

# Psychoneurobiologische aspecten van de anorexia nervosa\*

door M. J. A. J. M. Hoes\*\*

## I Inleiding

In het onderstaande gaan we ervan uit, dat de 'Anorexia Nervosa' (AN), een psychofysische stoornis is (7, 12, 14, 138, 10). In de literatuur vindt men de patiënten beschreven met een rijk palet van sociale (25, 126), psychopathologische, neuropsychiatrische, endocriene, metabole en algemeen lichamelijke veranderingen (1, 2, 3, 4, 11, 13, 14, 23, 34, 102, 133, 134, 136). Sinds Gull (1874) en Lasègue (1873) het beeld voor het eerst beschreven, is de discussie over de aard als ziektebeeld of syndroom nog niet geluwd (1, 7, 13, 134, 130, 138), terwijl de incidence en prevalence stijgende zijn (26). Het is gebonden aan een zeker algemene sociale welvaart (13, 26).

Voor de *diagnostiek* geven Russell e.a. (126, 130, 134) drie positieve criteria aan:

A voedingsstoornis (anorexie, bulemie),

B amenorrhoe,

C neuropsychiatrische veranderingen.

Uitgesloten dienen te worden algemeen lichamelijke en psychiatrische aandoeningen, waar een anorexie als symptoom bij optreedt (1, 3, 5, 6, 12, 13, 14, 32, 39).

Ad A: *Voedingsstoornis* – Deze bestaat uit een anorexie, bij vele patiënten afgewisseld door periodes van bulemie.

Anorexie stamt van het Griekse 'orexis' hetgeen 'streven, begeerte' betekent (45). Het prefix 'an' betekent 'zonder, niet'; het 'zonder streven' zijn, vindt men in alle drie criteria eigenlijk terug, en als zodanig geeft de ethymologische afleiding beter weer wat de patiënt bezielt, dan de medische terminologie, die het tot

\* Voordracht ter gelegenheid van de 550-ste verjaardag van de Katholieke Universiteit, Leuven, en van de start van de medisch-psychologische kliniek in het A. Z. Gasthuisberg, op een studiedag van de Vlaamse Vereniging voor Kinderpsychiatrie en Aanverwante Disciplines, en Sectie Kinderpsychiatrie van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie.

\*\* arts-assistent te Nijmegen, Radboudziekenhuis, afd. Psychiatrie, hoofd, Prof. Dr. S. J. Nijdam.

'voedsel-weigering, tegenzin in eten' vernauwd heeft (15). Bulemie is afgeleid van het Griekse 'Boulimos'; in de oorspronkelijke betekenis van 'geeuwhonger' (45), wordt ook méér dan in de medische zin van 'veelvraterij' het 'onwillekeurige, het niet laten kunnen' teruggevonden dat ook de drie criteria doortrekt. M.a.w. er is gebrek aan positieve motivatie, resp. eetstreven, zonder begin en eind.

Ad B: *Amenorrhoe* – Op zich zou deze maatstaf alle jongens uitsluiten. Whytt beschreef echter in 1767 een 14-jarige jongen, retrospectief de tweede patiënt in de literatuur, die aan de criteria voldoet, compleet met een bulemische fase (7). Beumont en Phil beschrijven in 1970, dat ze in de wereldliteratuur 247 jongens gevonden hebben die aan het overige beeld beantwoorden (41), terwijl in grotere series 5-10% van de patiënten als jongens worden aangegeven (3, 13, 14, 134).

De verfijndere hedendaagse endocrinologische diagnostiek heeft echter bij beide geslachten overeenkomstige afwijkingen in de gonadotropines kunnen aantonen, waarmee:

- 1 deze tegenstelling schijnbaar is geworden,
- 2 de belangstelling ook voor deze stoornis naar hypofysaire en hogere cerebrale functies en organisaties verschoven werd (58).

Ad C: *Neuropsychiatrie* –

- a eetgedrag, motivatie-tekort;
- b dysphorie;
- c lichaamsperceptiestoornissen;
- d inefficiëntie en hyperactiviteit;
- e stereotypie en onvermogen eten te stoppen.

Beperken we ons tot deze vijf punten, waarover in de literatuur overeenstemming bestaat (7, 12, 14, 133). Hoewel de algemeen-lichamelijke verschijningsvorm het beeld beheerst, is reeds in de beschrijving van de eerste (retrospectieve) patiënt, aandacht aan de neuropsychiatrische facetten geschonken; Morton vermeldt in 1694 dat zijn patiënte gekweld werd door 'violent passions of the mind' (7). Wanneer Lasègue 'Anorexie Hystérique' en Gull 'Anorexia Nervosa' voorstellen, klinkt ook hierin het onverbreeklijk verbonden zijn van de neuropsychiatrische aspecten in het gehele beeld, door.

ad a) Het eetgedrag omvat een heimelijkheid bij het nuttigen; een preoccupatie met de voedingsbereiding voor anderen; een merkwaardige voedingskeuze van hoog eiwit, en laag koolhydraat (en soms vet) gehalte, zonder in deficiënties of muzelmanstadium te geraken; zelfs over lange tijd weten de patiënten een laag gewicht constant te houden (1, 3, 4, 13, 14, 112).

ad b) Stemmingsstoornissen vindt men vrij algemeen beschreven, welke meestal het karakter van een ontstemd zijn dragen (1, 13, 34, 134). Een vraag die dan rijst, is in hoeverre dit 'zich niet wel bevinden aan de anorexia en achexie als een centrale neuropsychiatrische regelstoornis gekoppeld is. Individueel zich uitend in

anorexie resp. cachexie en t.o.v. soortgenoten in de amenorrhoe. We komen hierop terug.

ad c) De perceptiestoornissen betreffen de in- en uitwendige contactvlakken, dus zowel de maag-darmtractus als de huid, resp. lichaamsomvang (4, 13, 23, 31). Crisp e.a. (30, 35, 220, 38) vonden tussen deze laatste en in het bijzonder koolhydraatvoeding een merkwaardige positieve relatie; hoewel na hongeren er een waterretentie optreedt bij koolhydraatvoeding (131), treedt de 'gezwollenheid' toch zo snel op, dat er van echte perceptiestoornissen gesproken kan worden.

ad d) Het activiteitsniveau is vaak zeer hoog, terwijl de patiënten het zelf als improductief beleven, welke indruk het niet noodzakelijk maakt. Men zou kunnen zeggen dat ze zichzelf en hun doel voorbij rennen! Stuur en richting ontbreken, ook in het eten. Er is een omgekeerde evenredigheid tussen gewicht, (honger, appetiet) en activiteit aangetoond (36) waarop sociale interacties mede van invloed zijn.

ad e) Stereotypie wordt in hun gedrag gevonden, en door de patiënten in hun eetgedrag het sterkst doorleefd; hun grootste vrees zou zijn, na eenmaal met eten begonnen te zijn, dit niet meer te kunnen stoppen (1, 13). Ook komen steelse raptusachtige activiteiten voor, waarbij ongediscrimineerd voedsel gegeten wordt; zelfs het vuilnisvat kan dan op eetbare waar doorzocht worden.

Welnu, in het onderstaande zullen we van Biologisch-Psychiatrisch standpunt een lijn aangeven, die men met meer en soms minder waarschijnlijkheid in dit rijk geschakeerde en boeiende ziektebeeld kan ontdekken. Het is gebouwd op psychoneurobiologische analyses van de vermelde maatstaven, en houdt therapeutische resultaten in zich, zoals U zult zien. Onvolledigheid ten aanzien van de werkelijkheid is het kenmerk van alle wetenschap, zoals Popper en Rümke betogen (186, 187). Deze lijn hoopt U toch perspectief in dit ziektebeeld te geven van een ander gezichtspunt.

## **II Anorexia nervosa en algemene systeemtheorie – een functionele localisering**

In het bonte beeld van de AN hebben vele disciplines zich verdiept. Dan dreigt het gevaar dat de raakvlakken tussen psychologie, sociale en medische disciplines tot wrijfvlakken worden, of dat de chaos van de versnippering de orde der onkunde gaat vervangen. Aangezien de 'Algemeen Systeemtheorie' (AST) een logisch raam biedt waarbinnen de inhoud van de biologische wetenschappen met die van de sociale en fysieke geïntegreerd kan worden, is het de moeite waard een zijsprong te maken om te zien of dit voor de AN inderdaad enige hulp geeft. De AST poogt namelijk juist die disciplinaire grenzen op te heffen, die de onderlinge relaties tussen i.c. levende systemen verdoezelen, en ertoe leiden dat gedeelde karakteristieken over het hoofd worden ge-

zien. Voor de psychiatrie in het algemeen biedt het een oplossing voor het 'Geest-lichaam dilemma' (9, 28, 29).

Enkele *grondbegrippen*:

De AST maakt om te beginnen een driedelige onderscheiding van zijn *onderwerp*: 1 systeem: set eenheden met onderlinge relaties; 2 niveau: cel, orgaan, organisme, groep, organisatie; 3 type: onderverdeling niveau.

Voor de AN kan men hierin de volgende vervangingen maken: 1 systeem: Anorexia Nervosa, 2 niveau: mens, 3 type: meisjes/jongens; (pre)-puberteit.

Het *niveau* is juist vanwege de psychopathologie specifiek 'mens'. Het *systeem* wordt onderverdeeld in 19 subsystemen, die op elk der niveau's voor kunnen komen en identiek benoemd worden. Deze 19 subsystemen verdeeld men in drie groepen, al naar gelang ze: a energie-materie (E-M), b informatie (I), c beide (E-M & I) verwerken.

Wil men de AST voor de *diagnostiek* zinvol gebruiken, dan moet men in de systemen trachten, zo nauwkeurig mogelijk te localiseren.

De AN komt dan in de groep van E-M & I verwerking, gestoord uit de bus. Het eten is zowel wat de voeding (E-M) betreft, kwantitatief (hoeveelheid calorieën), als kwalitatief (voedingskeuze) gestoord; ook het eetgedrag (I) is duidelijk afwijkend. De amenorrhoe is niet alleen een kwantitatieve (E-M) afwijking, maar ook wijzen de zwangerschapsfantasieën en vrouw-identiteitsstoornissen op een I-stoornis.

In de AST kent de *E-M & I groep* twee subsystemen:

a reproducer,

b grens.

Men kan zich afvragen of de functies van deze subsystemen als in de AST omschreven, tot inzicht in de AN-symptomatologie kunnen bijdragen.

ad a) Deze *reproduceerfunctie* is de enige die voor het individuele overleven niet noodzakelijk is; ze dient: 1) informatieoverdracht die, afhankelijk van het niveau, van DNA tot verbale en nonverbale communicatie loopt; 2) het organiseren van E-M tot een nieuw systeem.

Dit subsysteem uit zich op de diverse niveaus, van DNA-replicatie tot de paringsact en opvoeding der kinderen; afgezien van hun preoccupatie met voedselbereiding, ontrekken de AN-patiënten zich aan al deze activiteiten. Hun eigen overleven loopt hierin echter geen gevaar.

ad b) De *grens* fungeert: 1) om het systeem bijeen te houden; 2) om het systeem tegen (omgevings)stress te behoeden; 3) om de ingang voor E-M en I te bewaken.

Zonder enige fantasie kan men hierin de voedingsstoornis en het eetgedrag plaatsen met de in- en uitwendige perceptiestoornissen, die zoals we uiteengezet hebben, voedingsbetrokken zijn; evenals de stereotypie van het niet kunnen stoppen.

Men kan zich afvragen of de hyperactiviteit en inefficiëntie een

ontspoorde stressreactie vertegenwoordigt.

In de AST kan als *stress* fungeren, al wat tot een strain in het systeem leidt. Dit zijn stoornissen in: 1) de snelheid van informatieverwerking; 2) het aantal fouten dat gemaakt wordt; 3) de betekenis van de inspanning of input; 4) de kosten van de output.

In dit licht komen zowel de hyperactiviteit (sub 4,1), ineffectiviteit (sub 2), perceptiestoornissen (sub 2,3), stereotypiën (sub 1,3,4) als een *autogene stress* naar voren. Dit betekent dat enerzijds de E-M & I stoornis op zich, anderzijds de autogene stress op een fundamentele homeostatische stoornis wijzen; waarbij de dysphorie, als een ontstemming, de 'betekeniscomponent' van de stressreactie, resp. homeostatische verstoring representeert. (zie sub 3). Uit de *functionele* localisering blijkt derhalve dat we bij de AN met een wezenlijke homeostatische stoornis van doen hebben.

### III Psychoneurobiologische localisering der symptomen

De drie diagnostische categorieën verwijzen direct naar het centrale zenuwstelsel, als plaats waar de wezenlijke stoornis gevonden moet worden. Dat er sprake is van een *homeostatische* stoornis blijkt uit: a) de voedingstoornissen, amenorrhoe en neuropsychiatrische stoornissen; persé van eetgedrag en stemming, terwijl de hyperactiviteit, perceptiestoornissen en stereotypiën zeker deels in verbinding hiertoe staan; b) een AST-ische analyse van de symptomatologie.

