

Sovemedicin



Fra giftstof
til sovepille



THIP

Sov godt!



Giftstof som model for lægemiddel

Mennesker, der spiser af tørret Rød Fluesvamp, risikerer at få alvorlige psykiske forstyrrelser. De fleste af os har da også allerede som børn fået at vide, at vi skal holde os langt fra den og andre fluesvampe – hvilket betyder, at de for mange af os bliver ekstra interessante! Derudover er Rød Fluesvamp pga. sin størrelse og sit udseende svær at overse mellem skovbundens brune og grønne farver. Også professor, dr.pharm. Povl Krogsgaard-Larsen var som ung fascineret af Rød Fluesvamp (*Amanita muscaria*), og da han blev forsker ved Danmarks Farmaceutiske Universitet, nu Det Farmaceutiske Fakultet på Københavns Universitet,

satte han sig for at studere den. Han kunne regne ud, at de psykiske forstyrrelser måtte skyldes, at svampen indeholdt giftstoffer, der kunne påvirke centralnervesystemet (CNS). Hvis han kunne finde nogle af de giftstoffer, der var på spil, og hvordan de fandt vej til selve CNS, kunne mekanismerne måske efterlignes og anvendes i lægemidler?

Det lykkedes ham. Ikke blot fik han identificeret det giftstof, der påvirker CNS. Han fik også *tæmmet* det, sådan at forstå at han syntetiserede et modelstof, der kunne det samme som giftstoffet, men blot på en kontrolleret måde og uden at være giftigt. Stoffet fik navnet THIP.

Udforskningen af THIP og stoffets anvendelse har været medvirkende til, at man har fået en helt ny forståelse af de såkaldte ekstrasynaptiske receptorerets betydning. I slutningen af 1990'erne fandt udenlandske forskere ud af, at hele 80 procent af aktiviteten mellem visse af hjernens nerveceller foregår lige uden for synapserne. Kun 20 procent af aktiviteten finder altså sted inde i synapsekløften. I en undersøgelse af THIP's anvendelse som sovemiddel, brugte lægemiddelforskerne for første gang denne viden helt konkret. Det forudsætter en helt ny måde at tænke på, og den nærmere forståelse kan føre til, at det generelt bliver muligt at udvikle lægemidler, der virker mere selektivt og med færre bivirkninger end de lægemidler, der findes på markedet i dag.

Fig. 2.1: Rød Fluesvamp (*Amanita muscaria*) indeholder meget giftige stoffer og er giftig både som frisk og tørret. Mennesker, der spiser af den tørrede svamp, risikerer at få alvorlige psykiske forstyrrelser. Giftstoffet muscimol, der dannes under tørringsprocessen, påvirker CNS.

sovemedicin



Farligt at mangle søvn

Farlig i trafikken

Et menneske, der gennem længere tid har haft en forstyrret og dårlig søvn, kan være til fare for både sig selv og omgivelserne. Mange trafikulykker sker, fordi trafikanter ikke har en god normalsøvn. Også flere alvorlige flyulykker er tilskrevet trætte piloter. Netop piloter har altid været interessante for søvnforskere. Særligt piloter der flyver langdistance:

- De har lange arbejdstider, og et af de sikkerhedsmæssigt mest kritiske tidspunkter under en flyvning finder sted ved landing. Altså ved slutningen af en lang arbejdsdag, hvor piloten må formodes at være mindst frisk til hurtigt at kunne tage de rigtige og afgørende beslutninger. Ifølge fælles europæiske regler må piloter højst flyve 14 timer og 10 minutter i ét stræk, dog helt op til 17 timer ved flyforsinkelser.
- Piloter, der flyver over flere tidszoner, er særligt udsatte for at opleve jetlag, som kan gøre det svært at falde i søvn og kan give urolig søvn. Dårlig og afbrudt søvn fører til træthed og dermed et nedsat præstationsniveau.

Træt eller fuld

Selv toptrænede soldaters præstationsniveau bliver dårligere efter flere døgn med forstyrret søvn end efter at have drukket sig fulde. Det viser en undersøgelse, foretaget af forskere fra US Army Research Institute of Environmental Medicine. Soldaternes reaktionstid blev længere, deres årvågenhed blev svagere, de huskede dårligere, og deres evne til hurtigt at træffe hensigtsmæssige beslutninger faldt. Undersøgelsesresultaterne er foruroligende i forhold til de vilkår, soldater er underlagt i krig, og søvnforskere håber, at netop sammenligningen med at være alkoholpåvirket kan overbevise offentligheden og myndigheder om, hvor afgørende en tilstrækkelig og god søvn er.

Dårligere livskvalitet

Dårlig søvn ødelægger livskvaliteten for millioner af mennesker i verden. Alene i Danmark oplever hver femte dansker søvnproblemer. En person, der gennem en længere periode sover dårligt og har mange opvågninger, bliver irriteret. Både krop og psyke bliver sart. Reaktions- og præstationsevne bliver nedsat, og dårlig søvn har også indflydelse på udviklingen af en række sygdomme som fx hjerte-kar-sygdomme, diabetes og depressioner.



THIP

THIP er et akronym for det systematiske navn:
4,5,6,7 – tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol.



Millioner af dollars i sovemidler

Som hovedregel vil en læge altid anbefale en patient, der lider af dårlig søvn, at opklare årsagerne til søvnproblemerne og gøre noget ved dem i stedet for at tage medicin.

Sovemidler giver nemlig sjældent en lige så god og effektiv søvn som den naturlige søvn. Sovemidler undertrykker i en vis grad den dybe søvn og REM-søvnen, hvilket på sigt medfører, at man ikke føler sig frisk og udhvilet. Desuden kan der opstå problemer med at huske eller indlære, selvom man har sovet. Mange mennesker beskriver eftervirkningerne af sove-medicin som eftervirkningerne af en brandert. Selvom medicinen i løbet af natten er udskilt og nedbrudt af kroppen, så fører undertrykkelsen af REM-søvnen til sløvhed og nedsat reaktionsevne hele formiddagen. Næsten al sove-medicin tilhører lægemiddelgruppen benzodiazepiner, og forsøg med dyr har vist, at undertrykkelse af REM-søvnen har funktionelle konsekvenser mht. indlæring. Selv om stofferne har en halveringstid på kun 60 minutter, er dyrene dårligere til at indlære 18 timer efter medicinering.

Et andet problem ved benzodiazepinerne er, at de kan føre til afhængighed. Med tiden vænner hjernen sig til stofferne, og patienten må indtage højere og højere doser for at opnå den ønskede virkning, hvilket især er et problem for mennesker med kroniske smerter eller andre med store og vedvarende søvnproblemer. De kan kun falde i søvn ved hjælp af sove-medicin og risikerer derfor at blive alvorligt afhængige af den. Derfor er lægemiddelindustrien blevet meget interesseret i det stof, THIP, som Povl Krogsgaard-Larsen

designede, syntetiserede og beskrev farmakologisk (se fig. 2.2). Anvendt som sovemiddel giver det tilsyneladende en naturlig søvn, hvor den sovende kommer igennem samtlige søvnens faser.

Den opdagelse førte til, at man hos medicinalfirmaet H. Lundbeck A/S i samarbejde med forskere verden over undersøgte, om THIP kunne bruges som et generelt sovemiddel til alle typer af søvnforstyrrelser. Forsøgene viste, at THIP virkede efter langtidsdosering og ikke gav abstinenser efter ophør. Det viste sig dog, at THIP gav en del bivirkninger hos narkotikamisbrugere, der fik flere tabletter end normal dosering. Det tydede på, at der hos nogle patienter kunne være for lille forskel på doserne der virkede uden bivirkninger, og de der gav bivirkninger. Når vi taler om søvnproblemer, er det for risikabelt og Lundbeck valgte derfor ikke at forsøge at markedsføre THIP som sovemiddel.

