

Endocriene en metabole aspecten van anorexia nervosa

aanwijzingen voor een hypothalamische dysfunctie en hun betekenis voor verder onderzoek

door J. J. van Egmond*

'Vast je nog altijd?' vroeg de opzichter. 'Wanneer hou je dan eindelijk eens op?' 'Vergeef mij', fluisterde de hongerkunstenaar; alleen de opzichter die zijn oor tegen de tralies hield had hem verstaan. 'Natuurlijk', zei de opzichter en wees met zijn vinger naar zijn voorhoofd om daarmee het personeel de toestand van de hongerkunstenaar duidelijk te maken, 'wij vergeven je'.

Kafka. Een hongerkunstenaar.

Inleiding

Het syndroom is in de literatuur bekend sinds 1689 (46), maar de huidige naam is eraan gegeven door Gull in 1874 (23). Voordien had hij hetzelfde beeld beschreven onder de titel *apepsia hysterica*. Onafhankelijk van hem beschreef Lasègue in 1873 hetzelfde ziektebeeld (35). Hij sprak van *anorexia hysterique*. In de oudere Duitse literatuur is het beeld terug te vinden onder de titel *Pubertätsmagersucht*. Het syndroom heeft de volgende fysische diagnostiekenmerken:

- 1 leeftijd 10 tot 30 jaar;
- 2 gewichtsvermindering van 20 tot 30% onder het normaal gewicht;
- 3 primaire of secundaire amenorroe; deze kan zowel voorafgaan als volgen op de vermagering; de amenorroe kan na herstel van het lichaamsgewicht jarenlang blijven bestaan;
- 4 obstipatie;
- 5 vertraging van de polsfrequentie tot beneden de zestig per minuut;
- 6 verlaging van de lichaamstemperatuur;
- 7 koudeintolerantie;
- 8 lanugobeharing, droge huid en brokkelig haar.

Feighner et al. (19) noemen nog de volgende psychiatrische criteria voor het mogen stellen van de diagnose: ontbreken van ziekte-inzicht, de wens extreem mager te zijn, plezier hebben in het weigeren van voedsel, perioden van overactiviteit, episoden van boulimie en spontaan of zelf opgewekt braken.

* Arts, werkzaam bij de G.G. en G.D. te Utrecht.

Gull heeft bovenstaand beeld al ruim een eeuw geleden beschreven als een op zichzelf staand ziektebeeld met een karakteristieke en onderscheiden symptomatologie. Desondanks heeft de anorexia nervosa deels vanwege pogingen tot behandeling, deels door veranderingen en onbekendheid met het werk van Gull nogal wat veranderingen meegemaakt door het nosologisch systeem van endocriene aandoeningen. Zo wordt tot ver in de jaren dertig de anorexia nervosa in de Duitse literatuur beschreven als een milde vorm van de ziekte van Simmonds (79). Deze idee had tot therapeutisch gevolg de behandeling met corticosteroiden, ACTH, schildklierpoeder en hypofyse-implantatie (35). Ook ovarium en schildklier zijn in het verleden beschreven als orgaan van pathogenese (4) met passende therapeutische consequenties (76). Momenteel is wat betreft de pathogenese alle aandacht op de hypothalamus gericht. Neurofysiologisch bezien is het onwaarschijnlijk dat de anorexia nervosa in de hypothalamus een definitief onderkomen heeft gevonden. De ontwikkeling van klinisch onderzoek naar centrale stofwisselingsstoornissen van neurotransmitters zal waarschijnlijk dysfuncties aan het licht brengen op plaatsen die anatomisch en fylogenetisch hoger zijn gelegen dan de hypothalamus. Een aarzelend begin van een dergelijke ontwikkeling heeft zich de laatste jaren ingezet. De aandacht voor de hypothalamus als plaats van pathogenese is deels een rechtstreeks gevolg van de mogelijkheden tot allerlei endocrinologisch onderzoek. Mogelijk wordt de sluier dus nog wat hoger opgelicht dan tot de hypothalamus. Misschien blijkt dan alsnog dat anorexia nervosa primair een zielsaandoening is.

In de tussentijd zou het psychiatrisch onderzoek nog enige methodologische vooruitgang kunnen boeken. Men kan bij het lezen van psychiatrische verhandelingen over anorexia nervosa niet onder de indruk geraken van de beweerde eenvormigheid van psychopathogenese (35). Het ontdekken van die eenvormigheid is aan kenners voorbehouden. Methodologisch is daar geen bezwaar tegen mits deze kenners op hun betrouwbaarheid getoetst worden. Een onderzoek naar de betrouwbaarheid kan bijvoorbeeld gerealiseerd worden door biografische anamnesen, karakterbeschrijvingen, schetsen van de gezinssituatie e.d. van patiënten, die wel en niet aan anorexia nervosa lijden, ongecodeerd aan kenners voor te leggen. Zolang een dergelijk onderzoek niet heeft plaatsgevonden is enige achterdocht naar het kennis-theoretisch verwerpelijke devies: 'Zoekt en gij zult vinden' op zijn plaats.

De hypothalamo-hypofysaire-gonadale as

De plasma LH (luteïniserend hormoon) concentratie en de gonadotrofinexcretie in de urine zijn laag tot zeer laag (5, 15, 16, 26, 31, 45, 59, 60, 67, 73, 76, 80). Enkele gevallen van anorexia met normale LH-waarden zijn beschreven (77). De LH-waarden kunnen bij gewichtsherstel normaliseren, maar vaker blijven zij laag (26, 31, 13). Het laatste is in overeenstemming met de klini-

sche waarneming dat na het bereiken van een normaal gewicht de menstruatie vaak nog jarenlang uitblijft. De in tegenstelling tot de amenorroe bij verhongering waar de menstruatie prompt terugkeert na gewichtsherstel (71, 80). Recentelijk is aangetoond dat het 24-uurspatroon van de LH secretie bij adolescenten en jonge volwassenen lijdend aan anorexia nervosa een puberale of prepuberale vorm heeft (5, 28). Bij gezonde volwassenen heeft de tonische LH secretie bezien over een etmaal een golvend verloop zonder verschil tussen dag en nacht. Prepuberaal heeft de 24-uurs curve van de LH-secretie eenzelfde vorm, maar de plasma LH concentratie ligt ongeveer een factor 5 lager. Tijdens de puberteit is er een dagritme zodanig dat de secretie 's nachts groter is dan overdag. Het oplopen van de nachtelijke golfjes verloopt synchroon met de NONREM-fasen van de slaap (6, 7). Bij het bereiken van een normaal gewicht (her)krijgt de 24-uurs curve van anorexia patiënten zijn volwassen vorm. De prepuberale LH curven worden wel geïnterpreteerd als het biologisch substraat van de veronderstelling van psychiatrische zijde, dat anorexia nervosa een vlucht is voor de seksuele volwassenheid (13). Een biologische regressie naar de latentiefase (35).

