

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Alle voksne, herunder gravide, bør sikres et D-vitamin tilskud på 10 µg (400 IE). Personer over 65 år bør have 20 µg (800 IE) daglig, ligesom resten af den ældre danske befolkning.

Behandling

Ved påvist D-vitaminmangel behandles patienten med intramuskulær injektion med D-vitamin 100.000 IE fra tre op til seks gange med en uges interval afhængig af sværhedsgrad, samtidig påbegyndes peroral behandling med D-vitamin 20 µg/dag (800 IE/dag) og evt. calcium. Gravide skal også behandles. Oplys om de profylaktiske tiltag.

D-vitamin til injektion fremstilles på Skanderborg Apotek, men kan rekvireres via et lokalt apotek.

Komplians

Komplians er et stort problem. Patienterne »glemmer« deres perorale tilskud, fordi det går meget godt, eller fordi et eller andet symptom i deres krop i deres kontekst nødvendiggør selvvalgt seponering af al medicin inkl. deres kosttilskud. En månedlig injektion med D-vitamin er et muligt alternativ.

P-25-OH-D-vitamin bør kontrolleres med tre måneders interval senere seks og 12 måneders interval.

Husk

- at måling af 25-OH-D-vitamin er lige så vigtig som måling af hæmoglobin, C-reaktivt protein, thyroideastimulerende hormon og blodglukose hos personer fra etniske minoriteter med klager over træthed, muskel- og knoglesmerter,
- at diagnose og behandling er let, men complians vil være den store udfordring.

Korrespondance: Aase T. Jacobsen, Kanaltorvet 8, DK-2620 Albertslund.
E-mail: dko6177@vip.cybercity.dk

Antaget: 13. september 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Anbefalet læsning: Glerup H. Vitamin D-mangel hos indvandrere. Månedsskr Prakt Lægegerm 2004;82:75-88.
Jensen JE, Hitz MF. Osteomalaci. Ugeskr Læger 2000;162:6250-1.

Den neurobiologiske baggrund for obsessiv kompulsiv forstyrrelse

Læge Judith B. Becker Nissen, overlæge Hans Ulrik Mikkelsen & professor Per Hove Thomsen

Aalborg Sygehus, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Afdeling, og Århus Universitetshospital, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Hospital

Resumé

Obsessiv kompulsiv forstyrrelse (OCD) er karakteriseret ved tvangstanker, tvangshandlinger samt en ofte intens angst. Man har i mange studier undersøgt årsagssammenhænge for OCD med fokus på såvel psykologiske forklaringer som en mere biologisk forståelsesmodel. Interessen for årsagsfaktorer har været stor, hvilket skyldes hyppigheden af lidelsen og den enorme sociale invalidering, lidelsen kan indebære. Således kan en større forståelse være vigtig for psykoedukation samt for tilrettelæggelsen af behandling. Formålet med oversigten er at fremføre ætiologiske overvejelser for OCD. Det skal understreges, at grænserne mellem: 1) egentlige årsagssammenhænge, 2) forhold, der opstår som følge af OCD og 3) udløsende faktorer fortsat ikke er veldefinerede. Oversigten er baseret på litteratursøgning i MEDLINE med udgangspunkt i biologiske undersøgelser publiceret efter 1985. Søgord omfatter bl.a. OCD, *obsessive*, *compulsive*, *etiology*, *genetics*, *scanning*, *serotonin*. Der er medtaget dels oversigtsartikler, dels primærlitteratur.

Obsessiv kompulsiv forstyrrelse (OCD) er en hyppig lidelse med en forekomst på 1,5-2%. Karakteristisk er tvangstanker defineret ved generende, gentagne og invaderende tanker, billeder eller impulser, der inducerer udtalt angst. Eksempler inkluderer gentagen bekymring om, hvorvidt lyset er slukket, døren er låst, eller der er snavs og sygdomme. Disse tanker og billeder er jegfremmede og fortsætter, selv om personen forsøger at undertrykke dem. Tvangshandlinger er gentagne handlinger eller mentale ritualer, som personen føler, at vedkommende skal udføre. Eksempler omfatter gentagen tjek af, om døren er låst, eller kontakterne er slukkede. Tvangshandlingerne udføres med henblik på at reducere angsten, men er tydeligt overdrevne og uden realistisk relation til den hændelse, de skal forhindre.

