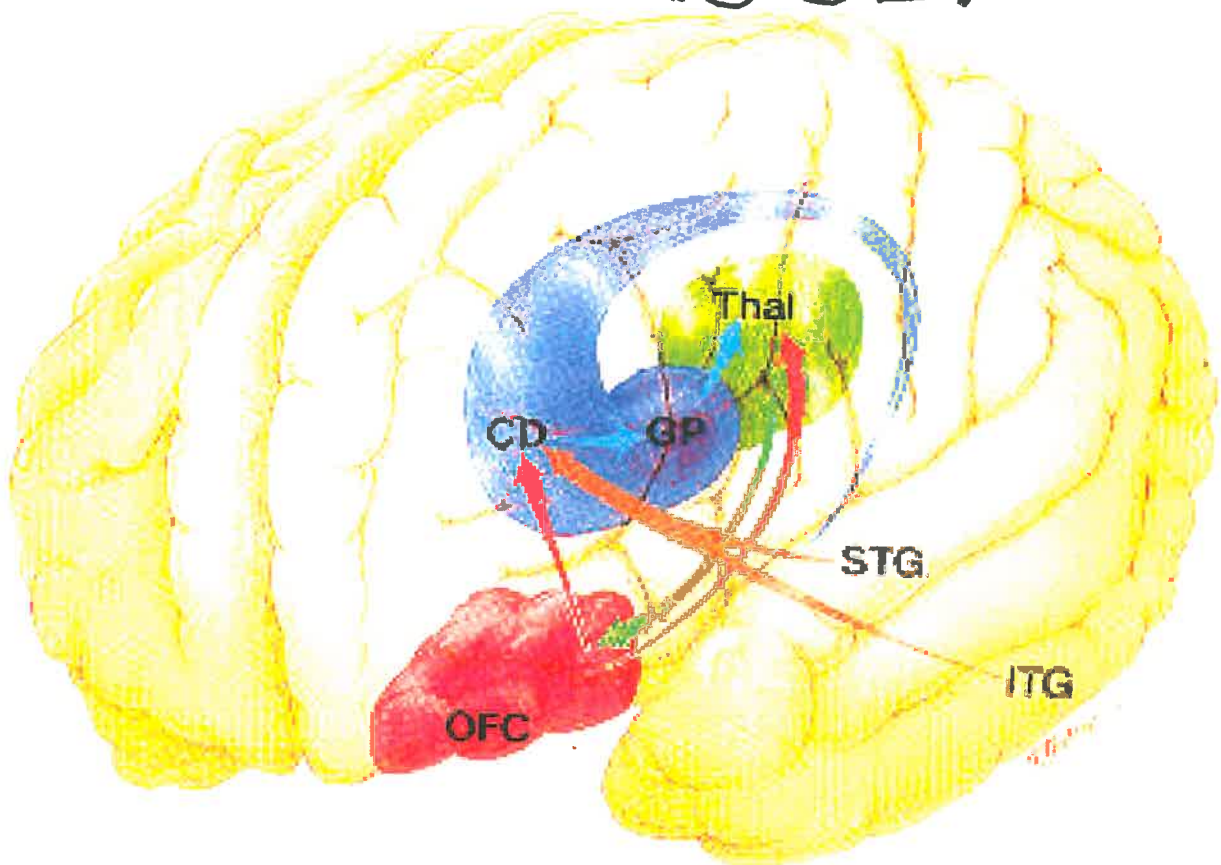


---

# Obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD)



Speciale i psykologi udarbejdet af

Morten Munthe Fenger

Vejleder: Anders Gade

## Abstract

Clausen, M. (2002): *Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) - A Neuropsychological Study*. Masters thesis. University of Copenhagen. Department of Psychology.

*Background:* Individuals with obsessive-compulsive disorder (OCD) have been shown to display an array of mild deficits in cognitive, emotional, psychomotoric and sensoric abilities. *Aim:* This study had three fields of investigation. The first issue was to compare classic tests of frontal lobe functions (WCST and test of fluency) with new computerized tests (CANTAB) and to test the usability of a smell identification test (B-UPSIT). The second issue was to test psychomotoric abilities in OCD - speed, sustained attention, and response inhibition. The third issue was to investigate the ability of individuals with OCD in various aspects of facial processing. *Method:* Fifteen patients and 18 control subjects matched for age, sex and intelligence were tested on 21 tests in the three areas. Chi-square and t-tests were calculated. *Results:* Tests of facial processing and tests of psychomotoric abilities showed no differences between the patient group and the control group. There was no difference on the classic frontal lobe tests, except for figural fluency. As hypothesized, the two computerized tests showed significant differences between the two groups in planning, reversal of response and shift of attention. *Conclusion:* The CANTAB tests were more pure measures of the specific cognitive functions in question, and the use of these tests allows direct comparison with animal models of brain dysfunctions. The significant difference in figural fluency between the two groups might be due to slowness and deficit in organising behavioral strategies in the patient group. The insignificant results in the tests of facial processing and psychomotoric abilities might be due to the heterogeneity of the patient group.

*Forsidebilledet* viser det neurale kredsløb, som menes at været afficeret hos personer med OCD. Kredsløbets nøglestrukturer er orbitofrontal korteks (OFC) og caudatus (CD). Nyere studier sætter fokus på den mediale del af orbitofrontal korteks, den ventrale del af striatum og amygdala i lidelsen OCD.

Billedet er fra Zald og Kim, 1996, p. 135. [Forkortelser: GP = Globus pallidus, Thal = Thalamus, STG = Den superiore temporale gyrus, ITG = Den inferiore temporale gyrus.]

## Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>INDLEDNING .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1</b>	<b>Problemformulering.....</b>	<b>5</b>
<b>1.2</b>	<b>Specialets opbygning.....</b>	<b>6</b>
<b>2.</b>	<b>TEORI .....</b>	<b>7</b>
<b>2.1</b>	<b>OCD .....</b>	<b>7</b>
2.1.1	Hjerneskningsstudier af OCD-patienter i hvile og symptomaktiv tilstand .....	7
2.1.2	Farmakologiske studier og skningsstudier af OCD-patienter i behandling.....	12
2.1.3	Et dysfunktionelt kredsløb hos OCD-patienter .....	17
2.1.4	En anden forståelse af kredsløbet hos personer med OCD .....	19
<b>2.2</b>	<b>Frontallapsfunktioner .....</b>	<b>21</b>
2.2.1	Orbitofrontal cortex .....	22
2.2.2	Studier over adfærdsmæssige funktioner, der styres af orbitofrontal cortex.....	24
2.2.3	Skningsstudier med kognitive opgaver, der belaster orbitofrontal cortex.....	27
2.2.4	Orbitofrontal cortex's funktion i processering af stimuli.....	29
2.2.5	Andre studier af orbitofrontal cortex's forbindelser: amygdala og caudatus.....	30
<b>2.3</b>	<b>Neuropsykologiske studier af frontallapsfunktionen hos OCD .....</b>	<b>33</b>
2.3.1	Demografiske/kliniske data .....	33
2.3.2	Tower of London, Ordmobilisering og WCST .....	35
2.3.3	Intra/Extra Dimension og Object Alternation Test .....	36
2.3.4	Psykomotorisk processering .....	39
2.3.5	Lugtprocessering .....	41
<b>2.4</b>	<b>Ansigtprocessering .....</b>	<b>42</b>
2.4.1	Generelt .....	43
2.4.2	Processering af identitet.....	44
2.4.3	Processering af emotion.....	46
2.4.4	En model for ansigtprocessering.....	48
2.4.5	Genkendelse af andre individers handling .....	49
2.4.6	Processering af afsky .....	50
2.4.7	OCD og emotionen afsky .....	53

2.4.8	Vaskere og aktivitet i insula?.....	54
<b>3.</b>	<b>METODE.....</b>	<b>55</b>
<b>3.1</b>	<b><i>Deltagere</i>.....</b>	<b>56</b>
3.1.1	Personer med OCD .....	56
3.1.2	Kontrolpersoner .....	57
3.1.3	Kontrolpersoner og personer med OCD .....	58
<b>3.2</b>	<b><i>Neuropsykologiske test</i> .....</b>	<b>58</b>
3.2.1	Frontallapsprøver .....	60
3.2.2	Reaktionsevne, vedholdende opmærksomhed og impuls kontrol .....	66
3.2.3	Ansigtsprocessering .....	67
<b>3.3</b>	<b><i>Procedure</i> .....</b>	<b>71</b>
<b>3.4</b>	<b><i>Statistisk analyse</i>.....</b>	<b>72</b>
<b>4.</b>	<b>RESULTATER.....</b>	<b>73</b>
<b>4.1</b>	<b><i>Frontallapsprøver</i> .....</b>	<b>73</b>
4.1.1	WCST og mobiliseringsprøverne .....	73
4.1.2	Stockings of Cambridge og Intra/Extra Dimension .....	74
4.1.3	En detailanalyse af resultaterne fra SOC og IED.....	76
<b>4.2</b>	<b><i>Lugteevne</i> .....</b>	<b>78</b>
<b>4.3</b>	<b><i>Reaktionsevne, vedholdende opmærksomhed og impuls kontrol</i> .....</b>	<b>79</b>
4.3.1	Detailanalyse af Calcap.....	80
<b>4.4</b>	<b><i>Ansigtsprocessering</i> .....</b>	<b>80</b>
4.4.1	Statistik på emotionel processering med hensyn til afvigende præstationer.....	82
4.4.2	Næranalyse af resultatet fra Emotionssekskanten .....	83
4.4.3	Korrelation mellem præstationer på ansigtsprocesseringsprøverne .....	84
<b>5.</b>	<b>ANALYSE OG DISKUSSION AF RESULTATER .....</b>	<b>86</b>
<b>5.1</b>	<b><i>Frontallapsprøver</i> .....</b>	<b>86</b>
5.1.1	Mobiliseringstestene og WCST.....	86
5.1.2	Stockings of Cambridge og Intra/Extra Dimension .....	89
5.1.3	Lugtetest .....	94
<b>5.2</b>	<b><i>Psykomotorisk processering</i> .....</b>	<b>96</b>
5.2.1	Psykomotorisk hastighed.....	96

5.2.2	Psykomotorisk hastighed med belastning af arbejdshukommelsen.....	97
5.2.3	Impulsundertrykkelse.....	98
<b>5.3</b>	<b><i>Ansigtsprocessering</i></b> .....	<b>99</b>
5.3.1	Emotionsgenkendelse .....	100
5.3.2	Forholdet mellem simple, komplekse og emotionelle ansigtsaflysninger.....	102
<b>6.</b>	<b>KONKLUSION</b> .....	<b>104</b>
<b>6.1</b>	<b><i>De tre problemområder og undersøgelsens resultater</i></b> .....	<b>105</b>
<b>6.2</b>	<b><i>Troværdigheden af test</i></b> .....	<b>106</b>
<b>6.3</b>	<b><i>Perspektiver</i></b> .....	<b>107</b>
<b>7.</b>	<b>REFERENCER</b> .....	<b>108</b>
<b>8.</b>	<b>BILAG</b> .....	<b>118</b>
8.1.1	Råscore i ansigtsprocesseringstestene og beregning af afvigelsen hos outliers.....	118
8.1.2	Råscore i de klassiske frontallapstests og diagrammer for gennemsnit og SD ..	119
8.1.3	Korrelation mellem ansigtsprocesseringsprøver.....	121
8.1.4	Korrelationskoefficienter for frontallapsprøver og psykomotoriske prøver .....	122
8.1.5	Forkortelser.....	123

## 1. Indledning

Obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD) er en psykiatrisk lidelse, som henregnes til gruppen af nervøse og stressrelaterede tilstande i WHO ICD-10 (1994). Ifølge WHO ICD-10 er sygdommen karakteriseret ved tilbagevendende tvangstanker eller tvangshandlinger. Tvangstanker er ideer, billeder eller indskydelser som dukker op i personens bevidsthed igen og igen, og som udløser ubehag eller angst. Tvangshandlingerne er stereotyp adfærd, som gentages atter og atter, og som i sig selv hverken er behagelig eller nyttig. Ofte sker tvangshandlingen for at forhindre eller modvirke en situation eller fremtidig begivenhed, som personen frygter vil indfinde sig. Udføres tvangshandlingen ikke, medfører det forøget angst. Ifølge Hansen og Bolwig (1994) erkender personen med OCD sædvanligvis, at de tvangsmæssige tanker og handlinger er meningsløse, men personen kan alligevel ikke modstå eller undertrykke tvangstanker og -handlingerne. Hovedparten af personer med OCD har symptomer, der relaterer sig til smittefrygt, obsessiv tvivlen, kontrolritualer eller vaskeritualer (ibid).

### 1.1 Problemformulering

I specialet søger jeg at indfri to mål. Det ene mål er teoretisk at indkredse og belyse det neurobiologiske grundlag for lidelsen OCD. Det andet mål er at udføre en selvstændig neuropsykologisk undersøgelse af en gruppe personer med OCD. På baggrund af tidligere neuropsykologiske studier har jeg opstillet en række spørgsmål inden for tre problemområder, som jeg undersøger og tager stilling til. De tre problemområder og rækken af spørgsmål er følgende:

1. Udviser personer med OCD signifikant forringet præstation på frontallapsprøver?
  - Vil klassiske frontallapsprøver vise signifikant forskel?
  - Vil nye computeriserede frontallapsprøver vise signifikant forskel?
  - Kan lugtetest bruges til at identificere personer med OCD qua en afficeret orbitofrontal cortex?
2. Udviser personer med OCD signifikant forringet præstation på psykomotoriske prøver?
  - Hænger præstationen sammen med psykomotorisk langsomhed?

- Hænger præstationen sammen med forringet evne til responsundertrykkelse?
3. Udviser personer med OCD signifikant forringet præstation på identifikation af basale emotionelle tilstande udtrykt i ansigter - specielt det emotionelle udtryk for afsky?
- Kan en anderledes præstation hænge sammen med kvaliteten af den perceptuelle og kognitive processering af ansigter?
  - Er der sammenhæng mellem præstationen på identifikation af basale emotionelle udtryk og præstationen på identifikation af mere komplekse tanke- og følelsesmæssige tilstande udtrykt i ansigtets mimik?

## **1.2 Specialets opbygning**

Specialet er opbygget i den klassiske form for empiriske afhandlinger med teori, metode, resultater og diskussion (Sternberg, 1993; Zachariae, 1999) og følger, så vidt det er muligt, anvisningerne fra Sternberg og Zachariae. I den teoretiske del (del 2) giver jeg et overblik over de teorier og iagttagelser, som har relevans for forståelsen af OCD og for undersøgelsen i den empiriske del. I den empiriske del beskriver jeg selve undersøgelsen (del 3), fremlægger undersøgelsens resultater (del 4) og diskuterer undersøgelsens resultater (del 5). Specialet slutter af med en konklusion (del 6), hvor de spørgsmål, jeg stillede i indledningens problemformulering (del 1), besvares.

Der bruges forkortelser af visse udtryk og navne (specielt navne på test) i specialet. Den fulde ordlyd for forkortelserne skrives ved første anvendelse, men ellers findes der en oversigt over de anvendte forkortelser sidst i specialet (afsnit 8.1.4.).

## 2. Teori

Denne del indeholder fire store afsnit. I det første afsnit "2.1. OCD" indkredses og belyses det neurobiologiske grundlag for sygdommen OCD, primært ud fra skanningsstudier. I det andet afsnit "2.2. Frontallapsfunktioner" indkredses den funktionelle betydning af det neurale substrat i frontallapsområdet, der menes at være involveret i sygdommen. I det tredje afsnit "2.3.

Neuropsykologiske studier af frontallapsfunktionen hos OCD" beskrives der 20 neuropsykologiske studier af personer med OCD og det indkredses, i hvilket omfang neuropsykologiske test er i stand til at indfange og begrebsliggøre dysfunktionerne hos personer med OCD. I det fjerde afsnit "2.4.

Ansigtsprocessering" fremstilles der en række studier omkring processering af afsky og identificering af afsky hos neuropsykiatriske patientgrupper. Før disse resultater gives der en fremstilling af den viden, man har om de neurale substrater, der menes at være involveret i processeringen af ansigter og ansigters emotionelle udtryk. Tilsammen udgør de fire afsnit den teoretiske baggrund for den empiriske undersøgelse.

### 2.1 OCD

Beskrivelsen og forståelsen af OCD er de seneste ti år blevet væsentligt udvidet. Foruden den oparbejdede viden om sygdommens symptomer og udbredelse (Hansen & Bolwig, 1994) er der nu tilføjet ny viden fra hjerneskanningsstudier. I dette afsnit vil jeg derfor gennemgå en række skanningsstudier udført på personer med OCD og beskrive en model over det kredsløb, som forskere peger på er dysfunktionelt ved sygdommen OCD og sluttelig give en kritik af denne model.

#### 2.1.1 Hjerneskanningsstudier af OCD-patienter i hvile og symptomaktiv tilstand

Med de moderne hjerneskanningsteknikker har man i dag fået mulighed for at se morfologiske og funktionelle abnormaliteter i hjernen, som tidligere teknikker ikke har kunnet vise. Teknikkerne udgøres af computeriseret tomografi (CT), magnetisk resonans-skanning (MR), positron emissionstomografi (PET), enkelt foton emission computeriseret tomografi (SPECT) og funktionel magnetisk resonans-skanning (fMRI) (Gade, 1997; Gazzaniga et al., 1998). De to førstnævnte teknikker, CT og MR, anvendes til de strukturelle hjernestudier, hvor der med røntgen henholdvis



magnetisk resonans laves et tredimensionalt billede af hjernen. CT- og MR-skanning anvendes til undersøgelse af abnormaliteter i hjernens væv. De tre andre skanningsteknikker anvendes til undersøgelse af aktiviteten i vævet, mens hjernen er i funktion. Ved PET-skanning indsprøjtes der et radioaktivt sporstof i blodet, som løber op til hjernen, og ved stoffets henfald udsendes der en positron. Hvor der er størst blodgennemstrømning (rCBF), vil der være størst positronhenfald. Den nyeste teknik er fMRI, som måler forekomsten af ilt i hjernen. Der hvor der er afvigende forbrug, vil fMRI registrere et anderledes magnetisk felt, når hjernens udsættes for radiobølger.

#### 2.1.1.1 Strukturelle studier

Resultater fra tidlige strukturelle CT- og MR-studier af OCD-patienter er modstridende. I et CT-studie i 1983 blev der ikke fundet anatomiske forskelle på OCD-patienter og en kontrolgruppe, mens et andet CT-studie i 1988 fandt volumen af caudatus reduceret hos OCD-patienter (Robertson & Yakeley, 1996, p.846). Et tredje strukturelt MR-studie i 1989 viste, at OCD-patienter havde en anderledes resonans fra orbitofrontal cortex til forskel fra en kontrolgruppe (Garber et al., 1989). Nyere studier giver også divergerende resultater. Således fandt Rosenberg og Keshavan (1998) forøget volumen af den anteriore del af cingularis og formindsket volumen af putamen hos 21 unge personer med OCD, mens Szeszko et al., (1999) ikke fandt forskel på volumen af den anteriore del af cingularis hos 26 voksne personer med OCD. Til gengæld fandt sidstnævnte formindsket volumen af orbitofrontal cortex og af amygdala. Omvendt kunne Grachev et al., (1998) og Jenike et al., (1996) ikke finde volumenforskel på orbitofrontal cortex og på amygdala mellem personer med OCD og kontrolpersoner i deres undersøgelser. De modstridende resultater kan skyldes metodiske forskelle. Således har Szeszko et al. beregnet volumen af orbitofrontal cortex ud fra både den grå og hvide masse, mens Grachev et al. i sine beregninger kun har anvendt den grå masse. Forskernes anvendelse af forskellige undersøgelsesmetoder og forskellige patientgrupper betyder derfor en større usikkerhed, som man bør være opmærksom på, når man sammenligner resultater.

