

Allopregnanolon en anorexia nervosa

Een vooronderzoek

R.J. HUY, A.A. VAN ELBURG, R. SIEDERS, E. STEVELMANS,
H.P.F. KOPPESCHAAR, S.H.M. VAN GOOZEN, H. VAN ENGELAND

ACHTERGROND Van allopregnanolon, een van de best beschreven neurosteroïden, is uit dieronderzoek bekend dat het een anxiolytisch, antidysfoor en hyperfaag effect heeft. De rol van dit neurosteroïd bij eetstoornissen, zoals anorexia nervosa, is onduidelijk. Het lijkt evenwel interessant deze te onderzoeken, aangezien patiënten met deze ziekte vaak angstig en depressief zijn.

DOEL Onderzoek naar de rol van allopregnanolon bij anorexia nervosa.

METHODEN Bij 27 vrouwelijke adolescenten met anorexia nervosa werd in de acute fase van de ziekte of binnen enkele weken na het stellen van de diagnose het allopregnanolon gehalte bepaald. Tijdens dit onderzoek herstelde de menstruatiecyclus van 7 patiënten. Bij hen werd in deze fase opnieuw het allopregnanolon gehalte bepaald.

RESULTATEN Hoewel op grond van de literatuur bij anorexiapatiënten een lage allopregnanolonspiegel te verwachten is, was deze bij al onze patiënten sterk verhoogd ten opzichte van de normaalwaarden die passen bij de leeftijdsgroep en het Tannerstadium.

CONCLUSIE Allopregnanolon is verhoogd in het acute stadium van anorexia nervosa. Welk mechanisme hieraan ten grondslag ligt, is nog niet duidelijk.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 4, 243-250]

TREFWOORDEN allopregnanolon, anorexia nervosa, neurosteroïden

Neurosteroïden zijn hormonen die perifeer in organen werkzaam zijn, maar ook in de hersenen een rol spelen bij de regulatie van prikkeloverdracht van zenuwcellen (Mellon 1994). Allopregnanolon is zo'n neurosteroïd. Van dit hormoon is uit dieronderzoek bekend dat het een anxiolytisch (Bitran e.a. 1991; Mellon 1994; Paul & Purdy 1992), een antidysfoor (Uzunova e.a. 1998) en een hyperfaag effect heeft (Chen e.a. 1996; Reddy & Kulkarni 1998; Reddy & Kulkarni 1999). Dit is interessant voor onderzoek naar anorexia nervosa, aangezien patiënten met deze ziekte vaak angstig en depressief zijn en weinig eten.

Bij het premenstruele syndroom, met symptomen die ook vaak voorkomen bij anorexia ner-

vosa (zoals angst en depressieve gevoelens), blijkt de allopregnanolonspiegel verlaagd ten opzichte van de controlegroep (Monteleone e.a. 2000; Rapkin e.a. 1997). Ook vrouwen met hypothalame amenorroe hebben een lagere basale spiegel dan gezonde vrouwen (Meczekalski e.a. 2000).

Gedurende de eerste twee levensjaren verandert de serumspiegel van allopregnanolon niet. Daarna neemt deze toe met de leeftijd en het Tannerstadium (fase in de ontwikkeling van de mammae en de pubesbehaarung): vanaf Tannerstadium III is de spiegel significant hoger dan in de stadia ervoor (Fadalti e.a. 1999). De spiegel varieert tijdens de menstruele cyclus. In de folliculaire fase is hij laag; in de luteale fase hoog en sterk corre-

lerend met de progesteronspiegel (Fadaltie e.a. 1999; Genazzani e.a. 1998). Tijdens de zwangerschap nemen de allopregnanolonspiegel (Luisi e.a. 2000; Mellon 1994; Paul & Purdy 1992) én de eetlust toe (Chen e.a. 1996), ook bij de meeste zwangere patiënten met anorexia nervosa (Blais e.a. 2000).

