Redaktion: Tom Ahlgren, tel: 08-790 35 26, Anna Filipsson 08-790 34 88, Peter Örn, tel: 08-790 34 61

»Pacemaker« för hjärnan

Ny behandlingsmetod vid kronisk depression

En svag elektrisk stimulering av vagusnerven kan bli ett behandlingsalternativ för kroniskt deprimerade som inte svarar på annan behandling.

– I Sverige handlar det om minst 20 000 patienter som på detta sätt skulle kunna bli hjälpta, säger professor Rolf Adolfsson vid Norrlands Universitetssjukhus. Han leder den första studie i Norden med denna nya behandlingsmetod.

ILLUSTRATION: PHOSKA VON GEGERFELT

Generatorn som opereras in under huden på bröstkorgen är inte större än en fickklocka. Dubbelpoliga elektroder går från generatorn och viras runt vagusnerven.

Allt fler resultat tyder på att elektrisk stimulering av vagus, en nerv i det parasympatiska nervsystemet som leder signaler mellan hjärnan och bröst och buk, har terapeutiska effekter på patienter som lider av kroniska depressioner.

I en amerikansk studie som presenterades hösten 2000 med 30 kroniskt deprimerade patienter, samtliga resistenta mot all annan tillgänglig behandling och som nu behandlats med elektrisk vagusstimulering från en liten generator inopererad under huden på bröstkorgen, uppvisade 5 patienter en mycket tydlig respons på behandlingen (Biol Psychiatry 2000; 47; 276–86). Och när the American Psychiatric Association nyligen höll sitt årsmöte redogjorde forskare för resultaten i en studie i vilken 60 patienter med kronisk depression fått en vagusstimulator inopererad på bröstkorgen. 30 procent av patienterna uppvisade en minst 50 procentig förbättring efter 10 veckors behandling.

Bland de 30 patienter som först ingick och som under längre tid än ett år deltagit i studien uppvisade 46 procent en signifikant förbättring och var i vissa fall helt friska. Dessa patienter uppvisade dessutom en successiv förbättring över tid. Andelen återfall i ursprunglig sjukdom efter avslutad behandling med elektrisk vagusstimulering var omkring 17 procent.

Vagusstimulering är sedan några få månader godkänd inom EU som behandling vid kronisk depression. Resultaten i USA har legat till grund för det. Men det saknas fortfarande större kontrollerade studier, och nu pågår en sådan studie i USA och Kanada med 210 patienter. Resultaten ska presenteras i mitten av 2002.

Dessutom har nyligen en europeisk »konfirmerande« studie påbörjats i vilken fem medicinska centra ingår. Den enda nordiska institution som deltar är institutionen för psykiatri vid Norrlands Universitetssjukhus i Umeå, som hoppas bidra med resultat från behandling av 10 patienter. Totalt ska 50 patienter i åldrarna 18–80 år ingå i den europeiska studien. Psykiatriprofessor Rolf Adolfsson leder den svenska delen av Europastudien.

– Kriterierna för att ingå i studien är att patienten antingen har upprepade depressioner som ett led i depressions- eller manodepressiv sjukdom, och/eller en långvarig, minst 2-årig depression. Dessutom ska patienten ha orövat 2–7 olika terapier utan effekt under nuvarande depressionsperiod, säger Rolf Adolfsson.

– Vi har precis fått studien godkänd av vår lokala etiska kommitté och har ännu inte tagit in några patienter i studien.

Används vid epilepsi

Att delar av hjärnan kan påverkas genom elektrisk stimulering av vagus är ingen ny kunskap, även om man länge trodde att vagus främst signalerade ut i kroppen. Idag vet man att omkring 80 procent av vagus signaler leder till hjärnan och inte från hjärnan.

Redan 1938 påvisades en kortikal aktivitet genom elektrisk vagusstimulering hos katter. 1985 gjordes försök på hundar som visade att stimuleringen kan stoppa kramper. 1988 gjordes de första kliniska försöken med elektrisk vagusstimulering på epilepsipatienter som var resistenta mot annan behandling.

Det är också bland just epilepsipatienter som vagusstimulering blivit använd som ett behandlingsalternativ då andra terapier inte fungerar. Cyberonics, det amerikanska företag som har världspatent på den enda utrustningen för vagusstimulering, uppger att det idag finns omkring 12 000 epileptiker runt om i världen som har en generator inopererad under huden, vars elektroder löper till, och är virade runt, den vänstra vagusnerven i nacken intill halspulsådern.

Generatorn kan programmeras individuellt för varje enskild patient, men det handlar normalt om impulser med några få minuters mellanrum och med omkring 30 sekunders duration. Dessa påverkar delar av bland annat hjärnstammen, och regioner som hjärnstammens nervceller har förgreningar till. Däribland talamus, hypotalamus och amygdala. Impulserna påverkar den elektriska aktiviteten i hjärnan på så sätt att de kan bromsa krampanfallet.

Epilepsipatienterna kan själva stänga av vagusstimuleringen med hjälp av en magnet som hålls över den plats på bröstkorgen där generatorn sitter, exempelvis då man besväras av biverkningar. Till de biverkningar som är förknippade med vagusstimulering hör hosta, ret-

ningar i halsen och ibland talsvårigheter. Biverkningar är dock sällsynta och när de uppkommer är de oftast övergående efter en tids användning.