De plasma FSH (follikel stimulerend hormoon) concentratie is verlaagd of normaal, maar hoog ten opzichte van de LH concentratie (5, 15, 16, 26, 31, 45, 59, 60, 67, 73, 76, 80). Ook de laatste verhouding kan worden geduid als een prepuberale conditie.

De LRF (LH-releasing factor)-test is gestoord bij anorexia patiënten, en wel des te sterker naarmate het gewichtsverlies groter is. Gezonde volwassen vrouwen reageren op toediening van 100 μ g synthetisch LRF met een 4-voudige toename van de LH en een verdubbeling van de FSH-plasma concentratie. Tegen de tijd van de midcyclische LH-piek en tijdens de luteale fase reageren zij sterker, vermoedelijk ten gevolge van de toegenomen oestrogene activiteit (75). Aan LRF toediening voorafgaande behandeling met oestradiol kan bij normale proefpersonen zowel een versterkte als verminderde response van LH te zien geven (26, 32), een paradox die waarschijnlijk samenhangt met de gebruikte dosis oestradiol. Bij ernstige anorexia nervosa is de LH-response op LRF gering tot afwezig, maar neemt toe naarmate het gewichtsherstel vordert (2, 26, 68). Warren et al. (75) vonden, dat de LH-response afwezig was bij een gewichtsdaling beneden 25% onder het normaal gewicht en dat de response exponentieel toeneemt bij stijging van het gewicht met een extra stijging voorbij -15%. Na het bereiken van een normaal gewicht wordt vaak een overdreven response op LRF gezien (68). Het laatste vindt men ook bij niet anorectische vrouwen met secundaire amenorroe zonder manifeste hypofysaire deficientie, hetgeen een hypothalamische of hoger gelegen dysfunctie suggereert (59).

De FSH-response is naar de bevindingen van Warren et al. (75) afwezig bij een gewichtsdaling van 35% onder de norm en stijgt lineair bij gewichtstoename. Volgens sommige onderzoekers is de response van FSH bij anorexia verhoogd ten opzichte van de LH-

response (68, 75). Een verhouding die normaal is in de prepuberale fase. Mecklenburg et al. (45) en Solbach en Wiegelmann (71) vonden daarentegen ook bij anorexia nervosa een volwassen verhouding tussen de LH en FSH stijging na stimulatie. De exponentiële resp. lineaire stijging van de LH- en FSH-response met het toenemen van het gewicht zouden dit verschil in bevindingen kunnen verklaren. Een aan de LRF-test voorafgaande behandeling met oestradiol doet de LH-response afnemen of heeft geen effect (26, 28). Hiermee is overigens niet aangetoond dat toediening van oestrogenen bij anorexia patiënten geen potentiërende werking kan hebben op LRF-stimulatie. Ook bij normalen is het effect van oestradiol op LRF-stimulatie ambivalent. Een ambivalentie die, zoals boven reeds ter sprake kwam, waarschijnlijk een gevolg is van de gehanteerde dosis.

De afgenomen response van LH en FSH op de LRF-test suggereert een afgenomen synthese of opslag van de gonadotrofinen. Dat deze vermindering van opslag of synthese het gevolg is van onderstimulatie van de hypofyse door LRF blijkt uit de volgende experimentele vondsten:

- 1 Nillius en Weid (50) vonden een grotere response van LH op LRF-stimulatie na bij anorectische vrouwen een kunstmatige cyclus te hebben opgewekt door dagelijks toediening van 3 maal 500 μg LRF;
- 2 VandeWielen en Warren (75) vonden een normale response op LRF bij vrouwen met een abnormaal laag gewicht en secundaire amenorroe, maar niet tengevolge van anorexia nervosa;
- 3 Yoshimoto et al. (80) verkregen normale responsen bij anorexia nervosa patiënten na 3 tot 5 dagen intraveneuse infusie van 400 μg LRF per dag;
- 4 Vandekerckhove et al. (73) vonden een hoge correlatie tussen uitgangsniveau en response van LH of LRF bij 5 anorexia patiënten.

Dat de afname van synthese of opslag van gonadotrofinen ook een directe functie kan zijn van de cachexie blijkt uit een onderzoek van Zubiran et al. (81). Zij vonden bij ondervoede patiënten een lage gonadotrofinenexcretie in de urine. Ondervoede vrouwen in de postmenopauze hadden een hoge gonadotrofinenexcretie, tenzij de cachexie extreem was. In dat geval was de excretie ook bij hen laag. Ook op toediening van een clomifeencitraat vertonen anorexia nervosa patiënten een abnormale LR response. Normaliter geeft een vijfdaagse behandeling met 50-100 mg clomifeen een intiële kleine verhoging van de LH spiegel, die na een week gevolgd wordt door een ovulatoire piek. Marshall en Fraser (41) vonden in de cachectische fase van anorexia nervosa geen enkele reactie op clomifeen. Na gewichtsherstel zagen zij een normale LH response gevolgd door een menstruatie. Russell en Wakeling (61) bevestigen de afwezigheid van enige response op clomifeen in de cachectische fase, maar zij vonden dat na gewichtsherstel wel de initiële LH stijging maar niet de ovulatoire piek terugkeerde. Nillius et al. (50, 51) brachten 7 anorectische vrouwen in een

kunstmatische cyclus door dagelijkse toediening van 3 maal 500 μg LRF gedurende vier weken. FSH, LH, oestradiol, progesteron, de basale temperatuurcurve en een enkele endometriumbiopsie dienden als parameters voor het cyclusverloop. Het spiegelverloop van gonadotrofinen en geslachtshormonen was min of meer conform een normale cyclus. Bij één patiënte ontstond een zwangerschap.