Op grond van psycho-, neurofarmacologische, neurofysiologische en neuroanatomische experimenten komen als belangrijke gebieden in aanmerking, in de regeling der homeostase:

- 1 Het *limbische* systeem, voor eetgedrag en motivationele aspecten (49, 52, 54, 93). De *mesolimbische* gebieden; dit zijn de N. Accumbens septi en het tuberculum olfactorium; deze zijn zowel voor eetgedrag en motivatie (150, 151, 153) als hyperactiviteit en stereotypiën van belang (152, 154, 55).
- 2 De *hypothalamus*. Sinds de experimenten van Hess is de elementaire rol van de hypothalamus als laatste integratiecentrale voor gedragsmatige én visceraal vegetatieve, neuroendocriene responsen als homeostatische processen toenemend duidelijk geworden. We zullen aangeven welke symptomen hier onder te brengen zijn, naast de amenorrhoe.
- 3 De *spinale* niveaus zijn in perceptiestoornissen vaak aangedaan, zoals de neurologische kliniek leert (42).
- 4 De *basale ganglia*. Zo treedt na destructie van de strionigraire gebieden een adipsie, aphagie, zonder kieskeurigheid, met hyperactiviteit op (115, 86). Neostriataire gebieden zijn in motivatie (150, 151, 152), hyperactiviteit enigszins (152, 154, 155) en stereotypiën (156) betrokken.

ad 2) De *hypothalamus*, als laatste uitvoerstation, is het best onderzochte gebied; men kan hierover ten aanzien van de symptomatologie veel zeggen:

A – Voor eetgedrag en motivatie vindt men in de Laterale hypo-

thalamus (LHY) (96) een zgn. 'hongercentrum', d.w.z. dat na destructie geen eetgedrag of motivatie meer mogelijk is; de Ventromediale hypothalamus (VMH) is om omgekeerde redenen het 'verzadigingscentrum' genoemd. Wij zien hieraan de dysphorie onverbrekelijk verbonden (43, 46, 47, 53, 131, 132, 134). Deze twee beïnvloeden elkaar niet (50, 51), evenmin als vanuit de dorsomediale hypothalamus, die ook aphagie, adiposie geeft bij laerding (120), de VMH beïnvloed wordt, terwijl het septum hier inhibeert (LHY), de amygdala stimuleert (118). De VMH en het Limbische systeem zijn in vreesverwerving samen betrokken (93). Waarbij de neurale, endocriene en metabole interacties zijn aangegeven (188, 23). Deze dierenexperimentele bevindingen zijn in de mens bevestigd (100).

B – We spreken van *neuroendocrinologie* omdat onder bepaalde prikkels, waarover later, hypothalame releasing factoren (RH) worden losgemaakt, die via het hypothalame-hypofysaire porta systeem naar de hypofyse gaan en daar de 'trophe hormonen' tot uitschudding brengen.

Voor de *neuroendocriene regulaties* geldt het volgende. De AN-patiënten hebben stoornissen wat betreft:

– *Gonadotropines* (17, 22). Het betreft het Follikelstimulerend hormoon (FSH) en Luteïniserend hormoon (LH). De RH voor deze worden gevonden in de N-suprachiasmatica (66), de retrochiasmatische gebieden (98, 99, 189) en eminentia mediana (67, 189).

– Hoge nuchtere plasmacortisol, met lage 17-OH uitscheiding (20, 21, 32, 95, 98), met een stoornis in het dag-nachtritme (58, 101), waarin N-suprachiasmaticus betrokken is. (Deze is voor de vaak goede Mamma ontwikkeling nog voldoende (132).

– *Groeihormoon*, dat hoog (21, 63, 58), of laag (93) wordt aangegeven, met een afwijking bij hypoglycaemie provocatie. Hierin spelen de VMH (62), mediobasale hypothalamus (64) en LHY (190) een rol.

– Het soms gestoorde *basale metabolisme* (21, 32, 58, 98) waarin de hypothalame factoren direct worden gemoeid (144), aangezien de release van de TSH direct gestoord bevonden is. Deze hypothalame gebieden en mechanismen zijn slechts gedeeltelijk bekend (190).

– ADH. Dit komt een rol toe in de waterregulatie, die gezien de oligodipsie en waterretentie bij AN-patiënten gestoord is (14, 16), waarbij een partiële Diabetes Insipidus bestaat (21). De secretie is van uit de NN-supraoptici en paraventriculares (190), zonder circadiaan patroon (85), waarbij met het eten een relatie bestaat (107, 113), terwijl aldosteron (131, 16) en nervale factoren mogelijk meespelen (140).

C – De AN-patiënten vertonen talrijke stoornissen in *physiologische parameters* (1, 3, 13, 14, 21, 58, 116, 132, 134). Als centrale regulatiestoornissen kan men vanuit de hypothalamus een bijdrage geven voor:

– de arteriële hypotensie (56, 58);

- bradycardie (56, 58);
- de slaapstoornissen, bestaande uit vroeg ontwaken (14) en REM-slaapstoornissen (24), waarvoor de Belg Bremer de area preoptica heeft geëxploreerd (172), terwijl ritmische aspecten in de N.-suprachiasmaticus in belangrijke mate bemiddeld worden (173);
- hypothermie (21, 58), waar Permaggianni de area preoptica heeft geëxploreerd (174, 179);
- waterhuishouding; de vermelde stoornissen, met name de excretiestoornissen, worden ook fysiologisch vanuit de hypothalamus bemiddeld (140), terwijl er met de temperatuur een relatie bestaat (60);
- de irritatieve EEG-activiteit (141, 146); de zogenaamde Diencephaloses gaan met irritatieve EEG-activiteit gepaard (191);
- de tijdszinstoornis en dysphorie kan men aan de N.-suprachiasmaticus koppelen (1, 3, 134, 135), in zoverre deze als 'biologische klok' een belangrijke rol vervult, en tot desynchronisatie van ritmes, met dysphorie aanleiding geeft (101, 192, 173).

### *Conclusie*

De bovenstaande verdieping in de cerebrale structuren leert dat talrijke gebieden in de centrale regulatie van de AN-symptomatologie als gestoord opgevat kunnen worden. Een leven met organische afwijkingen op zoveel niveaus is niet met leven verenigbaar. We dienen derhalve tot een *functionele laesie* te besluiten. Maar waar is dan het structurerend principe te vinden dat gestoord is?

We hebben dus van doen met een homeostatische stoornis, zeker ook in de temporele structuur van de homeostasis.

Er dient dus een verdieping te volgen naar een organisatie die (1) homeostatisch regelend optreedt, (2) en dit op temporele basis doet (198).

## **IV De rol van de monaminerge systemen**

### *Inleiding*

Men kan op grond van het voorgaande, vier belangrijke redenen aangeven, om het Monoaminemodel, als door de groep van Jouvet uitgewerkt (185), een belangrijke rol in de AN-psychoneurobiologie toe te kennen.

I - Het gaat bij de AN-patiënten om een *homeostatische* stoornis, zoals blijkt uit de maatstaven van voedingsstoornis, amenorrhoe en neuropsychiatrie; daarnaast geeft de AST-ische interpretatie direct hiertoe aanleiding, omdat de patiënten zich zelfs een autogene stress opleggen, en gezien hun stoornis in de EM & I-verwerking, precies de stressreacties gestoord zijn (zie sub II). Welnu Jouvet's model geeft aan, hoe de monoamines coördinerend optreden in de slaap-waakregulatie, met alle verrijnde regulaties van stemming, fysiologische en neuroendocriene aard, die het dagelijks leven kenmerken, en in de slaap het best bestudeer-

baar zijn.

II – De *veelheid* van centraal nerveuze *localisaties* waarin strikt fysiologische afwijkingen zouden bestaan, vraagt uit zichzelf om een *coördinerend* systeem, in fysiologische en pathofysiologische omstandigheden als bij de AN-patiënten. Precies deze functies beschrijft Jouvets voor zijn monoamine-model (185), waarbij aan de neuroanatomische voorwaarden is voldaan (194, 195, 196, 197).

III – De *tijdsstoornis*. Niet alleen is homeostasis op zich op tijdsbasis georganiseerd (198), en is deze gestoord bij AN-patiënten, maar ook hun tempo en tijdszin (v.s.; pers. mededeling muzikleraar J. Smit). Welnu, zowel psychiatrische ziektebeelden met afwijkingen in de monoamines, zoals depressies en schizofrenie (199) en mentale retardatie (31), maar ook experimentele manipulatie met alcohol en hallucinogenen bij mensen (171, 169, 200) en dieren (170) gaan met stoornissen in de tijdszin, en intervaltiming gepaard.

Jouvets monoamine-model gaat ervan uit dat de wederkerige functionele innervatie van de Noradrenerge en Serotonerge kernen een tijdsbasis levert voor het biologische uur, dat aan de slaapcyclus parallel loopt (185, 193, 201, 202). Hierin fluctueren alle geregelde gedragsmatige, fysiologische en endocriene parameters in circa 90 minuten.

IV – De *klinische neurofysiologische* veranderingen omvatten, voorzover hier van belang: (a) de slaapstoornissen, waarvoor Jouvets model zich naar zijn aard als verklaring leent; de diepe slaapstadia zijn dan vooral serotonerg, de REM-slaap noradrenerg bemiddeld, met wederzijds remming van de activiteit; (b) de irritatieve EEG-activiteit. De rol van de monoamines in de werking van antiepileptica (181, 182, 183, 184), en in de fysiologische prikkelbaarheid in de menstruele cyclus van de Noradrenaline (168); van de serotoninedepletie (203) in temporale irritatieve activiteit is aangetoond, ook dierenexperimenteel (175). Serotonine zowel als Dopasuppletie remmen irritatieve, convulsieve activiteit (203, 204).

*Conclusie:* De monaminerge kernen verdienen verdere uitdieping in relatie tot de psychoneurobiologie van de AN.

In het onderstaande wordt eerst een overzicht van de systemen in kort bestek gegeven, waarna in het volgende hoofdstuk schematisch de AN-symptomatologie in termen van monoamine-activiteit vertaald zal worden.

De neuroanatomische resp. histochemische studies hebben het volgende beeld der *monaminerge structuren* gegeven (185, 194, 195, 196, 197):

Noradrenerg (NA), serotonerg (5-HT) en dopaminerg (DA), innervieren ze vanuit multiple kernen in de hersenstam de voor de AN algemeen fysiologisch belangrijke gebieden van limbische, mesolimbische systeem, basale ganglia en hypothalamus (waaraan adrenerge neuronen deelnemen (205), ook in het spinale



merg bevezelen NA, 5-HT en naar recentelijk gevonden ook DA (206, 207), de achterhoorns, interneuronen en motoneuronen. De verdeling langs het merg van cervicaal naar lusa, is voor NA gelijkelijk verdeeld van cervicaal naar sacraal, 5-HT is lumbosacraal geconcentreerd. De kernen zijn gelegen in de 'oude reticulaire formatie', en zijn identiek ermee, zoals voor DA en nigrostrilataire kernen NA-N. coeruleus en het 'mesencephale waakcentrum' (185) en de origo der reticulospinale banen is aangetoond (72, 73, 74, 180, 208, 209), met functionele remming der afferenten en motoneuronfacilitering op spinaal niveau.

### *Psychoneurobiologische vertaling van de AN-symptomen*

#### *(1) Voedingsstoornissen*

Eet men omdat men honger heeft of omdat men nog niet verzadigd is?

Het *honger*gevoel bepaalt de intervallen tussen de maaltijden (82), terwijl het *verzadigings*gevoel de duur, resp. grootte der maaltijden afstemt. Deze regeling is in baby's reeds operationeel (70) onder genetische invloed (79) en regelt fysiologisch een leven lang bij volwassenen een vrijwel constant lichaamsgewicht (210, 131, 132). De laterale hypothalamus is voor het *honger*gevoel belangrijk (86, 89, 131, 132), de ventromediale voor het *verzadigings*gevoel (90, 131, 132). Experimenteel is er geen reciproke beïnvloeding (50, 51).

De *AN-patiënten* zeggen, hèt zij geen *honger*gevoel te hebben, hèt zij van de *honger* te rammelen, maar niet tot eten te kunnen geraken (13, 14, 25, 33, 4). Dit zou op de *laterale* hypothalamus kunnen duiden. Bij laesies alhier vindt men experimenteel naast de *aphagie* (*adipsie*), een uiterste kieskeurigheid en een motivationeel deficiet, terwijl dieren met laesies in de ventromediale hypothalamus veelvraten zijn, hoewel hier een relatie met het voorafgaande gewicht, bv. na *honger*en bestaat (59) en zij na voorafgaande vermagering én bij toevoeging van bittere stoffen hun oorspronkelijk gewicht gaan bereiken, zonder de gebruikelijke 30% toename (91). Toch is men derhalve geneigd de kieskeurigheid aan de VMH toe te schrijven waarmede de paradox van 'hoe meer men calorieën nodig heeft, hoe kieskeuriger men wordt' voor de AN schijnt opgelost (80). Zij kunnen echter evenmin als dikke patiënten, die in hun *verzadigings*gevoel gestoord zijn, het eten stoppen, dus niet tot *verzadiging* geraken (83, 131, 132).

