

Responshæmning og det orbitale frontostriatale kredsløb hos OCD-patienter

Tanja Kragh-Müller

Vintereksamen 2010/11

Indholdsfortegnelse

1. Indledning.....	2
2. Responshæmning i OCD.....	2
3. Et neuralt grundlag for OCD?.....	3
4. Responshæmning og det orbitale frontostriatale kredsløb i OCD.....	4
4.1. Evidens for forstyrrelse af responshæmning og det orbitale frontostriatale kredsløb..	4
4.2. Problemer og uafklarede spørgsmål om responshæmning og det orbitale frontostriatale kredsløb i OCD.....	5
5. Konklusion.....	6
6. Litteraturliste.....	8
7. Selvvalgt pensum.....	11

1. Indledning

Obsessiv-kompulsiv forstyrrelse (OCD) er en psykisk lidelse, hvor patienten har tilbagevendende tvangstanker og tvangshandlinger. Patienten er opmærksom på, at tankerne opstår i dem selv og er irrationelle, men kan ikke stoppe dem. Tankerne er stærkt angstprovokerende, og patienten forsøger at undertrykke dem, ofte uden succes. Tvangshandlingerne kan være repetitive adfærdsmønstre (fx. vaske hænder) eller mentale handlinger (at tælle), der udføres for at dæmpe patientens angst. Der er ofte ingen realistisk relation mellem tvangstanker og tvangshandlinger. Forstyrrelsen findes i forskellige grader, hvor livet for patienter med svær OCD er stærkt kompromiteret (APA, 1994). Faktoranalyse af temaer i patienters tvangstanker har delt disse tanker i fire forskellige grupper: Smitte/vask, samle/gemme, tvivlen/tjekning og symmetri/orden (Baer, 1994).

Der er udviklet forskellige psykologiske teorier for at forstå, hvorfor OCD opstår og for at udvikle terapiformer. En populær tilgang er den kognitive, hvor fokus rettes mod personens tanker og forstyrrelser af disse. Nyere forskning forsøger at relatere kognitiv forskning til den neuropsykologiske for at få en samlet teori om tankeprocesser og mulige underliggende biologiske forstyrrelser. Her bruges forskning med neuropsykologiske tests og billeddannelse (Gade, 2009).

I denne synopsis vil der blive lagt vægt på forstyrrelse af responshæmning hos OCD-patienter, dels fordi forskere har fundet forstyrrelse af denne kognitive funktion hos OCD-patienter, og dels fordi en teknik i kognitiv adfærdsterapi består i at lære patienter effektive måder at stoppe/hæmme de forstyrrende tanker og handlinger. Der er også fundet forstyrrelser af andre kognitive funktioner hos OCD-patienter, men dette vil ikke blive diskuteret i synopsisen.

Først i synopsisen vil responshæmning hos OCD-patienter og et muligt neuralt grundlag blive beskrevet. Dernæst vil disse teorier blive diskuteret med inddragelse af neuropsykologiske undersøgelser og billeddannelsesstudier.

På baggrund af ovenstående vil problemformuleringen lyde følgende:

Hvilken rolle spiller responshæmning i OCD, og hvad er det neurale grundlag for denne forstyrrelse?

2. Responshæmning i OCD

Responshæmning handler bl.a. om at stoppe en påbegyndt eller planlagt handling (Gade, 2009). Effektiv kognitiv funktion kræver hæmning af irrelevant information, så denne ikke forstyrrer bearbejdningen af relevant information. Alle mennesker kan have forstyrrende/irrelevante tanker, men normalt vil personen hæmme disse. Denne funktion, responshæmning, antages at være forstyrret i OCD. OCD-patienter ses ud fra den kognitive tilgang som havende problemer med at

hæmme deres tvangstanker, og de prøver at kontrollere dem ved forskellige tvangshandlinger (Bohne et al., 2005).