De plasma oestrogenen concentratie is bij anorexia patiënten aanzienlijk lager dan bij normaal menstruerende vrouwen in de mid-folliculaire fase (68, 26). Ook bij het bereiken van een normaal gewicht blijven zij vaak laag (15, 68). Het endometrium is atrofisch. Behandeling met gestagenen veroorzaakt geen onttrekkingsbloeding.

De hypothalamo-hypofysaire-thyreoïde as

Ooit was de schildklier de zetel van anorexia nervosa (39), vanwege overeenkomsten met myxoedeem-obstipatie, koude intolerantie, bradycardie, hypotensie, en een droge huid. Experimenteel leidt verhongering van proefdieren tot een vermindering van de schildklieractiviteit (47). Zubiran et al. (81) vonden bij een aantal ondervoede patiënten een verlaagd basaalmetabolisme, maar geen daling van de PBI en I^{131} -uptake.

Het basaalmetabolisme bij anorexia nervosa patiënten kan verlaagd zijn tot -40 van de norm (35, 76). Volgens Querido et al. (57) is de gevonden daling van het basaalmetabolisme echter een gevolg van de gebruikte formule. Zij vonden wel dat het aantal calorieën per m^2 lichaamsoppervlak verminderd was, maar niet het aantal calorieën per kg lichaamsgewicht.

Hypercholesteremie is een niet ongewone bevinding bij anorexia nervosa (3, 31, 48). Bij cachexie om andere redenen dan anorexie is het cholesterol verlaagd (33). Sommige onderzoekers wijten de verhoging van het cholesterol aan de samenstelling van het dieet (31). Nestel (48) vond een verlaagde galexcretie van het cholesterol bij drie patiënten met een hypercholesteremie en anorexia nervosa.

Warren en VandeWielen (76) vonden bij 42 patiënten lijdende aan anorexia nervosa, behalve een verlaging van het thyroxine (kolommethode) bij een kwart van de onderzochten, geen hormonale afwijkingen op het gebied van de schildklier. Silverman (67) verkreeg vergelijkbare resultaten bij een groep van 29 anorexia lijdende: een kwart had een verlaagd thyroxine iodine. Kanis et al. (31) vonden als enige afwijking een verminderde uptake van I^{131} . Andere onderzoekers melden evenwel een normale uptake (7, 16, 67).

Moshang et al. (47) vonden een extreem lage, vrije T_3 plasma concentratie (assay) en een vermindering van T_4 plasma concentratie (assay). Experimenteel zijn er zowel aanwijzingen voor een gedaalde TSH als voor een verminderde perifere deïodering van T_4 als gevolg van verhongering. Volgens welk van beide mecha-

nismen de verlaging van de vrije T_3 en T_4 plasmaconcentratie tot stand komt is een nog niet uitgemaakte zaak.

Lundberg et al. (38) vonden bij acht anorexie patiënten, van wie drie met een gedaalde TSH spiegel, een normale response op intraveneuse infusie met TRH (TSH-releasing hormone). Aro et al. (3) zagen een vertraagde response bij 19 van de 21 anorexielijders, die zij onderzochten. Hun resultaten zouden door anderen bevestigd zijn (63). Vertraging van de TSH-response op stimulatie met TRH wijst op een hypothalame laesie (25). Moshang et al. (47) vonden daarentegen geen vertraging in de TSH-response.

De hypothalamo-hypofysaire-adrenale as

De plasma cortisol is normaal of verhoogd (4, 21, 31, 36, 67, 75). De uitscheiding van 17-ketosteroiden is verlaagd (4, 21, 31, 36, 67, 76), die van 17-ketogene steroïden is normaal (45) of verlaagd (4, 76). Er is normale tot verhoogde response op ACTH (4, 36, 76). Metapyron (4, 45, 76) en dexamethason suppressie (4, 76) geven een normale stijging van de 17-hydroxycorticosteroiden in de urine. Warren en VandeWielen (76) vonden bij 20% van de door hen onderzochte groep (N=42) een omkering van het dagritme. Bij 50% was een dagritme afwezig. Silverman (67) vond eveneens bij de helft van de door hem onderzochte anorexie patiënten (N=29) het dagritme afwezig was.

Landon et al. (36) vonden bij enkele anorectische patiënten een verminderde response van cortisol op insuline-toediening. Normaaliter is bij cachexie de cortisol-response op insuline verhoogd. Brauman en Gregoire (9) vonden echter bij een grotere groep van anorexie patiënten een normale cortisol-response.

Daling van de excretie van 17-keto- en 17-ketogene-steroïden, wat bij een normaal plasma cortisol duidt op een vertraagd metabolisme, zijn normale bevindingen bij cachexie (12, 81). Een verhoogde response op ACTH kan wijzen op een verminderde activiteit van de adenohipofyse in deze. Normale of verhoogde plasma cortisol-spiegels zijn hiermee niet in tegenspraak, daar de halfwaardetijd van cortisol bij emaciatie met 50% kan stijgen.

Prolactine

Mecklenburg et al. (45) beschrijven een patiënte met anorexia nervosa en intermitterende galactorroe en hyperprolactinemie. Suppressie en stimulatie met L-Dopa resp. TRH verliepen normaal.

