maskin. Negativa effekter av långvarigt dagligt bruk är att sårbara individer har en sex

Negativa effekter av långvarigt dagligt bruk är att sårbara individer har en sex gånger högre risk att få psykotiska symtom

gånger högre risk att få psykotiska symtom, barn till mödrar som använder cannabis under graviditeten löper ökad risk att födas underviktiga, skador i andningsorganen, beroende, diskreta former av försämrade tankefunktioner som efter avslutat bruk består under tiden av kronisk påverkan, cirka sex veckor, och som i vissa fall även kan bestå under en längre period, år.

Blir alla kroniska missbrukare?

Undersökningar under 1990-talet visar att cirka 25 procent av studenterna (17–21 år) vid amerikanska universitet hade testat cannabis under det senaste året och att nära en fjärdedel av västungdomar under 25 år hade använt cannabis under den senaste månaden och att var

tjugonde 15–50-åring använder cannabis 1 gång per vecka eller mer. I Sverige tycks bruket hos elever i årskurs 9 gradvis ha ökat under 1990-talet, från 3 procent som någon gång hade testat år 1989 till 10

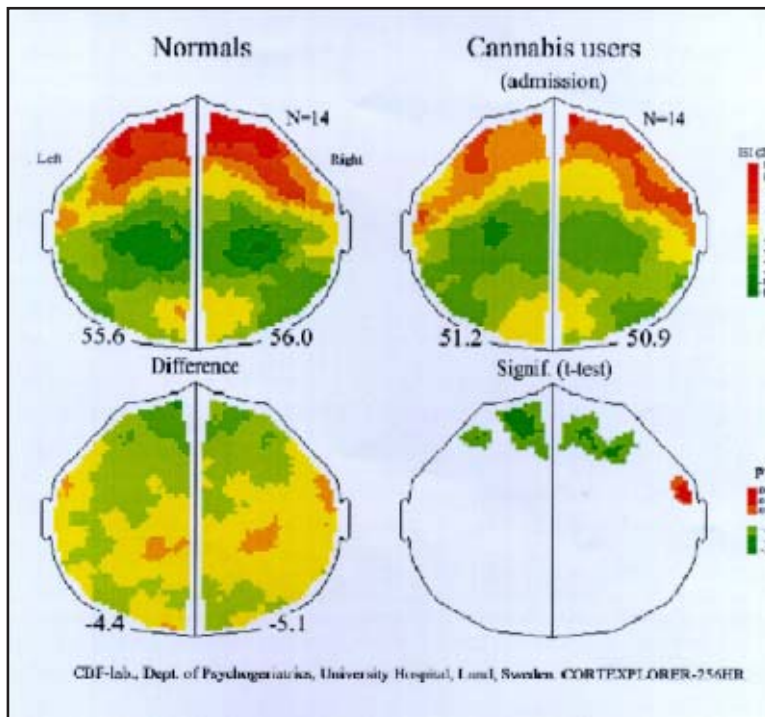
procent bland pojkarna och 8 procent bland flickorna under 2000. Man räknar med att 10 procent av dem som någon gång har använt cannabis utvecklar beroende och att mellan en tredjedel och hälften av dem som använder cannabis varje dag kommer att förlora kontrollen över sitt missbruk. Könsfördelning bland cannabismissbrukarna är i regel 2/3 män och 1/3 kvinnor. De flesta använder sålunda cannabis enbart under kort period.

Cannabisreceptorer och anandamid

Cannabis psykoaktiva substanser kallas cannabinoider. Den som är mest undersökt och med stor sannolikhet den som ger den huvudsakliga psykoaktiva effekten är den fettlösliga substansen δ -9-tetrahydrocannabinol (THC).

I slutet av 1980-talet upptäcktes cannabisreceptorer i hjärnan (CB1) och i immunsystemet (CB2). Hjärnbarken, särskilt frontalloben, hippocampus, cerebellum och basala ganglierna har hög täthet av receptorer. Receptorerna sitter framförallt vid utflödeskärnorna i dessa områden. Receptorernas placering indikerar en involvering i kognitiv funktion, speciellt exekutiv funktion.

Strax efter upptäckten av receptorerna fann man också att kroppen tillverkar en cannabinoidliknande substans. En endocannabinoid, som fick namnet anandamid som betyder inre lycksalighet (sanskrit). Den är bl. a. delaktig i psykomotoriska



Tänker sämre. Hos kroniska haschrökare minskar blodflödet i hjärnan generellt (10 procent), särskilt i frontalloben. Bilden visar skillnaderna mellan icke haschrökare och kroniska haschrökare som testades två dagar efter senaste rökstillfälle. Rött visar högre blodflöde än medelvärdet, gult medelblodflöde och grönt mindre blodflöde.

färdigheter och subjektiv perception. Det finns skäl att tro att en av orsakerna till beroendet av cannabis beror på att den egna produktionen av anandamid minskar av cannabistillförseln. Den lägre produktionen antas medföra en känsla av tristess och likgiltighet. Cannabinoiderna förstärker GABA-systemets aktivitet och försvagar därigenom individens förmåga att utnyttja sin intellektuella kapacitet. Hjärnans neuropsykologiska nätverk fragmenteras.

Cannabisrusets olika egenskaper

Den akuta cannabiseffekten ger under cirka 30 minuter ett fnissigt utåtriktat tillstånd, då det är svårt att fånga tankarna. Därefter framträder ett mer inåtvänt stadium som varar under cirka fyra timmar, vilket kännetecknas utåt av passivitet, men av individen upplevs som eufori med rika associationer. Psykologiskt upplever den påverkade att normala upplevelser förstärks, t.ex. en känsla av förhöjd kreativitet. Effekten kan jämföras med att skruva upp volymknappen på en radio. Allt man ser, hör, känner

eller upplever blir intensivare. I det perspektivet är det lätt att förstå den positiva attityden till cannabis, eftersom det skapar något utöver det vanliga. Ruset gör det lättare att fly in i en värld som är lite bättre. Dessutom sker experimenterandet för det mesta i en ålder där man söker upplevelser och erfarenheter.

Först när en individ har använt cannabis regelbundet, kanske en gång i veckan under en tvåårsperi-

Efter två års regelbundet cannabisrökande blir den kroniska effekten tydlig

od, blir den kroniska effekten tydlig, ett tillstånd som präglas av passivitet och låg tankeaktivitet. Fysiologiskt avspeglas detta genom att hjärnans blodflöde är cirka 10% lägre, speciellt i frontalloben (Bild). En ny dos cannabis upplevs som ett energitillskott eftersom blodflödet i frontalloben ökar och missbruka-

ren känner sig aktiv och kapabel. Detta försvinner inom en två timmarsperiod då en ny dos blir nödvändig för att ha en god kognitiv funktion.

Detta kroniska tillstånd kan dels vara ett resultat av elimineringsprocessen, eftersom en av metaboliterna är psykoaktiv, dels ett resultat av förändringar på cellytan, samt en effekt av nedreglerad anandamidproduktion, eller allt sammantaget.

Kognitiv dysfunktion

Kliniska och experimentella studier visar att långtids regelbundet bruk av cannabis producerar diskreta kognitiva försämringar i de högre intellektuella funktionerna, såsom minnessystemet, uppmärksamhet, organisering av information och integration av komplex information. Skillnader i individers reaktioner kan bero på emotionell styrka, motivation att vara välfungerande, initial begåvningsnivå, social kompetens osv. De vanligaste tecknen på att en person missbrukar cannabis är oftast inte allvarliga störningar utan olika brister i det normala vardagslivet, t.ex. känslor av otillräcklighet och brist på ambition.

Initialt eller vid rekreationellt missbruk är det förmågan att ta in information som är påverkad, vilken skapar en störning av koncentrationen, uppmärksamheten, förmågan att lagra och att bearbeta ny information. Ett långtidsmissbruk (2-4 ggr/månad i två år) påverkar förmågan att producera ett resultat av informationsbearbetningen och adderar bl.a. följande försämringar i att: hantera komplex information, planera, ha ett tidsperspektiv, tolka andras motiv och åsikter, självkritik och språklig uttrycksförmåga. Missbrukaren får svårt att upprätthålla en ändamålsenlig strategi, att lösa tänkbara framtida problem och att sammansmälta psykets olika delprocesser till en reflekterande helhet, samt tenderar till att ha känslomässig ytlighet i relationer.

Behandling av cannabissmissbrukare

Det är inte med automatik så att man behöver genomgå psykosocial behandling efter avslutat missbruk. De allra flesta som har använt cannabis en eller flera gånger har i regel inte sökt hjälp för detta, och har med all sannolikhet inget behov av hjälp.

Klinisk erfarenhet visar att det efter cirka två års regelbundet användande av cannabis i högsta grad är rekommendabelt att söka hjälp. Sedan mitten av 1980-talet finns i Sverige ett behandlingsprogram för att hjälpa cannabissmissbrukare med att omorientera från det tankemönstret som utvecklats under missbruks-tiden.

Behandlingsmetoden, som skapades vid Rådgivningsbyrån i narkotikafrågor i Lund, bygger på cannabinoidernas försämring av tankefunktioner och den är strukturerad efter den för cannabis specifika abstinensprocessen. Behandlingsperioden delas in i en medicinsk, en psykologisk och en social fas där olika teman hjälper individen att återerövra den intellektuella kontrollen. Individen får, via tät kontakt i öppen vård, hjälp med att lägga märke till förändringar, jämföra och fundera på de olika faser- nas skiftningar, hjälp till kritisk granskning av det drogrelaterade episodiska minnet, att fokusera uppmärksamheten och att stödja en psykologisk mognadstillväxt.

En guide till självhjälp, som bygger på denna behandlingsteknik, finns sedan 1995 för de som inte söker sig till behandling (kan hämtas på www.droginfo.com).

Behandlingsinsatsen inriktar sig i mindre grad på preparatet och i högre grad på den sociala och psykologiska problembilden. Interveneringsförsök som enbart inriktar sig på att reducera det intensiva bruket utan att samtidigt inrikta sig på att bygga upp individens kompetens och motivation, kommer att ha begränsad effekt och i vissa fall öka sårbarheten för fortsatt missbruk.

Cannabis en självreglerande drog

Det är svårt att tidigt identifiera ett cannabissmissbruk, eftersom trötthet, allmänna tonårssymtom kan förmedla samma bild, vilket understryker hur förrädisk denna drog är. Om missbruket förblir oupptäckt och individen förmår anpassa sig till missbrukets livsvillkor kan missbruket fortsätta i mer än 20 år.

I de allra flesta fall återställs funktionsnivån efter avslutat missbruk. En av de få bestående funktionsnedsättningarna är en oförmåga att sortera bort ovidkommande stimuli, dvs. man blir lätt trött när man vistas bland många människor och söker därför oftast ensamhet. Detta medför i längden också en överkänslighet för socialt umgänge, eller misstänksamhet mot omgivningen. Även depression kan följa på ett avslutat cannabissmissbruk, som då ibland måste åtgärdas med antidepressiv medicin.