To typer af responshæmning er blevet undersøgt hos OCD-patienter, nemlig en automatisk (ubevidst, bottom-up proces) og en voluntær respons kontrol (bevidst, top-down proces). MacDonald et al. (1999) fandt ingen forskel mellem OCD-patienter og en normal kontrolgruppe i automatisk responskontrol af irrelevante stimuli. Derimod viser undersøgelser, at OCD-patienter har problemer med voluntær responshæmning af irrelevante stimuli (Bohne et al., 2005). Den voluntære responshæmning vil derfor blive diskuteret i denne synopsis.

Forstyrrelse i responshæmning er foreslået som en endofænotype, som er en biologisk markør mellem en persons gener og fænotype. Dette betyder ikke, at der er et gen for OCD, men snarere en sårbarhed for at udvikle OCD, en sårbarhed der også vil ses hos familiemedlemmer uden OCD (Fineberg et al., 2009).

3. Et neuralt grundlag for OCD?

Hos OCD-patienter synes der at være forstyrrelser i det orbitale frontostriatale kredsløb. Dette kredsløb består af forbindelser mellem cortex og subkortikale områder og er involveret i eksekutive funktioner, som fx. planlægning og voluntær kontrol. Det orbitale frontostriatale kredsløb omfatter orbitofrontal cortex, basalganglierne (med striatum og pallidum) og thalamus. Man antager, at der er en direkte bane mellem striatum og thalamus, som virker aktiverende på thalamus samt en indirekte bane mellem striatum og thalamus via subthalamus, som virker hæmmende på thalamus. Når systemet fungerer normalt, skaber disse to baner tilsammen en balance mellem hæmning og afhæmning af thalamus og orbitofrontal cortex. Ud over de nævnte forbindelser i dette kredsløb er der også forbindelser til striatum fra amygdala, hippocampus og anterior gyrus cingularis. Dette betyder, at der også er en affektiv del af dette kredsløb (Graybiel & Rauch, 2000; Menzies et al., 2008).

Det er endnu ikke klargjort, hvilke dele af det orbitale frontostriatale kredsløb, der er forstyrret i OCD, men der findes forskellige teorier om de dysfunktionelle dele af det orbitale frontostriatale system. Kalra og Swedo (2009) har fremsat den teori, at der kan være forstyrrelser i enten den direkte bane eller i den indirekte, som begge kan virke forstyrrende på aktiviteten i thalamus, der så påvirker aktiviteten i orbitofrontal cortex. Baxter et al. (2001) har den hypotese, at striatum normalt undertrykker forstyrrende/irrelevante tanker, men at den er dysfunktionel i OCD, hvorfor disse tanker vil optræde i de kortikale dele og forstyrre normal funktion.

4. Responshæmning og det orbitale frontostriatale kredsløb i OCD

I det følgende vil der først ses på evidens for responshæmning som bagvedliggende forstyrrelse og forstyrrelse i det orbitale frontostriatale kredsløb i OCD. Dernæst vil dette diskuteres med inddragelse af evidens, der ikke støtter denne forklaring.

4.1. Evidens for forstyrrelse af responshæmning og det orbitale frontostriatale kredsløb

Evidens for, at responshæmning er forstyrret i OCD-patienter, kommer fra en undersøgelse af Morein-Zamir et al. (2010), som fandt svækket evne til at hæmme respons på en "Thought Stop Signal" opgave hos OCD-patienter sammenlignet med en kontrolgruppe. Desuden viste patienterne problemer med at skifte fra OCD-relevante ord (ord relateret til deres tvangstanker) til andre ord i en repetition-priming opgave. Dette sås især hos patienter med vaske/smitte symptomer og tvangstanker om at skade sig selv/andre. Patienterne i undersøgelsen modtog alle SSRI-medicin, hvilket tyder på, at forstyrrelse i responshæmning ikke er en sekundær effekt af andre OCD-symptomer (da de var afhjulpnet af medicinen), men at det er en primær effekt af og mulig endofænotype for lidelsen.