Bij anorexiapatiënten raken als gevolg van de uithongering zowel de hypothalamus-hypofyse-bijnieras als de hypothalamus-hypofyse-gonadale-as ontregeld (Van Rijn 1998). De productie van allopregnanolon vindt in beide assen plaats (Genazzani e.a. 1998), met progesteron als belangrijkste precursor (Corpéchet e.a. 1993). De progesteronspiegels bij patiënten met anorexia nervosa zijn erg laag, dus het is te verwachten dat ook de allopregnanolonspiegels sterk verlaagd zijn. Ook op grond van de eerder genoemde symptomen van deze patiënten is het aannemelijk dat hun allopregnanolonspiegels laag zijn.

Soms reageren ernstige anorexiapatiënten goed op behandeling met olanzapine (Hansen 1999; Jensen & Mejhede 2000; La Via e.a. 2000), een stof die zorgt voor een toename van de allopregnanolonspiegel in rattenhersenen (Marx e.a. 2000). Mogelijk verklaart de door dit antipsychoticum veroorzaakte toename van allopregnanolon in de hersenen van patiënten deze verbetering. Toediening van allopregnanolon aan anorexiapatiënten zou dan van klinisch belang kunnen zijn.

Bovenstaande bevindingen nodigen uit om de relatie tussen anorexia nervosa en allopregnanolon te onderzoeken.

PATIËNTEN EN METHODEN

Patiënten Aan het onderzoek namen 27 vrouwelijke patiënten deel die allen voldeden aan de diagnose anorexia nervosa volgens de DSM-IV (American Psychiatric Association 1994). De diagnose werd gesteld door de behandelend psychiater met behulp van de *Eating Disorders Examination (EDE)* (Fairburn & Cooper 1993). De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 17,8 jaar (spreiding 14,3 tot 26,2). De gemiddelde *Body Mass Index*

(BMI= kg/m^2) was 16,4 (spreiding 14,5 tot 19,5). Op het moment dat de diagnose anorexia nervosa gesteld werd, hadden alle patiënten een BMI die kleiner was dan $0,85P_{50}$ voor BMI, passend bij de leeftijd. De eerste bloedafname gebeurde bij 6 patiënten enkele weken na het stellen van de diagnose en toen waren zij al in gewicht aangekomen.

De BMI werd getransformeerd naar de bij de leeftijd behorende z-score (afstand tot aan het gemiddelde uitgedrukt in standaarddeviatie). Deze z-score varieerde voor de hele groep van -2,93 tot -0,73 (gemiddeld -1,89; standaarddeviatie (SD) 0,58). De z-score van de groep die bij de eerste bloedafname een BMI had die kleiner was dan $0,85P_{50}$ varieerde van -2,93 tot -1,46 (gemiddeld -2,14; SD 0,36). De z-score van de 6 patiënten die al in gewicht waren aangekomen varieerde van -1,32 tot -0,73 (gemiddeld 1,03; SD 0,27).

Negen patiënten hadden Tannerstadium I-II en 18 patiënten hadden Tannerstadium III-IV. Conform de DSM-IV-criteria voor anorexia nervosa was er bij alle patiënten tijdens de eerste bloedafname sprake van amenorroe. Bij 24 patiënten was de amenorroe secundair, bij 3 primair. De duur van de secundaire amenorroe varieerde tussen 8 en 51 maanden (gemiddeld 20,8; SD 11,0 maanden).

Bij de eerste bloedafname gebruikten 3 patiënten een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI). Bij de tweede bloedafname gebruikten 3 patiënten een SSRI en 1 patiënte olanzapine. SSRI's werden gegeven ter behandeling van depressieve of angstklachten; olanzapine wegens angstklachten.

De groep maakte deel uit van een lopend longitudinal onderzoek. De comorbiditeit op as I, klinisch bepaald door een ervaren psychiater, bestond in dit onderzoek uitsluitend uit stemmingsstoornissen (dysthyme of depressieve stoornis) en angststoornissen. Geen van de patiënten gebruikte orale anticonceptiva. De gegevens ten tijde van de eerste bloedafname zijn terug te vinden in tabel 1.

