

Neurobiologien ved obsessiv kompulsiv tilstand

Tue Hartmann¹, Sanne Kjær Vandborg² & Poul Videbech²

Obsessiv kompulsiv tilstand (OCD) er en psykiatrisk lidelse, der er karakteriseret ved gentagne ufrivillige og ubehagelige tanker (obsessioner), der typisk fører til en række tvangshandlinger (kompulsioner). Tvangshandlingerne såsom overdrevent at vaske hænder, tælle, tjekke eller gøre rent udføres ofte i håb om at forebygge tvangstanker eller for at få dem til at forsvinde.

Handlingerne giver imidlertid kun en midlertidig lindring og gentages derfor mange gange. Det skønnes, at 1-3% [1] af befolkningen lider af OCD. Der er tale om en alvorlig sygdom, som først i de senere år har fået tilstrækkelig opmærksomhed i sundhedsvæsenet. OCD behandles i Danmark hovedsageligt med kognitiv adfærdsterapi og selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI).

Sygdommen er blandt andet blevet undersøgt ved hjælp af elektroencefalografi og billeddannende teknikker som positronemissionstomografi (PET) og funktionel magnetisk resonans (fMRI)-skanning. Der er i de senere år udgivet en lang række artikler om funktionelle forandringer i hjernen hos OCD-patienter, men i denne artikel vil hovedvægten blive lagt på de nyeste fMRI-studier.

FRONTOSTRIATALE NETVÆRK OG OBSESSIV KOMPULSIV TILSTAND

I de seneste år har man koncentreret sig om udforskningen af det orbito-talamo-kortikale netværk hos patienter med OCD. Forbindelserne mellem cortex og striatum består af fem adskilte, men anatomisk delvist overlappende kredsløb [2], som hver består af en exciterende (direkte) og en inhibitorisk (indirekte) del. To af kredsløbene kontrollerer motorik (A, B) og de øvrige (C-E) kontrollerer kognitive (eksekutive) og sociale funktioner samt motivation og personlighed (Figur 1).

Teorien om involvering af det orbitofrontale (C) netværk i OCD er dels opstået på baggrund af læsionsstudier og dels på baggrund af de første hjerneskaninger, der blev foretaget i 1980'erne (Figur 2).

I funktionelle undersøgelser (*single photon emission computed tomography* og PET), påviste man, at der under hvile var en forøget aktivitet i det orbitofrontale netværk hos OCD-patienter sammenlignet med hos raske kontrolpersoner. Denne forskel forstærkedes under symptomprovokation og mindskedes efter

suksessfuld behandling [3]. Nyere studier af hjernens hvide substans har vist, at der også her er forandringer i aktivitetsniveauet, der tyder på, at det frontostriatale netværk er involveret i patogenesen ved OCD [4].

Ydermere kan lokaliserede læsioner i det frontostriatale netværk resultere i OCD-lignende adfærd [5], ligesom det er påvist, at iatrogene læsioner og såkaldt *deep brain-stimulation* i disse regioner har en symptomlindrende effekt [6].

FUNKTIONELLE UNDERSØGELSER

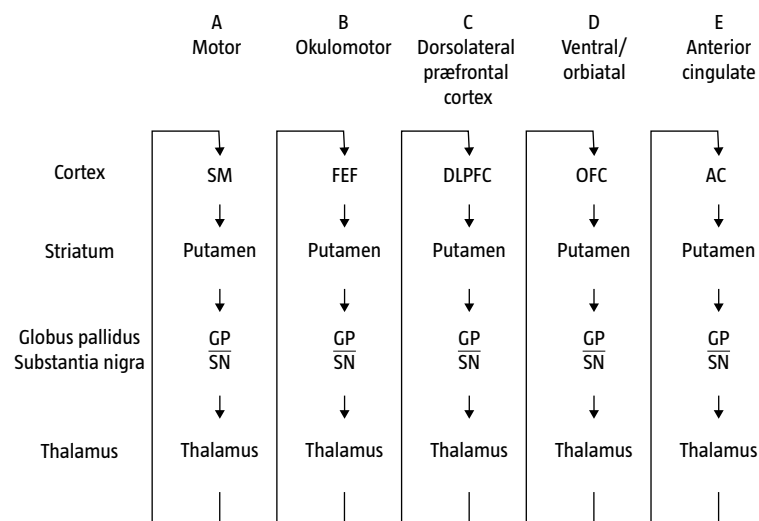
I det følgende fokuseres der hovedsageligt på ændringer i hjernens blodgennemstrømning ved OCD, som er beskrevet i nyere fMRI-studier. Sådanne undersøgelser foretages med patienten i hvile og under symptomprovokation, eller hvor patienten aktiveres med særlige kognitive opgaver. Alt efter hvilket aktiveringsparadigme, man vælger, får man meget forskellige resultater. Udfordringen består således i at inte-