Men heeft dan ook met een *honger*- en *verzadigings*stoornis van doen (LH én VMH).

Wat bepaalt nu onder fysiologische omstandigheden of men *honger* heeft of *verzadigd* is? M.a.w., is er in de geregelde parameter een unificerende grootheid? (8, 131, 132, 139).

Men onderscheidt bij het eten een *korte termijn* en een *lange termijn* regulatie.

Van *korte termijn regulatie* is bij iedere maaltijd op zich weer sprake. Hierbij spelen nervale en/of metabole factoren een rol. De nervale factoren zijn afkomstig van smaakreceptoren, of geven

over de maagvulling informatie, of zijn psychosensorieel aan de voeding gebonden (80). De humorale factoren geven over het milieu interne informatie. Als onafhankelijk variabelen vindt men in de literatuur: glucose, aminozuren, vetten, temperatuur.

In de korte termijn regulatie wordt niet het lichaamsgewicht maar *honger*, resp. *verzadigingsgevoel* geregeld.

Het is mogelijk aan één factor het gehele beeld van eten vast te pennen. Voor de honger is de humorale factor erg belangrijk en met name de glucose; terwijl voor de verzadiging de glucose als ongeconditioneerde stimulus (78), via een lange termijn, en dus *operante* conditionering, de nervale componenten als ongeconditioneerde stimulus voor de verzadiging vastlegt, aldus leert men de vaste maaltijd-intervallen (82). De stoornis in de honger, (LH) is sterk aan motivationele processen via conditionering gekoppeld (150, 151, 152), terwijl de verzadiging (VMH) eveneens met conditioneringsprocessen gepaard gaat (82). In beide processen vertonen de AN-patiënten stoornissen en dus zal het geen verbazing wekken, dat ze ook in hun motivatie gestoord zijn.

Voor hun eetgedrag bieden ze nog enkele inconsequenties: (a) hun vaak hoge proteïneopname gaat niet zoals fysiologisch te verwachten, met een verhoogde koolhydraat en vetopname gepaard (55), ze suppresseren deze, m.n. de koolhydraten (13, 14, 35); (b) ook hun lage lichaamstemperatuur blijkt voor hen geen prikkel de calorieopname te vergroten (131, 132, 139).

Welnu, voor de *monoamines* kan men het volgende zeggen: (1) Hypothalamus: noradrenerge stimulering *initieert* hypothalamus eten (110, 113, 121, 142); noradrenerge stimulering bewerkt een veelvraterij en noradrenerge blokkering een aphasie (107, 108); dopamine remt de hoeveelheid per maaltijd, en serotonine is indifferent (87, 110). (2) Bij destructie van de strionigraire gebieden krijgt men eveneens een aphasie, (en adipisie), echter zonder de kieskeurigheid (86, 115). (3) Anorexigenen als het voornamelijk dopaminerg activerend amfetamine (87, 92), en serotonineblokkers (124, 125) voeren eveneens tot een anorectisch beeld.

Van de nervale en humorale factoren die op *lange termijn regulatie* van invloed zijn blijft het vet, als lichaamsvet en dus energie-reserve als belangrijkste onafhankelijk veranderlijke overeind (50, 91, 131, 132).

Ook hierin presenteren de AN-patiënten enkele merkwaardige bevindingen: (a) ze reguleren een laag lichaamsgewicht over langere periode op subnormaal plan, consumeren vaak toch veel vet in de vorm van kaas, en reageren op een uitgesproken korte termijn-prikkel als glucose, met veranderde waarneming van hun lichaams-omvang, die aan de lange termijn regulatie gekoppeld is (35); (b) ze regelen hun lichaamsgewicht pijnlijk nauwkeurig en bezitten een voor normale verhoudingen ongeloofwaardige kennis van calorische, maar ook algemene voedingswaarden, waarbij deficiënties niet vaak optreden; voor de *voedingsstoornissen* kan men dus tot een noradrenerge onder-, dopaminerge overactiviteit besluiten (131).

*Eten en motivatie* zijn sterk aan elkander gekoppeld, met name hypothalaam (46, 47, 75, 81, 137). Zowel voor de honger als voor de verzadiging zijn we in het bovenstaande leerprocessen tegengekomen. In een gedragspsychologisch raam, hebben de AN-patiënten een stoornis in de positieve bekrachtiging; het negatief bekrachtigen gaat uitstekend; de beloning voor hun ontwijkend gedrag wordt gevonden in de aandacht van ouders, leerkrachten, de omgeving in het algemeen en in schoolwerk, die ze ermede verdienen (23, 127).

In het *monoaminerge model* kan men over bekrachtigen zeggen: (a) catecholamines bemiddelen het positieve bekrachtigen, NA met name de initiëring van gedrag (150, 151, 152, 160), serotonine is voor negatief bekrachtigen belangrijk (166, 167, 177); (b) NA en niet DA of 5-HT herstellen de zelfstimulering in de LH, en niet in pons of substantia nigra (117); in de 'Avoidance-conditioning', negatief bekrachtigen, is de VHM erg belangrijk, zoals voor de vreesverwerving (119); (c) in neostriatum en mesolimbische gebieden bevordert DA zelfstimulering waarbij het contingente gedrag wordt bekrachtigd en stereotyp herhaald (150, 151, 152).

Ook voor de *motivatie* kan men dus concluderen tot een NA-deficiënt en DA-overschot in neurotransmitteractiviteit, met normaal of verhoogde 5-HT activiteit. Mogelijk hangt hiermede het vaak slechte resultaat van gedragstherapie bij deze patiënten samen (128); een goede gedragsinitiëring, (NA-bemiddeld, 160) gaat met een goede prognose samen (130)!

Conclusie – Voor dit caput voedingsstoornis en motivatie kan men dus tot een NA-onderactiviteit, DA-overactiviteit en indifferente 5-HT activiteit besluiten.

## (2) *Amenorrhoe*

– Wat de *gonadotropines* betreft hebben de patiënten zoals reeds aangegeven, een stoornis in FSH en nog meer uitgesproken in de LH, een luteale fase probleem (19, 20, 22). De LH is het meest gedaald (17, 18), men mist bij deze patiënten de nachtelijke REM-slaap stijging van LH welke bij gezonde postpuberale kinderen en volwassenen wel optreedt (94, 145), terwijl beide afwijkingen eerst na het bereiken van 70-80% van het normale lichaamsgewicht verwacht kunnen worden te normaliseren (19, 20).

Voor de monoamines zijn deze veranderingen in overeenstemming met een NA-onderactiviteit, zonder dat DA-, 5-HT activiteiten gestoord behoeven te zijn (44, 68, 219, 95, 97, 102, 106, 129, 226).

– Voor de *overige neuroendocrinologische veranderingen*, als beschreven in het bovenstaande, biedt het monoamine-model ook experimentele verklaringen; zowel voor de cortisolstoornis (68, 101, 219, 103, 211, 212), groeihormoonstoornis (68, 104, 190, 64, 226), TSH (105, 226) en partiële diabetes insipidus (107, 113, 84), zijn de monoamines geïmpliceerd in de neurosecretie van deze hormonen of hun releasing hormonen, waarbij een NA-onderactiviteit wederom met de bevindingen het duidelijkst in

overeenstemming is, soms gepaard aan een DA-overactiviteit..

– Ook voor de *centrale fysiologische regelstoornissen* kan men het meest uniforme patroon met een NA-onderactiviteit en een DA-overactiviteit in overeenstemming brengen, in het monoamine model. Dit geldt zowel voor: de arteriële hypotensie en bradycardie (57, 148, 149), de hypothermie, als daling (148, 149) van de temperatuur setpoint, het REM-slaap deficit en vroege ontwakens (124, 165, 185), de irritatieve EEG-activiteit (146, 168).

Conclusie – Voor het hoofdstuk Amenorrhoe zijn de fysiologische veranderingen in overeenstemming met een NA-onderactiviteit, vaak DA-overactiviteit en intact serotonerg systeem. De lichte weifeling die doorklinkt, berust op de onvolledigheid, waar het onderzoek bij de huidige stand van zaken, nog mee behept is. Opvallend is dat de tijdsstructuur van enkele neuroendocriene en fysiologische parameters LH, cortisol, voeding, waterexcretie, gestoord is, tegelijk met het bij uitstek temporeel georganiseerde en als zodanig monaminerg bemiddelde slaap-waak ritme (185).

### (3) *Neuropsychiatrie*

– Eetgedrag en motivatie. Hieronder hebben we vermeld, de merkwaardige keuze, het heimelijke eten, en het gepreoccupeerd zijn met de voedingbereiding. Het *heimelijke* kan men zien als een gebrek aan gedragsinitiatie enerzijds, als een defect in de positieve reinforcers anderzijds; de eigenschappen van de reinforcer zijn in de voeding zeer belangrijk bij de initiatie (213). Zoals in dit hoofdstuk sub 1 uiteengezet, zijn beide NA-bemiddeld, en is de AN-patiënt dus NA-deficiënt.

De *preoccupatie* past als voorbereiding tot een eetact, maar het niet geïnitieerd hebben, en in feite een uitstel ervan, eveneens in een NA-tekort, terwijl het erin blijven hangen als 'goed werk' onder intacte DA-innervatie, als contingent gedrag bekrachtigd wordt en tot stereotypie uitgroeit (150, 151).

De *keuze* van de voeding hangt met de stoornissen in de honger én verzadigingsregulatie samen, welke resp. via LHY en VMH bemiddeld worden (zie sub III).

Er wordt bij VMH laesies bij proefdieren een verhoogde eiwitafbraak gevonden (214), welke de gelijktijdige hyperinsulinaemie (90, 91) overspeelt; deze draagt tot de obesitas bij (71). Anderzijds gaan ratten met laesies in de VMH eerst op vetrijke diëten sterk in gewicht toenemen, met name na ovariectomie en adrenalectomie (215, 111). Dit wordt door vagotomie verhinderd, waarmee zowel het efferente been van de insulinesecretie als het afferente voor de verzadigingsprikkels, die zoals uiteengezet (109) als CS werken wordt afgeknipt. VMH gelaedeerde ratten kunnen zelfs op sonde bijvoeding met vet, de normale 30% gewichtstoename compenseren (114).

Verder ondergaan de AN-patiënten sterke gezwollenheidsbelevingen bij glucose – (US voor verzadiging) – nuttigging (30, 35, 38, 220), waartoe de stoornis in de waterhuishouding kan bijdragen (16, 131) evenals het effect van glucose op lipogenesis (114).

De AN-patiënten zullen derhalve begrijpelijkerwijs koolhydraten

en vet mijden, en kunnen met hun *eiwitvoeding* hun structuur handhaven, terwijl het in de aminostaatheorie fysiologisch als verzadigingsprikkel in aanmerking komt.

Voor het *monoamine-model* is bij het bereiken van verzadiging de NA minimaal, bij maximale honger maximaal (88), terwijl de hypothalamische NA-gehalten circadiaan in dezelfde zin met het eetgedrag fluctueren (147, 143).

Hypothalamisch fluctueren DA, en 5-HT niet in deze zin (review zie 215).

Aangezien het bij de AN-patiënten om een *functionele stoornis* gaat in honger en verzadiging, komt ook voor deze keuze een NA-tekort dus het meest in aanmerking.

Conclusie – Ook voor dit caput kunnen we dus tot een NA-onderactiviteit en DA-overactiviteit, met indifferente 5-HT activiteit besluiten.

– Dysphorie. Deze werd geïnterpreteerd (sub II, III) als de stemmingsmatige component van de homeostatische stoornis van de AN-patiënt. Ze sluit de patiënt voor zijn omgeving af en werpt hem veeleer op zichzelf terug. In de literatuur van de stemmingsstoornissen, is de rol van een NA-deficiënt uitvoerig uiteengezet (27, 159, 161, 162). Hoewel de 5-HT in deze zeker een rol wordt toegekend (216, 217, 218) is een rol van deze bij de AN-patiënten onwaarschijnlijk, aangezien de 5-HT in de homeostase juist een ondergeschikte rol speelt, zoals uiteengezet. Wat de DA betreft komt een DA overstimulering veeleer een rol toe, indien enige (152, 159, 161). Het zich afsluiten, ontoegankelijker worden is ook met een NA-tekort, DA-teveel in overeenstemming (160, 159). Bovendien werken met name stemming en eetlustverhogende preparaten als protryptiline NA-erg, i.t.t. sterk serotonerge middelen als amitryptiline (178, 179).

Conclusie – Derhalve kan men ook hier een NA-onderactiviteit, DA-overactiviteit met indifferente 5-HT activiteit concluderen.

