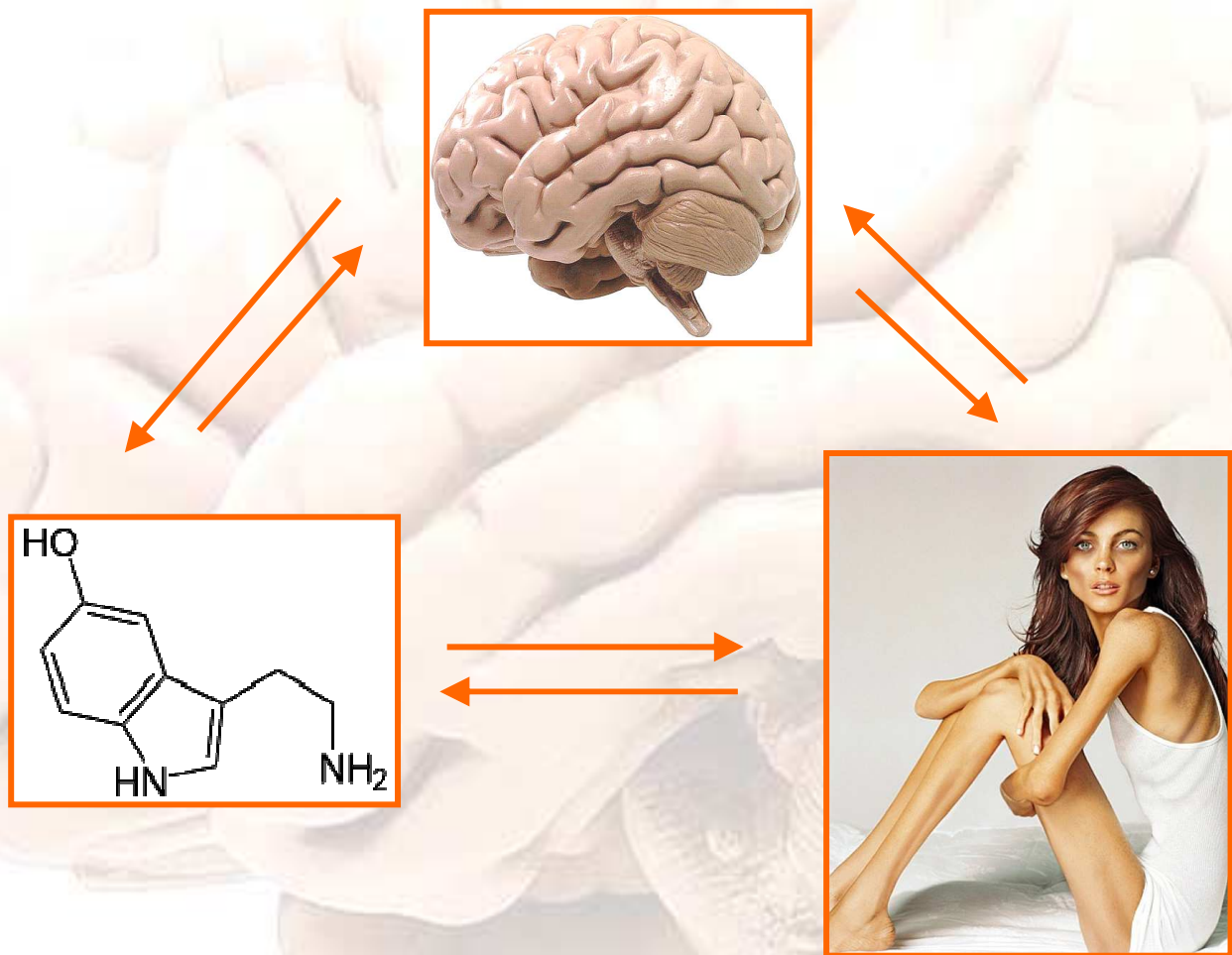


# Anorexia Nervosa & serotonine

*Serotonine: Oorzaak of gevolg?*



*Auteur: S.J. Hooijsma s1726501  
Datum: 17 augustus 2010  
Project: Neurowetenschappen  
Begeleider: Prof. Dr. Anton Scheurink  
Instituut: Rijks Universiteit Groningen*

## **Samenvatting**

Anorexia Nervosa wordt gekenmerkt door psychologische en fysiologische symptomen die mogelijk het gevolg zijn van sociaal-culturele-, psychologische- en biologische factoren. Uit de literatuur is bekend dat de psychologische symptomen bij Anorexia Nervosa deels veroorzaakt worden door biologische factoren. In het bijzonder veranderingen in serotonine functie. Er wordt dan ook gedacht dat verandering in het serotonerge systeem, leidt tot de ontwikkeling van Anorexia Nervosa. Echter, veranderingen in dit systeem kunnen ook het gevolg zijn van ondervoeding.

Genetisch moleculaire en brain imaging studies, gebaseerd op verschil in 5-HT receptor binding potentiaal, geven aan dat veranderingen in het serotonerge systeem inderdaad anorexia kan veroorzaken. Echter, uit onderzoek bij vrouwen die diëten en ratten waarbij voedselrestrictie is opgelegd, blijkt dat verandering in serotonine functie een gevolg is van ondervoeding. Ook lage tryptofaan concentraties in voeding, zorgen voor verminderde serotonine synthese.

Uit deze literatuur studie blijkt dus dat verandering in serotonine functie een gevolg is van ondervoeding. Of verandering in serotonine functie per definitie ook de oorzaak is voor anorexia, moet nog uit verder onderzoek blijken.

# Inhoudsopgave

Samenvatting	2
Inleiding	4
Hoofdstuk 1 "Anorexia Nervosa"	5
1.1 "Vroege Anorectics"	5
1.2 Kenmerken anorexia nervosa in de 20 <sup>e</sup> eeuw	6
1.2.1 DSM-IV criteria	6
1.2.2 Symptomen	7
1.2.2.1 Psychologische symptomen	8
1.2.2.2 Fysiologische symptomen	8
1.3 Oorzaak voor anorexia nervosa	9
1.3.1 Sociaal-culturele factor	9
1.3.2 Psychologische- cognitieve factor	9
1.3.3 Biologische factor	10
1.4 Samenvatting	11
Hoofdstuk 2 "Serotonine"	
2.1 Serotonine en de regulatie	12
2.2 Serotonine receptoren en werking van antidepressiva	13
2.3 Pathologie serotonine in anorexia nervosa	14
2.3.1 Moleculaire genetische studies	14
2.3.2 Brain imaging studies	14
2.3.2.1 Receptoren	15
2.3.2.1.1 5-HT <sub>1a</sub> receptor	15
2.3.2.1.2 5-HT <sub>2a</sub> receptor	15
2.3.2.1.3 Combinatie van 5-HT <sub>1a</sub> receptor en 5-HT <sub>2a</sub> receptor	16
2.3.2.2 5-HT transporter	16
2.4 Samenvatting	16
Hoofdstuk 3 "Gevolg van uithongering bij non-anorectics"	
3.1 Psychologische veranderingen ten gevolge van uithongering	17
3.1.1 Symptomen	17
3.1.2 Symptomen anorexia vs. Minnesota Starvation studie	17
3.2 Fysiologische veranderingen ten gevolge van dieten.	18
3.2.1 Fysiologische veranderingen bij mensen	19
3.2.2 Fysiologische veranderingen bij ratten	19
3.4 Synthese van serotonine	20
3.5 Samenvatting	21
Discussie	22
Nawoord	24
Referenties	25

## Inleiding

*".. het gaat niet om het eten, maar om de controle over iets hebben." Verpleegkundige Fleur (25 jaar) spreekt in het programma XXS over haar ontwikkeling van de ziekte anorexia nervosa. ".. over de ziekte van mijn moeder heb ik geen controle, maar hierover wel." Fleur heeft al 10 jaar anorexia nervosa en hoopt voor het overlijden van haar moeder, van deze ziekte af te zijn. ".. als er een pil bestond waar ik meteen beter van werd, at ik die op."*

In het televisie programma "XXS" volgt Yvon Jaspers een jaar lang 5 patiënten met Anorexia Nervosa (AN). Één daarvan is Fleur, die al 10 jaar te maken heeft met anorexia nervosa. In het programma komt naar voren wat de ernst is van deze ziekte. AN-patiënten eten bijna niet, vertonen obsessief gedrag, willen precies weten wat ze eten, willen controle houden over het eten, vinden zichzelf veel te dik en kunnen de drang om als maar dunner te worden niet tegengaan, ook al willen ze het nog zo graag. (XXS, miller 2010)

Uit onderzoek is gebleken dat de prevalentie voor AN in Nederland erg hoog is (0.3%). Van deze groep patiënten zijn de meesten jonge vrouwen tussen de 15-29 jaar (Hoek, 2003). Vijfennegentig procent van alle AN-patiënten is vrouw. Om de ernst van deze ziekte te achterhalen, wordt er gekeken naar het sterftecijfer. Schoenmaker 2003 heeft uitgewezen dat jaarlijks in Nederland 25-30 patiënten met AN sterven (Schoenmaker 2003). Het doen verlagen van dit sterftecijfer kan door therapieën. Echter, behandelingen bij AN blijken niet allen effectief te zijn (Herzog et al 1992). Langdurig opname in het ziekenhuis kan ervoor zorgen dat het gewicht toeneemt en dat de medische complicaties uitblijven, maar de ziekte wordt niet behandeld (McKenzie and Joyce 1992).

Een alternatief voor de behandeling van AN is antidepressiva. Kaye 1991 wees uit in een dubbel Blind placebo controlled study, dat de antidepressiva fluoxetine werkzaam is bij AN-patiënten die herstelt zijn van ondergewicht en ondervoeding. De werking van Fluoxetine bij deze patiënten, is geassocieerd met een significante verbetering van symptomen die AN kenmerken en een afname in relapsen, het terugkeren van de ziekte. Echter, Fluoxetine is niet werkzaam bij AN-patiënten die te maken hebben met ondergewicht en ondervoed zijn (Attia 1998).

Een effectieve therapie voor de behandeling van ondervoeding en ondergewicht bij AN is dus nog niet bekend. Om verder onderzoek te kunnen doen naar mogelijke therapieën is het van belang dat men weet wat de oorzaak is van de ontwikkeling van deze ziekte. In deze scriptie richt ik mij op mogelijke biologische factoren die AN kunnen veroorzaken. Daarbij moet rekening gehouden worden dat factoren als, sociaal-culturele factoren en psychologische factoren ook meespelen. Geïnspireerd door het onderzoek van Kaye concentreer ik me vooral op serotonine als mogelijke biologische factor voor de ontwikkeling van AN. Kaye baseert zijn vindingen op het feit dat de vele psychische symptomen bij AN-patiënten een relatie hebben met het serotonine systeem (reviewed in Kaye 2005). Of het blijkt dat serotonine de oorzaak is voor de ontwikkeling van anorexia nervosa, het gevolg of beide, moet uiteindelijk uit deze scriptie blijken.

Vraagstelling: Is de verandering in serotonine de oorzaak of het gevolg van Anorexia Nervosa?