TABEL 1 Demografische en klinische gegevens van de anorexia-nervosa-patiënten bij de eerste bloedafname (n=27)

	Totale groep (n=27)	Groep met BMI < 0,85 P ₅₀ (n=21)
Gemiddelde leeftijd (SD)	17,8 (2,7)	17,7 (2,7)
Gemiddelde BMI (SD)	16,38 (1,47)	15,79 (0,90)
Gemiddelde z-score (SD)	-1,89 (0,58)	-2,14 (0,36)
Gemiddelde duur amenorroe		
in maanden (range)	20,8 (8-51)	19,5 (8-51)
Tannerstadium I-II	9	8
Tannerstadium III-V	18	13
SSRI-gebruik	3	2
Olanzapinegebruik	0	0
Angststoornis	5	4
Stemmingsstoornis	6	4
Allopregnanolonspiegel (SD)	2,24 (0,51) nmol/l	2,21 (0,51) nmol/l
Progesteronspiegel (SD)	3,72 (1,94) nmol/l	3,99 (2,10) nmol/l
Cortisolspiegel (SD)	0,27 (0,10) µmol/l	0,30 (0,11) µmol/l

BMI = body mass index

SSRI = selectieve serotonineheropnameremmers

SD = standaarddeviatie

METHODEN

De mate van ondergewicht werd uitgedrukt in BMI en door middel van z-scores gerelateerd aan de leeftijd ($z = (x - \bar{x}) / \sigma(x)$). Het Tannerstadium werd bepaald en er werd ingedeeld in twee groepen: een groep met Tannerstadium I-II en een groep met stadium III-V. Bij 21 patiënten werd in het acute stadium van de ziekte en bij 6 patiënten binnen enkele weken na het stellen van de diagnose, bloed afgenomen voor bepaling van allopregnanolon, progesteron en cortisol in serum.

Alle patiënten kregen een behandeling die gericht was op gewichtsherstel. Daarnaast werden enkele patiënten behandeld met een SSRI of olanzapine. Van beide medicijnen is uit dieronderzoek bekend dat ze de allopregnanolonspiegel in rattenhersenen verhogen (Uzunova e.a. 1998; Marx e.a. 2000).

Gedurende dit onderzoek was bij zeven patiënten sprake van hormonaal herstel, dat wil zeg-

gen dat ze weer drie normale cycli hadden gehad. Op dat moment werd een tweede maal bloed afgenomen voor bepaling van allopregnanolon en progesteron. De tijd tussen de eerste en de tweede bloedafname varieerde van drie tot acht maanden. Bij de tweede afname werd vastgelegd of de menstruatiecyclus in de folliculaire dan wel luteale fase verkeerde.

Na de bloedafname werd allopregnanolon bepaald door middel van radioimmunoassay (Genazzani e.a. 1998). Progesteron werd bepaald door middel van chemiluminescentie. De aldus verkregen waarden werden vergeleken met normaalwaarden voor de folliculaire fase van de menstruatiecyclus beschreven door Genazzani e.a. (1998) en Fadalti e.a. (1999). Er werd vergeleken met de normaalwaarden voor de folliculaire fase van de menstruele cyclus, omdat er bij patiënten met anorexia nervosa in het algemeen sprake is van een disregulatie van het luteïniserend hormoon en van de secretie van follikelstimulerend

hormoon. Dit uit zich in verminderde frequentie en omvang van de pieksecretie van deze gonadotrope hormonen (Van Rijn 1998). Bij de tweede bloedafname werd de allopregnanolonspiegel van alleen die patiënten van wie de menstruatiecyclus in de folliculaire fase verkeerde, vergeleken met de normaalwaarde voor de folliculaire fase.

Voor de statistische analyse werd gebruik gemaakt van SPSS 9.0. Er werd getoetst met een t-toets (normale verdeling). Voor vergelijking van de subgroepen werd de Wilcoxon-toets gebruikt; voor de correlatie werd de Pearsons correlatiecoëfficiënt berekend.