#### 2.1.1.2 Funktionelle studier

De første funktionelle skanningsstudier af OCD-patienter er lavet af en amerikansk forskergruppe omkring Baxter. I en artikel af Baxter (1990) gennemgås fem amerikanske PET-studier af OCD-

patienter: De tre første er hans egne studier (Baxter et al., 1987; 1988; 1989), og de to sidste kommer andetsteds fra (Nordahl et al., 1989 og Swedo et al., 1989). Sammenfattet viste fire af studierne forøget aktivitet i de orbitale gyri og i caudatus hos personer med OCD i forhold til kontrolgrupper, mens Swedo et al.'s studie kun viste forøget rCBF i de præfrontale regioner og i den anteriore del af cingularis hos gruppen af personer med OCD i forhold til kontrolgruppen. Studiernes indbyrdes forskellige resultater tilskrev Baxter et al. (1990) den anvendte metode til at matche de funktionelle skanninger med en strukturel hjerne, opløseligheden i PET-skanningerne samt metoden til at beregne signifikansen af rCBF-ændringen i de udvalgte regioner af interesse (ROI). I Saxena og Rauchs oversigtsartikel (2000) fremføres der yderligere fire studier. To studier med SPECT viste nedsat rCBF i basalganglierne. To andre studier, der anvendte specifik måling på N-acetyl aspartat som et udtryk for neural densitet, viste nedsat aktivitet i striatum og i cingularis. Saxena og Rauch mente, at studierne var konsistente omkring forøget aktivitet i orbitofrontal cortex og mindre konsistente omkring aktiviteten i striatum.

#### 2.1.1.3 Heterogenitet i symptomer og distinkte subgrupper?

Et af problemerne ved disse skanningsstudier kan være heterogeniteten blandt OCD-patienter. Baxter et al. (1988) har peget på, at OCD-patienterne ofte kan have en tilstødende sygdom, som vanskeliggør entydige skanningsresultater. Baxter et al. anfører depression som en forstyrrende faktor. Saxena og Rauch (2000) har peget på Tourettes syndrom (TS) og ticsrelaterede lidelser som forstyrrende faktorer. Andre forskere har ment, at OCD-symptomatologien ikke udgør en sygdom men flere distinkte subgrupper (Leckman et al., 1997; Rauch et al., 1998; Garrido et al., 1999; Phillips et al., 2000). Resultaterne fra disse forskeres studier refereres kort her. Leckman et al. udførte faktoranalyse på et stort antal OCD-patienter (n=294) og fandt fire konsistente grupper af symptomer som gik på tværs af opdelingen i obsessioner og kompulsioner: 1) aggressive impulser og kontrolritualer. 2) behov for symmetri og ordensritualer. 3) smittefrygt og vaskeritualer. 4) behov for at samle og samlemani. Rauch et al. kombinerede faktoranalyse af symptomer med undersøgelse af rCBF hos patienter med OCD. Rauch et al. fandt for det første de samme faktorer som Leckman et al., og for det andet fandt de signifikante korrelationer mellem symptomgrupper og rCBF i bestemte hjerneområder. Således korrelerede aggressive, religiøse og seksuelle tanker og kontrolritualer med

rCBF i striatum bilateralt; smittefrygt og vaskeritualer korrelerede med rCBF i den anteriore del af cingularis og i venstre orbitofrontal korteks; tvangstanker og -handlinger omkring symmetri og orden korrelerede negativt med rCBF i højre striatum. Garrido et al. har prøvet at skelne mellem tidlig debut og sen debut, mens Phillips et al. har prøvet at skelne mellem 'vaskere' og 'tjekkere'<sup>1</sup>. Garrido et al. fandt formindsket aktivitet i den anteriore del af cingularis hos OCD-patienter med tidlig debut, mens dem med sen debut havde forøget aktivitet i cuneus og præcuneus. Phillips et al. fandt forøget aktivitet i præfrontal korteks og i den anteriore del af cingularis for både vaskere og tjekkere, men fandt ellers ikke nogen entydig aktivering for de to subgrupper (se uddybning afsnit 2.4.8.).

Overordnet kan man se resultaterne som vejledende. Baxter et al. (1990) har ud fra deres undersøgelser foreslået, at den forhøjede aktivitet hos OCD-patienter afspejler en orbitofrontal korteks, som prøver at kompensere for dysfunktionelle basalganglier. Saxena og Rauch (2000) og Rauch et al. (1998) har fremført, at OCD kan ses som flere adskilte symptomgrupper, der hver især korrelerer med aktivitet i distinkte hjerneområder. Men det er nødvendigt med flere studier for at have yderligere evidens for, at OCD udgøres af distinkte symptomgrupper og distinkte neurale substrater.

---

<sup>1</sup> Phillips et al. bruger ordene "washers" og "checkers". 'Vaskere' refererer til personer med OCD, der har symptomer med smittefrygt og vaskeritualer. 'Tjekkere' refererer til personer med OCD, der har symptomer med behov for symmetri og kontrolritualer. Inndelingen er relevant, da størstedelen af personerne med OCD fordeler sig på disse to grupper (jf. Hansen & Bolwig, 1994). Men et problem opstår, idet det er uvist, hvordan Phillips et al. har afgrænset disse to symptomgrupper, og i hvilken udstrækning andre symptomer kan inkluderes i grupperne (se fx Leckman et al.s (1997) studie).

#### 2.1.1.4 Studier af OCD-patienter i symptomaktiv tilstand

McGuire et al. (1994) ville på baggrund af de tidligere skanningsstudier af OCD-patienter undersøge, hvorvidt en forøget aktivitet i dele af hjernen hos OCD-patienter var et udtryk for en varig dysfunktion (i.e. "trait"), eller om den udtrykte en midlertidig symptomtilstand (i.e. "state"). McGuire et al. udførte en række PET-skanninger af fire OCD-patienter, hvor de skiftevis var i ro og i symptomaktiv tilstand. Baseline i undersøgelsen var således patienternes egen hviletilstand. Før skanningen udvalgte og vurderede hver af OCD-patienterne tolv forskellige objekter, der kunne udløse deres (trang til) tvangshandlinger. De fire OCD-patienter blev dernæst skannet tolv gange - én gang for hver stimuluseksponering. Efter hver skanning blev OCD-patienterne bedt om at genvurdere graden af trang til tvangshandling og graden af angst forbundet med den foreviste stimulus. Som forventet viste resultatet forøget aktivitet i de orbitale og striatale områder. Desuden fandt McGuire et al. korrelation mellem graden af forhøjet rCBF i de orbitale og striatale områder og graden af trang til tvangshandling

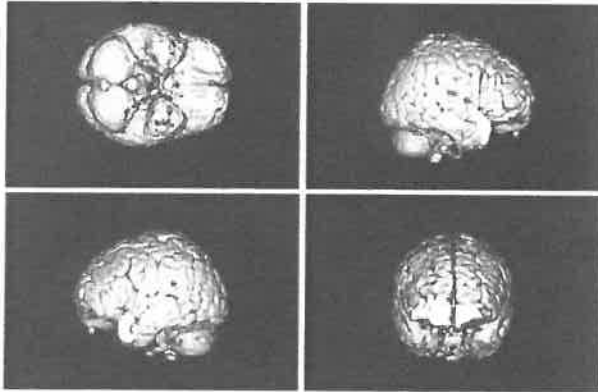
Tabel 2-Error! Unknown switch argument.: Studier med symptomprovokation af personer med OCD

Studie	N	Teknik	Resultat
Rauch et al., 1994	8 OCD	PET	Forøget aktivitet i orbitofrontal cortex bilateralt og højre caudatus.
McGuire et al., 1994	4 OCD	PET	Forøget aktivitet i den inferiore frontale cortex og striatum; nedsat aktivitet i DPFK*.
Cottrac et al., 1996	10 OCD, 10 kontrol	PET	Forøget aktivitet i orbitofrontal cortex bilateralt.
Breiter og Rauch, 1996	10 OCD, 5 kontrol	FMRI	Forøget aktivitet i orbitofrontal cortex bilateralt, amygdala og højre caudatus.
Adler et al., 2000	7 OCD	FMRI	Forøget aktivitet i orbitofrontal cortex bilateralt, højre anteriore del af cingularis og den medial temporale cortex. Ikke signifikant forøget aktivitet i basalganglierne.
Phillips et al., 2000	14 kontrol 7 vaskere, 7 tjekkere,	FMRI	Kontrol: Aktivitet i VPFK**, DPFK og cingularis. Vaskere: Aktivitet i DPFK, cingularis og insula. Tjekkere: Aktivitet i VPFK, DPFK, cingularis, caudatus og insula.

og \*DPFK=dorsal præfrontal cortex \*\*VPFK=ventral præfrontal cortex.

graden af angstoplevelse. På grundlag af dette studie af OCD-patienter i symptomaktiv tilstand og tidligere studier af OCD-patienter i hviletilstand mente McGuire et al., at orbitofrontal cortex, striatum og thalamus er involveret i trangen til tvangshandlingen.

Der er yderligere en række studier, analoge til McGuire et al.'s studie, hvori rCBF er blevet målt, mens



Figur 2.1: Regioner med forøget aktivitet hos OCD-patienter i symptomprovokation. Fra Adler et al. (2000).

OCD-patienterne var i symptomaktiv tilstand. Disse studier ses i tabel 2-1 og refereres kort her. Rauch et al. (1994) fandt forhøjet rCBF i højre caudatus, venstre anteriore del af cingularis, orbitofrontal cortex bilateralt og en næsten signifikant forøgelse i venstre thalamus. Cottrax et al. (1996) fandt forhøjet rCBF i orbitofrontal cortex

bilateralt hos 10 personer med OCD, men omvendt udviste kontrolpersonerne forhøjet rCBF i thalamus og basalganglierne ved stimulering. Breiter og Rauch (1996) anvendte fMRI på 10 OCD-patienter og fandt forøget aktivitet i orbitofrontal cortex bilateralt, den anteriore del af cingularis, amygdala og højre caudatus. Adler et al. (2000) kritiserede Breiter og Rauch's studie for at inkludere patienter under medicinsk behandling. Adler et al. fandt syv medicinfrige OCD-patienter og udsatte dem for samme forsøgsparadigme som hos Breiter og Rauch. Adler et al. fandt forøget aktivitet i orbitofrontal cortex bilateralt, i den anteriore del af cingularis og i den mediale del af temporal cortex (insula, amygdala og hippocampus) (se Figur 2-1). Der var ikke signifikant forøget aktivitet i basalganglierne. Phillips et al. (2000) opstillede et specielt forsøgsparadigme for specifikt at undersøge, om der var forskel på OCD-patienter med vasketvangshandlinger og OCD-patienter med kontrolvangshandlinger. Tjekkere og kontrolpersoner havde aktivitet i præfrontal cortex inklusiv de ventrale områder, samt i den anteriore del af cingularis, mens vaskere havde aktivitet i de dorsale områder i præfrontal cortex og i den anteriore del af cingularis<sup>2</sup>.

### 2.1.2 Farmakologiske studier og skanningsstudier af OCD-patienter i behandling

Flere studier dokumenterer markant symptomlettelse hos OCD-patienter ved både psykologisk behandling (Baxter et al., 1992; Schwartz et al., 1996; Brody et al., 1998) og medicinsk behandling.

---

<sup>2</sup> Phillips et al.s (2000) studie er også beskrevet i note 1, i afsnit 2.1.1.3. og i afsnit 2.4.8.

Medicinsk behandling med serotonerge stoffer vist stor behandlingseffekt (Zohar & Insel, 1987; Greist et al., 1995; March et al., 1998), og de symptomlættelser, som OCD-patienter opnår ved behandling, kunne derfor skyldes en regulering af én eller flere af komponenterne i det serotonerge system. Hvis formodningen om påvirkninger i det serotonerge system er rigtig, kan man forvente, at skanningsstudier af OCD-patienter vil vise en ændring af aktiviteten i de afficerede områder hos OCD-patienterne fra før behandling til efter behandling.

Der findes flere studier, som sammenholder rCBF hos OCD-patienter før og efter behandling. I det første studie af Baxter et al. (1992) viste resultatet, at der før behandling var en signifikant forøget aktivitet i orbitofrontal cortex, caudatus og thalamus. Efter behandling sås der en signifikant nedsættelse af aktivitet i højre caudatus, højre anteriore del af cingularis og venstre thalamus, men ikke i orbitofrontal cortex. Baxter et al. undrede sig over den manglende reduktion af aktiviteten i orbitofrontal cortex. Dette blev undersøgt nærmere i et senere studie af Schwartz et al. (1996). Her viste der sig en signifikant sammenhæng mellem aktiviteten i orbitofrontal cortex, caudatus og thalamus. Selvom resultatet stadig ikke fremviste en signifikant nedsat aktivitet i orbitofrontal cortex, kunne studiet fremvise en positiv korrelation mellem ændringen i scoren på Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) og aktivitetsreduktionen i venstre orbitofrontal cortex for de OCD-patienter, som modtog psykologisk behandling. I Baxter et al.'s (1992) studie var der en positiv korrelation mellem ændringen i Y-BOCS scoren og aktivitetsreduktionen i caudatus for dem, som modtog medicinsk behandling.

#### 2.1.2.1 Hjerneområder som reguleres ved behandling

Hvad er forklaringen på, at studier viser, at det er forskellige steder i hjernen (caudatus henholdsvis orbitofrontal cortex), at der sker en nedregulering af aktiviteten hos OCD-patienter, som modtager behandling? Der kan gives tre plausible forklaringer: Én forklaring kan være, at effekten af behandlingen sætter ind på forskellige tidspunkter, således at aktiviteten i orbitofrontal cortex først normaliseres lang tid efter nedreguleringen af aktiviteten i caudatus. En anden forklaring kan være, at det frontostriatale system påvirkes og reguleres af flere stoffer udover det serotonerge stof. En tredje forklaring kan være, at der er forskel på de hjerneområder, som påvirkes ved medicinsk behandling og ved psykologisk behandling. Et studie af Swedo et al. (1992) kan belyse den første forklaring om,

at behandlingstiden har en betydning. I Swedo et al.'s studie blev OCD-patienterne genskannet efter gennemsnitlig 20 måneders medicinsk behandling, og OCD-patienterne udviste en signifikant nedsat aktivitet bilateralt i orbitofrontal cortex i forhold til aktiviteten før behandling, mens andre ROI ikke viste noget signifikant. Hos Baxter et al. og Schwartz et al. foretog man genskanningen efter ca. 10 ugers behandling, og deres OCD-patienter udviste som sagt aktivitetsreduktion i caudatus men ikke i orbitofrontal cortex. Et studie af Benkelfat et al. (1990) understøtter den anden forklaring om, at påvirkningen af det frontostriatale system er forskellig alt efter, hvilket stof der anvendes i behandlingen. I Benkelfat et al.'s undersøgelse blev OCD-patienterne behandlet med clomipramin, et tricyklisk antidepressiva, som foruden at påvirke det serotonerge system påvirker det dopaminerge system. Efter behandling med dette stof fandt Benkelfat et al. signifikant nedsat aktivitet i venstre caudatus og i højre orbitofrontal cortex. Som en tredje mulighed kan det være, at psykologisk behandling og medicinsk behandling indvirker forskellige steder i det dysfunktionelle kredsløb hos personer med OCD. Brody et al. (1998) undersøgte, om aktiviteten i hjernen hos OCD-patienter før behandling kunne være en indikator for behandlingsrespons. To grupper blev vurderet og skannet før og efter behandling: En gruppe som modtog adfærdsterapi (n=18) og en gruppe som modtog flouxetin (n=9). Gruppernes ændring på Y-BOCS blev dernæst korreleret med graden af aktivitet i tre udvalgte hjerneområder (orbitofrontal cortex, cingularis og caudatus). Brody et al. fandt en signifikant korrelation mellem graden af aktivitet i venstre orbitofrontal cortex og behandlingseffekt for adfærdsterapigruppen. Omvendt forholdt det sig med gruppen, der blev medicinsk behandlet: Her korrelerede en lav aktivitet i venstre orbitofrontal cortex før behandlingen signifikant med en større effekt af den medicinske behandling. Brody et al. diskuterede betydningen af orbitofrontal cortex og fandt frem til, at OCD-patienter med forøget aktivitet i orbitofrontal cortex havde bedre evne til at skifte eller udsukke den dysfunktionelle adfærd. Denne funktion ved orbitofrontal cortex blev i studiet af Schwartz et al. (1996) tilskrevet caudatus<sup>3</sup>.

---

<sup>3</sup> Brody et al. (1998) skrev: "*Subjects with a greater pretreatment metabolism in the OFC may have a greater ability to change the assignment of affective value to stimuli and be better able to extinguish habitual, compulsive responses.*" (ibid, p.5). I modsætning hertil skrev Schwartz et al. (1996): "*(...) it should not be surprising that the deconditioning (or "extinguishing") of OCD symptoms accomplished through cognitive-behavioral therapy might be accompanied by a change in function in the head of caudatus nucleus,...*" (ibid, p.113). Med disse to citater kan man mene, at forskere kan være tilbøjelige til at tilpasse forklaringen af adfældsregulerende mekan-

Sammenfattende kan man sige, at disse undersøgelser peger på, at parametrene behandlingsvarighed, typen af anvendt medicin og typen af behandling hænger sammen med, hvilke hjerneområder som bliver påvirket. En kortvarig medicinsk behandling med serotonerge stoffer vil påvirke aktiviteten i caudatus; en langvarig medicinsk behandling med serotonerge stoffer vil påvirke aktiviteten i orbitofrontal korteks; endelig vil en kortvarig medicinsk behandling med dopaminerge stoffer eller en psykologisk behandling med adfærdsterapi påvirke aktiviteten i orbitofrontal korteks.

