

Antaget: 10. maj 2008  
Interessekonflikter: Ingen

#### Litteratur

- Harrison G, Hopper K, Craig T et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 2001;178:506-17.
- Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A et al. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr Res* 2003;60:239-58.
- Moore THM, Zammit S, Lingfjord Hughes A et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-28.
- Nordentoft M, Thorup A, Petersen L et al. Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. *Schizophr Res* 2006;83:29-40.
- McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:921-8.
- Melle I, Larsen TK, Haahr U et al. Reducing the duration of untreated first-episode psychosis: effects on clinical presentation. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:143-50.
- Petersen L, Jeppesen P, Thorup A et al. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *BMJ* 2005;331:602.
- Nordentoft M, Laursen TM, Agerbo E et al. Change in suicide rates for patients with schizophrenia in Denmark, 1981-97: nested case-control study. *BMJ* 2004;329:261-6.
- Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M et al. Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:899-907.
- Nordentoft M, Wandall-Holm N. 10 year follow up study of mortality among users of hostels for homeless people in Copenhagen. *BMJ* 2003;327:81.

## Det glutaminerge systems betydning for obsessiv kompulsiv tilstand

Læge Judith Becker Nissen & professor Per Hove Thomsen

Århus Universitetshospital,  
Børne- og Ungdomspsykiatrisk Regionscenter

Obsessiv kompulsiv tilstand (OCD) er en hyppig lidelse, der er karakteriseret ved gentagende og belastende tanker samt repetitive, ritualistiske adfærdsmønstre. 1-1½% af børn og unge opfylder kriterierne for OCD, og op mod 50% af dem har oplevet symptomer før det 18. år. OCD er en heterogen lidelse med hensyn til alder ved symptomstart, symptomer, forekomst af komorbiditet og effekten af terapeutisk og medikamentel behandling. For bedre at forstå den ætiologiske baggrund for OCD har man i mange studier forsøgt at identificere homogene subgrupper.

Ætiologien er fortsat uafklaret. Flere studier peger på en stærk genetisk komponent. Familiestudier herunder studiet af Hanna et al 2005 [1] peger på en signifikant højere prævalens hos slægtninge til børn med OCD (22,5%) end hos kontrolpersoner. Raten er forøget (45,4%), når man ser på bestemte OCD-symptomer og ved tics hos slægtningene. Ved påvisning af højere konkordansrater for OCD hos monocygote tvillinger end hos dicygote tvillinger understøtter også tvillingestudier hypotesen om genetisk vigtige faktorer ved OCD.

Indtil for nylig er relationen mellem genetiske variationer, forekomsten af OCD og behandlingseffekt primært blevet undersøgt i relation til den serotonerge system. Man har påvist genetiske variationer for serotonintransportører (5-HTT, 5-HT1B og 5-HT2A)-receptorgener hos patienter med OCD. Disse genetiske variationer har vist sig at have betydning for

effekten af behandling med selektive serotoningenoptagelses-hæmmere (SSRI) [2]. Resultaterne har dog ikke kunnet genfindes i andre studier.

Trods optimal behandling med SSRI opnår kun 20-25% af patienterne fuld remission [3], mens 40-60% opnår en symptomreduktion på 20-40% [4]. Dette har medført et øget fokus på andre transmittersystemer herunder det glutaminerge system. Transmittersystemer påvirker hinanden. Glutamat hæmmer således frigivelsen af serotonin i basalganglier via glutamatreceptoren *N-methyl-D-aspartic acid* (NMDA). Hæmningen foregår formentlig indirekte via *gamma-amino butyric acid* (GABA)nerge interneuroner og normaliseres ved behandling med SSRI. Forskellige receptorgenvarianter kunne formodes at ændre glutamats bindingspotentiale til NMDA-receptoren og dermed også den hæmmende virkning af glutamat på det serotonerge system. Omvendt påvirker også serotonin effekten af glutamat. Ved en vedvarende behandling med SSRI ses en øget frigørelse af serotonin i pandelapperne. Denne serotonin kan hæmme glutamatholdige nervebaner og derved reducere den glutamate medierede hyperfunktion.