Ætiologiske overvejelser

I mange studier har man undersøgt mulige ætiologiske faktorer for udviklingen af OCD. Interessen for OCD har været stor, hvilket skyldes hyppigheden af lidelsen og den enorme sociale invalidering, lidelsen kan indebære for børn og unge i en alder, hvor social funktion og faglig indlæring er yderst vigtig. Desuden er tvangssymptomer noget, de fleste mennesker har stiftet bekendtskab med, herunder ikke mindst igennem små børns alderssvarende ritualiserede adfærd. Ritualer eller tvangssymptomer bliver derved bekendte forhold.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Denne oversigt omhandler de mulige neurobiologiske årsagsforhold, der er opdelt i følgende undergrupper: a) neuroimaging/neuroanatomi, b) glukoseomsætning, c) biologiske modeller og d) genetik.

Neuroimaging/neuroanatomi

Efter kirurgiske indgreb i det kortikale-subkortikale system har man observeret en bedring af OCD-symptomerne [1], et forhold, der peger på en betydning af disse områder (basalganglier, thalamus). Med henblik på at beskrive de involverede hjerneområder har man derfor anvendt MR-skanning. Samlede resultater peger i retning af et reduceret volumen af corpus striatum, hvorimod volumina af præfrontal cortex og thalamus er forøgede.

MR-skanninger af corpus striatum hos voksne har således vist dels reduceret størrelse [2], dels uændret størrelse [3], hvor man dog ved måling af N-acetylaspartat (udtryk for neuronal tæthed) fandt reducerede værdier. De modstridende resultater er forklaret dels ved at OCD er en heterogen lidelse, dels ved forekomsten af komorbiditet og ved brugen af medicinsk behandling. For at omgå disse vanskeligheder har man derfor lavet tilsvarende skanninger på børn. Disse har vist hhv. et signifikant mindre volumen af corpus striatum og et signifikant større volumen af tredje ventrikel, hvor resultaterne korrelerer med sværhedsgraden af OCD-symptomerne, men ikke sygdomsvarigheden [4].

Volumen af corpus callosum er større hos OCD-patienter [5], hvor forøgelsen er relateret til sværhedsgraden af symptomer. Tilsvarende har man påvist forøgede volumina af ventrale præfrontale cortex [6], hvilket korrelerer med, at corpus callosum bl.a. forbinder de cerebrale hæmisfærer.

Også thalamus synes vigtig i patofysiologien af OCD. I denne forbindelse synes serotonin særlig vigtig som transmitter, idet serotonin spiller en vigtig rolle i den talamokortikale udvikling. Desuden er det vist, at selektive serotoninhæmmere (SSRI) hæmmer den øgede aktivitet i thalamus hos OCD-patienter. Undersøgelser har således vist, at thalamus er større hos OCD-patienter, hvor størrelsen reduceres ved effektiv monoterapi med paroxetin [7].

Ved MR-skanninger kan man således påvise anatomiske ændringer i cortex, thalamus og striatum. Disse ændringer er tydeligst og mest konsistente for børn med OCD, hvilket påpeger en mulig betydning af varigheden af OCD-lidelsen, patienternes alder, aktuell behandling samt forekomsten af komorbiditet.

Glukoseomsætning

Positronemissionstomografi (PET) er en metode, hvormed man kombineret med CT kan undersøge hjernefunktioner og -dysfunktioner in vivo. Ved metoden anvender man en tracer, fluorodeoxyglukose, for at vurdere den lokale og totale cerebrale glukoseomsætning.

Flere grupper har undersøgt omsætningen i forskellige

hjernedele, herunder *Baxter et al* [8], der sammenlignede OCD-patienter med normale kontrolpersoner og patienter med depression. Ud over skanningen blev patienterne testet med depressions- og angsttest. Man fandt, at glukoseomsætningen var øget i flere hjerneregioner, herunder cerebrale hæmisfærer, nucleus caudatus og gyrus orbitalis. Tilsvarende resultater blev fundet i et efterfølgende studie med ikke-deprimerede, medicinfrie personer [9]. Den øgede cerebrale omsætning i nucleus caudatus [10, 11] og i cortex orbitofrontalis [12] blev reduceret signifikant ved behandling med SSRI. Ligeledes har man påvist øget regional blodgennemstrømning i basalganglier [13] samt i thalamus og præfrontal cortex [14], hvor niveauet i basalganglier blev reduceret ved effektiv behandling med adfærdsterapi [13]. *Swedo et al* [15] undersøgte en gruppe med symptomdebut før 15 år og uden komorbiditet. De fandt en øget omsætning i orbitofrontale, sensorimotor samt præfrontale cortex. Ved at kombinere skanningerne med OCD-rating- og depressionsskalaer fandt man korrelationer til sværhedsgraden, men ikke til varigheden af OCD.

