

Farmakologiska möjligheter vid hjärnskadebehandling

Rätt läkemedelsval kan optimera rehabiliteringsinsatserna



JAN LEXELL, professor, överläkare rehabcentrum Lund-Orup, Universitetssjukhuset i Lund, jan.lexell@skane.se

MÅRTA LINDSTEDT, överläkare, rehabiliteringsmedicinska universitetssjukhuset, Huddinge-enheten, Stockholm

ANN SÖRBO, överläkare, rehabiliteringskliniken, Södra Älvsborgs sjukhus, Borås
CHRISTER TENGVAR, med dr, verksamhetschef, överläkare, rehabiliteringsmedicinska kliniken, Västerås närsjukhus, Centrallasarettet, Västerås

Förvärvade hjärnskador är en av de vanligaste orsakerna till livslångt funktionshinder. Varje år drabbas över 50 000 personer i Sverige av en hjärnskada, och behovet av akut vård och efterföljande rehabilitering är omfattande. Påverkan på kognitiva och intellektuella funktioner och förändringar i beteende och personlighet är vanligt efter en hjärnskada och kan få stora konsekvenser för den skadade och dennes anhöriga. För att skapa bästa möjliga förutsättningar för återgång till ett fungerande liv krävs ofta långvarig rehabilitering, utförd av ett team med bred kompetens.

Läkemedel som påverkar olika hjärnfunktioner har under det senaste decenniet fått en betydelsefull roll i rehabiliteringen [1-5]. Tidigt insatt behandling med rätt läkemedel kan påskynda förbättringen och göra personen mer mottaglig för andra rehabiliteringsinsatser, men aldrig ersätta en teambaserad, målinriktad interdisciplinär rehabilitering. Därför betonas vikten av att integrera läkemedelsbehandlingen i hjärnskaderehabiliteringen för att optimera behandlingseffekten. Det är också viktigt att känna till vilka läkemedel som bör undvikas för att inte försämra utfallet av rehabiliteringen. Mycket av vår kunskap kommer från rehabiliteringen efter traumatiska hjärnskador, men kunskapen går att tillämpa även vid andra typer av hjärnskador, till exempel stroke eller anoxi.

Beprövad erfarenhet men begränsad vetenskap

Det saknas till stor del vetenskapliga studier av användningen av läkemedel i hjärnskaderehabiliteringen. Detta beror bland annat på svårigheten i att mäta de biokemiska och kognitiva förändringarna efter en hjärnskada. Den spontana förbättringen gör det också svårt att objektivt utvärdera insatt läkemedelsbehandling och att genomföra randomiserade och kontrollerade studier på denna patientgrupp. Många läkemedel är kända för att kunna ge en nedsättning av kognitiva funktioner, och de anses även kunna störa den spontana återhämtningen.

Trots detta har en praktisk klinisk kunskap vuxit fram kring användningen av läkemedel inom hjärnskaderehabiliteringen. Under de senaste åren har flera randomiserade kontrollerade

»Påverkan på kognitiva och intellektuella funktioner och förändringar i beteende och personlighet är vanligt efter en hjärnskada och kan få stora konsekvenser för den skadade och dennes anhöriga.«

studier publicerats som ger stöd för den behandling man sedan flera år använt. Innan man överväger läkemedelsbehandling ska först annan medicinsk orsak till symtomen ha utslutits. I nästa steg utvärderas den pågående medicinska behandlingen. Vissa mediciner kan sättas ut, och de som påverkar förloppet negativt kan bytas. Först när detta är gjort sätts mediciner in som kan påverka hjärnskadesymtomen positivt.

I denna översiktsartikel ska vi belysa några vanliga symtom efter en hjärnskada och användningen av läkemedel i syfte att påverka dessa symtom.