Cannabis gör sin entré mitt i en dynamisk tonårsprocess. Om man hjälper och stödjer den unge i denna process, så blir cannabis inte ett alternativ. Ungdomar som befinner sig i riskzonen för att utveckla ett uttalat missbruksproblem är bl. a. de, som har inlärnings- och betedehandikapp och som ej erhåller adekvat förståelse och stöd i sin uppväxtmiljö, med hög somatisk sjuklighet som växer upp i icke förstående och icke stödjande miljöer, som i tidig ålder visar ängslighetsreaktioner samt psykosomatisk symtomatologi, eller som i tonåren varit deprimerad och där uppväxtmiljön ej har varit stödjande.

Man kan anta att cannabis under tonårsperioden får funktionen som självreglerande preparat, där individer med depressiva tendenser upplever mer eufori, individer med ängslighet blir mer lugna och avslappnade. Ungdomar rapporterar att cannabis ger dem insikt, medvetenhet, sexuella känslor, självförtroende, känsla av att vara vuxen, kraftfull, kreativ, att kunna tänka, fina känslor och att cannabis förhindrar negativa upplevelser såsom, depression, skakningar, spänningar, fysiska smärtor, tristess, stress, samt att cannabis hjälper till

med att kunna fly, lösa personliga problem och att kunna sova.

En drogfri 20-årig pojke, med 6 års haschmissbruk bakom sig uttryckte sin lycka så här över att återigen kunna fånga sina tankar med de ord som motsvarade tankens innebörd:

Det är svårt att förstå att man har avgudat den lilla brunna haschbiten, försvarat den i vått och torrt, lämnat över ansvaret till den för att kunna få upplevelser, värdighet, värme, lycka, självkänsla. Egentligen finns detta inte i den lilla brunna haschbiten utan i mig själv. Jag känner mig så lurad, men jag måste förlika mig med min historia för att kunna blicka framåt, även om jag inte kommer ihåg de senaste 6 åren.

□

Special

Sedan 1993 har ORION PHARMA NEUROLOGI årligen presenterat ett specialområde, som i mån av tillgång finns att erhålla som särtryck*.

Beställ direkt från

Orion Pharma,
Medicinsk Service,
Box 334,

192 30 Sollentuna

Tel 020-49 83 60

Fax 08-623 64 80,

E-post: info@orion.se

De hittills utkomna specialnumren är

1993 Barnneurologi

1994 Parkinsons sjukdom*

1995 Alkohol och CNS*

1996 CNS och trafik*

1997 Genetik för kliniker*

1998 Neuroimmunologi för kliniker*

1999 Movement disorders

2001 Ungdom och missbruk

En farsot bland ungdomen

Ecstasy

Av Bengt Sternebring

För närvarande är ecstasy (MDMA), tillsammans med cannabis, en av de vanligaste ungdomsdrogerna. Det är under de senaste 20 åren som ecstasy blivit allt populärare som *rekreationsdrog*. Det var framför allt inom "rave-rörelsen" som den fick sitt genombrott och även om MDMA mest förknippas med dagens dans- och partykultur har den användare långt upp i åldrarna och i alla samhällsklasser. Ur europeisk synvinkel är ecstasyanvändningen nu likartad den kokainexplosion som uppträdde i USA i slutet av 1980-talet.

Ecstasy är beteckningen på en grupp nu olagligt framtagna substanser som är relaterade till det syntetiskt framställda amfetaminderivatet 3,4-metylendioximetamfetamin (MDMA). Historien med ecstasy började 1910 då drogen konstruerades och patenterades 1914 som ett anoreximedel (ätstimulerande). Det blev dock ingen marknadsföring eftersom biverkningarna visade sig vara för besvärliga.

Användning och effekt

Ecstasy intas praktiskt taget alltid per os. Det har varit svårt att kartlägga doseringen av ecstasy, men en sammanfattning av flera undersökningar ger en fingervisning om att intaget ligger på 75 till 150 mg som engångsdos för kvällen. Vissa individer tar substansen upprepade gånger utan vila emellan, men vanligen uteblir då den positiva effekten, snarare upplevs motsatsen.

Effekten av MDMA kommer inom 30–60 minuter efter intaget och varar i flera timmar.

Den huvudsakliga anledningen till ecstasyintag är att uppnå ett kraftigt inslag av eufori – upplevelsen av lyckokänsla, stimulans och energi långt utöver det man normalt presterar ("dansar dygnet runt"). Det är en effekt som i mycket liknar amfetaminets. Vid högre doser har LSD-liknande upplevelser rapporterats: hallucinatoriska fenomen med den i olika dimensioner typiska *mentala expansionen*.

En av de viktigaste komponenterna i den ökande vällusten och

Ecstasy tas för stimulans långt utöver det normala

naturligtvis en viktig anledning till användningen av ecstasy (och praktiskt taget alla amfetaminsubstanser) är ökad sexlust. I USA har också ecstasy fått stämpeln kärleksdrog (*hug drug*) och därmed också skapat

Serotonerga syndromet

Mentala förändringar
svårighet att vara stilla
myoklonus
hyperreflexi
diafores
skakningar
tremor

följdproblem: drogen är vanlig i homo- och bisexuella kretsar och användningen har möjligen lett till ökat partnerbyte, vilket forskarna menar ökar riskerna för AIDS-problematiken.

Det finns rapporter om att drogen också börjat injiceras, vilket är en ur missbrukssynpunkt allvarlig signal

Serotoninsystemet påverkas

Forskning och kunskap kring MDMA är fortfarande bristfällig, vilket resulterar i pedagogiska problem: Ofta åberopas MDMA som en relativt säker drog samtidigt som det finns åtskilliga rapporter som visar att den ger synnerligen allvarliga skador, i många fall med dödlig utgång.

Objektivt sett uppträder alltid vid ecstasyintag en kraftig svettning som leder till muntorrhet och ibland svår uttorkning. Blodtrycket ökar och aptiten försämras. De negativa effekterna stannar inte alltid med detta.

Långtidseffekterna är dåligt un-

Andra liknande amfetaminderivat

Speed

Ger en kraftig adrenalinkick – ”kan dansa natten lång”. Tas vanligen nasalt. I efterförloppet ses ibland svår depression, paranoia, uttorkning. Kallas ibland whizz, billy, sulphate, grudge, dexys, blues, base m.m.

Yaba

En substans som framställdes under andra världskriget för att hålla soldaterna vakna och alerta flera dygn i sträck (Nazitrupporna). Är nu speciellt förekommande i fjärran Östern och bedöms vara vanligare än heroin i exempelvis Thailand.

DOB

Mycket stark drog, sägs vara mer än 30 ggr starkare än ecstasy. Benämns ibland som Golden Eagle.

4MTA

eller flatliners (kan gå under beteckningen ”no name”) är också mycket starkare än ecstasy. Preparatet såldes legalt i Amsterdam fram till 1998 då försäljarna själva drog tillbaka produkten eftersom flera dödsfall rapporterats. Har använts som antidepressivum och bandningspiller. NMDA är inte narkotikaklassat enligt FN men väl i Europa sedan 1999.

dersökta, men de som finns visar att även weekend-användarna kan råka ut för depressivitet och försämrad uppmärksamhet som tidsmässigt sträcker sig långt in i drog-fria perioder. Stämningssänkningen kan naturligtvis också vara av psykologisk karaktär: efter den euforiska höjdpunkten med ”dans hela natten” kan den efterföljande

verkligheten te sig tämligen grå och trist. Faktum kvarstår dock, att den depressivitet som följer i flera fall lett till självmord.

Det finns individer som kan använda drogen utan risk medan andra, som tar samma mängd, har upplevt allvarliga intoxikationer. Vid ecstasyintag är hypertermi och ökad lokomotoraktivitet vanliga med oönskade effekter som kopplas till serotonerga funktioner (liknar serotonerga syndromet). Det finns fallbe-

skrivningar vid vilka uppmätts 46 grader kroppstemperatur och patienten överlevt. När temperaturregleringen sätts ur spel finns alltid risk för dödlig utgång till följd av att blodet koagulerar i ådrorna. Detta fenomen börjar uppträda vid 41–43 grader. En annan allvarlig konsekvens är att hypertermin kan ge andra organskador som exempelvis rhabdomyolys.

Kroniska hjärnskador

Förutom risken för akut förgiftning finns det djurstudier som talar för kroniska hjärnskador (*serotonergisk neurodegeneration*) som kan uppkomma även utan att akuta intoxikationer har konstaterats. Mekanismerna bakom neurotoxiciteten är inte kända, men den momentana skadeeffekten på CNS rör sig sannolikt om en djup uttömning av serotonin. Det finns forskningsresultat som antyder att neurotoxiciteten kan ge bestående hjärnskador. Studier har också visat att primater är betydligt känsligare för MDMA än gnagare, men än så länge finns ingen forskning som kan peka på långsiktiga hjärnskador, vilket naturligtvis kan bero på att substansen ännu inte varit så spridd och använd under förhållandevis kort tidsperiod.

Akuta leverskador finns beskriv-

na i åtskilliga fall. Svårighetsgraden varierar, men kan vara av sådan dignitet att patienten uppfyller kriterierna för levertransplantation. Myokardskada förekommer och det är framför allt arytmier som kan vara fatal hos predisponerade individer.

Alla beroendeframkallande droger kan inducera vasospasm och/eller vasokonstriktion, vilket naturligtvis indikerar att kompatienter alltid bör undersökas ur missbrukssynpunkt. För ecstasys del ses he-

moragisk eller ischemisk skada vanligen i mindre omfattning, men det finns flera fallbeskrivningar som visar på skador, som varit så omfat-

tande att de lett till döden.

Bevisen mot ecstasys negativa effekter på andra organ blir allt tydligare, men det måste konstateras, att det är endast i leverskadefallen som annan genes än MDMA kan uteslutas.

Behandlingen av ecstasyintoxikationer är lika enkel som svår: symptomatisk.

Utslagen temperaturreglering kan leda till döden

□

Missbruk av GHB

Av Kai Knudsen

GHB är en syntetisk drog som tillverkades första gången 1961. Avsikten var att hitta ett narkosmedel som liknade kroppens egna sömngivande och dämpande neurotransmittorer (kemiska budbärare). Man försökte därför syntetisera en substans som liknade GABA (gammaminosmörtsyra) och lyckades till slut tillverka GHB (Gamma Hydroxy Butyrat). GHB påverkar en rad centrala funktioner som vakenhet, sömn och temperaturreglering liksom känslor som aggressivitet och sexualitet. GHB används nu som berusningsdrog och sömnmedel.

GHB användes först som narkosmedel inom veterinärmedicinen och sedan även på människa. Drogen tillfördes då intravenöst. Det blev dock ingen succé då medlet hade flera besvärliga biverkningar, främst risk för kramper samt illamående och kräkningar. Dessa effekter gjorde det mindre lämpligt som narkosmedel och medlet blev aldrig riktigt etablerat på den legala marknaden.

GHB dök i stället upp som "rekreationsmedicin" i USA på 80-talet och blev snabbt populärt bland kroppsbyggare. Ett rykte spreds om att GHB ökar frisättningen av tillväxthormon samtidigt som det dämpar en del icke önskade effekter av anabola steroider. Till detta kom att man kunde använda GHB som berusningsmedel utan risk för "baksmälla". 1990 försvann medlet från hälsokostbutiker i USA och kom att klassas som läkemedel.