RESULTATEN

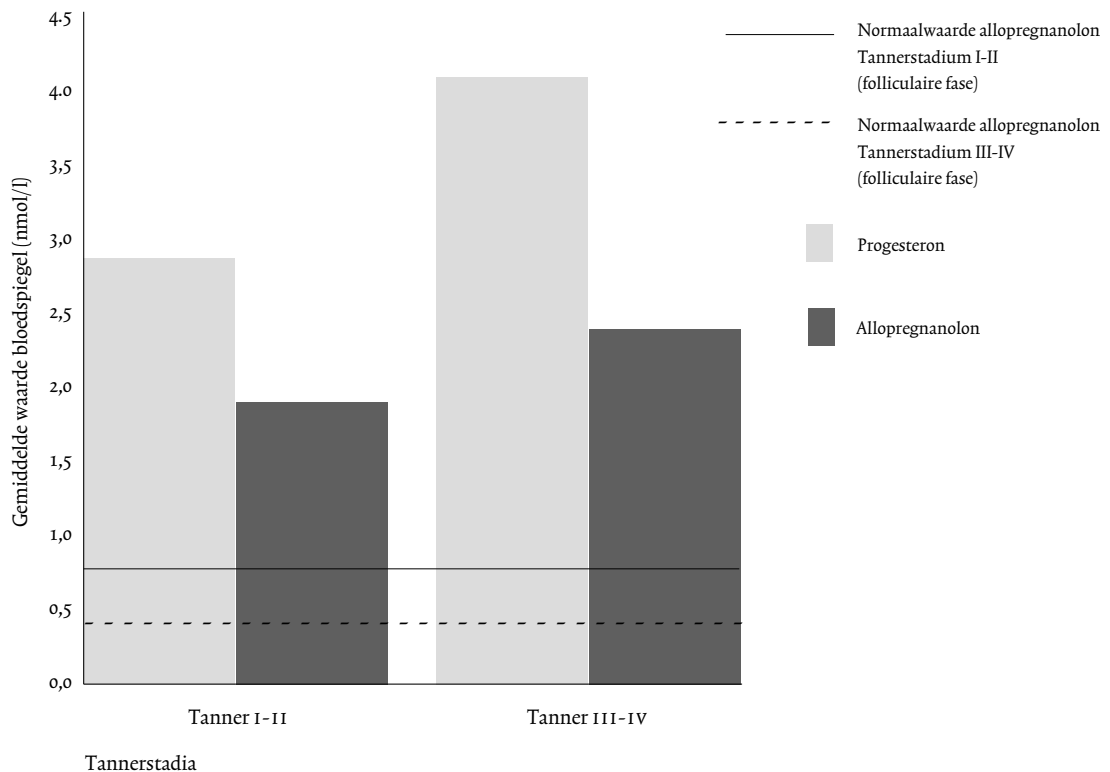
Bij de eerste bloedafname bevonden de allopregnanolonspiegels zich tussen waarden van 1,37 tot 3,08 nmol/l, gemiddeld 2,24 (SD 0,51). Bij uitsluiting van de patiënten bij wie enkele weken

na het stellen van de diagnose bloed werd afgenomen, was de gemiddelde allopregnanolonspiegel 2,21 (SD 0,51) nmol/l. De progesteronspiegels varieerden tussen 1,75 en 11,83 nmol/l, gemiddeld 3,72 (SD 1,94). Bij uitsluiting van de patiënten die al wat in gewicht waren aangekomen, was de gemiddelde progesteronspiegel 3,99 (SD 2,10) nmol/l (zie tabel 1).

De normaalwaarde van allopregnanolon bij vruchtbare vrouwen is in de folliculaire fase van de menstruatiecyclus 0,79 (SD 0,30) nmol/l en in de luteale fase 3,69 (SD 0,96) nmol/l (Genazzani e.a. 1998). Ook de normaalwaarde van progesteron varieert gedurende de menstruatiecyclus: 0-13de cyclusdag=0-3,2 nmol/l; 14de-23ste dag=1,6-50,9 nmol/l; 24ste-28ste dag=3,2-23,9 nmol/l.