#### 2.1.2.2 Et dopaminergt kredsløb?

I det foregående afsnit viste der sig at være evidens for, at der er forskel på, hvilke hjerneområder psykologisk og medicinsk behandling nedregulerer, men vi fik ikke uddybet, i hvor høj grad andre systemer end det serotonerge system spillede en rolle. Swedo et al.'s studie kunne være misvisende for behandlingstiden som afgørende faktor for nedreguleringen af aktiviteten i orbitofrontal korteks, idet otte ud af de 13 undersøgte patienter i deres studie var behandlet med clomipramin, som har dopaminerge egenskaber. Det peger på, at det var medikamentet og ikke behandlingstiden, som kunne være årsagen til ændringerne i hjerneaktiviteten hos de behandlede OCD-patienter. Flere undersøgelser kan bestyrke denne formodning. McDougle et al. (1994) undersøgte virkningen af en dopaminantagonist (haloperidol) på en gruppe af OCD-patienter (n=34), der ikke responderede på en traditionel SSRI-behandling (SSRI=selektiv serotonin genoptagshæmmere) med fluvoxamin. Sytten OCD-patienter blev medicineret med haloperidol og fluvoxamin, mens 17 andre blev medicineret med placebo og fluvoxamin<sup>4</sup>. Resultaterne viste, at ingen af de placebo behandlede OCD-patienter fik det bedre. Derimod fik 11 ud af de 17 OCD-patienter haloperidol behandlede markant symptomlættelse<sup>5</sup>. Heraf responderede otte ud af i alt otte ticskomorbide OCD-patienter. McDougle et al. (1994) konkluderede, at OCD-patienter med tics eller med TS bør opfattes som en selvstændig sygdomskategori, der primært har problemer i et dopaminergt system<sup>6</sup>. Andre studier har vist, at

---

ismer til de foreliggende aktiverede hjerneområder - her hvor OFK og hovedet på caudatus tilskrives mekanismen for afbetning og udslukning.

<sup>4</sup> Af metodiske årsager opretholdes den ineffektive behandling med fluvoxamin.

<sup>5</sup> Disse 11 OCD-patienter oplevede en gennemsnitlig nedgang i symptomerne på 39% på Y-BOCS.

<sup>6</sup> Sygdommen TS er forårsaget af en overflod af dopamin i den nigrastriale projektion i hjernen. Behandling med dopaminhæmmende stoffer er symptomlættende for TS-patienter.



patienter med TS har forøget dopaminerg innervation i striatum (Malison et al., 1995; Singer et al., 1991). Singer et al. udførte en postmortem undersøgelse af hjernevævet hos tre personer med TS. De fandt en markant forøget dopaminerg innervation af striatum (37% forøgelse i caudatus og 50% forøgelse i putamen). Malison et al. udførte SPECT-skanning på fem personer med TS og fandt en gennemsnitlig forøgelse af tætheden af dopaminreceptorer på 37% i striatum i forhold til fem raske kontrol personer. Ifølge McDougle et al. er 38% af alle OCD-patienter komorbid med tics eller TS og omvendt har 52-74% af alle patienter med TS som primær diagnose OCD som sekundær diagnose. Der er således evidens for, at OCD, tics/TS og dopamin hænger tæt sammen og hos Leckman et al. (1997) gives der yderligere evidens for, at tics og TS knytter sig til bestemte symptomgrupper hos OCD-patienterne. Leckman et al., fandt at tilstedeværelsen af tics hyppigst sås i den OCD-gruppe, hvis symptomer var aggressive impulser og kontrolritualer, mens tilstedeværelsen af TS hyppigst sås i de OCD-grupper, hvis symptomer enten var aggressive impulser og kontrolritualer, behov for symmetri og ordensritualer, eller hvis symptomer vedrørte behov for at samle og samlemani. Der var kun få OCD-patienter med symptomer på smittefrygt og vaskeritualer, som også havde tics eller TS (ibid, p.915)<sup>7</sup>.

I de ovenstående studier er det således blevet vist: At OCD-patienter har stor komorbiditet med tics/TS; at denne komorbiditet ofte ses hos OCD-patienter, hvis symptomer vedrører aggressive impulser og kontrolritualer; at OCD-patienter behandles effektivt med tricykliske stoffer, der også udøver dopaminerg virksomhed; at flertallet af de OCD-patienter, der ikke responderer på SSRI-behandling, responderer på en dopaminerg behandling. Der er således evidens for en sammenhæng mellem bestemte OCD-symptomer, motoriske forstyrrelser og stoffet dopamin, som endnu ikke er klarlagt. I en oversigtsartikel for farmakologisk behandling af OCD-patienter (Jenike, 1992) fremgår det, at forskningen med dopaminantagonister kun har været sporadisk (der refereres til tre ældre kilder), og forfatteren udtrykker skepsis over for effekten af behandling med stoffer, der indvirker på et dopaminergt system.

---

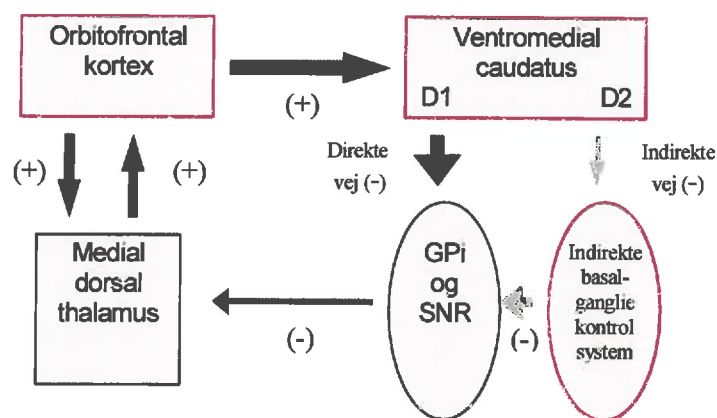
<sup>7</sup> Sammenholdt med Rauch et al.'s (1998) studie peger det på, at OCD-patienter med aggressive impulser og kontrolritualer ofte er komorbide med tics/TS. Disse patienter har et fokus i striatum, og de behandles bedst med stoffer der påvirker i det dopaminerge system. Omvendt vil OCD-patienter med smittefrygt og vaskeritualer

---

sjældent være komorbide med tics/TS. Disse patienter vil have et fokus i orbitofrontal cortex, og de kan behandles med adfærdsterapi eller med stoffer der påvirker på det serotonerge og dopaminerge system.

### 2.1.3 Et dysfunktionelt kredsløb hos OCD-patienter<sup>8</sup>

Artikler af henholdsvis Insel (1992), Saxena et al. (1998) og Saxena og Rauch (2000) giver reviews og analyser af OCD-forskningen, og de kombinerer indsigt fra skanningsstudier med indsigt fra neuroanatomiske studier. Det fremgår af artiklerne, at Alexander et al.'s (1986) studier af forbindelserne mellem basalganglierne og præfrontal cortex er et fast udgangspunkt for al nutidig biologisk forståelse af OCD-lidelsen. I Saxena og Rauchs konceptualisering af neurobiologien bag OCD ser vi et kredsløb mellem orbitofrontal cortex, striatum, globus pallidus (GP) og thalamus. Kredsløbet har to processeringsveje: Den direkte vej løber mellem orbitofrontal cortex, striatum, indre GP og thalamus. Den indirekte vej løber mellem orbitofrontal cortex, striatum, ydre GP (i.e. indirekte basalganglie kontrol system) og thalamus. Funktionen af kredsløbet i den direkte forbindelse er dels



Figur 2-Error! Unknown switch argument.: Det dysfunktionelle frontostriatale kredsløb hos OCD-patienter. Orbitofrontal cortex sender kraftige excitatoriske signaler til caudatus. Caudatus sender kraftige hæmmende signaler til indre globus pallidus og substantia nigra, pars reticulata, der derfor ikke får hæmmet thalamus, hvilket medfører, at thalamus sender for mange excitatoriske signaler til cortex. I den normale hjerne vil den indirekte vej virke justerende på en overaktivitet i det direkte kredsløb. (De to veje fra ventromedial caudatus kommunikerer via hver deres dopaminreceptor: D1 og D2). (Modellen er reproduceret ud fra Saxena og Rauch, 2000).

at styre afviklingen af indlærte sekvenser af kompleks adfærd og dels at undgå, at forstyrrende impulser afbryder afviklingen. Er adfærden upassende, vil den indirekte forbindelse blive aktiveret og undertrykke impulserne i det direkte kredsløb. Saxena og Rauch mener, at OCD-patienters problemer med at undertrykke tanker og handlinger skyldes en for lav tærskelværdi for impulser i det direkte kredsløb. Når en impuls først er registreret,

<sup>8</sup> De frontostriatale kredsløb diskuteres i afsnit 2.2.1.

bliver den fanget i et impulsforstærkende loop i den direkte forbindelse mellem thalamus, orbitofrontal cortex, striatum og indre GP. Hos raske personer vil for stærke impulser automatisk medføre, at det indirekte kredsløb bliver aktiveret og dermed hæmme det direkte kredsløb. Hos personer med OCD er balancen mellem disse to kredsløb derimod forskubbet, og de kan derfor ikke komme ud af tvangstanken og -handlingen, uanset hvor meningsløse og upassende deres tvangstanker og - handlinger måtte forekomme dem. Medicinering af OCD-patienter med dopaminerge og serotonerge stoffer retter således op på ubalancen mellem den direkte og impulsforstærkende forbindelse og den indirekte og impulshæmmende forbindelse i det frontostriatale kredsløb.

#### 2.1.3.1 OCD-model i forhold til OCD-patientstudier

Modellen af det dysfunktionelle kredsløb hos OCD-patienter passer fint med de iagttagelser, der er gjort i OCD-patientstudier. De funktionelle studier viste, at OCD-patienter havde forhøjet aktivitet i de frontostriatale områder både ved hvile (Baxter et al., 1990; Rauch et al., 1998) og ved symptomprovokation (se Tabel 2-1). Modellen passer også i forhold til studier af OCD-patienter før og efter behandling, hvor det blev vist, at der var forøget kovarerende aktivitet i orbitofrontal cortex, striatum og thalamus før behandling, og at denne kovarians forsvandt efter behandling (Baxter et al., 1992; Schwartz et al., 1996). Tilsvarende blev det vist, at psykologisk behandling var mere effektiv hos de patienter, som udviste meget forøget aktivitet i venstre orbitofrontal cortex, mens medicinsk behandling gav bedre udbytte for patienter, som udviste mindre aktivitet i orbitofrontal cortex (Brody et al., 1998; Schwartz et al., 1996). Denne sammenhæng blev af forskerne taget som et udtryk for, at orbitofrontal cortex er vigtig i adfærdsskifte og i udslukningen af ikke-reinforceret adfærd. Men en videre skelnen mellem forskellige typer af OCD med fokus på henholdvis en dysfunktionel striatum eller en dysfunktionel orbitofrontal cortex er endnu ikke set. Måske skyldes den manglende skelnen, at man i henhold til Alexander et al.'s (1986) forestillinger om de frontostriatale kredsløb har ment, at det symptomatologisk var underordnet om en dysfunktion indtrådte det ene eller det andet sted i kredsløbet. Læsionsstudier har da også givet belæg for denne betragtning (Stein, 2000).

### 2.1.3.2 Manglende forklaring

Det er god tone at referere til OCD-lidelsen som en lidelse, der er betinget af et dysfunktionelt frontostrialt kredsløb, men det er sjældent, at der gives nye teoretiske betragtninger eller uddybninger af mindre knæsatte fund indenfor OCD-forskningen. Således har nyere studier vist, at den anteriore del af cingularis er aktiveret ved symptomprovokation (Adler et al., 2000; Phillips et al., 2000), men ingen af OCD-forskerne har ofret energi på at undersøge cingularis' funktion generelt og den anteriore del af cingularis' rolle i OCD. Tilsvarende er næsten alle forskere enige om, at det dysfunktionelle kredsløb i OCD-lidelsen bedst forstås ud fra problemer i det serotonerge system, mens nogle få andre forskere har anført, at også dopaminerge og glutaminerge systemer er involveret (McDougle et al., 1994; Rosenberg & Keshavan, 1998), dog uden at dette er slået igennem i en større sammenhæng. Ligeledes synes kun få forskere at ville skelne mellem OCD-subtyper<sup>9</sup>, på trods af at OCD sandsynligvis udgøres af flere distinkte undergrupper (Leckman et al., 1997; Rauch et al., 1998). Endelig er det kun få forskere, som prøver at komme til nye indsigter i OCD-lidelsen (Phillips et al., 2000, Rosenberg & Keshavan, 1998). I det næste afsnit vil jeg beskrive en anden forståelse af det dysfunktionelle kredsløb i OCD-lidelsen og fremstille argumenter for, at amygdala kunne være involveret. I afsnit 2.2.5. vil der blive argumenteret yderligere for amygdalas rolle i det frontostriale kredsløb.

### 2.1.4 En anden forståelse af kredsløbet hos personer med OCD

Rosenberg og Keshavan (1998) har udført en prisbelønnet undersøgelse<sup>10</sup> af OCD-lidelsens neurobiologi og udvikling. Deres grundlæggende forestillinger er ikke i uoverensstemmelse med teorien om det dysfunktionelle frontostriale kredsløb. Men i Rosenberg og Keshavans undersøgelse er det ikke caudatus, men putamen og amygdala, som er i fokus. Rosenberg og Keshavan fandt nemlig i et af deres tidligere studier en signifikant mindre volumen af putamen hos OCD-patienter, som tillige korrelerede negativt med patienternes obsessionsgrad. Da putamen, ifølge Rosenberg og Keshavan, modtager kraftige projektioner fra amygdala forestillede de sig, at amygdala havde

---

<sup>9</sup> Kun ét ud af 20 studier over frontallapsfunktioner hos personer med OCD har udvalgt deres undersøgelsesgruppe på baggrund af OCD-personernes symptomer (se oversigt i Tabel 2-2, side 32).

<sup>10</sup> A.E. Bennet Research Award.

indflydelse på putamens volumen<sup>11</sup>. Rosenberg og Keshavans idé var, at amygdala forstyrrede putamen samtidig med at den udløste obsessioner og angstoplevelse. Men de uddybede ikke deres idé nærmere, og i et senere MRI-studie fandt de ikke strukturelle abnormaliteter i amygdala hos de undersøgte OCD-patienter. Andetsteds er det dog vist, at amygdala er aktiv ved symptomprovokation af personer med OCD (Breiter & Rauch, 1996). En mulig sammenhæng i interaktionen mellem amygdala, præfrontal cortex og striatum gives i et studie af Jackson og Moghaddam (2001). I deres studie fremgik det, at hvis amygdala blev stimuleret hos aber, udløste det glutamat i præfrontal cortex og i den ventromediale del af striatum/accumbens. Det viste sig, at glutamat stimulerede frigivelsen af dopamin i præfrontal cortex, men samtidigt hæmmede glutamaten dopaminfrigivelsen i accumbens. Omvendt, hvis glutamatfrigivelsen blev hæmmet i præfrontal cortex, udløste stimulering af amygdala en frigivelse af dopamin i accumbens og en længerevarende perseverativ adfærd efter amygdalastimuleringens ophør. Jackson og Moghaddam skrev at:

*"The PFC modulation of amygdala-NAc interaction is thought to provide an interface in which cognitive processes, such as on-line retention of internalized information, can influence amygdala-mediated motor behavior (...). This study suggests that a mechanism by which PFC can influence motor reactivity to amygdala dependent stimuli is by down-regulation of dopaminergic neurotransmission in the NAc."* (ibid, p.678. [PFC = Præfrontal cortex, NAc=Nucleus Accumbens]).

Således konkluderede Jackson og Moghaddam, at præfrontal cortex via glutamat kan styre (i.e. hæmme) den adfærdsmæssige indvirkning af amygdala på accumbens/den ventrale del af striatum. Er striatum uden eller med formindsket kortikal indflydelse, kan en stimulering af amygdala medføre adfærdsperservation efter stimuleringens ophør. Der er dog forskel på hvilke dele af striatum, som forskerne i de fremstillede studier mener, bliver påvirket af amygdala, hvilket isoleret set ikke er problematisk. Men da Rosenberg og Keshavan peger på, at en amygdalær innervation af putamen hænger sammen med obsessioner og Jackson og Moghaddam peger på, at en amygdalær

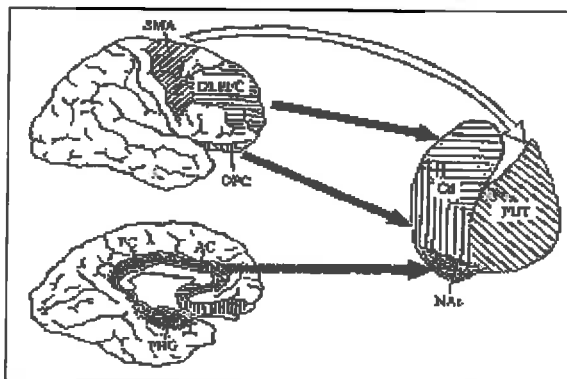
---

<sup>11</sup> Rosenberg og Keshavan skrev: "We speculated that the putaminal but not the caudate involvement resulted from the putamen receiving more projections from the amygdala than does the caudate." (1998, p. 626).

innervation af accumbens hænger sammen med motorisk perseverativ adfærd, så følger de ikke helt de gængse forestillinger om de frontostriatale projektioners funktionelle betydning (se næste afsnit).

## 2.2 Frontallapsfunktioner

Frontallapperne spiller en hovedrolle i den menneskelige adfærd som det 'højeste integrative niveau' (Mesulam, 1985; Fuster, 2001). Hos Fuster tilskrives frontal kortex mere specifikt en rolle i arbejdshukommelsen, hvis funktion defineres af de områder, som frontal kortex har forbindelse til. Arbejdshukommelsen i frontal kortex består af to typer celler: En type celler, der processerer det, som er sket (det perceptuelle) og en anden type celler, der processerer det, som skal til at ske (det motoriske). Disse to typer celler ligger spredt blandt hinanden i netværk i hele frontal kortex. Disse netværk integrerer perceptuelle input og motoriske output i den rigtige temporale sekvens i forhold til



Figur 2-3: Frontostriatale projektioner: Motorisk: SMA-putamen; Kognitiv: Dorsolateral præfrontal kortex-caudatus; Affektiv: Orbitofrontal kortex-caudatus/accumbens. Fra Saxena og Rauch, 2000. (SMA=supplementær-motorisk område).

en bestemt målopnåelse. I takt med at en perceptuel, motorisk eller tankemæssig sekvens indlæres, vandrer den til 'lavere' eksekutive enheder som basalganglierne, thalamus og cerebellum. Hermed ændrer den indlærte sekvens karakter fra at være plan og målstyret til at være automatiseret som en samlet pakke (i.e. kontingent styret). Der vil dog, ifølge Fuster, altid være en abstrakt og skematisk repræsentation af sekvensen i frontal

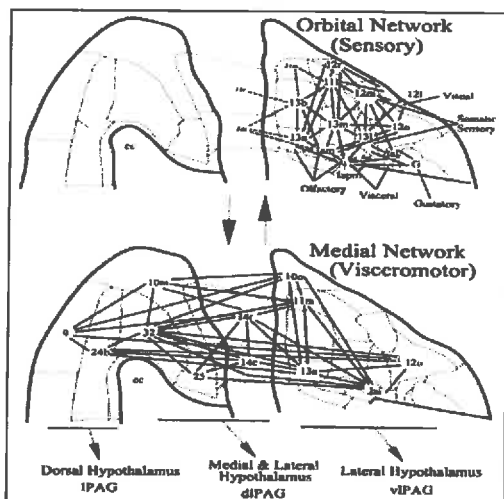
kortex, som giver mulighed for integration af eller adaptation til nye eller skiftende omstændigheder. Denne overordnede beskrivelse af forholdet mellem frontal kortex og basalganglierne stemmer således udmærket overens med konceptualiseringen af OCD-lidelsen. Går man tættere på de enkelte områder i frontal kortex og basalganglierne, viser forskningen, at der er en grov opdeling i tre funktionsområder (Saint-Cyr et al., 1995): Bevægelse, kognition og emotion. De tre kredsløb mellem frontal kortex og basalganglierne (se Figur 2-3) er meget passende blevet benævnt: Neurologens område (motoriske problemer involverer SMA/putamen), psykologens område (kognitive problemer

involverer dorsolateral præfrontal cortex/caudatus) og psykiaterens område (affektive problemer involverer orbitofrontal cortex/accumbens)<sup>12</sup>.