I Sverige kom GHB först att användas bland kroppsbyggare och de första kända intoxikationsfallen kom i början av 90-talet till Sahlgrenska Sjukhuset i Göteborg. Under 1998 märktes en klar ökning av antalet fall, nu även i andra städer

som Sundsvall och Härnösand. Året därpå ökade missbruket ytterligare och man kunde se ett bruk av GHB även bland ungdomar utan annat missbruk eller kontakt med "gymvärlden". Dessa ungdomar tar GHB i berusningssyfte som ersättning för eller komplement till alkohol. Vanligtvis sker detta vid fester där alkohol förekommer, vilket gör att överdosering lätt kan uppstå.

GHB blev klassat som narkotika i februari år 2000. Härefter har en viss nedgång av missbruket kunnat noteras men medlet har inte försvunnit helt, utan blivit en etablerad drog bland vissa kretsar av missbrukare och ungdomar där det används som berusningsmedel och sömnmedel. GHB förekommer över hela världen men de största problemen finns i USA och Europa. I Europa förefaller de största problemen finnas i Skandinavien. Sverige är det land i Europa som rapporterat flest dödsfall.

Drogbeskrivning

GHB är en förkortning för Gamma-Hydroxy-Butyrat eller Gammahydroxybutyrtsyra. Det är en organisk syra som förekommer naturligt i kroppen i mycket små mängder. GHB är såväl prekursor (modersubstans) som metabolit (nedbrytningsprodukt) till den naturliga neurotransmittorn GABA. Samspelet mellan GHB och GABA kan förklara en del av de typiska effekterna av GHB-intag såsom variationer i vakenhet och sänkt kroppstemperatur. I motsats till GABA passerar GHB snabbt blodhjärnbarriären.

GHB tillverkas illegalt i Sverige eller importerats till landet via beställningar på Internet, ofta som prekursorer i olika "kits". GHB har många smeknamn bland missbru-



Bild 1

GHB framställs illegalt i en enkel laboratorieutrustning.

kare såsom "Gobbe", "Liquid Ecstasy" och "Tvål". Drogen tillverkas som en lösning som man dricker men förekommer även i pulverform. GHB luktar vanligen ungefär som fotogen och smakar salt och

lite citron. Lukt och smak kan variera beroende på framställningsprocedur men den lätt salta smaken finns alltid kvar.

Recept för tillverkning av GHB finns på Internet och drogen kan

Recept på nätet och tillverkning hemma i köket!

framställas i ett vanligt kök med råvaror beställda från en kemivaruleverantör. I syntesen används bl.a. GBL (gammabutyrolacton) som inte är klassat som narkotika. Syntetiserat GHB blandas i dryck, t. ex. i en sprite- eller coca-colaflaska (Petflaska). Den färdiga lösningen dricks sedan kapsylvis. En normaldos är en till två kapsyler GHB men en missbrukare kan dricka betydligt mer, dock inte utan risk för medvetslöshet.

GHB ger ett anslag inom 5–20 minuter efter intag och maxkoncentration i blodet uppnås efter cirka 60 minuter. Den farmakokinetiska halveringstiden är cirka 27 minuter. GHB bryts ner till koldioxid och vatten.

GHB har ett snävt dosintervall och inducerar djup sömn i cirka 3 timmar och följs därefter av ett snabbt uppvaknande. Det är mycket svårt att inta en "lagom" mängd och överdosering sker lätt. Ett intag av omkring 0,75–1,5 g räcker för ett rus. Ett intag av 2,5 g inducerar sömn.

Effekter

En måttlig dos av GHB ger ett alkoholliknande rus som först är uppiggande och sedan sömngivande.

GHB passerar enkelt blodhjärnbarriären och ger centralnervös påverkan. GHB-ruset har beskrivits som en behaglig avslappning, avspänning, lugn, fridfullhet, ökad sensualitet, mild upprymdhet, "ökad språkförmåga" och muskelslapphet. Drogen ger inget bakrus (snarare mår man bra dagen efter) och har låg toxisk effekt på kroppens organ. Drogen kan ge kramper såväl av typen "petit mal" som

"grand mal", men vanligast är perifera muskelkramper.

Intag av GHB kan vara förenat med en rad biverkningar som slöhet, yrsel, minnesförlust, illamående, kräkningar, ont i magen, blodtrycksfall och huvudvärk.

Effekt av GHB i olika doser:

- En kapsyl GHB ger ett rus ungefärligen motsvarande 2 starköl och sitter i ca en timma.
- Två kapsyler brukar leda till sömn inom 20-30 minuter.
- Tre till fyra kapsyler orsakar koma i 3-5 timmar.
- Fem till sex kapsyler leder till djupt koma (RLS 8), andningsdepression, långsam hjärtrytm och eventuellt kramper och risk för plötslig död.



Bild 2 GHB säljs främst som en lösning i Petflaskor och har en klar till halmgul färg.

Koncentrationen på den färdiga lösningen kan variera från en gång till en annan och vara olika stark. GHB har ett snävt dosintervall och är därför lätt att överdosera. Stora skillnader i individuell tolerans förekommer och effekten kan variera från gång till gång.

En måttlig överdos ger

- snabbt insättande sömnhet
- illamående
- kräkningar
- skakningar
- yrsel
- muskelkramper
- kortvarig medvetslöshet

Akut överdos med GHB ger

- medvetslöshet
- blodtrycksfall
- långsam hjärtrytm
- oregelbunden puls
- långsam och oregelbunden andning
- generella kramper
- kräkning
- risk för aspiration av maginnehåll i lungorna

Missbruksdiagnostik

Det är svårt att upptäcka ett GHB-missbruk bara genom att observera personers utseende och beteende. Typiska symtom vid ett rus är fluktuerande vakenhet samt tecken på berusning utan alkoholdoft. Motorisk oro, svårigheter att vara stilla liksom onaturligt djup sömn är andra karakteristiska tecken. Onaturliga vredesutbrott kan också höras till bilden. Andedräkten kan påminna om nagellack men varierar beroende på framställningsproceduren.

GHB kan påvisas i prover tagna på patienten av urin eller plasma. Analysen görs med gaskromatografi-masspektrometri och är en dyr och relativt omständlig procedur. Analysen ger en säker identifikation av GHB-överdosering förutsatt att provet är taget inom 4-5 timmar efter intag av drogen. GHB kan påvisas i urinen upp till 24 timmar efter intag och i blod upp till 12 timmar efter intag men ett negativt prov efter 8 timmar utesluter inte GHB-förgiftning. Någon snabbanalys av GHB finns inte och GHB ingår inte i någon av alla de olika "drogtester" som används för scre-

ening av urin.

Ett långvarigt missbruk av GHB karakteriseras av sömnstörningar och ett allt större beroende av drogen. Till slut kan hela tillvaron präglas av missbruket. En tillvand GHB-missbrukare använder i regel drogen flera gånger dagligen, ibland med 3 timmars intervall och tar en större dos till kvällen för att kunna somna. Ett intag av 8-12 doser per dygn är inte ovanligt.

Akut omhändertagande av påverkad patient

Det viktigaste i omhändertagandet av en medvetandepåverkad patient är

- en noggrann övervakning av vakenhet, andning och hjärtverksamhet
- att understödja otillräcklig andning och cirkulation

Särskilt viktigt är att observera andningsdepression samt långsam hjärtverksamhet och hjärtarytmier, ibland med förekomst av blockeringar på EKG. EKG-förändringarna är i regel övergående. Observera att vakenhet och andning kan förändras påtagligt inom några få minuter. Magsköljning och installation av aktivt kol är av begränsat värde och bör undvikas.

Sovande patient

Om patienten sover djupt och inte kan väckas bör han eller hon övervakas på en intensivvårdsavdelning med beredskap för intubation och respiratorbehandling. Annan orsak till djup medvetlöshet än GHB-förgiftning bör naturligtvis uteslutas.

Orolig patient

Om patienten är agiterad och orolig kan patienten sederas med Dormicum 2-5 mg i.v. vilket kan upprepas. Även sederande neuroleptika har använts framgångsrikt i den akuta fasen såsom Cisordinol. Observera att vakenheten fluktuerar och att patienten snabbt kan bli medvetlös med otillräcklig andning.

Är patienten kraftigt agiterad och

ibland våldsam kan man tvingas söva patienten. Man kan då använda Dormicum 5 mg i.v. plus Diprivan i.v. efter behov tills patienten sover lätt. Detta omhändertagande bör utföras av kompetent anestesilog. Dessa patienter kräver i regel kontinuerlig infusion av Diprivan i 5 till 8 timmar. Man ger då 200-400 mg i timmen och styr infusionshastigheten efter vakenheten. Patienten bör då övervakas på intensivvårdsavdelning. Därefter kan man i regel släppa på sederingen och patienten vaknar lugnt och fridfullt.

Agiterade patienter bör ej släppas ut från akutmottagningen då de fortfarande är drogpåverkade och kan vara våldsamma.

Snedtändning

Abrupt uppvaknande vid GHB-förgiftning kan orsaka

- förvirring
- hallucinationer
- aggressivitet
- delirium med ett ibland våldsam beteende

Detta tillstånd är i regel förenat med minnesförluster men ger vanligen inga bestående men. Förvirringstillståndet kan kräva nedsövning med narkosmedel. I sådana fall har mycket stora doser narkosmedel behövts för nedsövning, t. ex. har en patient krävt 800 mg Diprivan, en annan fick 600 mg intravenöst. Dessa patienter bör "screenas" för intag av andra droger såsom amfetamin och ecstasy.

Abstinensfas

Patienten kan gå in i en abstinensfas 3-4 dagar efter regelbundet användande av GHB. Om patienten uppvisar abstinens med oro, hallucinationer, skakningar, illamående, huvudvärk kan man behöva genomföra en akut avgiftning.

Första dygnet kan kräva nedsövning enligt ovan med Dormicum och Diprivan på en intensivvårdsavdelning. Därefter kan man använda Hemineurin och patienten kan vårdas på en medicinsk eller psykiatrisk vårdavdelning. För-

slagsvis ges Hemineurin i nedtrappande doser enligt schema i FASS, t. ex. med 10-12 kapslar första dygnet fördelade på 3-4 doser. En del patienter har dock uppvisat aggressivitet av Hemineurin. Ett alternativ till Hemineurin är att ge ett neuroleptika typ Cisordinol. Samtidigt insättes patienten på behandling med bensodiazepiner, t. ex. oxazepam (Oxascand) 10 mg 4 gånger dagligen eller alprazolam (Xanor) 0.5-1 mg 3 gånger dagligen. Denna behandling sköts lämpligtvis av psykiater.

I en senare fas kan man behöva lägga till ett antidepressivum, t. ex. mirtazapin (Remeron) eller sertralin (Zoloff). Denna behandling med ett antidepressivum gör det möjligt att komma till rätta med den sömnstörning som är vanlig vid långvarigt GHB-missbruk.

Observera att man bör vara försiktig med utskrivning av bensodiazepiner till en GHB-missbrukare då ett samtidigt intag av GHB och bensodiazepiner kan vara kraftigt andningsdeprimerande. Rohypnol bör undvikas helt.