Groeihormoon

De groeihormoon plasma concentratie is bij het merendeel van anorexia patiënten verhoogd (21, 31, 36). De rebound bij orale glucosebelasting is versterkt (21, 31). Bij orale glucosebelasting is door enkele onderzoekers een paradoxale initiële stijging waar-

genomen (31, 68). Experimenteel kan remming van de GH-secretie verkregen worden zowel door hoge plasmaspiegels (exogene infusie) (62) als door een hypothalaam polypeptide (8). Eén van deze mechanismen zou dus deficiënt kunnen zijn. Na het herstel van gewicht zijn groeihormoon-spiegel en rebound evenwel normaal (21). Bovendien zijn ook bij verhogering om andere dan anorectische redenen verhoging van het plasma groeihormoon en versterking van rebound bij glucose-belasting gevonden (53, 54). Alvarez et al. (1) vonden bij ondervoede patiënten behalve verhoogd plasma GH ook een versterkte GH-response op insuline. Landon et al. (36) zagen bij twee anorectische patiënten (N=5) juist een verminderde GH-response op insuline. Experimenteel is aangetoond dat stijging van de groeihormoon-spiegel na insulinetoediening wordt gemedieerd door de hypothalamus (58). De response afname zou echter ook verklaard kunnen worden door een hoog uitgangsniveau. Brauman en Gregoir (9) bevestigen de door Landon c.s. gevonden response afname bij een grotere groep van anorexia patiënten (N=12). Deze patiënten hadden een normale GH plasma concentratie, een negatieve correlatie tussen maximale toename en uitgangsniveau van GH was afwezig en bij wat betreft het ondergewicht vergelijkbare controlegroepen werd geen response-afname van GH op insuline gezien. Mecklenburg et al. (45) vonden daarentegen in de door hen onderzochte groep (N=5) een normale GH-response zowel op insuline, als op arginine, als op spontane hypoglycemie.

Antidiuretisch hormoon

Volgens de meeste auteurs is de Kepler-Power test bij anorexia normaal (4, 31). Russell (60) vond echter bij vijf van de twaalf door hem onderzochte patiënten een onvermogen tot excretie na waterbelasting. Experimenteel veroorzaken hypothalamische laesies soms een reductie van de waterexcretie (44). De ADH excretie in de urine, onderzocht voor enkele van de vijf patiënten, was normaal. Wel bleek er een afname van de GFR met een hoge correlatie tussen afname van filtratiesnelheid en onvermogen tot excretie.

Mecklenburg et al. (45) vonden bij vier van de vijf patiënten met anorexia tekenen van ADH insufficiëntie. Na dorsten steeg de osmolaliteit van de urine tot binnen de norm, maar bij vier van de vijf nam de osmolaliteit na toediening van vasopressine toe met een veelvoud van de norm.

Catecholaminen

Selectieve laesies in de laterale hypothalamus veroorzaken afagie en/of adipsie. De voedselweigerig is zo totaal dat het dier aan verhogering sterft, ondanks dat voedsel in ruime mate aanwezig is. Elektrische stimulatie van de laterale hypothalamus induceert eet- en/of drinkgedrag. Naast voedselopname en dorstcentra zijn

er ook verzadigingscentra gelokaliseerd: destructie van de ventromediale kernen leidt tot voorbijgaande hyperfagie.

Afagie wordt niet exclusief veroorzaakt door laesies in de laterale hypothalamus. Ook bij laesies in de globus pallidus en in de capsula interna treedt afagie op. Er zijn dus a.h.w. meerdere voedingscentra. Tegenwoordig tracht men regulerende centra niet meer in de eerste plaats anatomisch te lokaliseren, maar hen te specificeren naar het effect van als neurotransmitter bekend staande stoffen. Zo kan bij applicatie op dezelfde plaats in de laterale hypothalamus noradrenaline eetgedrag en acetylcholine drinkgedrag induceren (69). Neurocircuits met een onderscheiden chemische transmissie en behorend tot verschillende regulatiemechanismen kunnen blijkbaar naast en door elkaar heen lopen. Uiteraard kunnen binnen een tot een bepaald regulatiemechanisme behorend circuit meerdere neurotransmitters een rol spelen. Zo vond Ungerstedt (72) adipsie en afagie bij ratten na chemische degeneratie van het nigrostriatum door intracerebrale injectie van 6-hydroxy-dopamine, dat monoaminen-neuronen selectief laedeert. Op basis van deze bevinding en een zekere klinische gelijkenis tussen anorexia nervosa en de ziekte van Parkinson – rigiditeit, compulsief en stereotyp gedrag – behandelden Johanson en Knorr (29) zes patiënten met anorexia nervosa met een lage dosis levodopa. Vier patiënten reageerden met een gewichtstoename, waarvan drie blijvend. Het gewicht van de overige twee bleef stationair. Alle zes herkregen normale lichaamstemperatuur en polsfrequentie kort nadat de therapie gestart was.

Lafeber (35) veronderstelt o.a. op basis van een zekere klinische gelijkenis met de manisch-depressieve vorm van endogene depressie – slechte eetlust, obstipatie, gewichtsval, libidoverlies, amenorroe – stoornissen in de catecholaminen stofwisseling. Er zijn geen berichten over de behandeling met lithiumcarbonaat.

Koolhydraatstofwisseling

Hypoglycemie is een niet abnormale bevinding bij anorexia nervosa (36, 45). Evenmin bij ondervoeding in het algemeen (11). De GTT (glucose tolerantie test) kan vlak (31, 67, 76) of diabetisch (67, 76) veranderd zijn. Diabetische curven worden ook gezien bij hongeren in het algemeen (33). Nuchtere insulinespiegels zijn verhoogd en er is een vertraagde response op glucose-belasting (31). Bij gewichtsherstel wordt de GTT normaal, maar de vertraagde response van insuline op glucosebelasting blijft bestaan (31). De hoge groeihormoon-spiegels, de hyperglucagonemie, die bij verhongering optreedt, en de verhoogde cortisolspiegels zijn voldoende reden voor een gestoorde GTT en vertraagde insuline-response, maar niet voor het blijven bestaan van de laatste na herstel van het gewicht. Experimenteel is bij verhongering een verhoogde resistentie tegen insuline gevonden, ook hier spelen het verhoogde groeihormoon, glucagon en cortisol waarschijnlijk de hoofdrollen (30). Bij anorexia bestaat evenwel een verhoogde ge-

voeligheid voor insuline (36, 9, 45). Landon et al. (36) vonden een hypoglycemische reactie op insuline die qua duur en intensiteit samenviel met waarden die gevonden werden bij patiënten met hypothalamische of hypofysaire dysfunctie.