## Hoofdstuk 1 | Anorexia nervosa

Anorexia nervosa (AN) is één van de meest voorkomende eetstoornissen. AN wordt gekenmerkt door een laag lichaamsgewicht, het streven naar mager zijn en een verstoord beeld van eigen lichaamsvorm en gewicht (Attia, 2007). Op grond van internationaal onderzoek wordt de jaarprevalentie van het aantal mensen in Nederland met anorexia nervosa geschat op 5000-6000 mensen. Dit bleek uit onderzoek van Hoek et al 2003. Van dit aantal AN-patiënten, is 90-95% vrouw. De overige patiënten zijn mannen. Daarnaast blijkt er een speciale leeftijdscategorie te zijn, waarin de vrouwen anorexia nervosa ontwikkelen. De jaarprevalentie onder jonge vrouwen (15-29 jaar) in Nederland, wordt geschat op 370 per 100.000 inwoners. Deze leeftijdsgroep bevat 40% van alle AN gevallen (Hoek, 2003). De time trend van de toegenomen AN-patiënten heeft zich voortgezet tot aan het eind van de 20<sup>e</sup> eeuw (van Son, 2006). De ernst van deze ziekte blijkt uit de sterftecijfers. De sterftekans bij AN bedraagt 0.56% per jaar (Sullivan, 1995), wat gelijk is aan 15 tot 30 patiënten per jaar (Schoenmaker, 2003). Deze jaarlijkse sterftekans onder AN-patiënten is 6.0 tot 12 maal hoger dan verwacht wordt voor jonge vrouwen (Patton 1988, Eckert et al 1995). AN behoort daarmee tot de psychische ziekten met de hoogste mortality rate. 10% procent van de mensen die sterven aan een psychische ziekte kan toegeschreven worden aan Anorexia Nervosa (Sullivan, 1995). Om de prevalentie en het sterftecijfer af te laten nemen, moet de oorzaak van AN gevonden worden. Dit blijkt echter moeilijker dan men in eerste instantie verwachtte. In dit hoofdstuk zal aanbod komen wat AN inhoudt, welke symptomen AN-patiënten hebben en wat mogelijke oorzaken kunnen zijn van AN. Of is anorexia de oorzaak van de symptomen?

### 1.1 "Vroege anorectics"

In de hellenistische periode verschenen al voorbeelden van uithongering. Veel van deze vroege anorectics waren met name ascetische. De vrijwillige uithongering verviel na de Romeinse heerschappij en het anorectische gedrag nam weer toe tijdens de Renaissance. Gedurende deze periode, verminkten de "holy anorexics" hun lichamen, verwerpen hun huwelijken en zochten een religieus toevluchtsoord, waar velen heiligen werden en omkwamen. Tot de 19<sup>e</sup> eeuw zijn er verder geen duidelijke aanwijzing meer voor anorexia patiënten. (Pearce, 2004) Behalve dat vanaf de 16<sup>e</sup> eeuw, meiden die zichzelf uithongerden werden gebruikt voor entertainment. Luisteraars kwamen kijken naar "hunger artist", die konden leven zonder eten.

De eerste medische beschrijving van een patiënt met AN is, 300 jaar geleden, gedaan, door Richard Morton (1637-1698) (Pearce, 2004). Het betreft een meisje dat op 18-jarige leeftijd begint te lijden aan eetstoornissen en vermagering. Artsen constateren tekenen van ondervoeding als hypothermie en amenorroe. Hyperactiviteit blijkt uit het feit dat ze 's nachts studeerde (van Deth, 1991). De beschrijving over "Phtisis Nervosa" werd in 1689 gepubliceerd in de magnum opus "Phtisiologia" van Richard Morton (van Deth, 1991) Deze ziekte werd door zijn navolgers ook wel atrofia nervosa, nervous atrophy of nervous consumption genoemd werden.

De volledige beschrijving van ziekelijk uithongeren is gedaan rond 1873 door twee centrale figuren. Eén van hen is Sir William Withey Gull (1816-1890), een arts uit London, die vanaf het begin claimde, de eerste te zijn die anorexia nervosa ontdekt had (Vanderecken & van Deth, 1990). Hij publiceerde in 1873 zijn seminal work "*Anorexia Nervosa (Apepsia Hysterica, Anorexia Hysterica)*" met beschrijvingen van 2 casussen over Miss A en Miss B. Gull zag dat zijn patiënten vluchtten voor eten en gewicht verloren. De uithongering was niet te wijten aan maagziekten en dus geloofde Gull dat de oorsprong van de uithongering perifeer was. "... its origin is central and not peripheral". Vandaar de naam "anorexia nervosa", geen eetlust door nerveuze zaken. Gull zag disfunctie van de hersenen als oorzaak van het ziekelijk uithongeren (Södersten, 1998).

Ook zag Gull, vermagering, hypothermie rusteloosheid en hyperactiviteit bij de observaties van zijn patiënten (Södersten, 1998). Vreemd genoeg, leek de hyperactiviteit voor de patiënten aangenaam te zijn.

Een tweede persoon, betrokken bij de ontdekking van anorexia nervosa, is de Franse neuropsychiater Ernest Charles Lasègue (1816-1883). Hij gaf een kleurrijke beschrijving van het syndroom, met slimme psychologische observaties. In tegenstelling tot Gull, die een puur medische omschrijving van de ziekte, opsomming van de beginselen van de symptomen en bevindingen noteerde (Vanderycken & van Deth, 1989, 1990).

Echter, de meningen over de beschrijving van Gull waren, in de late 19<sup>e</sup> eeuw, erg verdeeld. De Fransman Jean-Martin Charcot geloofde dat anorexia nervosa een functionele ziekte was, zonder bijbehorende disfunctie van de hersenen. Hij zag dat de isolatie van anorexia personen het begin was van een levensreddende therapie. Dit publiceerde hij tussen 1882 en 1885 (Pearce 2004, Silverman 1995).

Samenvattend kan worden gezegd, dat Richard Morton de eerste was die in 1689 een beschrijving gaf van de conditie waarin anorexia patiënten zich bevonden. Sir William Withney Gull verzong in 1873, de naam "anorexia nervosa" en Charcot kwam tot de ontdekking dat isolatie van de patiënten, een levensreddende therapie zou zijn. Echter, aan wie de werkelijk ontdekking van de ziekte anorexia nervosa kan worden toegekend, is de grote vraag. Aan Lasègue met zijn kleurrijke beschrijvingen of aan de arts uit London? Vandereycken en van Deth 1990, stellen dat beide bijgedragen hebben aan de ontdekking van "anorexia nervosa". Al denk ik dat Gull, met zijn medische beschrijvingen en de introductie van de term "anorexia nervosa", als grondlegger van de ziekte genoemd kan worden.

## **1.2 Kenmerken anorexia nervosa in de 20<sup>e</sup> eeuw**

Sinds de eerste beschrijvingen van anorexia nervosa rond 1874 en hetgeen we nu weten over AN, is lange tijd verstreken. Een review in de American Journal of Psychiatry concludeerde in 2002, dat er kleine progressie gemaakt is gedurende de 20<sup>e</sup> eeuw in de, etiologie, prognosis en behandeling van de AN. (Steinhausen et al 2002) Bijzonder is wel dat de essentiële hoofdlijnen van de ziekte niet veranderd zijn, sinds 1874. AN wordt ook nu nog gekarakteriseerd door; vrijwillige afname van lichaamsgewicht en handhaven van dit gewicht wat lager is dan normale waarden, enorme angst om aan te komen of dik te worden en amenorrhea bij vrouwen (Walsh et al 1998). De criteria zijn echter wel aangepast door de American Psychiatric Association.

### **Box 1 | DSM-IV criteria voor de diagnose van anorexia nervosa:**

**I.** Weigeren van het handhaven van een normaal lichaamsgewicht, gecorrigeerd voor leeftijd en lengte

**II.** Intense angst om aan te komen of dik te worden, al hebben ze ondergewicht

**III.** Verstoring in hoe iemand zijn lichaamsgewicht en figuur interpreteert, overdreven invloed van lichaamsgewicht en figuur op eigen beoordeling, of ontkenning van de ernst van het lage lichaamsgewicht

**IV.** Amenorrhea, bij vrouwen (afwezigheid van, de laatste, 3 opeenvolgende menstruaties cycli)

Twee subtypen: Restricting subtype (RAN), binge/purge subtype (BAN).

### **1.2.1 DSM-IV criteria**

De American Psychiatric Association heeft de diagnostische criteria voor anorexia nervosa vastgelegd in het Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). Dit handboek is in 50 jaar geëvolueerd van DSM-I tot DSM IV-TR. DSM IV-TR is de laatste versie, 2010. Echter, deze versie wordt nog niet gebruikt, de DSM-IV is de versie waarop

de diagnose anorexia nervosa wordt gebaseerd. De DSM-IV bestaat uit 4 criteria, zie box 1 met daaronder een verschil in subtypen, RAN en BAN.

Het restricting subtype (RAN) wordt gekarakteriseerd door individuele types, die bepaald voedsel of hoeveelheid voedsel niet eten (Attia et al 2007). In tegenstelling tot de binge/purge subtype patiënten (Miller et al 2010), hebben deze AN-patiënten geen last van eetbuien of het op onnatuurlijke wijze kwijtraken van voedsel. De Binge/purge subtypepatiënten proberen het eten kwijt te raken door bijvoorbeeld een vinger in de keel te steken, laxeermiddelen te gebruiken, plaspillen te slikken, of een klysma te plaatsen (purgeren) (Miller, 2010).

De DSM-IV criteria zijn het eenvoudigst toe te passen als patiënten voldoen aan alle vier criteria en in staat zijn nauwkeurig hun gedrag te beschrijven. Door de ambivalentie en ontkenning van anorexia patiënten maken zij symptomen minder erg. Clinici moet hierop bedacht zijn en zich bewust worden van de geestelijke staat en het gedrag van de patiënten. Daarnaast is er nog een probleem bij het stellen van de diagnose. Veel patiënten voldoen niet aan alle criteria, maar aan 1, 2 of 3 daarvan. Zo kan een vrouw lijden aan anorexia nervosa, maar toch menstrueren. In een onderzoek bij 84 vrouwen met anorexia nervosa is gebleken dat vrouwen met amenorrhea en zonder amenorrhea niet significant van elkaar verschillen. Hieruit ontstaat de vraag of de diagnostische criteria, wat betreft de amenorrhea wel waardig is voor de DSM-IV (Attia et al 2007).

#### **Box 2 | Case studie:**

Patiënt X, een meisje van 19 jaar, opgegroeid in een gezin met 5 leden; een zus (studerende aan het HBO, mager, goede baan, vriend, timide, perfectionistisch), een vader (overheersend type), een moeder (timide) en een broertje (stil-, zwijgzaam type), ontwikkelt in de late adolescentie anorexia nervosa.

Het meisje heeft een vriend, studeert aan het MBO en werkt als verkoopster in een detailzaak. Ze doet haar werk serieus, spoort anderen aan, werkt gestructureerd, nauwkeurig en houdt pas op als alles klaar is wat ze wou doen. Met als resultaat dat ze de winkel vaak een half uur tot een uur na sluitingstijd verliet. Het meisje was eenzaam (had niet veel vriendinnen), was sociaal niet sterk en had overgewicht.

Om wat aan het overgewicht te doen, ging de patiënte naar Pilates. Naast Pilates liet ze de honden uit, 's ochtends om 6 uur en ging ze op de fiets naar haar stage plek. Ze at minder, viel af, kreeg complimentjes en viel nog meer af tot een gewicht van 65 kilo bereikt werd (-15 kilo). Op een gegeven moment kreeg het meisje vreemde rituelen op het werk. Zo ging ze voor de pauzes naar de keuken en kwam terug om vervolgens samen met andere collega's naar de keuken te gaan en pauze te houden. Tijdens de pauzes at ze veel, met name roggebrood met rosbief en filet american. Ze dronk normale thee, wat uiteindelijk vervangen werd door groene thee en veel water. Na de pauzes ging ze afwassen en kwam na een half uur terug op de werkvloer. Naar mate de weken verstreken at ze minder en duurde het proces in de keuken steeds langer. Niemand wist wat daar gaande was totdat uiteindelijk ontdekt werd, dat dit meisje laxeerpillen gebruikte. Thuis bewaarde ze de pillen in een potje waar ze normaal de conceptie-pil in had. Na de ontdekking van dit gebeuren, beloofde ze de laxeerpillen niet meer te gebruiken en weer gezond te eten. Dit bleek echter niet zo te zijn. In plaats van een normaal leven, viel ze nog meer af. Ze ging 's ochtend niet meer wandelen met de honden, maar ging hardlopen. Minimaal een half uur lang. Vervolgens stapte ze op de fiets richting haar stage-plek. Na een stage-dag fietste ze terug, liet de honden uit en kookte eten voor het hele gezin. Ze vertelde op een gegeven moment zelfs wat haar moeder moest eten (wilde ook lijnen) en hoeveel calorieën zij mocht hebben. Haar moeder is afgevallen, maar heeft geen verschijnselen van anorexia nervosa vertoond.