– Lichaamsperceptiestoornissen. Zoals boven uiteengezet, betreffen deze zowel de lichaamsomvang, het maagdarmkanaal, als humorale factoren, (glucose). Ook de timing der maaltijden is gestoord. *Honger* en *verzadiging* zijn derhalve gestoord. De AN-patiënten hebben zowel in *korte* als *lange* termijn regulatiestoornissen, waarbij het onderscheid tussen deze twee fysiologische onderscheiden grootheden vervaagt, zoals uit de invloed van 'korte termijn prikkel' glucose op de lange termijn veranderlijke van lichaamsomvang blijkt (220, 38, 35, 30). Er zijn aanwijzingen dat hun stoornissen in gonadale en bijnierschors-hormonen hierop inspelen; ovariectomie leidt experimenteel tot vergroting der maaltijd; bij een combinatie van adrenalectomie, daalt de frequentie der maaltijden (111).

*Fysiologisch* worden de LHY voor hongeren en de VHM voor verzadiging een scherp onderscheiden rol toegekend (50, 51). In beide, honger én verzadiging, vertonen de patiënten stoornissen; de honger zet niet door, de verzadiging wordt te snel bereikt! Hoewel dit niet tot stoppen van eetgedrag leidt.

1 – *Setpoint*. Ziet men het bereiken van honger en verzadiging als regelprocessen, dan kan men zeggen dat de normale *speelruimte* tussen beide *vernauwd* is; de setpoint voor de honger als eetinitieërend is verhoogd (82, 83). De setpoint wordt onder invloed van sociale, genetische en omgevingsfactoren van de jongste kinderjaren af stabiel ingeregeld (79, 122). De honger bepaalt de ondergrens van de setpoint, de verzadiging de bovengrens (83).

Zoals in het bovenstaande uiteengezet: bepaalt het NA: in de korte termijn regulatie de speelruimte tussen initiëring van eetgedrag en terminering (88, 113); gaat depletie van NA met stoornissen in de lange termijn regulatie gepaard (86, 215); fluctueert het NA-ritmische in een circadiaan patroon met eetgedrag en verzadiging (143, 147).

Op grond hiervan kan men redelijkerwijs de veronderstelling maken dat de NA de honger-, verzadigingspoint én hun speelbreedte regelt; zowel in lange als korte termijn setpoint regeling betrokken is.

Conclusie – De AN-patiënten hebben zowel in hun setpointverandering voor korte en lange termijnregulatie, als in de korte termijnregulatie voor de honger-, verzadigingsruimte, een NA-onderactiviteit.

2 – *Perifere stimuli*. De huidafferenten dragen informatie aan over de lichaamsomvang, de vagale en sympatische over de gebeurtenissen in de maagdartractus. Nu zijn de NA- (en ook 5-HT) innervaties op spinaal niveau betrokken bij het afremmen van afferente inflow, zowel somtische, vagale als sympathische (72, 73, 74, 180, 208, 209). De perceptiestoornissen betreffen zowel de lichaamsomvang (lange termijn regulatie) als de maagdarminformatie (korte termijnregulatie). Dit betekent dat zowel de somatische als visceraal vegetatieve afferenten gestoord kunnen zijn; een eenheidbrengend principe voor beide is ervan uit te gaan dat er een overstroming van afferenten uit beide systemen bestaat waarvoor een (NA- of/en 5-HTy)onderactiviteit een redelijke verklaring biedt.

Dus ook hier kan men tot een NA-onderactiviteit, mogelijk 5-HT onderactiviteit voeren.

3 – *Model*. Indien de NA onderactief is zal in de *korte* termijn regulatie honger, resp. eetgedrag niet geïnitieerd worden, en de minste prikkeling vanuit de humorale of visceraal-vegetatieve sfeer zal, als US resp. CS voor verzadiging, een verzadigingsgevoel geven; terwijl dit effect door een relatieve overstroming van de centrale informatie-verwerkende organisatie door ongeremde invloed van afferenten wordt versterkt. Dit geeft perceptiestoornissen als informatie-verwerkingsstoornis (9).

Indien NA onderactief is zal in de *lange* termijn regulatie de setpoint voor de initiëring van eetgedrag, niet bereikt worden, de verzadiging zal permanent zijn, terwijl de humorale en ongeremd binnenstromende informatie over lichaamsomvang met perceptiestoornissen gepaard zal gaan, als informatieverwerkingsstoornis.

Dat deze setpoints voor korte en lange termijn regulatie stabiel

zijn ingeregeld in hun veranderd zijn, kan men concluderen uit de hevige ontstemming en depressies tot suicides toe, die met een herstel van een hoger lichaamsgewicht, al of niet kunstmatig, gepaard gaan (133). Er moet van een ernstige ontregeling sprake zijn omdat de setpoint overspeeld wordt en de setpoint achter de gebeurtenissen aan geregeld moet worden.

Gezien de rol die we daarin aan het NA toegekend hebben, kan men zich afvragen, of dit er wel in voldoende mate is.

Een ander fenomeen dat in dit model begrijpelijk wordt is het wegvallen van het onderscheid tussen lange en korte termijn regulaties (30, 35), aangezien hun gezamenlijke regeling juist op een intacte NA-innervatie berust. Juist het stabiel ingeregeld zijn van de setpoints zal tot een 'perceptie' als normaal voeren, terwijl hun feitelijk verstoring met de overvloed van informatie direct tot perceptiestoornissen in zowel de korte als lange termijn-veranderlijken leiden zal.

Conclusie – Hoewel voor de perifere afferenten een rol voor het 5-HT niet uitgesloten kan worden, is het meest consistente patroon van monaminerge stoornissen, zowel voor setpoint als afferente invloed een NA-tekort, waarbij de patiënten zich weer snel tot de proporties van een Michelinmanneltje voelen groeien.

– Hyperactiviteit en ineffectiviteit. Hyperactiviteit is een bij uitstek dopaminerg fenomeen (159), waarin de DA-innervatie van N. caudatus en N. accumbens het best onderzocht zijn (154, 155, 156). De AN-patiënten paren hieraan een gebrek aan gerichte activiteit, welke eveneens bij DA-overstimulering voorkomt, en als contingent gedrag versterkt wordt (150, 151). Terwijl voor gedragsinitiatie en richten van activiteit alsmede shockagressie juist NA noodzakelijk is (160, 164). Ook de spontane (en ongerichte) agressie is met DA-overstimulering in overeenstemming (164), waarin de prikkelbaarheid der AN-patiënten interpreteerbaar is.

5-HT voert juist tot een sedering en toename van intraspecies agressie (175, 176, 164) welke twee fenomenen bij AN-patiënten niet tesamen voorkomen.

Conclusie – Het meest consistente patroon voor de monaminerge activiteiten bij de AN-patiënten is ook voor hyperactiviteit en inefficiëntie een NA-onderactiviteit, DA-overactiviteit en 5-HT indifferentie.

– Stereotypie, onvermogen eten te stoppen. Stereotypie, in welke zin we het onvermogen eten te stoppen zien, is een DA-fenomeen (159), waarin de motore component vooral in de caudatus (152, 155, 156), de gedragsmatige component, als bekrachtiging van contingent gedrag, in de N, accumbens bemiddeld wordt (150, 151, 153). De NA is hierin op twee wijzen gemoeid; niet alleen drukt een overschot aan DA de NA uit de cellen (218), waarin ze tesamen zitten, terwijl de metabolisme- en opnameapparatuur in de cellen aspecifiek is; maar ook op gedragsmatig plan is voor gedragsinitiatie (en deze ontbreekt bij stereotypie) NA noodzakelijk.

De rol van serotonine is niet duidelijk, wel zijn er farmacologische aanwijzingen dat in de caudatus het 5-HT bepaalde DA-effecten versterkt (221). De vastgestelde DA-overstimulering, zou met een 5-HT overstimulering samen kunnen gaan.

Conclusie – Ook hier is het meest consistente patroon dat van een NA-onderactiviteit, DA-overactiviteit, terwijl de 5-HT indien veranderd, verhoogd kan zijn.

– *Conclusie neuropsychiatrie:* Bezien we de monaminerge activiteiten voor de vijf neuropsychiatrische criteria bij de AN-diagnose, dan komt een beeld naar voren van: NA-onderactiviteit, DA-overactiviteit en 5-HT indifferente activiteit.

### *Conclusie*

- 1 De monaminerge activiteiten zijn, gezien de aard der AN-symptomen, als coördinerende systemen die de homeostase op temporele basis regelen, betrokken bij deze stoornis.
- 2 Voor alle drie diagnostische categorieën – voedingsstoornissen, amenorrhoe en neuropsychiatrie – is het meest consistente patroon van monaminerge veranderingen: (a) NA-onderactiviteit, (b) DA-overactiviteit, en (c) een indifferente of moeilijk, dan wel niet interpreteerbare 5-HT activiteit.

## **V Therapeutische consequenties van de monaminerge veranderingen**

De rol van de monoamines in de kliniek van de AN-patiënt staat reeds enige tijd ter discussie, zowel voor de 5-HT (1), als voor de catecholamines (23). In Nijmegen zijn we op grond van het bovenstaande uitgegaan van een NA-onderactiviteit en DA-overactiviteit, met terzijdelating van 5-HT als niet relevant. In het onderstaande zal de therapeutische benadering langs deze lijn, van een (voorlopig) drietal patiënten worden besproken; met ½–1 jaar follow-up.

Het NA wordt uit DA gesynthetiseerd; de omzetting wordt verricht door het Dopamine-beta-hydroxylase (DbH); dit enzym heeft ascorbinezuur als cosubstraat; en koper is als de cofactor vastgebonden (57, 158, 163).

De *vraag* die rijst is, waarom de AN-patiënten uit het kennelijk voldoende DA in de betreffende NA-neuronen onvoldoende NA maken? De stoornis dient derhalve eerstens in de DbH gezocht te worden:

- 1 – het beeld op zich is reversibel, waarmee een stoornis in de eiwitfractie van het enzym vervalst;
- 2 – het vitamine C komt ook niet in de eerste plaats in aanmerking, aangezien vitaminedeficiënties met secundair anorectische beelden gepaard kunnen gaan (61), en een bestaande deficiëntie dus kan bijdragen, terwijl vitamine C suppletie met stimulering van de DbH-activiteit gepaard gaat (22), zodat de rol van de vitamine C in dit *chronisch* beeld ondergeschikt lijkt;
- 3 – de derde factor is het koper; de physiologie impliceert het ook



cerebraal in de DbH (223), waar het weliswaar niet zo gevoelig is in zijn bindingen voor koperdeficiënt dieet (223) maar waar het, gezien de transportvorm van ceruloplasmine, waarvan een brokstuk in de DbH wordt ingebouwd, aan een daling niet ontkomt (225); anderzijds voert kopertoediening aan koperdeficiënte ratten tot een activering van de (cardiale) DbH (225); koperchele- ring met refusal inactieveert het DbH (163).

We zijn ervan uitgegaan dat een functioneel of organische koper- tekort, bij onze AN-patiënten bestond, waarbij we als parameters zowel het serumkoper, als de VMA/HVA, afbraakproducten van resp. noradrenaline en dopamine gemeten hebben, als maat voor de activiteit van de DbH; de normale verhouding bedraagt één (158, 163).

### Patiëntenbespreking

(1) – Toestand bij opname. Patiënte I was 29 jaar en had een ondergewicht van 12 kg (lengte in cm –110 = ideaal-gewicht); haar klachten bestonden sinds begin der puberteit.

Patiënte II was 15 jaar en had een ondergewicht van ruim 10 kg. De klachten bestonden sinds 1½ jaar.

Patiënte III was 17 jaar, ondergewicht van 12 kg, sinds 1½ jaar klachten.

Alle drie voldeden aan de overige criteria van Russell, te weten de amenorrhoe en neuropsychiatrische verschijnselen.

Verder waren alle drie, *primaire* anorexie-patiënten volgens de scoringslijst van King (34).

Bij opname waren de koperwaarden en VMA/HVA ratio:

patiënt	koper	VMA/HVA
I	12.	1/4
II	12.	1/3
III	30.	3/1

μmol/L.                      24-uurs urine

Patiëntes I, II hadden een laag koper en lage VMA/HVA rato, als verwacht. Patiënte III had echter een hoog koper en hoge VMA/HVA-ratio.

Dit vindt waarschijnlijk zijn oorzaak in de medicatie bij opname:

patiënt	tot opname	tijdens opname
I	Fluphenazine	/ CuSO <sub>4</sub> – Orap
II	Tryptizol	/ CuSO <sub>4</sub> – Orap
III	Lyndiol	/ — Orap

Deze werd bij alle drie patiëntes gestaakt. Patiënte III had Lyndiol; oestrogenen gaan met een koperretentie gepaard (223), op grond waarvan men een stimulering der DbH zou verwachten. Oestrogenen remmen persé echter de DbH (48, 65, 108), ze werken centraal (76), remmen de voedingsactiviteiten (48, 108), ze stimuleren de MAO (65, 168), met remming der NA-turnover, waartoe de DbH én MAO-veranderingen bijdragen. Progesteron stimuleert volgens sommigen (111) eetgedrag, volgens anderen is het indifferent (123).