Uppföljning och prognos

Det är viktigt med psykiatrisk och social uppföljning då ett bakomliggande missbruk av centralstimulantia är vanligt liksom allmän social oreda. En enstaka GHB-överdosering ger i regel inga bestående men, såvida inte allvarliga komplikationer tillstöter som aspiration eller hypoxi.

Ett uttalat GHB-missbruk kräver i regel en långvarig behandling inom psykiatrin och är ofta förenat med återfall. Prognosen är i regel god men den sömnstörning som uppkommer efter långvarigt bruk normaliseras inte förrän 3-4 veckor efter utsättandet av GHB.

□

Ett ökande problem

Heroin

Av S. Ola Thulin

Heroin har på grund av sin sällsynt potenta verkan blivit narkomanernas favoritdrog inom gruppen opioider. Effekterna skiljer sig inte kvalitativt från andra opioider, men intensiteten i rusupplevelsen överstiger med råge alla besläktade substanser. Heroin är också ett av de kraftigast beroendeframkallande preparat som existerar. Samtidigt är det ett av de mest livsfarliga med en dödlighet bland missbrukarna som är 20–60 gånger högre än i normalbefolkningen. Trots de uppenbara riskerna testar nu allt fler personer heroin och antalet heroinberoende ökar samtidigt som debutåldern sjunker. Det positiva i sammanhanget är emellertid att heroinberoende är den missbruksform där man har tillgång till den mest effektiva farmakologiska interventionen.

Opium har använts som läkemedel i 5000 år och var känt som medicinskt universalmiddel av egyptier, assyrier, greker, romare m. fl. antika folk. Man ordinerade opium såväl mot oro, smärta, diarré och hosta, där det bevisligen har effekt, som mot ormbett, astma, epilepsi och flera andra åkommor, där effekten torde varit mer tveksam. Först på 1500-talet, i samband med att bruket att röka tobak spreds, blev man medveten om att opium även kunde användas som njutningsmedel och på 1600-talet kom de första rapporterna om opiumrökning som socialt problem i Kina. I början av 1800-talet lyckades man isolera den viktigaste alkaloiden i opium, morfin. Uppfinningen av injektionssprutan i mitten av seklet banade så väg för en ny typ av missbruk – injektionsmissbruken. Efter hand utvecklade man flera syntetiska opioider avsedda främst för behandling av svåra smärttillstånd.

Heroin, diacetylmorfin, den "heroiska" drogen, lanserades 1897 av läkemedelsföretaget Bayer som ett effektivt och icke beroendeframkallande (!) alternativ till morfin. Ganska snart fick man dock revidera uppfattningen om medlets beroendepotential och i dag är heroin totalförbjudet i de flesta länder.

Under 1800-talet och första hälften av 1900-talet var morfin/heroinmissbruk inte särskilt utbrett.

Efter andra världskriget tog heroinmissbruken fart

Morfinisterna bestod till stor del av personer som utvecklat ett iatrogen missbruk efter svåra smärttillstånd eller av medicinalpersonal, som i sitt yrke hade tillgång till preparatet. Efter andra världskri-

get tog emellertid missbruken av främst heroin ordentlig fart i USA och snart därefter i Europa. I Sverige fick vi problem med illegalt opioidmissbruk omkring 1970, då morfinbas, ett orent morfinpreparat, började cirkulera på marknaden och injicerades av narkomanerna. Omkring 1975 hade morfinbas helt ersatts av det mer potenta heroinet och sedan dess har missbrukets omfattning hela tiden ökat, fränsett en viss stagnation på 80-talet.

Ett problem under de senaste tio åren är den alltmer utbredda metoden att röka heroin. I synnerhet bland mycket unga missbrukare hyser man den missuppfattningen att detta skulle vara en relativt harmlös form av berusning och inte någon narkomani. Förvisso utsätter det inte missbrukaren för samma livsfara som injektionsmissbruken, men beroendet och toleransen utvecklas ändå i samma omfattning, varför många rökheroinister till slut övergår till att injicera.

Av tradition har heroinmissbruken varit ojämnt spritt i vårt land. Flertalet heroinister återfinns fortfarande i Stockholmsregionen och i Öresundsregionen, men en spridning till tidigare relativt heroinfria områden pågår uppenbarligen. Inte minst har Göteborg, där fram till för tio år sedan heroin var ett nästan okänt missbruksproblem, drabbats av en mycket kraftig ökning av antalet heroinister. Att beräkna antalet heroinister i Sverige är svårt. Enligt det senaste försöket (MAX-projektet, 1998) uppgår antalet intravenösa heroinister till 2 933–4 440 och övriga heroinister (främst rökheroinister) till 2 500–3 333. Mörkertalet är dock stort och det

verkliga antalet är i dag sannolikt betydligt högre.

Egenskaper

Heroin (diacetylmorfin) är en semisyntetisk opioid, som lätt kan framställas ur naturligt morfin genom att tillföra två acetylgrupper till molekylens. Denna strukturförändring gör molekylens mer lipofil, varför den lättare passerar blod-hjärnbarriären och just detta förklarar varför heroin har en så snabb insättande effekt ("kick"). Heroin har dessutom kortare halveringstid än morfin (1–2 timmar mot 2–4 timmar), den smärtlindrande effekten kommer redan vid 3–5 mg medan det krävs 10 mg morfin och den letala dosen är 30–50 mg jämfört med 100–300 mg för morfin (tabell 1). Liksom för andra opioider utvecklas snabbt en påtaglig tolerans och kroniska heroinister kan ofta ta doser på 1–2 gram heroin dagligen, vilket alltså är letalt för en icke tolerant individ. I missbrukarledet är dock heroinet ofta mer eller mindre utblandat med andra substanser, varför missbrukaren sällan vet exakt hur starkt det aktuella heroinet är. Detta kan ge upphov till accidentella överdoser. Heroinet förekommer som ett pulver av vit eller brunaktig färg, beroende på graden av förorening.

Sedan mitten av 1970-talet vet man att heroin, liksom andra opioider, utövar sin verkan genom att stimulera hjärnans opioidreceptorer, främst μ -receptorerna. Detta påverkar i sin tur det mesolimbiska dopaminsystemet (hjärnans belöningsystem) och leder till frisättning av dopamin prefrontalt, vilket ger upphov till den eufori och lustkänsla, som missbrukaren eftersträvar.

Effekter och diagnostik

En heroininjektion, åtminstone hos den som ännu inte utvecklat alltför kraftig tolerans, åtföljs av vad missbrukarna kallar "kicken", en intensivt lustfylld upplevelse av närmast sexuell karaktär. Denna oerhört kraftiga stimulans kan sällan uppnås om man röker preparatet eller om man är mer tolerant. Alla heroinister upplever däremot den karaktäristiska eufori och lyckokän-

Tabell

	Heroin	Morfin	Metadon
<i>Smärtlindring</i>	3 - 5 mg	10 mg	10 mg
<i>Duration</i>	2 - 4 tim	4 - 6 tim	4 - 6 tim
<i>Halveringstid</i>	1 - 2 tim	2 - 4 tim	15 - 75 tim
<i>Letal dos</i>	30 - 50 mg	100 - 300 mg	60 - 100 mg

Jämförelse mellan de tre substanserna heroin, morfin och metadon.

lan, parad med en förnimmelse av att det "surrar" behagligt i hela kroppen; smärta och ångest försvinner också och man glömmer alla bekymmer. De heroinister som kommit upp i mycket höga doser upplever ofta ingen positiv effekt av drogen utan tvingas tillföra heroin nästan enbart för att undgå obehagliga abstinenssymtom. Den initiala eufori brukar vara cirka en halvtimme varefter följer ett par timmar av allmänt lugn och välbefinnande innan den begynnande abstinensen sätter in och det är dags för nästa heroindos. Det är under denna "normal"-period mellan påverkan och abstinens, som missbrukaren får jobba för att få tag på pengar och mer knark.

De yttre tecknen på heroinpåverkan är välkända: Små pupiller, torr och lite rosig hy, vakenhetssänkning, lugn andning, låg puls och lågt blodtryck. Därtill kommer sådana symtom som dämpning av tidigare smärtor, förstoppning och hostdämpning. Ibland upplever också missbrukaren klåda i hudkostymen och sitter och kliar sig förstrött. Abstinensen kännetecknas av en spegelbild av påverkan: stora pupiller, blek och svettig hy med gånshud (att genomlida abstinensen utan hjälp kallas också att ta en "cold turkey" eftersom huden ser ut som på en kall, nyplockad kalkon), dysfuri, ångest, smärtande muskelkramper, tandvärk, illamående och kräkningar, diarré, rinnande näsa och ögon, gäspningar, puls- och blodtrycksförhöjning, akatisi m.m.

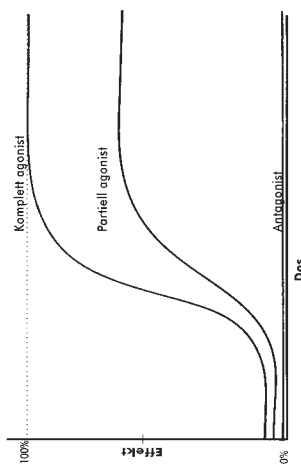
Vid överdos inträder andningsstillestånd och senare hjärtstillestånd. Tillståndet är livshotande om inte snabb behandling sätts in. Di-

agnosen är oftast lätt att ställa med hjälp av de små pupillerna, den torra hyn och den uttalade andningsförlamningen. Därtill finner man nästan alltid färsk stickmärken någonstans på kroppen.

Avgiftning och behandling av överdos

Heroinabstinens är ett ytterst obehagligt tillstånd, även om det mestadels inte är farligt, och hjälp att lindra abstinenssymtomen är oftast nödvändig om man skall lyckas avgifta missbrukaren. Vid abstinensbehandlingen utnyttjas två olika principer. Den första utgår från att abstinensen är ett noradrenergiskt syndrom. Genom att ge en α_2 -adrenerg agonist i form av Klomidin (Clonidine) lindrar man de vegetativa symtomen (svettningar, illamående, kräkningar, diarré m.m.), medan medlet inte har någon nämnvärd inverkan på de psykiska symtomen. Medlet bör därför reserveras för lindrigare abstinensbesvär. Klomidin är inte korstolerant med opioider och har ingen beroendepotential. Viss försiktighet måste dock iakttas med hänsyn till risken för kraftigt blodtrycksfall.

Den andra principen bygger på att man blockerar opioidreceptorerna med ett korstolerant preparat med längre verkningsstid än heroin och mindre benägenhet att ge eufori. Metadon var tidigare det mest populära medlet i denna grupp, men det används nu huvudsakligen i injektionsform till personer med så svåra kräkningar att de inte kan behålla peroral medicinering eller peroralt till gravida missbrukare och vissa svårt nedgångna patienter, som behöver en mycket



Figur 5.16
BN 1/03

Figur Schematisk dos-responskurva för en partiell agonist jämförd med en agonist och en antagonist.

skonsam avgiftning. Nackdelen med metadon är bl. a. att patienterna blir alltför sederade. Som ersättning introducerades Dextropropoxifen (Doloxene, Dexofen m.fl.). Detta ger en hyfsat bra abstinenslindring och mindre av sedering men är inte lika effektivt som metadon och patienterna klagar mer över kvarstående abstinenssymtom under behandlingen. Det läkemedel som de flesta patienter tycks uppskatta mest vid abstinensbehandling är Buprenorfin (Subutex). Detta är en partiell agonist på μ -receptorn och ger en mycket god dämpning av symtomen samtidigt som biverkningarna är i det närmaste obefintliga.