Patiënt X woog, na een afval periode van 7 maand, nog maar 58 kilo (1.84 m). De ouders hebben haar naar de huisarts gestuurd, waar ze de waarheid achterwege liet. De huisarts kon geen duidelijke diagnose stellen en besloot haar één keer in de twee weken te wegen. Haar ideale gewicht was 61 kilogram, dit moest ze snel weer kunnen bereiken. Echter de patiënte nam steeds meer af in gewicht en woog op een gegeven moment nog maar 49 kilo. Zelf wist ze niet hoe het kwam, volgens haar at ze genoeg en sportte ze minder. Toch is ze opgenomen in een kliniek waar bleek dat ze anorexia nervosa had. Na herstel is het meisje uit huis gegaan en woont nu samen met haar vriend in goede gezondheid.

#### *1.2.2 symptomen*

Naast de 4 diagnostische criteria voor anorexia, met name gebaseerd op eetgedrag en verstoring van het lichaamsbeeld, zijn er een hoop symptomen die AN-patiënten gemeen

hebben. Deze symptomen zijn onder te verdelen in psychische- en fysiologische symptomen.

#### 1.2.2.1 Psychische symptomen

Anorexia nervosa wordt gekenmerkt door een groot aantal psychische symptomen. Deze zijn onder elkaar gezet in tabel 1. Uit onderzoek blijkt dat niet alle patiënten de complete eetlust onderdrukken, een grote groep daarentegen eet wel, maar is selectief in de restrictie. Deze groep vermijdt voedsel dat veel koolhydraten en vetten bevat. Soms verminderen zij de calorie-inname zelfs tot een paar honderd kilocalorieën per dag (normaal: 2000 kcal/dag). Ze hebben monotone keuzes in voedselinname, ongewone combinaties van voedsel en smaken en hebben vreemde rituelen bij het eten (Kaye 2008). Dit alles voor een perfect lichaam. Althans dat denken de patiënten. Ze eten steeds minder om, dunner te worden en een nieuw, lager, gewicht te bereiken. De patiënten weten wel degelijk dat ze te dun zijn, maar de drang om dunner te worden is hoger dan hun gezondheid, die gevaar loopt. Naast de drang om dunner te worden en de vreemde eetgewoontes, hebben AN-patiënten ook onbegrijpelijke symptomen als hyperactiviteit (extreem veel lichaamsbeweging) en rusteloosheid (Shroff et al 2006). Ook perfectionisme, dwangmatige obsessies, negatieve stemmingen, neuroticisme, harm avoidance, het moeilijk samen kunnen werken en het niet kunnen verwerken van negatief commentaar karakteriseren de ziekte (reviewed in Kaye et al 2004). Anorexia patiënten hebben een afnemende spontaniteit, trekken zich terug van sociale activiteiten en lijken droevig te zijn (Kaye et al 2008).

#### 1.2.2.2 Fysiologische symptomen

De fysiologische afwijkingen bij anorexia patiënten zijn het gevolg van verstoorde eetgewoontes en de afname in kwaliteit van het voedsel. In tabel 1 zijn de symptomen te vinden (Fairburn et al 2003). Anorexia patiënten zijn erg gevoelig voor kou, slapen slecht, hebben last van amenorrhoea, hebben problemen met het maag-darmkanaal, voelen zich futloos en zijn duizelig.

**Tabel 1 | Psychische en fysiologische symptomen:**

Psychische symptomen (Kaye, 2008)	Fysiologische symptomen (Sharp, 1993)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Obsessie met voedsel/calorieën</li><li>• Vreemde eetgewoontes</li><li>• Afname spontaniteit</li><li>• Angst voor overgewicht</li><li>• Verkeerd lichaamsbeeld</li><li>• Dwangmatige obsessies</li><li>• Geen hulp willen</li><li>• Hyperactief/overgeven</li><li>• Negatief gestemd</li><li>• Angstig</li><li>• Geïrriteerd</li><li>• Perfectionistisch</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Droge huid + weinig haargroei op huid</li><li>• Lager lichaamstemperatuur</li><li>• Zwakke spiertonus</li><li>• Oedeem</li><li>• Bradycardie (afname hartslag)</li><li>• Geen menstruatie</li><li>• Anemie</li><li>• Lage bloeddruk</li><li>• Obstipatie</li><li>• Osteoporose (bot ontkalking)</li></ul>

Tabel 1: overzicht van de psychische en fysiologische symptomen bij anorexia nervosa (Kaye, 2008; Sharp, 1993)

Na herstel van anorexia nervosa door genoeg en gevarieerd voedsel te eten, blijven de fysiologische symptomen ook uit. Uitgezonderd de osteoporose (reviewed in Fairbrun et al 2003). Dit in tegenstelling tot sommige psychologische symptomen. Studies hebben uitgewezen dat karaktereigenschappen zoals, negatieve stemmingen, harm avoidance, perfectionisme, het verlangen naar mager zijn en het diëten, nog lang blijven voortduren na een lange herstel periode. Het is mogelijk dat zulke symptomen, littekens zijn, veroorzaakt door ondervoeding (reviewed in Kaye et al 2009). Echter, het onderzoek van Lillienfeld 2006, laat een andere mogelijkheid naar boven komen. Uit zijn onderzoek is gebleken dat psychologische symptomen als, perfectionisme, obsessief gedrag, negatieve



stemmingen en angst mogelijk factoren zijn in aanleg, die kunnen bijdragen aan de pathogenese van AN.

### **1.3 Oorzaak voor anorexia nervosa.**

Anorexia nervosa is een ziekte met een complexe etiologie. Wanneer mensen met deze ziekte te maken krijgen met verstoringen in het neuroendocriene, autonome en metabole systeem of met psychische stoornissen zoals depressie, angst en obsessies, zorgt ondervoeding voor verergering van deze symptomen (Kaye et al 2005). Of deze symptomen de oorzaak of consequentie zijn van AN, is de vraag. Om deze vraag te kunnen beantwoorden, wordt er onderzoek gedaan naar mensen die hersteld zijn van anorexia. Er wordt gekeken naar gedragsfenotypen, die onafhankelijk zijn aan de effecten van ondervoeding. Onderzoek in de kinderjaren voorafgaand aan de anorexia en tijdens de anorexia zouden de etiologie beter begrijpbaar maken. Jammer genoeg, is dit niet mogelijk. Naast het onderzoek met patiënten die hersteld zijn van de eetstoornis, wordt er ook onderzoek gedaan bij tweelingen. Onderzoekers kijken op deze manier of er een genetische component is, die de anorexia mogelijk ontwikkelt. Uit monozygote tweeling studies blijkt dat er 50–80% kans is op een genetische component bij de ontwikkeling van AN (reviewed in Kaye 2008). Of deze genetische component cultureel bepaald is, psychologisch of biologisch, is de vraag. Wel is bekend dat de verschillende factoren, zonder genetische bijdrage, een rol spelen in bij de ontwikkeling van AN.

#### *1.3.1 Sociaal-culturele factor.*

De betrokkenheid van een sociaal-culturele factor wordt door Striegel-Moore 2003 gepresenteerd en versterkt door Hoek. Zij laten een verschil zien tussen de ontwikkeling van anorexia nervosa bij getinte en blanke mensen. De blanke mensen hebben 1.5 keer zoveel te maken met anorexia nervosa dan de getinte mensen. Daarbij komt dat de incidentie van AN bij blanke Nederlanders op Curaçao is 9 maal groter dan de getinte mensen op het eiland. Op Curaçao zijn bijna net zoveel blanke mensen met anorexia als in Nederland (hoek et al. 2005). Mogelijk komt dit verschil door de verschillende culturen en ideaalbeelden. In de westerse wereld wordt veelal de nadruk gelegd op goedkope, caloriearme producten, diëten, dunne ideaalbeelden en een bombardement aan plaatjes van superslanke damesmodellen en andere mensen die dienen als rol model. (Smidt et al 2003) Echter, iedereen in de westerse wereld, wordt aan deze factoren blootgesteld. Waarom is er dan maar een deel van de meiden die AN ontwikkelt? Een mogelijkheid kan zijn dat deze meiden psychologische symptomen hebben die de oorzaak zijn van AN.

#### *1.3.2 Psychologische-cognitieve factor.*

Recente studies hebben laten zien dat een merendeel van de mensen met AN, in de kinderjaren gedrag vertoond als depressie, perfectionisme, obsessie-compulsieve gedrag en angst. Deze gedragingen uiteten zich al in de kinderjaren, voordat de eetstoornis begint (reviewed in Kaye et al 2008). Vanwege het gemeenschappelijk voorkomen van deze symptomen bij de anorexia-patiënten, wordt er gesuggereerd dat angst in de kinderjaren, een genetisch gemedieerde pathway in gang zet richting ontwikkeling van anorexia nervosa. Deze angst is het begin van de ontwikkeling van een obsessive-compulsive disorder (OCD) voortijdig aan de eetstoornis (reviewed in Zandiam et al 2007). Echter, Kaye 2004 toonde in zijn onderzoek aan, dat er in totaal 7 AN-patiënten van de 94 een OCD had voortijdig aan anorexia nervosa. Deze data laten zien dat de expressie van OCD voortijdig aan anorexia nervosa, zeldzaam is (Kaye et al 2004). Godart, Deep, Kaye en Bulik laten in een onderzoek naar angststoornissen, voorafgaand aan de ontwikkeling van AN, zien dat ongeveer de helft van de patiënten een angststoornis had in de kinderjaren. Zie tabel 2 (Kaye et al 2008).

Ook zijn er onderzoekers die gekeken hebben naar de ontwikkeling van depressie, angststoornissen en OCD op disregulatie van twee gebieden in de hersenen. Uit studies

bleek dat er een groot verschil is in receptor-binding bij mensen met psychische ziekten en eetstoornissen. Bij depressie wordt namelijk de bindingspotential van een bepaald receptor type geremd, terwijl deze gestimuleerd wordt bij anorexia nervosa (reviewed in Kaye et al 2009).

**Tabel 2 | Levenslange en premorbide cijfers van angststoornissen (AD) bij anorexia nervosa:**

Studie	N	Levenslang AD %	AD voor AN %
Deep	24	68	58
Godart	29	83	62
Bulik	68	60	54
Kaye	672	64	61

*Tabel 2: Levenslange en premorbide cijfers van angststoornissen (Kaye et al 2008)*

Op basis van deze gegevens kan gezegd worden dat de betrokkenheid van angststoornissen of OCD's invloed hebben op de ontwikkeling van AN. Dit doordat ondervoeding de kwetsbare symptomen "overrulen" (reviewed in Kaye 2008). Psychische symptomen zijn dus niet de oorzaak voor de ontwikkeling van AN, anders hadden de mensen zonder AD voorgeschiedenis geen anorexia nervosa kunnen ontwikkelen (zie tabel 2). Mogelijk speelt er toch een biologische component, die zorgt voor de expressie van de eetstoornis (reviewed in Zandian et al 2007). In box 2 (case studie) wordt gesproken over een familie waarbij 2 meiden perfectionistisch, angstig en in zichzelf gekeerd zijn. Ze hebben beide te maken met een overheersende vader, maar toch ontwikkelt één van de meiden anorexia nervosa. De ander laat een timide houding zien (reviewed in Zandian et al 2007). Er kan gesuggereerd worden dat het gaat om een genetische verandering van het neurotransmitter systeem in de hersenen die de eetstoornis ontwikkelt. Dit verklaart dan ook het verschil tussen de meiden in de case studie (box 2).