(2) Therapie. De therapie bestond de eerste vijf weken bij patiën-

tes I, II uit kopersulfaat 1%, 3dd 10 gutt., bij patiënte III werd geen medicatie gegeven.

Na 5 weken kregen de beide eerste patiënten een dopamineblokker (pimozide) toegevoegd, patiënte III kreeg de dopamineblokker als enige therapie; voor alle drie was de dosering 3 mg dd. (160).

Na 5 weken kopergift bij patiënten I, II, waren de symptomen met, zoals uiteengezet, de meest uitgesproken NA-onderstimulering, goed verbeterd, namelijk het gewicht, eetgedrag, de dysphorie en perceptiestoornissen. Het gewicht steeg met één kg per week; de veeleer door DA-overstimulering bemiddelde symptomen verbeterden echter minder:

bij kopersulfaat 1%, 3dd. 10 gutt.

parameter	patiënt		
	I	II	III
eetgedrag	+	+	/
menses	±	±	
dysphorie	+	+	
perceptiestn.	+	+	
effectiviteit	±	±	
stereotypie	±	±	

De laboratoriumbevindingen na vijf weken bevestigden voor patiëntes I, II de efficiëntie van de koperstimulering, in kopergehalte én VMA/HVA-ratio:

resultaat na 5 weken:

patiënt	koper	VMA/HVA
I	20.	4/1
II	18.	3/1
III	17.	2/1

$\mu\text{mol/L.}$  24-uurs urine

Evaluering na vijf weken Pimozide, bij patiëntes I, II met koper-suppletie, bij patiënte III zonder kopersuppletie, gaf een gunstig effect op alle parameters, bij alle drie patiëntes:

resultaat therapie

parameter	Orap ± CuSO <sub>4</sub> patiënt		
	I	II	III
eetgedrag	+	+	+
menses	+	+	+
dysphorie	+	+	+
perceptiestn.	+	+	+
effectiviteit	+	+	+
stereotypie	+	+	+

De gewichtstoename bedroeg ook in deze fase circa één kg per week, verminderde geleidelijk, om op (lengte in cm -110 à 105) kg te stabiliseren.

Patiënte III heeft het in de literatuur beschreven opgezette gelaat vertoond, zij het van voorbijgaande duur (37). De amenorrhoe herstelde bij circa 70-75% van het eindgewicht; de gehele neuro-psychiatrische symptoomscala verbeterde en herstelde.

Conclusie – Overzien we de therapeutische resultaten langs de koper-pimozide lijn, als therapie voor de NA-onderstimulering, DA-overstimulering bij de drie AN-patiëntes:

resultaat therapie:

parameter	CuSO <sub>4</sub>	Orap
eetgedrag	+	+
menses	±	+
dysphorie	+	+
perceptiestn.	+	+
effectiviteit	±	+
stereotypie	±	+

dan kan men *besluiten*:

- a kopersulfaat heeft een goede invloed op de met name door NA-onderstimulatie bemiddelde symptomen,
- b pimozide, al of niet met kopersulfaat heeft een gunstig effect op de gehele symptoomscala.

Tenslotte, uit de follow-up periode zijn ons geen recidieven of aanleidingen om aan de ontwikkeling daarvan te denken bekend; bij ontslag waren de patiënten medicatievrij.

## VI Samenvatting en conclusie

- 1 De drie diagnostische criteria van Russell voor de Anorexia Nervosa (AN), worden besproken, te weten voedingsstoornis, amenorrhoe, neuropsychiatrie (sub I).
- 2 De AN wordt als een psychofysische stoornis opgevat.
- 3 De AN wordt systeemanalytisch geanalyseerd; hieruit blijkt dat het een stoornis van de homeostase is, met inbegrip van de temporele basis van deze; de AN-patiënten blijken aan een autogene stress onderhevig te zijn (sub II).
- 4 De AN wordt als een fundamentele stoornis in de homeostasis uiteengezet (5); op grond van de sympathologie, de systeemanalyse, de tijdszinstoornissen en de klinische neurofysiologische bevindingen (sub III).
- 5 De rol van de monaminerge systemen in de regeling der homeostasis op tijdbasis wordt besproken.
- 6 De localisatie der monaminerge systemen wordt aangegeven.
- 7 De AN-symptomatologie wordt in stoornissen der monaminerge activiteiten vertaald (sub IV).
- 8 De stoornis in de monaminerge activiteiten bij AN-patiënten is verenigbaar met:
  - Noradrenerge onderactiviteit met name voor de voedingsstoornis, amenorrhoe, en voor zover de neuropsychiatrie betreft, eetgedrag, motivatie, dysphorie en perceptiestoornissen;
  - Dopaminerge overactiviteit met name voor de neuropsychiatrische subcrimie van hyperactiviteit, inefficiëntie, stereotypie en het onvermogen om geïnitieerd eten te stoppen;
  - Serotonerge indifferentie, respectievelijk moeilijke interpreteerbaarheid.
- 9 In de interpretatie in monaminerge activiteiten wordt aange-

- geven:
- dat de dysphorie de stemmingsmatige component der homeostasestoornis is;
  - dat de perceptiestoornissen op veranderingen in zowel de honger-verzadiging-setpoint, als afferenten impulsen berusten.
- 10 Op grond van de verstoorde noradrenaline/dopamine verhoudingen wordt het enzym, dopamine-beta-hydroxylase geanalyseerd. Dit verricht de omzetting van dopamine in noradrenaline.
- 11 Er worden argumenten gegeven waarom de cofactor koper van de DbH gestoord is.
- 12 Bij drie AN-patiënten is langs de lijn van DbH-stimulering door kopersulfaat, en/of dopaminereceptorblokkering middels pimozide, medicamenteus behandeling ingesteld; de resultaten worden besproken (sub V):
- kopersulfaat blijkt vooral op de symptomen van NA-onderactiviteit zeer gunstig effect uit te oefenen, op die van DA-overactiviteit in mindere mate;
  - pimozide blijkt op beide symptoomcategorieën een onverdeeld gunstig effect te hebben.
- 13 Tot slot wordt de AN symptomatologie in relatie tot het lage koper, en DbH, als DA bemiddelde conditionering van een stabielere homeostase regeling voor de patiënt aangegeven.

## VII Slotbeschouwing

De Anorexia Nervosa wordt als een stoornis in de homeostase opgevat. De systeemanalyse geeft aan dat de 'grensfuncties' gestoord zijn; hiermede is de bescherming tegen stress verminderd. Zowel deze vermindering als de recidieven en de afwisseling van anorectische en bulemische fase, wijzen op een instabiliteit van de homeostatische regeling.

In de *regeltheorie* (227, 228) stelt men dat de stabiliteit van een systeem afhangt van (a) de speelruimte der regelbereiken, (b) de plaats van de setpoint daarin en (c) de tegenkoppelingsfactor.

ad a) De grootte van het *regelbereik* wordt bepaald door het traject in de tegenkoppeling, waar de relatieve storing (de afwijking gedeeld door de dreiging), gering is.

ad (b) Ligt de *setpoint* dicht bij een der grenzen, dan zal gemakkelijk een ontregeling met een zogenaamde Kippschwingung (vergelijk afwisseling anorectische en bulaemische fase), volgen.

ad c) De *tegenkoppelingsfactor* regelt de correctie; de kans op genereren wordt geringer, en de stabiliteit dus groter, naarmate de tegenkoppeling sneller werkt en minder gemakkelijk energie uit de omgeving opneemt.

AN-patiënten hebben een extreem trophotrope 'Spargang' (228). In dit regeltheoretisch kader gezien kan men zich derhalve vragen of de patiënten door hun lage koper en dus DbH, niet in hun homeostasis inkiezen: (a) een gunstiger regelbereik door vergroting van de dreiging, (b) een gunstiger ligging van de setpoint t.o.v.

de regelbereikgrenzen, (c) een verkleining van de versterkingsfactor door beperking der energicopname, waarmede de kans op genereren wordt verminderd.

Wordt dit in hun 'anorectische zijn' stabiele systeem therapeutisch naar een fysiologisch normaal niveau teruggebracht, met de daaraan verbonden risico's op dit niveau voor de patiënten, dan zal de verandering vanuit de stabiele toestand een ontregeling met toename der dysphorie betekenen. Dit kan zowel hun resistentie tegen therapeutisch handelen (4, 40, 133) als de hardnekkigheid van de symptomatologie begrijpelijk maken. M.a.w. zo kan men zich afvragen, stabiliscert het lage koper en DbH hun homeostase niet en stabiliseren de patiënten hun lage koper en NA onderactiviteit niet als DA zelfstimulatie van contingent gedrag (151, 152, 154).

De 'An-Orexis' wordt dan: een naar hoger niveau niet willen en hoeven streven, en een naar lager niveau niet mogen streven; een bereikt niveau wordt niet nagestreefd, maar volhardend gecontinueerd.

## Literatuur

- 1 Lafeber, Ch., *Anorexia Nervosa*, Stafleu Med. Bibl. Geneesk., Leiden 1971.
- 2 Verbeek, E., Notities bij Anorexia Nervosa; 16, 1974, 533-542 in *Tijdschrift voor psychiatrie*.
- 3 Meyer, J. E., Das Syndrom der Anorexia Nervosa; *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 202, 1961, 31-53.
- 4 Goodsiitt, A., Anorexia Nervosa; *Brit. J. Med. Psychol.* 42, 1969, 109-118.
- 5 Dally, P., *Anorexia Nervosa*; William Heinemann, Med. Books Limited, London.
- 6 Liston, E. H., Shershow, L. W., Los Angeles, Concurrence of Anorexia Nervosa and Gonadal Dysgenesis; *Arch. Gen. Psychiat.* 29, 1973, 834-836.
- 7 Bliss, E. L., Anorexia Nervosa, *Comprehensive textbook of psychiatry*; eds. Freedman, A. M., Kaplan, H. I., and Sadock, B. J.; The Williams and Wilkins Compaby, Baltimore, second edition, 1975; Chpt., 26, 6 pg. 1655-1660 Anorexia Nervosa.
- 8 Stunkard, A. J., Obesity in *ibidem*; Chpt. 26, 5 pg. 1648-1655 'if a person looks fat, he is fat'.
- 9 Miller, J. G., General systems theory, in *ibidem*, chpt., 1, 2, pg. 75-88.
- 10 Labhardt, F., Die Anorexie als Beispiel einer psychosomatischen Krankheit. *Mkurze ärztl. Fortbild.* 25, 1975, 217-220.
- 11 Hart de Ruyter, Th., Anorexie als symptoom; *Ned. Tijdschr. Psychiat.* 11, 1969, 161-177.
- 12 Hart de Ruyter, Th., Een geval van anorexia mentalis; *Ned. T. Geneesk.* 115, 1631-1634.
- 13 Bruch, H., *Eating Disorders*; Routledge & Kegan Paul, London.
- 14 Crisp, A. H., Clinical and therapeutic aspects of anorexia nervosa - a study of 30 cases; *J. of Psychosomatic Research*; 9, 1965, 67-78.
- 15 Schoute, G. J., *Pinkhofs Medisch woordenboek*; De Erven F. Bohn, N.V., Haarlem, 1963.