Stundom behöver denna mer specifika abstinensbehandling kompletteras med sedativa/hypnotika, icke-opioida analgetika och medel mot diarré.

Det bör poängteras att behandling av heroinabstinens är en angelägenhet för specialister och att den bör ske i slutenvård. Behandling i öppen vård innebär en ständig risk för återfall och livsfarliga blandintoxikationer. De ovan nämnda preparaten ges alltid enligt schema med sjunkande dosering och behandlingstiden är sällan mer än 10–14 dagar.

Behandling av heroinöverdos skall i första hand ske inom den

medicinska intensivvården. Hjärtstillestånd får behandlas med hjärtmassage eller defibrillator. Andningsstilleståndet kräver först fria luftvägar varefter man ger en opioidantagonist i form av Naloxone (Narcanti). Detta kan med fördel först ges intravenöst för att prompt få igång andningsverksamheten och därefter intramuskulärt för att få förlängd effekt. Naloxone är nämligen mycket kortverkande och man riskerar alltid att effekten upphör medan patienten fortfarande har kvar tillräckligt mycket heroin i kroppen för att det skall ge förnyad andningsdepression. Patienten bör därför observeras minst sex timmar innan han får gå hem och bör ju under alla omständigheter övertalas till en tids inläggning för avgiftning. Om patienten tredskas och inte förstår allvaret i situationen kan tvångsvård enligt LVM behöva tillgripas akut.

Substitutionsbehandling

Metadonunderhållsbehandling introducerades i mitten av 1960-talet av Vincent Dole och Marie Nyswander i New York. Metoden gav snabbt sensationella resultat och redan 1966 infördes den i Sverige av Lars M. Gunne, som på Ulleråkers sjukhus startade det först metadonprogrammet utanför USA. Metoden att

ersätta ett beroendeframkallande preparat med ett annat blev snabbt kontroversiell och gav upphov till en omfattande ideologisk debatt under 70-talet, vilket ledde till att Uppsalaprogrammet under drygt fyra år var stängt för nyintagning av patienter. Efter noggrann utvärdering av Socialstyrelsen öppnade programmet igen 1984. Uppsalaprogrammet var länge nationellt, men i anslutning till den uppblåsande HIV-epidemin insåg många att metadonbehandling var en viktig åtgärd för att minska såväl injektionsmissbruk som prostitution och därmed begränsa smittspridningen. Detta ledde till att man ökade möjligheterna att få denna behandling och nya metadonprogram tillkom i Stockholm (1986), Lund (1990) och Malmö (1992). Metadonbehandling är nu av de flesta en erkänd behandlingsmetod vid heroinberoende och de ideologiska övertonerna har blivit allt mer diskreta med åren.

Metoden bygger på att opioidreceptorerna blockeras av ett korstolerant preparat (Metadon), som har långsammare insättande effekt och därmed inte ger någon kick eller eufori. Den biologiska tillgängligheten per os är också mycket god, varför Metadon ges som en dricklösning. Vidare är halveringstiden mycket lång, varför preparatet mestadels kan doseras en gång per dygn (*tabell*). Intressant är att Dole, Nyswander och Gunne började med metadonbehandling flera år innan man kände till något om hjärnans opioidreceptorer. Blockeringen av dessa receptorer innebär att heroin får en upphävd eller mycket dålig effekt, samtidigt som suget efter drogen försvinner och tillika incitamentet för missbrukaren att ta mer heroin. Energin kan i stället inriktas på rehabiliteringsåtgärder som inte behöver saboteras av ständiga återfall. Behandlingen regleras av föreskrifter utgivna av Socialstyrelsen. Av dessa framgår att den blivande metadonpatienten måste uppfylla ett antal inklusionskriterier och att behandlingen skall ske i samråd med socialtjänsten. De nuvarande metadonföreskrifterna är för närvarande föremål för revision.

Om patienten bedöms lämplig

för metadonbehandling avgiftas han från alla missbrukspreparat, varefter metadon sätts in i stigande dosering upp till lämplig dos, vilken bestäms av serumkoncentrationen av metadon. De flesta patienter har i dag doser som varierar mellan 80 och 120 mg med variationer från 40 upp till över 200 mg.

När patienten väl är inställd på rätt dos är han ändå underkastad noggrann kontroll med urinprover, doshämtningar, täta kontakter med kontaktperson m.m. Denna ofrihet medför bl.a. problem när man vill resa utomlands, krångel med doshämtning om man har ett arbete m.m. Av den anledningen vill många patienter på sikt avsluta behandlingen, men erfarenheten visar att ganska få kan göra detta utan att återfå suget efter heroin och därmed återfalla. Däremot leder olika former av misskötsamhet (allvarlig kriminalitet, hejdlöst blandmissbruk, hot och våld, narkotikaförsäljning m.m.) till ofrivillig utskrivning från behandlingen. Detta är alltid ett svårt beslut att fatta eftersom dödligheten, som under metadonbehandling sjunker till nästan normala nivåer, återgår till samma överdödlighet som hos obehandlade patienter.

Metadonunderhållsbehandling är en av de samhällsekonomiskt mest lönsamma behandlingsmetoder som finns mot något som helst sjukdomstillstånd. Studier från hela världen visar på en drastiskt minskad somatisk och psykisk sjuklighet, mortalitet, prostitution och kriminalitet, samtidigt som patienterna i stor utsträckning återfår förmågan till arbete och studier. I USA har man beräknat att av varje satsad dollar i metadonunderhållsbehandling får samhället tillbaka åtta dollar i andra vinster. Även de patienter som är alltför märkta av sitt hårda liv för att kunna fungera optimalt, får en så mycket drägligare situation att de inte längre behöver ligga samhället till last. 20–25% av patienterna fortsätter dock att ha problem med missbruk, kriminalitet och annat. Dessa försöker man hjälpa att komma över problemen på olika sätt, men ibland blir resultatet tyvärr utskrivning.

Om behandlingen fungerar väl

kan patienterna rehabiliteras till ett i stort sett normalt socialt liv och flera har arbete, körkort och bil. Några har bildat familj och skaffat barn. Att föda barn under metadonbehandling är fullt möjligt, men kräver insatser av på området kunzig obstetrikern.

Naturligtvis har metadon också vissa biverkningar. Den vanligaste är obstipation följt av besvärande svettningar. Vissa patienter får en kraftig viktökning och en del samlar på sig vätska och blir ödematösa. Några klagar också på att de känner sig emotionellt avtrubbade av metadonet och vissa manliga patienter får potensproblem (där Viagra har visat sig ha mycket god effekt). För de flesta är biverkningarna dock uthärdliga.

Metadon är nu inte det allenarådande preparatet för substitutionsbehandling. Redan strax efter metadon introducerades LAAM (levo-alpha-acetyl-metadol) som ett likvärdigt preparat. Det används en hel del i USA och kännetecknas av en ännu mycket längre halveringstid, varför det räcker att ta det två till tre gånger i veckan. I Sverige är det inte registrerat och dessutom av mindre intresse eftersom vi, till skillnad från i USA, tillåter patienterna att, om de är välfungerande, ta hem sitt metadon.

Det senaste tillskottet i behandlingsarsenalen är Buprenorfin (Subutex), som alltså är en partiell agonist. Detta innebär att opioidreceptorerna effektivt blockeras av ett medel som inte ger effekt fullt ut och därmed får man inte mer än cirka 50% effekt hur stor dos som än tillförs (*se figur*). Detta medför också att Buprenorfin, till skillnad från metadon, är i det närmaste omöjligt att överdosera – förutsatt att det distribueras på rätt sätt, nämligen sublingualt. Vid injektion kan däremot oförutsedda effekter uppstå. Det är därför viktigt att intagandet av tablettorna övervakas noggrant. Förhållandet att effekten aldrig överstiger en viss nivå ger också möjlighet att bygga upp ett "förråd" av Buprenorfin och att ta tablettorna bara varannan till var tredje dag. Behandling med Buprenorfin är inte som metadon reglerat i författning, men riktlinjer för be-

handlingen kommer eventuellt att integreras med de tilltänkta nya metadonföreskrifterna.

Substitutionsbehandling med en ren antagonist (Naltrexone, Revia) har också försökts. Eftersom detta effektivt blockerar effekten av heroin, men inte har någon egen effekt och därmed inte tar bort suget, riskerar man att få dålig compliance från patienter, som hela tiden längtar efter heroin. Hos unga heroinister, som ännu inte utvecklat något beroende, kan metoden eventuellt övervägas. Den tillämpas dock ännu inte i Sverige.

Framtida utveckling

Som inledningsvis nämndes blir heroinmissbruket i Sverige alltmer utbredd och sprider sig allt längre ner i åldrarna. Samtidigt drabbas även det medicinska omhändertagandet av narkomaner av den pågående vårdkrisen. Medan missbrukarna bara blir fler och fler minskar antalet vårdplatser på grund av brist på pengar och personal. Metadonprogrammen har orimligt långa väntetider och patienter dör i väntan på behandling. Ett från flera håll framfört önskemål är att staten tar ett större ansvar, inte minst för den bevisligen effektiva och livräddande substitutionsbehandlingen.

Referenser

Referenser kan erhållas efter förfrågan till redaktionen. Detta gäller samtliga originalartiklar i detta specialnummer.

*Parkinsonsymposium***Från diagnos till behandling**

Av Jan-Edvin Olsson

Till det 1:a skandinaviska mötet "Från Diagnos till Behandling av Parkinsons sjukdom" i Oslo den 20-21 april 2001 hade cirka 200 neurologer och geriatriker kommit från de skandinaviska länderna. Mötet sponsrades av Orion Pharma, som hade inbjudit flera talare från England och de skandinaviska länderna.

En av huvudtalarna var professor *David J. Brooks* från Hammersmith Hospital, London, UK. Han är mest känd för sina omfattande studier med PET-metodik på patienter med Parkinsons sjukdom, där han tidigare kunnat identifiera benigna grupper av sjukdomen, som kan lämpa sig för exempelvis långtidsbehandling med dopamin(DA)-agonister i monoterapi. Även vid detta möte höll han ett föredrag om PET-studier av den presynaptiska terminalfunktionen, mätt med 18F-dopa, där han dels studerat friska släktingar till PS-patienter som har "parkin"-genen och funnit en dopaminerg dysfunktion hos 25%, dels studier av progress hos PS-patienter. Han fann där att de, som bar på "parkin"-genen visserligen hade en lägre basnivå av den dopaminerga funktionen, men progresshastigheten var också långsammare. Han kunde också beskriva skillnader mellan PS där tremor var det vanligaste symtomet jämfört med bradykinesi och rigiditetsdominerade former, som hade mest putaminala förändringar. Hos tremorpatienterna har han funnit förändringar av serotonin med en 20%-ig förlust av serotonin-HT1a-bindning i mediala raphe kärnan. Till detta kan då läggas den benägenhet för depression som finns hos flera PS-patienter.