THIP-perspektiver

Perspektiverne for anvendelsen af THIP som sovemiddel var ellers store, især for den omfattende gruppe af mennesker, der ikke kan sove pga. kroniske smerter. THIP har nemlig også en smertestillende effekt (der er baseret på mekanismer i CNS, som er helt forskellige fra dem, der ligger til grund for morfinstofferne dæmpning af smerter). Patienterne

ville altså både kunne blive smertelindret og få sovet ordentligt, hvilket er afgørende for en god livskvalitet. Ofte er det nemlig ikke alene de kroniske smerter, der er årsag til, at det kan være svært at overkomme en almindelig hverdag. Det skyldes i høj grad også, at dårlig søvn tapper energi og overskud.

Mennesker kan også lide af søvnløshed af mange andre grunde end smerter eller eksempelvis en forestående eksamen. Ældre mennesker lider næsten pr. definition af noget, der ligner permanent søvnløshed. Hver eneste nat ligger de og vender og drejer sig og oplever aldrig en god søvn bestående af både drømmesøvn og drømmeløs søvn. Det betyder, at hjernen aldrig slapper af, og de bliver irritable og uoplagte.

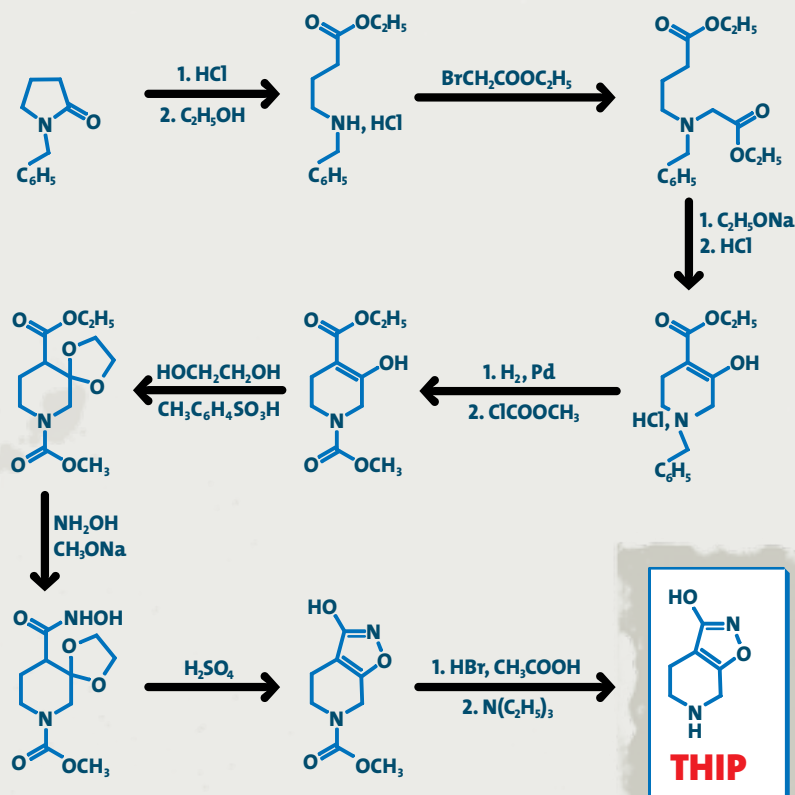


Fig. 2.2: Syntese af THIP.

Søvnforskning i rumskibet

Hvor underligt det end lyder, så har astronauter i rummet og ældre mennesker noget til fælles!

Begge grupper oplever forstyrret søvn.

- Generelt er søvnlængden kortere hos ældre mennesker end hos yngre. Ældre sover mindre dybt og vågner oftere i løbet af natten. Desuden forekommer der hos ældre fx vandladningsforstyrrelser eller andre sygdomstilstande, som giver opvågninger og yderligere forstyrrer nattesøvnen.
- Et rumskibs kredsløb om jorden varer 90 minutter, så astronauterne oplever solopgang og solnedgang

gang hvert 45. minut. Soveområderne er små, der er altid uro, og for at astronauterne ikke skal flyde rundt i vægtløsheden, sover de oprejst i posen, der er fæstnet til væggen.

Forstyrrelser i søvnmønstre er kun en ud af omkring 50 fysiologiske ændringer, som ældre mennesker og astronauter på langvarige rumrejser har til fælles. Endvidere lever bevægelseshæmmede og isolerede ældre ligesom astronauter af præfabrikeret mad, deres



bevægelsesfrihed er indskrænket og deres kontakt til familie og venner er begrænset. Rumforskningen og ældreforskningen kan altså drage fordel af et samarbejde. Ældreforskningen kan bidrage med viden om hvilke psykologiske faktorer, der skal tages højde for ved langvarig isolation. Og rumforskningen kan bidrage med viden om de fysiologiske forandringer. Hvorfor ikke slå to fluer med ét smæk, tænkte den amerikanske astronaut John Glenn, der blev verdenskendt i 1962, da han var den første amerikaner, der var i bane rundt om Jorden. I 1998 drog han 77 år gammel ud i rummet igen. Denne gang om bord på rumskibet *Discovery* og som frivilligt redskab for den medicinske forskning.

På den ni dage lange mission udstyrede John Glenn sig selv med en masse sensorer, når han lagde sig til at sove. Sensorerne registrerede hans bevægelser, søvnfaser og kropstemperatur. I vågen tilstand blev han testet for sin reaktionsevne, opmærksomhed og præstationsevne.

John Glenns kvindelige kollega på samme rumflyvning, den 46-årige Chiaki Mukai, testede, hvordan et tilskud af hormonet melatonin påvirkede hendes søvn. Ved mørke bliver hjernen naturligt stimuleret til at udskille hormonet, og i USA er sovemidler med melatonin blevet meget populære, hvilket også skyldes, at de hævdes at kunne holde alderdomssygdomme fra døren. Melatonin giver ikke de samme kedelige bivirkninger som benzodiazepiner. Til gengæld er det endnu ikke med sikkerhed dokumenteret, at stoffet ikke medfører andre og alvorlige bivirkninger, eller at de kan få mennesker uden jetlag til at falde i søvn. Alligevel kan melatoninprodukter fås i håndkøb i USA. De er ikke godkendt af de danske myndigheder.

Lederen af søvneksperimenterne på *Discovery*, professor Charles Czeisler fra Harvard Medical School, trak baggrunden for melatoninforsøgene op i *The Harvard University Gazette* i oktober 1998: "På trods af at melatonin er et udbredt middel til at fremme søvn, reducere jetlag og til at tilpasse døgnrytmen for skifteholdsarbejdere, er der ikke blevet gennemført store medicinske forsøg, der dokumenterer, at det er en sikker og effektiv behandling af søvnløshed. Dyreforsøg har vist, at melatonin kan lukke det reproduktive system ned. Et forsøg med hamstere, der fik hormonet, viste, at deres testikler svandt ind til en tiendedel af normal størrelse. Det står der ikke noget om i melatonin-reklamerne."

De mange indsamlede data fra *Discovery*-turen indgår i søvnforskernes fortsatte arbejde. Der er ikke kommet entydige resultater ud af forskningen endnu, og hvad melatonin angår, så kan stoffet stadig købes i USA, ligesom det i stor stil sælges over internettet.

John Glenn.



FAKTA

Søvnstadier

En god normalsøvn består af fem stadier, som kan registreres ved hjælp af elektroder, der placeres på hovedet. Nogle elektroder registrerer hjernens aktivitet, andre registrerer muskelspændinger i forbindelse med øjenbevægelser.

Stadie 1: Overfladisk søvn

Overgangsfasen mellem vågen tilstand og søvn.

Hjernebølgerne bliver langsommere, og man kan se langsomme øjenbevægelser. Der skal ikke meget til at vække en person i dette søvnstadium, som kun bidrager en lille smule til at gøre krop og sind klar til en ny dag. Ved en normal søvn udgør dette stadium kun 5 procent af den samlede nattesøvn.

Stadie 2: Let søvn

Udgør størstedelen af en normalsøvn, ca. 50 procent. Hjernebølgerne er langsomme i frekvens og høje i amplituderne, og ind imellem sker der pludselige skift mellem hurtige, kraftige svingninger og store, langsomme svingninger. Muskelspændingerne er typisk reduceret i forhold til vågen tilstand og stadiet med overfladisk søvn. Øjenbevægelserne forsvinder. Man er lidt sværere at vække end i stadiet med overfladisk søvn.