- 16 Spark, R. F., Arky, R. A., Boulter, R., e.a., Renin, Aldosterone and Glucagon in the natriuresis of fasting; *New Engl. J. of Med.* 19 June, 1975, 1335-1340.
- 17 Nillius, S. J., and Wide, L., Gonadotrophin-releasing hormone treatment for induction of follicular maturation and ovulation in amenorrhoeic; *Brit Med. J.* 16 Aug. 1975, 3, 405-408.
- 18 Crisp, A. H., Boyar, R. M., Kalucy, R. S., Bell, E. T., Hormone patterns in anorexia nervosa; *Brit Med. J.* 3, 1975, 52.
- 19 Beumont, P. J. V., Carr, P. J., Gelder, M. G., Plasma levels of luteinizing hormone and of immunoreactive oestrogens (oestradiol) in anorexia nervosa; response to clomiphene citrate; *Psychol. Med.* 3, 1973, 495-501.
- 20 Boulard, C., Louver, J. P., Bayard, F. e.a., Les troubles endocriniens de l'anorexie mentale de l'adolescente; *Rev. Med. Toulouse*, 11, 1975, 395-401.
- 21 Mecklenburg, R. S., Loriaux, D. L., Thompson, R. H., Hypothalamic dysfunction in patients with anorexia nervosa; *Medicine* 53, 1974, 147-159.
- 22 Decourt, J., La Fonction gonadotrope au cours des anorexies mentales; *Ann. d'endocrinol. Paris*, 36, 1975, 339-340.
- 23 Mawson, A. R., Anorexia Nervosa and the regulation of intake: a review. *Psychol. Med.* 4, 1974, 289-308.
- 24 Crisp, A. H., Stonehill, E., and Fenton, G. W., The relationship between sleep, nutrition and mood: a study of patients with anorexia nervosa; *Postgraduate Medic. Journ.* 47, 1971, 207-213.
- 25 Zangevill, O. L., Psychology in relation to psychiatry; *Psychol. J. Med.* 3, 1973, 133-140.
- 26 Hendell, R. E., Hall, D. J., Hailey, A. e.a., The epidemiology of anorexia nervosa; *Psychol. Med.* 3, 1973, 200-203.
- 27 Praag, H. M. van, Naar een biochemische typologie van depressies, pg. 259-278, in: *Tijdschrift voor psychiatrie* 16, 1974.
- 28 Hoofdakker, R. H. van den, Wie is van rede... *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 16, 1974, 58-86.
- 29 Dijk, R. van, De toepassing van communicatietheorie en systeemtheorie in de psychiatrie; *Tijdschr. v. Psychiat.* 16, 1974, 18-37.
- 30 Slade, P. D., and Russell, G. F. M., Awareness of body dimensions in anorexia nervosa: cross-sectional and longitudinal studies; *Psychol. Med.* 3, 1973, 188-199.
- 31 Quay, W. B., and Guth, S., Chronobiology in mental retardation research: Progress and prospects; *Chronobiologica*, 2, 1974, 243-263.
- 32 Netter, A., Millet, D., Les aménorrhées neuro-hypophysaires et psychogènes. *Rev. Prat. (Paris)* 25, 1975, 1415-1435.
- 33 Robinson, R. G., McHugh, P. R., Folstein, M. F., Measurement of appetite disturbances in psychiatric disorders. *J. Psychiat. Res.* 12, 1975, 59-68.
- 34 King, A., Primary and secondary anorexia nervosa syndromes; *Brit. J. Psychiat.* 109, 1963, 470-479.
- 35 Garfinkel, P. E., Perception of hunger and satiety in anorexia nervosa. *Psychol. Med.* 4, 1974, 309-315.
- 36 Gordon, F., Foster and Kupfer, D. J., Anorexia Nervosa: Telemetric Assessment of family interaction and hospital events. *J. Psychiat. Res.* 12, 1975, 19-35.
- 37 Marchand, P., Dire les problèmes auxquels exposent les anoréxiques au cours de l'hospitalisation; *Psychologie Médical*, 7, 1975, 65-70.
- 38 Crisp, A. H., Kalucy, R. S., Aspects of the perceptual disorder in

- anorexia nervosa, *Br. J. Med. Psychol.* 47, 1974, 349-361.
- 39 Rohmer, A., Ebtinger, R., Bronstein, J., Fausse Enorexie mentale vraie tumeur du IVE ventricule; *Rev. Neuropsychiat. Infant.* 23, 1975, 191-193.
- 40 Crisp, A. H., Harding, B., McGuinness, B., Anorexia Nervosa, psychoneurotic characteristics of parents: relationship to prognosis; *J. Psychosom. Res.* 18, 1974, 167-173.
- 41 Beumont, P. J. V., Anorexia Nervosa: A Review, *S. Afr. Med. J.* 44, 1970, 911-916.
- 42 Gasparini, M., Spinnler, H., Nichelli, P., Kinetic misperceptions in spinal and root diseases; *New Engl. J. Med.* 294, 1976, pg. 167.
- 43 Heremans, G. F. P., Wijffels, J. C. H. M., Gelderen, H. H. van, Anorexia Nervosa with Transient Hypotituitarism, *Z. Kinderheilk.* 119, 1975, 211-215.
- 44 Jarvis, P. M., Relations entre le système nerveux centraux et les anomalies menstruelles; *Progr. Med.* 100, 1972, 145-149.
- 45 Bartelink, G. J. M., *Grieks-Nederl. Woordenboek*; Uitgeverij Het Spectrum, Antwerpen.
- 46 Olds, J., Hypothalamic substrates of reward; *Physiol. Rev.* 42, 1962, 554-604.
- 47 Rolls, E. T., *The Brain and Reward*; Pergamon Press, New York, 1975.
- 48 Wade, N., Interaction between estradiol-17 and growth hormone in control of food intake in weanling rats; *J. of comp. physiol. psychol.* 80, 1974, 359-362.
- 49 Bradley, M., Effects of septal stimulation on lateral hypothalamic choice-response self-stimulation, *Physiol. Psychol.* 2, 1974, 421-426.
- 50 McHugh, P. R., Gibbs, J., Falasco, J. D. e.a., Inhibitions on feeding examined in rhesus monkeys with hypothalamic disconnexions; *Brain*, 98, 1975, 441-454.
- 51 Rabin, B. M., Ventromedial hypothalamic control of food intake and satiety: a reappraisal; *Brain Res.* 43, 1972, 317-342.
- 52 Huston, J. P., Ornstein, K., Siegfried, B., Lateral hypothalamic self-stimulation and post-stimulation eating; *Experientia* 31/2, 187-189 Specialia.
- 53 Valenstein, E. S., Cox, V. C., Kakolewski, J. W., The hypothalamus and motivated behavior; in: Tapp, J. T., 'Reinforcement & Behavior', Acad. Press, New York 1969, 243-285.
- 54 Dickinson, A., Response suppression and facilitation by aversive stimuli following septal lesions in rats: A review and model; *Physiol. Psychol.* 2, 1974, 444-456.
- 55 Ohlsen, M. A., Dietary patterns and effect on nutrient intake, *World Rev. Nutr. and Diet.* 10, 1969, 13-43, New York.
- 56 Ferrario, C. M., McCubbin, J. W., Neurogenic factors in hypertension; *Hosp. Pract.* 9, 1974, 71-81.
- 57 Chalmers, J. P., Brain amines and models of experimental hypertension; *Circ. Res.* 36, 1975, 469-480.
- 58 Warren, M. P., Wiele, R. L. van de, Clinical and metabolic features of anorexia nervosa; *Am. J. Obstet & Gynec.* 117, 1973, 435-449.
- 59 Tannenbaum, G. A., Paxinos, G., Bindra, D., Metabolic and endocrine aspects of the ventromedial hypothalamic syndrome in the rat; *J. Comp. Physiol. Psychol.* 86, 1974, 404-413.
- 60 Fitzsimons, J. T., Thirst; *Physiol. Rev.* 52, 1972, 468-561.
- 61 Kerr, G. R., Nutritional requirements of subhuman primates; *Physiol. Rev.* 2, 1972, 415-461.
- 62 Krulich, L., Hypothalamic regulation of the secretion of growth hor-

- 62 mone; *Acta Endocr. (KBH)* 75, 1974, 179-180.
- 63 Devlin, J. G., Obesity and Anorexia nervosa; A study of growth hormone release; *J. of Irish Med. Ass.* 10, 1975, 227-231.
- 64 Chihara, K., Kato, Y., Ohgo, S. e.a., Effects of drugs influencing brain catecholamines on GH release in rats with hypothalamic surgery. *Neuroendocrin.* 18, 1975, 192-203.
- 65 Redmond Jr, D. E., Murphy, D. L., Baulu, M. J., e.a., Menstrual cycle and ovarian hormone effects on plasma and platelet monoamine oxidase (MAO) and plasma Dopamine-Beta-Hydroxylase (DBH) activities in the rhesus monkey; *Psychosom. Med.* 37, 1975, 417-428.
- 66 Barry, J., Dubois, M. P., Carette, G., Immunofluorescence study of the preoptic infundibular LRF neurosecretory pathway in the normal, castrated or testosterone treated male guinea pig. *Endocrin.* 95, 1974, 1416-1423.
- 67 Dubois, M. P., Barry, J., Répartition comparée de trois neurofacteurs hypothalamiques; *Ann. Endocr. (Paris)* 35, 1974, 663-664.
- 68 Lovallo, W. R., Hypothalamic mechanisms of gonadal release; *Biol. Psychol. Bull.* 3, 1973, 9-23.
- 69 Miller, D. S., Resistance to slimming adaptation or illusion?; *Lancet* 5 April 1975, 773-775.
- 70 Dunsted, M., Sleight, G., The infant's self-regulation of food intake and weight gain; *Lancet*, 28 June, 1975, 1393-1397.
- 71 Steffens, A. B., Influence of reversible obesity on eating behavior, blood glucose, and insulin in the rat; *Amer. J. of Physiol.* 228, 1975, 1738-1744.
- 72 Proudfit, H. K., Anderson, E. G., New long latency bulbospinal evoked potentials blocked by serotonin antagonists; *Brain Res. (Amst.)* 65, 1974, 542-546.
- 73 Nehring, K., Scherber, A., Andreas, K., The influence of noradrenaline and serotonin upon the antinocifensive action of arecoline; *Acta Biol. Med. Germ.* 32, 1974, 403-409.
- 74 Barasi, S., Roberts, M. H. T., The modification of lumbar motoneurone excitability by stimulation of a putative 5 hydroxytryptamine pathway; *Brit. J. Pharmacol.* 52, 1974, 339-348.
- 75 Bajusz, E., Hormonal mechanisms and their interaction with the central nervous system; *Contin. neurol.* 27, 1966, 441-472.
- 76 Fernández, B. E., Vidal, N. A., Dominguez, A. E., Acción de las hormonas sexuales sobre la noradrenalina endógena del sistema nervioso central; *Revista Espagn. de fisiología*, 31, 1975, 305-308.
- 77 Elkhawad, A. O., Woodruff, G. N., Studies on the behavioural pharmacology of a cyclic analogue of dopamine following its injection into the brains of conscious rats. *Brit. J. Pharmacol.* 54, 1975, 107-114.
- 78 Wilson, W. H., Heller, H. C., Elevated blood glucose levels and satiety in the rat; *Physiol. & Behav.* 15, 1975, 137-143.
- 79 Fuller, J. L., Genetic aspects of regulation of food intake. *Adv. Psychosom. Med.* 7, 1972, 2-24 (Karger, Basel).
- 80 Aimez, P., Barzic, M. le, Guy-Grand, B., Comportement alimentaire et obésité bases neurophysiologiques et essai d'interprétation psychologique. *CAH Med.* 1, 1975, 583-591.
- 81 Morgane, P. J., Jacobs, H. L., Hunger and satiety; *World rev. of Nut. and Diet.* 10, 1969, 100-213 (Karger, Basel).
- 82 Stunkard, A., Satiety is a conditioned reflex; *Psychosom. Med.* 37, 1975, 383-386.
- 83 Hill, S. W., McCutcheon, N. B., Eating responses of obese and non-obese humans during dinner meals; *Psychosom. Med.* 37, '75, 395-401.



- 84 Tangaprégassom, A. M., Tangaprégassom, M. J., Sollairac, A., Effects des lésions de la région du raphé mésencéphalique sur le comportement de soif et la neurosécrétion hypothalamique antérieure du rat; *Ann. d'endocrinol.* (Paris) 35, 1974, 667-668.
- 85 Rubin, R. T., e.a., Nocturnal secretion of ADH; *Endocr. res. commun.* 2, 1975, 461-469.
- 86 Marshall, J. F., Richardson, J. S., Teitelbaum, P., Nigrostriatal bundle damage and the lateral hypothalamic syndrome; *J. of Comp. and Psychol.* 87, 1974, 808-830.
- 87 Carey, R. J., and Goodall, E. B., Attenuation of amphetamine anorexia by unilateral nigral striatal lesions; *Neuropharmacol.* 14, 1975, 827-834.
- 88 Gugten, J. van der, Slangen, J. L., Norepinephrine uptake by hypothalamic tissue from the rat related to feeding; *Pharmacol. Biochem. & Behav.* 3, 1975, 855-860.
- 89 Balagura, S., Harrell, L. E., Lateral hypothalamic syndrome: its modification by obesity and leanness; *Physiol. Behav.* 13, 1974, 345-347.
- 90 Tannenbaum, G. A., Paxions, G., Bindra, D., Metabolic and endocrine aspects of the ventromedial hypothalamic syndrome in the rat. *J. of Comp. and Physiol. Psychol.* 80, 1974, 404-413.
- 91 Norman, B. L., Ferguson, Keesey, R. E., Effect on a quinine-augerated diet upon body weight maintenance in male rats with ventromedial hypothalamic lesions; *J. of Comp. and Physiol. Psychol.* 89, 1975, 478-488.
- 92 Leibowitz, S. F., Catecholaminergic mechanisms of the lateral hypothalamus; their role in the mediation of amphetamine anorexia; *Brain Res.* (Amst.) 98, 1975, 529-545.
- 93 Colpaert, F. C., The ventromedial hypothalamus and the control of avoidance behavior and aggression: Fear hypothesis versus response-suppression theory of limbic system function. = 119.
- 94 Montgomery, R. B., Singer, G., Functional relationship of lateral hypothalamus and amygdala in control of eating; *Pharmac. Biochem. & Behav.* 3, 1975, 905-907.
- 95 Olds, M. E., Effect of intraventricular 6-hydroxydopamine and replacement therapy with norepinephrine, dopamine, and serotonin on self-stimulation in diencephalic and mesencephalic regions in the rat; *Brain Res.* 98, 1975, 327-342.
- 96 Angyan, L., Autonomic effects of hypothalamic self-stimulation in the cat; *Physiol & Behav.* 15, 1975, 495-498.
- 97 Tima, L., Flerkó, B., Ovulation induced by norepinephrine in rats. Made anovulatory by various experimental procedures; *Neuroendocr.* 15, 1974, 346-354.
- 98 Whybrow, P. C., Silberfarb, P. M., Neuroendocrine mediating mechanisms: from the symbolic stimulus to the physiological response; *Int'l. J. Psychiat. in Med.* 5, 1974, 531-539.
- 99 Barry, J., Dubois, M. P., Carette, B., Immunofluorescence study of the preopticoindundibular LRF neurosecretory pathway in the normal, castrated or testosterone-treated male guinea pig. *Endocrin.* 95, 1974, 1416-1423.
- 100 Naumenko, E. V., Serova, L. I., Maslova, L. N., Participation of brain dopamine receptors in activation of endocrine function of the male gonads (Russian). *Probl. Endokr.* 21, 1975, 67-70.
- 101 Krieger, D. T., Factors influencing the circadian periodicity of plasma corticosteroid levels; *Chrono Biol.* 1, 1974, 195-216.
- 102 Hökfelt, T., Johansson, O., Fuxe, K., e.a., Mapping and relationship