Russel (60) onderzocht, naar aanleiding van de glucostatische theorie van Mayer, bij anorexische patiënten het verschil in arteriële en veneuse glucoseconcentratie na orale glucosebelasting. Mayer (42, 43) veronderstelt dat honger gereguleerd wordt door receptie – in de hypothalamus – van het verval in glucosespiegel gaande van arterieel naar veneus. Dit verval, de zgn. delta-glucose, is nl. een parameter voor het glucoseverbruik. Een verhoogde delta-glucose bij anorectische patiënten zou een verklaring kunnen vormen voor de verminderde of afwezige eetlust. Inderdaad vond Russell bij de anorexia-groep een significant hogere deltaglucose dan bij de controlegroep. Deze verhoging verdween echter bij herstel van het gewicht. Lafeber (35) meent dat vermindering van het hongergevoel een secundair optredend symptoom is.

Appendix

Stoornissen in de thermoregulatie

De normale response op blootstelling aan koude is rillen. De kerntemperatuur toont daarbij een paradoxale initiële stijging als gevolg van de vasoconstrictie en stabiliseert vervolgens iets boven het uitgangsniveau. Evenzo ontstaat er bij blootstelling aan hitte een initiële daling van de kerntemperatuur, waarna zij niet verder stijgt dan 0,4°C boven de uitgangstemperatuur.

Mecklenburg et al. (45) onderzochten vijf anorexische patiënten, waarvan één een vrijwel normaal gewicht had bereikt, op hun mogelijkheden tot thermoregulatie. Bij blootstelling aan koude ontbrak het rillen, een initiële stijging van de kerntemperatuur trad niet op, de kerntemperatuur stabiliseerde niet en daalde onder de oorspronkelijke temperatuur. Bij blootstelling aan hitte ontbrak de initiële daling en de kerntemperatuur steeg boven de norm. De zweetsecretie daarentegen was normaal. Twee patiënten met vergelijkbaar ondergewicht, maar niet lijdend aan anorexia nervosa, vertoonden normale thermische responsen.

Pneumoencefalografische afwijkingen t.p.v. het derde ventrikel

Een vijftal gevallen van anorexia nervosa zijn beschreven bij wie het luchtencefalogram verwijding van het derde ventrikel, de laterale ventrikels en de subarachnoidale ruimten liet zien. Hierbij was de verwijding van het derde ventrikel het meest uitgesproken (22, 27, 36). Dezelfde veranderingen zijn echter ook beschreven bij cachectische patiënten, die niet aan anorexia leden (65). Lafeber (35), Nyiro (52) en Lundberg en Walinder (38) vonden geen afwijkingen t.p.v. de derde ventrikel.

Anatomische afwijkingen t.p.v. de hypothalamus

White en Haine (78) beschrijven exclusieve degeneratieve veran-

deringen in de laterale hypothalamuskernen bij een 62-jarige vrouw, die de laatste drie jaar van haar leven aan anorexia had geleden. Hack (24) vond degeneratieve veranderingen in de n.-supraopticus en paraventricularis zonder verdere hersenafwijkingen bij een 23-jarige vrouw met anorexia nervosa.

Electroencefalografische afwijkingen

Niet specifieke E.E.G.-afwijkingen en epilepsie zouden frequenter voorkomen dan onder de normale populatie (14, 31, 35, 38).

Erfelijkheid

Familiair voorkomen van anorexia nervosa is niet beschreven. Wel zou de manisch-depressieve vorm van endogene depressie frequenter voorkomen in de familie van anorexia lijdende (35). McSweeney (70) beschrijft een patiënte met anorexia nervosa van wie een broer en een neef aan pubertas tarda leden.

Epiloog

We kunnen voorzichtig concluderen, dat er aanwijzingen zijn voor stoornissen in de hypothalamische secretie van voor de adeno-hypofyse bestemde releasing factoren. Niet alleen de secretie van gonadotrope releasing factoren – LRF en FRF – vertoont deficiënties, er zijn ook aanwijzingen voor een gestoorde secretie van TRF (TSH-releasing factor), GRF (groeihormoon-releasing factor) en in mindere mate van CRF (ACTH-releasing factor). Bovendien zijn er althans door één groep van onderzoekers een gedeeltelijke insufficiëntie in de ADH-secretie en een gestoorde thermoregulatie gevonden.

Het probleem lijkt dan ook niet een gebrek aan evidence ten gunste van een hypothalamische dysfunctie. Neen er is een teveel aan feiten. Nemen we het anatomisch paradigma van de hypothalamische functies dan zien we dat de hypofysaire releasing hormonen op heel verschillende plaatsen worden gesecerneerd, dat er voor elke releasing factor specifieke locaties zijn waar hun secretie onderbroken of gestimuleerd kan worden, dat eet- en verzadigingscentrum zich in de laterale resp. ventromediale kernen bevinden en dat de anterieure hypothalamus temperatuursensitieve neuronen bevat, die sympathische centra in de posterieure hypothalamus remmen of stimuleren. Er zouden dus wel forse laesies moeten zijn om de insufficiëntie van zoveel vegetatieve regulatiemechanismen te kunnen verklaren. Inderdaad zijn er patiënten beschreven met op anorexia gelijkende beelden, die een tumor in de hypothalamische regio bleken te hebben (30, 49) en zijn er in een enkel geval bij obductie degeneratieve afwijkingen van de hypothalamus gevonden (24, 78). Maar bij de meeste anorexia nervosa patiënten worden dergelijke laesies niet gevonden. Nu wordt het anatomisch paradigma als achterhaald beschouwd en chemische identificatie van neuronen-icrcuits zal waarschijnlijk tot een geheel ander ontwerp van de hypothalamus leiden. Maar nemen we

een stofwisselingsstoornis aan, waarvoor we nog geen middelen bezitten om die nader te preciseren, dan is niet duidelijk waarom die stofwisselingsstoornis tot de hypothalamus, of liever tot de vegetatieve functies, beperkt zou blijven. Dezelfde neurotransmitters worden ook in neuron-circuits van niet-vegetatieve functies gebruikt. En anorexia nervosa staat er om bekend – omdat men zich erover verbaasd heeft –, dat er zo weinig neurologische afwijkingen bij gevonden worden (38).