De relatie tussen Tannerstadium en zowel allopregnanolon als progesteron is weergegeven in figuur 1. Ter illustratie zijn in deze figuur de normaalwaarden van allopregnanolon voor Tan-

FIGUUR 1 Allopregnanolon- en progesteronspiegels bij de eerste bloedafname bij patiënten in het acute stadium van anorexia nervosa



nerstadium I-II en III-V aangegeven door middel van horizontale lijnen. Indien sprake is van een menstruatiecycclus, dan zijn het normaalwaarden voor de folliculaire fase.

De cortisolspiegels varieerden van 0,10 tot 0,53 $\mu\text{mol/l}$, gemiddeld 0,27 (SD 0,10) $\mu\text{mol/l}$. Bij uitsluiting van de patiënten die al wat in gewicht waren aangekomen, was de gemiddelde cortisolspiegel 0,30 (SD 0,11) $\mu\text{mol/l}$. De normaalwaarde van cortisol om 16.00 uur (= tijdstip van bloedafname) is 0,10-0,35 $\mu\text{mol/l}$.

Na hormonaal herstel varieerden de allopregnanolonspiegels van 1,50 tot 2,21 nmol/l, gemiddeld 1,82 (SD 0,28). De menstruatiecycclus bevond zich bij 2 patiënten in de luteale fase, bij de anderen in de folliculaire fase. De progesteronwaarden varieerden op dat moment van 1,8 tot 32,7 nmol/l, passend bij de fase van de menstruatiecycclus. Bij uitsluiten van de patiënten van wie de menstruatiecycclus zich in de luteale fase bevond, varieerden de allopregnanolonspiegels bij de tweede bloedafname van 1,52 tot 2,21 nmol/l, gemiddeld 1,92 (SD 0,27).

Zowel bij de eerste als de tweede bloedafname (met uitsluiting van de patiënten in de luteale fase van de menstruatiecycclus) vonden we een allopregnanolonspiegel die significant verhoogd was ten opzichte van de normaalwaarden voor de folliculaire fase van de menstruatiecycclus (respectievelijk $p < 0,0001$ en $p = 0,001$). Bij uitsluiten van de patiënten die al wat in gewicht waren aangekomen, was de allopregnanolonspiegel nog steeds significant verhoogd ($p < 0,0001$). Er was geen verschil ($p = 0,67$) tussen de gemiddelde allopregnanolonspiegel van de patiënten bij wie in het acute stadium van de ziekte bloed werd afgenomen ($n = 21$) en de patiënten bij wie enkele weken na het stellen van de diagnose bloed werd afgenomen ($n = 6$).

Na correctie voor de Tannerstadia bleek dat de allopregnanolonspiegels van de patiënten nog steeds verhoogd ($p < 0,0001$) waren ten opzichte van de normaalwaarden. Ook bij heranalyse met uitsluiting van comorbiditeit en medicatiegebruik was de allopregnanolonspiegel bij de eerste me-

ting significant verhoogd ten opzichte van de normaalwaarden ($p < 0,0001$).

We vonden geen verschil ($p = 0,52$) in allopregnanolonspiegels tussen patiënten met anorexia nervosa van het restrictieve ($n = 21$) en het purgerende type ($n = 6$).

Er was geen correlatie tussen allopregnanolon en progesteron ($p = 0,52$). De gemiddelde allopregnanolonspiegel in de folliculaire fase bij de tweede bloedafname verschilde niet van de gemiddelde spiegel bij de eerste bloedafname ($p = 0,06$).

DISCUSSIE

Dit onderzoek is een exploratief onderzoek dat duidelijk zijn beperkingen kent door het geringe aantal proefpersonen. Daarom hechten we alleen waarde aan het meest robuuste resultaat en kunnen over de tweede bevinding eigenlijk geen uitspraken gedaan worden.