Forstyrrelse af responshæmning blev også fundet i en undersøgelse af Bannon et al. (2006), der undersøgte, om eksekutive forstyrrelser (fx. responshæmning) hos OCD-patienter var en del af patienternes permanente træk, eller om de kun optrådte samtidig med OCD-symptomerne. Forskerne fandt, at de eksekutive forstyrrelser ikke forsvandt under remission af forstyrrelsen og konkluderede, at de derfor er permanente træk. Chamberlain et al. (2007) har vist, at denne hæmningsforstyrrelse også findes hos familiemedlemmer uden OCD, hvilket støtter teorien om responshæmning som endofænotype for OCD.

Hvordan hænger forstyrrelse af responshæmning sammen med det neurale grundlag for forstyrrelsen? For det første har undersøgelser vist, at patienter med læsioner i det orbitale frontostriatale kredsløb kan vise sekundære OCD-lignende symptomer (Bilgic et al., 2004; Coetzer, 2004). For det andet har forskning vist, at responshæmning medieres af det orbitale frontostriatale kredsløb både hos mennesker (Page et al. 2009) og dyr (Fox et al., 2010).

Dernæst har billeddannelsesstudier vist, at der hos OCD-patienter ses en unormal høj aktivering i det orbitale frontostriatale kredsløb (især orbitofrontal cortex og nukleus caudatus) både i hvile og ved symptomprovokation. Dette tyder på, at det neurale grundlag for OCD omfatter en hyperaktivering af dette kredsløb (Chamberlain et al., 2005). Page et al. (2009) viste imidlertid, at OCD-patienter, undersøgt med fMRI under udførelsen af opgaver, der krævede responshæmning (fx go-nogo opgaven), havde nedsat aktivering i orbitale og dorsolaterale frontostriatale områder. En forklaring på denne forskel i aktivering i hjernen kan være, at den kroniske overaktivering af det

orbitale frontostriatale kredsløb på grund af tvangstanker og handlinger påvirker udførelsen af kognitive opgaver i negativ retning. Problemet kan derfor være et dårligt reguleret orbital frontostriatalt system (Evans et al., 2003).

Ovenstående teoretiske tilgange støttes endelig af billeddannelsesundersøgelser efter behandling. Nedsat aktivitet i højre nukleus caudatus (i striatum) ses efter succesrig kognitiv adfærdsterapi, der inkluderer voluntær hæmning af tvangstanker/handlinger (Schwartz et al., 1996). Dette stemmer overens med Baxter et al.'s (2001) teori om dysfunktion i striatum.

Ovenstående viser, at responshæmning spiller en mulig rolle som underliggende forstyrrelse i OCD, muligvis som en endofænotype, der gør disse patienter sårbare for at udvikle OCD. Billeddannelsesstudier yder støtte for mulige hjernemæssige forstyrrelser bag problemerne med responshæmning.

4.2. Problemer og uafklarede spørgsmål om responshæmning og det orbitale frontostriatale kredsløb i OCD

Selvom nogle undersøgelser viser, at OCD-patienter har forstyrrelser i responshæmning, viser andre undersøgelser ikke denne forskel (Krikorian et al., 2004). Desuden virker SSRI eller kognitiv adfærdsterapi ikke for alle OCD-patienter (Abramowitz et al., 2001). Spørgsmålet er, hvorfor der findes denne diskrepans i forskningen? En forklaring kan være, at det skyldes metodeproblemer i de forskellige undersøgelser. Som nævnt er OCD en heterogen forstyrrelse, hvor patienter er forskellige, hvad angår indholdet af de forstyrrende tanker og handlinger. Forløbet af lidelsen kan variere, og der kan være forskel på, hvilken fase patienten er i. I nogle studier får patienterne desuden medicin, i andre ikke (Evans et al., 2003; Mataix-Cols et al., 2005). Endeligt kan det være, at de forskellige responshæmnings opgaver (fx go-nogo opgaven eller Stroop) ikke måler det samme fænomen (Gade, 2009).