### 2.2.1 Orbitofrontal cortex

Saxena og Rauch (2000) mente, at lidelsen OCD skyldtes et dysfunktionelt kredsløb mellem orbitofrontal cortex, ventromedial caudatus og thalamus. Men ifølge Chow og Cummings (1999) og Zald og Kim (1996) er der faktisk to orbitostriatale kredsløb. Den laterale del af orbitofrontal cortex projicerer til ventromedial caudatus, mens den mediale del af orbitofrontal cortex projicerer til den ventrale striatum og accumbens. Normalt opfattes kredsløbene som ens (se fx Chow & Cummings, 1999), men hos Zald og Kim (1996) gives der evidens for, at den anteriore og laterale del af orbitofrontal cortex forholder sig til kognitiv bearbejdning af ydre sensoriske stimuli, mens den posteriore og mediale del forholder sig til emotionel vurdering af stimuli. Der er således delte meninger om, hvilke dele som er involveret i kredsløbene, og hvilken betydning disse kredsløb kunne

have. For at afhjælpe dette problem præsenteres der i næste afsnit et studie med den seneste anatomiske viden om orbitofrontal cortex og dets forbindelser (Öngürs & Prices, 2000).



Figur 2-4: Netværk i orbitofrontal cortex. Det orbitale netværk processerer sensoriske input, mens det mediale netværk processerer visceromotoriske output. Fra Öngür & Price, 2000.

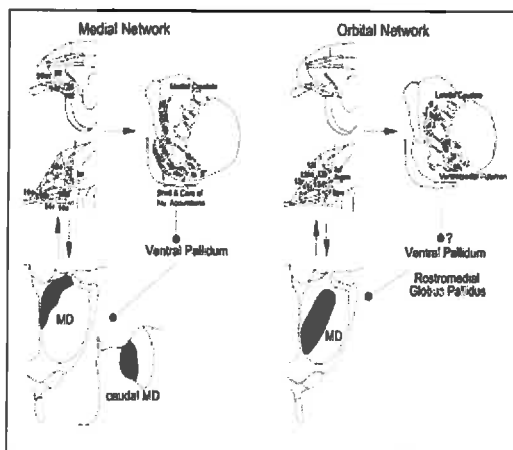
#### 2.2.1.1 Orbitofrontal cortex's anatomi og forbindelser

Farvning af neuroner i orbitofrontal cortex viser, at der er to indre netværk i orbitofrontal cortex (se Figur 2.4): Et orbitalt netværk, som har kraftige forbindelser i områderne 11, 12, 13 og insula. Og et mediant netværk, som har kraftige forbindelser i medialvæggen (område 24b, 25,

<sup>12</sup> En uddybning af de specifikke kredsløb mellem frontal cortex og basalganglierne findes hos Alexander et al. (1986). Desuden giver Chow og Cummings (1999) en oversigt over de studier, som belyser kredsløbets funktion.



32) og i den orbitale overflade (område 10 og dele af område 11, 12 og 13). Disse to netværk har en række eksterne forbindelser: Den laterale del af orbitofrontal cortex modtager sensoriske projektioner fra forskellige modaliteter: Område 12 modtager primært visuelle input, område 13 modtager primært somatosensoriske input, mens de mere posteriore områder i orbitofrontal cortex modtager olfaktoriske, viscerale og gustatoriske projektioner. Den centrale del af orbitofrontal cortex samler de sensoriske input, og udgør således et polymodalt konvergensområde. Den mediale del af orbitofrontal cortex sender mange projektioner til hypothalamus og hjernestammen og har indflydelse på visceromotoriske responser.



Figur 2-5: Det mediale og orbitale netværks forbindelse til striatum. Fra Öngür & Price, 2000.

Subkortikalt er både den mediale del af orbitofrontal cortex og orbitofrontal cortex forbundet med amygdala, striatum og thalamus (Se Figur 2-5). Det mediale netværk projicerer til den ventrolaterale del af den basale kerne i amygdala, til den ventromediale zone i striatum (den mediale del af caudatus, den ventrale del af putamen og den centrale del af accumbens), og til dorsomediale og caudale regioner af mediodorsal thalamus (MD). Det orbitale netværk projicerer til den ventromediale del af den basale kerne i amygdala, til den centrale region i striatum

(den laterale del af caudatus og den ventromediale del af putamen) og til centrale regioner af MD.

Der er således en forskydning mellem den begrebsliggørelse af kredsløbenes anatomi, som vi læser hos Saxena og Rauch (2000) og de histologiske undersøgelser, som Öngürs og Price har udført. Saxena og Rauch mente, at orbitofrontal cortex projicerer til den ventromediale del af caudatus, mens Öngür og Price differentierede mellem orbitofrontal cortex og den mediale del af orbitofrontal cortex, hvor det er den mediale del af orbitofrontal cortex, der projicerer til den ventromediale zone i striatum (den mediale del af caudatus). Men to forbehold skal tages: 1) Der eksisterer flere måder at opdele de enkelte hjerneområder og deres forbindelser på (Gazzaniga et al., 1998). 2) Der kan opstå

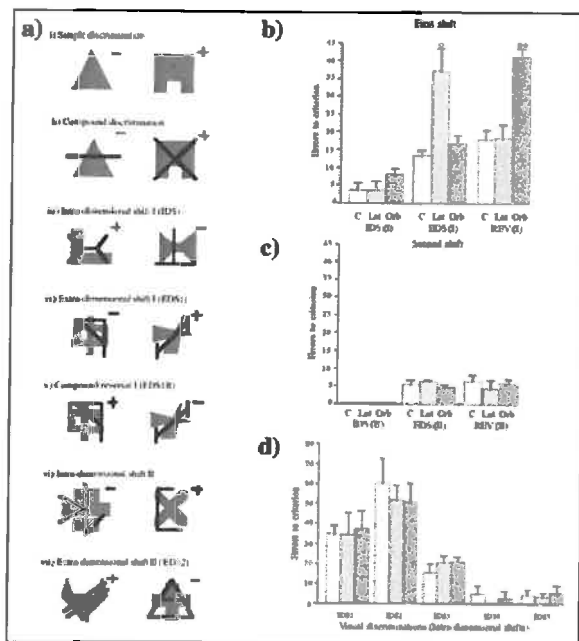
utilsigtede begrebslige forvridninger, når histologiske afgrænsninger, funktionelle bestemmelser og retningsbetegnelser for hjernens forskellige områder sammenblandes.

### 2.2.2 Studier over adfærdsmæssige funktioner, der styres af orbitofrontal cortex

Ligesom der er uklarhed om de geografiske afgrænsninger i præfrontal cortex, er der uklarhed omkring funktionerne i præfrontal cortex. Nogle forskere mener, at præfrontal cortex er procesbestemt, mens andre mener, at præfrontal cortex er indholdsbestemt (Gazzaniga et al., 1998). Denne diskussion uddybes nærmere hos Fuster (2001). Traditionelt henregnes dorsolateral præfrontal cortex til styringsfunktioner, mens orbitofrontal cortex henregnes til inhibitorisk kontrol (Gade, 1997, p.424 og 436), men det er vanskeligt at dokumentere den funktionelle opdeling: Dels på grund af mangel på kvalificerede måder hvorpå man kan isolere og måle disse funktioner, dels på grund af vidtfavnende konceptualiseringer af præfrontal cortex's funktioner. En forskergruppe (Robert & Wallis, 2000) har arbejdet med at adskille funktionerne i præfrontal cortex på en dyremodel. Deres studier med aber beskrives i det følgende. To grupper af aber fik udført læsion af henholdsvis lateral præfrontal cortex og orbitofrontal cortex, samt en tredje gruppe aber, som fik en kontroloperation. Aberne blev udsat for to sæt af opgaver: Et sæt af opgaver i testen Intra/Extra dimension (IED), som matchede testen Wisconsin Card Sorting Test (WCST)<sup>13</sup> og et sæt opgaver, som matchede en virkelighedsnær situation (at række ud efter mad), men begge opgavesæt havde til formål at belyse responsinhibition.

---

<sup>13</sup> Beskrivelse af WCST, IED og andre test findes i afsnit 3.2



Figur 2-6: Et WCST-lignende opgavesæt (IED) afprøvet på aber med læsion af orbitofrontal kortex og lateral præfrontal kortex, samt aber med en kontrollæsion:

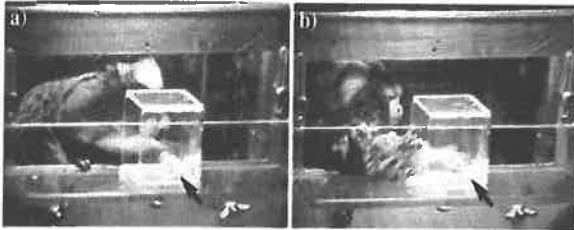
- a) Eksempler på figurer /regelskifte i IED.
- b) Abernes præstation målt i antal fejl før kriterium.
- c) Antal fejl ved anden gennemløb af opgaver i IED.
- d) Abernes evne til diskrimination.

Fra Robert & Wallis, 2000.

I det første studie med testen IED skulle aberne lære at give og opretholde korrekt respons på figurer, som kun ændredes inden for en perceptuel dimension (i.e. en lyserød form). Dernæst skulle aberne lære at skifte opmærksomhed fra en perceptuel dimension til anden dimension (i.e. fra en lyserød form til en sort linie). Endelig skulle aberne lære at reversere deres respons mellem to figurer indenfor den samme dimension (fra en lyserød form associeret med belønning til den lyserøde form, der ikke var associeret med belønning) (se Figur 2-6 a). Resultatet viste, at aberne med læsion i orbitofrontal kortex udviste problemer med at reversere responsen fra en tidligere belønnet lyserød form, mens aberne med læsion i lateral præfrontal kortex udviste problemer med at flytte opmærksomhed fra en dimension (form) til en anden dimension (linie) (se Figur 2-6 b).

I studiet med den virkelighedsnære opgave skulle aberne række hånden ind i en box enten fra højre eller fra venstre side for at opnå belønning (se Figur 2-7). I den første del af forsøget var boxen gennemsigtig, hvor en umiddelbar respons ville være at række hånden direkte frem (en præpotent respons). Aber med læsion i orbitofrontal kortex havde svært ved at undertrykke den præpotente respons og rakte hånden direkte frem, mens aber med læsion i lateral præfrontal kortex ikke havde problemer med at lære at stikke hånden ind fra siderne. I den anden del af forsøget blev aberne trænet i at række hånden ind fra siderne på en lignende box, hvor belønningen ikke kunne ses (boxen var mat). Den motoriske bevægelse af hånden ind fra højre og ind fra venstre side blev således ligeså

positivt reforceret som reforceringen ud fra visuelle 'cues'. Dernæst blev aberne prøvet med den gennemsigtige box igen. Nu havde aberne med læsion i orbitofrontal cortex ingen problemer med at undertrykke den præpotente respons ud fra den visuelle 'cueing' og i stedet anvende de motoriske præpotente responser. Omvendt havde aberne med læsion af lateral præfrontal cortex problemer



Figur 2-7: Virkelighedsnær opgave med valg af respons. Fra Robert & Wallis, 2000.

med at undertrykke den direkte håndbevægelse ud fra den visuelle 'cueing'. Da aberne med læsion af lateral præfrontal cortex havde intakt orbitofrontal cortex, så kunne de i sagens natur have lært at undertrykke den fejlagtige respons, hvilket viser, at valget/undertrykkelsen af tre lige præpotente responser afhænger af en intakt lateral præfrontal cortex. Roberts og Wallis mente, at orbitofrontal cortex varetog 'low level' processering og udførte simpel associering mellem belønning og respons eller mellem belønning og stimulus. Lateral præfrontal cortex varetog 'high level' processering og udførte associering mellem belønning og strategi eller mellem belønning og opmærksomhedsfokus. Således kan en belønning både associeres på et simpelt niveau og på et komplekst niveau, og denne associering kan både vedrøre det sensoriske aspekt og det motoriske aspekt. Ved skader i præfrontal cortex bliver en given præpotent adfærd 'låst fast', og adfærden kan ikke undertrykkes. Roberts og Wallis skrev:

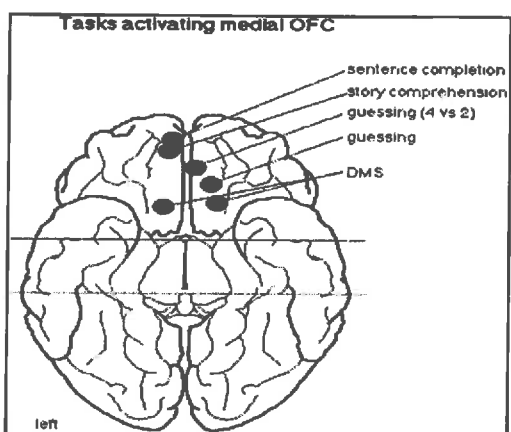
*"These findings raise the possibility that the ability to suppress inappropriate pre-potent response tendencies is an intrinsic property of the prefrontal cortex as a whole, with the precise form of the disinhibition being dependent on the nature of the psychological operations performed by any one region."* (Robert & Wallis, p.4/13)<sup>14</sup>.

Således er hele den præfrontale cortex's funktion, ifølge Robert og Wallis, selektion og inhibition af handlingstendenser. Hvilke dele af præfrontal cortex, som er styrende, afhænger af graden af kompleksitet: Skal et individ udføre en simpel associering mellem belønning og stimulus eller

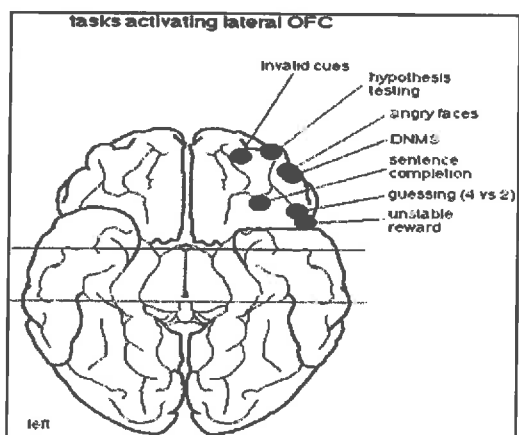
respons, sker processeringen mere orbitalt i præfrontal cortex. Omvendt, skal et individ udføre et valg mellem flere stimuli eller responser, der alle er associeret med belønning, sker processeringen mere dorsolateralt i præfrontal cortex.

### 2.2.3 Skanningsstudier med kognitive opgaver, der belaster orbitofrontal cortex

En anden forskergruppe (Elliot et al., 2000) har udarbejdet en oversigt over et større antal skanningsstudier udført på normale personer, mens disse personer udførte forskellige kognitive



Figur 2-8: Opgaver der aktiverede den mediale del af orbitofrontal cortex. Fra Elliot et al., 2000.



Figur 2-9: Opgaver der aktiverede den laterale del af orbitofrontal cortex. Fra Elliot et al., 2000.

opgaver. Elliot et al. mener, at de forskellige kognitive opgaver kan opdeles i to grupper alt efter, hvordan de belastede præfrontal cortex. Af disse opgaver beskrives der her Delayed Match to Sample (DMS) og Delayed non Match to Sample (DNMS) og dernæst fremstilles forskergruppens påstand om fællestrækkene for de to grupper af kognitive opgaver i de reviewede studier. DMS og DNMS er et klassisk forsøgsparadigme (Gade, 1997, p.446), som oprindeligt viste, at præfrontal cortex er aktiv i tidsrummet mellem en stimulus og udførelsen af en respons. Eller med andre ord at neuronerne i præfrontal cortex holder en repræsentation af en fraværende stimulus aktiv, indtil en respons kan udføres. I Elliot og Dolans (1999) studie blev forsøgspersoner præsenteret for en kompleks visuel stimulus og efter henholdsvis fem og 15 sekunders mørk skærm, blev de præsenteret for

<sup>14</sup> For artikler i HTML-format står sidehenvisningen som en relativ henvisning. P.4/13 er således side 4 ud af i alt 13 sider.

to stimuli, hvoraf den ene var den tidligere viste. I DMS skulle forsøgspersonerne vælge den tidligere sete stimulus, mens de i DNMS skulle vælge den ikke tidligere sete stimulus. Resultatet viste, at ved DMS blev den mediale del af orbitofrontal cortex aktiveret og ved DNMS blev den laterale del af orbitofrontal cortex aktiveret. Elliot og Dolan mente, at der ved DMS skete en simpel associering mellem stimulus og en belønnet respons, mens der ved DNMS skete en undertrykkelse af denne præpotente respons.

Elliot et al. (2000) så de samme områder i præfrontal cortex aktiveret ved en række andre kognitive opgaver fra andre forskeres skanningsstudier. Elliot et al. konkluderede derfor, at disse opgaver enten involverede en stimulus/respons associering, som belastede den mediale del af orbitofrontal cortex (Tower of London, Gætteopgave, Delayed Match to Sample, Sætningsfuldendelse og Historieforståelse), eller også involverede opgaverne en undertrykkelse af tidligere belønnede associeringer som belastede den laterale del af orbitofrontal cortex (Delayed Non Match to Sample, Orienteringsrespons med ugyldige 'cues', Hypotese testning, Vrede ansigter, Ustabil belønning, Sætningsfuldendelse, og Gætteopgave). De områder, som viste forøget aktivitet ved processing af opgaverne, kan ses i Figur 2-8 og Figur 2-9.

#### 2.2.3.1 Andre skanningsstudier med kognitive opgaver, der belaster orbitofrontal cortex

Hos forskergruppen omkring Rolls gives der også en konceptualisering af orbitofrontal cortex. I et af deres seneste studier (O'Doherty et al., 2000) blev en gruppe forsøgspersoner skannet under udførelse af en reversalopgave. I opgaven skulle forsøgspersonerne via 'trial and error' finde frem til, hvilket mønster ud af to, som var mest belønnende. Ved fem successive korrekte responser blev belønningsforholdet vendt om. I dette studie viste resultatet, at den mediale del af orbitofrontal cortex var aktiveret ved de responser, som gav belønning, mens den laterale del af orbitofrontal cortex var aktiveret ved de responser, som blev givet lige efter en reversal - altså forkerte responser.