### 1.3.3 Biologische factor.

Veel onderzoek naar de oorzaak van AN wordt gedaan aan de monoaminerge systemen. Deze systemen, serotonine (5-HT), dopamine (DA) en noadrenaline (NE) bestaan uit complexe pathways met verschillende receptoren, transporters, enzymen en intracellulaire cascades (reviewed in Kaye et al 2008). Er is aanzienlijk veel aandacht voor de rol van 5-HT bij eetstoornissen (reviewed in Barbarich et al 2003). Dit omdat er studies zijn die hebben aangetoond dat het serotonine metabolisme bij mensen met AN veranderd is. Gedurende de acute fase van de ziekte is de afname in basal levels van 5-hydroxyindoleacetic acid (metaboliet van serotonine) in het cerebrospinale vloeistof van de hersenen bij AN patiënten vergeleken met gezonde vrouwen (reviewed in Barbarich et al 2003). Na herstel van de AN patiënten blijkt de concentratie van deze metaboliet 50% hoger te zijn dan in het zieke stadium, dit is zelfs hoger dan bij gezonde vrouwen. Afname van de metaboliet in de cerebrospinale vloeistof is dus een consequentie van uithongering. Ook laten de patiënten, herstelt van AN, ander gedrag zien in de response tot veranderingen in serotonine concentraties, dan gezonde vrouwen (reviewed in Kaye et al 2008). Serotonine speelt dus een (belangrijke) rol in de ontwikkeling van anorexia nervosa.

Uit onderzoek is gebleken dat verhoogde serotonerge activiteit betrokken is bij angststoornissen en obsessief gedrag in mensen en dieren. Deze symptomen zijn gelijk aan de symptomen die blijven bestaan na het herstel van AN. Hieruit is op te maken dat bestaande verandering in de modulatie van 5-HT tijdens de herstelperiode een rol speelt in het blijven bestaan van gedragingen als angstig, terughoudendheid en obsessief gedrag (reviewed in Barbarich et al 2003).

#### **1.4 Samenvatting**

Uit voorgaande is dus gebleken dat AN een complexe ziekte is, zonder duidelijke oorzaak. Sinds 1873 zijn onderzoekers al bezig om de ziekte te definiëren, de oorzaak van de ziekte te vinden en de ziekte te behandelen. Er is helaas nog veel onduidelijk waardoor een effectieve behandeling bij alle anorexia patiënten nog niet mogelijk is. Gedurende de afgelopen jaren zijn er wel mogelijke oorzaken onderzocht die betrokken zijn bij de ontwikkeling van AN. Zo spelen culturele, psychologische en biologische factoren mee bij de ontwikkeling. Deze scriptie gaat verder in op de biologische factoren. In het bijzonder het serotonine neurotransmittersysteem. Er is veel onderzoek gedaan naar dit systeem met positieve resultaten. Zo blijken anorexia patiënten bijvoorbeeld verminderde serotonine metabolieten te hebben in de hersenen en reageren patiënten anders op serotonine veranderingen dan gezonde vrouwen. In dit verslag hoop ik duidelijk te kunnen maken of disfuncties in het serotonine systeem de oorzaak is of de consequentie van AN.

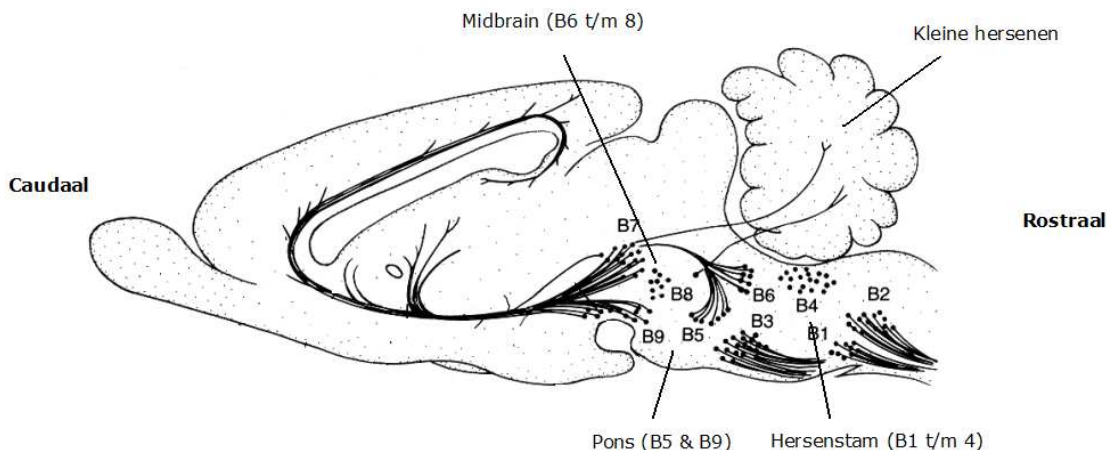
## Hoofdstuk 2 | Serotonine

Serotonine kan een oorzaak zijn voor de ontwikkeling van anorexia nervosa. In dit hoofdstuk volgt een betoog, waarin duidelijk moet worden dat disfunctie van serotonine leidt tot de ontwikkeling van anorexia nervosa. Er wordt ingegaan op serotonine, de regulatie, receptoren en het effect van antidepressiva op de receptoren en de pathologie van serotonine.

### 2.1 Serotonine en de regulatie

Serotonine behoort, samen met dopamine, noradrenaline en adrenaline tot de monoamines, welke eenzelfde structuur hebben. Deze monoamines (neurotransmitters) worden geproduceerd door verschillende neurotransmitter systemen in de hersenen. De oorsprong van de uitlopers (axonen) richting andere hersengebieden, zijn de cellichamen welke in clusters in gebieden als de hersenstam, pons en de middenhersen liggen. De axonen geven monoaminerge neurotransmitters af in gebieden als de prefrontale cortex en het limbisch systeem en regelen daarmee het functioneren van de verschillende hersengebieden. De toe- of afname van de secretie van monoaminerge neurotransmitters zorgt voor verschil in hersenactiviteit (reviewed in Kaye 2005).

De serotonerge cellichamen liggen in clusters in de hersenstam, de pons of de middenhersen en worden raphe nuclei genoemd. Het woord raphe betekent "naad" of "plooi" wat betrekking heeft op de vindplaats van de meeste raphe kernen. Deze kernen zijn in of naast de middelloodlijn van de hersenstam gevonden. Het totaal aantal clusters bedraagt 7 die onderverdeeld zijn, *Kern raphe obscurus*, *raphe Magnus*, *raphe pontis*, *raphe pallidus*, *kern centralis superior*, *kern raphe dorsalis*. Zie figuur 1. De meest belangrijke kernen zijn de dorsale- en centrale raphe kernen in de midden hersenen. Vanuit deze gebieden worden axonen geprojecteerd naar de cerebral cortex. Alleen de dorsale raphe kernen innervieren axonen het limbisch systeem en het striatum (reviewed in Kaye 2005).



Figuur 1: Hersenen van een rat met verschillende clusters van serotonerge cellichamen, B1 en B4: Kern raphe pallidus; B2: Kern raphe obscurus, B3: Kern raphe magnus; B5: Kern raphe pontis; B6 en B7: Kern raphe dorsalis; B8: Kern centralis superior; B9: Kern tegmenti reticularis pontis (Dongrui Deng 2004).

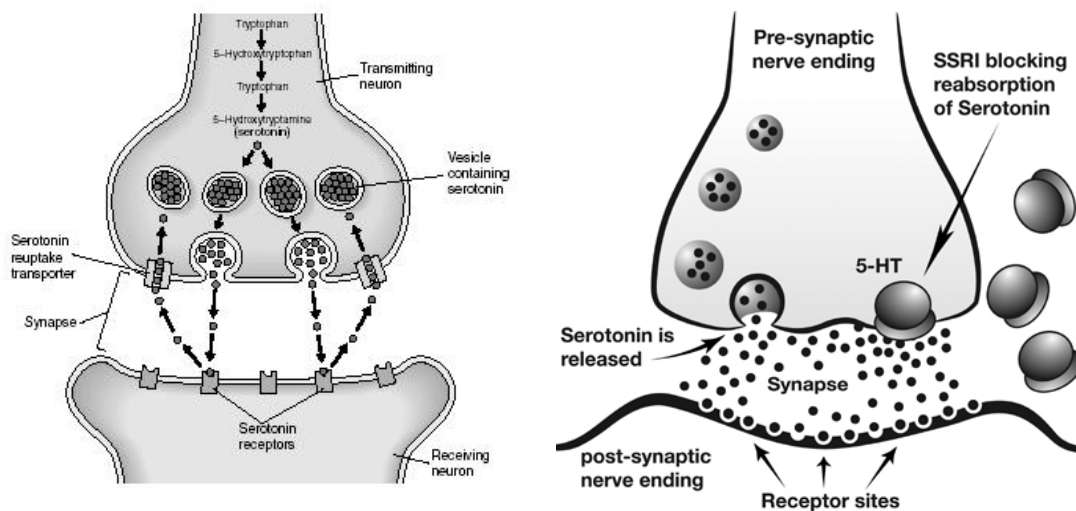
In hoofdstuk 1 zijn een aantal psychische symptomen aan bod gekomen die anorexia typeren. Voorbeelden van deze symptomen zijn angst, depressie, obsessief gedrag, een verstoord zelfbeeld en perfectionisme. Gedragingen als deze worden gevormd in de limbische en cognitive circuits en moduleren neuronale processen, die gerelateerd zijn aan honger, emotionele en cognitive processen. De twee neurocircuits die beschreven zijn, verklaren gedeeltelijk het gedrag in anorexia personen. Het limbische (ventrale)

circuit (amygdala, insula, striatum, en de regionen van de anterior cingulate cortex en de orbitofrontale cortex) lijkt verantwoordelijk te zijn voor de emotionele kant. Het cognitieve (dorsale) neurocircuit (parietale cortex, prefrontale cortex, hippocampus) lijkt verantwoordelijk te zijn voor selectieve aandacht en planning. Meer over de verschillende hersengebieden en de functie van serotonine bij de ontwikkeling van symptomen is te vinden onder 2.3 "pathologie serotonine anorexia nervosa" (reviewed in Kaye et al 2009).

## 2.2 Serotonine receptoren en werking van antidepressiva

In voorgaande zijn al een aantal 5-HT receptoren naar voren gekomen. Er zijn echter veel meer. Het serotonine systeem blijkt uit meer dan 14 verschillende receptoren te bestaan. Het is alleen niet mogelijk om aan al deze receptoren, *in vivo*, metingen te doen. Een aantal receptoren waar wel onderzoek naar is gedaan, zijn de 5-HT<sub>1A-1B</sub>-receptoren, 5-HT<sub>1D-1F</sub>-receptoren, 5-HT<sub>2A-2C</sub>-receptoren en 5-HT<sub>3</sub>-receptoren. De 5-HT<sub>1B</sub>-receptoren en de 5-HT<sub>1D</sub>-receptoren zijn presynaptische autoreceptoren. Terwijl de 5-HT<sub>1A</sub>- en 5-HT<sub>2A</sub>-receptoren dienen als postsynaptische receptoren. Echter de 5-HT<sub>1A</sub>-receptor kan ook dienen als autoreceptor op de cellichamen en op de dendrieten in de Raphe nuclei. De groep postsynaptische receptoren is met name te vinden in de frontale cortex en andere corticale gebieden (Reviewed in Kaye et al 2009). Zie figuur 2.