En voxel-baseret MR-undersøgelse af van den Heuvel et al. (2009) viste nedsat volumen af orbitalfrontal cortex, som muligvis ligger bag den svækkede evne til responshæmning. Derudover fandt forskerne forskellige forstyrrelser i hjernen afhængig af OCD subtype. Symmetri/orden korrelerede negativt med volumen af højre motorisk cortex, venstre insula og venstre parietal cortex og positivt med temporal cortex bilateralt. Smitte/vask korrelerede negativt med volumen af dorsale nukleus caudatus bilateralt og i højre parietale område. Tvivlen/tjekning korrelerede negativt med volumen af anteriore temporallapper bilateralt. Dette giver et billede af OCD som en heterogen forstyrrelse, hvor forskellige symptomer muligvis er medieret af forskellige forbindelser fra det orbitale frontostriatale kredsløb til andre dele af hjernen.

Undersøgelsen af van den Heuvel et al. (2009) hænger dog ikke entydigt sammen med en undersøgelse af Nedeljkovic et al., (2009), der undersøgte neuropsykologiske funktioner hos forskellige OCD-subgrupper. De fandt kun en (lille) forskel mellem tvivlen/check gruppen og de øvrige grupper i spatial hukommelse, men ikke hvad angår respons hæmning. Undersøgelsen viste således ikke en forskel i kognitiv funktion blandt de forskellige OCD-subtyper.

Et andet problem i undersøgelser er, at man ofte ser komorbiditet hos OCD-patienter. Forstyrrelser som ADHD, Tourettes, Trichotillomani og andre ses ofte samtidig med OCD. I disse forstyrrelser (uden OCD) har man også fundet en tendens til de samme eksekutive forstyrrelser og abnormal aktivering i nogle af de samme hjerneområder (Fineberg et al., 2009). Spørgsmålet er, hvad dette betyder?

Som nævnt kan det være, at svigt i respons hæmning er en endofænotype, der gør en person sårbar for at udvikle en eller flere af disse forstyrrelser. Dette synspunkt finder støtte i de undersøgelser, der viser, at (voksne) OCD-patienter stadig viser forstyrrelse af respons hæmning efter behandling/remission (Morein-Zamir et al., 2010). En nyere undersøgelse viser dog, at respons hæmning ikke ses hos børn med OCD efter behandling (Andrés et al., 2008). Dette støtter ikke teorien om en respons hæmning som en bagvedliggende årsag til OCD, men synes snarere at antyde, at de kognitive forstyrrelser opstår i udviklingen, måske som en konsekvens af forstyrrelsen.

Et andet problem, der fortsat er behov for at undersøge, er den mulige diskrepans mellem de undersøgelser, der viser nedsat aktivitet i det orbitale frontostriatale kredsløb, når OCD-patienter behandles enten med SSRI eller kognitiv terapi (Linden, 2006) og de undersøgelser, der viser, at disse patienter stadig har nedsat funktion i respons hæmning efter behandling (Bannon et al., 2006). Den nedsatte aktivitet i nukleus caudatus efter behandling kunne være tegn på, at tvangshandlingerne (og måske tvangstanker) er under kontrol, selvom respons hæmning stadig ikke fungerer optimalt. Dette tyder på, at der er en anden funktion, der yder kontrol over tvangshandlingerne, eller at respons hæmning ikke er den eneste bagvedliggende faktor. Respons hæmning er måske en sekundær effekt af eller indgår i samspil med andre forstyrrelser, som fx. en tendens til at overvåge og reflektere over ens tanker (cognitive self-consciousness). Dette kan gøre det svært for patienten at hæmme disse tanker (Janeck et al., 2003; Marker et al., 2006).