En forskergruppe omkring Schnider (Schnider & Ptak, 1999; Schnider et al., 2000) har sammenlignet spontant konfabulerende personer med personer med amnesi: Begge grupper har svært ved at

genkalde sig fortiden, men af forskellige årsager<sup>15</sup>. Schnider og Ptak (1999) foreslog, at problemet hos de konfabulerende opstod, fordi de havde svært ved at undertrykke irrelevante mentale associationer. I et nyt studie af Schnider et al. (2000) blev en gruppe normale forsøgspersoner skannet under udførelsen af en genkendelsesopgave. Forsøgspersonerne blev præsenteret for serier af billeder. Indenfor hver serie skulle forsøgspersonerne kigge efter og reagere på gengangere. Men da de samme billeder med forskellige gengangere blev brugt i hver serie, så krævede opgaven, at forsøgspersonerne kunne adskille hukommelsen af billederne i de forskellige serier fra hinanden. Resultatet viste en stigende forøget aktivitet i den posteriore og mediale del af orbitofrontal cortex gennem perceptionen af billedserierne. Schnider et al. foreslog efterfølgende, at aktiviteten i den mediale del af orbitofrontal cortex kunne henføres til den proces, der lå i at undertrykke irrelevante hukommelsesspor (i.e. associationer)<sup>16</sup>. Schnider et al.'s begrebslige udlægning af deres forsøg er således ikke helt i overensstemmelse med de tidligere præsenterede studier. Hvorvidt associerende eller inhiberende funktioner skal tilskrives den mediale del af orbitofrontal cortex eller LOFK, tages der stilling til i det nedenstående.

## 2.2.4 Orbitofrontal cortex's funktion i processering af stimuli

Der eksisterer et stort antal artikler med undersøgelser af præfrontal cortex. I dette afsnits fremstilling af abeforsøg og skanningsstudier vises det, at forestillinger om og konceptualiseringer af orbitofrontal cortex's funktion begynder at finde samme form. I forsøgsparadigmer hos Robert og Wallis, 2000, Elliot et al., 2000, O'Doherty et al., 2000 og Schnider et al., 2000 ser man, på trods af de kognitive opgavers forskellighed<sup>17</sup>, involvering af de samme hjerneområder ved orbitofrontal cortex.

Forskergrupperne kommer også frem til stort set enslydende forklaringer af orbitofrontal cortex's rolle i

---

<sup>15</sup> Man har tidligere vist, at præfrontal cortex udfører en slags temporal mærkning af menneskets oplevelser gennem tid. Skades præfrontal cortex, så ødelægges denne evne til at danne kronologi i de lagrede repræsentationer af oplevelser (Gazzaniga et al., 1998, p.438). Konfabulerende personer har ofte en skade i den mediale del af orbitofrontal cortex.

<sup>16</sup> Schnider et al. undrede sig over en aktivitet i den højre rectale gyrus ved gennemløbet af første serie og tilskrev fænomenet undertrykkelse af opgaveirrelevante associationer. En anden mulighed ville være at tilskrive aktiviteten den mekanisme, at stimuli og belønningsgivende responser associeres.

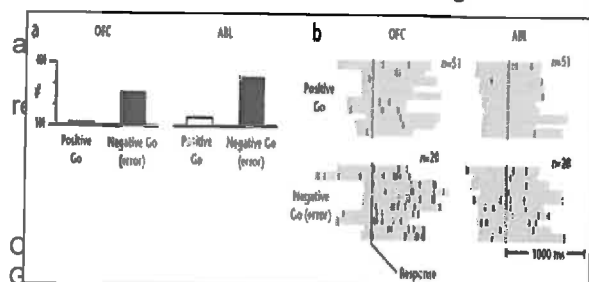
<sup>17</sup> Robert og Wallis, 2000 (Opmærksomhedsskift, Reversalopgave, Go/no-go); Elliot et al., 2000 (Tower of London, Delayed Match to Sample, Delayed Non Match to Sample, Sætningsfuldendelse, Historieforståelse,

processeringen. De mere ventrale og mediale områder varetager simpel association mellem stimulus og belønning, mens de mere dorsale og laterale områder varetager undertrykkelse af eksisterende association mellem stimuli og belønning.

## 2.2.5 Andre studier af orbitofrontal cortex's forbindelser: amygdala og caudatus

Under afsnittet "2.1.4. En anden forståelse af kredsløbet hos personer med OCD" blev det nævnt, at amygdala, putamen/accumbens og præfrontal cortex interagerede, og under afsnittet "2.2.1.1. Orbitofrontal cortex's anatomi og forbindelser" blev det kort nævnt, at orbitofrontal cortex havde forbindelser til andre strukturer, heriblandt amygdala. Amygdala er beskrevet som det neurale substrat, hvor tilegnelsen og igangsættelsen af frygtresponser finder sted (LeDoux, 1996; Aggleton, 2000). Spørgsmålet er, om orbitofrontal cortex's funktionsdygtighed er afhængig af en interaktion med amygdala, eller om orbitofrontal cortex og amygdala er indbyrdes uafhængigt virkende områder, som begge varetager reinforcement og betingning af adfærd og stimuli? LeDoux har vist, at præfrontal cortex er nødvendig i udslukningen af indlært frygtrespons. Mere specifikt har forsøg vist, at læsion af den dorsale del af medial orbitofrontal cortex hos rotter medførte forøget frygtrespons både overfor den betingede stimuli og overfor omgivelserne samt en forlænget udslukningsperiode (Morgan et al., 1995), mens læsion af den ventrale del af medial orbitofrontal cortex kun gav en forlænget udslukningsperiode (Morgan et al., 1993). Forfatterne mente, at den dorsale del af medial orbitofrontal cortex var nødvendig for at diskriminere mellem stimuli og for at undertrykke irrelevante stimuli, mens den ventrale del af medial orbitofrontal cortex var nødvendig for justering af adfærd i forhold til skiftende reinforcementer. Med LeDoux's undersøgelser er der gode evidenser for, at præfrontal cortex indvirker på amygdalas processering, men indvirker amygdala også på processeringen i præfrontal cortex, eller hvad er funktionsfordelingen mellem amygdala og præfrontal cortex?

Schoenbaum et al. (1998) har undersøgt den neurale aktivitet i orbitofrontal cortex og i basolateral



de kunne tørstende rotter få væske ved at trykke på en kugle. Tryk 1 gav lugt 1 og tryk 2 gav lugt 2. Tryk 3 gav sukkervand (go) og tryk 4 gav lugt 3.

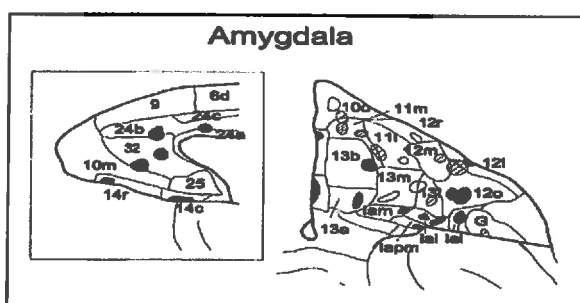
testning. Vrede ansigter, Ustabil belønning og Ustabil lugt. Schnider et al., 2000 (Genkendelsesopgave)

Figur 2-10: Neural selektivitet i orbitofrontal cortex (OFC) og den basolaterale del af amygdala (ABL). Fra Schoenbaum et al., 1998.



kininvand (no-go). Det tog rotter flere indlærings trials, før de havde lært at respondere korrekt på go-lugten og på no-go-lugten. Aktiviteten i neuronerne i de to hjerneområder viste, at neuroner i begge områder fyrede kraftigt, efter rotterne havde responderet og afventede en konsekvens (sukkervand eller kinin). Hvor orbitofrontal cortex var kendetegnet ved at have neuroner, som både fyrede ved rigtige (go) og forkerte (no-go) responser, så havde amygdala fortrinsvis neuroner, som reagerede på de forkerte responser (se Figur 2-10). Hermed kan vi sige, at orbitofrontal cortex og amygdala begge er delagtige i association og selektion af stimulus/respons i forhold til reinforcement, men at amygdala primært er delagtig i association mellem stimulus/respons og en negativ reinforcement.

Baxter et al. (2000) har undersøgt konsekvensen af separat læsion af orbitofrontal cortex og af amygdala i forhold til en læsion af både orbitofrontal cortex og amygdala på valget af objekter associeret med belønning. Resultatet viste, at aberne med den enkeltstående læsion ikke adskilte sig fra kontrolgruppen med hensyn til at vælge det objekt som gav bedst belønning. Det vil sige, at aberne med unilateral læsion af orbitofrontal cortex eller amygdala ikke havde problemer med at skifte fra en reforcer til en anden reforcer. Men efter læsionen, som afskar den bilaterale interaktion mellem orbitofrontal cortex og amygdala kunne aberne ikke længere skifte fra det objekt som ikke længere gav belønning til det objekt som gav belønning.



Figur 2-11: Områder i den ventromediale del af præfrontal cortex som modtager projektioner fra amygdala. Sorte klatter = kraftige projektioner. Stribede klatter = færre projektioner. Fra Öngür & Price, 2000.

Forsøget minder meget om Robert og Wallis' (2000) virkelighedsnære forsøg. Her var aberne også trænet med flere reforcerede responser og forfatterne mente, at lateral præfrontal cortex var afgørende i adfærdsskiftet i det øjeblik flere præpotente responser var tilstede.

Men med Baxter et al.'s forsøg gives der nu indicier på, at interaktionen mellem amygdala og orbitofrontal cortex vigtigt for responsskiftet mellem reforcerede objekter, hvilket også kunne være forklaringen på de mange forbindelser, der er mellem den ventromediale del af

orbitofrontal kortex og amygdala (se Figur 2-11). At amygdalas rolle mere vedrører den negative reinforcement, sandsynliggøres af Schoenbaum et al.'s (1998) forsøg.

Andre studier viser, at amygdala projicerer til caudatus. Amygdala har dermed mulighed for at have indflydelse på, hvilke motoriske eller kognitive sæt, der vælges af caudatus (Rolls, 1999a, p. 183). I Rolls' fremstilling af forholdet mellem striatum og amygdala understreges det, at neuronerne i striatum ikke koder for reinforcement værdi, men blot koder for den handling, som skal udføres - en go eller en no-go response (ibid, p.190). Ligeledes understreger Rolls striatums neutrale funktion i forhold til kortikale og subkortikale områder, som den er forbundet med:

*"The striatum receives the output of the computation being performed by a cortical area, and could use this to switch or alter behaviour. ... On receiving the cortical and limbic outputs, the striatum may be involved in switch behaviour as appropriate as determined by the different, sometimes conflicting, information received from these cortical and limbic areas."* (ibid, p.191)

Striatum får flere konkurrerende signaler ind fra flere områder i kortex og i det limbiske system, hvor striatums rolle således er at vælge det stærkeste signal og at undertrykke de andre signaler. Fx kan man forestille sig (jf. Schoenbaum et al., 1998), at amygdala sender impulser til striatum. Striatum udfører sin laterale inhibition af andre impulser og lader det stærke signal fra amygdala slå igennem. Striatum sender via thalamus signalet videre til orbitofrontal kortex, som "bekræfter" at den rigtige tanke/ handling udføres og sender excitatoriske signaler tilbage til striatum, hvorefter impulserne endeligt eksekveres i motorisk handling. Man kan også forestille sig det modsatte - at orbitofrontal kortex ikke er "enig" i striatums "valg" af tanke/ handling, og at orbitofrontal kortex derfor ikke sender "bekræftende" signaler tilbage, men tværtimod sender inhibitoriske/andre excitatoriske signaler for at "skubbe" amygdalas impulser af vejen og dermed udsukke en præpotent reaktion (jf. Morgan et al., 1995).

Sammenfattende kan man sige, at der er god grund til at mene, at amygdala kan have en betydning i forhold til det dysfunktionelle kredsløb hos personer med OCD. Ifølge Schoenbaum et al. (1998) responderede amygdala primært på fejlhandlinger og projicerede impulser til præfrontal kortex. Uden

denne projektion fra amygdala til præfrontal kortex var individet forringet i dets evne til at ændre en ikke-belønnet adfærd (Baxter et al., 2000), hvor Morgan et al. (1993; 1995) kunne skelne mellem to områder i præfrontal kortex: den dorsomediale del af orbitofrontal kortex, som var delagtig i at differentiere mellem stimuli, og den ventromediale del af orbitofrontal kortex, som var delagtig i at udsukke ikke-belønnet adfærd. Striatum stod, ifølge Rolls (1999a), som modtager af impulser fra præfrontal kortex og amygdala og som selektor af den mest passende adfærd. Og i Jackson og Moddaghams (2001) studie blev det vist, at blev præfrontal kortex hæmmet, udløste en stimulering af amygdala en frigivelse af dopamin i accumbens og en længerevarende perseverativ adfærd efter amygdalastimuleringens ophør (se afsnit 2.1.4.). Således lyder påstanden, at en afficeret præfrontal kortex medfører, at aktivitet i amygdala kan udløse perseverativ adfærd.

### **2.3 Neuropsykologiske studier af frontallapsfunktionen hos OCD**

Der eksisterer et større antal studier med neuropsykologisk testning af frontallapsfunktionen hos OCD-patienter. Demografiske data og testresultater fra disse studier er indføjjet i Tabel 2-2, og i det følgende gives der en udlægning af de samlede demografiske data og af de samlede testresultater. I henvisningen til studierne anvendes nummeret yderst til venstre i tabellen.

#### **2.3.1 Demografiske/kliniske data**

Indbyrdes blandt forskergrupper er der påstande om, at divergerende resultater skyldes, at demografiske og kliniske parametre og data ikke er blevet taget i betragtning (se fx Schmidtke et al. 1998). Derfor gives der en gennemgang af baggrundsdata for de 20 studier før den egentlige præsentation af studiernes resultater. I 20 studier har der tilsammen været testet 533 personer med OCD i moderat grad (Y-BOCS score mellem 20 og 31). Fire studier var specielle på den måde, at der i studierne blev undersøgt parametre som køn, alder, depression og behandling internt blandt OCD-patienter og andre patientgrupper (studie 4, 7, 8 og 1). I tre andre studier blev der undersøgt motorik eller præpulsinhibition (studie 17, 19 og 20). I de resterende 13 studier blev der primært undersøgt kognitive funktioner hos personer med OCD. I næsten alle studier har OCD-gruppen været matchet med en kontrolgruppe med hensyn til køn, alder (ikke vist i tabel) og intelligens eller uddannelse. I to studier (5 og 17), hvor forsøgsdeltagerne ikke var matchet på intelligens/uddannelse, blev kun

sensoriske og motoriske funktioner undersøgt. I alle studier blev forsøgsgrupperne screenet for neurologiske problemer (ikke vist i tabel). I alle studier blev tilstedeværelsen og graden af depression og angst vurderet - i enkelte studier også forekomsten af personlighedsforstyrrelser. I de studier, hvor personer med OCD, som også var komorbide med depression, angst eller personlighedsforstyrrelse, blev medtaget, er det anført i tabellen (studie 6, 9, 10, 12 og 18). Hvorvidt og i hvor høj grad depression, angst og personlighedsforstyrrelse påvirker testresultaterne, er usikkert. I et studie (studie 8) blev personer med OCD og uden depression (HDRS<sup>18</sup>= 8.3 (SD=3.5)) sammenlignet med personer med depression (HDRS=22 (SD=4.1)). I studiet blev der ikke fundet signifikante forskelle i de to gruppers præstationer på WCST, Weigls test (ikke vist i tabellen) og Ordmobilisering. I studierne 3, 9, 11, 12, 15, 16 og 17 var OCD-patienterne medicineret, mens de i studie 2, 4, 5, 7, 8, 10, 13, 18 og 20 var medicinfrige. Medicinering blev ikke oplyst i studie 6 og 14. Det er usikkert, hvorvidt og i hvor høj grad medicinering (oftest antidepressiva) af personer med OCD indvirker på testresultaterne. I et studie (studie 9) blev data fra kliniske og kognitive prøver gjort op ud fra om OCD-patienterne var medicinerede eller medicinfrige. Forskerne fandt ingen forskel på medicinerede (n=17) og medicinfrige (n=6) OCD-patienter, hverken på de kliniske skalaer (Y-BOCS, HDRS og HARS<sup>19</sup>) eller på de kognitive test. Studiet oplyste dog ikke, i hvor lang tid de medicinerede patienter havde været i behandling. Omvendt, blev der i et andet studie (studie 1) også lavet en sammenligning af data. Studie 1 sammenlignede klinisk score og kognitive præstationer før og efter adfærdsterapeutisk behandling (8-12 uger). Foruden signifikant nedgang i symptomer fandt studiet en signifikant nedgang i antal af perseverative fejl i WCST, en signifikant forøgelse af antal ord i Ordmobilisering og en næsten signifikant forøgelse af antal kategorier i WCST. Hvorvidt de forbedrede præstationer skyldtes behandling, træningseffekt eller begge dele, blev der ikke taget stilling til i studiet<sup>20</sup>. Med de to sidstnævnte studier fremkommer der paradoksale testresultater med hensyn til effekt af behandling: Studie 9 fandt, at der ikke var forskel på kognitive præstationer mellem en gruppe i medicinsk

---

<sup>18</sup> HDRS= Hamilton Depression Rating Scale.

<sup>19</sup> HARS=Hamilton Anxiety Rating Scale.

<sup>20</sup> Hos Lowe og Rabbit (1998) vises det, at frontallapstest ved gentagende brug eller træning ofte giver forsøgspersonen en pludselig indsigt, som ikke afspejler en kognitiv pro- eller digression. Reliabiliteten af frontallapstest ved test-retest er, ifølge tal oplyst hos Lowe og Rabbit, absolut i bund.

behandling og en gruppe uden behandling, mens studie 1 fandt, at der var forskel i de kognitive præstationer hos en gruppe OCD-patienter før og efter behandling.

Sammenfattende kan man sige, at de 20 studier er karakteriseret ved at forsøgspersonerne har været matchet med hensyn til køn, alder og intelligens. En del af studierne (fem studier i alt) har inkluderet OCD-patienter, som var komorbide med depression, angst og personlighedsforstyrrelser, og en del af studierne har tillige inkluderet OCD-patienter i behandling (seks studier i alt). Der gives ingen sikre indikationer på, hvorvidt komorbiditet og behandling indvirker på testpræstationer.

### 2.3.2 Tower of London, Ordmobilisering og WCST

I testningen af frontallapsfunktioner anvendte 10 studier WCST, fem studier Tower of London (TOL) og fire studier Ordmobilisering (fonologisk)<sup>21</sup>. Med Ordmobilisering fandt tre ud af fire studier, at OCD-patienter var dårligere end en kontrolgruppe. Denne forringelse kunne pege på, at OCD-patienter har problemer med at organisere en strategi, der effektivt kan afsøge et fonologisk leksikon. Omvendt har OCD-patienter ingen problemer med at lave problemløsning i TOL, hvor fire studier (4,9,10 og 14) ud af fem studier fandt, at der ikke var signifikant forskel (kun studie 6 fandt en forskel) på OCD-patienter og kontrolgrupper. Hvis både TOL og Ordmobilisering kræver en ad hoc strategi og planlægning af adfærd, hvad kan forklaringen på OCD-patienters forskellige præstation på de to tests være? Forskellen på præstationen i de to prøver kan være betinget af at Ordmobilisering er en indrestyret opgave, mens forsøgspersonen i TOL kan hjælpes på vej af testens visuelle elementer. En implikation af dette er, at OCD-patienters arbejdshukommelse og planlægning er upåklagelig ved ydre guidning, men ved selvgenereret planlægning opstår svigtet. En anden mulig forklaring kommer fra Phillips (1997), som har undersøgt mobiliseringstestenes validitet. Hun fandt, at Ordmobilisering måler mindre på eksekutive funktioner og mere på ordforråd og tidligere anvendte

---

<sup>21</sup> Beskrivelse af de enkelte test findes i afsnit 3.2.

genhentningsstrategier<sup>22</sup>. Man kan derfor ikke regne med, at præstationen på Ordmobiliseringstestene kan anvendes som et gyldigt mål for frontallapsfunktioner.