Andre grupper [16] har dog vist en reduceret omsætning i hele cortex, hvilket kunne være et udtryk for en dysfunktion i det generelle aktiveringssystem. Tilsvarende har man påvist signifikant reduktion i den regionale blodgennemstrømning i flere hjerneområder [17]. Her blev der påvist en korrelation til sværhedsgraden af OCD.

Samlet peger studierne således på en involvering af den frontale cortex, basalganglier og thalamus, hvor hovedparten af studierne synes at pege på en øget glukoseomsætning. De modstridende resultater kunne forklares ved samtidig forekomst af depression, idet studier har vist en reduceret glukoseomsætning hos depressive patienter i forhold til hos normale kontrolpersoner og OCD-patienter [18]. Ligeledes kan varigheden af OCD være af betydning, hvilket understreger vigtigheden af at undersøge patienter differentieret i forhold til alder og specielt i det børnepsykiatriske arbejdsområde at undersøge børn og unge så tidligt som muligt.

Biologiske modeller

Det serotonerge system synes at spille en vigtig rolle i OCD-lidelsen. Således har man i behandlingsstudier fundet en effekt af SSRI på intensiteten af OCD-symptomer [19] samt på størrelsen af thalamus og på glukoseomsætningen i basalganglier og cortex. Neuroanatomisk er serotonin indeholdende neuroner især koncentreret i hjernestammen med kraftige projektioner til medulla spinalis og til bl.a. cortex, basalganglier og thalamus. Anatomisk er serotonin indeholdende neuroner således lokaliseret i områder, der også ved skanninger har vist sig ændrede i OCD.

Dog oplever kun ca. 60% af OCD-patienterne en bedring i OCD-symptomerne efter behandling med SSRI. Man har derfor foreslået en betydning af andre neurotransmittersystemer, herunder primært det dopaminerge system, hvor det især er relationen serotonin/dopamin, der har betydning [6]. Det do-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

pamingerge system er ligeledes involveret ved forekomsten af komorbide tics [20].

Genetik

I det kliniske arbejde med OCD-patienter er fornemmelsen ofte, at arv er af betydning. Undersøgelser af betydende genetiske faktorer, hvor man har anvendt såvel familie- som tvillingestudier som segregationsanalysestudier, har derfor været i fokus.

I familiestudier benytter man enten familiehistoriemetoden baseret på indirekte interview opnået fra en enkelt informant (ofte probanden) eller familiestudiet metoden baseret på data opnået ved direkte interview af alle tilgængelige pårørende [21]. Om end man i enkelte studier ikke sikkert har fundet en øget forekomst, har disse studier dog estimeret en hyppighed af OCD hos førstegradsslægtninge varierende fra 5% til over 30% [22-25]. Der er således en stor spredning på hyppigheden blandt førstegradsslægtninge, men forekomsten er dog signifikant større end i kontrolgruppen og i befolkningen generelt.

I tvillingestudier kan man i modsætning til i familiestudier adskille genetisk baggrund og miljøbaggrund.

I en gennemgang af OCD-litteratur før 1986 fandt *Rasmussen & Tsung* [26] en konkordansrate på 63% for monozygote tvillinger. *Carey & Gottesman* [27] har vist konkordansrater på 87% for monozygote tvillinger og 47% for dizygote tvillinger. Samlet peger disse studier således på, at arv spiller en betydende rolle for udviklingen af OCD. Studierne viser desuden, at OCD sandsynligvis er en kompleks og heterogen forstyrrelse afhængig af komorbiditet (især med Tourettes sygdom), køn og debutalder, hvor nogle OCD-tilfælde fremstår med tydelige arvelige faktorer uden relation til ticsforstyrrelser, andre er baseret på arv og relateret til tics-forstyrrelser og i atter andre er der ingen familiemæssig historie, hverken til OCD eller tics [25]. Denne forskellighed førte bl.a. *Leckman et al* [28, 29] til at definere symptomdimensioner i OCD. Gruppen definerede eksistensen af fire separate symptomdimensioner: 1) aggressive, checking/kontrol- og seksuelle symptomer, 2) hamstringssymptomer, 3) symmetri, arrangering, tælle- og ritualiserede symptomer og 4) forureningssymptomer. Definitionen af dimensionerne blev brugt i segregationsanalyser, hvor man identificerede specifikke genetiske transmissionsmåder. Således fandt *Alsobrook* [30] tegn på involvering af især højfaktorscoresymptomerne symmetri og arrangering, der kunne udgøre en genetisk signifikant subgruppe af OCD. Betydningen af de genetiske faktorer afhænger således af typen af OCD. Dog er det fortsat uklart, hvordan nedarvningen sker, og hvilke gener der er de vigtigste.