Beteendestörningar

Beteendestörningar hör till de mest krävande symtomen. I ett tidigt skede efter en traumatisk hjärnskada kan man särskilja två principiella förändringar i beteendet. Det ena karakteriseras av hyperaktivitet, irritabilitet, agitation och aggressivitet, såväl fysiskt som verbalt, det andra av att personen är hypoaktiv, passiv, initiativlös och till synes ointresserad, i extremfallet närmast helt orörlig och tyst. Dessa två beteendevarianter kan avlösa varandra i tiden och medför inte bara svårigheter på kort sikt, utan kan även påverka återintegrationen i samhället på lång sikt.

Otillräcklig behandling under den tidiga rehabiliteringen kan öka risken för utveckling av mer långvarig psykosocial morbiditet. Orsaken till beteendestörningarna är ofta multifaktoriell. Hjärnskadans typ och lokalisation, miljöfaktorer, nutrition och sömn, pågående läkemedelsbehandling eller nyligen avslutad sådan (abstinens) liksom premorbida personlighetsdrag och ett missbruk kan spela in.

Utagerande beteende med agitation och aggressivitet är vanligt efter traumatiska hjärnskador och kan förekomma i upp till 70 procent av fallen [6]. Symtomen är en del i den posttraumatiska konfusion som vanligtvis förbättras parallellt med att den post-traumatiska amnesin viker. Psykos och mani efter traumatisk hjärnskada är däremot betydligt mer ovanligt [7]. I sällsynta fall kan posttraumatisk epilepsi förklara beteendestörningen. Neuroanatomiskt finns ett samband mellan utveckling

SAMMANFATTAT

En förvärvad hjärnskada påverkar kognitiva och intellektuella funktioner liksom beteende och personlighet och får stora konsekvenser för den skadade och dennes anhöriga.

Läkemedel som påverkar olika signalsubstanser och cerebrala funktioner är en viktig del i rehabiliteringen efter förvärvade hjärnskador.

Det finns praktisk klinisk kunskap om hur läkemedel kan användas för att förbättra de

kognitiva och intellektuella funktionerna och påverka beteendet positivt.

Det finns även bred kunskap om när läkemedel kan användas och om att läkemedel kan försämra cerebrala funktioner och hämma hjärnans återhämtning.

Det är viktigt att kunskapen om läkemedels positiva och negativa effekter tillämpas och att kunskapen förs ut till övriga sjukvården.

av aggressivt beteende och fokala skador på bland annat retro-orbitala frontalkortex, främre delar av temporalloberna, amygdala, cingulum, hypotalamus och delar av talamus [8]. Neurokemiskt anses dopamin, serotonin och möjligen även GABA (gamma-aminosmörtsyra) vara förknippade med utagerande beteende och aggressivitet [9].

Neuroleptika. Neuroleptika kan delas in i konventionella och atypiska neuroleptika. Konventionella neuroleptika utövar effekt bland annat genom blockad av D2-receptorer. Atypiska neuroleptika har istället ett bredare angreppssätt och uppvisar affinitet till flera olika receptorer. Djurmodeller har även visat att några av dessa preparat skulle kunna fungera som både dopaminagonister och -antagonister [10]. Neuroleptika leder ofta till kognitiva biverkningar och extrapyramidala symtom med dystoni. Andra välkända biverkningar är sedation, hypotension, ortostatisk yrsel och konfusion. Dopaminblockad har i experimentella studier visat sig försämra kognitiv och motorisk återhämtning, vilket tillsammans med den stora risken för biverkningar är starka skäl till att neuroleptika ska användas med mycket stor restriktivitet och kortaste möjliga tid efter en hjärnskada [11].

Atypiska neuroleptika anses ha lindrigare biverkningar, men viktuppgång med risk för åtföljande diabetes mellitus kan förekomma. Både risperidon och olanzapin har rapporterats minska aggressivitet efter förvärvad hjärnskada [7]. En ökad känslighet för biverkningar har dock noterats hos hjärnskadade, varför man rekommenderar en lägre startdos, 1 mg/dygn för risperidon och 2,5–5 mg/dygn för olanzapin, och en långsammare ökning i syfte att nå lägsta möjliga effektiva dos [12]. Aripiprazol är ett nytt neuroleptikum som har prövats vid psykos efter traumatisk hjärnskada i doser från 5 till 30 mg per dygn [13].