Stadie 3 & 4: Dyb søvn

Dyb søvn betegnes også som deltasøvn eller slow wave søvn og udgør 20-25 procent af den samlede normalsøvn. Hjernebølgerne er langsomme, og svingningerne er store. Muskelspændingen er reduceret i forhold til de lettere søvnstadier, og der er ingen øjenbevægelser. Det er svært at vække en person i dyb

søvn, og hvis det sker, går der lidt tid, før personen er 'ved sine fulde fem'. Der udskilles væksthormon, og dyb søvn anses for at være den vigtigste søvn i forhold til at vågne udhvilet og fungere godt dagen efter. Dyb søvn optræder især de første 3-4 timer af søvnperioden.

Stadie 5: REM-søvn

Er karakteriseret ved de hurtige øjenbevægelser (Rapid Eye Movements = REM). Hjernebølgerne er forholdsvis hurtige, og svingningerne er små. Muskelspændingerne er lavere end i de øvrige søvnstadier, og ofte ses nærmest total muskelafslapning. Tærsklen for, hvor let det er at vække en person i REM-stadiet, svarer til stadiet med let søvn. REM-søvn kaldes også for drømmesøvn, fordi det er i det stadium, de fleste drømme forekommer. En del af kroppens funktioner ændrer sig under REM-søvnen. Blodtrykket og pulsen varierer, og kropstemperaturen bliver afhængig af omgivelsestemperaturen. Desuden ændres blodgennemstrømningen til forskellige organer, hvilket forklarer, at man kan have erektion under REM-søvn. Det har ikke noget med seksuelle drømme at gøre.

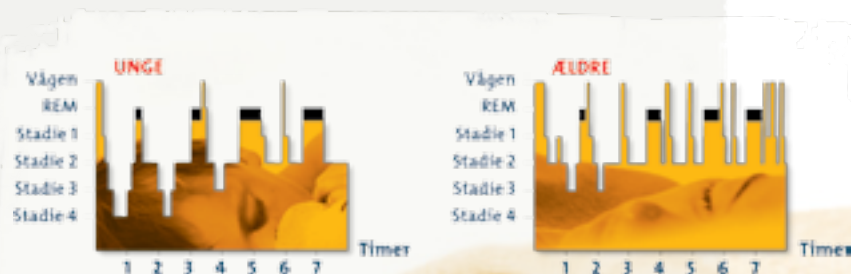


Fig. 2.3: Fordelingen af søvnstadier gennem en normalsøvn. Som det ses, forekommer den dybe søvn i de første timer af nattesøvnen. REM-søvn forekommer ved normalsøvn med ca. halvanden times mellemrum.

Et klinisk forsøg er en undersøgelse af, hvordan et lægemiddel virker, hvilke bivirkninger det har, og hvordan det omsættes i kroppen. De lægemidler, der bliver undersøgt, kan både være nye lægemidler og allerede godkendte lægemidler, der er på markedet i Danmark.

Kliniske forsøg

FAKTA

I forbindelse med udvikling af et nyt lægemiddel foregår forsøgene først på frivillige, raske forsøgspersoner og derefter på frivillige patienter. Dog først efter at der er foretaget en lang række biokemiske, dyrefarmakologiske og -toksikologiske undersøgelser af det potentielle lægemiddel, og myndighederne skønner det forsvarligt. Inden det kliniske forsøg begynder, skal alle forsøgspersoner informeres om hvilke bivirkninger og farer, de risikerer og derpå give deres samtykke til at deltage.

I Danmark skal kliniske forsøg anmeldes til Lægemiddelstyrelsen af den ansvarlige læge eller tandlæge. Lægemiddelstyrelsen vurderer både kvaliteten af undersøgelsen og patientsikkerheden i forsøget. Kliniske forsøg skal også anmeldes til en videnskabsetisk komité, der vurderer forsøgets etiske aspekter. Både den videnskabsetiske komité og Lægemiddelstyrelsen skal godkende forsøget.

For at ensrette reglerne for kliniske forsøg i EU-landene vedtog EU-parlamentet og Ministerrådet i april 2001 et direktiv, der omhandler lægemiddelforsøg, og pr. 1. maj 2004 trådte en ny bekendtgørelse om kliniske forsøg med lægemidler til mennesker i kraft. De opdaterede regler kan læses på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: www.laegemiddelstyrelsen.dk.

Kliniske forsøg er inddelt i fire faser:

Fase 1:

I første fase undersøges det, hvordan den menneskelige organisme overhovedet optager og tåler stoffet. Formålet med fase 1 er altså ikke at undersøge, om det har nogen effekt på den sygdom, som det er rettet mod. Der gives kun en meget lille dosis af stoffet – som regel 10 til 100 gange mindre end den mindstedosis, der gav effekt ved dyreforsøgene i den prækliniske fase. Stoffet afprøves på et begrænset antal – og sædvanligvis kun – sunde mennesker. Dosis øges gradvist med placebosammenligning, og man måler alle tænkelige toksiske reaktioner.

Fase 2:

I anden fase undersøges stoffets virkning i patienter. Disse forsøg foregår oftest på hospitaler og er de første forsøg, hvor en egentlig terapeutisk effekt i mennesker karakteriseres. Afhængig af typen af lægemiddel deltager mellem 40 og 300 patienter i det enkelte forsøg.

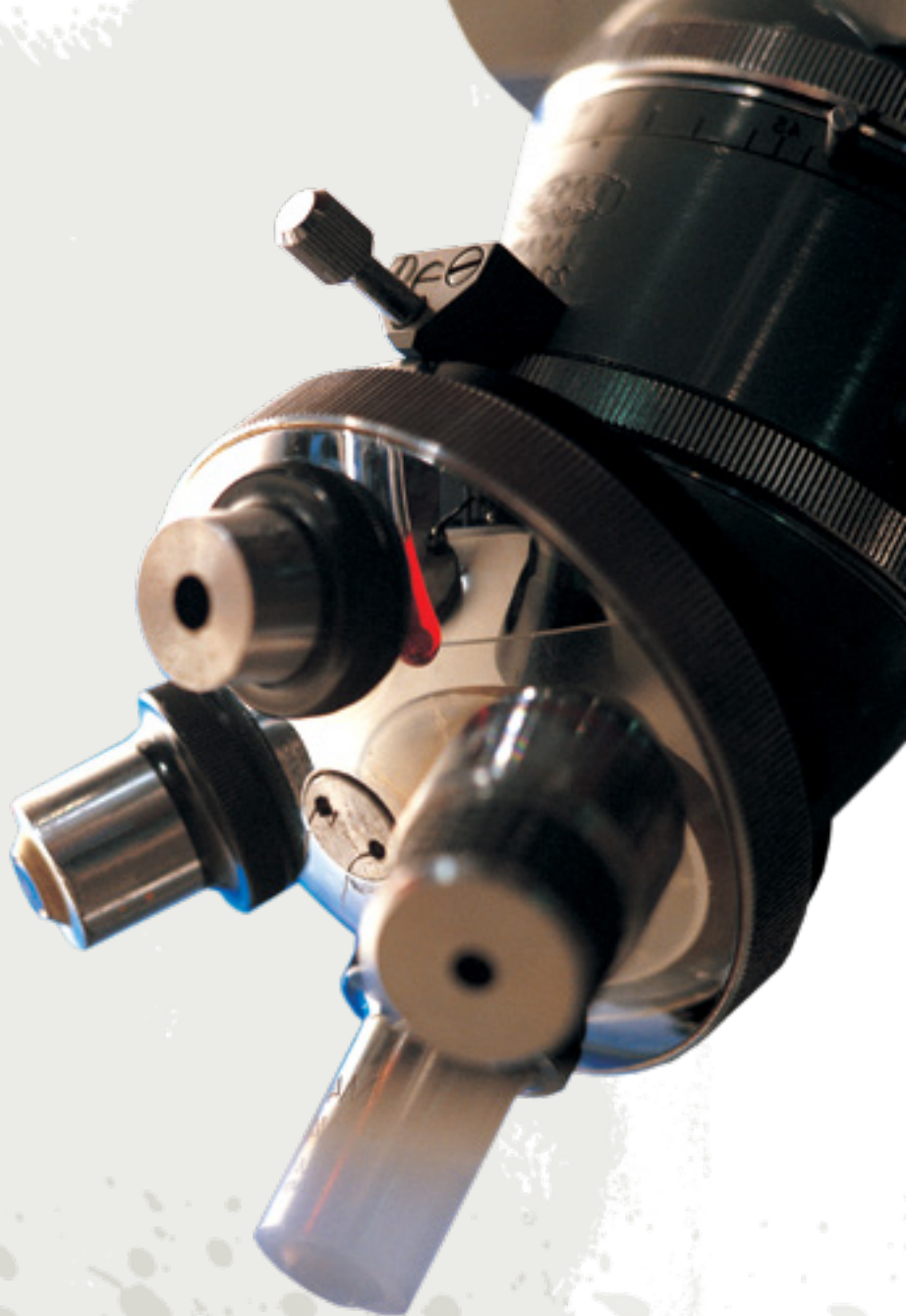
Fase 3:

I tredje fase foretages de store terapeutiske forsøg. Forsøgene foregår ikke på et hospitals afdelinger, men patienterne kommer regelmæssigt til kontrol hos deres læge. I denne fase undersøges, om lægemidlet er brugbart til sygdomsbehandling i patienter, der ikke er intensivt overvågede, og om det har terapeutiske fordele i forhold til eksisterende behandling. Lægemidlet anvendes på relevante, store patientgrupper, der tilsammen tæller mindst 2000 - 3000 personer. Forsøgene er kontrollerede kliniske undersøgelser (ses ofte betegnet som RCT, der står for randomized clinical trial). Retningslinierne for gennemførelse af RCT er meget omfattende og er ens for EU-landene. Der sammenlignes med anden behandling og med placebo. Forsøgene er altid dobbeltblinde, hvilket vil sige, at hverken patient eller læge undervejs i forsøget er vidende om, hvem af forsøgspersonerne der får placebo, og hvem der får behandling.

Disse store forsøg er den første mulighed for at erkende, om lægemidlet giver nogle helt uventede bivirkninger. Hvis et lægemiddel giver en meget sjælden bivirkning hos 1 procent af patienterne, kan den selvfølgelig først erkendes ved undersøgelser af meget store patientpopulationer. Lægemiddelfirmaet skal derfor foretage en meget omfattende registrering af alle former for ubehag og rapporterede bivirkninger, som derefter lægges i en database, der stilles til rådighed for myndighederne, der skal godkende lægemidlet.

Fase 4:

Fase 4-undersøgelser omfatter alle undersøgelser, der udføres *efter*, at lægemidlet er blevet registreret og markedsført. Disse såkaldte post marketing surveillance-undersøgelser foretages på et stort antal patienter, mellem 5.000 og 10.000 personer, og har til formål at fange sjældne bivirkninger.



Når nervecellerne bliver sat på stand by



Da Povl Krosgaard-Larsen i begyndelsen af 1970'erne satte sig for at studere Rød Fluesvamp, måtte han først undersøge og bestemme, hvilke giftstoffer der var på spil. De vigtigste farmakologisk aktive stoffer viste sig at være muscarin, ibotensyre og muscimol (*fig. 2.4 og 2.5*), og det var muscimol, der var mest interessante i forhold til CNS. Stoffet viste sig nemlig at have en sjælden evne til at trænge igennem blod-hjerne-barrieren (*se side 50*) og kunne derfor påvirke kommunikationen mellem hjernens nerveceller. Kommunikationen mellem nervecellerne styres af forskellige signalsystemer, og muscimol påvirker et af de vigtigste, GABA-systemet. Det er involveret i en lang række af de hjerneprocesser, der ligger bag fx angst, hukommelse, søvn, bevidsthed og kontrol af bevægelser.

I slutningen af 1970'erne lykkedes det Povl Krosgaard-Larsen at tæmme giftstoffet, dvs. fremstille et modelstof ud fra muscimols struktur, blot uden den giftige virkning.

Modelstoffet, THIP, viste sig at have en meget kraftig smertestillende effekt, og der blev forsket intensivt i, om stoffet kunne danne grundlag for udvikling af smertestillende lægemidler. Det viste sig imidlertid, at stoffet havde en u hensigtsmæssig sløvende effekt, og efter nogle år opgav man derfor yderligere forsøg på at udvikle smertestillende midler på basis af THIP. Den sløvende effekt skyldes, at GABA-systemet er et *dæmpende* system: Den meddelelse, som systemets transmitterstof, GABA, overfører fra den ene hjerne-celle til den anden, er en meddelelse om, at neuronerne skal dæmpe deres aktivitet eller helt holde op med at afgive impulser. Stimulering af GABA-syste-

met er altså det samme som at bremse aktiviteten hos de hjerne-celler, som påvirkes af systemet. Eftersom GABA-systemet er et af de vigtigste signalsystemer i hjernen, og det kan kommunikere med ca. 40 procent af alle neuroner i hjernen, medfører en aktivering af GABA-systemet, at hjerneprocesserne nærmest går på *stand by*.

Så blev det 1996. THIP's sløvende og beroligende effekt fangede den tyske psykiater Marike Lancels interesse. Hun opdagede, at THIP i modsætning til mange eksisterende sovemidler gav en normal søvn, dvs. en søvn, der vekselvirkede mellem samtlige fem søvnstadier. Disse observationer betød, at man nu havde kendskab til et stof, der måske kunne hjælpe forskerne med at finde og bestemme de receptorer, der er ansvarlige for søvnen. Måske kunne det også føre til udvikling af et selektivt virkende sovemiddel. Mange eksisterende sovemidler virker nemlig ikke særlig hensigtsmæssigt. De fleste er baseret på lægemidlet stesolid, der er et benzodiazepin, men eftersom benzodiazepiner virker ved at forstærke virkningen af GABA, sker der en overstimulering af GABA-receptorerne, som reagerer med tolerance over for stoffet (*se side 52 om benzodiazepiner*). Der skal med andre ord større og større doser benzodiazepiner til for at opnå den ønskede effekt.

Hos lægemiddelvirksomheden H. Lundbeck A/S havde man, som tidligere nævnt, i 1980'erne forsøgt at udvikle et smertestillende lægemiddelstof baseret på THIP, og i 1996 blev det besluttet at arbejde videre med stoffet med henblik på at udvikle det som et nyt sovemiddel. I den forbindelse har man omdøbt THIP til *gaboxadol*.

Rød Fluesvamp danner muscarin, som har en permanent positiv ladning og derfor ikke kan trænge igennem den fedtholdige blod-hjerne-barriere, som adskiller blodbanen fra hjernevævet. Muscarin aktiverer derfor kun de muscarine receptorer i det perifere nervesystem, PNS. De muscarine receptorer findes bl.a. i hjertemuskulaturen, og når mennesker dør efter at have spist tørret fluesvamp, skyldes det først og fremmest muscarins giftige effekt i hjertet. Ibotensyre kan aktivere receptorerne for et af hjernens transmitterstoffer, glutaminsyre. Det skyldes formentlig, at der er stor strukturel lighed mellem glutaminsyre og ibotensyre (se fig. 2.4). Under tørringsprocessen sker der en fraspaltning af ibotensyrens carboxylsyregruppe, og ibotensyre omdannes til muscimol, som strukturelt ligner transmitterstoffet GABA. Muscimol er lige som GABA elektrisk ladet, men i vandig opløsning går omkring 0,1 procent af muscimol over i en uladet form og kan derfor passere blod-hjerne-barrieren (se fig. 2.5). På den anden side af barrieren indstiller stoffet sig i den elektrisk ladede form, og det binder til og aktiverer hjernens GABA-receptorer eller rettere undergruppen af GABA_A-receptorer og skaber derved komplekse, bl.a. psykotiske, forstyrrelser.

Fig. 2.4: Strukturer af muscarin, ibotensyre, muscimol, glutaminsyre og GABA.

