

Brug af andengenerationsantidepressiva påvirker seksualfunktionen

Sara Johanna Bergh & Annamaria Giraldi

Antidepressiva (AD) har siden imipramin blev lanceret i 1950'erne afhjulpet depression hos mange patienter, men også med risiko for en lang række bivirkninger.

Gennem en årrække har andengenerations-AD med anden farmakologisk profil og bivirkningsprofil end imipramin vundet indpas i behandlingen af depression og er i dag oftest førstevalgspræparat ved behandling. Seksuel dysfunktion er en ofte overset og underrapporteret bivirkning ved behandling med de fleste AD og defineres som et seksuelt problem, der er til gene for patienten. Seksuel dysfunktion kan opstå i alle faser af det seksuelle respons (SR): lyst-, ophidselses- og orgasmefasen samt som smerteproblemer [1, 2]. Definitioner af seksuel dysfunktion er relateret til disse faser (Tabel 1). Prævalensen af mindst en seksuel dysfunktion varierer i undersøgelser i normalbefolkningen mellem 5% og 30% hos mænd og mellem 16% og 30% hos kvinder [3] med øget forekomst med stigende alder.

Behandling af depression med AD kan forårsage seksuel dysfunktion, men depression (og angst, der ofte behandles med de samme præparater) er også i sig selv en kendt risikofaktor for seksuel dysfunktion [4]. Hyppigst opleves nedsat lyst, men der ses også lubrikations- (kvinder) og rejsnings- (mænd) problemer samt orgasme problemer. Derudover er depression associeret til en række medicinske tilstande, bl.a. diabetes og kardiovaskulære sygdomme, der er associerede til rygning og overvægt. Disse faktorer øger risikoen for seksuel dysfunktion, og det kan hos den primære patient derfor være svært at identificere den specifikke årsag til de seksuelle problemer. Ofte vil der være tale om et samspil mellem bio-psyko-sociale faktorer [3]. Studier viser, at seksuel dysfunktion er en af de primære årsager til, at patienterne afslutter deres AD-behandling før tiden [5]. På trods af dette diskuterer langt fra alle læger problemet med deres patienter, og patienterne tager det ofte ikke selv op. *Montejo et al* [6] fandt således, at kun 14% af de patienter, der var i behandling med AD, rapporterede spontant om seksuel dysfunktion, der var opstået i forbindelse med behandlingen, mens 58% rapporterede om seksuelle problemer, da de blev spurgt [6, 7]. Det er derfor af stor vigtighed, at lægen adresserer

mulige seksuelle bivirkninger af AD-behandling og har et kendskab til, hvilke seksuelle dysfunktioner de mest anvendte AD kan forårsage. Med et større kendskab kan lægen tilstræbe en behandling med færrest mulige seksuelle komplikationer, hvilket sandsynligvis vil forbedre patientens livskvalitet og complians.

Formålet med denne artikel er at sammenligne seksuelle dysfunktioner ved behandling med andengenerations-AD med fokus på de overordnede receptormekanismer, som ligger til grund for bivirkningerne.

RECEPTORMEKANISMER

Den seksuelle funktion er i høj grad influeret af det centrale og perifere neurotransmittersystem [1, 8], og AD-induceret seksuel dysfunktion kan bl.a. henfø-

STATUSARTIKEL

Psykiatrisk Center
København,
Sexologisk Klinik

Ugeskr Læger
2014;176:V11130687

TABEL 1

Seksuelle dysfunktioner – patienten har symptomer og er generet af det. Definitioner stammer fra [1, 3], IDC-10 og DSM-IV.

Lystproblemer

Manglende eller nedsat seksuel lyst

Ophidselsesproblemer

Kvinder: manglende eller nedsat genitalt respons, der opleves som manglende lubrikation og/eller manglende svulmen af labia
Mænd: manglende evne til at opnå eller vedligeholde erektion

Orgasme problemer

En normal seksuel ophidselsesfase efterfulgt af forsinket eller udebleven orgasme

Præmatur ejakulation

Udløsningen kommer uønsket hurtigt (< 2 min) efter penetration, uden at manden kan kontrollere den

Forsinket ejakulation/orgasme

Vedvarende eller tilbagevendende forsinkelse, eller fuldstændig udeblivelse, af orgasme/ejakulation efter normal seksuel ophidselse