Antiepileptika. Antiepileptika utnyttjas ofta vid svårare agitation och aggressivitet [14]. Både karbamazepin och valproat i doseringar om 200–800 mg/dygn respektive 500–3 500 mg/dygn används [15]. Lamotrigin har, förutom effekter på aggressivitet, i enstaka studier visat sig ha kognitiva och affektiva fördelar i dygnsdoser om 100–400 mg [16]. Topiramet (100–500 mg/dygn) och gabapentin (900–3 600 mg/dygn) har rapporterats påverka både agitation och aggressivitet, affektabilitet och maniska tillstånd [17, 18]. Oxkarbazepin, som är en karbamazepinanalogue, har också haft effekt på agitation och aggressivitet (900–2 400 mg/dygn). Preparatet har en lägre grad av enzyminduktion i levern och tolereras bättre än karbamazepin, och en klinisk effekt kan ofta uppnås i lägre doser [14].

Antihypertensiva läkemedel

Propranolol i doser från 60 till 520 mg/dygn har rapporterats reducera såväl antalet aggressiva utfall som styrkan i dessa. Även pindolol i doser upp till 60 mg/dygn och metoprolol, 200 mg/dygn, har varit verksamma i motsvarande situationer [15]. Flera dubbelblindade randomiserade kontrollerade studier har visat effekt, men användningen begränsas av behovet av höga dygnsdoser, liksom av preparatens kardiovaskulära effekter och risken för depressionsutveckling.

Andra läkemedel vid agitation och aggressivitet. Bensodiazepiner har länge använts i behandlingen efter en hjärnskada, framför allt när man vill uppnå en snabbt insättande effekt och i avvaktan på effekterna av andra läkemedel. Bensodiazepiner har dock betydande negativa biverkningar som sedation, kognitiva störningar och i vissa fall paradoxala reaktioner med förvärrad aggressivitet. Behandling ska därför ske under kort

tid och med låga doser. Användning av bensodiazepiner anses även hämma funktionell cerebral plasticitet efter en hjärnskada [11]. Buspiron, som är en postsynaptisk 5-HT₁-receptoragonist, saknar bensodiazepinernas primära GABA-effekter och kan reducera aggressivitet. Effekterna är dock långsamt insättande, ibland med flera veckors fördröjning. Likaså finns rapporter om en tidvis ökning av aggressivt beteende, varför en låg startdos, 5–10 mg/dygn, och långsam ökning till maximalt 60 mg/dygn har föreslagits [19].

Tricykliska antidepressiva (TCA, t ex amitriptylin) kan påverka svårare agitation och aggressivitet, framförallt hos personer med tidigare känd affektiv sjukdom [12]. Försiktighet förordas i tidigt skede efter skadan då antikolinerga och antihistaminerga biverkningar ökar riskerna för konfusion och sänkt kramptröskel. Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) kan också påverka beteendestörningar, delvis sekundärt till ett förbättrat stämningsläge [15]. SSRI har även snabbt insättande effekt vid patologisk gråt och affektabilitet men kan förvärra mani efter hjärnskada och bör därför användas med en viss försiktighet om inslag av mani förekommer. SSRI kan eventuellt, i likhet med centralstimulantia, positivt påverka cerebral plasticitet och funktionell återhämtning efter en hjärnskada [1].

Exekutiva störningar och relaterade beteendeförändringar

Exekutivitet kan definieras som förmågan att planera, initiera, kontrollera, justera och avsluta aktiviteter [20]. Att vara exekutiv innebär att ett antal kognitiva och perceptuella funktioner och processer samordnas och leder till en handling. Exekutivitet är nära relaterad till vakenhet och alerthet, motivation, självmedvetande, uppmärksamhet, koncentration och arbetsminne. Exekutiva störningar orsakas av skador på dorsolaterala, orbitala och mediala delar av frontalkortex och supplementära motorarean. Subkortikala strukturer som främre och laterala talamiska kärnområden och basala ganglier är andra viktiga områden med betydelse för exekutivitet. Främre delar av gyrus cinguli är likaså involverade i initieringen av viljemässig aktivitet genom reglering av individens drift och motivation. Utbredda diffusa axonala skador som drabbar långa bansystem som de mesokortikala och mesolimbiska ger påverkan på dopaminerg innervation av bland annat prefrontalkortex, främre cingulum och amygdala.