STATUSARTIKEL

1) Center for Psykiatrisk Forskning, Aarhus Universitetshospital, Risskov, og
2) Klinik for OCD, Aarhus Universitetshospital, Risskov

FIGUR 1

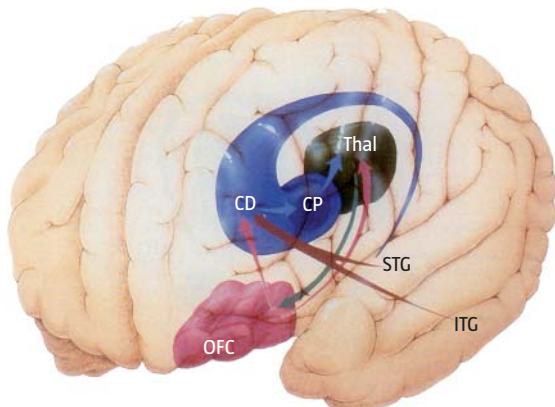
Fem distinkte talamo-kortikale netværk (efter [2]) (A-E). Netværk C-E er primært involveret ved OCD, især forandringer i det ventrale/orbitale netværk (D).



AC = anterior cingulate, caudate; Caudate (VM) = ventromedial; Caudate (DL) = dorsolateral caudate; DLPFC = dorsolateral præfrontal cortex; FEF = frontal eye fields; GP = globus pallidus; OFC = orbitofrontal cortex; SM = supplerende motor cortex; SN = substantia nigra; VS = ventral striatum.

 FIGUR 2

Det orbitofrontale netværk hvor forandringer findes ved obsessiv kompulsiv tilstand.



CD = caudate; GP = globus pallidus; ITG = inferior temporal gyrus; OFC = orbitofrontal cortex; STG = superior temporal gyrus; Thal = thalamus

grere de meget forskelligartede fund i en samlet teori om patogenesen bag OCD.

HVILE OG PROVOKATIONSSTUDIER

Mange af de tidlige undersøgelser har brugt hvile eller provokationsopgaver som aktiveringsparadigme. Allerede i 1980'erne fandt man således forøget aktivitet i den orbitofrontale cortex hos OCD-patienter i hvile [7]. Denne overaktivitet er genfundet i en meta-analyse fra 2004 [8], hvor man også påviste forøget aktivitet i caput af nucleus caudatus. Provokationsopgaver kan f.eks. bestå i at få en beskidt klud i hånden eller se billeder af genstande, der fremprovokerer tvangstanker og angsten. Resultaterne af sådanne studier tyder på, at der ved provokation først og fremmest sker en forøget aktivering i den orbitofrontale cortex [9].

KOGNITIVE OPGAVER

Anvendelsen af kognitive opgaver udmærker sig ved at en evt. forandring i blodgennemstrømningen i

hjernen kan korreleres med, hvor godt den kognitive opgave løses. Det er således muligt at undersøge, om der er en forandring i hjernens blodgennemstrømning ud over den variation, der normalt følger ved løsningen af en kognitiv opgave.

Der er f.eks. fundet nedsat blodgennemstrømning i den dorsolaterale præfrontale cortex under løsningen af planlægningsopgaver hos OCD-patienter sammenlignet med hos raske kontrolpersoner [10]. Herudover er der tillige fundet forskelle i hjerneaktiviteten hos OCD-patienter og raske kontrolpersoner under løsning af opgaver, hvor forsøgsdeltagerne blev bedt om at forholde sig til skiftende regler ved både emotionelle opgaver og opmærksomhedsopgaver [11].

Hvor de emotionelle opgaver er knyttet til orbitofrontal hjerneaktivitet, er opmærksomhedsskift nærmere knyttet til de dorso- og ventrolaterale hjerneområder. Det har vist sig, at det især er de opmærksomhedskrævende skift, OCD-patienter har svært ved, hvilket er en funktion, der snarere tillægges gyrus cinguli [12]. Desuden er der fundet nedsat aktivitet i cerebellum under Stroops test [13].