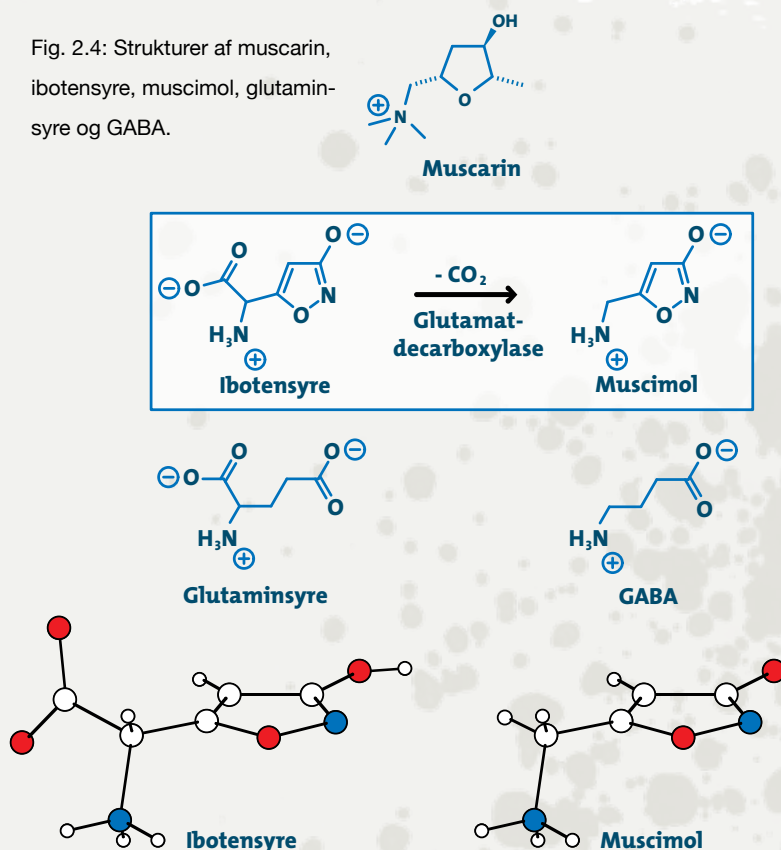
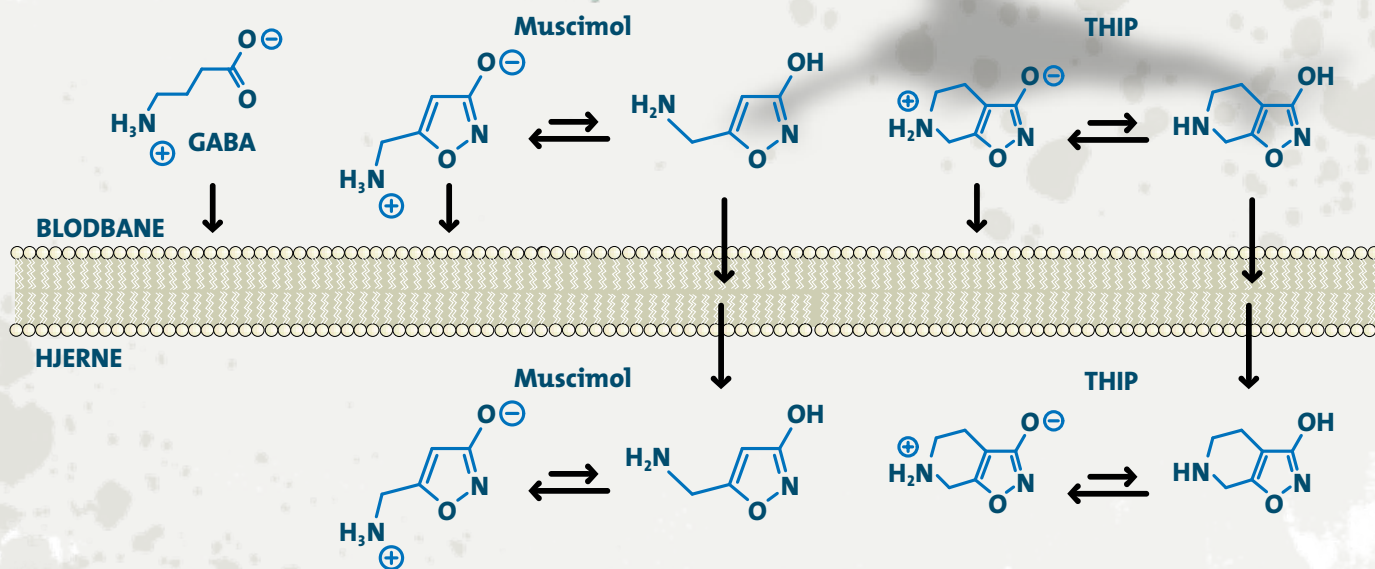


Fig. 2.5: GABA, muscimol (ladet/uladet) og THIP (ladet/uladet) og blod-hjerne-barrieren.



Ligesom GABA-systemets eget transmitterstof, GABA, kan THIP og dermed også gaboxadol direkte fremkalde en reaktion i systemets celler. Benzodiazepiner derimod påvirker kun GABA-systemet indirekte. De er ikke GABA-agonister, men binder sig til GABA-receptorerne, hvor de kun virker, hvis der er GABA eller GABA-agonister til stede. Til gengæld har de en uhensigtsmæssig forstærkende eller synergistisk effekt, og de påvirker desuden mange flere hjerneprocesser end blot dem, der har med søvn at gøre. Benzodiazepiner påvirker stort set samtlige af de såkaldte GABA_A-receptorer, mens – har det vist sig – THIP primært aktiverer nogle bestemte undertyper af GABA_A-receptorerne.

I 1990'erne undersøgte Bjarke Ebert virkningen af THIP og benzodiazepiner på forskellige GABA_A-receptorer, som var udtrykt i frøæg, og effekten var som forventet:

- Når THIP aktiverede en receptor, blev såkaldte ionkanaler åbnet, så der kunne slippe negativt ladede ioner (Cl⁻) ind i hjernecellerne, hvilket er afgørende for, at nerveimpulserne bliver hæmmet.
- Når THIP i kombination med benzodiazepiner aktiverede en receptor, blev effekten forstærket, og der slap endnu flere negativt ladede ioner igennem.

Men hos en patient påvirker THIP eller gaboxadol jo hele hjernen og ikke blot en receptor ad gangen, så Bjarke Ebert undersøgte også effekten på snit fra rottehjerner. Han tilsatte hhv. THIP alene og THIP plus benzodiazepiner eller alkohol for at undersøge, hvad der ville ske, hvis en person for at være sikker på at falde i søvn kunne finde på at tage både gaboxadol og benzodiazepiner. Det ville være uheldigt og farligt, hvis effekten var lige så stærk, som når man blander alkohol (der stimulerer GABA-systemet) og stesolider