I WCST er der divergerende resultater. I seks ud af 10 studier blev der ikke fundet signifikant forskel mellem personer med OCD og kontrolpersoner på antal udførte sæt og på antal perseverationsfejl (studie 4, 6, 11, 13, 15 og 16), mens der i fire andre studier blev fundet, at der var signifikant forskel (studie 2, 12, 18 og 19). Hvad kan forklaringen på denne divergens være? I Schmidtke et al. (1998) foreslås det, at parametrene intelligens, Y-BOCS score, typen af symptomer, medicinering og testprocedure forstyrrer resultaterne. De her anførte studier er dog konsistente, hvad angår parametrene intelligens og Y-BOCS. Typen af symptomer bliver sjældent anført i studierne (kun studie 16), og er en relevant fejlkilde. Medicinering og testprocedure er ligeledes en sandsynlig årsag til de heterogene resultater og den vil hermed stå åben som fejlkilde. Hvis en eller flere af disse fejlkilder skulle forvanske testresultatet og dermed eksponeringen af en reel dysfunktion hos personer med OCD, så opstår der et andet problem. Dette problem er, at WCST tester flere kognitive funktioner på en gang - inhibition af tidligere belønnet respons, opmærksomhedsskifte, planlægning af strategi og arbejdshukommelse. Det er således svært at vide, hvilken kognitiv funktion, WCST har ramt ind i, når et studie viser, at en forsøgsgruppe har udvist en signifikant forringet præstation på WCST.

### 2.3.3 Intra/Extra Dimension og Object Alternation Test

To nyere test, IED (Intra/Extra Dimension) og OAT (Object Alternation Test)<sup>23</sup> er begge test, som ifølge forskere giver en renere belastning af en bestemt kognitiv funktion (Abruzzesse et al., 1997;

---

<sup>22</sup> Hendes undersøgelse (n=32) viste blandt andet, at præstationen på Ordmobilisering til forskel fra Figurmobilisering ikke blev væsentligt forringet i 'dual task' forsøg, og hun konkluderede: "*The non-significant effect of random generation on letter fluency does not support the use of letter fluency as an executive test*". Phillips fandt omvendt, at Ordmobilisering korrelerede med mål på WAIS (ibid, p.205).

<sup>23</sup> I testen OAT præsenteres forsøgspersonen for to skåle, hvorunder der kan placeres en belønning (fx en mønt). I første forsøg indeholder begge skåle en belønning, og for alle de efterfølgende forsøg placeres belønningen under den skål, som den forudgående gang ikke var blevet valgt af forsøgspersonen. Forsøget stopper, efter at forsøgspersonen har udført 15 korrekte valg i træk eller efter 25 træk i det hele. Hvis forsøgspersonen vælger den samme skål efter flere på hinanden følgende gange, tælles det som perserverende fejl. (Se nærmere beskrivelse i Freedman, 1990). Se afsnit 3.2 for beskrivelse af IED.

Veale et al., 1996): OAT belaster evnen til at undertrykke en tidligere belønnet respons. IED belaster dels evnen til at skifte opmærksomhed og dels evnen til at undertrykke en tidligere belønnet respons (svarende til OAT). Med anvendelsen af disse test får vi et klarere billede af OCD-patienternes deficits. Der er udført tre studier med OAT (studie 11, 13 og 15), hvori det blev fundet, at der var signifikant forskel mellem OCD-patienter og raske kontrolpersoner i deres evne til at undertrykke en præpotent respons. I yderligere to studier har OAT været anvendt. I studie 7 blev det undersøgt, om der var forskel på mandlige og kvindelige OCD-patienter. I studiet blev der ikke fundet forskel på kønnenes præstation. I studie 8 blev det undersøgt, om der var forskel mellem personer med OCD og personer med depression. I studiet blev det fundet, at OCD-patienter havde en signifikant forringet præstation på responsundertrykkelse. Med testen IED er der kun udført to studier på personer med OCD. I begge studier (studie 9 og 14) blev det fundet, at OCD-patienter var signifikant dårligere til at skifte opmærksomhed fra en perceptuel dimension til en anden perceptuel dimension (studie 9:  $F(1,44)=4.13$ ,  $p=0.04$ ; studie 14:  $F(1,62)=3.38$ ,  $p=0.05$ ). Men for præstationen på opgaven med responsundertrykkelse viste studie 9 ingen signifikant forskel ( $F(1,44)=1.10$ ,  $p=0.29$ ), mens studie 14 viste signifikant forskel ( $F(1,62)=5.9$ ,  $p=0.018$ ).

Kan vi med testene OAT og IED afgøre, hvilke kognitive funktioner som personer med OCD har problemer med, og som WCST ikke kan ramme rent? Studier med testen OAT viste samstemmende, at OCD-patienter har forringet evne til at undertrykke præpotente responser. Men ved testen IED, som også undersøger evnen til undertrykke/ reversere responser (stadie 2.SDR, 5.CDR, 7.IDR og 9.EDR), var resultaterne fra de to eksisterende studier modstridende. Det fremgår af en detailanalyse i det studie, som viste signifikant forringelse (studie 14), at både kompleksiteten af stimuli (3.C\_D) og reversal af respons (5.CDR, 7.IDR og 9.EDR) gav forringelse i OCD-patienternes præstationer. Detaildata var ikke tilgængelige i studie 9, som viste en upåfaldende præstation for OCD-gruppen med hensyn til undertrykkelse af tidligere belønnet respons. Fremtidige studier med IED må afgøre, hvorvidt undertrykkelse af præpotente responser er et nøglesymptom hos OCD-patienter. I undersøgelsen af evnen til at skifte opmærksomhed, viste begge studier en signifikant forringelse i OCD-gruppens præstation. Hermed er der belæg for at mene, at OCD-patienter har problemer med skifte opmærksomhed, men det er nødvendigt med flere studier for at konsolidere antagelsen.

Sammenfattende kan man sige, at Ordmobilisering viste, at OCD-patienter havde problemer med at planlægge og udføre mental adfærd, mens TOL viste, at OCD-patienter ikke havde problemer med arbejdshukommelsen eller med planlægning af problemløsningsadfærd. WCST viste divergerende resultater. Divergensen i resultater med hensyn til, hvilke funktioner som er intakte, og hvilke funktioner som er afficerede hos personer med OCD, kunne undgås ved at anvende andre og mere specifikke frontallapstests. Testen OAT og testen IED viste, at OCD-patienter havde problemer med at undertrykke præpotente responser. IED viste tillige, at OCD-patienter havde problemer med at

Nr	Forfatter	Karakteristika							Test af frontallapsfunktioner													
		Antal patienter	Special	Uddannelsesniveau	Test af intelligens	YBOCS	Komorbilitet	Mediciner	WCST (tid)	WCST (æref)	Tower of (tid)	Tower of (træ)	IED	Ordmobilisering (sem.)	x gentagelser	Ordmobilisering (ano.)	x gentagelser	Figurmobilisering	OA	Lugt	Motor/PPI	
1	Bolton et al. (2000)*	35	Præpost	nej	ja	30	?	ja		?												
2	Okasha et al. (2000)	30		ja	nej	27	nej	nej		ja												
3	Barnett et al. (1999)	20		ja	ja	24	nej	ja												ja		
4	Beers et al. (1999)	21	Ader	ja	ja	?	nej	nej		nej	nej	nej			nej							
5	Harnesh et al. (1999)	16		nej	nej	27	nej	nej												nej		
6	Mataix-Cols et al. (1999)	35		nej	ja	høj	dep	?		nej	nej	ja										
7	Zohar et al. (1999)*	18	Køn	ja	ja	27	nej	nej		nej	nej								nej			
8	Cavedini et al. (1998)*	28	Dep.	ja	nej	13	nej	nej		nej					nej			ja				
9	Furcell et al. (1998)	23		ja	ja	22	dep	ja			ja	nej	ja									
10	Schmidke et al. (1998)	29		ja	ja	27	dep	nej				nej		nej	nej	ja	ja	ja				
11	Abuzzese et al. (1997)	60		ja	ja	?	?	ja		nej									ja			
12	Lucay et al. (1997)	19		nej	ja	23	dep	ja		ja												
13	Gross-Isseroff et al. (1997)	15		ja	ja	27	nej	nej		ja	nej							ja				
14	Veale et al. (1996)	40		nej	ja	?	nej	?			ja	nej	ja									
15	Abuzzese et al. (1995a)	25		ja	nej	18	nej	ja		nej								ja				
16	Abuzzese et al. (1995b)	33		ja	ja	27	nej	ja		nej												
17	Snerdlove et al. (1993)*	11		nej	nej	23	nej	ja														ja
18	Christensen et al. (1992)	18		ja	ja	27	dep	nej		ja	(-outlier på 8SD)			ja		nej						
19	Hymas et al. (1991)	16	Mbtor	nej	ja	?	lang	?		ja			ja	nej	ja	ja						ja
20	Hollander et al. (1990)	41	Mbtor	nej	nej	25	nej	nej														ja
		533																				
	Antal studier:"nej"			5	3	4	8	6		1	6	2	4	0	1	2	1	0	1	0	1	0
	Antal studier:"ja"			10	12	11	6	6		1	4	2	1	2	1	0	3	2	1	3	1	3

\*Studier i kursiv (1, 7, 8, 17 og 20) tæles ikke med i OCD-patienters kognitive præstationer, da de undersøgte specielle forhold

Forkortelser: Dep=depression, sem=senantisk, fon=fonologisk, lang=langsomhed



#### 2.3.4 Psykomotorisk processering

Mens der er mange studier, som har undersøgt de kognitive funktioner hos OCD-patienter, er det kun et fåtal, som har undersøgt OCD-patienter for deres psykomotoriske færdigheder. I det følgende vil der blive refereret til psykomotoriske studier af henholdsvis Hollander et al. (1990), Hymas et al. (1991), Swerdlow et al. (1993) og Greenberg et al. (2000)<sup>24</sup>. Hollander et al. undersøgte 41 personer med OCD. De fandt, at OCD-patienter udviste forringelse i koordinationen af fine bevægelser og i at spejle andre personers bevægelse. Der viste sig desuden en korrelation mellem motorisk forringelse og graden af obsessioner. Hymas et al. screenede en gruppe på 59 personer med OCD, hvoraf 17 personer blev udvalgt til nærmere undersøgelse på et testbatteri, som kunne vurdere motorisk nøjagtighed og hurtighed. På de fleste af testene udviste OCD-patienterne signifikant forringelse, men Hymas et al. fandt ingen korrelation mellem forringelse af motorfunktionen og graden af obsessioner. Hymas et al. tolkede resultatet dels som et udtryk for den lille undersøgelsesgruppe og dels som et udtryk for at bevægeforstyrrelser var et uspecifikt symptom for neuropsykiatriske patientgrupper. Derudover diskuterede Hymas et al., om der var en lighed mellem symptomerne for OCD og Parkinsons sygdom, idet patienter fra begge sygdomsgrupper har få spontane bevægelser og besvær med komplekse sekvenser af bevægelser. Hymas et al. mente, at der var grund til at overveje, hvorvidt det frontostriatale kredsløb mellem præfrontal cortex og putamen også kunne være afficeret hos OCD-patienter. Ligeledes mente Hymas et al., at der var grund til at overveje, om motorisk langsomhed kunne være et problem, som forstyrrede OCD-patienternes præstationer på kognitive prøver med tidsbegrænsning (fx mobiliseringsprøver). Faktisk er der flere studier, hvor OCD-patienterne har løst de kognitive prøver upåfaldende, men hvor en tidsmåling har vist, at de var signifikant langsommere end kontrolpersonerne (Purcel et al., 1999; Gross-Isseroff et al., 1996; Veale et al., 1996). Således er det både muligt, at OCD-patienters kognitive præstationer kan være hæmmet af problemer med at organisere og planlægge det motoriske output, og at OCD-patienters kognitive præstation kan være hæmmet af langsomhed eller forstyrrelser i et motorisk frontostriatalt kredsløb. Et studie af Swerdlow et al. har vist, at OCD-patienter, som ikke tilhørte en subgruppe af motorisk langsomme OCD-patienter, var signifikant forringet i deres evne til at undertrykke

---

<sup>24</sup> Greenberg et al. er ikke indføjet i Tabel 2-2.

øjenbevægelser ('startle' respons), når de blev givet et forvarsel om en kommende forskrækkende lyd. Swerdlow et al.'s resultat var dog bemærkelsesværdigt på den måde, at det kun var ved en bestemt lydstyrke af forvarslet (præpuls), at OCD-patienterne ikke kunne impulsundertrykke sig selv (4 decibel:  $t=2.64$ ,  $p=0.02$ ), mens impulsundertrykkelse ved de andre lydintensiteter (2, 8 og 16 decibel) var på niveau med kontrolgruppen. Andre forskere har ligeledes fundet subtile svigt i impulsundertrykkelse (Greenberg et al.). Greenberg et al. lavede betingning mellem to impulsbølger til motorisk cortex i et transkranielt magnetisk stimulerings-studie, hvor de undersøgte OCD-patienters evne til at undertrykke den betingede/forvarslede stimulus. De fandt:

*"(...) significantly decreased intracortical inhibition (ICI) relative to the volunteers at inter-stimulus intervals from 2 to 5 msec"* (ibid, p.142)

Greenberg et al.'s studie pegede på, at responsen på stimuli i bestemte tidsvinduer ikke kunne 'gates' normalt, mens Swerdlow et al.'s studie pegede på, at responsen på en stimulus med lav intensitet ikke kunne 'gates' normalt. Desværre får de to studier ikke uddybet hvilke neurale mekanismer, der kunne ligge bag disse selektive svigt.

Swerdlow et al. gjorde en iagttagelse i studiet, som kunne være en del af forklaringen på den mangelfulde 'gating'. De fandt nemlig, at de OCD-patienter, som havde depression, udviste generelt ringere evne til impulsundertrykkelse end de OCD-patienter, som ikke havde depression<sup>25</sup>. Hvilke sammenhænge, der er mellem depression og 'gating' er ikke klarlagt, men en bagvedliggende faktor kunne være, at depressive lider under et generelt nedsat arousalniveau (Kandel et al., 2000, p.1217). En anden mulig faktor kunne være, at deprimerede har et afficeret område i præfrontal cortex, som er deltagende i reguleringen af impulser (ibid). Swerdlow et al. fandt desuden, at evne til impulsundertrykkelse korrelerede negativt med scoringen på Y-BOCS. Det ville være interessant at vide om korrelationerne i Swerdlow et al.'s studie var beregnet i forhold til obsessioner, kompulsioner eller bestemte symptomgrupper, da andre studier (Hollander et al.; Hymas et al.), som har undersøgt

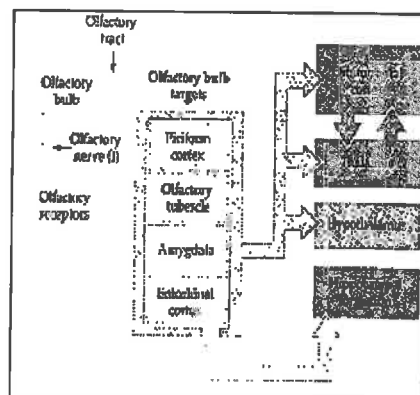
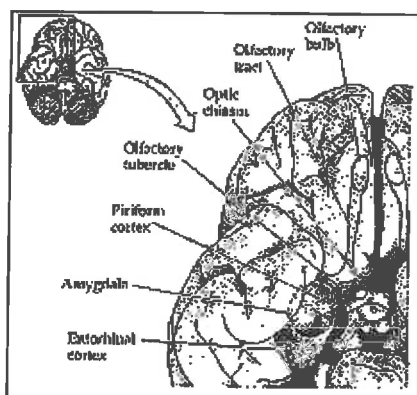
---

<sup>25</sup> Bemærk at i afsnit 2.3.1. blev der refereret til et studie (studie 8) af Cavedini et al. (1998), der ikke fandt forskel på kognitive præstationer mellem personer med depression af svær grad og OCD-personer uden depression, med undtagelse af præstationen på OAT, hvor OCD-personerne var signifikant dårligere.

korrelationen mellem motoriske præstationer og graden af obsessjoner/ kompulsioner har givet divergerende resultater.

Sammenfattende kan man sige, at en del af OCD-patienter udviser signifikant forringet motorisk nøjagtighed og hastighed, uden at disse OCD-patienter er komorbide med TS, tics eller andre motoriske dysfunktioner<sup>26</sup>. Der er indici på en sammenhæng mellem symptomsværhedsgraden af OCD og motoriske forringelser, selvom korrelationsstudierne ikke er konsistente. Det er således muligt, at OCD spredt sig ud over flere frontostriatale kredsløb eller at der er en 'crosstalk' mellem de forskellige frontostriatale kredsløb og at dette giver de psykomotoriske deficits.

### 2.3.5 Lugtprocessering



Figur 2-13: Hjerneområder involveret i den olfaktoriske processering. Fra Purves et al. 2001.

Figur 2-14: Centrale komponenter i det olfaktoriske system.

Studier af skizofreni (Brewer et al., 1996), Parkinsons sygdom (Doty et al., 1995) og psykopati (Lapierre et al., 1995) har vist, at disse patientgrupper udviser en forringet lugteevne. Inden for OCD-forskningen er der gjort overvejelser om, hvorvidt en forringet lugteevne kan være blandt symptomerne hos personer med OCD, da afficeringen af orbitofrontal cortex kan involvere lugtekortex (Barnett et al., 1999; Hermesh et al., 1999). Lad os se på det olfaktoriske system. Olfaktoriske receptorer projicerer til bulbus olfactorius og axoner fra denne løber i tractus olfactorius ind til fire modtageområder: Piriform cortex, amygdala og entorhinal cortex (beliggende i den anteriore del af temporallappen) og til olfaktorisk turberkel (beliggende i den posteriore ventrale del af

præfrontal cortex). De fire områder udgør primær lugtekortex og herfra sendes der projektioner til thalamus, hypothalamus, hippocampus og til orbitofrontal cortex (se Figur 2-13 og 2-14), hvor orbitofrontal cortex menes at være ansvarlig for den bevidste perception og diskrimination af dufte, mens amygdala og hypothalamus menes at være ansvarlig for de emotionelle og motivationelle aspekter i dufte (Kandel et al., 2000). I to studier er lugteevnen hos OCD-patienter blevet undersøgt (Barnett et al., 1999; Hermesh et al., 1999). Hos Barnett blev 20 OCD-patienter og 23 kontrolpersoner testet på University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) og de fandt en signifikant forskel på de to gruppers præstation ( $t=3.43$ ,  $p<0.001$ ). En del af OCD-patienterne havde depressions- og/eller angstsymptomer, men der blev ikke fundet en korrelation mellem scoring på UPSIT og scoring på HDRS ( $r=-0.02$ ,  $p=0.9$ ) eller på HARS ( $r=0.07$ ,  $p=0.7$ ). Yderligere var der ingen sammenhæng mellem sværhedsgrad af OCD og scoring på UPSIT ( $r=0.12$ ,  $p=0.5$ ). Tilsyneladende er der evidens for, at OCD-patienter har en forringet evne til at identificere dufte. Spørgsmålet er, om denne forringelse skyldes problemer med den bevidste etikettering af dufte (identifikation via orbitofrontal cortex), eller om den skyldes problemer med overhovedet at registrere de enkelte dufte (sensorisk registrering via den primære lugtekortex<sup>27</sup>). Gross-Isseroff et al. (1994) fandt normal olfaktorisk sensitivitet hos OCD-patienter. Hermesh et al. (1999) fandt også upåfaldende olfaktorisk sensitivitet hos OCD-patienter. Ligeledes kunne Hermesh et al. vise, at OCD-patienterne var upåfaldende i deres evne til korrekt at diskriminere mellem tre duftstoffer. Meget taler således for, at duftsensitivitet og duftdiskriminering er intakt hos OCD, mens den eksplicite identifikation af dufte er forringet. Denne forringelse kan sandsynligvis tilskrives en afficeret orbitofrontal cortex.