Konklusion

Resultaterne fra såvel neuroanatomiske som neurofunktionelle studier peger i retning af en dysfunktion i det kortikale-talamiske-striatale system. Således har man i neuroanatomiske studier vist egentlige strukturelle ændringer hos OCD-patienter, herunder et reduceret volumen af corpus striatum samt et

øget volumen af præfrontale cortex og thalamus. I neurofunktionelle studier har man vist en hyperaktivitet i tilsvarende hjerneområder. Ved behandling såvel med SSRI som adfærdsterapi er der set en normalisering af begge forhold. Flere modeller er blevet foreslået. Således foreslog *Baxter et al* [18], at nucleus caudatus fungerer som mediator mellem cortex og thalamus, hvor striatum forestår en automatisk informationsbearbejdning uden involvering af bevidstheden [31] og dermed fungerer som et filter. Ved OCD forestiller man sig en defekt i denne inhibition med efterfølgende tendens til gentagelser af forstyrrende tanker, hvor ritualerne opstår som reaktion. Senere har *Sexena* [32] beskrevet en model med udgangspunkt i frontale-subkortikale systemer. Således er der beskrevet neuroanatomiske systemer, der forbinder den præfrontale cortex, striatum, globus pallidus og thalamus. Disse systemer har to loop, et direkte og et indirekte loop. Klassisk er banerne i balance. I OCD foreslås derimod en ubalance mellem disse baner, således at der er en overaktivitet i den direkte bane med resulterende repetitiv og inadækvat adfærd, mens den indirekte bane er dysfunktionel med manglende mulighed for suppression [31]. Overordnet peger modellerne på en manglende inhibitorisk funktion og dermed undertrykkelse af irrelevante respons og stimuli. Herved fremmes handlinger, der under andre forhold ville være gode og gavnlige, men bliver for svære at afbryde og derfor bliver dysfunktionel. Med sine tætte projektioner synes serotonin eller serotonin/dopamin at være en vigtig mediator af balancen, hvor tanken er, at behandling kan genetablere den utilstrækkelige hæmmende funktion og normalisere balancen. Undersøgelser peger desuden på en væsentlig betydning for arvelige faktorer. Dog er OCD meget heterogen, hvilket gør det vanskeligt at tale om OCD under en samlet beskrivelse, og opdelingen i symptomdimensioner bliver derfor nødvendig. Det er dog fortsat uklart, hvilke gener, der er involveret.

Samlet har undersøgelser således vist flere biologiske forandringer, der synes at være relateret til forekomsten af OCD-symptomatologi. Det er dog uafklaret, hvornår disse forandringer opstår i forhold til debut af tvangssymptomerne, herunder om det er en medfødt eller tidligt erhvervet hjerneændring, der reagerer på et omgivende miljø, eller om det er det omgivende psykiske og sociale miljøes indflydelse, der påvirker en spæd hjernes rivende udvikling. Netop disse uafklarede faktorer har betydet, at psykodynamiske teorier fortsat er aktive. Uanset relationen peger flere faktorer dog på, at OCD er en neuroudviklingsmæssig forstyrrelse: den hyppige debut i barndommen, ligheder med normale udviklingsmæssige ritualer, den præmorbid »konstitutionelle« prædisposition fra tidlig barndom og tilstedeværelse af neurologiske *soft signs* [6]. En teori kunne således være, at OCD er betinget af en tidligt erhvervet vulnerabilitet, som primært kan give sig til kende i den præmorbid konstitution, men som ved tilstrækkelige belastninger viser sig i form af tvangssymptomer [6, 33, 34].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Korrespondance: *Judith B. Becker Nissen*, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Afdeling, Ålborg Psykiatriske Sygehus, DK-9000 Ålborg. E-mail: jbbn@dadlnet.dk