Dopaminerga läkemedel. Dopaminerga läkemedel är förstahandsval vid behandling av både exekutiva störningar och påverkan på vakenhet, alerthet, motivation, självmedvetande, uppmärksamhet, koncentration och arbetsminne. Amantadin (extemporeberedning), som ursprungligen togs fram i antiviralt syfte och även används vid Parkinsons sjukdom, är det mest använda och dokumenterade dopaminerga läkemedlet. Preparatet ökar frisättningen av dopamin från centrala neuron och hämmar det presynaptiska återupptaget [21]. Amantadin anses även vara en NMDA(N-metyl-D-aspartat)-receptor-antagonist och skulle därmed kunna ha en neuroprotektiv effekt i tidigt skede efter en hjärnskada [22]. Startdosen är 50 mg, som ökas successivt upp till 200 mg och som mest 400 mg fördelat på två doser (morgon och lunchtid). I en randomiserad dubbelblindstudie gavs 200 mg amantadin per dygn till traumatiskt hjärnskadade, tidigast fyra dagar men senast sex veckor efter skadetillfället. Signifikanta förbättringar av såväl kognition som aktivitetsförmåga noterades [23]. Uppkomsten av frontallobssymtom som nedsatt uppmärksamhet, initiativlöshet och planeringssvårigheter men även impulsivitet och närminnesstörningar anses kunna bromsas med amantadin. Genom att kombinera amantadin och L-dopa har man uppnått

bättre effekter vid exekutiva svårigheter än när preparaten gavs i monoterapi [24].

Bromokriptin och L-dopa/karbidopa eller L-dopa/benserazid är välkända dopaminerga preparat som i fråga av effekter har varit jämförbara med amantadin. I några studier har man noterat bättre effekter på motivation och initiativförmåga och på tal- och språkfunktioner efter behandling med bromokriptin. Dygnsdoserna i dessa studier har varierat från 2,5 till 15 mg för bromokriptin och upp till 600–800 mg L-dopa [13]. En viss risk för sänkt kramptröskel finns. Andra dopaminerga läkemedel som pergolid och selegilin i doser från 1 till 5 mg respektive 5–10 mg per dygn har i mindre studier gett effekt vid nedsatt motivation och apati [25]. Akinetisk mutism är ett sällsynt tillstånd som kännetecknas av grav dysexekutivitet med en nästan helt orörlig och mutistisk individ. Tillståndet förutsätter sannolikt bilaterala hemisfärskador och svarar delvis på behandling med dopaminerga läkemedel [26].

Centralstimulantia. Centralstimulantia som metylfenidat och dextroamfetamin har länge använts vid såväl exekutiva störningar som störningar i vakenhet, koncentration och uppmärksamhet [27]. Metylfenidat anses öka koncentrationen av extracellulärt dopamin och noradrenalin genom blockad av det presynaptiska återupptaget medan dextroamfetamin stimulerar till en ökad frisättning av biogena aminer. Metylfenidat anses mer lättstyrt biverkningsmässigt, bland annat till följd av kortare halveringstid. I djurförsök har centralstimulantia lett till funktionella förbättringar vid en experimentell hjärnskada, särskilt om medicineringen har kombinerats med aktivitet och träning. Om motsvarande gäller även för människa är inte helt klarlagt [4]. I en översiktsartikel redovisas resultaten från 12 randomiserade kontrollerade studier; 10 med metylfenidat och 2 med dextroamfetamin [4]. Metylfenidat hade god effekt på kognitiva funktioner som vakenhet, minne, uppmärksamhet, psykomotoriskt tempo och ordflöde [28]. I en undersökning gavs metylfenidat redan under akutskedet efter en traumatisk hjärnskada [29]. Positiva effekter framför allt på uppmärksamhet sågs men även på restitutionstempot i de noterade förbättringarna. Doserna har legat på 5–30 mg per dygn för dextroamfetamin och 10–60 mg per dygn för metylfenidat.