## **2.4 Ansigtsprocessering**

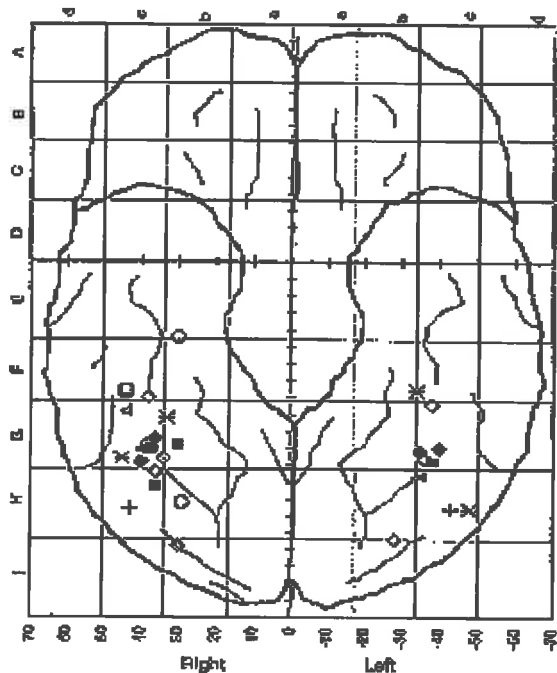
Visuel processering er et af de bedst udforskede områder indenfor neurovidenskaben (Kandel et al., 2000). Men processering af ansigter og emotioner udtrykt i ansigter er et forholdsvis nyt område, hvor data først nu er ved at forme sig til sikker viden. I det følgende gives der en fremstilling af

---

<sup>26</sup> Hymas et al. inkluderede dog OCD-patienter med motoriske dysfunktioner. Men i de resterende studier var OCD-patienterne screenet med henblik på at ekskludere patienter med motoriske dysfunktioner.

<sup>27</sup> En vis procentdel af mennesker udviser svigtende lugteevne, som ofte begrænser sig til en bestemt lugt (fx cyanid eller musk). Da man ikke kan påvise topografisk neural inddeling for lugte, mener man at svigtet skyldes at en bestemt receptortype mangler hos de pågældende individer (Purves et al., 2001, p.330).

neurobiologiske teorier og undersøgelser, der belyser den visuelle, kognitive og emotionelle processering af ansigter.



Figur 2-15: Ti studier over ansigts-processering. Mærkerne angiver det område, som det enkelte studie fandt aktiveret ved normale forsøgspersoners perception af ansigter i forhold til andre visuelle objekter. Fra McCarthy, 2000, p.397

## 2.4.1 Generelt

Occipitallappen er området for processering af visuelle input, og den deles op i flere underområder. Området V1 fungerer som modtageområde for den samlede mængde information fra retina, som distribueres ud til specialiserede visuelle underområder. V4 er specialiseret i at processere farve og i mindre grad form, underområdet V5 processerer bevægelse og underområdet V3 processerer former i bevægelse. Læsion af et af de respektive underområder medfører tab af den specifikke visuelle funktion, mens læsion af V1 medfører barkblindhed (Kolb & Whishaw, 1996). I

1982 foreslog Ungerleider og Mishkin, at der eksisterer to visuelle processeringsveje eller hovedstrømme for den videre processering af de visuelle input: en dorsal og ventral hovedstrøm (in Gade, 1997, p.496). Den dorsale strøm processerer de visuelle objekters placering og bevægelse i rummet, mens den ventrale strøm processerer de visuelle objekters egenskaber. Senere kunne Zeki vise, at jo højere man bevæger sig hen ad den ventrale strøm i temporallappen, jo mere specialiserede bliver neuronerne i at genkende specifikke komplekse stimuli (in ibid, p.180). Et eksempel fra Gazzaniga et al. (1998, p.174) kan illustrere funktionen af den ventrale strøm: En kvinde med bilaterale skader i den posteriore del af hjernen kunne uden problemer se farver, former og bevægelse, men kvinden havde problemer med at genkende ansigter. Fænomenet har man kaldt prosopagnosi.

## 2.4.2 Processering af identitet

En større undersøgelse af Martha Farah kunne fremvise 81 patienter med prosopagnosi (in Gazzaniga et al., 1998, p.199). Femogtres procent af disse patienter havde bilaterale posteriore skader, mens 29% havde unilaterale skader med fokus i højre side. Kun seks procent af de prosopagnostiske patienter havde fokus i venstre side. Yderligere kunne Farah vise, at ansigtsprocessering var afhængig af en intakt objektprocessering, mens det omvendte ikke gjorde sig gældende (ibid, p.203). McCarthy (2000) har udarbejdet en oversigt over studier, som har undersøgt den neurale processering af ansigter hos normale mennesker. I McCarthys oversigt er der inkluderet 10 repræsentative studier: Fem studier anvendte PET, fire studier anvendte fMRI og et studie anvendte intrakraniell elektrofysiologisk måling. Lokalisationerne af de forøgede hjemeaktiviteter for de 10 studier tegnede McCarthy ind på en modelhjerne (se Figur 2-15. Hjernen er afbildet nedefra. Mærkerne repræsenterer hver deres studie). Det ses overordnet, at perception af ansigter aktiverer de fusiforme gyri på undersiden af occipitotemporal cortex (mest højre side). Disse studier bekræfter antagelser fra Farahs studier af hjerneskadede personer: Processeringen af ansigter er adskilt fra objektprocesseringen og den er overvejende lokaliseret til den højre hemisfære.

### 1.1.1.1. Kodning versus genkendelse

Haxby et al. (1996) udførte et skanningsstudie, hvor de kontrasterede kodningen af ukendte ansigter med genkendelsen af indlærte ansigter. Haxby et al. fandt, at kodningen af ukendte ansigter aktiverede venstre præfrontal cortex, de mediale regioner i højre temporallap, venstre inferiore temporale gyrus samt den anteriore del af cingularis. Omvendt aktiverede genkendelsen af de indlærte ansigter den højre præfrontal cortex, den ventrale occipitallap bilateralt, den inferiore parietallap bilateralt samt den anteriore del af cingularis. Haxby et al. foreslog, at hukommelsen for indlærte ansigter blev processeret mere anteriort i de fusiforme regioner end den perceptuelle kodning, og at begge former for processering involverede den fusiforme gyrus. Haxby et al. (1994; 1995) udførte også en række skanningsstudier med ansigter i et 'Delayed Match to Sample' forsøgsparadigme, for at undersøge arbejdshukommelsen for ansigter. I det ene studie fandt de forøget aktivitet i den højre inferiore præfrontale cortex, og i det andet studie fandt de en negativ korrelation mellem stigende retentionsinterval og aktivitet i den ventrale occipitotemporale cortex.

Ansigtsprocessering kan således foreløbigt bestemmes til at foregå tre steder: Kodning sker i de posteriore dele af occipitotemporal cortex; den varige hukommelse ligger i de anteriore dele af occipitotemporal cortex; og arbejdshukommelsen foregår i præfrontal cortex, primært højre præfrontal cortex.

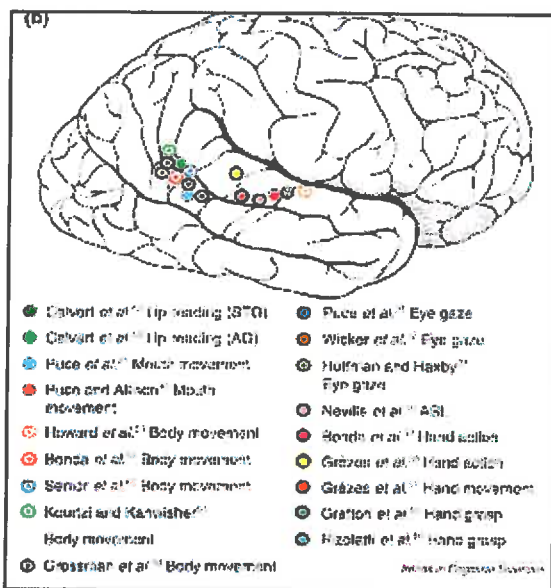
#### 1.1.1.2. Processering af ansigt, mund og øjne

Ansigtsprocesseringen foregår i occipitotemporal cortex, men der er delte meninger om, hvad og hvor meget der genkendes / processeres ved ansigter<sup>28</sup>. Studier af ansigtsgenkendelse hos nyfødte og voksne primater taler for, at ansigtsgenkendelse er et medfødt fænomen, men hvad der specifikt genkendes er først nu under afklaring. Tanaka et al. har lavet flere studier med enkeltcelle aktivitet ved ansigtsgenkendelse hos aber (In Kandel et al., 2000, p. 566). Disse studier har undersøgt, hvorvidt celler i forskellige cellegrupper i abers temporal cortex reagerer på enkeltegenskaber i ansigtet eller på ansigtet som helhed og hvorvidt aber reagerer på rigtige ansigter eller på idealiserede ansigter. Tanaka et al. fandt, at en gruppe af neuroner reagerede kraftigt på ansigter og ikke på enkeltræk, men at samme gruppe neuroner reagerede langt kraftigere på idealiserede ansigter end på de rigtige ansigter. Perrett et al. (1982) har ligeledes arbejdet med ansigtperception og i deres studie undersøgte de en gruppe på 497 neuroner i den superiore temporale sulcus. Blandt disse neuroner reagerede nogle på ansigter, mens andre reagerede på enkeltræk. En gruppe af neuroner reagerede på øjne. Ved nærmere undersøgelse viste disse neuroner sig at reagere stærkere på en idealiseret udgave af et par øjne end på rigtige øjne. Puce et al. (1998) har udført et fMRI-studie af perceptionen af øjen- og mundbevægelser i et ellers ubevægeligt ansigt. Puce et al. fandt, at øjen- og mundbevægelser i forhold til kontrolforsøg udløste forøget aktivitet i den superiore temporale sulcus. Puce et al. fandt også, at øjnene udløste aktivitet i V5 området i parietal cortex, og

---

<sup>28</sup> Farah (in Gazzaniga et al., 1998) mente, at ansigtsgenkendelse adskilte sig fra objekt/bogstavgenkendelse, idet ansigtsgenkendelse forlod sig på en holistisk processering, mens objektsgenkendelse forlod sig på en processering af enkeltdele: "*Farah maintained that face perception is unique in one way; Whereas object recognition decomposes a stimuli into its parts, face perception is more holistic. We recognize an individual according to to the facial configuration. A person is not recognized by his or hers idiosyncratic nose or eyes or chin structure.*" (ibid, p.203). Gazzaniga et al.s fremstilling af Farah er sikkert loyal, men man får opfattelsen af, at ansigtspception sker som et chunk, hvor enkeltdelene ikke har betydning. Ifølge andre forskere bør man tænke ansigtspception som et langt bredere fænomen end blot identifikation af en person (se fx Adolphs, 1999).

de mente, at denne aktivitet var et udtryk for en rumlig bestemmelse af blikkets retning, hvilket kan understøttes af andre studier (Hoffmann & Haxby, 2000). Puce et al. refererede desuden til et andet studie af personer med hjernelæsioner, som viste, at der var dobbelt dissociation mellem genkendelse af blikretning og mundaflæsning. Således har vi nu evidens for, at perceptionen af ansigter og især enkeltræk i ansigtet (øjne og mund) processeres i superiore temporale sulcus, mens perceptionen af ansigtet som helhed processeres i fusiform cortex. Desuden peger de omtalte studier på, at perceptionen af visse enkeltræk involverer andre processer end kun visuel bearbejdning. Således kan perception af øjne involvere en analyse af blikkets retning, mens perception af munde kan involvere en aktivering af ord, som måtte være associeret med de enkelte mundbevægelser. I



Figur 2-14: Studier som har undersøgt perception af bevægelse af ansigtsdele eller kropsdele. Mærkerne viser, hvor de enkelte studier fandt aktivering ved perception af bevægelse af øjne, mund eller kropsdele. Fra Allison et al., 2000.

Figur 2-14 ses en oversigt over ansigtsstudier: Mærkerne angiver de områder, som studierne fandt aktiveret ved perception af ansigts- eller kropsdele i bevægelse.

### 2.4.3 Processing af emotion

Flere forhold taler for, at ansigtsprocesseringen kan opdeles i en identifikationsproces og i en emotionel proces. Fx er der evidens for, at patienter med prosopagnosi udviser reaktion i det autonome nervesystem ved processing af kendte ansigter (Gade, 1997, p. 498). Anden

evidens for at adskille ansigtsidentifikationen fra emotionsprocesseringen kommer fra en række studier af amygdala. En gruppe studier har vist, at forsøgspersoner udviser forøget aktivitet i amygdala ved perception af frygtansigter i forhold til neutrale ansigter, mens perceptionen af ansigter i sig selv kun medfører forøget aktivitet i occipitotemporale områder (Phillips et al., 1998a; Morris et al.,



1996; Breiter et al., 1996). Aktiviteten i amygdala kunne også fremkaldes, selvom perceptionen foregik ubevidst (Whalen et al., 1998; Morris et al., 1998). Sidstnævnte Morris et al. har i et senere arbejde (1999) kunnet vise, at ubevidst perception af frygtansigter udløser kovarerende aktivitet i højre amygdala, pulvinar og colliculus superior. Forbindelsen fra pulvinar og colliculus superior er beskrevet i sammenhæng med blindsyn (Gjedde & Ptito, 1999) og med orienteringsrefleksen (Kandel et al., 2000). Morris et al. (1999) kunne tilsvarende vise, at der var en negativ kovarerende aktivitet mellem højre amygdala, orbitofrontal cortex og fusiform cortex. Således ved man nu, at ansigtsperception udløser aktivitet i fusiform cortex, og hvis ansigtet udtrykker frygt udløses der aktivitet i amygdala. Man ved også, at der er en alternativ processeringsvej for frygtansigter, som går direkte fra thalamus og midthjernen til amygdala. Dette peger på, at perceptionen af visse typer emotionelle ansigter enten er 'hardwired' eller er disponeret til at blive 'hardwired'. En anden gruppe studier underbygger, at emotionel aflæsning er 'hardwired', idet disse studier viste, at personer med læsion i amygdala selektivt ikke genkendte frygt udtrykt i ansigter, selvom personerne udviste en normal færdighed i at matche og i at huske neutrale ansigter (Adolphs et al., 1994; 1995; Young et al., 1995; Calder et al., 1996; Brooks et al., 1998). Højest sandsynligt kan amygdalas rolle for genkendelse af frygt udtrykt i ansigter udvides til at omfatte et større register af negative udtryk både modalitetsmæssigt og emotionstypemæssigt. Således har enkeltstående undersøgelser vist, at amygdala er aktiv ved perception af lyde, der udtrykker frygt (Phillips et al. 1998b), aversive lugte (Zald & Pardo, 1997) og aversiv smag (Zald et al., 1998). En undersøgelse af Adolphs et al. (1998) pegede på, at amygdala havde betydning for negativ emotionsaflæsning per se, idet personer med bilateral amygdalalæsion opfattede ansigter med negativ ladning som værende både tillidsvækkende og tilnærmelige, mens kontrolgrupper opfattede samme ansigter som mistillidsvækkende og utilnærmelige<sup>29</sup>. En række nyere studier af normale personers perception af ansigter, der udviser afsky, har vist en forøget aktivitet i insula (Phillips et al., 1997; 1998; Sprengelmeyer et al., 1998) og flere forskere bifalder den teori, at insula er nøgleområdet for emotionen afsky (Rozin, 1997; Adolphs et al., 2000; Haxby et al., 2000).

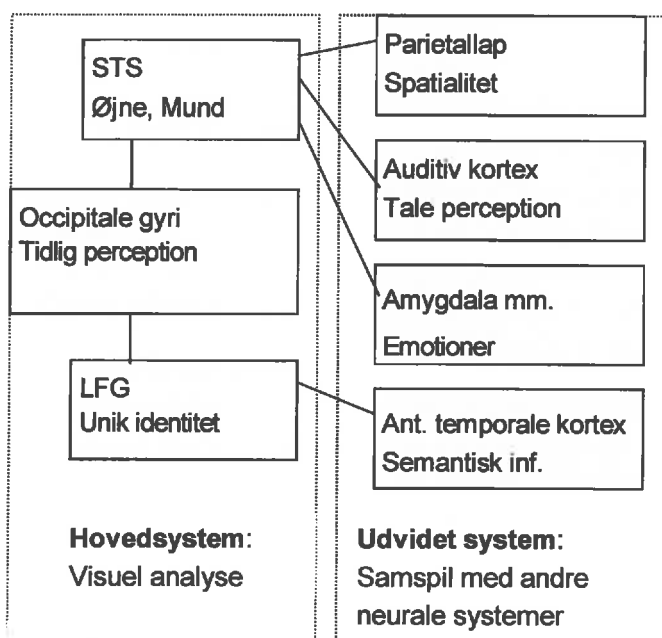
---

<sup>29</sup> I forsøget skulle forsøgsgrupperne vurdere 100 billeder af forskellige ukendte ansigter. Halvdelen af ansigterne var på forhånd ratet som havende en negativ ladning, mens den anden halvdel var ratet som havende en positive ladning.

## 2.4.4 En model for ansigtsprocessering

Haxby et al. (2000), som har beskæftiget sig indgående med ansigtsprocessering, opstiller en model for den neurale processering af ansigter. Som udgangspunkt mener Haxby et al., at perception af ansigter må omfatte processering af identitet og processering af social information.

Identitetsprocesseringen sker som en analyse af invariante træk af det sete ansigt, mens



Figur 2-15: Model af neurale systemer involveret i ansigtsprocessering. Fra Haxby et al., 2000, p. 230. STS = superiore temporale sulcus. LFG = laterale fusiforme gyrus. Ant. = anterior. Inf.=information

processeringen af social information

sker som en analyse af flere variable aspekter af ansigtet, så som munden, øjnene og muskulaturen heromkring.

Haxby et al. foreslår en model, som indeholder to neurale systemer: Et centralt system, der processerer de invariante aspekter af ansigtet (i.e. identitet ) og et udvidet system, der processerer de variable aspekter af ansigtet.