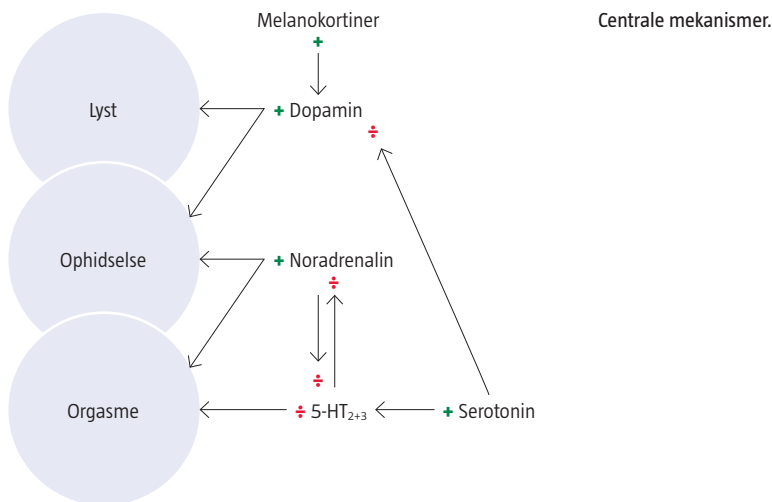
Vaginismus og dyspareuni

Seksuelle smerteproblemer hos kvinder
Dyspareuni er genitale smerter under samleje
Vaginismus er sammentrækning af bækkenbundsmuskulaturen, der umuliggør vaginal penetration

Priapisme

Manglende evne at vende tilbage fra penil eller klitoral erektion til slap tilstand

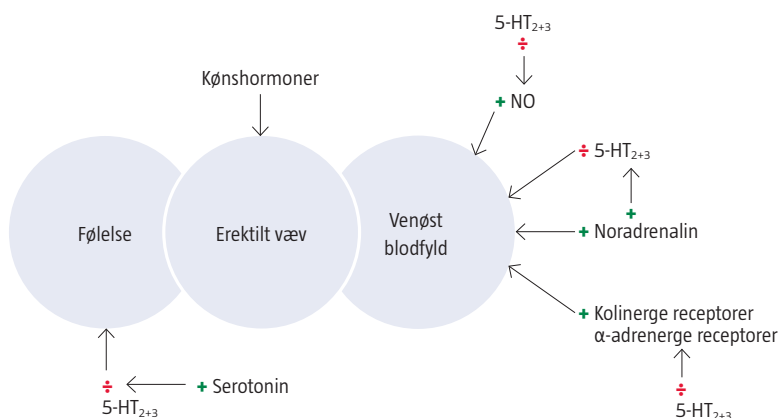
FIGUR 1



HT = hydroxytryptamin

FIGUR 2

Perifere mekanismer.



HT = hydroxytryptamin; NO = nitrogenoxid

res til ændringer i inhiberende eller exciterende centrale og/eller perifere neurotransmittere. Overordnet set hæmmer serotonin den seksuelle lyst og orgasme, mens dopamin fremmer begge (Figur 1).

Centrale mekanismer

Andengenerations-AD øger transmissionen af monoaminer dvs. niveauet af serotonin, dopamin og noradrenalin i centralnervesystemet [8]. Den præcise patofysiologi af seksuel dysfunktion er ikke kendt, men aktivering af det serotonerge system menes at spille en vigtig rolle. Selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI) er AD, som inhiberer serotonin-

optagelsestransporteren (SERT), hvilket fører til en øget mængde serotonin i synapsekløften. Serotonin binder til 5-hydroxytryptamin (HT)₂₊₃-receptorerne, hvilket nedsætter evnen til at få orgasme. Serotonin reducerer derudover aktiviteten af dopamin i det mesolimbiske system, og dopamins positive effekt på lysten hæmmes [8, 9].

Serotonin- og noradrenalinoptagelseshæmmere (SNRI) er AD, som ud over SERT også inhiberer noradrenalintransporteren (NET), hvilket fører til en øget mængde serotonin og noradrenalin i synapsekløften. Aktivering af 5-HT₂₊₃ nedsætter aktiviteten af noradrenalin i centralnervesystemet, hvilket har en negativ effekt på orgasme og ejakulation [8]. Nogle studier viser, at en øget mængde noradrenalin kan dæmpe serotonins negative effekt på seksualiteten, hvorimod andre studier viser det omvendte [10] (Figur 1).