Samenvattend: er is geen duidelijkheid over en zelfs geen zicht op het bestaan van één of enkele pathogene triggers; grove anatomische laesies zijn er over het algemeen niet, een centrale stofwisselingsstoornis, die zich tot de vegetatieve centra beperkt lijkt onwaarschijnlijk.

Tot nu toe heeft het biologisch onderzoek ons een nauwkeuriger beschrijving gegeven van anorexia nervosa als fysiologisch gebeuren, maar het heeft niet geleid tot een aanwijsbaar beginpunt van de ziekte. Het onderzoek is eerder divergerend dan convergerend. Nu kan dat een historische fase in het onderzoek zijn, maar het is ook mogelijk dat het gebruikte pathofysiologisch paradigma niet adequaat is.

Dan toch psychogeen? Powell et al. (55, 56) vonden bij emotioneel gedeprimeerde kinderen verschijnselen, die duiden op een hypothalamische disfunctie: o.a. polydipsie, polyfagie, bizarre eetgewoonten en deficiënties van groeihormoon en ACTH. Ten tweede: hypogonadotrope amenorroe kan psychogeen zijn. Er is echter geen psychiatrisch beeld, waarbij de relatie met amenorroe zo constant is. VandeKerckhove (73) vond bij vrouwen met psychogene amenorroe een normale LH-responsie op stimulatie met LRF, terwijl de LH-responsie bij een aantal anorexia patiënten, die in hetzelfde onderzoek zaten, gestoord was.

Bezien we de psychosomatische paradigmata dan heeft het fysiologisch model (Selye) de beste kaarten. In het fysiologisch model is de anorexia op te vatten als een evenknie van stress, d.w.z. een bij elkaar behorend geheel van vegetatieve reacties op een stimulus-situatie, waarvan de lichtere vormen dan tot nu toe onontdekt zouden zijn. Wat betreft die lichtere vormen kan men bijvoorbeeld denken aan de ook aan de meesten van ons niet onbekende perioden van verminderde eetlust en overactiviteit als gevolg van liefdesverdriet. De stimuli moeten niet beperkt tot de buitenwereld worden gedacht, maar zij omvatten ook alle cognitieve voorstellingen – om in termen van moderne informatietheorie te spreken: de mapping van variety en constraint van de binnen en buitenwereld – en de emotionele uitrusting. Men zou ook kunnen zeggen het gaat om stimuli vanuit het standpunt van de hypothalamus. Het fysiologisch paradigma voorspelt dat verder onderzoek met betrekking tot anorexia nervosa zal leiden tot verdieping van de kennis omtrent een fysiologisch gebeuren en overdreven vormen daarvan, die pathologische consequenties kunnen hebben, maar dat dat onderzoek niet zal leiden tot een pathologische kern of trigger. Het functionele model biedt methodolo-

gisch gezien wel kansen op het vinden van een (psycho)pathogene trigger, maar binnen het functionele model is conformiteit van psychopathogenese een voorwaarde. En zoals reeds in de inleiding gezegd ontbreekt hierover een betrouwbaar onderzoek. Het functionele model veronderstelt nl. stimulusspecificiteit ten aanzien van de hypothalamus, bijvoorbeeld in termen van een conflict tussen regressieve en agressieve tendensen (Alexander), een deformatie in een kritische fase van ontwikkeling van lichaam en houding tegenover de buitenwereld (Erikson) of een libidineuse fixatie als gevolg van het vermijden van partiële sexuele driften (Freud). Het fysiologisch model daarentegen kent geen eisen met betrekking tot de stimulusspecificiteit, m.a.w. het is niet noodzakelijk dat er een gemeenschappelijke en specifieke oorzaak voor het abnormale gedrag van de hypothalamus wordt gevonden. Dat wil niet zeggen dat er geen specifieke behandeling – gedragstherapeutisch, psychotherapeutisch of medicinaal – mogelijk is om de hypothalamus mores te leren.

Literatuur

- 1 Alvarez, L. C. et al., Growth-hormone in malnutrition, *J. Clin. Endocrinol.*, 34: 400, 1972.
- 2 Alexander F., *Psychosomatische Medizin*. De Gruyter, Berlijn 1951. *Geciteerd* door Bräutigam, W. en Cristian, P. (10).
- 3 Aro, A. et al., Dysfunctions of hypothalamic pituitary axis in anorexia nervosa, *New Engl. J. Med.*, 292, II: 594-595, 1975.
- 4 Bliss, E. L. et al., Endocrinology of anorexia nervosa, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 17: 766-772, 1957.
- 5 Boyar, R. M. et al., Anorexia nervosa: immaturity of the 24-hour luteinizing hormone secretory pattern, *New Engl. J. Med.*, 291: 861-865, 1974.
- 6 Boyar, R. M. et al., Synchronisation of augmented luteinizing hormone secretion with sleep during puberty, *New Engl. J. Med.*, 287: 582, 1972.
- 7 Boyar, R. M. et al., Twenty-four hour patterns of plasma luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in sexual precocity, *New Engl. J. Med.*, 289: 282-286, 1973.
- 8 Brazeau, P. et al., Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive growth hormone, *Science*, 197: 77-79, 1975.
- 9 Brauman, H. and Gregoire, F., The growth-hormone response to insulin induced hypoglycaemia in anorexia nervosa and control underweight or normal subjects, *Eur. J. Clin. Invest.*, 5: 289-295, 1975.
- 10 Bräutigam, W. und Cristian, P., *Psychosomatische Medizin*. Thieme Verlag Stuttgart, 1973.
- 11 Chakrabarty, M. L., Blood sugar levels in low starvation, *Lancet*, I: 596, 1948.
- 12 Cooke, J. N. C. et al., Adrenocortical function in chronic malnutrition, *Br. Med. J.*, I: 662-666, 1964.
- 13 Crips, A. H., Primary anorexia nervosa, *Gut*, 9: 370-372, 1968.
- 14 Crisp, A. H. et al., A controlled study of the EEG in anorexia nervosa, *Br. J. Psychol.*, 114: 1149-1161, 1968.
- 15 Crisp, A. H. et al., Observations of gonadotrophic and ovarian hormone activity during recovery from anorexia nervosa, *Postgr. Med. J.*, 49: 584-592, 1973.
- 16 Danowski et al., Fractional and partial Hypopituitarism in anorexia