Vi gør nedenfor status over de forhold, der ud fra den nuværende viden peger på en betydning af det glutaminerge system for udvikling og vedligeholdelse af OCD.

### Antiglutaminergtvirkende medikamenter og obsessiv kompulsiv tilstand

I casestudier har man påvist, at medikamenter med antiglutaminerg effekt har en virkning på behandlingsrefraktær OCD. Riluzol er et glutamatmodulerende stof, der primært er kendt fra behandlingen af amyotrop lateralsklerose. Stoffet har vist

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

sig at være virksomt hos voksne med OCD. Således havde 54% af de behandlede OCD-patienter en symptomreduktion på over 35%, mens 39% af de resterende patienter blev kategoriseret som respondere. Riluzol er dog ikke et rent antiglutamintvirkende stof, og andre mekanismer kan være af betydning. Et andet antiglutamintvirkende medikament, topiramat, anvendes især antiepileptisk. Topiramat kan virke antiglutamintvirkende ved bl.a. at øge aktiviteten af GABA og ved direkte at hæmme glutamatfunktionen via de kainate glutaminerge receptorer. Man har i studier påvist, at topiramat er effektiv i behandling af behandlingsrefraktær OCD hos voksne, om end den eksakte virkningsmekanisme ikke er klarlagt.

### Neuroimaging og neurofunktionelle studier ved obsessiv kompulsiv tilstand

Ved neuroimaging og neurofunktionelle studier hos patienter med OCD har man påvist strukturelle og funktionelle ændringer i hjerneområder, der er forbundne i det frontostriatale-talamiske system. Hos børn med OCD er der påvist et øget volumen af pandelapper og thalamus, men et reduceret volumen af basalganglier. Det øgede volumen af thalamus var reversibelt ved behandling med SSRI, men ikke ved kognitiv adfærdsterapi (CBT). I funktionelle studier har man påvist øget metabolisk rate eller cerebral blodcirkulation i pandelapper, thalamus og basalganglier. De funktionelle ændringer ved OCD er reversible ved behandling med SSRI. I flere studier har man dog fundet, at de funktionelle forandringer er afhængige af de præsenterede symptombilleder, hvilket peger på, at de forskellige symptombilleder ved OCD medieres ved relativt distinkte dele af det frontostriatale-talamiske system.

### Obsessiv kompulsiv tilstand og det glutaminerge system

I det frontostriatale-talamiske system er glutamat den primære stimulerende neurotransmitter, og det er påvist, at hjerneometabolismen forløber parallelt med glutamataktiviteten. Med magnetisk resonans-spektroskopi (MRS) måler man koncentrationen af molekyler. For at bestemme koncentrationen af glutamat har man målt koncentrationen af Glx, hvilket afspejler niveauet af glutamat, glutamin, homocaronsin og GABA. Ændringer i niveauer er således ikke ensbetydende med ændringer i glutamat alene. Hos børn med OCD har man fundet øget Glx i basalganglierne, men reduceret niveau i pandelapperne [5]. Det forøgede niveau af Glx er reversibelt ved behandling med SSRI, men ikke med CBT.

### Obsessiv kompulsiv tilstand og cerebrospinalvæske

I cerebrospinalvæsken fra patienter med OCD har man påvist øget niveau af glutamat. Fundet peger på, at glutamatdysfunktion er en vigtig komponent i patofysiologien af OCD.

### Glutamats metabolisme og relaterede kandidatgener

I hjernen dannes glutamat ud fra  $\alpha$ -ketoglutarat. Glutamat omdannes herefter til bl.a. GABA. Idet GABA er den vigtigste

#### Faktaboks

Kun 20-25% af patienter med obsessiv kompulsiv tilstand (OCD) får remission ved optimal behandling med serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI).