Professor Brooks redovisade också några kliniska resultat med entacapone (Comtess). Han hade hos

egna patienter bl.a. noterat att kombination av Comtess med "slow release"(SR) beredning av L-dopa som i Sinemet SR gav en 20%-ig ökning av "on" tid. Detta kan förklaras med att COMT-hämmaren får mer tid att påverka L-dopaupptaget eftersom en SR beredning gör att L-dopa finns kvar längre tid i tarmen. Detta är en intressant nyhet eftersom man tidigare sagt att COMT-hämmarna skall kombineras med standardberedningar av L-dopa för att ge ett snabbare och

Kan serotonin-förlusten kopplas till tremor- och depressionsbenägenhet?

jämnare upptag och förhindra en koncentration av omsatt dopamin till kvällen och natten.

Två nya studier

Från UK kunde David Brooks också redovisa resultaten från 2 nya studier, "CELOMEN" och "The UK-Irish Study", med entacapone och levodopa till drygt 600 patienter, varav mer än 160 s.k. "icke-fluktuerare". Därmed skiljer sig dessa studier från tidigare, "NOMECOMT" och "SEESAW", där man lagt till entacapone när PS-patienten upp-

visat tecken till fluktuation. Gränsen har dock delvis varit artificiell, eftersom man definitionsmässigt sagt att "wearing off" eller "dosglapp" föreligger när patienten går från 4 dostillfällen av L-dopa till 5 eller fler. I de aktuella studierna definierades "icke-fluktuerare" som patienter med ingen eller mindre än 4,5 timmars "off" under 3 på varandra följande dagar. Den andra gruppen, "fluktuerare", hade mer tydliga svängningar mellan "on" och "off" redovisade i dagböcker. Patienterna följdes med UPDRS-mätning av totalpoäng (Unified Parkinson Disease Rating Scale) och separat mätning av del II, som subjektivt registrerar ADL (Activity of Daily Living) och del III som mer objektivt registrerar motorisk färdighet samt daglig mängd L-dopa och dostillfällen.

I "The UK-Irish Study" deltog 300 PS patienter, varav 172 "fluktuerare" och 128 "icke-fluktuerare", där cirka 2/3 randomiserades till L-dopa + entacapone och cirka 1/3 till L-dopa + placebo. Cirka 2/3 var män i åldern 66 år och med i genomsnitt cirka 6 års sjukdom. Alla hade L-dopa behandling med i snitt drygt 600 mg/dygn, cirka 25% hade även selegilin (Eldepryl) och drygt 20% en DA-agonist. Fluktuerande patienter ökade signifikant sin "on" tid och bägge grupperna kunde minska L-dopa behovet, där knappt 50% stod på SR-beredning från början. Efter 6 månader hade också bägge grupperna en signifikant förbättring av UPDRS totalscore och motorisk funktion, medan endast "fluktuerande" patienter hade en signifikant förbättring av ADL-funktionen. ADL-funktionen förbättrades dock i bägge studierna

Forts nästa sida

Från diagnos till behandling

Forts från föregående sida

och hos alla patienter med kombinationsbehandling och särskilt de som hade en ADL-score över 10.

Patienterna tolererade kombinationsbehandlingen väl och endast 1-2% fick avbryta, vanligen p.g.a. magbesvär och diarré. I övrigt var dopaminerga bieffekter vanligast, ex. illamående och hallucinationer samt en något ökad dyskinesifrekvens. Detta kan man dock i allmänhet komma till rätta med genom att sänka L-dopadosen. Möjligen blir den s.k. "Kontinuerliga Dopaminerga Stimuleringen" bättre om COMT-hämmaren kombineras med SR-beredningar av L-dopa. Ytterligare farmakodynamiska studier behövs för att belysa detta. I dagsläget finns endast enstaka fallbeskrivningar av plasmahalter av L-dopa från F. Stocchi i Rom och Dag Nyholm i Uppsala med delvis motstridiga resultat och utförda på patienter som kombinerat entacapone med standardberedningar av L-dopa. Det är därför för tidigt att generellt rekommendera kombination av COMT-hämmare med "slow release"-beredningar, men teoretiskt bör den dopaminerga stimuleringen bli mer kontinuerlig på detta sätt.

Den totala bilden av de två presenterade studierna samt klinisk erfarenhet tyder dock på att det inte finns några avgörande skillnader mellan s.k. "fluktuerare" och "icke-fluktuerare" utan gränserna är flytande när de första tecknen på "dosglapp" uppträder. Därför kan vinsten av tidig kombination mellan L-dopa, möjligen som en SR-beredning och i kombination med COMT-hämning, ligga i en standardiserad tillförsel av ännu mindre doser L-dopa än idag och redan hos "de novo" patienter för att åstadkomma en så jämn och kontinuerlig dopaminerg stimulering som möjligt. □

1st Scandinavian Orion Pharma Sponsored Parkinson Disease Meeting. Oslo, april 20-21 2001

Mentala symtoms betydelse för anhöriga

Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Tandberg E. Mental symptoms in Parkinson's Disease are important contributors to caregiver distress. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 1999;14:866-74

Avsikten var att undersöka emotionella och sociala påfrestningar för den som tar hand om patienter med Parkinsons sjukdom och undersöka vilken betydelse de motoriska respektive de mentala symtomen hos den parkinsonsjuke har för vårdarens situation. Designen var en populationsbaserad studie som utnyttjade frågeformulär med egenrapportering för att skatta vårdarens påfrestningar och skattningsskalar för att bedöma patientens symtom. Populationen utgjordes av personer i kontakt med neurologi och psykiatrisk äldreomsorg i Stavanger, Norge. Studiepopulationen utgjordes av anhöriga till 94 hemmaboende patienter med Parkinsons sjukdom. Som kontrollgrupper användes dels patienter med diabetes mellitus, dels friska äldre. Sociala och emotionella påfrestningar hos vårdgivaren, inkluderande mätningar med Relative Stress Scale, Beck Depression Inventory och General Health Questionnaire, utgjorde utfallsmåtten.

Resultaten visade att anhöriga (caregiver), speciellt hustrur, uppvissade allvarligare depression, och mer trötthet, ledsnad, och mindre livstillfredsställelse jämfört med friska äldre kontroller. Lineär regressionsanalys visade att faktorerna hos patienten som gav mest påfrestning för anhöriga var depression, funktionell och kognitiv nedsättning, agitation, vanföreställningar och avvikande beteende.

För den anhörige innebär det stora emotionella och sociala påfrestningar att ta hand om en parkinsonsjuk, vilket understryker vikten att också intressera sig för den anhöriges behov. Mentala symtom var den mest påfallande prediktorn att framkalla påfrestningar för den anhörige. Att identifiera och behandla sådana symtom hos den sjuke kan bidra till att minska stressen för den anhörige.

KOMMENTAR

Artikeln tar upp svårigheter ur den anhöriges synvinkel och undersökningen visar att mentala symtom är en viktig del i svårigheterna när en familj drabbas av Parkinsons sjukdom. Samma författare har också visat hur vanligt det är med mentala symtom hos parkinsonsjuka. *Se också referat nästa sida.*

Det framgår att de anhörigas situation kan vara svår, och i många fall lika svår som för andra med en kronisk sjukdom. Det som bidrar till de största påfrestningarna för anhöriga tycks vara det som också påverkar patienten mest, nämligen depression och ångest. Fysiska svårigheter verkar vara lättare att tackla. Det tycks också vara så att med adekvat och bättre stöd till anhöriga, kan patienten bo hemma läng-

re, och man jämför med situationen för anhöriga till dementa. Den anhörige som bor tillsammans med den sjuke drabbas mest, naturligt nog, men även andra släktingar berörs (döttrar och söner).

Från praktisk klinisk utgångspunkt blir det alltså viktigt att inte bara beakta patientens tillstånd, utan även den anhöriges situation, för att få ett bra behandlingsresultat. Detta känner nog de flesta parkinsondoktorer till, men är vården organiserad så att man kan tillgodose de anhörigas behov?

jew

Neuropsykiatriska störningar hos Parkinsonpatienter

Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, Cummings JL. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:492-6

Kognitiva och emotionella störningar är vanliga vid Parkinsons sjukdom. De flesta tidigare undersökningar av psykopatologi vid Parkinsons sjukdom har fokuserat på en enskilda psykiatrisk diagnos eller ett enskilda tillstånd. Avsikten med föreliggande studie var att beskriva omfånget av neuropsykiatriska störningar hos en representativ grupp parkinsonpatienter. Gruppen bestod av 139 patienter och utgjorde 93% av de patienter som ingick i en epidemiologisk studie i Rogaland, Norge, och som hade överlevt 4 år efter den första undersökningen. Diagnosen Parkinsons sjukdom baserades på publicerade kriterier. Neuropsykiatriska symtom skattades med hjälp av *neuropsychiatric inventory* (NPI), en strukturerad intervju riktad till patientens vårdare (caregiver), och som skattar frekvens och intensitet av 10 psykiatriska symtom under den senaste månaden.

Minst ett psykiatriskt symtom rapporterades hos 61% av patienterna. Det vanligaste var depression (38%) och hallucinationer (27%), och de ovanligaste var eufori eller disinhibition. De högsta intensiteten rapporterades för depression, apati och hallucinationer. Faktoranalys visade att hallucinationer, illusioner och irritabilitet hörde samman, och ångest-oro och apati tillhörde en annan faktor. Psykiatriska symtom var vanligare bland patienter som levde på sjukhem jämfört med dem som levde i eget hem, och samvarierade med sjukdomsgrad och kognitiv svikt, men inte med ålder eller sjukdomsduration. Man fann heller inget samband med sidolokalisation av Parkinsons sjukdom. Studien betonar betydelsen av psykiatriska symtom vid parkinsons sjukdom. Den behandlande läkaren behöver fokusera också på de emotionella och kognitiva störningarna vid Parkinsons sjukdom och inte bara de motoriska.

KOMMENTAR

De 10 symtomen var illusioner, hallucinationer, motorisk oro (agitation), depression, ångest (anxiety), eufori, apati, disinhibition, irritabilitet, och avvikande beteende (aberrant motor behaviour). Av de 139 patienterna bodde 36 på sjukhem; 39% hade inga neuropsykiatriska symtom, 16% hade ett symtom, 20% hade 2 symtom och 25% hade 3 eller flera symtom. Problem fanns hos majoriteten av patienterna, och många hade fler än ett symtom.

Trots att psykiska symtom är vanliga vid Parkinsons sjukdom, och kan utgöra mycket stora problem vid avancerad sjukdom, ägnas förvånansvärt litet vetenskapligt intresse åt detta område. På senare år har ett ökat intresse dock kunnat

noteras. Depression har uppmärksammas som ett av de tillstånd som kanske mest av alla nedsätter livskvaliteten hos parkinsonpatienten.

Med ökat intresse följer också ökad insikt om att konventionella instrument som mäter symtom hos i övrigt friska (dvs. inte hjärnskadade) personer, inte passar för parkinsonsjuka. Man behöver instrument anpassade för Parkinsons sjukdom. Inte förvånande finner man att psykiska problem är vanligare vid avancerad sjukdom och vid demens, samt att personer som bor på sjukhem har mer problem än andra. Ofta är det just de psykiska symtomen som gör det omöjligt att bo kvar hemma.