5. Konklusion

OCD-patienter er plaget af tvangstanker og tvangshandlinger, der kan være svært compromiterende for patientens daglige liv. Kognitiv adfærdsterapi har vist sig at kunne hjælpe mange patienter fx ved at få patienten til at stoppe sine tvangstanker/handlinger. Dette tyder på, at respons hæmning kan være en bagvedliggende faktor. Undersøgelser viser, at respons hæmning er forstyrret hos OCD-

patienter, og at dette kan skyldes forstyrrelser i det orbitale frontostriatale kredsløb. Der er dog forskellige metode problemer i undersøgelser med OCD-patienter, fx. ses komorbiditet og OCD-subtyper. Desuden er det uklart, om respons hæmning er en bagvedliggende faktor, måske i samspil med andre funktioner, eller om det er en sekundær effekt af andre faktorer. Der er behov for mere specifik forskning, der tager højde for problemet med heterogenitet, også da dette kan hjælpe i udviklingen af terapiformer.

6. Litteraturliste

Abramowitz, J. S., Brigidi, B. D. and Roche, K. R. (2001). Cognitive-Behavioral Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder: A Review of the Treatment Literature. *Research on Social Work Practice, Vol. 11 No. 3*, 357-372. Sider:14 (pensum)

American Psychiatric Association (APA) (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. Washington, DC, USA.

Andrés, S., Lázaro, L., Salamero, M., Boget, T., Penadés, R. og Castro-Fornieles, J. (2008). Changes in cognitive dysfunction in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder after treatment. *Journal of Psychiatric Research 42*, 507–514. Sider:12 (pensum)

Baer L. (1994). Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *J Clin Psychiatry. 55*, 18-23.

Bannon, S., Gonsalvez, C. J., Croft, R. J. og Boyce, P. M. (2006). Executive functions in obsessive-compulsive disorder: state or trait deficits? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry; 40*, 1031–1038.

Baxter, L. R., Clark, E. C., Iqbal, M. and Ackermann, R. F. (2001). Cortical-Subcortical Systems in the Mediation of Obsessive-Compulsive Disorder: Modeling the Brain's Mediation of a Classic "Neurosis". in: Lichten, D. G. & Cummings, J. L. (eds.). *Frontal-Subcortical Circuits in Psychiatric and Neurological Disorders*. New York: The Guilford Press. s.207-230. Sider:15 (pensum)

Bilgic, B., Baral-Kulaksizoglu, I., Hanagasi, H., Saylan, M., Aykutlu, E., Gurvit, H. og Emre, M. (2004). Obsessive-compulsive disorder secondary to bilateral frontal damage due to a closed head injury. *Cognitive Behaviour Neurology, 17(2)*, 118-20.

Bohne, A., Keuthena, N. J., Tuschen-Caffier, B. og Wilhelm, S. (2005). Cognitive inhibition in trichotillomania and obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 43, 923–942. Sider:24 (pensum)

Chamberlain, S. R., Blackwell, A. D., Fineberg, N. A., Robbins, T. W. og Sahakian, B. J. (2005). The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 29, 399–419.

Chamberlain, S. R., Fineberg, N. A., Menzies, L. A., Blackwell, A. D., Bullmore, E. T., Robbins, T. W. and Sahakian, B. J. (2007). Impaired Cognitive Flexibility and Motor Inhibition in Unaffected First-Degree Relatives of Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 164. 335–338, Sider:4 (pensum)

Coetzer, B. R. (2004). Obsessive-Compulsive Disorder following brain injury: A review. *International Journal Psychiatry in Medicine*, Vol. 34(4), 363-377.

Evans, D. W., Lewis, M. D. and Iobsta, E. (2004). The role of the orbitofrontal cortex in normally developing compulsive-like behaviors and obsessive-compulsive disorder. *Brain and Cognition* Vol. 55, Issue 1, 220-234. Sider:32 (pensum)

Fineberg, N. A., Potenza, M. N., Chamberlain, S. R., Berlin, H. A., Menzies, L., Bechara, A., Sahakian, B. J., Robbins, T. W., Bullmore, E. T. and Hollander, E. (2009). Probing Compulsive and Impulsive Behaviors, from Animal Models to Endophenotypes: A Narrative Review. *Neuropsychopharmacology*, 35, 1–14. Sider:24 (pensum)

Fox, A. S., Shelton, S. E., Oakes, T. R., Converse, A. K., Davidson, R. J. og Kalin, N. H. (2010). Orbitofrontal Cortex Lesions Alter Anxiety-Related Activity in the Primate Bed Nucleus of Stria Terminalis. *The Journal of Neuroscience*, 30(20), 7023–7027.