I farmakogenetiske studier har man fundet en sammenhæng mellem genetiske variationer i serotoninsystemet og behandlingseffekten af SSRI.

Fleere transmittersystemer er formentlig vigtige, herunder det glutaminerge system.

Lokalisation af glutamat i hjernen, funktion af glutamat og genetiske forhold har alle en mulig betydning ved OCD.

Der er ikke foretaget egentlige farmakogenetiske undersøgelser i relation til det glutaminerge system og OCD.

Resultatet af systematiske undersøgelser kan yde et væsentligt bidrag til at individualisere og optimere behandlingen af OCD.

hæmmende transmitter i hjernen, bliver omdannelsen af glutamat til GABA central [6]. GABA udøver sin hæmmende funktion via forskellige receptorer, hvor *gamma-amino butyric acid B* (GABAB)-receptoren synes at være særlig vigtig ved OCD. Via GABAB-receptoren hæmmer GABA frigørelsen af glutamat til synapsespalten [7]. GABBR1-genet, der koder for GABAB-receptoren, er lokaliseret på kromosom 6p21.3. Dette kromosomområde er ved genomskanninger fundet at være associeret med OCD. Desuden er der ved kandidatgenstudier fundet positiv association mellem polymorfier på kromosom 6p21.3 og OCD samt med sværhedsgrad af OCD [7]. Glutamats aktivitet reguleres bl.a. ved transportørproteiner, herunder transportørproteinet ECC1, der afslutter funktionen af glutamat ved at fjerne transmitteren fra synapsespalten. Proteinet kodes ved genet SLC1A1, der udtrykkes i cortex, basalganglier og thalamus. Ved genomskanninger af OCD har man fundet involvering af kromosom 9p24 som en kandidatregion, hvor SLC1A1-genet er lokaliseret. Ved associationsstudier er der fundet en association mellem SLC1A1-genet og OCD, specielt ved tidlig debutalder og ved mandligt køn [8].

### Glutaminerge receptorer som kandidatgener

Glutamat virker via to forskellige grupper af receptorer: metabotropiske (mGluR) og ionotropiske (iGluR). Den ionotropiske NMDA-receptor er heterogen og består af komplekser af *subunits*. Disse *subunits* kodes af GRIN-generne [9]. Ud over betydningen for synapseudvikling har specielt NR2B-*subunit* også betydning for indlæring og hukommelse [9]. I et studie fra 2004 [10] har man undersøgt association mellem NMDA-receptor-*subunit* NR2B, der kodes af GRIN2B på kromosom

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

12p, og OCD. Der blev fundet en positiv association mellem en polymorfi i GRIN2B og OCD, og det blev konkluderet, at glutamatsystemet synes at være vigtigt ved udvikling af OCD.

En anden gruppe af glutaminerge receptorer, de kainate glutamatreceptorer (GRIK) er ligeledes blevet undersøgt i forhold til OCD. Det antikonvulsive medikament, topiramate, virker via disse receptorer, hvor effekten er en antiglutaminerg virkning med hæmning af den glutaminergmedierede excitatoriske neurotransmission. I et studie fra 2004 har man undersøgt associationen mellem genetiske varianter inden for de to kainate receptorer GRIK2 og GRIK3 og OCD. Man kunne ikke finde evidens for en association i case-kontrol-analyser eller familiebaserede analyser. Kun GRIK2 SNP I867, som er associeret med autisme, blev transmitteret mindre hyppigt, end hvad man skulle forvente, hvilket støtter antagelsen om, at denne variant spiller en rolle.