- nervosa, *Hormones*, 3: 105-118, 1972.
- 17 Dally, P. J. and Sargant, W., A new treatment of anorexia nervosa, *Br. Med. J.*, 1770-1771, 1960.
 - 18 Erikson, E. H., *Het kind en de samenleving*. Aula 181. Het Spectrum, Utrecht/Antwerpen 1970.
 - 19 Feighner, J. P. et al., Diagnostic criteria for use in psychiatric research, *Arch. Gen. Psychiatry*, 26: 57-63, 1972.
 - 20 Freud, S., *Hemmung, Symptom und Angst* (1926), *Ges. Werke Bd XIV*. Fischer Verlag.
 - 21 Garfinkel, P. E. et al., Hypothalamic-pituitary function in anorexia nervosa, *Arch. Gen. Psychiatry*, 32: 739-744, 1975.
 - 22 Geisler, E., Zur Problematik der Pübertätsmagersucht, *Psychiatrie*, 5: 227, 1953.
 - 23 Gull, W. W., Anorexia nervosa (apepsia hysterica, anorexia hysterica), *Tr. Clin. Soc.*, London, 7: 22, 1874. Geciteerd door Bliss, E. L. et al. (4).
 - 24 Hack, H. J., Ein Beitrag zur Pathologischen Anatomie der Anorexia Nervosa, *Endocrinologie*, 38: 56, 1959. Geciteerd door Heidrich, R. en Schmidt-Matthias, H. (27).
 - 25 Hall, R. et al., The thyrotrophin releasing hormone in diseases of the pituitary and hypothalamus, *Lancet* I: 759-763, 1972.
 - 26 Halmi, K. A., and Sherman, B. M., Gonadotrophin response to LH-RH in anorexia nervosa, *Arch. Gen. Psychiatry*, 32: 875-878, 1975.
 - 27 Heidrich, R. und Schmidt-Matthias, H., Encephalographische Befunde bei Anorexia Nervosa, *Arch. Psych. Nervenkr.*, 2: 183-202, 1961.
 - 28 Hellman, L. et al., Immaturity of the circadian secretory program for plasma-LH in anorexia nervosa, *Psychosom. Med.*, 36: 457-458, 1974.
 - 29 Johanson, A. J. and Knorr, N., Treatment of anorexia nervosa by Levodopa, *Lancet*, 2: 591, 1974.
 - 30 Kagan, H., Anorexia and severe inanition associated with a tumor involving the hypothalamus, *Arch. Dis. Child.*, 33: 257, 1958. Geciteerd door Mecklenburg, R. S. et al. (45).
 - 31 Kanis, J. A. et al., Anorexia nervosa: A clinical, psychiatric and laboratory study, *Quart. J. Med.*, 170: 321-338, 1974.
 - 32 Key, W. R. and Jaffe, R. B., Modulation of the pituitary gonadotrophin response to gonadotrophin release hormone by estradiol, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 389: 805-810., 1974.
 - 33 Keys, A. et al., *The biology of human starvation*, vol. I, Univ. Minnesota Press, Minneapolis, 1950. Geciteerd door Querido, A. et al. (57).
 - 34 Katz, J. L. and Wiener, H., A functional anterior hypothalamic defect in primary anorexia nervosa, *Psychosom. Med.*, 37: 103-105, 1975.
 - 35 Lafeber, C., *Anorexia nervosa*. Ned. Bibl. der Geneesk., Stafleu, Leiden, 1971.
 - 36 Landon, J. et al., The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth-hormone response to insulin in comparison of this procedure with other tests of pituitary and adrenal function. II. In patients with hypothalamic or pituitary dysfunction or anorexia nervosa, *J. Clin. Invest.*, 45: 437-499, 1966.
 - 37 Leonard, K. and Jürgens, H., Pübertätsmagersucht mit symptomatische psychose, *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.*, 98, I: 148-158, 1960. Geciteerd door Lafeber, C. (35).
 - 38 Lundberg, O. and Walinder, J., Anorexia nervosa and signs of brain damage, *Int. J. Neuropsychiat.*, 3: 165-173, 1967.
 - 39 Levi, L., Anorexie mentale et corps thyroïde, *Encéphale*, 17: 507, 1922. Geciteerd door Bliss, E. L. et al. (4).