- of hypothalamic neurotransmitters and hypothalamic hormones, pg. 93-110 in: *Central Nervous System and Behavioural Pharmacology*, Edit. Airaksinen, M., 1976, Pergamon Press, New York.
- 103 Loon, G. R. van, Brain catecholamines and ACTH secretion: studies on brain dopamine beta hydroxylase, pg. 111-120 in: *ibidem*.
- 104 Müller, E. E., Brain monoamines and the control of growth hormone secretion, pg. 131-145 in: *ibidem*.
- 105 Spirtes, M. A., Plotnikoff, N. P., Kastin, A. J., Effects of hypothalamic peptides on the brain, pg. 121-129 in: *ibidem*.
- 106 Kamberi, I. A., Vellis, J. de, Brain Neurotransmitters and the secretion of the gonadotropins and gonadotropin release hormones, pg. 147-158 in: *ibidem*.
- 107 Leibowitz, S. F., Ingestion in the satiated rat: role of alpha and beta receptors in mediating effects of hypothalamic adrenergic stimulation. *Physiol. and Behav.* 14, 1975, 743-754.
- 108 Simpson, C. W., Dicara, L. V., Estradiol inhibition of catecholamine elicited eating in the female rat. *Pharmacol. Biochem. & Behav.* 1, 1973, 413-419.
- 109 Rezek, M., Novin, D., The effects of serotonin on feeding in the rabbit. *Psychopharmacol.* (Berl.) 43, 1975, 255-258.
- 110 Slangen, J. L., *Onderzoek over de identificatie van een centraal adrenergisch controlemechanisme voor de voedselopname van de rat.* Drukkerij Bronder-Offset N.V., Rotterdam, 1970.
- 111 Mook, D. G., Fisher, J. C., Durr, J. C., Some endocrine influences on hypothalamic hyperphagia; *Hormones and Behav.* 6, 1975, 65-79.
- 112 Compte rendu de; l'assemblée réunis à l'Hôtel-Dieu le 10 mars par la Société de nutrition et de diététique de la langue française. *Sem. Hop. Paris*, 51, 1975, 18-19.
- 113 Leibowitz, S. F., Pattern of drinking and feeding produced by hypothalamic norepinephrine injection in the satiated rat. *Physiol. and Behav.* 14, 1975, 731-743.
- 114 Liu, C. M., Yin, T. H., Caloric compensation to gastric loads in rats with hypothalamic hyperphagia; *Physiol and Behav.* 13, 1974, 231-238.
- 115 Ungerstedt, U., Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol. Scand.* 367, 1971, 95-122.
- 116 Angyan, L., Autonomic effects of hypothalamic self-stimulation in the cat. *Physiol. & Behav.* 15, 1975, 495-498.
- 117 Alds, M. E., Effects of intraventricular 6-hydroxydopamine and replacement therapy with norepinephrine, dopamine, and serotonin or self-stimulation in diencephalic and mesencephalic regions in the rat; *Brain Res.* 98, 1975, 327-342.
- 118 Montgomery, R. B., Singer, C., Functional relationship of lateral hypothalamus and amygdala in control of eating; *Pharmac. Biochem. & Behav.* 3, 1975, 905-907.
- 119 Colpaert, F. C., The ventromedial hypothalamus and the control of avoidance behavior and aggression: Fear hypothesis versus response-suppression theory of limbic system function; *Behav. Biol.* 15, 1975, 27-44.
- 120 Bernardis, L. L., Chlouverakis, C., Schnatz, J. D., e.a., Effect of dorsomedial hypothalamic lesions before and after placement of obesity producing ventromedial hypothalamic lesions in the weanling male rat; *Brain Res.* 69, 1974, 67-75.
- 121 Glazer, H. I., Weis, J. M., Monoamines as mediators of avoidance escape behavior; *Psychosom. Med.* 3, 1975, 535-543.

- 122 Bolden, K. J., Against the active treatment of obesity in general practice; *Update* 11, 1975, 339-359.
- 123 Rivlin, R. S., Drug Therapy of obesity with hormones; *New Engl. J. of Med.* Jan. 2, 1975, 26-28.
- 124 Carey, R. J., Goodall, E. B., Attenuation of amphetamine anorexia by unilateral nigral striatal lesions; *Neuropharmacol.* 14, 1975, 827-834.
- 125 Scott, M. E., Nelson, P. C., Fenfluramine in the treatment of hyper-tensive patients with refractory obesity; *Ulster Med. J.* 44, 1975, 56-62.
- 126 Morgan, H. G., Russell, G. M. F., Value of family background and clinical features as predictors of long-term outcome in anorexia nervosa; four-year follow-up study of 41 patients; *Psychol. Med.* 5, 1975, 355-371.
- 127 Werman, D. S., Katz, J., Anorexia Nervosa in a pair of identical twins; *J. Amer. Acad. Child Psychiat.* 14, 1975, 633-653.
- 128 Bruch, H., Perils of behavior modification in treatment of anorexia nervosa; *Jama*, 230, 1974, 1419-1422.
- 129 Frohman, L. A., Neurotransmitters as regulators of endocrine function; *Hosp. Pract.* April 1975, 54-77.
- 130 Pierloot, R. A., Wellens, W., Houben, M. E., Elements of resistance to a combined medical and psychotherapeutic program in anorexia nervosa; *Psychother. Psychosom.* 26, 1975, 101-117.
- 131 Obesity; pathogenesis & Management; Edit. Silverstone, J. T., MTP, Medical and technical publishing Co. Ltd. 1975.
- 132 Balagura, S., 'Hunger'; A Biopsychological analysis; Public. Basic Books, New York, 1973.
- 133 Russell, G. F. M., Metabolic, Endocrine and Psychiatric aspects of anorexia nervosa; *Sci. Basis Med. Ann. Rev.* 1969, 236-255.
- 134 Russell, G. F. M., Anorexia Nervosa: Its identity as an illness and its treatment, in: *Modern trends in psychological medicine*, Butterworths; Ed. Price, J. H. Chap. 6, 1970, 131-164.
- 135 Brugh, H., Anorexia Nervosa in: Emotional factors in gastrointestinal illness; Edit. Lindner, A. E., *Excerpta Medica*, Amsterdam 1973, 1-15.
- 136 Ziolk, H. U., Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie und ihrer Grenzgebiete; *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 34, 1966, 353-396.
- 137 Thoma, H., Treatment; *Adv. psychosom. med.* 7, 1972, 300-315.
- 138 Nemiah, J. C., The psychosomatic nature of anorexia nervosa, *ibidem*, 316-321.
- 139 Mayer, J., General discussion in: *ibidem*, 322-336.
- 140 Natcheff, N., Piryova, B., Carchev, R., e.a., Influence of the hypothalamic mammillary area on the kidney function in rats; *Agressol.* 16, 1975, 367-372.
- 141 Ihalainen, O., Psychosomatic aspects of amenorrhoea; *Acta Psychiat. Scand. Suppl.* 262, Munksgaard Copenhagen 1975.
- 142 Weiss, J. M., Glazer, H. I., e.a., Effects of chronic exposure to stressors on avoidance-escape behavior and on brain norepinephrine; *Psychosom. Med.* 37, 1975, 522-534.
- 143 Mergules, O. L. & Lewis, M. J., Hypothalamic norepinephrine: Circadian rhythms and the control of feeding behavior; *Science* 178, 1972, 640-643.
- 144 Antti Aro; Bror-Axel Lamberg, & Risto Pelkonen; Dysfunction of the hypothalamic pituitary axis in anorexia nervosa; *New Engl. J. Med.* 13 March, 1975, 594-595.
- 145 Boyar, R. M., Katz, J., Finkelstein, J. W., e.a., Immaturity of the 24-hour Luteinizing hormone secretory pattern; *New Engl. J. of Med.*

- 291, 1974, 861-865.
- 146 Shimoda, Y., Kitagawa, T., Clinical and EEG studies on the emancipation; Due to disturbed function of the brain stem; *J. of Neur. Transm.* 34, 1973, 195-204.
- 147 Gold, R. M., Hypothalamic hyperphagia despite imposed diurnal or nocturnal feeding and drinking rhythms; *Physiol. and Behav.* 14, 1975, 861-865.
- 148 Struyker, H. A. J., Boudier, Smeets, G. W. M., Brouwer, G. M. e.a., Hypothalamic alpha adrenergic receptors in cardiovascular regulation; *Neuropharmacol.* 13, 1974, 837-846.
- 149 Feldberg, W., Myers, R., A new concept of temperature regulation by amines in the hypothalamus; *Nature London*, 200: 1325, 1963.
- 150 Broekkamp, C. L. E., Rossum, J. M. van, Effect of apomorphine on self-stimulation behavior; *Psychopharmacol.* 34, 1974, 71-80.
- 151 Broekkamp, C. L. E., Rossum, J. M. van, The effect of microinjections of morphine and haloperidol into the neostriatum and the nucleus accumbens on self-stimulation behaviour; *Arch. Pharmacol. Ther.* 217, 1975, 110-117.
- 152 Pijnenburg, A. J. J., Rossum, J. M. van, Stimulation of locomotor activity following injection of dopamine into the nucleus accumbens; *J. Pharm. Pharmac.* 25, 1973, 1003-1005.
- 153 Broekkamp, C. L. E., Pijnenburg, A. J. J., Cools, A. R., e.a., The effect of microinjections of amphetamine into the neostriatum and the nucleus accumbens of self-stimulation behaviour; *Psychopharmacol. (Berl.)* 42, 1975, 179-183.
- 154 Pijnenburg, A. J. J., Honig, W. M. M., Rossum, J. M. van, Inhibition of d-Amphetamine induced locomotor activity by injection of haloperidol into the nucleus accumbens of the rat. *Psychopharmacol.* 41, 1975, 87-95.
- 155 Pijnenburg, A. J. J., Honig, W. M. M., Rossum, J. M. van, Antagonism of apomorphine- and d-amphetamine-induced stereotyped behaviour by injection of low doses of haloperidol into the caudate nucleus and the nucleus accumbens; *Psychopharmacol. (Berl.)* 45, 1975, 65-71.
- 156 Cools, A. R., Rossum, J. M. van, Excitation-mediating and inhibition-mediating dopamine receptors: A new concept towards a better understanding of electrophysiological, biochemical, pharmacological, functional and clinical data; *Psychopharmacol.* 45, 1976, 243-254.
- 157 Chase, T. N., Fusaric acid in Parkinson's disease; *Neurology* 24, 1974, 637-639.
- 158 Mandel, P., Maca, G., Goriadis, Ch., Function of the central catecholaminergic neuron; synthesis, release, and inactivation of transmitter; in: *Catecholamines and behavior I*, Edit. Friedhoff, A. J., Plenum Press, London 1975. Chapt. I.
- 159 Randrup, A., Munkvad, I., Fog, R., e.a., Catecholamines in activation, stereotypy, and level of mood. Chapter 4 in *ibidem*.
- 160 Gorelick, D. A., Bozewicz, T. R., Bridger, W. H., The role of catecholamines in animal learning and memory, Chapter 1 in: *Catecholamines & Behavior 2*, Edit. Friedhoff, A. J.; Plenum Press, London, 1975.
- 161 Maas, J. W., Catecholamines and depression: a further specification of the catecholamine hypothesis of the affective disorders; Chpt. 4; *ibidem*.
- 162 Davis, J. M., Catecholamines and psychosis; Chapt. 5, in *ibidem*.
- 163 Goldstein, F., Anagnoste, B., Freeman, L. S., e.a., Characterisation, localisation and regulation of catecholamine synthesizing enzymes,