FØR OG EFTER BEHANDLING

I en række studier har man påvist, at dele af de ovennævnte hjernemæssige forandringer normaliseres efter symptomreduktion ved behandling. Dette gælder både for antidepressiv (hovedsagelig SSRI) [14-17] og psykologisk behandling (kognitiv adfærdsterapi) [13].

Ved antidepressiv behandling ses der efter behandlingssucces et fald i blodgennemstrømningen i gyrus cinguli [15] og i nucleus caudatus [14]. Tilsvarende er den forøgede hvileaktivitet i den orbitofrontale cortex fundet at falde efter behandling og symptomreduktion [17].

Nogle undersøgelser viser imidlertid en normalisering af blodgennemstrømningen efter behandling både hos patienter, der responderer på behandling, og hos dem, der ikke gør [16], hvilket kan tyde på, at en normalisering af blodgennemstrømningen ikke nødvendigvis er associeret med symptomreduktion.

PRÆDIKTION AF BEHANDLINGSRESPONS

Resultaterne af en række PET-studier fra 1990'erne tyder på, at der kan identificeres prædiktorer for behandlingsrespons. Således har man ved lavere aktivitet bilateralt i den orbitofrontale cortex før behandling kunnet forudsige respons på hhv. paroxetin og fluvoxamin [9], ligesom højere aktivitet i gyrus cinguli anterior før behandling kan prædikere respons på SSRI [17].

Ved aktivering i højre cerebellum undersøgt med fMRI kan man forudsige behandlingsrespons på flu-

! FAKTABOKS

1-3% af befolkningen lider af obsessiv kompulsiv tilstand (OCD).

Der er en overaktivering af det orbito-talamo-kortikale netværk hos OCD-patienter.

Den specifikke overaktivering er afhængig af skanningsparadigmet.

Aktiviteten nærmer sig normalt niveau efter symptomreduktion.

Aktiviteten kan muligvis forudsige behandlingsudbytte.

voxamin [18]. Med såkaldt kvantitativ elektroencefalografi (QEEG)-undersøgelse har man fundet, at hvis der er alphaaktivitet frontalt og i de posteriore temporale områder, kan det prædiktere, hvem der vil respondere på paroxetinbehandling [19].

Endelig har man i en enkelt undersøgelse sammenlignet respons på kognitiv adfærdsterapi med respons på fluoxetin. Patienter, der responderede på kognitiv adfærdsterapi havde højere aktivitet i venstre orbitofrontale cortex end dem, der responderede på fluoxetin [20].

Samlet peger resultaterne af nyere forskning på, at en lavere aktivitet i den orbitofrontale cortex før behandling øger muligheden for effekt af såvel psykologisk som medicinsk behandling. Desuden er det tilsyneladende de personer, der før behandlingen havde de mest normale hjernemæssige forhold, der responderede bedst på behandlingen. Der er dog tale om en række mindre studier, der bør gentages. Til klinisk brug ville det være meget betydningsfuldt, hvis fundene ved de langt billigere QEEG-undersøgelser kunne reproducere.

KONKLUSION

Med brug af billeddannende metoder og QEEG er der fundet støtte til teorien om forstyrrelser i samspillet mellem frontallapper og de striatale områder hos OCD-patienter, men der er også resultater, som peger på involvering af andre dele af hjernen. Der er samtidig en tydelig sammenhæng mellem, hvilke hjerne dele der er fundet involveret, og hvilke præsentationsparadigmer der er anvendt. Et enkelt paradigme kan således ikke illustrere de forskellige hjernedeles betydning for OCD.

Visse undersøgelser, som dog skal reproducere, tyder på, at man med fMRI og vigtigere endnu med QEEG kan forudsige, hvem der vil respondere på en given behandling. Fremtidsperspektiverne ved disse undersøgelser er, at man allerede inden behandling kan forudsige, om patienten får udbytte af den.

KORRESPONDANCE: Tue Hartmann, Center for Psykiatrisk Forskning, Aarhus Universitetshospital, Risskov, 8240 Risskov. E-mail: tuehartm@rm.dk

ANTAGET: 29. november 2010

FØRST PÅ NETTET: 14. februar 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Poul Videbech har modtaget honorar for undervisning fra Boehringer Ingelheim a/s, Bristol-Myers Squibb a/s og Servier a/s.