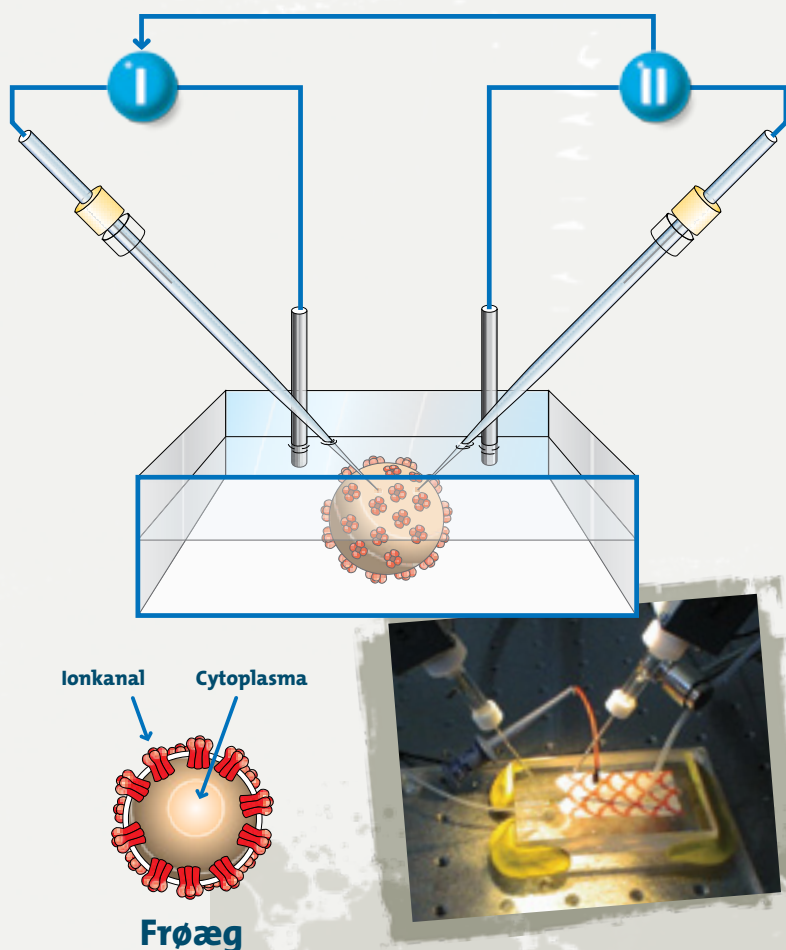


Fig. 2.6: Ved i frøæg at injicere RNA eller DNA, der specifikt koder for en bestemt receptorundertype, opnår man, at receptoren efter nogle dage bliver udtrykt på frøæggets cellemembran. Når en opløsning af et stimulerende stof bliver ledt hen over frøægget, aktiveres receptoren. Da mange af cellernes overfladeproteiner er meget følsomme over for spændingsforskellen over membranen, vælger man ofte at lave denne type forsøg i en såkaldt voltage clamp-forsøgsopstilling. Princippet er, at man fastholder spændingsforskellen over cellemembranen ved hjælp af et elektronisk feed-backsystem. Med den ene elektrode (II) måler man spændingsforskellen over membranen, og med den anden elektrode (I) injicerer man præcis så meget strøm, at spændingsforskellen fastholdes. Når transmitterstoffet reagerer med sin receptor og forårsager en strøm af ioner ind i eller ud af cellen, vil feed-backsystemet give så meget modsat rettet strøm, at spændingsforskellen opretholdes. Ved hjælp af elektroder, der er placeret i frøægget, er det muligt at måle den ændring i ionstrømmen, der sker som følge af aktiveringen.

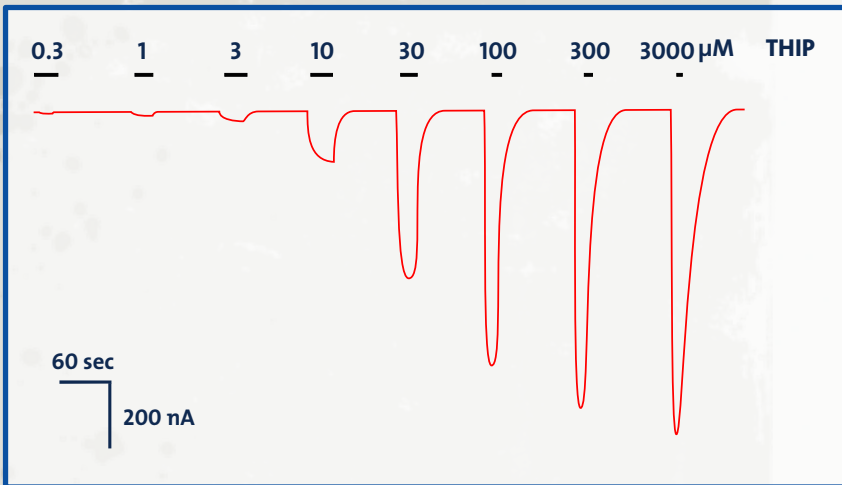


Fig. 2.7: THIP afstedkommer en strøm af chlorid ind i cellen. I voltage clamp-opstillingen fører det til, at systemet tilfører en lige så stor og modsatrettet strøm til cellens indre, så spændingsforskellen over membranen opretholdes. Kurverne viser, at THIP frembringer en strøm af chlorid ind i cellen. Ionstrømmens størrelse afhænger af koncentrationen af THIP i den opløsning, som bader frøæggen.

(der indeholder benzodiazepiner). I de tilfælde går man nemlig lige i gulvet! Stor var overraskelsen, da det viste sig, at effekten af THIP var langt stærkere, end det havde været tilfældet i forsøgene med receptorerne. Det blev endnu mere mystisk, da benzodiazepiner eller alkohol blev tilsat. Det gjorde nemlig ingen forskel! Effekten blev ikke forstærket. Baggrunden for iagttagelserne blev gradvist opklaret i løbet af årene omkring årtusindeskiftet. GABA_A-receptorerne kan inddeles i forskellige undertyper, som er opbygget af forskellige kombinationer af

proteiner, kaldet *underenheder*. Undertyperne inddeles i forskellige familier, hvoraf de vigtigste betegnes α -, β -, γ -, δ -, ϵ - og π -familier. De fleste GABA_A-receptorer består af en kombination af α - og β -underenheder plus en γ - eller en δ -underenhed. Første skridt på vejen til forståelse af den overraskende, manglende synergistiske effekt ved en kombination af THIP og benzodiazepiner blev taget, da det viste sig, at benzodiazepiner virker på grænsefladen mellem α og γ på en receptor, mens THIP binder på grænsefladen mellem α og β (se fig. 2.8a). Umiddelbart skulle man ikke tro, at det kunne have

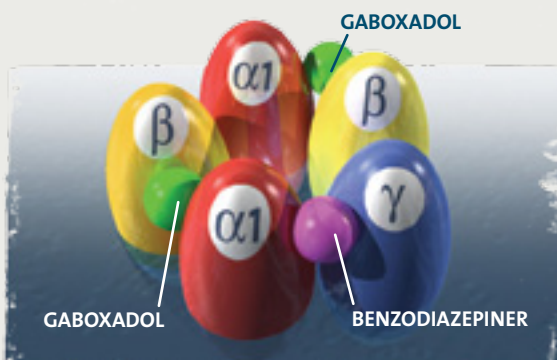


Fig. 2.8a: De fleste GABA_A-receptorer består af en kombination af α - og β -underenheder plus en γ - eller en δ -underenhed. Benzodiazepiner virker på grænsefladen mellem α og γ . Gaboxadol/THIP binder på grænsefladen mellem α og β . Både benzodiazepiner (den violette kugle) og Gaboxadol/THIP (de grønne kugler) kan altså binde sig til den viste type GABA_A-receptor, der kaldes $\alpha 1$.



Fig. 2.8b: Den GABA_A-receptortype, der kaldes $\alpha 4$, har en δ -underenhed og ikke γ -underenhed. Derfor kan benzodiazepiner ikke virke på den. Gaboxadol/THIP virker imidlertid fint, da den binder sig på grænsefladen mellem α og β . Hvis benzodiazepiner rammer receptoren, bliver Gaboxadol/THIP's virkning altså ikke forstærket.

nogen betydning for, at THIP's virkning på et hjer-
nesnit ikke bliver forstærket af benzodiazepiner. Et
lægemiddel rammer jo samtlige receptorer, så en
kombination af THIP og benzodiazepiner rammer
både receptorer, der indeholder en γ -underenhed og
receptorer uden en γ -underenhed. Benzodiazepinerne
ville vel bare forstærke effekten af THIP's virkning på
receptorer *med* en γ -underenhed. Men der skete, som
nævnt, ingen forstærkende effekt.

Herefter tiltrak en af GABA_A-receptorernes underty-
per, kaldet $\alpha 4$, sig særlig opmærksomhed. Det skyld-
tes, at den bl.a. findes i den del af thalamus, som har
med angst, depression og søvn at gøre, og desuden
har den ikke den γ -underenhed, som kræves for, at
benzodiazepiner kan binde sig til den.

Bjarke Eberts forskning har vist, at THIP's virkning
er særlig kraftig på denne $\alpha 4$ -receptor. Han har også
undersøgt samspillet mellem THIP og benzodiazepi-

ner samt mellem THIP og alkohol på $\alpha 4$ -indeholden-
de GABA_A-receptorer. Der sker ingen forstærkning af
THIP's virkning.