Perifere mekanismer

SSRI'erne citalopram og paroxetin er påvist at nedsætte aktiviteten af nitrogenoxid (NO) i det perifere karebet. NO er kardilaterende og indgår i ophidselsesfasen hos begge køn. En hæmning af NO kan dermed føre til rejsningsbesvær hos mænd og manglende vaginal lubrikation hos kvinder [2, 5, 6].

Nedsat ophidselse kan derudover skyldes blokade af de perifere kolinerge og α_1 -adrenerge receptorer [6, 10]. De kolinerge nerver fremmer tumescens af corpora cavernosa, og blokade af disse resulterer i hæmmet erektion [11] (Figur 2).

EFFEKT AF ANTIDEPRESSIVA PÅ SEKSUALITETEN

Andengenerations-AD klassificeres efter, hvilke receptorer de binder til, hvilket danner grundlag for beskrivelsen nedenfor. Hvis intet andet angives, er nedenstående oplysninger gældende for både mænd og kvinder (Tabel 2).

Selektive serotoninoptagelseshæmmere

SSRI inkluderer citalopram, escitalopram, fluoxetin, paroxetin og sertralin. Man har i flere studier påvist, at SSRI er de andengenerations-AD, som hyppigst forårsager seksuel dysfunktion [6, 10, 13, 16-20, 22-25].

I en metaanalyse fra 2009 rapporterede Serretti & Chiesa [2], at patienter, der var i behandling med alle SSRI-præparater, havde en signifikant øget risiko (25-80%) for seksuel dysfunktion sammenlignet med patienter, der fik placebo (14%). Risikoen var signifikant større i både lyst-, ophidselse- og orgasme-faserne.

Samme resultatet sås i et studie med 6.297 patienter [13], hvor man fandt, at risikoen for at få seksuel dysfunktion var 4-6 gange større ved behandling

med alle SSRI-præparater end med bupropion, hvor risikoen var sammenlignelig med risikoen ved placebo. Hyppigheden af seksuel dysfunktion var uden signifikant forskel mellem de forskellige SSRI, med paroxetin som undtagelse. En ekstra øget risiko for seksuel dysfunktion ved behandling med paroxetin er blevet påvist i flere studier [6, 10]. Det kan skyldes paroxetins stærke affinitet for SERT og dets inhibition af de kolinerge receptorer og NO [6].

Serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere

SNRI inkluderer venlafaxin med høj affinitet for SERT og duloxetin med samme affinitet for SERT og NET. SNRI, som primært inhiberer SERT, er i større udstrækning associerede med seksuel dysfunktion end SNRI, der har mere balanceret affinitet for SERT og NET. Venlafaxins affinitet giver stoffet en receptorprofil, som ligner SSRI's [5, 7], hvilket kan være grunden til, at flere studier viser, at venlafaxin har samme tendens til at forårsage seksuel dysfunktion som SSRI [13, 26].

I et placebokontrolleret studie [16] fandt man en signifikant højere incidens af behandlingsinduceret seksuel dysfunktion hos patienter, der var i behandling med escitalopram (49%), end hos patienter, der var i behandling med duloxetin (33%), efter otte ugers behandling. Efter 12 ugers behandling kunne denne forskel ikke længere påvises, hvilket indikerer en gunstig effekt af duloxetin ved kortere behandlingsforløb. Hyppigheden af seksuel dysfunktion aftog i takt med lindring af depressionen for både duloxetin og escitalopram. Lignende resultat sås i et andet studie [25], som viste en signifikant lavere hyppighed af seksuel dysfunktion (46%) ved behandling med duloxetin end med paroxetin (61% efter otte ugers behandling, men ingen forskel efter 26 ugers behandling). I begge studier var duloxetin signifikant hyppigere associeret med seksuel dysfunktion end placebo.

Noradrenerg og specifikt serotonerg antidepressiva

Mirtazepin øger centralt noradrenalin og 5-HT₁-medieret serotonerg aktivitet med en samtidig blokering af 5-HT₂₊₃-receptoren. Denne blokering forhindrer, at serotonin binder til receptoren, og menes at medføre, at man derved undgår mange af de seksuelle bivirkninger, som normalt ses ved brug af f.eks. SSRI [10, 17]. *Behnke et al* [17] rapporterede om en relativ forbedring af seksualfunktionen hos både mænd og kvinder (med seksuel dysfunktion ved *baseline*), der var i behandling med mirtazepin sammenlignet med patienter, der var i behandling med sertralin. Fordele ved mirtazepin frem for SSRI og venlafaxin bekræftedes af *Montejo et al* [6], i et studie hvor man