Ökar serotoninhalten

Undersökningar med positronemissionstomografi, PET, visar att liknande blodflödesförändringar uppkommer i delar av hjärnan som de som uppkommer efter behandling med vissa antidepressiva läkemedel. Dessutom vittnar laboratoriestudier av serotoninets nedbrytningsprodukter i blodet om en ökad serotoninhalt efter elektrisk vagusstimulering. Men trots dessa, och en del andra fynd, så vet forskarna idag ganska lite om varför elektrisk vagusstimnulering tycks fungera vid depressioner då ett flertal andra terapiformer inte har haft någon effekt. Enligt företaget Cyberonics har dock 220 patienter med kronisk depression runt om i världen redan fått en vagusstimulator inopererad.

– De patienter som togs in i den första amerikanska studien hade prövat i genomsnitt 19 olika farmaka på livstidsbasis. De handlar om patienter som om de inte fick behandling aldrig skulle kunna lämna den psykiatriska vården helt, säger Rolf Adolfsson.

– Det är otänkbart att det skulle vara något annat än vagusstimuleringen som lett till förbättringar hos så många patienter som det nu handlar om, och jag skulle själv inte tveka att redan idag använda metoden kliniskt i kombination med de läkemedel patienten redan använder om det nu blev aktuellt.

Det operativa ingreppet är relativt enkelt och görs i USA ofta polikliniskt. Efter ingreppet måste strömstyrkan och impulsfrekvens anpassas till den individuella patienten, något som tar omkring två veckor. Priset för själva utrustningen är cirka 80 000 kronor.

Okänd metod

Men trots att Rolf Adolfsson tror att det bara i Sverige finns omkring 20 000 patienter med kronisk depression som skulle kunna bli hjälpta av vagusstimulering, har ännu ingen patient remitterats till Norrlands Universitetssjukhus för att få pröva den.

Inte heller har någon remitterats till den psykiatriska institutionens forskningsenhet med en förfrågan om att ingå i den kliniska studie som Rolf Adolfsson nu ska leda. En anledning är att metoden är så okänd. »När jag helt nyligen nämnde vagusstimulering vid depression för mina kolleger var det ingen som kände till den möjligheten« berättar Rolf Adolfsson.

En annan orsak kan vara den »tröskel« som många psykiatrer känner till den här typen av biologiska ingrepp, menar Rolf Adolfsson.

– Det är otänkbart att det skulle vara något annat än vagusstimuleringen som lett till att så många patienter i de amerikasnska studierna blivit hjälpta, säger professor Rolf Adolfsson.

– Spontant upplever nog många det som att gå in med ett »tungt biologiskt verktyg«, och på ett sätt förstår jag att det motståndet finns, eftersom svensk psykiatri fortfarande är så dominerad av icke biologiska metoder, även om psykofarmakologin är på stark frammarch. Dessutom vet vi att ECT ofta har mycket god effekt vid terapiresistenta depressioner. Men i de fall effekten av ECT inte är tillräckligt lång kan vagusstimulering vara aktuell.

– Jag tror det blir patienttrycket som till sist kommer att göra att vagusstimulering på sikt slår igenom som ett behandlingsalternativ, initiativen kommer nog inte främst från professionen, säger Rolf Adolfsson.

FOTO: MIKAEL LUNDGREN

»Vill pröva något nytt«

Den nu påbörjade europeiska studien har initierats av det amerikanska företag som tillverkar utrustningen. Forskningsenheten i Umeå får enligt Rolf Adolfsson 20 000 kronor per patient som slutför studien, »men det är pengar som går till finansieringen av studien, såsom till extra sjuksköterskor etc«, säger Rolf Adolfsson. Vid sidan av intäkter från ständiga läkemedelsprövningar handlar det med andra ord om relativt låga summor.

– Jag har forskat sedan början av 1970-talet och jag vill hela tiden pröva något nytt. Men inom psykiatrin måste man verkligen tänka sig för innan nya metoder prövas, och i fråga om den här studien anser jag att man har gjort det.

– Att vara deprimerad under 2–3 år och inte få någon behandling som hjälper måste vara bland det värsta som finns. Får man veta att det finns en metod som med 40–50 procents sannolikhet hjälper vill man pröva den. Det är självklart!

Peter Örn

»Leder alltid till en stämningshöjning«

Den första i Sverige som erbjöd en patient med svår epilepsi vagusstimulering var docent Elinor Ben-Menachem på institutionen för klinisk neurovetenskap, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg.

– Jag har använt metoden sedan 1989 och har nu omkring 130 patienter med vagusstimulator, säger Elinor Ben Menachem.

Vagusstimulator erbjuds till de epileptiker som är svårast sjuka, och bara i de fall då inga andra behandlingar – inklusive kirurgiska ingrepp – har hjälpt. Mer än hälften av de som får en vagusstimulator upplever en minst 50 procentig anfallsreduktion, berättar docent Elinor Ben-Menachem.

– Men det tar 3–18 månader innan vagusstimulatorn ger effekt. Orsaken till det är något oklar, men min teori är att det handlar om en sorts inlärningsprocess. I en PET-undersökning kan man se hur flera områden i hjärnan reagerar då vagusstimulatorn först sätts igång, men med tiden blir det allt färre områden som påverkas. Det är den s k inlärningstiden, säger Elinor Ben-Menachem.

Elinor Ben-Menachem kan förstå tanken bakom att använda vagusstimulator även för kroniskt deprimerade patienter.

– Vid en lumbalpunktion ser man en förändring av bland annat serotoninmetaboliter efter behandling med vagusstimulator. Och hos epileptiker som får behandlingen uppstår alltid en stämningshöjning, även i de fall vagusstimuleringen inte ger effekt på själva epilepsin, säger Elinor Ben-Menachem.

Peter Örn