Depression

Depression är vanligt efter en förvärvad hjärnskada och förekommer hos upp till 70 procent av alla med traumatisk hjärnskada [30] och hos upp till en tredjedel av alla med stroke [31]. Risken för depression är ökad under det första året och kvarstår i relativt hög grad under många år. Eftersom depression i hög grad påverkar rehabiliteringen kan man vara frikostig med att starta behandling, då antidepressiva läkemedel även kan minska andra hjärnskadesymtom och eventuellt bidra till den spontana återhämtningen. SSRI-preparat är förstahandsval vid depression efter både traumatisk hjärnskada och stroke mot bakgrund av den goda effekten, relativt låga förekomsten av biverkningar och låga toxiciteten [30, 32]. Bäst evidens vid depression efter traumatisk hjärnskada finns för sertralin [30]. Flera kontrollerade studier visar på effekter på både depres-

»Sammantaget finns ännu inget vetenskapligt stöd för användning av läkemedel mot nedsatt minne efter förvärvad hjärnskada.«

sion och kognition [30]. Det är dock inte klarlagt om förbättringar i kognitiva funktioner som psykomotoriskt tempo, minne och uppmärksamhet är en sekundär effekt till den minskade depressionen eller en direkt effekt av läkemedlet på frontala funktioner. Övriga SSRI liksom andra antidepressiva läkemedel har i mycket liten grad utvärderats vetenskapligt vid depression efter förvärvad hjärnskada. Den kliniska erfarenheten är att många med depression efter förvärvad hjärnskada får tillbaka symtomen när medicinen satts ut, varför en del behöver fortsätta sin behandling i flera år.

Vakenhetsstörning och trötthet

Vakenheten är reglerad via det retikulära aktiveringssystemet i hjärnstammen och delar av talamus (intralaminära kärnområden). Viktiga neurotransmittorer är serotonin, dopamin och noradrenalin, som projiceras mot frontalloberna och talamus. Vid traumatiska hjärnskador är hjärnstammen speciellt utsatt genom diffusa axonala skador på de långa bansystemen som förbinder retikulära aktiveringssystemet med talamus och frontalloberna. Detta kan leda till allt från vegetativa tillstånd till lättare störningar i vakenheten. Påverkan på vakenheten är ett av de vanligaste hindren för ett fungerande socialt liv och återgång i arbete efter en hjärnskada.

Djurexperimentella studier har visat att nivåerna av monoaminer kan öka i anslutning till en skada för att sedan snabbt nedregleras till subnormala nivåer. Dessa låga nivåer kan bibehållas en längre tid, men det är oklart hur länge [3]. Mediciner som ökar monaminivåerna direkt och indirekt förväntas öka vakenheten, och sedan många år finns stor klinisk erfarenhet av denna behandlingspraxis. Vetenskapligt finns flera publicerade fallbeskrivningar men bara små randomiserade kontrollerade studier har genomförts [4].