Det som kanske kan vara överraskande är den höga siffran, 61% av parkinsonpatienterna har minst

ett påfallande psykiatriskt symtom, i en representativ grupp patienter. Sjukdomsdurationen i denna grupp var 12,6 år, medelåldern 74,4 år, 36% var dementa. De dementa var betydligt äldre än övriga. Uppmärksamhet och behandling av depression hos parkinsonsjuka är alltså viktigt, men även den svåra konsten att behandla hallucinationer, förvirring, oro och ångest. Moderna parkinsonmediciner ger ju stora möjligheter att behandla grundsymtomen, men bidrar samtidigt till att risken för psykiska biverkningar har ökat.

Moderna medel mot depression och psykoser har gjort det möjligt att behandla även dessa tillstånd. Den medikamentella behandlingen kan på så sätt bli mycket invecklad och kräva fingertoppskänsla.

jew

Vagusstimulering – VNS

Parker APJ, Polkey CE, Binnie CD, Madigan C, Ferrie CF, Robinson RO. Vagal nerve stimulation in epileptic encephalopathies. *Pediatrics* 1999; 103:778–82.

Lundgren J, Åkarm P, Blennow G, Strömböad LG, Wallstedt L. Vagus nerve stimulation in 16 children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 809–13.

Silander H C:son, Runnerstam M, Ben-menachem E. Use of vagus nerve stimulation in patients with Baltic myoclonus epilepsy (PME1). *Epilepsi* 2000; 41 (suppl 7):226

Både det engelska och det svenska materialet omfattar 16 barn och ungdomar i jämförbara åldrar med terapiresistent epilepsi. De engelska barnen hade diagnoserna Lennox-Gastaut syndrom (10), svår infantil myoklonus epilepsi, SMEI (4) eller myoklon-astatisk epilepsi (2). I den svenska gruppen hade 8 generaliserad och 8 partiell epilepsi. Totalt ingick 4 barn med Lennox-Gastaut syndrom, 1 med SMEI (1), 3 med primärt generaliserad epilepsi och 1 hade en oklassificerbar form med drop-attacker. Resultaten av den engelska studien redovisas efter 1 år och i ett addendum efter 2 år och av den svenska studien efter knappt ett år. De två svenska patienterna med Unverricht-Lundborgs sjukdom var vuxna med epilepsidebut i barndomen.

I den engelska studien hade 4 (27%) >50% minskat antal anfall och 2 >50% ökning av anfall. Efter 2 år var resultaten bättre och 40% hade >50% anfallsminskning och ingen av dem som förbättrats första året hade försämrats under det andra. 6 svenska barn hade >50% anfallsreduktion och en blev helt anfallsfri. De två vuxna patienterna med myoklonusepilepsi fick en dramatiska förbättring av myoklonus och ataxi. Livskvaliteten förbättrades betydligt för patienterna i de tre studierna.

KOMMENTAR

De tre studierna redovisar ganska heterogena material av patienter behandlade med likartad metodik. Man skall vara medveten om att

epilepsin i samtliga fall varit mycket handikappande och omöjlig att få under acceptabel kontroll trots ofta fleråriga behandlingsförsök med den tillgängliga repertoaren av anti epileptika. Förbättringarna

kan te sig begränsade, men är i själva verket påtagliga både för epilepsi och livskvalitet i en betydande grupp barn.

VNS (vagusnervstimulering) är nu på flera epilepsicentra en etablerad behandlingsform för svårbehandlad epilepsi hos barn som utredes för epilepsikirurgisk operation, men där man av olika anledningar inte kan operera. Behandlingen har också en överraskande god effekt vid progressiv myoklonusepilepsi, vilket är en tacksam nyhet för en grupp svårt funktionshindrade unga patienter. Man skall också notera de positiva effekterna på livskvalitet. VNS är ingen undermetod, den kan leda till anfallsökning hos enstaka, den innebär operation och behov av kontinuerlig teknisk support och kontroll men är trots detta ett värdefullt behandlingsalternativ.

Det pågår en svensk prospektiv studie och vi kan hoppas att dess resultat ger oss en bättre ledning i att selektera patienter med gynnsam behandlingsprognos med VNS, men hittills kan ingen särskild grupp urskiljas.

mk

Svår myoklonusepilepsi

Benlounis A, Nabbour R, Feingold J, Parmeggiani A, Guerrini R, Kaminska A, Dulac O. Genetic predisposition to severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2001; 42:204–9

Svår myoklonusepilepsi (SMEI) är definierad i ILAE:s klassifikation av epilepsier. Den kännetecknas av anfallsdebut under första året med feberkramper, senare myoklona och partiella anfall. EEG visar generaliserad epileptiform aktivitet, polyspikes och ofta fokala drag. Den normala psykomotoriska utvecklingen bryts och barnen blir oftast också ataktiska. Nu undersökte man om epilepsi eller feberkramper fanns hos föräldrar och syskon till fyra grupper barn: SMEI (65 barn), enkla feberkramper (57 barn), absensepilepsi (67 barn) och åldersmatchade barn utan neurologisk problematik, som hade sökt barnsjukvård av annan anledning (64 barn). I grupperna med SMEI och enkla feberkramper men inte i gruppen med absensepilepsi var feberkramper hos släktingar signifikant vanligare än hos kontrollerna. I gruppen med SMEI, men inte i de andra två grupperna, var det signifikant vanligare med epilepsi hos släktingar än hos kontrollerna.

Man sammanfattar att SMEI tycks vara en "malign" form av idiopatisk generaliserad epilepsi som har ett genetiskt samband med enkla feberkramper och andra generaliserade epilepsiformer.

Det är nu åter comme il faut att ta upp frågan om epilepsi och ärftlighet. Den nya genetiken gör det förhoppningsvis mycket lättare att komma förbi gamla fördomsspärrar. Alla bär vi ju på flera sjukdomsanlag för olika tillstånd. Några ovanliga epilepsiformer har kopplats till genlokus (*nyföddhetskramp*, *genetiskt heterogent*) och genprodukten har identifierats i några fall (*autosomal nokturn frontallobeepilepsi*, *ADNFLE- kolinerger receptor*, *Unverricht-Lundborgs sjukdom – cystatin B*). Här kommer nu stöd för att enkla feberkramper och den svåra SMEI kan ha en familjär, genetisk predisposition. Studien är ett resultat av att stora franska och italienska epilepsicentra kunnat samla ihop stora och välundersökta patientmaterial.

mk

Mannen bakom syndromet**Karl-Axel Ekbohm**

av Karl Ekbohm

Min far Karl-Axel Ekbohm föddes i Göteborg. Han fick sin grundläggande medicinska utbildning på Karolinska Institutet och sitt första neurologiska förordnande i mitten av 1930-talet på Sahlgrenska sjukhuset hos Gotthard Söderbergh, på sin tid den främste kliniske neurologen i vårt land. Efter vikariat i psykiatri kom Karl-Axel Ekbohm som underläkare till neurologiska kliniken på Serafimerlasarettet i Stockholm.

Under tjänstgöring på polikliniken intresserade han sig bl.a. för patienter med domningar och smärtor och tyckte sig finna att en del patienter som klagade över oro i benen blev bättre när de försöksvis behandlades med kärllvidgande medel. Han började observera dessa besvär mer ingående och lyckades så småningom isolera en dittills praktiskt taget okänd men mycket vanlig sjukdom, som kännetecknades av oro och "krypningar" djupt inne i benen. Krypningarna uppträdde när benen var i vila, de lindrades av rörelser och var värst på kvällarna och nätterna. Neurologiskt status visade intet patologiskt. Han föreslog att sjukdomen skulle kallas "Restless legs" och kunde i sin avhandling från 1945 beskriva 34 svåra och 120 lätta fall. För detta avhandlingsarbete erhöll Karl-Axel Ekbohm Lennmalms pris av Svenska Läkaresällskapet.

Restless legs

Restless legs är en viktig sjukdom att känna till; den stör sömnen och kan i svåra fall vara helt invalidiserande. Dessbättre finns det idag effektiv behandling. Jag skall här kort

redogöra för symtom och behandling vid restless legs.

Krypningarna kommer när patienten är i vila och framkallar ett oemotståndligt behov att röra på benen, vilket lindrar. Många patienter har därför svårt att sitta stilla på bio, teater, framför TV eller liknande. Krypningarna lokaliseras till underbenen, mellan knäna och vristerna, men ibland sitter de också i låren, någon gång i fötterna eller i armarna. En del patienter har värk i stället för krypningar medan andra har både värk och krypningar. Vad som plågar mest är dock de nattliga besvären. Krypningarna kommer vanligen en kort stund efter sänggåendet och hindrar sömnen. Patienterna ligger och sparkar eller går upp ur sängen. Svårt drabbade patienter får

bara en eller annan timmes sömn per natt, vilket självfallet ger upphov till svår trötthet under dagen. I flera artiklar diskuterade Karl-Axel Ekbohm restless legs visavi parestesier av skilda slag, akatisi och växtvärk hos barn. Restless legs befanns vara särskilt vanliga under graviditet och upptäcktes också hos några blodgivare. Krypningarna som manifestation av järnbrist var i några fall t.o.m. en tidig manifestation av cancer.

Mannen bakom diagnosen Restless legs

ORION PHARMA NEUROLOGI har i anslutning till vår omslagspresentation bett professor Karl-Axel Ekbohm om en något utförligare bild av sin fader.

Redan på 1950-talet noterade Nils-Brage Nordlander att restless legs inte sällan associeras med järnbrist. Sideropeni är ett vanligt men långt ifrån konstant fynd vid restless legs och omvänt är restless legs ett ganska vanligt symtom vid sideropeni. Brist på folsyra eller vitaminbrist (B 12) kan också vara orsak till restless legs. Ibland associeras restless legs med polyneuropati (diabetes mellitus, kronisk njursjukdom med urämi) och man talar då om en sekundär form av restless legs. Blodprover bör därför tas för att utesluta bakomliggande grundsjukdom. Restless legs är överrepresenterat vid Parkinsons sjukdom, och effekten av dopaminerga läkemedel (se nedan) tyder på lokala, funktionella störningar i hjärnans basala delar som etiologiskt bidragande faktorer. Flertalet patienter har dock idiopatiskt uppträdande symtom, en form av s.k. primär restless legs. Av och till kan man hos dessa finna en positiv familjehistoria, och släkter där flera generationer är drabbade har beskrivits. Restless legs ägnas idag stort forskningsintresse inom fälten "sleep disorders" och "movement disorders". Polysomnografi har visat att många patienter har repetitiva muskelryckningar i benen under sömn, s.k. periodic limb movements vilket har intresse både från diagnostisk, patofysiologisk och terapeutisk synpunkt.