Gade, A. (2009). Obsessiv-kompulsiv forstyrrelse, Tourette syndrom og andre lignende forstyrrelser. i; Gade, A., Gerlach, C., Starrfelt, R. og Pedersen, P. M. (Eds.). *Klinisk neuropsykologi*. København: Frydenlund. s.451-476.

Graybiel, A. M. and Rauch, S. L. (2000). Toward a Neurobiology of Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuron*, Vol. 28, 343–347. Sider:9 (pensum)

Janeck, A. S., Calamari, J. E., Riemann, B. C. and Heffelfinger, S. K. (2003). Too much thinking about thinking?: metacognitive differences in obsessive–compulsive disorder. *Journal of Anxiety Disorders*. Vol. 17, 2, 181-195. Sider:13 (pensum)

Kalra, S. K. and Swedo, S. E. (2009). Children with obsessive-compulsive disorder: are they just “little adults”? *The Journal of Clinical Investigation*, Vol. 119 (4), 737–746. Sider:16 (pensum)

Krikorian, R., Zimmerman, M. F. and Fleck, D. F. (2004). Inhibitory control in Obsessive-Compulsive Disorder. *Brain and Cognition*, vol. 54(3), 257-259. Sider:3 (pensum)

Linden, D. (2006). How psychotherapy changes the brain – the contribution of functional neuroimaging. *Molecular Psychiatry*, 11, 528–538.

MacDonald, P. A., Antony, M. M., MacLeod, C. M. and Swinson, R. P. (1999). Negative priming for obsessive-compulsive checkers and noncheckers. *Journal of Abnormal Psychology*, vol. 108(4), 679-686

Marker, C. D., Calamari, J. E., Woodard, J. L. and Riemann, B. C. (2006). Cognitive self-consciousness, implicit learning and obsessive–compulsive disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 20, 389–407. Sider:16 (pensum)

Mataix-Cols, D., Conceição do Rosario-Campos, M. and Leckman, J. F. (2005). A Multidimensional Model of Obsessive-Compulsive Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162, 228–238. Sider:14 (pensum)

Menzies, L., Chamberlain, S. R., Laird, A. R., Thelen, S. M., Sahakian, B. J. og Bullmore, E. T. (2008). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 525–549. Sider:30 (pensum)

Morein-Zamir, S., Fineberg, N. A., Robbins, T. W. og Sahakian, B. J. (2010). Inhibition of thoughts and actions in obsessive-compulsive disorder: extending the endophenotype? *Psychological Medicine*, 40, 263–272. Sider:10 (pensum)

Nedeljkovic, M., Kyrios, M., Moulding, R., Doron, G., Wainwright, K., Pantelis, C., Purcell, R. og Maruff, P. (2009). Differences in neuropsychological performance between subtypes of obsessive-compulsive disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 43, 216-226. Sider: 12 (pensum)

Page, L. A., Rubia, K., Deeley, Q., Daly, E., Toal, F., Mataix-Cols, D., Giampietro, V., Schmitz, N. og Murphy, D. G. M. (2009). A functional magnetic resonance imaging study of inhibitory control in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 174, 202–209. Sider:16 (pensum)

Schwartz, J. M., Stoessel, P. W., Baxter, L. R. Jr., Martin og K. M. Phelps, M. E. (1996). Systematic Changes in Cerebral Glucose Metabolic Rate After Successful Behavior Modification Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, Vol.53(2), 109-113

van den Heuvel, O. A., Remijnse, P. L., Mataix-Cols, D., Vrenken, H., Groenewegen, H. J., Uylings, H. B. M., van Balkom, A. J. L. M. og Veltman, D. J. (2009). The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain*, 132, 853–868. Sider:20 (pensum)