Mysteriet blev opklaret, da udenlandske forskere ved
årtusindeskiftet gjorde en afgørende opdagelse. Når
forskere studerer kommunikationen mellem nerve-
celler, kigger de pr. tradition altid på receptorerne i
synapserne, men der ligger også en masse receptorer
på nervecellens overflade uden for synapserne (*se fig.
2.9*).

De udenlandske forskere fandt ud af, at de ekstra-
synaptiske receptorer er ansvarlige for 80 procent af
nervecellernes aktivitet. Kun 20 procent af nervecel-
lernes kommunikation med GABA skyldes påvirk-
ning af receptorerne inde i synapserne. Lægemiddel-
stofferne rammer de ekstrasynaptiske receptorer, før
de rammer receptorerne inde i synapserne. Derfor
påvirker lægemiddelstofferne også først de ekstra-

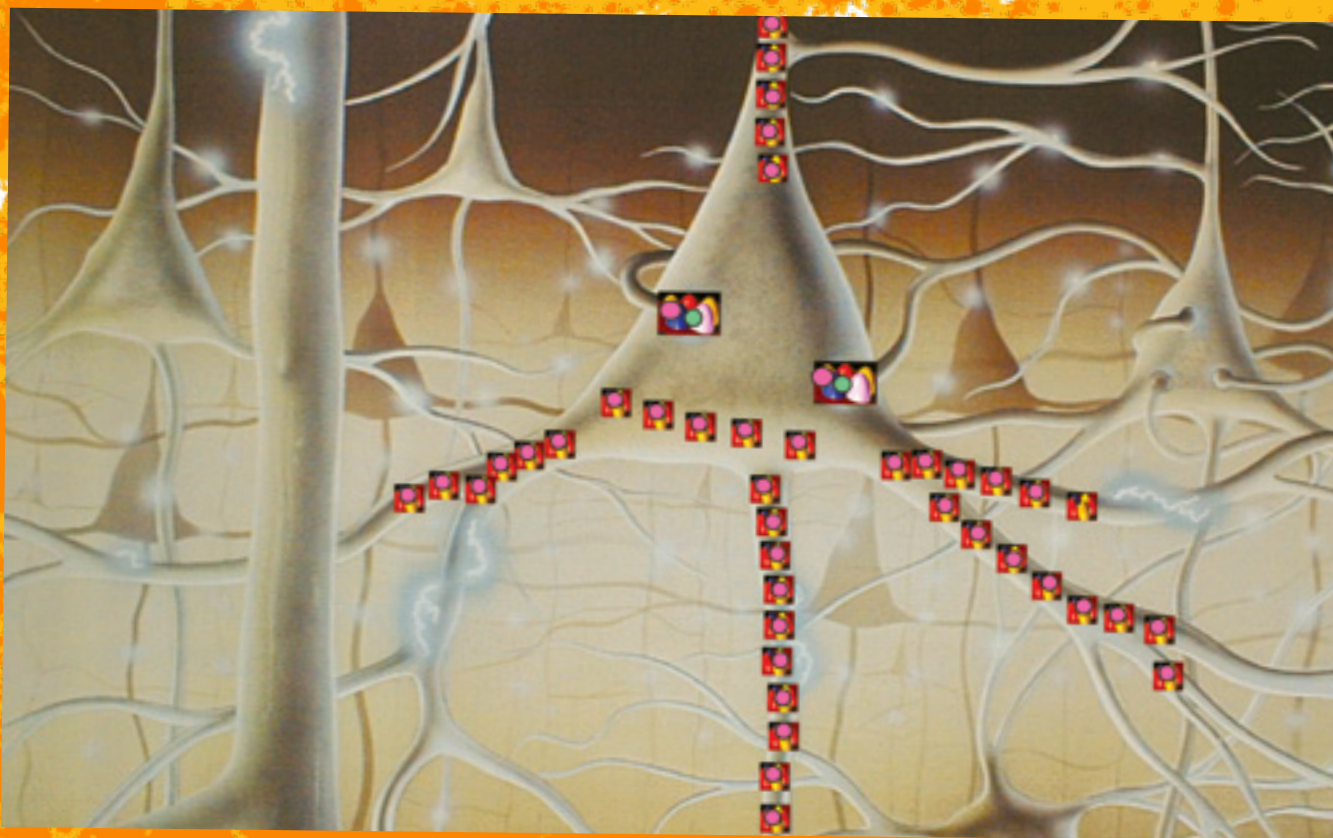


Fig. 2.9: Receptorer findes ikke kun i synapserne. Der er også en
masse receptorer udenfor. Lægemiddelstofferne rammer og påvirker
først de ekstrasynaptiske receptorer. I den del af thalamus, som bl.a.

har med søvn at gøre, er en stor del af de ekstrasynaptiske GABA_A-
receptorer af $\alpha 4$ -typen. Altså den type, som THIP aktiverer særlig
stærkt, men som benzodiazepiner ikke virker på.

synaptiske receptorer. Det er særlig hensigtsmæssigt, når det gælder THIP. Det har nemlig vist sig, at de ekstrasynaptiske receptorer især er $\alpha 4$ -receptorer, som THIP jo aktiverer særlig stærkt, og som er nogle af de få receptorer, benzodiazepiner ikke binder sig til. THIP binder lige så godt til de receptorer, der er inde i synapsen som til de ekstrasynaptiske receptorer, men de ekstrasynaptiske er ekstra følsomme for THIP's aktivering. THIP's stærke aktivering af de ekstrasynaptiske $\alpha 4$ -receptorer betyder altså, at nervernes impulser bliver bremset ikke alene med meget lave doser af stoffet, men også inden stoffet når at komme ind i synapsen og aktivere de øvrige $GABA_A$ -receptorer. Selvom der også er benzodiazepiner på spil, så når de ikke at sætte ind med deres forstærkende virkning, før maksimaleffekten af THIP/gaboxadol på $\alpha 4$ -receptorerne er indtrådt.

THIP/gaboxadol er altså et stof, der fungerer selektivt. Det burde virke både i og uden for synapserne, men fordi der er så mange $\alpha 4$ -receptorer blandt de ekstrasynaptiske, og fordi stoffet aktiverer disse receptorer meget hurtigere og stærkere end de interne, så dominerer den eksterne effekt over den interne. Alt dette begyndte med, at Povl Krogsgaard-Larsen i 1970'erne ikke blot som mange andre nøjedes med at være fascineret af Rød Fluesvamp, men at han besluttede at trænge ind bag mystikken, der omgærder svampen.



FAKTA

GABA-systemet



GABA-systemet er et af hjernens vigtigste kommunikationssystemer. På næsten alle hjerneområdernes nerveceller sidder receptorer, der er følsomme over for og stimuleres af neurotransmitterstoffet GABA, (gamma-amino butyric acid) også kaldet 4-aminobutansyre (se dets struktur i fig. 2.4). GABA dannes i nervecellerne ud fra glutaminsyre. GABA-systemet er et *hæmmende* eller *dæmpende* system, hvilket vil sige, at det hæmmer eller bremser impulsdannelsen i nervecellerne. Når en GABA-receptor stimuleres af GABA, bliver nervecellen mindre aktiv. Hvis der fx er et smertesignal på vej i smertebanerne, kan transmitterstoffet GABA og andre stoffer, der stimulerer GABA-receptorerne, bremse signalets vej til bevidstheden.

Der findes et hav af forskellige undergrupper af GABA-receptorer. Enkelte findes næsten overalt i hjernen, men typisk befinder én type sig primært i ét område af hjernen, mens en anden type befinder sig i et andet område. Dvs. at der i det hjerneområde, der har betydning for søvn, især findes én type receptorer, mens andre typer kun findes i områder, der har betydning for fx hukommelse, angst eller smerte. GABA aktiverer alle typer GABA-receptorer. Hvis et lægemiddel skal virke selektivt på fx søvn, gælder det om at udvikle et stof, der kun stimulerer de GABA-receptorer, der findes i de hjerneområder, der har betydning for søvn.