sammenlignede størstedelen af AD på markedet. Incidensen og graden af seksuel dysfunktion var lavere for mirtazepin end for alle andre AD i forsøget. Eneste undtagelse var en øget forekomst af erektil dysfunktion ved behandling med mirtazepin, hvilket kan tilskrives stimulation af de perifere α_1 -adrenerge receptorer. Få undersøgelser [13, 27] viser dog, at mirtazepin forårsager seksuel dysfunktion i samme udstrækning som paroxetin (41% vs. 43% [13]). Det ene studie viste derudover en lille forbedring af den seksuelle dysfunktion hos både mirtazepin- og paroxetinbehandlede patienter ved langvarig behandling (24 uger) [27].

Noradrenalingenoptagelseshæmmere

Reboxetin er en selektiv noradrenalingenoptagelseshæmmer med meget lille indvirkning på serotonin- og dopaminniveauet, hvilket menes at have en gunstig effekt på seksualfunktionen sammenlignet med virkningen af SSRI. Resultaterne af to studier, hvor man sammenligner reboxetin med citalopram [18] og fluoxetin [19] understøtter denne teori. Hos kvinder fandtes en høj incidens af anorgasme ved brugen af citalopram, mens reboxetin tilsyneladende øgede orgasmeevnen (fra 33,3% anorgasmi til 5,9%) [18]. Fluoxetin var associeret med nedsat seksuel tilfredshed og funktion, mens virkningen af reboxetin var sammenlignelig med virkningen af placebo. Ligesom ved behandling med mirtazepin var erektil dysfunktion den eneste seksuelle dysfunktion, som adskilte reboxetin fra placebo [19].

Dopamin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere

Man har i adskillige studier undersøgt bupropions effekt på seksuel dysfunktion. Tre placebokontrollerede

TABEL 2

Effekt af antidepressiv behandling på lyst, ophidselse og orgasme.

Antidepressivum	Lyst	Ophidselse	Orgasme	Reference
SSRI	++	(+) ^a	++	[6, 12, 13] >< [14] ^a
Paroxetin	++	++	++	[6, 10]
Venlafaxin	++	(+) ^a	++	[6, 15] >< [2] ^a
Duloxetin	+	+		[16]
Mirtazepin	+(+) ^a	+(+) ^a	+(+) ^a	[6, 10, 17] >< [13] ^a
Reboxetin		(+) ^a	Fordelagtigt	[18] >< [19] ^a
Bupropion	Placebo ^b	Placebo ^b	Placebo ^b	[20, 21] >< [22] ^a
Agomelatin	Placebo ^b	Placebo ^b	Placebo ^b	[15, 23]

+ = svagt negativ påvirkning.

++ = kraftigt negativ påvirkning.

SSRI = selektive serotoningenoptagelseshæmmere.

a) Uoverensstemmelse mellem studier.

b) Samme påvirkning som placebo.



FAKTABOKS

Seksuel dysfunktion er en hyppig bivirkning af andengenerationsanti-depressiva og kan påvirke den seksuelle lyst, ophidselse og orgasme hos både mænd og kvinder.

De enkelte præparaters receptoraffinitet er afgørende for, i hvor høj grad der udvikles seksuel dysfunktion.

Selektive serotoninoptagelseshæmmere og venlafaxin øger 5-hydroxytryptamin₂₊₃-aktivitet og er hyppigst associerede med seksuelle bivirkninger.

Bupropion og agomelatin er sammenlignelige med placebo.

Et velfungerende seksualliv er af stor betydning for mange patienter, og en åben dialog mellem læge og patient kan være afgørende for patientens livskvalitet og komplians.

sammenligninger af bupropion og de tre SSRI fluoxetin [24], sertralin [20] og paroxetin [22] viste en klar fordel for bupropion i alle tre faser af det seksuelle respons, bortset fra ophidselsesfasen i et af studierne [20]. Lignende resultater fandt man i et multicenterstudie, hvor bupropion blev sammenlignet med et flertal af SSRI og venlafaxin [13]. Bupropion er derudover blevet brugt sammen med venlafaxin i et studie med 348 patienter [21], hvor slutresultatet viste hæmmed seksualfunktion ved venlafaxinbehandling og bevaret seksualfunktion ved behandling med bupropion.