LITTERATUR

- Somers JM, Goldner EM, Waraich P et al. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry* 2006;51:100-13.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 1986;9:357-81.
- Graybiel AM, Rauch SL. Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuron* 2000;28:343-7.
- Saito Y, Nobuhara K, Okugawa G et al. Corpus callosum in patients with obsessive-compulsive disorder: diffusion-tensor imaging study. *Radiology* 2008;246:536-42.
- Laplane D, Levasseur M, Pillon B et al. Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions. *Brain* 1989;112:699-725.
- Burdick A, Goodman WK, Foote KD. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Front Biosci* 2009;14:1880-90.
- Baxter LR, Jr., Phelps ME, Mazziotta JC et al. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder: a comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:211-8.
- Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 2004;132:69-79.
- Rauch SL, Shin LM, Dougherty DD et al. Predictors of fluvoxamine response in contamination-related obsessive compulsive disorder: a PET symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:782-91.
- van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ et al. Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:301-9.
- Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR et al. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:525-49.
- Remijne PL, Nielen MMA, Uylings HBM et al. Neural correlates of a reversal learning task with an affectively neutral baseline: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 2005;26:609-18.
- Nabeyama M, Nakagawa A, Yoshiura T et al. Functional MRI study of brain activation alterations in patients with obsessive-compulsive disorder after symptom improvement. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2008;163:236-47.
- Hansen ES, Hasselbalch S, Law I et al. The caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol (CINP)* 2002;5:1-10.
- Diler RS, Kibar M, Avci A. Pharmacotherapy and regional cerebral blood flow in children with obsessive compulsive disorder. *Yonsei Med J* 2004;45:90-9.
- van der Wee NJA, Ramsey NF, van Megen HJGM et al. Spatial working memory in obsessive-compulsive disorder improves with clinical response: a functional MRI study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:16-23.
- Swedo SE, Pietrini P, Leonard HL et al. cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder: revisualization during pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:690-4.
- Sanematsu H, Nakao T, Yoshiura T et al. Predictors of treatment response to fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: an fMRI study. *J Psychiatr Res* 2009;44:193-200.
- Hansen ES, Prichep LS, Bolwig TG et al. Quantitative electroencephalography in OCD patients treated with paroxetine. *Clin Electroencephalogr* 2003;34:70-4.
- Brody AL, Saxena S, Schwartz JM et al. FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 1998;84:1-6.



LÆGEMIDDELSTYRELSEN

TILSKUD TIL LÆGEMIDLER

Lægemiddelstyrelsen meddeler, at der pr. 4. april 2011 ydes generelt tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

- (B-01-AC-30) Asasantin Retard depotkapsler*, EuroPharmaDK ApS
 (R-03-AK-07) Assieme Mite inhalationspulver*, Orifarm A/S
 (N-05-AF-05) Clopixol Depot injektionsvæske*, Orifarm A/S
 (H-02-AB-01) Diprofos Depot injektionsvæske*, 2care4 ApS
 (N-02-AB-03) Fentanyl »Sandoz« depotplastre*, Sandoz A/S
 (R-05-DA-04) Kodein »Alternova« tabletter*, Alternova A/S
 (L-04-AA-06) Mycophenolate mofetil »Arrow« kapsler*, Arrow Pharma ApS
 (L-04-AA-06) Mycophenolate mofetil »Arrow« tabletter*, Arrow Pharma ApS
 (R-01-AD-09) Nasonex næsespray*, Paranova Danmark A/S
 (N-04-BC-09) Neupro depotplaster*, EuroPharmaDK ApS
 (N-04-BC-05) Pramipexole »Arrow« tabletter*, Arrow Pharma ApS
 (N-04-BC-04) Requip-Prolip depottabletter*, EuroPharmaDK ApS
 (N-05-AH-05) Sycrest resoribletter, Lundbeck Pharma A/S

gruppe uden klausulering overfor bestemte sygdomme.

- (N-03-AX-16) Lyrica kapsler*, EuroPharmaDK ApS

gruppe klausuleret til personer, der opfylder følgende sygdomsklausul: Epilepsi. Generaliseret angst. En betingelse for at opnå tilskud er, at lægen har skrevet »tilskud« på recepten.

Denne bestemmelse træder i kraft den 4. april 2011.

*) omfattet af tilskudsprissystemet