- pg. 69-79 in: *Frontiers in catecholamine research*; Edit. Usdin, E. Snijder, H., Pergamon Press Inc., New York, 1973.
- 164 Eichelman, B., Biogenic amines and their metabolism in the study of aggressive behavior in rats, pg. 709-710 in: *Ibidem*.
- 165 Jouvet, M., Role of catecholamines in the control of the sleep-waking cycle, pg. 751-758 in *Ibidem*.
- 166 Stein, L., Wise, C. D., Serotonin and Behavioral inhibition, pg. 281-292 in: *Serotonin new vistas* edit. Costa, E., Gessa, G. L., Sandler, M., Raven Press, New York 1974.
- 167 Engel, J., Modigh, K., Tryptophan-induced suppression of conditioned avoidance behavior in rats, pg. 405-410 in: *Ibidem*.
- 168 Klaiber, L., Broverman, D. M., Vogel, W., e.a., Rhythms in plasma MAO activity EEG, and Behavior during the menstrual cycle; pg. 353-370 in: *Biorhythms & human reproduction*; Edit. Ferin, M., Halberg, F., Richart, R. M. e.a.; John Wiley & Sons, London 1974.
- 169 Smorto, M. P., Thysell, R. W., Le strutture temporo, spaziali nella melancolia., Clin. Mal. Nerv. Ment. Univ. Palermo; *Lav. Neuropsichiat.* 52, 1973, 754-762.
- 170 Sanger, D. J., Blackman, D. E., The effects of tranquillizing drugs on timing Behavior in rats. *Psychopharmacol. (Berl.)* 44, 1975, 153-156.
- 171 Tecce, J. J., Cole, J. O., Savignano-Bowman, J., Chlorpromazine effects on brain activity (contingent negative variation) and reaction time in normal women. *Psychopharmacol.* 43, 1975, 293-295.
- 172 Bremer, F., Existence of a mutual tonic inhibitory interaction between the preoptic hypnogenic structure and the midbrain reticular formation, *Brain Res.* 96, 1975, 71-75.
- 173 Ibuka, N., Kawamura, H., Loss of circadian rhythm in sleep-wakefulness cycle in the rat by suprachiasmatic nucleus lesions; *Brain Res.* 96, 1975, 76-81.
- 174 Parmeggiani, P. L., Agnati, L. F., Zamboni, G., e.a., Hypothalamic temperature during the sleep cycle at different ambient temperatures; *Electr. and Clin. Neur.* 38, 1975, 589-596.
- 175 Weissman, A., Behavioral pharmacology of p-chlorophenylalanine (PCPA) pg. 235-248 in: *Serotonin and Behavior*, Barchas, J., Usdin, E., Acad. Press, London, 1973.
- 176 Myers, R. D., The role of hypothalamic serotonin in thermoregulation, pg. 293-302 in: *Ibidem*.
- 177 Conner, R. L., Stolk, J. M., Levine, S., Effects of PSPA on fighting behavior and habituation of startle response in rats; pg. 325-334 in: *Ibidem*.
- 178 Praag, H. M. van, *Psyche aan banden*, beschouwingen over biologische psychiatrie en psychofarmacologie; De Erven Bohn bv, Amsterdam, 1974.
- 179 Maas, J. W., Garver, D., 'Aminergic systems interaction and psychopathology' in: *Neurobiological mechanisms of adaptation and behavior*, ed. Mandell, A. J., Raven Press, New York, 1975, 61-75.
- 180 Coote, J. H., Macleod, V. H., The influence of bulbospinal monoaminergic pathways on sympathetic nerve activity; *J. Physiol.* 241, 1974, 453-475.
- 181 Romero, F., Gonzalez, F., Codina, A., e.a., Methysergide and myoclonus; *Lancet* I, 1975, 395-396.
- 182 Chadwick, D., Jenner, P., Reynolds, E. H., Amines, anticonvulsants and epilepsy, *Lancet* I, 1975, 473-476.
- 183 Green, A. R., Grahame-Smith, D. G., Amines, anticonvulsants, and epilepsy, *Lancet* I, March 15, 1975, 639-640.

- 184 Arora, R. B., Gupta, L., Bagchi, N., e.a., Effect of some new anti-convulsant compounds on the brain 5 hydroxytryptamine levels in rats; *Indian J. Exp. Biol.* 10., 1972, 315-316.
- 185 Juvet, M., The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle; *Erbgeb. Physiol.* (Springer, Berlin) 64, 1972, 166-307.
- 186 Rümke, H. C., 3e bundel *Studies en voordrachten over psychiatrie*, Scheltema & Holkema N.V., Amsterdam, 1958. Hoofdstuk 4, pg. 62-82 'Over gronden van zekerheid in de wetenschap' (Gronden van zekerheid in de psychiatrie).
- 187 Bryan Magee, 'Popper', Fontana Modern Masters, Edit. Frank Ker-mode; 1973.
- 188 Anan, B. K., Experimental observation on anorexia; *Adv. Psychosom.* 7, 1972, 243-256 (Karger, Basel).
- 189 Setalo, G., Vigh, S., Schally, A. E., e.a., LH RH containing neural elements in the rat hypothalamus; *Endocrinol.* 96, 1975, 135-142.
- 190 Krieger, D. T., Pathophysiology of central nervous system regulation of anterior pituitary function, Chpt. 10 in: *Biology of brain dysfunction* vol. 2, edit. by Gerald E. Gaull; Plenus Press, New York, 1973.
- 191 Mitsuda, H., Introductory Remark; pg. 1-12 in *Schizophrenia and Schizophrenialike psychoses*; Mitsuda, H., Fukuda, T.; Georg Thieme Publ. Stuttgart, 1975.
- 192 Blatt, S. J., Quinlan, D. M., The psychological effects of rapid shifts in temporal referents, pg. 506-522 in: *The study of time*, Edit. Fraser, J. T., Haber, F. C., Müller, H. G.; Springer Verlag, Berlin, 1972.
- 193 Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology, Edit.-in-chief-Remond, A., Vol. 7; Elsevier Amsterdam, 1975.
- 194 Ungerstedt, B., Stereotaxis mapping of the monoamine pathways in the rat brain, *Act. Physiol. Scand.* 367, 1971, 1-29.
- 195 Carlsson, A., Falck, B., Nils-Ake Hillarp, Cellular localization of brain monoamines, *Acta Physiol. Scand.* 126, 1962, 1-28.
- 196 Andén, N. E., Dahlström, A., e.a., Ascending monoamine neurons to the telecephalon and diencephalon; *Acta Physiol. Scand.* 67, 1966, 313.
- 197 Localization and Transport of Serotonin; Dahlström, A., Häggendal, J., Atack, C., pg. 87-97 in: *Serotonin and behavior*, Barchas, J. and Usdin, E., Acad. Press, London, 1973.
- 198 Pittendrigh, C. S., On temporal organization in living systems, pg. 179-199 in: *The future of time*; Edit. Yaker, H., Osmond, H., Creck, F., Anchor Books, Doubleday & Comp. Inc. Garden City, New York, 1972.
- 199 Moneim, A., Meligi, El., A technique for exploring time experiences in mental disorders; in: *Ibidem*, pg. 220-271.
- 200 Check, F. E., Laucius, J., The time worlds of three drug-using Groups-Alcoholics Heroin addicts, and psychedelics, pg. 330-350, in: *Ibidem*.
- 201 Koella, W. P., The temporal, qualitative and quantitative structure of sleep and its electrophysiological indicators, pg. 7-22 in: *Brain and Sleep*; Praag, H. M. van, Meinardi, H., eds.; De Erven Bohn BV, Amsterdam, 1974.
- 202 Kleitman, N., Sleep and wakefulness, sec. ed. University of Chicago Press, Chicago, 1963.
- 203 Yaryura, Y. X., Tobias, J. A., and Neziroglu, F. A., Violent Behavior, Brain Dysrhythmia, and glucose dysfunction. A new syndrome. *J. Orthomolec. Psychiat.* 4, 1975, 182-188.
- 204 Cools, A. R., Hendriks, G., Korten, J., The acetylcholine-dopamine balance in the basal ganglia of rhesus monkeys and its role in dyna-

- mic, dystonic, dyskinetic, and epileptoid motor activities.
- 205 Hökfelt, T., Fuxe, K., Goldstein, M., e.a., Immunohistochemical evidence for the existence of adrenaline neurons in the rat brain; *Brain Res.* 66, 1974, 235-251.
- 206 Commissiong, J. W., Sedgwick, E. M., Dopamine and noradrenaline in human spinal cord, in: *Lancet* I, 1975, 347.
- 207 Bingham, W. G., Ruffolo, R., Goodman, J. H., e.a., Norepinephrine and Dopamine levels in normal dog and monkey spinal cord.; *Life Sci.* 16, 1975, 1521-1526.
- 208 Shiomi, H., Takagi, H., Morphine analgesia and the bulbospinal noradrenergic system; increase in the concentration of normetanephrine in the spinal cord of the rat caused by analgesics; *Brit. J. Pharmacol.* 52, 1974, 519-526.
- 209 Clineschmidt, B. V., Anderson, E. G., The blockade of bulbospinal inhibition by 5-hydroxytryptamine antagonists; *Exp. Brain* 11, 1970, 175-186.
- 210 Fox, F. W., The enigma of obesity; *Lancet*, 29 Dec. 1973, 1487.
- 211 Scapagnini, U., Annunziato, L., Lombardi, G., e.a., Time course of the effect of alpha-methyl paratyrosine on ACTH secretion; *Neuroendocrin.* 18, 1975, 272-276.
- 212 Matsuyama, H., Mims, R. B., Ruhmann-Wenhold, A., e.a., Bioassay and radioimmunoassay of Plasma-ACTH in adrenalectomised rats; *Endocrinol.* 88, 1971, 696-701.
- 213 Peterson, G. B., Response selection properties of food and brain-stimulation reinforcers in rats; *Physiol. and Behav.* 14, 1975, 681-688.
- 214 Holm, H., Hustvedt, B. E., Lovo, A., Protein metabolism in rats with ventromedial hypothalamic lesions: Dietary effects on nitrogen retention; *Nutr. Metabol.* 18, 1975, 190-198.
- 215 Lorden, J., Oltmans, G. A., Margules, D. L., Central noradrenergic neurons: differential effects on body weight of electrolytic and 6-hydroxydopamine lesions in rats; *J. of Comp. and Physiological Psychology* 90, 1976, 144-155.
- 216 Copen, A., Role of serotonin in affective disorders, pg. 523-528 in: *Serotonin and Behavior*, Edit. Barchas, J., Usdin, E., Acad. Press, London, 1973.
- 217 Ashcroft, G. W., and Glen, A. I. M., Mood and neuronal functions: A modified amine hypothesis for the etiology of affective illness, pg. 335-340 in: *Serotonin New Vistas*; Edit. Costa, E., Gessa, G. L., Sandler, M.; Raven Press, New York, 1974.
- 218 Tissot, R., The common pathophysiology of monaminergic psychoses: a New Hypothesis; *Neuropsychobiology*, 1: 243-260, 1975.
- 219 Audibert, A., Perrotet, E., Hormones hypothalamiques et système nerveux central; *Ann. Méd. Psychol.* Paris, 451-470, 133e année, no. 4.
- 220 Crips, A. H., The possible significance of some behavioural correlates of weight and carbohydrate intake; *J. Psychosom. Res.* 11, 1967, 117-131.
- 221 Cools, A. R., An integrated theory of the aetiology of schizophrenia: Impairment of the balance between certain, in series connected dopaminergic, serotonergic, and noradrenergic pathways within the brain, pg.58-80, in: *On the origin of schizophrenic psychoses*; Ed. Praag, H. M. van, De Erven Bohn BV, Amsterdam, 1975.
- 222 Izquierdo, J. A., Jofré, I. J., Acevedo, Ch., The effect of ascorbic acid on the cerebral and adrenal catecholamine content in the male rat; *J. Pharmac.* 20, 1968, 210-214.
- 223 Evans, G. W., Copper Homeostasis in the Mammalian system; *Amer.*

- Physiol. Soc. 53, 1973, 535-570.
- 224 Marceau, N., L'utilisation du cuivre dans l'organisme et son rôle dans la pathogénèse de la maladie de Wilson; *L'Un. Méd. Can.* 103, 1974, 2104-2106.
- 225 Lloyd, K. M. K., Greggoriads, G., Sourkes, T. L., Conversion of  $^{14}\text{C}$ -Dopamine to cardiac  $^{14}\text{C}$ -Noradrenaline in the copper deficient rat, *Eur. J. Pharmacol.* 1, 1967, 6-10.
- 226 Sawyer, C. H., Hilliard, J., Kanematsu, S., e.a., Effects of intraventricular infusions of norepinephrine and dopamine on LH release and ovulation in the rabbit; *Neuroendocrin.* 15, 1974, 328-337.
- 227 Bok, S. T., *Cybernetica*; Aula Boeken, Utrecht, 1966.
- 228 Selbach, H., Psycho-physische Korrelationen und vegetative Fehlsteuerung, pg. 23-34 in: *Vegetative Fehlregulationen*; Kugler, J., Lechner, H., Fontanari, D.; Hippokrates Verlag, Stuttgart 1974.