Melatoninagonist

Agomelatin er et nyere præparat, som udmærker sig ved at stimulere melatonerge receptorer og hæmme 5-HT₂-receptoren. Stimulering af det melatonerge system fremmer den seksuelle lyst. Der findes ingen studier, som viser en negativ effekt af agomelatin på seksualfunktionen, snarere en lighed med og endda fordel over for placebo [5, 10, 15, 23]. I to studier har man sammenlignet agomelatin med venlafaxin (7% vs. 16% incidens af seksuel dysfunktion) [15] og paroxetin (74% reduceret risiko for seksuel dysfunktion med agomelatin) [23]. Forsinket orgasme var op til 16 gange hyppigere hos patienter, som fik paroxetin, end hos patienter, som fik agomelatin, mens nedsat lyst paradoksalt nok dominerede hos patienter, der fik agomelatin. Sidstnævnte var ikke gældende i forsøget med venlafaxin.

KONKLUSION

Hvilken påvirkning behandling med AD har på seksualfunktionen afhænger i høj grad af præparatets farmakologiske virkningsmekanisme. Serotonerg 5-HT₂₊₃-receptoraktivitet er væsentligst associeret med seksuel dysfunktion, mens noradrenerg aktivitet

giver relativt færre seksuelle bivirkninger og i nogle tilfælde har positiv indflydelse på serotonerg induceret seksuel dysfunktion. Dopaminerg og melatonerg aktivitet ser ud til at have en positiv effekt på seksualfunktionen.

Viden om præparaters affinitet og receptorprofiler er nøglen til at forstå koblingen mellem AD og seksuel dysfunktion. Dette kendskab kan bruges til at planlægge den enkelte patients behandling efter hans eller hendes præferencer, hvor både behandling af depression og den individuelle vigtighed af et fungerende sexliv tages i betragtning. Det er blevet påvist, at patienter, som oplever god effekt af deres AD-behandling, har en mindre tendens til at få seksuel dysfunktion, mens patienter, som ikke responderer på behandlingen, løber en større risiko for at blive ramt af seksuelle problemer [26]. Optimeret mulighed for lægen for at informere om seksuelle bivirkninger vil sandsynligvis forbedre patientens livskvalitet og komplians.

Studier har også vist, at de patienter, som responderede på den antidepressive behandling, i stor udstrækning helbredtes spontant for seksuel dysfunktion i løbet af behandlingen, hvorimod patienter, der stadig var deprimerede, fortsat havde seksuel dysfunktion. Det kan derfor være svært at afgøre, i hvor høj grad det er depressionen eller behandlingen af den, der er den væsentligste faktor for udvikling af seksuel dysfunktion. Det bør dog ikke afholde lægen fra at adressere problemet, idet det ofte har stor betydning for patienten.

De relativt få studier, som er udført indtil nu, indeholder mange metodologiske forskelle, som gør det svært at få et klart billede over prævalens og karakter af AD-fremkaldt seksuel dysfunktion. Også i den generelle population er prævalensen af seksuel dysfunktion usikker, hvilket gør det svært at definere en *baseline*.

Mange studier er gennemført over en kort periode på 8-12 uger, hvorfor effekter ved langvarig behandling ofte går tabt.

Yderligere langvarige prospektive studier er nødvendige for at belyse interaktionen mellem depression, AD-behandling og seksuel dysfunktion.

KORRESPONDANCE: Sara Bergh, Ved Vænget 3, 2. th., 2100 København Ø.
E-mail: tfb233@alumni.ku.dk

ANTAGET: 24. februar 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 26. maj 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Clayton AH, Hamilton DV. Female sexual dysfunction. *Psychiatr Clin North Am* 2010;33:323-38.
2. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:259-66.
3. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G et al. Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:1598-607.