- 40 Lundberg, P. O. et al., Effects of thyreotrophin releasing hormone on levels of TSH, FSH, LH and GH in anorexia nervosa, *Eur. J. Clin. Invest.*, 2: 150-153, 1972.
- 41 Marshall, J. C. and Fraser, T. R., Amenorrhoea in anorexia nervosa: assessment and treatment with clomiphene citrate, *Br. Med. J.*, 4: 590, 1971.
- 42 Mayer, J., *New Engl. J. Med.*, 249: 131, 1953. Geciteerd door Russell, G. F. M. (60).
- 43 Mayer, J., *N.Y. Acad. Sci.*, 63: 15, 1955. Geciteerd door Russell, G. F. M. (60).
- 44 Miller, N. E. et al., *Science*, 112: 256, 1950. Geciteerd door Russell, G. F. M. (60).
- 45 Mecklenburg, R. S. et al., Hypothalamic dysfunction in patients with anorexia nervosa, *Med.*, 53: 147-159, 1974.
- 46 Morton, R., *Phthisiologia: or a treatise of consumptions*, London 1694, Smith and Walford (English translation). Geciteerd door Silverman, J. A. (67).
- 47 Moshang, T. jr. et al., Low serum triiodothyronine in patients with anorexia nervosa, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41: 470-473, 1975.
- 48 Nestel, P. J., Cholesterol metabolism in anorexia nervosa and hypercholesteremia, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38: 325-327, 1974.
- 49 Nicholson, M. et al., Pincaloma with associated hypernatremia and symptoms of anorexia nervosa, *Clinical Proceedings of the children's Hospital, Washington, D.C.* 13: 133, 1957. Geciteerd door Mecklenburg, R. S. et al. (45).
- 50 Nillius, S. J., and Wide, L., Succesful induction of follicular maturation and ovulation by prolonged treatment with LHRH in women with anorexia nervosa, *Am. J. Obstet. Gynaecol.*, 921-929, 1975.
- 51 Nillius, S. J., and Wide, L., Gonadotrophin releasing hormone treatment for induction of follicular maturation and ovulation in amenorrhoeic women with anorexia nervosa, *Br. Med. J.*, 3: 405-408, 1975.
- 52 Nyiro, G. et al., Durch gehäufte Electroshock Behandlung geheilteltes Fall von Anorexia Nervosa, *Psychiat. Neurol. Med. Psychol.*, II: 353-357, 1959. Geciteerd door Heidrich, R. en Schmidt-Matthias, H. (27).
- 53 Pimstone, B. L. et al., Growth-hormone and protein caloric malnutrition: Impaired suppression during induced hypoglycemia, *Lancet*, 2: 1330-1334, 1967.
- 54 Pimstone, B. L. et al., Growth-hormone and kwashiorkor, *Lancet*, 2: 770-780, 1966.
- 55 Powell, G. F. et al., Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism, I, Clinical evaluation of the syndrome, *New Engl. J. Med.*, 276: 1271-1278, 1967.
- 56 Powell, G. F. et al., Emotional deprivation and growth retardation simulating hypopituitarism, II, Endocrinologic evaluation of the syndrome, *New Engl. J. Med.*, 276: 279-284, 1967.
- 57 Querido, A. et al., Anorexia nervosa; een studie van 38 patiënten, *Ned. T. Geneesk.*, 105: 464-470, 1961.
- 58 Roth, J. et al., Secretion of human growth hormone: physiologic and experimental modification, *Metabolism*, 12: 577, 1963.
- 59 Russell, G. F. M. et al., Gonadotrophin and oestrogen excretion in patients with anorexia nervosa, *J. psychosom. Res.*, 9: 79-85, 1965.
- 60 Russell, G. F. M., Anorexia nervosa, *Proc. Roy. Soc. Med.*, 58: 811-814, 1965.
- 61 Russell, G. F. M. and Wakeling, H., The endocrine and menstrual response to clomiphene citrate in patients with anorexia nervosa. Paper

- presented at 10th European conference on psychosomatic research, Edinburgh, september 1974. *Geciteerd* door Katz, J. L. en Wiener, H. (34).
- 62 Sahuma, M. and Knobil, E., Inhibition of endogenous growth hormone secretion by exogenous growth hormone infusion in rhesus monkey, *Endocrinology*, 86: 890-891, 1970.
- 63 Saito, S. et al., Evaluation of pituitary function by use of LH-releasing hormone and thyrotrophin-releasing hormone, hypothalamic hypophysiotrophic hormones. Physiological and clinical studies. Edited by C. Gual, E. Rosemberg. Amsterdam, *Excerpta Medica*, 1973, pp. 276-282.
- 64 Selye, H., *Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom*. Thieme, Stuttgart, 1953.
- 65 Schulte, W., Dauerschäden nach schwerer Dystrofie, *Dtsch. Med. Wschr.*, 140, 1953. *Geciteerd* door Heidrich, R. en Schmidt-Matthias, H. (27).
- 66 Siebenmann, R. E., Zur pathologischen Anatomie der Anorexia Nervosa, *Schweiz. Med. Wschr.*, 85: 530, 1955.
- 67 Silverman, J. A., Anorexia nervosa: clinical observations in a successful treatment plan, *J. Pediatrics*, 84, I: 68-73, 1974.
- 68 Sherman, B. M. et al., LH and FSH response to gonadotrophin releasing hormone in anorexia nervosa: Effect of nutritional rehabilitation, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41: 135-142, 1975.
- 69 Slangen, J. L., *Onderzoek over de identifikatie van een centraal adrenergisch controlemechanisme voor de voedselopname van de rat*. Proefschrift, Utrecht, 1970.
- 70 Mcsweeny, A. J., A cause of anorexia nervosa, *Psychosom. Med.*, 37: 5, 1975.
- 71 Sydenham, A., Amenorrhoea at Stanley Camp, Hong Kong during internment, *Br. Med. J.*, 3: 159, 1946.
- 72 Ungerstedt, U., *Acta Physiol. Scand.*, suppl. 360, 1971. *Geciteerd* door Johanson, A. J. en Knorr, N. (29).
- 73 Vandekerckhove, D. et al., Diagnostic value of the LHRH-stimulation test in functional amenorrhoea, *Acta Endocrinologica*, 78: 625-633, 1975.
- 74 Vanderlaan, W. P. et al., Implication of growth-hormone release in sleep, *Metabolism*, 19: 891-897, 1970.
- 75 Warren, M. P. et al., The significance of weight loss in the evaluation of pituitary response to LHRH in women with secondary amenorrhoea, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 40: 601-611, 1975.
- 76 Warren, M. P. and Vandewiele, R. L., Clinical and metabolic features of anorexia nervosa, *Am. J. Obstet. Gynaecol.*, 117: 435-449, 1973.
- 77 Wiegelmann, W. and Solbach, H. G., Effects of LHRH on plasma-levels of LH and FSH in anorexia nervosa. *Horm. Metab. Res.*, 4: 404-411, 1972.
- 78 White, M. D. and Hain, R. F., Anorexia in association with a destructive laesion of the hypothalamus, *AMA, Arch. Path.*, 68: 275, 1959.
- 79 Wilson, R. R., A case of anorexia nervosa with necropsy findings and a discussion of secondary hypopituitarism, *J. Clin. Pat.*, 7: 131-136, 1954.
- 80 Yoshimoto, Y. et al., Restoration of normal pituitary gonadotrophin reserve by administration of LHRH in patients with hypogonadotrophic hypogonadism, *New Engl. J. Med.*, 242-245, 1975.
- 81 Zubiran, S. et al., Endocrine disturbances and their dietic background in undernourished in Mexico, *Ann. Int. Med.*, 42: 1259-1269, 1955.