De första veckorna efter skadan avvaktar man vanligtvis med vakenhetshöjande läkemedel, och behandlingen inriktas främst på miljöfaktorer runt patienten, som reglering av sömnen och att förhindra övertrötthet genom vilopausar och aktivitet i lagom dos. Om vakenhetssänkningen kvarstår och ingen annan medicinsk direkt orsak finns (t ex hydrocefalus, infektion, hypotyreos) används i första hand dopaminerga läkemedel. Det mest använda preparatet är amantadin, och doserna är samma som vid behandling av exekutiva störningar (se ovan). Effekten på vakenheten visar sig redan efter några dagar, och behandlingen pågår till dess att vakenheten påtagligt påverkats och stabiliserats, vilket vanligtvis sker inom 4–8 veckor. En välkänd biverkan är sänkt kramptröskel. Preparatet kan vid doser över 200 mg även ge biverkningar i form av hallucinationer eller ofrivilliga rörelser och ska därför ges med försiktighet till personer med känd tidigare psykos. Även L-dopa/karbidopa liksom SSRI kan användas om både vakenhetsstörning och depression förekommer. Vid kronisk vakenhetsstörning och trötthet som pågått mer än sex månader eller flera år efter skadan bör en noggrann rehabiliteringsmedicinsk utredning göras för att utesluta annan orsak som depression, sömnstörning, hypotyreos eller andra endokrina påverkningar, nedsatt initiativförmåga eller för stor aktivitet i förhållande till nuvarande kapacitet. Behandlingen utgörs av centralstimulantia (metylfenidat eller dextroamfetamin) i samma doser som vid exekutiva störningar och relaterade beteendeförändringar (se ovan). Ett nyare alternativ är modafinil, som tagits fram i första hand

»Eftersom depression i hög grad påverkar rehabiliteringen kan man vara frikostig med att starta behandling, då antidepressiva läkemedel även kan minska andra hjärnskadesymtom och eventuellt bidra till den spontana återhämtningen.«

för behandling av narkolepsi. Det anses verka bland annat genom alfa-1-adrenerg stimulering och har en mer direkt effekt på vakenheten, till skillnad från andra centralstimulantia som har en allmänt aktiverande effekt på nervsystemet. Startdos är 50 mg på morgonen som kan ökas till 400 mg per dygn.

Minnesstörningar

Minnesfunktionerna är mycket känsliga för störningar och påverkas därför lätt vid en rad sjukdomstillstånd som depression, kroniska smärttillstånd och direkta skador på hjärnan. Minnesstörning vid traumatisk hjärnskada orsakas till största del av de diffusa axonala skadorna, men kan också uppstå vid skador på hippocampus, som har en central roll i många minnesprocesser. Den mest kända signalsubstansen i minnesprocesserna är acetylkolin. Acetylkolin finns spritt över hela hjärnan och produceras i flera kärnor. Acetylkolin anses spela en viktig roll även vid uppmärksamhet och emotionella processer [33, 34]. De senaste åren har flera preparat – kolinesterashämmare – utvecklats för behandling av Alzheimers sjukdom. Teoretiskt skulle dessa mediciner kunna ha en positiv effekt vid minnesstörningar efter traumatisk hjärnskada. En undersökning av 36 personer med måttlig till svår traumatisk hjärnskada visade dock ingen signifikant skillnad jämfört med en matchad kontrollgrupp utan behandling [35], men det fanns en tendens till en positiv påverkan på kognitiv återhämtning om medicinen sattes in tidigt i förloppet. Det finns belägg för att både seroto-

»Förvärvade hjärnskador i vuxen ålder är en av de vanligaste orsakerna till livslångt funktionshinder, och behovet av effektiva rehabiliteringsstrategier är därför omfattande.«

nin och dopamin är viktiga för minnesförmågan, men det saknas studier som direkt har undersökt effekterna av serotonerga eller dopaminerga läkemedel vid minnesstörningar. Sammantaget finns ännu inget vetenskapligt stöd för användning av läkemedel mot nedsatt minne efter förvärvad hjärnskada.

Sömnstörningar

Sömnstörningar är vanliga efter förvärvade hjärnskador. Insomningssvårigheter förekommer hos mellan 27 procent och 56 procent efter traumatisk hjärnskada [36]. Den biokemiska regleringen av sömnen är delvis kartlagd. Viktiga signalsubstanser är dopamin, noradrenalin, serotonin, acetylkolin och hypokretin. Hypokretinets (orexin-A) betydelse har studerats på senare tid [37].