- Atlantis E, Sullivan T. Bidirectional association between depression and sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2012;9:1497-507.
- Schweitzer J, Maguire K, Ng C. Sexual side-effects of contemporary antidepressants: review. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43:795-808.
- Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA et al. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 3):10-21.
- Serretti A, Chiesa A. Sexual side effects of pharmacological treatment of psychiatric diseases. *J Clin Pharm Ther* 2011;89:142-7.
- Pfaus JG. Pathways of sexual desire. *J Sex Med* 2009;6:1506-33.
- Clayton A, Keller A, McGarvey EL. Burden of phase-specific sexual dysfunction with SSRIs. *J Affect Disord* 2006;91:27-32.
- Kennedy SH, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:157-64.
- Montejo-Gonzalez AL, Llorca G, Izquierdo JA et al. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 1997;23:176-94.
- Madeo B, Bettica P, Milleri S et al. The effects of citalopram and fluoxetine on sexual behavior in healthy men: evidence of delayed ejaculation and unaffected sexual desire. *J Sex Med* 2008;5:2431-41.
- Clayton AH, Pradko JF, Croft HA et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psych* 2002;63:357-66.
- Corona G, Ricca V, Bandini E et al. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Sex Med* 2009;6:1259-69.
- Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K et al. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:329-33.
- Clayton A, Kornstein S, Prakash A et al. Changes in sexual functioning associated with duloxetine, escitalopram, and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Sex Med* 2007;4:917-29.
- Behnke K, Sogaard J, Martin S et al. Mirtazapine orally disintegrating tablet versus sertraline: a prospective onset of action study. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:358-64.
- Langworth S, Bodlund O, Agren H. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with citalopram: a double-blind study in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:121-7.
- Clayton AH, Zajecka J, Ferguson JM et al. Lack of sexual dysfunction with the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine during treatment for major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:151-6.
- Croft H, Settle E, Jr., Houser T et al. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther* 1999;21:643-58.
- Thase ME, Clayton AH, Haight BR et al. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:482-8.
- Kennedy SH, Fulton KA, Bagby RM et al. Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2006;51:234-42.
- Montejo AL, Prieto N, Terleira A et al. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared with paroxetine (20 mg) in healthy male volunteers. *J Psychopharmacol* 2010;24:111-20.
- Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C et al. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin Ther* 2001;23:1040-58.
- Delgado PL, Brannan SK, Mallinckrodt CH et al. Sexual functioning assessed in 4 double-blind placebo- and paroxetine-controlled trials of duloxetine for major depressive disorder. *J Clin Psych* 2005;66:686-92.
- Gelenberg AJ, Dunner DL, Rothschild AJ et al. Sexual functioning in patients with recurrent major depressive disorder enrolled in the PREVENT study. *J Nerv Ment Dis* 2013;201:266-73.
- Wade A, Crawford GM, Angus M et al. A randomized, double-blind, 24-week study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and paroxetine in depressed patients in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:133-41.

Det komplekse kliniske billede ved arvelige mitokondriesygdomme

Anja Lisbeth Frederiksen¹, Morten Frost Nielsen², Knud Yderstræde³ & John Vissing⁴

Mitokondriesygdomme omfatter en gruppe af lidelser med mitokondriel dysfunktion (dvs. reduceret oxidativ fosforylering) med komplekse kliniske symptomer. De er ofte kendetegnet ved multiorganaffektion og såvel varierende fænotype som penetrans, både intra- og interfamilært. Endvidere er de enkelte sygdomsmanifestationer, som f.eks. diabetes og nedsat fysisk udholdenhed, hver især hyppigt forekommende i baggrundsbefolkningen, og symptomerne knyttes derfor kun i beskedent omfang til mitokondriesygdom. Det medfører, at udredningen af denne patientgruppe ofte strækker sig over længere tid, før den kausale sammenhæng erkendes, og mitokondriesygdom diagnosticeres. Symptomatologien er mangfoldig og indbefatter blandt andet migræne, epilepsi, ataksi, myopati, apopleksilignende anfald, oftalmoplegi, ptose, retinitis pigmentosa, hørenedsættelse (HI), kardiomyopati, tarmdysmotilitet, nefropati og diabetes (Figur 1). Visse manifestationer debuterer i

barnealderen, og en række kliniske specialer har derfor berøring med denne patientgruppe.

Det intracellulære organel, mitokondriet, stammer fra endosymbiotiske prokaryoter [1] og generer adenosintrifosfat ved oxidativ fosforylering, men mitokondriet indtager desuden en central rolle for såvel den intracellulære calciumhomeostasis, dannelse af frie radikaler, reaktive oxygenspecies som apoptoseprocesser.

To centrale elementer knyttes til mitokondriet. For det første bærer det eget maternelt nedarvet 16 kb cirkulære genom (mtDNA) i 10-10.000 eksemplarer pr. celle. Derudover kan både det enkelte mitokondrie, de enkelte celler og individuelle væv ved mutation i mtDNA samtidig indeholde både muteret mtDNA og *wildtype* (normalt) mtDNA i varierende grader [2]. Dette centrale paradigme benævnes heteroplasm. Der er association mellem mængden af muteret mtDNA og udvikling af symptomer – en højere

STATUSARTIKEL

- Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- Medicinsk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Kolding Sygehus
- Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitetshospital
- Neuromuskulær Forskningsenhed, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2014;176:V05130314