Blod-hjerne-barrieren

Blod-hjerne-barrieren beskytter og opretholder det kemiske miljø omkring hjernecellerne. Blod-hjerne-barrieren består af blodkar, der adskiller sig fra kroppens øvrige blodkar, idet endothelcellerne, som dækker den indre overflade i blodkarrene, er bundet så fast sammen, at der ikke er porer eller sprækker imellem dem. Derudover er blodkarrene omgivet af en ekstra, meget tæt membran, der tillige er dækket af gliaceller (støtteceller i nervesystemet; i blod-hjerne-barrierens tilfælde drejer det sig om de såkaldte stjerneformede gliaceller). Alt i alt betyder det, at hjernens kapillærer er meget selektive i forhold til hvilke stoffer, der slipper gennem blod-hjerne-barrieren. Generelt tillader blod-hjerne-barrieren ikke, at hydrofile (vandopløselige) molekyler og ioner trænger igennem, medmindre de får hjælp af specielle transportmekanismer, sådan som det fx er tilfældet med glucosemolekylet.

FAKTA



FAKTA

GABA_A-receptorer er ionkanalreceptorer

THIP/gaboxadol og benzodiazepiner påvirker GABA-systemets gruppe af GABA_A-receptorer. De er alle såkaldte ionkanalreceptorer. Ionkanalreceptorer er karakteriseret ved, at de består af fem proteinmolekyler, der danner en kanal, som strækker sig gennem cellemembranen. Ionkanalreceptorer kan både være stimulerende og hæmmende, men i tilfældet GABA_A-receptorer, er der tale om hæmmende. Når GABA og GABA-agonister som muscimol, THIP og altså også lægemidlet gaboxadol binder sig til en GABA_A-receptor, fremkaldes en åbning af kanalen, som tillader chlorid (Cl⁻) at strømme ind i cellen. Nervecellens indre er negativt ladet i forhold til ydersiden. Indstrømningen af chlorid gør nervecellen endnu mere negativ. Der sker en hyperpolarisering. Når nervecellen skal aktiveres, skal dens indre gøres mindre negativt. Der skal ske en depolarisering, som overstiger tærskelværdien. Når chlorid strømmer ind, bliver det derfor sværere at aktivere nervecellen. Kommunikation mellem nervecellerne er blevet hæmmet.

Når der er benzodiazepiner til stede, forstærker de virkningen. Mere chlorid strømmer ind i cellen, og kommunikationen mellem nervecellerne går dermed næsten i stå. Selv hvis der sker en binding af fremmede transmitterstoffer, og der derfor strømmer positive ioner ind i cellen, vil membranpotentialet være så langt fra tærskelværdien, at der ikke nødvendigvis opstår nerveimpulser.

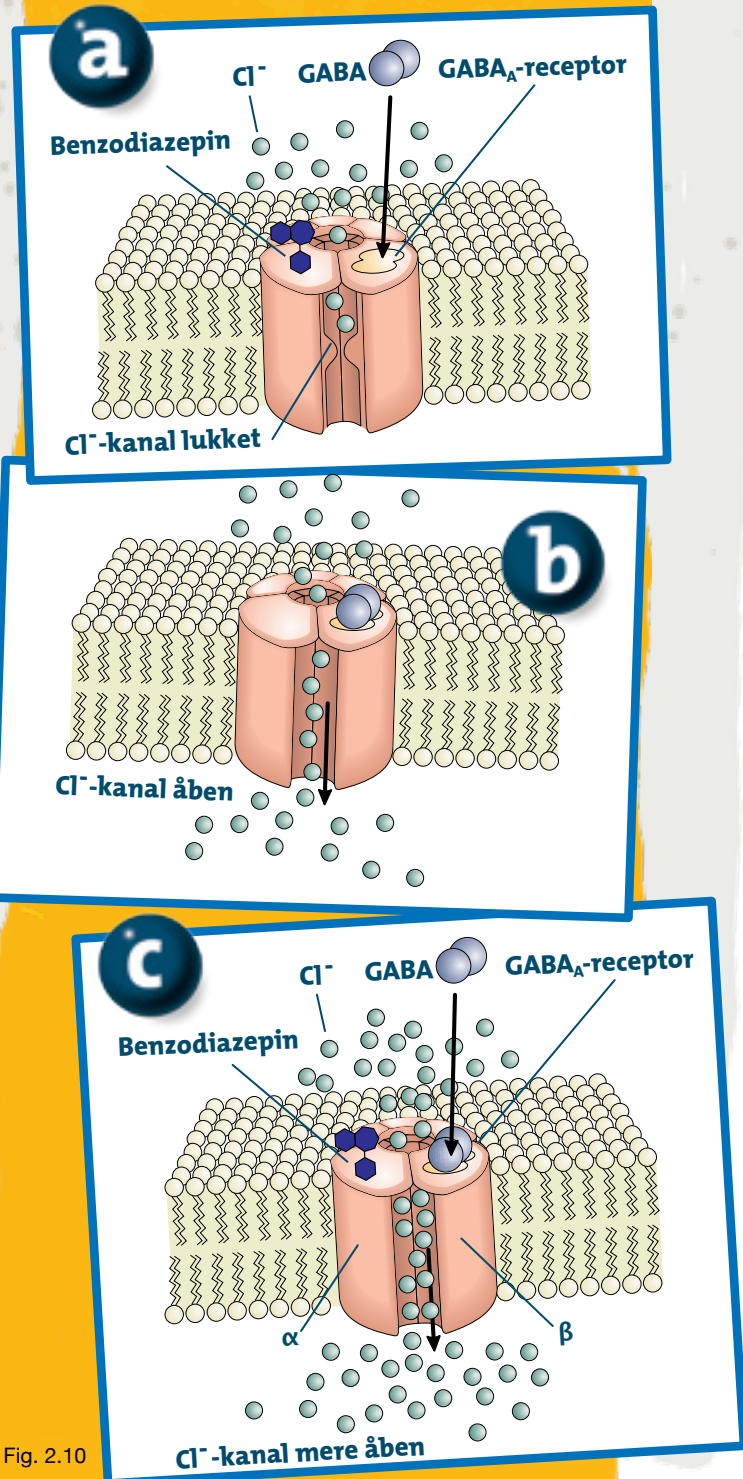


Fig. 2.10



FAKTA

Benzodiazepiner

Benzodiazepiner er ikke GABA-agonister, men de binder til GABA-receptorerne. Benzodiazepinerne virker ved at forstærke GABA, hvilket betyder, at de øger den hæmmende effekt, når GABA eller en GABA-agonist binder sig til en af de GABA_A-receptorer, som benzodiazepinerne virker på. (se fig. 2.10). Afhængig af hvilke benzodiazepiner, der er tale om, ligger halveringstiden for stoffets udskillelse fra kroppen på mellem 1 og 300 timer - dvs. op til flere døgn. Men da GABA_A-receptorer har en tendens til at blive mindre følsomme eller helt at miste følsomheden ved langvarig kontakt med et stof, skal der ved daglig brug af benzodiazepiner højere og højere doser til, for at stoffet kan aktivere de receptorer, som er tilbage. Desuden begynder hjernens stimulerende signalsystemer at blive mere aktive for at modvirke hæmningen af hjernen, hvilket også bidrager til, at doseringen af

benzodiazepiner skal øges for at opnå den ønskede effekt.

Man siger, at systemet er blevet mindre følsomt eller mere tolerant over for benzodiazepinerne. En overaktivering af et hvilket som helst af hjernens signalsystemer vil altid medføre, at systemet forsøger at mindske aktiveringen og derved udvikler tolerance. Forskellige systemer udvikler tolerance efter forskellige mekanismer, men for at illustrere resultatet af en tolerance kan man sammenligne med, hvordan vores hørelse midlertidigt bliver nedsat ved høj musik. De fleste kender talemåden: "Jeg kan ikke høre, hvad jeg selv tænker." Men hvis der bliver skruet lidt ned og dernæst op på samme høje niveau igen, så opfatter vi det ikke lige så højt som første gang. Vi har udviklet tolerance over for den høje lyd.