Sidstnævnte system består af flere valgfrie neurale subsystemer, der aktiveres, hvis bestemte typer informationer optræder i det

perciperede ansigt: Har det ansigt man

perciperer en bortvendt blikretning, aktiveres et spatialt opmærksomhedssystem i parietallappen. Er der emotionel information i det perciperede ansigt aktiveres der neurale systemer, som er involveret i emotionel processering - fx amygdala<sup>30</sup>. Bevæges munden i det perciperede ansigt aktiveres auditiv kortex i den superiore temporale gyrus (denne aktivering korrelerer med en facilitering af ordforståelse via mundaflæsning). Endelig kan der aktiveres et subsystem, der vedrører semantisk viden om det perciperede ansigt. Kender man til den person, hvis ansigt man perciperer, aktiveres den anteriore

<sup>30</sup> Man savner, at Haxby et al. præciserer karakteren af det emotionelle system og processering: Er det et simpelt lyst/ulyst system, eller er der distinkte systemer for basale emotioner; er det hierarkisk ordnet, eller er det et sideordnet system?

del af temporallappen. Haxby et al.'s model forudsiger således, at ansigtsprocessering involverer et centralt system og en række valgfrie subsystemer med andre kognitive funktioner. I modellen er systemerne hierarkisk og gensidigt forbundne. Modellen er dog ikke uden problemer. For det første kan modellen kritiseres for dens påstand om et linært forløb fra visuelle cortex og videre frem. I afsnittet "2.4.3.Processering af emotion" så vi fx, at der eksisterede en direkte forbindelse fra thalamus til amygdala, som reagerede på ansigter, der udtrykte frygt. For det andet kan modellen kritiseres for dens manglende integration af præfrontal cortex specifikt for ansigtsprocessering og af præfrontal cortex generelt som emotionelt og socialt subsystem. Rolls (1999a; 1999b) har vist, at der findes et større antal ansigtsselektive neuroner i orbitofrontal cortex og amygdala. Disse neuroner kan vedrøre individets evne til at aflæse tanke- og følelsetilstande hos andre mennesker.

#### 2.4.5 Genkendelse af andre individers handling

En forskergruppe har kunnet måle, at neuroner i abers præfrontal cortex var aktive når aberne udførte nogle specifikke gribebevægelser. De samme neuroner var aktive ved visuel perception af manipulerbare fysiske objekter. Disse neuroner synes således at kode for den idémæssige udførelse af bestemte gribebevægelser af objekter<sup>31</sup>. Den samme forskergruppe har senere fundet en gruppe neuroner (n=92) i en abes præfrontale cortex, som udviste aktivitet ved abens egen bevægelse i forhold til føde/manipulerbare objekter og ved abens perception af en anden primats bevægelse i forhold til de samme objekter (Gallese et al., 1996). Disse neuroner kaldte forskergruppen for spejlneuroner og forskerne mente, at neuronemes funktion lå i at kunne "forstå" (deres citationstegn) andre individers handlinger. I en senere artikel (Gallese & Goldman, 1998) udbredes fortolkningen af disse neuroners funktion og virke. Spejlneuronernes funktion er stadig at forstå og forudsige andres handlinger (i forhold til et objekt), idet de er koblet til individets eget planlægnings- og motivationssystem. Aktiveres neuronerne ved perception af andres bevægelser, sker der en inhibition et sted i systemet, således at en reel handling ikke udføres. Med andre ord processerer præfrontal cortex en motivationel og planlægningsmæssig adfærd off-line for at forstå den andens handling.

---

<sup>31</sup> Roland (1993) har udført et SPECT-studie med lignende resultater. Forsøgspersoner blev skannet, mens de udførte en sekvens af bevægelser med fingrene, og mens de mentalt øvede sig på at bevæge fingrene i

Neurologen Lhermittes undersøgelse af et større antal frontallapsskadede patienter, som udviste det, som han kaldte imitations- og utilitationsadfærd, illustrerer betydningen af manglende inhibition, eller at systemet ikke kører off-line (Lhermitte et al., 1986; Lhermitte, 1986).

Andre forskere (Adolphs, 1999; Baron-Cohen et al., 1999) mener, at der er evidens for at påstå, at præfrontal cortex i samarbejde med andre neurale strukturer udgør fundamentet for individers sociale kognition. Baron-Cohen et al. undersøgte en gruppe autister. I undersøgelsen skulle autisterne bestemme, hvilke tanke- eller følelsetilstande der blev udtrykt på en række fotografier af ukendte personers ansigter (øjepartiet). Autisterne var signifikant dårligere end kontrolgruppen i denne identifikationstest. Samtidig med testen blev der udført fMRI-skanning. Skanningerne viste en signifikant nedsat aktivitet i amygdala, insula og præfrontal cortex hos autisterne, mens de omvendt udviste signifikant forøget aktivitet i de superiore temporale gyri. Baron-Cohen et al. fortolkede resultatet på den måde, at den formindskede aktivitet i amygdala og præfrontal cortex afspejlede autisternes manglende evne til at genskabe sig de perciperede personers følelser og tanker, mens den forøgede aktivitet i temporalregionerne afspejlede en kompenserende semantisk aflæsning af personers øjeparti. Adolphs (1999) sætter eksplicit autisternes manglende sociale kompetence sammen med en dysfunktionel præfrontal cortex og spejlneuronernes dysfunktion i at simulere andre individers handlinger.

#### 2.4.6 Processering af afsky

Flere forskergrupper har ladet sig inspirere af de fund, som forskningsresultaterne hos patienter med læsion i amygdala har givet. Disse forskergrupper har derfor prøvet at teste perceptionen af emotionelle ansigtsudtryk og billeder på forskellige patientgrupper, hvilket har givet nogle overraskende fund, som der endnu ikke er kommet holdbare forklaringer på.

---

sekvensen. Begge forsøgsbetingelser aktiverede supplementær-motorisk område (in Gazzaniga et al., 1998, p.394).

### 1.1.1.3. Huntingtons sygdom og emotionen afsky

Sprengelmeyer et al. (1996) var en af de første forskergrupper, der eksplorativt undersøgte evnen til emotionel aflæsning hos en patientgruppe, som man ikke umiddelbart forbandt med emotionelle processeringsdeficits, nemlig patienter med Huntingtons sygdom (HD)<sup>32</sup>. Selvom gruppen andetsteds hævder, at deres resultat var et tilfældigt lykketræf "*was purely serendipitous*" (Young et al., 1997), så var deres undersøgelse nøje planlagt og bestemt ikke tilfældig<sup>33</sup>. Sprengelmeyer et al., 1996 fandt, at patienter med HD selektivt ikke kunne genkende / identificere ansigtsemotionen afsky. Lad os se nærmere på resultaterne.

Sprengelmeyergruppen havde 13 patienter med diagnosticeret HD. På CT-skanninger blev patienterne bedømt til at have atrofi i caudatus og atrofi i frontale og posteriore kortikale områder, der alt i alt medførte lettere bevægelsesproblemer, men gruppen udviste hverken dementielle eller sværere intellektuelle afvigende træk på kognitive test. På ansigtsgenkendelsestest udviste HD-patienterne præstationer inden for normalområdet, men dog med næsten signifikant afvigelse på identifikation af blikretning og signifikant afvigelse på ansigtsmatching. I identifikation af emotionelle ansigtsbilleder (Emotionssekskanten)<sup>34</sup> udviste HD-patienterne en generel nedsat præstation med 72.1 korrekte ud af 120 (SD=19.6) i forhold til kontrolpersonernes 106 korrekte (SD=14.1). Man kan derfor fristes til at sige, at HD-patienter havde et generelt problem med at genkende detaljerede træk i ansigtet, såsom forskellige vinkler og belysninger af ansigter eller forskellige positioner af mund og øjne (jf. afsnittet "1.1.1.2. Processering af ansigt, mund og øjne"). Problemet kunne således tillægges atrofien i de temporale gyri. HD-patienterne var også generelt dårlige til emotionsgenkendelse, men deres identifikation af afskysansigtet viste sig at være signifikant afvigende, både i forhold til gruppens gennemsnitlige præstation og i forhold til den næstdårligst aflæste emotion, frygt. For at sikre sig resultaternes troværdighed blev der udført en retestning tre måneder efter. Retestning på

---

<sup>32</sup> HD indebærer blandt andet en degeneration af neuroner i striatum, hvilket medfører, at HD-patienter får ukontrollerede og flaksende bevægelser.

<sup>33</sup> Formålsparagraffen fra Sprengelmeyer et al.'s (1996) artikel lyder: "*A particular focus of our interest was in the recognition of emotion. We sought to determine whether Huntington's disease compromises the recognition of all facial expressions of emotions, or has a partial impact on certain emotions.*" Således en formålsparagraf, der, belært af erfaringer fra Young et al., 1995, er meget specifik i sit undersøgelsesfokus.

<sup>34</sup> Se beskrivelse af testen i afsnit 3.2.

Emotionssekskanten viste samme resultat som ved første test. En test af genkendelse af emotioner udtrykt auditivt viste desuden, at HD-patienter også havde en selektiv og signifikant dårlig genkendelse af vokal betoning af afsky i udtalen af nonsens-ord. Sprengelmeyer et al. (1996) mente derfor, at der må eksistere et neuralt substrat, der polymodalt processerer afskyvækkende stimuli til forskel fra andre emotionelle stimuli. Sprengelmeyer et al. foreslog, at det neurale substrat for processering af afsky enten måtte være striatum (specifikt caudatus) eller områder i paleo-kortex (peri-amygdala og piriform kortex). Men da andre studier med patienter med Parkinsons sygdom, der også har en afficeret striatum, ikke har peget på, at Parkinsonspatienter har problemer med genkendelse af emotionelle udtryk i ansigtet, så er Sprengelmeyer et al. skeptisk overfor striatum som neuralt substrat. Piriform kortex, der både koder for visuelle og olfaktoriske stimuli, blev derfor Sprengelmeyer et al.'s bud på et neuralt substrat for emotionen afsky.

#### 1.1.1.4. Uddybning af Huntingtons sygdom og emotionen afsky

Resultaterne fra Sprengelmeyer et al. (1996) havde to usikkerhedsmomenter: Atrofien i HD-patienternes hjerne var fremskreden, og man kunne derfor ikke udelukke, at svigtet i genkendelse af afskysansigtet skyldtes atrofi i de temporale gyri og i de subkortikale kerner som fx amygdala. Det andet usikkerhedsmoment var Sprengelmeyer et al. var tvivl i om, hvorvidt det neurale substrat for afsky skulle findes i striatum eller i piriform kortex. Gray et al. (1997) undersøgte derfor, om Sprengelmeyer et al.'s (1996) resultater kunne eftervises hos personer, som kun havde genet for HD, men som var uden de fysiske HD-symptomer. Gray et al.'s (1997) forsøgsgruppe bestod af 38 raske personer, der var potentielle HD-genbærere, og som derfor blev undersøgt med en gentest<sup>35</sup>. I Grays testbatteri (kognitive standardtest, ansigtstest og ansigtsemotionstest) viste de 17 HD-genbærere i sammenligning med ikke-genbærende personer kun afvigelse indenfor genkendelse af afskysansigtet. Hermed kan vi konkludere to ting: For det første, at Sprengelmeyers et al.'s (1996) resultater er blevet bestyrket med hensyn til et selektivt og dobbelt dissocierbart neuralt substrat for emotionen afsky i forhold til emotionen frygt. For det andet, at de genbærende HD-personer har en præsymptomatisk afvigelse med den manglende afskysgenkendelse. Hvor kunne det neurale

---

<sup>35</sup> Resultaterne fra gentesten blev først kendt og åbenbaret efter Gray et al.'s (1997) undersøgelse.

substrat for processeringen af afsky tænkes at være? Første angrebsområde hos HD-patienter er basalganglierne, men da Sprengelmeyer et al. (1996) ikke mente, at disse kunne kode for afsky, skulle problemet løses på en anden måde. Gray et al. pegede på striatum's rolle i et limbisk kredsløb som en instans, der indlærer og integrerer stimuli fra forskellige modaliteter. Svigtet i afskysgenkendelse kunne således være første tegn på et disintegreret system, hvor sanseindtryk, adfærd og højere ordensbearbejdning er frakoblet det sted, der genererer og genkender afsky. Gray et al. foreslog derfor, at det limbiske kredsløb skulle undersøges nærmere for at finde det neurale substrat for afsky. Studier af normale personers perception af emotionelle ansigter har samstemmende vist, at afskysansigtet aktiverer insula, dele af basalganglierne og de temporale gyri (Phillips et al., 1997; 1998b; Sprengelmeyer et al., 1998). I studierne af Phillips et al., 1997; Sprengelmeyer et al., 1998 blev der også fundet aktivitet i orbitofrontal cortex og forskerne pegede derfor på et limbisk kredsløb med orbitofrontal cortex, basalganglierne og insula som ansvarlig for afskysprocessering.

#### 2.4.7 OCD og emotionen afsky

Resultaterne fra studierne med HD-patienterne affødte to spørgsmål hos forskerne: For det første om personer med afvigende væmmelsesreaktioner også havde problemer med det neurale substrat, der processerede afsky. For det andet om en afficering af basalganglierne/det frontostriale kredsløb kunne medføre svigt i genkendelsen af afsky. Sprengelmeyer et al. (1997) undersøgte de uafklarede spørgsmål, og valgte at teste personer med afficerede basalganglier og personer med afvigende emotionelle reaktioner. Således blev folk med OCD, TS og angst udsat for det samme testbatteri, som var anvendt i Sprengelmeyer et al.s (1996) studie. Formålet var at finde afvigende genkendelse af emotioner udtrykt i ansigtet. Hypotesen hos Sprengelmeyer et al. (1997) var, at kun OCD-patienter ville udvise en afvigende perception af afskysansigter. Ganske rigtigt fandt Sprengelmeyer et al., at OCD-patienter, samt TS-patienter komorbide med obsessiv-kompulsiv adfærd (OC-adfærd), udviste signifikant dårligere genkendelse af afsky ( $p < 0.001$ ). Ud af 20 morfede billeder af afskysansigter identificerede OCD-patienter 5,17 korrekt; TS-patienter med OC-adfærd 5,80 korrekt; TS-patienter uden OC-adfærd identificerede 19,43 korrekt; de ængstelige identificerede 19,63 korrekt, mens en kontrolgruppe identificerede 18,25 ud af 20 afskysansigter korrekt. På de resterende emotionstest og

på alle de kognitive test udviste OCD-patienterne og TS-patienterne med OC-adfærd ingen afvigelse fra kontrolgruppen. En post-test af gruppernes begrebslige forståelse af fænomenet afsky viste heller ikke nogen afvigelse. Sprengelmeyer et al. undrede sig dog over, at de undersøgte OCD-patienter alle var tjekkere. Ville det ikke være mere logisk, at det var en gruppe af vaskere – dem hvis tvangstanker og -handlinger primært var smittefrygt og vaskeritualer - der udviste svigt i afskysperceptionen?

#### 2.4.8 Vaskere og aktivitet i insula?

Nye undersøgelser kan måske give nogle midlertidige svar på Sprengelmeyer et al.'s (1997) undren. Den danske forskergruppe Hansen et al. (1998) fandt i deres skanningsstudie af 20 OCD-patienter en forhøjet aktivitet i basalganglierne, orbitofrontal cortex og den anteriore del af cingularis, men de fandt også en uventet forhøjet aktivitet i insula. Resultaterne hos Hansen et al. er endnu ikke fortolket. En anden undersøgelse af Phillips et al. (2000) sammenlignede neurale reaktioner på afskyvækkende ting hos to subgrupper af OCD-patienter (vaskere og tjekkere) og en kontrolgruppe. De tre grupper blev udsat for en række neutrale billeder, en række billeder af normalt afskyvækkende ting (fx rådden mad, kakerlakker osv.), og en række billeder, der alene var afskyvækkende for vaskerne (fx askebægre, sirup, rengøringsmidler osv.). Phillips et al. forventede at se en forhøjet aktivitet i afskyprocesserende regioner (i.e. insula) for alle tre grupper ved de normalt afskyvækkende billeder og kun forhøjet aktivitet i insula hos gruppen af vaskere ved de vaskerrelevante billeder. Men resultaterne pegede i den modsatte retning: Tjekkerne, og ikke vaskerne, udviste markant forhøjet aktivitet i insula ved perception af vaskerrelevante billeder. Desuden aktiverede både tjekkerne og kontrolgruppen det meste af præfrontal cortex inklusiv de ventrale områder (henholdvis B.A. 10 og 11) samt den anteriore del af cingularis (henholdvis B.A. 32 og 24/32), mens vaskerne kun udviste forhøjet aktivitet i de dorsale områder i præfrontal cortex (B.A. 6, 8 og 9) og i den anteriore del af cingularis (B.A. 23/32) ved de vaskerrelevante billeder. Phillips et



al. forklarede selv resultatet med forskudt opmærksomhed og hævder i abstractet på en finurlig måde<sup>36</sup>, at vaskerne udviste forøget aktivitet i insula. Fra artiklens abstract lyder det:

*"Results: In all subjects, normally disgusting pictures activated visual regions implicated in perception of aversive stimuli and the insula, important in disgust perception. Only in washers were similar regions activated by washers-relevant pictures. (...)*

*Conclusion: We demonstrate a differential neural response to washer-relevant disgust in washers and checkers: only washers demonstrate a neural response to washer-relevant disgust associated with emotion perception rather than attention to non-emotive visual detail." (ibid, p.1037)*

Men der er flere problemer i Phillips et al.'s (2000) artikel. Heraf vedrører de største problemer uoverensstemmelse mellem artiklens resultater og artiklens abstract og uoverensstemmelse mellem resultater i artiklen og resultater i en poster over samme undersøgelse. I artiklens abstract siger Phillips et al., at 'vaskere *alene* aktiverer insula ved vaskerrelevante billeder', mens Phillips et al.'s resultater viser, at der er en langt større aktivering af insula hos tjekkerne end hos vaskerne: Der blev aktiveret 13 voxels hos tjekkerne, ingen voxels hos kontrolgruppen og tre voxels hos vaskerne ved perception af vaskerrelevante billeder. Den anden uoverensstemmelse er mellem de tal, som oplyses i artiklen og de tal, som er lagt frem i en tidligere poster over det samme studie<sup>37</sup>. Det første sted opgøres aktiviteten i insula hos vaskerne (n=7) ved vaskerrelevante billeder til at være tre voxels, mens aktiviteten i insula hos vaskerne (n=5) ved vaskerrelevante billeder opgøres til 10 voxels i posteren af Phillips et al. (1999). Artiklen og posteren er altså ikke helt troværdige, og det er usikkert, hvad man skal tolke ud af aktiviteten i insula og afskygenereringen. Indtil videre er man bedst stillet ved at antage, at forskningen bærer præg af et behov for 'face'validitet - at vaskere som reagerer på snavs, også bør have overaktivitet i en region, som processere smagsoplevelser, og som man har set aktiveret ved afskyvækkende fænomener hos normale. Men det er ikke usandsynligt, at denne

---

<sup>36</sup> Det finurlige ligger deri, at Phillips et al. skriver: "*Only in washers were similar regions activated by washers-relevant pictures*". Vi får ikke at vide, hvilke og i hvor høj grad bestemte områder er blevet aktiveret hos vaskere.

<sup>37</sup> Der er dog tilføjet to forsøgspersoner mere i Phillips et al.'s (2000) studie.