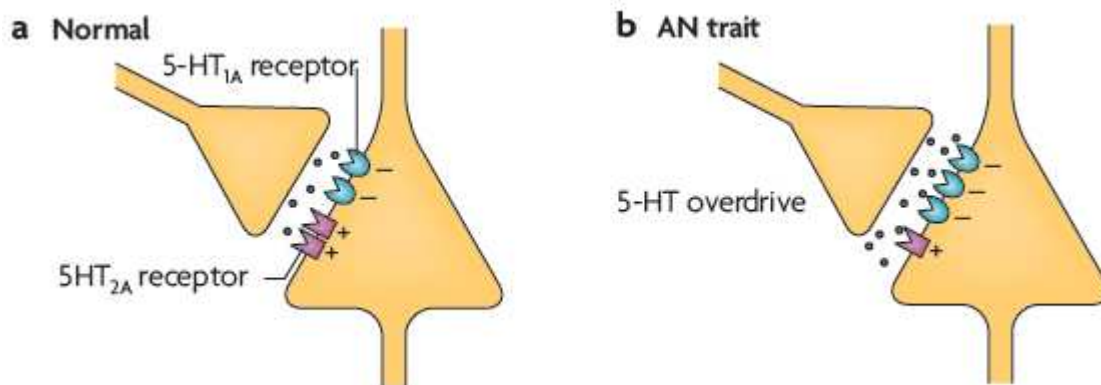
Een stof in antidepressiva (Fluoxetine) blijkt werkzaam te zijn op de serotonine receptoren. In eerste instantie wordt Fluoxetine gebruikt voor de behandeling van depressies, vormen van angststoornissen en obsessive compulsive disorders. Echter, zoals in de inleiding al vermeld staat, blijken antidepressiva ook werkzaam te zijn bij anorexia patiënten, die hersteld zijn van de ziekte.



Figuur 2: Serotonerge neuron (links), selective serotonin receptor blockers (rechts)

Fluoxetine werkt op de pre-synaptische serotonerge receptoren. De binding van deze stof aan de pre-synaptische receptoren zorgt ervoor dat serotonine niet heropgenomen kan worden door de presynaptische neuronen, waardoor serotonine in de synapsspleet achterblijft. De serotonine kan alleen nog maar binden aan postsynaptische receptoren (5-HT<sub>1A</sub>- en 2A -receptoren) die een signaal-transductie in gang zet. Echter, niet alle antidepressiva kunnen gebruikt worden voor de behandeling van AN, alleen de selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) (reviewed in Kaye et al 1998). Tollefson et al 1995 ontdekte dat deze SSRIs afhankelijk zijn van afgifte van 5-HT, voordat deze geneesmiddelen werkzaam zijn. Indien de afgifte van 5-HT van de presynaptische

neuronen minimaal is en het netto 5-HT in de synapspleet te verwaarlozen is, vindt er geen klinische response plaats in aanwezigheid van SSRIs.



Figuur 3: Postsynaptische receptoren bij gezonde mensen (a.), Postsynaptische receptoren bij AN (b.) (Kaye et al 2009)

### 2.3 Pathologie serotonine Anorexia nervosa

In Hoofdstuk 1 is naar voren gekomen dat serotonine de mogelijke biologische factor is die betrokken is bij de ontwikkeling van anorexia nervosa. Maar welke serotonerge componenten, wijken af bij mensen met anorexia in vergelijking met controle vrouwen.

In een van de eerste studies naar serotonine kwam naar voren dat anorexia-patiënten die ondervoed zijn en ondergewicht hebben, verminderde hoeveelheden 5 hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), een metaboliet van 5-HT, bezitten in het cerebrospinale vloeistof van de hersenen (CSF). Na herstel van anorexia blijft deze metaboliet verhoogd (Stanley et al 1985). Ook bleken deze personen vergrote ventrikels en verbrede sulci te hebben (reviewed in Barbarich 2003). In de loop der jaren is er meer onderzoek gedaan naar genetische componenten die mogelijk anorexia veroorzaken. Hierover meer onder de betreffende paragraaf.

#### 2.3.1 Molecular genetic studies

Uit onderzoek van Klump et al 2005 is gebleken dat genen een belangrijke rol spelen bij de etiologie van anorexia nervosa. Zo is gebleken dat het 5-HT<sub>2A</sub>-receptor gen, het gen voor de 5-HT transporter en het gen voor de 5-HT<sub>2C</sub>-receptor een associatie hebben met de ontwikkeling van anorexia nervosa (Klump et al 2005). Daarnaast blijkt dat er bij de promotor regio van het 5HT transpore gen (5-HTTLPR) een verhoogde frequentie van het korte allel aanwezig is bij patiënten met AN. Het korte allel, welke zorgt voor de productie van een afgenomen transcriptie efficiëntie van de 5-HT transporter promotor, zorgt voor een afname in serotonine heropname (reviewed in Kaye 2005).

Onderzoek van Ostlund et al 2003 laat zien dat oestrogeen een co-stimulator is voor de gentranscriptie van serotonine. Met name de expressie van mRNA voor de 5-HT<sub>2A</sub>-receptoren wordt door oestrogeen gemedieerd (Ostlund et al 2003). Deze bevindingen suggereren dat de interactie tussen serotonine en oestrogeen de genetische gevoeligheid voor AN, mag beïnvloeden, al is het mechanisme niet bekend.

#### 2.3.2 Brain imaging studies

Het bestuderen van de complexiteit van serotonine door het meten van 5-HIAA in het CSF, zoals Kaye 1988 deed, is erg oppervlakkig. Tegenwoordig zijn er veel betere instrumenten beschikbaar om de complexe neuronale functie en het gedrag te karakteriseren. De opkomst van de Single Photon Emission Computered Tomografie (SPECT) en de Positron Emission Tomography (PET) met selectieve neurotransmitter

radioliganden, hebben nieuwe inzichten gegeven in de regionale binding en specificiteit van de 5-HT neurotransmissie in mensen en de betrokkenheid van hun gedrag (reviewed in Barbarich 2003). Uit onderzoek met deze instrumenten is verschil in receptor en transporter activiteit naar voren gekomen, tussen gezonde mensen en anorexia patiënten.

#### 2.3.2.1 Receptoren

Uit brain-imaging studies is gebleken dat de binding potentiaal van receptoren veranderd is in AN-personen ten opzichte van controle groepen. In zieke, of personen hersteld van AN, blijken een postsynaptische 5-HT<sub>1a</sub> en 5-HT<sub>2a</sub> receptoren respectievelijk een verhoogde en verlaagde receptor activiteit te hebben. In verschillende gebieden. In figuurnummer 3 is aangegeven hoe de receptor binding is bij anorexia patiënten ten opzichte van gezonde patiënten.

Het verschil in receptor binding potentiaal is uitgebreid onderzocht door Frank et al. Hij en zijn collega's hebben onderzoek gedaan naar de brain imaging studies van serotonine door verschillende onderzoeksgroepen. In tabel 3 is het resultaat te zien van zijn bevindingen. Opmerkelijk is dat in deze tabel dezelfde receptoren (en transporter) naar voren komen die ook besproken werden in de genetisch moleculaire studie van Klump et al 2005. Hieronder wordt in detail aandacht geschonken aan de 5-HT<sub>1a</sub>, de 5-HT<sub>2a</sub> en de 5-HT transporter geschonken, omdat deze betrokken zijn bij AN.

##### 2.3.2.1.1 5-HT<sub>1a</sub>-receptor

De 5-HT<sub>1a</sub>-receptor activiteit is onderzocht bij vrouwen, die hersteld waren van AN en bij gezonde vrouwen (Young et al 1981). Uit deze studie bleek dat individuen die hersteld waren van het bulimic type AN, 30-60% hogere activiteit hadden van de 5-HT<sub>1a</sub>-receptor in de raphe nucleus (pre-synaptic 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors) en in de corticale- limbischstratiale gebieden (postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors) dan de controle vrouwen. Bovendien was er in deze groep een positieve correlatie tussen de 5-HT<sub>1A</sub> postsynaptic receptor binding in vele corticale gebieden en symptomen als angst en harm avoidance. Ook farmacologische en knock out studies betrekken de 5-HT<sub>1a</sub>-receptor bij angst (Anderson et al 1990). Echter, studies bij restricted type AN patiënten lieten geen significante verschillen zien in 5-HT<sub>1a</sub>-receptor activiteit.

Postsynaptische 5-HT<sub>1A</sub> receptoren (reviewed in kaye 2008) blijken een "neven-effect" te hebben met andere neuronale systemen, zoals noradrenaline, glutamaat en GABA. Verhoogde 5-HT<sub>1a</sub> activiteit in AN zorgt voor een verandering in balans tussen deze neuronale systemen.

##### 2.3.2.1.2 5-HT<sub>2a</sub>-receptor

Een van de meest onderzochte receptoren is de 5-HT<sub>2A</sub> receptor. Dit receptor type is betrokken bij de regulatie van voedsel, stemmingen en angst. Ook functioneert het bij antidepressie (Barnes et al 1999). Er zijn 3 studies die een afname in receptor binding laten zien in zieke AN vrouwen en vrouwen die hersteld zijn van de ziekte.

Zieke patiënten laten een afname in receptor binding zien in een aantal del van de cortex, zie tabel nummer 3 (Audenaert et al 2003). Vrouwen die hersteld zijn van het restricting type AN, hebben een sterk verminderde binding van receptoren in de mesiale temporale- en parietale corticale gebieden als in de cingulate cortex. Uit andere studies is gebleken dat vrouwen die hersteld zijn van het binge/purged type AN, een afname in 5-HT<sub>2a</sub> receptor type in de linker subgenuale, cingulate, linker parietale en rechter occipitale cortex (Bailer et al 2004). In die studie, bleek de 5-HT<sub>2a</sub> receptor een positieve relatie te hebben met harm avoidance en een negatieve relatie met de drive om dun te zijn.

<b>Tabel 3   Binding potentiaal van 5-HT receptoren in verschillende hersengebieden</b>										
Auteur	Imaging techniek	Ziek	Hersteld	N	Frontal cortex	Cingulate Cortex	Mesial temporal cortex	Parietal cortex	Basal ganglia	Midbarin raphe
Frank et al.	PET 5-HT <sub>2a</sub>		AN	16	nl	↓	↓	nl		
Audenaert et al.	SPECT 5-HT <sub>2a</sub>	AN		15	↓		nl			
Bailer et al.	PET 5-HT <sub>2a</sub>		AN-BN	10	nl	↓	↓	↓		
Bailer et al.	PET 5-HT <sub>1a</sub>		AN	13	nl	nl	nl	nl		
Bailer et al.	PET 5-HT <sub>1a</sub>		AN-BN	12	↑	↑	↑	↑		
Bailer et al.	PET 5-HTT		AN-BN	5			↓		↓	↓

Tabel 3: Binding potentiaal van 5-HT receptoren in verschillende hersengebieden bij AN (Frank et al 2005).

#### 2.3.2.1.3 Combinatie van de 5-HT<sub>1a</sub> en de 5-HT<sub>2a</sub> receptoren.

Naast de stimulatie van de intracellulaire cascade, hebben 5-HT<sub>1A</sub> receptoren ook een interactie met andere 5-HT receptoren zoals de 5-HT<sub>2A</sub> receptor. Er is een omgekeerde verwantschap tussen de post-synaptische 5-HT<sub>1A</sub> receptoren en de 5-HT<sub>2A</sub> receptor activiteit in AN gevonden. 5-HT<sub>1A</sub> post-synaptic receptoren mediëren hersengebieden door 5-HT over te brengen naar 5-HT<sub>2A</sub> receptoren. In de literatuur blijkt dat verhoogde 5-HT<sub>1A</sub> en afgenomen 5-HT<sub>2A</sub> post-synaptische receptor activiteit in AN zorgt voor een toegenomen activiteit van noradrenergic neuron (reviewed in Kaye 2008).

#### 2.3.2.2 5-HT transporter

Onderzoek naar de 5-HT transporter heeft uitgewezen dat alleen herstellende AN patiënten een significante afname hebben in 5-HT transporter activiteit in de dorsale raphe nucleus en de temporale cortex (reviewed in Kaye 2008).

## 2.6 samenvatting

Uit dit hoofdstuk blijkt dat serotonine een rol speelt bij de ontwikkeling van anorexia nervosa. Uit moleculaire en brain imaging studies blijken de 5-HT<sub>1a</sub> receptor, de 5-HT<sub>2a</sub> receptor en de 5-HT transporter veranderd te zijn ten op zichte van controle groepen. Op grond van deze gegevens zou dus gezegd kunnen worden dat de grondslag van anorexia nervosa te danken is aan verschil in de receptor binding potentiaal. Maar voordat dat zeker gesteld kan worden, moet er eerst bekend zijn wat voor veranderingen er optreden bij mensen en dieren die, respectievelijk, diëten en voedsel restrictie hebben. Hierover meer in hoofdstuk 3.