Antaget: 9. juni 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Sachdev P, Trollor J, Walke A et al. Bilateral orbitomedial leucotomy for obsessive-compulsive disorder: a single-case study using positron emission tomography. *Aust NZ J Psychiatry* 2001;35:684-90.
2. Robinson D, Wu H, Munne RA et al. Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:393-8.
3. Bartha R, Stein MB, Williamson PC et al. A short echo 1H spectroscopy and volumetric MRI study of the corpus striatum in patients with obsessive-compulsive disorder and comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1998;155:1584-91.
4. Rosenberg DR, Keshavan MS, O'Hearn KM et al. Frontostriatal measurement in treatment-naïve children with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997a;54:824-30.
5. Rosenberg DR, Keshavan MS, Dick EL et al. Corpus callosal morphology in treatment-naïve pediatric obsessive compulsive disorder. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 1997;21:1269-83.
6. Rosenberg DR, Keshavan MS. Towards a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1998;43:623-40.
7. Gilbert AR, Moore GJ, Keshavan MS et al. Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:449-56.
8. Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC et al. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:211-8.
9. Baxter LR, Schwartz JM, Mazziotta JC et al. Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988;145:1560-3.
10. Baxter LR, Schwartz JM, Bergman KS et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:681-9.
11. Hansen ES, Hasselbalch S, Law I et al. The caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder. Reduced metabolism following treatment with paroxetine: a PET study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:1-10.
12. Saxena S, Brody AL, Maidment KM et al. Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:683-93.
13. Nakatani E, Nakagawa A, Ohara Y et al. Effects of behavior therapy on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder. *Psych Res* 2003;124:113-20.
14. Lacerda AL, Dalgalarondo P, Caetano D et al. Elevated thalamic and prefrontal regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder: a SPECT study. *Psych Res* 2003;123:125-34.
15. Swedo S, Schapiro MB, Grady CL et al. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:518-23.
16. Martinot JL, Allilaire JF, Mazoyer BM et al. Obsessive-compulsive disorder: a clinical neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:233-42.
17. Lucey JV, Costa DC, Blanes T et al. Regional cerebral blood flow in obsessive compulsive disordered patients at rest. *Br J Psychiatry* 1995;167:629-34.
18. Baxter LR, Schwartz JM, Guze BH et al. PET imaging in obsessive compulsive disorder with and without depression. *J Clin Psychiatry* 1990;51:61-9.
19. March JS, Biederman J, Wolkow R et al. Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *JAMA* 1998;280:1752-6.
20. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF et al. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:302-8.
21. Wolff M, Alsobrook JP, Pauls DL. Genetic aspects of obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric clinics of North Am* 2000;23:535-44.
22. Lenane MC, Swedo SE, Leonard H et al. Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:407-12.
23. Leonard HJ, Lenane MC, Swedo SE et al. Tics and tourette's disorder: a 2- to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. *Am J Psychiatry* 1992;149:1244-51.
24. Nicolini H, Weissbecker K, Mejia JM et al. Family study of obsessive-compulsive disorder in a mexican population. *Arch Med Res* 1993;24:193-8.
25. Pauls DL, Alsobrook JP, Goodman W et al. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:76-84.
26. Rasmussen SA, Tsuang MT. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1986;143:317-22.
27. Carey G, Gottesman II. Twin and family studies of anxiety, phobic and obsessive disorders. In Klein et al: *Anxiety: new research and changing concepts*. New York: Raven Press, 1981:117-39.
28. Leckman JF, Grice DE, Boardman J et al. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:911-7.
29. Leckman JF, Zhang H, Alsobrook JP et al. Symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Gen* 2001;105:28-30.
30. Alsobrook JP, Leckman JF, Goodman WK et al. Segregation analysis of obsessive-compulsive disorder using symptom-based factor scores. *Am J Med Gen* 1999;88:669-75.
31. Kordon A, Hohagen F. Neurobiologische Aspekte zur Ätiologie und Pathophysiologie der Zwangsstörung. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2000;50:428-434.
32. Saxena S, Brody AL, Schwartz JM et al. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1998;173:26-37.
33. Gabbard GO. *Psychodynamic psychiatry in clinical practice*, 3. edition. Washington DC: American Psychiatric Press, 2000.
34. Leckman JF, Mayes LC, Feldman R et al. Early parental preoccupations and behaviours and their possible relationship to the symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:1-26.