Behandling

Om järnbrist föreligger skall självfallet behandlingen inriktas mot den bakomliggande grundsjukdomen. I mitten av 1980-talet introducerades levodopa med dekarboxylas-hämmare vid behandling av restless legs av Christian von Scheele. Medlets goda effekter har varit ett ytterligare indicium på att restless legs har centralnervös bakgrund. Levodopa (Madopark, Sinemet) skall ges i små doser (helst inte mer än 200-300 mg per dag) och har en utomordentlig effekt, men tyvärr kan krypningarna efter en tids behandling öka i intensitet. Det är då frestande att höja doseringen vilket dock kan leda till att besvären kommer allt tidigare på dagen - en form av en ond cirkel. Detta fenomen kallas internationellt "augmentation" och många patienter kommer upp i stora dygnsdoser av levodopa, vilket är ett svårbehandlat tillstånd. På senare år har dopaminagonister av skilda slag prövats med gott resultat. De nyaste medlen är pramipexol (Sifrol, se Orion Pharma Neurologi nr. 2, 2000) och ropinirol (Requip) som i små doser har utmärkt effekt. Andra medel som rekommenderas är anti epileptika (karbamazepin, gabapentin, klonazepam). Opioider används av och till internationellt men mer sällan i vårt land p.g.a. risk för tablettberoende.

Restless Legs i Sverige, RLS, är en ideell patient- och anhörigförening som bildades för något år sedan. Information om RLS kan fås på nätet (www.restlesslegs.nu) med länkar till dess motsvarighet i U.S.A., "Restless Legs Foundation". Forskning i vårt land bedrivs bl.a. av överläkare Jan Ulfberg, Sömnlaboratoriet vid Avesta lasarett, som också nyligen kommit ut med en bok i ämnet ("Restless Legs - den okända folksjukdomen", Rafael Förlag).

Dermatozoenwahn

Under sidoutbildning i psykiatri beskrev Karl-Axel Ekbohm år 1938 ett kroniskt sensoriskt sjukdomstillstånd där patienterna var orubbligt övertygade om att de hade fått "smådjur" i huden med åtföljande

intensiv klåda - ett svårartat lidande. Alla patienterna var kvinnor i åldrarna 52 till 73 år. Sådana fall var tidigare kända av dermatologerna, som kallade tillståndet parasitofobi, men de hade inte närmare utrett sjukdomens psykiatriska aspekter. Psykiatrerna hade å andra sidan föga intresserat sig för sjukdomen ifråga. Min far betonade att parasitofobi inte är en korrekt benämning. Patienterna hade inte fobi för parasiter utan det som dominerade var att de var fast och envetet övertygade om att de hade "djur" i eller på huden. Den typiske patienten hade med sig en burk som bevismaterial till läkarbesöket med små "skadedjur", i själva verket småskräp som hudfragment, smutspartiklar, sandkorn, m.m. Kvinnorna utvecklade stor energi; de städade våningarna dagarna i ända och beställde cyanrökning. Det var gott om vägglöss i Stockholm vid denna tid, och cyanrökningar var vanliga. I uppsatsen gavs en klar beskrivning med psykiatrisk analys, var-

Kliande inbillade "djur"

vid konstaterades att idén om djuren uppträdde helt isolerat och att alla andra psykotiska drag hos patienterna saknades. Idén uppfattades ha karaktär av tankevillor som låg inom det möjligas område och min far ansåg att sjukdomen sannolikt uppkom av verkliga känsel-förnimmelser i huden men vilkas orsak vantolkades.

Sjukdomsförloppet är långvarigt och behandlingen svår. För patienterna är sjukdomen ett stort lidande och de kryssar ofta mellan många läkare eftersom de inte kan övertygas om att "djuren" är inbillade. En detaljerad beskrivning av tillståndet gavs av Annika Skott i hennes avhandling från 1978: "Delusions of infestation. Dermatozoenwahn - Ekbohm's Syndrome".

Annan klinisk neurologi

Karl-Axel Ekbohm företrädde en klinisk forskningsteknik hämtad från

den klassiska franska neurologin. Att ta upp en noggrann sjukhistoria och att kritiskt iaktta eventuella patologiska avvikelser i neurologstatus var det essentiella. År 1942 beskrev han ytterligare ett distinkt neurologiskt syndrom, nämligen en serie fall av recidiverande ansiktsförlamning, svullnad av läppar och ansikte samt fårad tunga (lingua plicata). Syndromet var vid denna tid så gott som helt okänt. Ett liknande fall hade beskrivits några år tidigare av den i förtid tyvärr bortgångne göteborgsneurologen Ernst Melkersson och för att hedra honom kallade min far tillståndet Melkerssons syndrom. Senare har namnet Curt Rosenthal (neurolog i Breslau) också knutits till detta syndrom.

Karl-Axel Ekbohm var den förste att beskriva periodiciteten av Hortons huvudvärk, det tillstånd som numera kallas episodisk cluster headache, och han introducerade ergotamintartrat oralt som anfallsprofylax vid detta tillstånd. Hans intresseområden kom också att präglade uppsalaneurologin och en rad principiellt viktiga artiklar om migrän och annan huvudvärk publicerades av Per Olov Lundberg, Per Olof Osterman och Carl-Einar Westerberg liksom av Sigfrid Blom, som upptäckte den exceptionellt goda effekten av karbamazepin (Tegretol) vid trigeminusneuralgi.

Karl-Axel Ekbohm hade många intressen vid sidan om neurologin: skönlitteratur, filateli, schack, tennis och inte minst 1900-talets historia. I sin installationsföreläsning kunde han konstatera att flera av vår tids förgrundsgestalter inom den internationella storpolitiken hade drabbats av neurologiska sjukdomar.

□

Konferenser

**American Epilepsy Society
55th Annual Meeting (AES)**
Philadelphia, USA, 30 nov–5 dec
2001
E-post: info@aesnet.org
Hemsida: www.aesnet.org

Third World Congress in
Neurological Rehabilitation
Venedig, Italien, 3–6 apr 2002
Info: Dr Paolo Tonin, Istituto D
Cura San Camillo, 20011
Alberoni, Venezia-Lido, Venice,
Italy. **E-post:** patonin@tin.it
Hemsida: www.aristea.com/
neuror rehab2002

**AAN American Academy of
Neurology 54th Annual
Meeting & Exhibit**
Denver, USA, 20–27 apr 2002
E-post: aan@aan.com
Hemsida: www.aan.com

**5th European Parkinson's
Disease Association
Conference**
Jerusalem, Israel, 21–24 apr
2002
E-post: liz@martlet.co.uk
Hemsida: www.ortra.com/
epda2002

The Social Brain
Inaugural Conference
Alexandria, Egypten, 24–27 april
2002
E-post: socialbrain@gbg.congrex.se
Hemsida: www.congrex.com/
socialbrain

**4th International Congress of
Neuropsychiatry**
Jerusalem, Israel, 28 apr–2 maj
2002
E-post: conventions@kenes.com
Hemsida: www.kenes.com

**11th Congress of the Associa-
tion of European Psychiatrists
(AEP)**
Stockholm, 4–8 maj 2002
E-post: amal@ics.dk

Hemsida: www.aep2002.org
**6th Congress of the European
Society for Clinical
Neuropharmacology (ESCNP)**
Budapest, Ungern, 14–18 maj
2002
E-post: vecsei@nepsy.szote.u-
szeged.hu
Hemsida: www.motesz.hu

**12th Annual Conference
Alzheimer Europe**
Maastricht, Nederl, 1–4 jun 2002
E-post: inform@mecc.nl
Hemsida: www.mecc.nl

**6th European Headache
Congress**
Istanbul, Turkiet, 17–22 juni 2002
E-post: flaptour@flaptour.com.tr
Hemsida: www.flaptour.com.tr

**RSA American Research
Society on Alcoholism (inkl.
ISBRA)**
San Francisco, USA, 29 jun–2 juli
2002
E-post: debbyrsa@bga.xom
Hemsida: www.rsa.am

**9th International Conference
on Alzheimers Disease and
Related Disorders**
Stockholm, 19–25 juli 2002
E-post: congrex@congrex.se
Hemsida: www2.congrex.com

**10th International Congress on
Neuromuscular Diseases
ICNMD**
Vancouver, Kanada, 7–12 juli
2002
E-post: congress@venuewest.com
Hemsida: www.venuewest.com

**16th Triennial International
Congress of the International
Commission on Alcohol,
Drugs and Traffic Safety**
Montreal, Kanada, aug 2002

**XIth World Congress of
Psychiatry**

Yokohama, Jap, 24–29 aug 2002
E-post: wpa_sec@c-
linkage.co.jp
Hemsida: c-linkage.co.jp/WPA

**40th Meeting International
Association of Forensic
Toxicologists**
Paris, Frankrike, 28–30 aug 2002
E-post: mdeveaux@easynet.fr
Hemsida: www.sfta.org/tiaft/
paris2002.htm

**5th International Congress of
Neuroendocrinology**
Bristol, England, 7–11 sep 2002
E-post: icn2002@endocrinology.org
Hemsida: www.bioscientifica.com/
icn2002.htm

**9th International Child
Neurology Congress**
Peking, Kina, 20–25 sep 2002
E-post: icnc@public3.bra.net.cn
Hemsida: www.ciccst.org.cn/
icnic2002

**Congress of Neurological
Surgeons (CNS)**
Philadelphia, USA, 21–26 sep
2002
Info: Congress of Neurological
Surgeons, Dana Brown, Marke-
ting Services, 22 South Washing-
ton Street, Park Ridge, IL 20068-
4287 USA. Fax: +1(847)692-
2589.

**5th European Congress of
Epileptology**
Sevilla, Spanien, 28 sep–2 okt
2002
E-post: viajes.tavora@unida.com

**5th European Congress on
Epileptology**
Madrid, Spanien, 6–10 okt 2002
E-post: congresos@munimadrid.es
Hemsida: www.epilepsymadrid2002.org

**ADI 2002 Alzheimers Disease
International 18th Annual
Conference**
Barcelona, Span, 22–26 okt 2002

E-post: adi@alz.co.uk
Hemsida: www.alz.co.uk
**5th Congress of the European
Federation of Neurological
Societies**
Wien, Österrrike, 26–30 okt 2002
E-post: headoffice@efns.org
Hemsida: www.efns.org

**The Movement Disorder
Society'2 7th International
Congress of Parkinson's
Disease and Movement
Disorders**
Miami, USA, 11–14 nov 2002
Info: The Movement Disorder
Society, 611 East Wells Street,
Milwaukee, WI 53202, USA. Fax:
414-276-2145

**American Epilepsy Society
56th Annual Meeting (AES)**
Seattle, USA, 6–11 dec 2002
E-post: info@aesnet.org
Hemsida: www.aesnet.org

**55th Annual Meeting American
Academy of Neurology**
Nashville, USA, 5–12 apr 2003
E-post: aan@aan.com
Hemsida: www.aan.com

**XXIst International Symposium
on Cerebral Blood Flow &
Metabolism**
Calgary, Canada, 29 juni–4 juli
2003
E-post: rmaltby@teleplusplanet.net
Hemsida: www.brain2003.org

**6th IBRO World Congress of
Neuroscience**
Prag, Tjeckien, 10–15 juli 2003
Hemsida: uemweb.biomed.cas.cz/
ibro2003.htm

**7th European Federation of
Neurological Societies (EFNS)**
Helsingfors, Finland, 30 aug–3
sep 2003
E-post: headoffice@efns.org

Fler tips på hemsidan
www.orionpharma.se



Medicinsk Service

Orion Pharma AB, Box 334, 192 30 Sollentuna
Telefon 08-623 64 40. Telefax 08-623 64 80.
Medicinsk service: 020-49 83 60

HEMSIDA: WWW.orionpharma.se - E-POST: info@orionpharma.se