## Hoofdstuk 3 | Symptomen en serotonine bij Non-anorectics

Het vorige hoofdstuk doet geloven dat serotonine de oorzaak is voor de ontwikkeling van anorexia nervosa. Echter, de grondslag van psychische problemen hoeft niet te liggen aan een verandering van serotonine gehalte. Uit de Minnesota Starvation studie is gebleken dat psychische symptomen ook het gevolg kunnen zijn van uithongering. Daarnaast is het belangrijk om te weten dat voor de synthese van serotonine een belangrijk eiwit nodig is. Het eiwit tryptofaan. Afwezigheid van tryptofaan in de voeding kan zorgen voor afname in de synthese van serotonine. Hierover meer in dit hoofdstuk. Ook op de vraag of serotonine gehalten en receptoren veranderen bij normaal diëten wordt een antwoord gegeven.

### ***3.1 Psychologische veranderingen ten gevolge van uithongering.***

De Minnesota Starvation studie is gedaan door Keyes en zijn collega's. In deze studie is er gekeken naar de effecten van semistarvation bij zesendertig, psychische en fysische gezonde mannen (reviewed in Leah et al 2005). Dit om te onderzoeken wat de effecten zijn van voedseldeprivatie op het cognitieve en sociale functioneren bij hen die anorexia nervosa hebben (reviewed in Leah et al 2005). Voordat de periode van voedseldeprivatie werd ingezet, kregen de mannen 3 maanden lang, voedsel dat ongeveer 3200 kcal per dag bevatte. Gedurende deze periode werden de gezonde mannen geobserveerd en werden de resultaten als baselinecondities gebruikt. De standaardperiode werd gevolgd door een semistarvation periode, waarin de mannen per dag 50 % van de normale hoeveelheid calorieën kregen. Ze kregen voedsel als, aardappelen, rapen, donker brood, macaroni en koolrapen. In de laatste 3 maanden van het experiment vond de rehabilitatie van voedsel plaats. Naast de restrictie in voedsel, werd er ook van de mannen verwacht dat ze per week 35.4 kilometer gingen wandelen en 3009 kcal verbruikten (reviewed in Leah et al 2005).

#### *3.1.1 Symptomen*

Gedurende de 6 maanden van semistarvation, verloren de mannen ongeveer 25 procent van hun originele lichaamsgewicht. Dit verlies in lichaamsgewicht zorgde ervoor dat de vrijwilligers verstoorde symptomen lieten zien. Symptomen als preoccupatie met voedsel en eten, een verzwakte cognitieve houding, onvoorspelbare stemmingen, rituelen met eten en fysiologische veranderingen als afname in lichaamstemperatuur. De vrijwilligers begonnen op een gegeven moment te verzamelen, zowel voedsel als andere objecten. Waarom mannen dit deden was een raadsel. Ook zelf konden ze niet uitleggen, waarom ze spullen verzamelden die ze niet nodig hadden. Aan het begin van het experiment hielden de mannen van gezelschap, ze deden mee aan culturele activiteiten, speelden muziek en deden mee aan drama producties. Echter, het gedrag veranderende dramatisch gedurende de semistarvation periode, de mannen waren verlegen en trokken zich terug. Ook nam de "sex drive" af. Hieronder is een overzicht met de symptomen die de mannen ontwikkelden gedurende de semistarvation periode (tabel 3) (reviewed in Leah et al 2005).

#### *3.1.2 Symptomen: anorexia nervosa vs. minnesota starvation studie.*

De obsessie met voedsel en gewichtsafname en de dwangmatige rituelen die mensen met anorexia nervosa ontwikkelen, suggereren dat AN mogelijk het gevolg is van een obsessive-compulsive disorder (OCD). Echter, het feit dat de obsessies en de dwangmatigheden ook voorkwamen bij de mannen uit de Minnesota studie, geen van hen had voor aanvang van het experiment deze symptomen, tonen aan dat de obsessies en dwangmatigheden effecten zijn van eetstoornissen en niet de oorzaak. Daarnaast toont Kaye et al 2004 aan dat in een groep van 94 AN-patiënten, 7 patiënten een OCD hadden voordat ze anorexia kregen. Zou OCD de oorzaak zijn van AN, dan hadden alle 94 AN-patiënten een OCD moeten hebben voor het ontstaan van anorexia nervosa.

**Tabel 4 | Ontwikkeling van symptomen in het Minnesota experiment:**

Psychische symptomen	Fysiologische symptomen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Obsessie met voedsel</li><li>• Afname spontaniteit/introvert</li><li>• Dwangmatige obsessies</li><li>• Angstig</li><li>• Geïrriteerd/stemmingswisselingen</li><li>• Perfectionisme</li><li>• Verlangend</li><li>• Motivatieproblemen</li><li>• Afname "sex drive"</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Droge huid + weinig haargroei op huid</li><li>• Afname lichaamstemperatuur</li><li>• Afname van de spier tonus</li><li>• Oorsuizingen</li><li>• Coördinatiestoornissen.</li><li>• Gezwollen enkels, armen, gezichten</li><li>• Anemie</li><li>• Lage bloeddruk</li><li>• Concentratie problemen</li><li>• Zwak, moe, uitgeput, weinig energie</li><li>• Duizelig</li><li>• Ingevallen gezichten, ribben zichtbaar</li></ul>

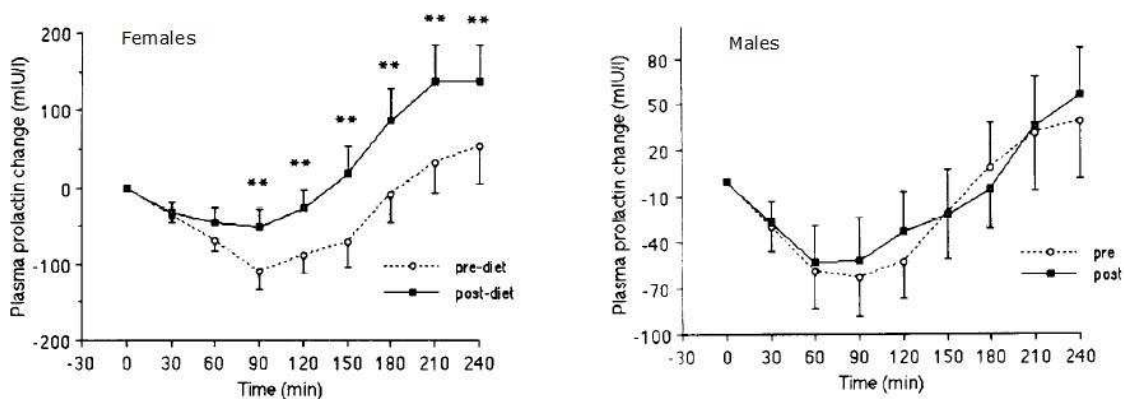
Tabel 4: Ontwikkeling van symptomen in het Minnesota experiment (reviewed in Leah et al 2005)

Anorexia patiënten en de mannen uit de Minnesota studie laten beide symptomen zien van stemmingswisselingen, depressies en slapeloos. Ook het verlies van haar is in beide gevallen te zien. Zoals aangegeven in hoofdstuk 1 is AN een ziekte met een hoog sterftcijfer. De zelfmoord bij anorexia-patiënten is zelfs hoger in vergelijking met de rest van de bevolking (Pompili et al 2004). Niemand van de vrijwilligers uit de semistarvation studie had suïcidale neigingen, wel één die 3 van zijn vingers eraf sneed. Hij gaf toe dat hij nog nooit zo depressief was geweest. Hij dacht door op deze manier te handelen, van de ellende af te kunnen komen.

Ook eetbuien en langzaam eten zijn symptomen van anorexia nervosa. AN-Patiënten treuzelen om een maaltijd naar binnen te krijgen. Eenzelfde kwam voor bij de vrijwilligers in de Minnesota studie. In de laatste periode van 3 maand waarbij ze zoveel mochten eten als ze wilden, deden de mannen 2 uur over een maaltijd, welke normaal binnen een paar minuten verorberd zou kunnen zijn.

### 3.2 Fysiologische veranderingen ten gevolg van diëten.

Naast de psychologische veranderingen in de starvation studie, zijn er ook fysiologische veranderingen bij mensen en dieren die voedsel restrictie (dieet) ondergaan. In dit kopje wordt daar verder op ingegaan. Ook wordt er aandacht geschonken aan de verminderde synthese van serotonine, door een afname van tryptofaan (TRP) in het voedsel.



Figur 4: Prolactine gehalte pre- en post diëten Vrouw (links) Man (rechts) (Walsh et al 1995)

### 3.2.1 Fysiologische veranderingen bij mensen

In het onderzoek van Walsh et al 1995 zijn gezonde vrijwilligers, 3 week, op een calorie-arm dieet gezet. Uit deze studie is gebleken dat vrouwen een significant lager plasma prolactine gehalte hebben wat gerelateerd is aan een lager plasma- en vrij tryptofaan. Dit in tegenstelling tot de concentraties bij de mannen, die eenzelfde dieet hebben gehad. Een afname in plasma- en vrij tryptofaan zorgt voor een afname in 5-HT synthese in de hersenen.

Walsh et al 1995 hebben dus indirect aangetoond, dat diëten bij vrouwen zorgt voor afname van de serotonine synthese. Zie figuur 4.

**Tabel 5 | Verandering van tryptofaan concentraties bij vrouwen na calorie restrictie:**

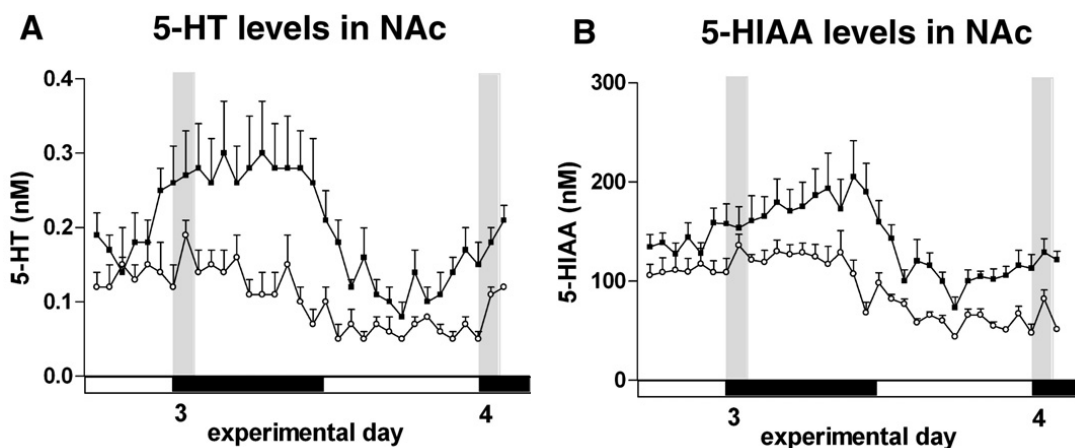
Studie	N (♀)	Baseline totaal TRP $\mu\text{mol/l}$	% Afname na het volgen van een dieet		
			TRP	$\Sigma\text{BNAA}$	TRP: $\Sigma\text{BNAA}$
Anderson et al 1990	9	62.8 $\pm$ 7.6	21.8*	2.5	17
Goodwin et al 1990	8	49.8 $\pm$ 11.8	18.5*	2.3	17.1
Walsh et al 1995	12	59.0	23.1*	-	-
Wolfe et al 1997	15	49.5 $\pm$ 10.4	14.3*	2.8	11.6*

Tabel 5: Tryptofaan na diëten bij vrouwen (Wolfe et al 1997)

Wolfe et al. 1997 laat ook in haar experiment zien dat er een afname van plasma TRP is bij gezonde vrouwen die diëten. Eveneens als de ratio TRP:BCAAs Zie tabel 2. Deze ratio houdt in dat TRP concurreert met andere grotere aminozuren die branched chain amino acid (BCAA) worden genoemd (reviewed in Wolfe et al 1997). Verhoging van de koolhydraat consumptie zorgt voor verhoging van de ratio TRP:BCAA waardoor insuline afgifte gestimuleerd wordt en zorgt voor absorptie van grote aminozuren in spierweefsel (reviewed in Wolfe et al 1997). De restrictie van koolhydraten tengevolge van diëten zorgt voor een significante afname van plasma TRP in gezonde vrouwen, wat resulteert in een afname van de plasma TRP:BCAA ratio. In de literatuur is bekend dat afname van de TRP:BCAA ratio, een afname in de beschikbaarheid van TRP in de hersenen veroorzaakt. Met als gevolg, een afname van de serotonine synthese en down-regulatie van de 5-HT transporters in de hersenen (reviewed in Kaye 2008). In tabel 2 zijn nog twee andere studies te zien die de afname van TRP bij vrouwen, tengevolge van diëten, bevestigt.