Det finns en tendens att underbehandla sömnstörningar, inte minst vid lätta hjärnskador, vilket påverkar aktivitetsförmågan [36]. Läkemedelsbehandling är mycket viktig i det akuta skedet, men bör trappas ut och ersättas av annan behandling i det kroniska skedet. Lika viktigt som att ge adekvat sömnme-

halvsides liggande annons

»Till dess att vetenskapligt stöd kommer är det viktigt att utnyttja den evidens vi har, tillsammans med den breda kliniskt praktiska erfarenheten inom rehabiliteringsmedicinen.«

dicinering till natten är att personen får hjälp att varva ner dagtid och framförallt framåt kvällen.

Flera farmakologiska behandlingsalternativ finns, men det saknas kontrollerade randomiserade studier av dessa preparat [38]. Dixyrazin 10–40 mg till kvällen 1–2 timmar före insomnandet kan rekommenderas. Klometiazol kan provas på kvällen men kan ge blodtrycksfall med sekundärt sämre kognitiva förmågor och i stället ge ökad oro som resultat. Vid sänggåendet kan ett kortverkande insomningsmedel som zopiklon 5–15 mg ges. Vid uppvaknande nattetid kan man ge zolpidem 5 mg för att undvika att patienten varvar upp igen. Neuroleptika (t ex levomepromazin) eller antihistaminer till natten tolereras oftast inte vid hjärnskada och kan negativt påverka kognition och hjärnans återhämtning.

Grunden för all behandling en tid efter en hjärnskada är en noggrann anamnes avseende sömnrhyth, sömnvanor, omgivningsfaktorer, psykosociala faktorer och intag av läkemedel, kaffe och koffeinhaltiga läskedrycker. Behandlingen bör innefatta sömnhygien, beteendemodifiering, kognitiv terapi och avslappningsträning [39]. Vid kronisk insomni på grund av en förvärdad hjärnskada är mianserin (10–30 mg) eller mirtazapin i låg dos (15 mg) ofta effektivt. Antidepressiv behandling (SSRI) kan ha effekt mot tidigt uppvaknande.

Epilepsi

Epilepsi efter förvärdad hjärnskada kan uppträda både i nära anslutning till skadan eller insjuknandet och långt senare [1]. Vid låtta till medelsvåra traumatiska hjärnskador drabbas 3–5 procent av epilepsi, vid svåra skador upp till 20 procent. Lindrig stroke eller transitoriska ischemiska attacker (TIA) leder sällan till epilepsi medan det vid större infarkter, subdural- och subaraknoidalblödningar rapporteras förekomma hos upp till 15–30 procent.

Det finns inga vetenskapliga belägg för att profylaktisk behandling förhindrar utvecklingen av epilepsi efter en hjärnskada. I övriga Europa och USA används fenytoin profylaktiskt under de första sju dagarna efter en traumatisk hjärnskada. Anfall i samband med det akuta insjuknandet ökar risken något för epilepsi i ett senare skede. Likaså, om epileptiska anfall uppträder i ett senare skede är risken stor för återkommande anfall. De äldre preparaten (karbamazepin, fenytoin) har effekt jämförbar med de nyare preparatens [40], men framför allt fenytoin har så pass allvarliga biverkningar att det bör undvikas. De nya antiepileptiska läkemedlen är att föredra eftersom de är lättare att tolerera ur biverkningssynpunkt, och de är även lätta att använda och interagerar inte i samma utsträckning med andra läkemedel. Lamotrigin har ett brett spektrum, god anfallsförebyggande effekt och tolereras oftast väl. Valproinsyra som tillägg har visat sig potentiella effekterna av lamotrigin [41]. Gabapentin används oftast som tilläggsmedicin men kan även ges som monoterapi. De nya antiepileptiska läkemedlen är generellt dyrare än de gamla, vilket får vägas mot att de inte påverkar de kognitiva funktionerna negativt i samma utsträckning.