### Konklusion

Genetiske faktorer er vigtige i udviklingen af OCD. Undersøgelser har haft fokus på associationer mellem genetiske variationer med relation til serotonin-systemet og effekten af SSRI i behandlingen af OCD. Flere forhold peger på, at det glutaminerge system er involveret. Om end det fortsat er uafklaret, om et forøget niveau af Glx spiller en egentlig kausal rolle, eller om det er en konsekvens af f.eks. en øget neuronaktivitet, har man i flere studier fundet et signifikant ændret niveau af Glx i områder, der tidligere har været påvist involveret ved OCD. Ændringerne er reversible ved behandling med SSRI-præparater, men ikke ved CBT. Den samlede virkning af glutamat afhænger af såvel glutamatniveauet i synapsespalten som af effekten af glutamat medieret via glutamatreceptorerne. Generne for væsentlige receptorer, enzymer og transportørproteiner kodes i kromosomregioner, der er påvist at være kandidat områder ved OCD, og der er fundet association mellem flere af genvarianterne og forekomsten af OCD.

Farmakogenetiske studier af sammenhængen mellem genetiske variationer inden for det glutaminerge system og lægemidlers virkninger og bivirkninger er endnu ikke undersøgt. Viden om den genetiske baggrund for forskellig behandlingseffekt kan være væsentlig i forhold til at forudsige resultatet af farmakologisk intervention ved OCD og dermed individualisere behandlingen. Man kunne forestille sig, at medikamenter med antiglutaminerg effekt kunne hæmme en associeret hyperfunktion af det glutaminerge system og dermed have betydning for OCD-lidelsens præsentation, virkningen af behandlingen med SSRI og sværhedsgraden af lidelsen.

Fremtidige studier kunne omfatte systematiske undersøgelser af associationer mellem genetiske variationer med relation til det glutaminerge system og behandlingseffekten af SSRI og antiglutaminergtvirkende medikamenter, men også CBT. Sådanne undersøgelser kunne bidrage til en øget for-

ståelse af de mekanismer, der medvirker til udviklingen af OCD, og dermed væsentlig viden til individualisering af behandlingen. Det synes dog at være væsentligt at vurdere den samlede effekt af transmittersystemerne, idet interaktionen mellem de enkelte systemer fremstår som særlig vigtig, herunder at flere gener kan forventes at indgå i den samlede behandlingseffekt.

Korrespondance: *Judith Becker Nissen*, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Regionscenter, Århus Universitetshospital, DK-8240 Risskov. E-mail: jbbn@dadlnet.dk

Antaget: 13. januar 2008

Interessekonflikter: Ingen

### Litteratur

1. Hanna GL, Himle JA, Curtis GC et al. A family study of obsessive-compulsive disorder with pediatric probands. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;134:13-9.
2. Denys D, van Nieuwerburgh F, Deforce D et al. Prediction of response to paroxetine and venlafaxine by serotonin-related genes in obsessive-compulsive disorder in a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 2007;68:747-53.
3. Pediatric OCD Treatment Study (POTS) Team. Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:1969-76.
4. Dougherty DD, Rauch SL, Jenike MA et al. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychol* 2004;60:1195-202.
5. Rosenberg DR, Mirza Y, Tang J et al. Reduced anterior cingulate glutamateric concentrations in childhood OCD and major depression versus healthy controls. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 2004;43:1146-53.
6. Liu SJ, Lachamp P. The activation of excitatory glutamate receptors evokes a long-lasting increase in the release of GABA from cerebellar stellate cells. *J Neurosci* 2006;26:9332-9.
7. Zai G, Arnold P, Burroughs E et al. Evidence for the gamma-amino-butyric acid type B receptor 1 (GABBR1) gene as a susceptibility factor in obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;134:25-9.
8. Dickel DE, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ et al. Association testing of the positional and functional candidate gene SLC1A1/EAAC1 in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:778-85.
9. Lopez de Armentia M, Sah P. Development and subunit composition of synaptic NMDA receptors in the amygdala: NR2B synapses in the adult central amygdala. *J Neurosci* 2003;23:6876-83.
10. Arnold PD, Rosenberg DR, Mundo E et al. Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Psychopharmacol* 2004;174:530-8.