### 3.2.2 Fysiologische veranderingen bij ratten

Studies bij dieren hebben, net als bij mensen, laten zien dat 5-HT een onderdrukkend effect heeft op de voedselinname (Simansky, 1996).



Figuur 5: 5-HT (a) en 5-HIAA (b) levels in de nucleus accumbens (Verhagen et al 2005)

Ratten reduceren voedselinname wanneer zij behandeld zijn met selectieve serotonerge receptor blokkers (reviewed in Verhagen et al 2005). In de studie van Verhagen et al 2009 komt naar voren dat er een afname is in afgifte van 5-HT en 5-HIAA in de nucleus accumbens bij ratten, na uithongering en hyperactiviteit. Verhagen en collega's hebben voor dit experiment een anorexia based diermodel gebruikt om de werkelijkheid na te bootsen. Echter de dieren die voor deze studie gebruikt zijn, hadden geen psychische problemen, zoals dat bij mensen wel het geval is of kan zijn.

De onderzoekers hebben alleen metingen gedaan in deze regio, omdat deze regio betrokken is bij de anticipatie van voedsel (Mendoza et al 2005). Een belangrijk component bij de ontwikkeling van anorexia. Deze lage concentraties aan serotonine kunnen het resultaat zijn van een verminderde inname van het aminozuur tryptofaan, een precursor voor 5-HT. In deze studie wordt niet uitgesloten dat 5-HT levels in andere hersengebieden een rol spelen bij anorectisch gedrag.

### 3.4 Synthese van serotonine

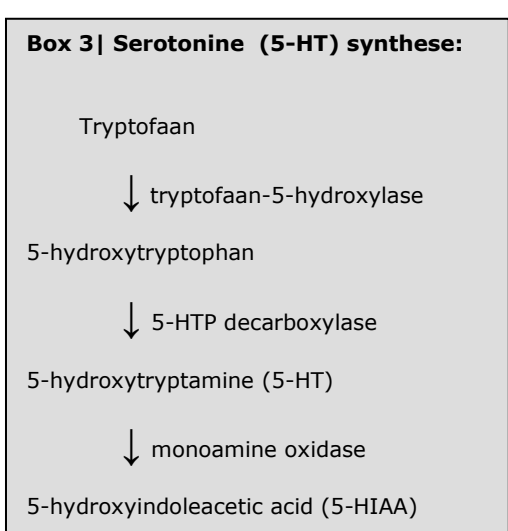
In het voorgaande stukje is kort de tryptofaan aan bod gekomen. Tryptofaan (L-tryptofaan, TRP) is een belangrijke factor in de synthese van serotonine. Dit aminozuur dient als precursor voor serotonine (Fernstrom et al 1971) en wordt verkregen uit het voedsel, waarna het kan worden opgenomen in de hersenen (reviewed in Barbarich 2003).

Een in vitro studie heeft laten zien dat tryptofaan-5-hydroxylase, het enzym dat een hydroxyl-groep toevoegt aan tryptofaan, nodig is voor de omzetting van TRP naar 5-hydroxytryptophan (5-HTP). Dit enzym is niet verzadigd bij normale concentraties TRP. Een toename in TRP is nodig om de synthetische pathway aan te zetten, zodat er serotonine geproduceerd kan worden (Goodwin et al 1973).

Echter, het transport van tryptofaan naar de hersenen is niet eenvoudig. Er zijn 2 mogelijkheden die ervoor kunnen zorgen dat er geen serotonine synthese kan plaatsvinden. Eén daarvan is door het drinken van grote aminozuren en een gebrek aan TRP. De grote aminozuren zorgen voor de inductie van de eiwitsynthese waardoor veel TRP uit het plasma wordt verbruikt en dus niet naar de hersenen kan worden afgevoerd. Daarnaast blijkt dat de grote aminozuren (LNAAs) met plasma TRP concurreren, om via hetzelfde transport de hersenen binnen te komen (reviewed in Van der Does 2001).

Ook het eten van een dieet met veel koolhydraten, zorgt voor toenemende verandering in vrij TRP zoals vermeld staat onder de paragraaf "fysiologische veranderingen bij mensen". Door een verhoogde koolhydraat inname, neemt de ratio TRP:BCAAs toe, waardoor de insuline afgifte gestimuleerd wordt. Door deze stimulatie worden BCAAs opgenomen in het spierweefsel (reviewed in Wolfe et al 1997). De opgenomen BCAAs kunnen niet meer concurreren met vrij TRP, waardoor de weg vrij is voor dit aminozuur. TRP t kan in de hersenen worden opgenomen.

Na de omzetting van TRP naar 5-HTP, zorgt het enzym 5-HTP decarboxylase ervoor dat er een carboxyl groep verwijderd wordt, wat resulteert in 5-hydroxytryptamine (5-HT of serotonine). Uiteindelijk zorgt monoamine oxidase voor de omzetting van 5-hydroxytryptamine naar een metaboliet, dat 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) wordt genoemd (reviewed in Barbarich 2003). Het innemen van TRP kan



dus uiteindelijk, na een aantal metabole stappen, gemeten worden als 5-HIAA in het cerebrospinale vloeistof van mensen en dieren.

### ***3.5 Samenvatting.***

In hoofdstuk 2 leek het nog dat serotonine de oorzaak was voor de ontwikkeling van anorexia nervosa. Uit dit hoofdstuk blijkt het tegendeel. De serotonine functie blijkt ook een gevolg te kunnen zijn van diëten of voedselrestrictie. Dit is aangetoond bij mensen en dieren. Ook koolhydraten, grote aminozuren en TRP blijken essentieel te zijn in voedsel voor de serotonine concentratie in de hersenen.

## Discussie

Na deze literatuur studie kunnen een aantal conclusies getrokken worden 1) Anorexia nervosa omvat een tal van psychologische en fysiologische symptomen die de ziekte erg complex maken. 2) Verandering in serotonine functie is gelinked aan symptomen bij anorexia nervosa. 3) Psychische symptomen zijn niet de hoofdoorzaak voor anorexia nervosa. 4) De serotonine veranderingen zijn het gevolg van uithongering.

Anorexia nervosa is een complexe ziekte, waarin vele factoren een rol spelen. In het eerste hoofdstuk komt naar voren dat naast biologische factoren, ook psychische en socio-culturele factoren van groot belang zijn bij de ontwikkeling van deze ziekte. Als het meisje in de case studie geanalyseerd wordt, blijkt dat zij in een omgeving woont met een overheersende vader. Naast deze factor blijkt ook nog een psychologische factor van toepassing op haar. Ze was perfectionistisch, kritisch op haarzelf en een grote doorzetter. Echter de vergelijking met haar zus, welke eenzelfde gedrag vertoont, doet denken naar meer. Waarom ontwikkelt het meisje in de case studie wel anorexia nervosa en haar zus niet? Mijn visie hierop is dat het meisje van de case studie een ander biologisch profiel zou hebben dan haar zus. Aangezien serotonine betrokken is bij vele psychologische stoornissen omtrent anorexia leek mij dit een goede veroorzaker van de ziekte.

Moleculaire genetische studies en brain imaging studies laten zien dat de verandering in serotonine functie daadwerkelijk betrokken is bij anorexia nervosa. Zo laten moleculaire genetische studies zien dat het 5-HT<sub>2a</sub>-receptor gen, het gen voor de 5-HT transporter en het gen voor de 5-HT<sub>2c</sub>-receptor een associatie hebben met de ontwikkeling van anorexia nervosa (Klump et al 2005). Daarnaast blijkt dat er bij de promoter regio van het 5HT transporth gen (5-HTTLPR) een verhoogde frequentie van het korte allel aanwezig is bij patiënten met AN. Het korte allel, welke zorgt voor de productie van een afgenomen transcriptie efficiëntie van de 5-HT transporter promotor, zorgt voor een afname in serotonine heropname (reviewed in Kaye 2005)

De brain imaging studies laten zien dat individuen die hersteld waren van het bulimic type AN, hadden 30-60% hogere activiteit van de 5-HT<sub>1a</sub>-receptor in de raphe nucleus (pre-synaptic 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors) en in de corticale- limbische gebieden (postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors) dan de controle vrouwen. In tegenstelling tot het restricted type AN patiënten, die geen significante verschillen vertonen in 5-HT<sub>1a</sub>-receptor activiteit.

Er is een afname in 5-HT<sub>2a</sub> receptor type te zien bij het binge/purged type AN, net als bij de vrouwen die hersteld zijn van het restricting type AN. Onderzoek naar de 5-HT transporter heeft uitgewezen dat alleen herstellende AN patiënten een significante afname hebben in 5-HT transporter activiteit in de dorsale raphe nucleus en de temporale cortex (reviewed in Kaye 2008).

Daarnaast is er onderzoek gedaan naar psychologische symptomen ten gevolge van uithongering. Hieruit blijkt dat depressies, angst en obsessies niet per direct de oorzaak hoeft te zijn. De Minnesota starvation studie is een voorbeeld hiervoor. De mannen uit deze studie waren voorafgaand aan het onderzoek gezond. Aan het eind van de Starvation periode voelden ze zich depressief en konden bijna niet eten. In tabel 6 zijn de symptomen van anorexia nervosa vergeleken met de symptomen uit de Minnesota starvation studie. De mannen in de Minnesota studie hadden in tegenstelling tot anorexia personen geen verstoord zelfbeeld. Echter, ze hadden wel een afname in energie. Anorexia patiënten hebben hier geen last van zij zijn zelfs hyperactief.

Uit onderzoek naar ratten en mensen die een dieet volgen, blijkt dat er serotonine veranderingen optreden. Dit is een omslag in gedachte. Onderzoek van Van der Does et al 2001 toont aan dat verminderde tryptofaan inname zorgt voor een verminderde serotonine synthese, wat zorgt voor een verminderde signaal transductie.

<b>Tabel 6   Ontwikkeling van symptomen in het minnesota experiment:</b>		
Symptomen	Anorexia nervosa	Minnesota studie
• Obsessie met voedsel	x	x
• Afname spontaniteit/introvert	x	x
• Dwangmatige obsessies	x	x
• Angstig	x	x
• Verstoord zelfbeeld	x	x
• Geïrriteerd/stemmingswisselingen	x	x
• Perfectionisme	x	x
• Verlangend	x	x
• motivatieproblemen	x	x
• Afname "sex drive"	x	x
• Droge huid + weinig haargroei op huid	x	x
• Afname lichaamstemperatuur	x	x
• Afname van de spier tonus	x	x
• oorsuizingen	x	x
• Coördinatiestoornissen.	x	x
• Gezwollen enkels, armen, gezichten	x	x
• Anemie	x	x
• Lage bloeddruk	x	x
• Concentratie problemen	x	x
• Zwak, moe, uitgeput, weinig energie	x	x
• Duizelig	x	x
• Ingevallen gezichten, ribben zichtbaar	x	x

*Tabel 6: Verschil in psychologische symptomen anorexia nervosa vs. Minnesota studie*

Uit voorstaande kunnen we dus afleiden dat serotonine dus een gevolg is van uithongering. In hoeverre dit van invloed is op de oorzaak, zou verder onderzoek naar gedaan moeten worden. Uit dit onderzoek zou best de conclusie getrokken kunnen worden dat serotonine oorzaak en gevolg van anorexia nervosa. En dat dit ook de neergaande spiraal is waarin anorexia patiënten zich bevinden. Graag zou ik eens aan zo'n onderzoek deel willen nemen.