Sammanfattning

Förvärdade hjärnskador i vuxen ålder är en av de vanligaste orsakerna till livslångt funktionshinder, och behovet av effektiva

rehabiliteringsstrategier är därför omfattande. Stort hopp har knutits till den ökade kunskapen om nervsystemets plasticitet i kombination med modern neurofarmakologi. Även om kunskapen om användningen av läkemedel i hjärnskaderehabiliteringen ökat är bristen på evidensbaserade riktlinjer påtaglig. Detta har allt mer uppmärksammas internationellt, och behovet av randomiserade kontrollerade studier har påtalats. Till dess att vetenskapligt stöd kommer är det viktigt att utnyttja den evidens vi har, tillsammans med den breda kliniskt praktiska erfarenheten inom rehabiliteringsmedicinen.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Gordon WA, Zafonte R, Cicerone K, Cantor J, Brown M, Lombard L, et al. Traumatic brain injury rehabilitation: State of the science. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006;85(4):343-82.
- Neurobehavioral Guidelines Working Group; Warden DL, Gordon B, McAllister TW, Silver JM, BArth JT, Bruns J, et al. Guidelines for the pharmacologic treatment of neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2006;23:1468-501.
- Phillips JP, Devier DJ, Feeney DM. Rehabilitation pharmacology: Bridging laboratory work to clinical application. *J Head Trauma Rehabil.* 2003;18(4):342-56.
- Whyte J, Vaccaro M, Grieb-Neff P, Hart T. Psychostimulant use in the rehabilitation of individuals with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2002;17(4):284-99.
- Zafonte RD, Cullen N, Lexell J. Serotonin agents in the treatment of acquired brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2002;17(4):322-34.
- Goldstein LB. Basic and clinical studies of pharmacologic effects on recovery from brain injury. *J Neural Transplant Plast.* 1993;4(3):175-92.
- Lee HB, Lyketsos CG, Rao V. Pharmacological management of the psychiatric aspects of traumatic brain injury. *Int Rev Psychiatry.* 2003;15(4):359-70.
- Kim E. Agitation, aggression, and disinhibition syndromes after traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation.* 2002;17(4):297-310.
- Deb S, Crownshaw T. Review of subject. The role of pharmacotherapy in the management of behaviour disorders in traumatic brain injury patients. *Brain Inj.* 2004;18(1):1-31.
- McDonald BC, Flashman LA, Saykin AJ. Executive dysfunction following traumatic brain injury: Neural substrates and treatment. *NeuroRehabilitation.* 2002;17(4):333-44.
- Zafonte RD, Lexell J, Cullen N. Possible applications for dopaminergic agents following traumatic brain injury. Part 2. *J Head Trauma Rehabil.* 2001;16(1):112-6.
- Meythaler JM, Brunner RC, Johnson A, Novack TA. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: A pilot double-blind randomized trial. *J Head Trauma Rehabil.* 2002;17(4):300-13.
- Tengvar C, Johansson B, Sörensen J. Frontal lobe and cingulate cortical metabolic dysfunction in acquired akinetic mutism: A PET study of the interval form of carbon monoxide poisoning. *Brain Inj.* 2004;18(6):615-25.
- Whyte J, Hart T, Schuster K, Flemming M, Polansky M, Coslett HB. Effects of methylphenidate on attentional function after traumatic brain injury. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 1997;76(6):440-50.
- Kaelin DL, Cifu DX, Matthies B. Methylphenidate effect on attention deficit in the acute brain-injured adult. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996;77(1):6-9.
- Alderfer BS, Arciniegas DB, Silver JM. Treatment of depression following traumatic brain injury. Treatment of depression following traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2005;20(6):544-62.
- Hackett ML, Anderson CS, House AO. Management of depression after stroke: A systematic review of pharmacological therapies. *Stroke.* 2005;36(5):1098-103.
- Walker W, Seel R, Gibellato M, Lew H, Cornis-Pop M, Jena T, Silver T. The effects of Donepezil on traumatic brain injury acute rehabilitation outcomes. *Brain Inj.* 2004;18(8):739-50.
- Flanagan SR, Greenwald B, Wieber S. Pharmacological treatment of insomnia for individuals with brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2007;22(1):67-70.
- Thaxton L, Myers MA. Sleep disturbances and their management in patients with brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2002;17(4):335-48.