## **Nawoord**

Tot slot wil ik nog Prof. Dr. A. Scheurink dank zeggen voor zijn geduld en ondersteuning die ik heb gekregen bij het opstellen van deze scriptie. Ik ben blij met de keuze van dit onderwerp, anorexia nervosa, omdat het heel actueel op TV en media is en in mijn nabijheid voorkomt. Mijn inzichten in deze eetstoornis, zijn erg verbreed. Dank daarvoor.



## Referenties:

- Attia, E., C. Haiman, B. T. Walsh, and S. R. Flater. 1998. Does fluoxetine augment the inpatient treatment of anorexia nervosa? *The American Journal of Psychiatry* 155 (4) (Apr): 548-51.
- Attia, E., and B. T. Walsh. 2007. Anorexia nervosa. *The American Journal of Psychiatry* 164 (12) (Dec): 1805,10; quiz 1922.
- Audenaert, K., K. Van Laere, F. Dumont, M. Vervaet, I. Goethals, G. Slegers, J. Mertens, C. van Heeringen, and R. A. Dierckx. 2003. Decreased 5-HT<sub>2a</sub> receptor binding in patients with anorexia nervosa. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 44 (2) (Feb): 163-9.
- Bailer, U. F., J. C. Price, C. C. Meltzer, C. A. Mathis, G. K. Frank, L. Weissfeld, C. W. McConaha, et al. 2004. Altered 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding after recovery from bulimia-type anorexia nervosa: Relationships to harm avoidance and drive for thinness. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 29 (6) (Jun): 1143-55.
- Barbarich, N. C., W. H. Kaye, and D. Jimerson. 2003. Neurotransmitter and imaging studies in anorexia nervosa: New targets for treatment. *Current Drug Targets.CNS and Neurological Disorders* 2 (1) (Feb): 61-72.
- Barnes, N. M., and T. Sharp. 1999. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 38 (8) (Aug): 1083-152.
- Bergh, C., and P. Sodersten. 1998. Anorexia nervosa: Rediscovery of a disorder. *Lancet* 351 (9113) (May 9): 1427-9.
- Biederman, J., D. B. Herzog, T. M. Rivinus, G. P. Harper, R. A. Ferber, J. F. Rosenbaum, J. S. Harmatz, R. Tondorf, P. J. Orsulak, and J. J. Schildkraut. 1985. Amitriptyline in the treatment of anorexia nervosa: A double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 5 (1) (Feb): 10-6.
- Eckert, E. D., K. A. Halmi, P. Marchi, W. Grove, and R. Crosby. 1995. Ten-year follow-up of anorexia nervosa: Clinical course and outcome. *Psychological Medicine* 25 (1) (Jan): 143-56.
- Fairburn, C. G., and P. J. Harrison. 2003. Eating disorders. *Lancet* 361 (9355) (Feb 1): 407-16.
- Fernstrom, J. D., and R. J. Wurtman. 1971. Brain serotonin content: Physiological dependence on plasma tryptophan levels. *Science (New York, N.Y.)* 173 (992) (Jul 9): 149-52.
- Frank, G. K., and W. H. Kaye. 2005. Positron emission tomography studies in eating disorders: Multireceptor brain imaging, correlates with behavior and implications for pharmacotherapy. *Nuclear Medicine and Biology* 32 (7) (Oct): 755-61.
- Garfinkel, P. E., E. Lin, P. Goering, C. Spegg, D. Goldbloom, S. Kennedy, A. S. Kaplan, and D. B. Woodside. 1996. Should amenorrhoea be necessary for the diagnosis of anorexia nervosa? evidence from a canadian community sample. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science* 168 (4) (Apr): 500-6.
- Goodwin, F. K., R. M. Post, D. L. Dunner, and E. K. Gordon. 1973. Cerebrospinal fluid amine metabolites in affective illness: The probenecid technique. *The American Journal of Psychiatry* 130 (1) (Jan): 73-9.

- Goodwin, G. M., P. J. Cowen, C. G. Fairburn, M. Parry-Billings, P. C. Calder, and E. A. Newsholme. 1990. Plasma concentrations of tryptophan and dieting. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 300 (6738) (Jun 9): 1499-500.
- Gross, H. A., M. H. Ebert, V. B. Faden, S. C. Goldberg, L. E. Nee, and W. H. Kaye. 1981. A double-blind controlled trial of lithium carbonate primary anorexia nervosa. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1 (6) (Nov): 376-81.
- Hoek, H. W., A. I. Bartelds, J. J. Bosveld, Y. van der Graaf, V. E. Limpens, M. Maiwald, and C. J. Spaaij. 1995. Impact of urbanization on detection rates of eating disorders. *The American Journal of Psychiatry* 152 (9) (Sep): 1272-8.
- Hoek, H. W., and D. van Hoeken. 2003. Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *The International Journal of Eating Disorders* 34 (4) (Dec): 383-96.
- Kaye, W. 2008. Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiology & Behavior* 94 (1) (Apr 22): 121-35.
- Kaye, W., K. Gendall, and M. Strober. 1998. Serotonin neuronal function and selective serotonin reuptake inhibitor treatment in anorexia and bulimia nervosa. *Biological Psychiatry* 44 (9) (Nov 1): 825-38.
- Kaye, W. H., C. M. Bulik, L. Thornton, N. Barbarich, and K. Masters. 2004. Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *The American Journal of Psychiatry* 161 (12) (Dec): 2215-21.
- Kaye, W. H., G. K. Frank, U. F. Bailer, and S. E. Henry. 2005. Neurobiology of anorexia nervosa: Clinical implications of alterations of the function of serotonin and other neuronal systems. *The International Journal of Eating Disorders* 37 Suppl : S15,9; discussion S20-1.
- Kaye, W. H., G. K. Frank, U. F. Bailer, S. E. Henry, C. C. Meltzer, J. C. Price, C. A. Mathis, and A. Wagner. 2005. Serotonin alterations in anorexia and bulimia nervosa: New insights from imaging studies. *Physiology & Behavior* 85 (1) (May 19): 73-81.
- Kaye, W. H., J. L. Fudge, and M. Paulus. 2009. New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nature Reviews Neuroscience* 10 (8) (Aug): 573-84.
- Kaye, W. H., T. E. Weltzin, L. K. Hsu, and C. M. Bulik. 1991. An open trial of fluoxetine in patients with anorexia nervosa. *The Journal of Clinical Psychiatry* 52 (11) (Nov): 464-71.
- Klump, K. L., and K. L. Gobrogge. 2005. A review and primer of molecular genetic studies of anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders* 37 Suppl : S43,8; discussion S87-9.
- Lacey, J. H., and A. H. Crisp. 1980. Hunger, food intake and weight: The impact of clomipramine on a refeeding anorexia nervosa population. *Postgraduate Medical Journal* 56 Suppl 1 : 79-85.
- Lilenfeld, L. R., S. Wonderlich, L. P. Riso, R. Crosby, and J. Mitchell. 2006. Eating disorders and personality: A methodological and empirical review. *Clinical Psychology Review* 26 (3) (May): 299-320.
- Mendoza, J., M. Angeles-Castellanos, and C. Escobar. 2005. Differential role of the accumbens shell and core subterritories in food-entrained rhythms of rats. *Behavioural Brain Research* 158 (1) (Mar 7): 133-42.
- Miller, C. A., and N. H. Golden. 2010. An introduction to eating disorders: Clinical presentation, epidemiology, and prognosis. *Nutrition in Clinical Practice : Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 25 (2) (Apr): 110-5.

- Ostlund, H., E. Keller, and Y. L. Hurd. 2003. Estrogen receptor gene expression in relation to neuropsychiatric disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1007 (Dec): 54-63.
- Patton, G. C. 1988. Mortality in eating disorders. *Psychological Medicine* 18 (4) (Nov): 947-51.
- Pearce, J. M. 2006. Sir William Withey Gull (1816-1890). *European Neurology* 55 (1): 53-6.
- Pompili, M., I. Mancinelli, P. Girardi, A. Ruberto, and R. Tatarelli. 2004. Suicide in anorexia nervosa: A meta-analysis. *The International Journal of Eating Disorders* 36 (1) (Jul): 99-103.
- Sharp, C. W., and C. P. Freeman. 1993. The medical complications of anorexia nervosa. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science* 162 (Apr): 452-62.
- Shroff, H., L. Reba, L. M. Thornton, F. Tozzi, K. L. Klump, W. H. Berrettini, H. Brandt, et al. 2006. Features associated with excessive exercise in women with eating disorders. *The International Journal of Eating Disorders* 39 (6) (Sep): 454-61.
- Silverman, J. A. 1997. Charcot's comments on the therapeutic role of isolation in the treatment of anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders* 21 (3) (Apr): 295-8.
- Simansky, K. J. 1996. Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behavioural Brain Research* 73 (1-2): 37-42.
- Stanley, M., L. Traskman-Bendz, and K. Dorovini-Zis. 1985. Correlations between aminergic metabolites simultaneously obtained from human CSF and brain. *Life Sciences* 37 (14) (Oct 7): 1279-86.
- Steinhausen, H. C. 2002. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *The American Journal of Psychiatry* 159 (8) (Aug): 1284-93.
- Tollefson, G. D., J. C. Bosomworth, J. H. Heiligenstein, J. H. Potvin, and S. Holman. 1995. A double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression. the fluoxetine collaborative study group. *International Psychogeriatrics / IPA* 7 (1) (Spring): 89-104.
- Van der Does, A. J. 2001. The effects of tryptophan depletion on mood and psychiatric symptoms. *Journal of Affective Disorders* 64 (2-3) (May): 107-19.
- van Deth, R., and W. Vandereycken. 1991. Was nervous consumption a precursor of anorexia nervosa? *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 135 (5) (Feb 2): 180-2.
- van Son, G. E., D. van Hoeken, A. I. Bartelds, E. F. van Furth, and H. W. Hoek. 2006. Time trends in the incidence of eating disorders: A primary care study in the Netherlands. *The International Journal of Eating Disorders* 39 (7) (Nov): 565-9.
- Vandereycken, W., and R. van Deth. 1990. A tribute to Lasegue's description of anorexia nervosa (1873), with completion of its English translation. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science* 157 (Dec): 902-8.
- Verhagen, L. A., M. C. Luijendijk, G. A. Korte-Bouws, S. M. Korte, and R. A. Adan. 2009. Dopamine and serotonin release in the nucleus accumbens during starvation-induced hyperactivity. *European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 19 (5) (May): 309-16.
- Walsh, A. E., A. D. Oldman, M. Franklin, C. G. Fairburn, and P. J. Cowen. 1995. Dieting decreases plasma tryptophan and increases the prolactin response to d-fenfluramine in women but not men. *Journal of Affective Disorders* 33 (2) (Feb 21): 89-97.

- Walsh, B. T., and M. J. Devlin. 1998. Eating disorders: Progress and problems. *Science (New York, N.Y.)* 280 (5368) (May 29): 1387-90.
- Wolfe, B. E., E. D. Metzger, and C. Stollar. 1997. The effects of dieting on plasma tryptophan concentration and food intake in healthy women. *Physiology & Behavior* 61 (4) (Apr): 537-41.
- Young, S. N., and S. Gauthier. 1981. Effect of tryptophan administration on tryptophan, 5-hydroxyindoleacetic acid and indoleacetic acid in human lumbar and cisternal cerebrospinal fluid. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 44 (4) (Apr): 323-8.
- Zandian, M., I. Ioakimidis, C. Bergh, and P. Sodersten. 2007. Cause and treatment of anorexia nervosa. *Physiology & Behavior* 92 (1-2) (Sep 10): 283-90.