Genazzani e.a. (1998) en Fadalti e.a. (1999) stelden in hun onderzoeken bij gezonde vrouwen tijdens de menstruele cyclus normaalwaarden voor allopregnanolon vast. De uitkomsten van allopregnanolon in het serum van onze patiënten met acute anorexia nervosa bleken in vergelijking met deze normaalwaarden en in tegenstelling tot onze verwachting significant verhoogd. Na correctie voor de Tannerstadia, bleek dat de spiegels nog steeds verhoogd waren ten opzichte van de normaalwaarden. Tijdens ons onderzoek verscheen een publicatie van Monteleone e.a. (2001), die ook een verhoogde spiegel bij patiënten met anorexia nervosa en bulimia nervosa vonden. Conform hun bevindingen vonden wij geen significante verschillen tussen patiënten van het purgerende en het restrictieve type anorexia nervosa.

In de controlegroep van Genazzani e.a. (1998) volgde de allopregnanolonspiegel tijdens de menstruatiecycclus die van progesteron, de belangrijkste precursor van allopregnanolon. Onze groep patiënten menstrueerde niet en hun progesteronspiegel was laag, zodat een lage allopregnanolon-

spiegel te verwachten was. Deze samenhang werd echter niet gevonden.

Na hormonaal herstel, dat wil zeggen na drie normale cycli, was de allopregnanolonspiegel nog steeds verhoogd, maar pasten de progesteronwaarden wel bij de fase van de menstruatiecycclus. De allopregnanolonspiegel na hormonaal herstel is een interessante optie voor vervolgonderzoek.

Een andere beperking van ons onderzoek is dat we bij de patiënten die niet hormonaal hersteld waren, niet een tweede keer allopregnanolon bepaald hebben. Er was een belangrijke spreiding in leeftijd en ziekteduur. Een deel van de patiënten gebruikte medicatie die de allopregnanolonspiegel mogelijk zou kunnen beïnvloeden en/of had een comorbide angst- of stemmingsstoornis. Bij heranalyse met uitsluiting van comorbiditeit en medicatiegebruik was de gemiddelde allopregnanolonspiegel bij de eerste bloedafname nog steeds significant verhoogd ten opzichte van de normaalwaarden.

De gevonden hoge allopregnanolonwaarden in ons onderzoek zijn op een aantal manieren te verklaren. Ten eerste zou er een verhoogde productie van allopregnanolon in de ovaria kunnen zijn. Gezien de lage progesteronspiegels van de patiënten is dit niet waarschijnlijk. Ten tweede zou er een verminderde uitscheiding door de nieren van allopregnanolon kunnen bestaan. Ook dit is niet waarschijnlijk, omdat de nierklaring van de patiënten normaal was (data in dit artikel niet gepresenteerd). Ten derde zou er onder invloed van stress een verhoogde productie van allopregnanolon kunnen plaatsvinden. Hoewel dit nog niet bij mensen is onderzocht, blijkt de productie van allopregnanolon in rattenhersenen onder invloed van stress toe te nemen (Barbaccia e.a. 1996; Mellon 1994; Paul & Purdy 1992). Indien zo'n verhoogde productie in de hersenen en/of bijnieren het geval zou zijn bij de patiënten uit ons onderzoek, verwacht je dat deze patiënten ook andere uitingen van stress vertonen, zoals een verhoogde cortisolproductie. Hun cortisolspiegels vallen binnen de normale spreiding, zodat ook deze verklaring niet direct waarschijnlijk is.

Ten slotte zou er nog een andere verklaring kunnen zijn. Bij postmenopauzale vrouwen blijkt de allopregnanolonspiegel niet meer gerelateerd te zijn aan de progesteronspiegel, maar stabiel (Genazzani e.a. 1998). Het mechanisme hierachter is nog niet opgehelderd. Mogelijk speelt bij patiënten met anorexia nervosa een dergelijke ontkoppeling een rol. Deze laatste verklaring verdient nader onderzoek, om meer inzicht te krijgen in de pathofysiologie van anorexia nervosa en de implicaties hiervan voor de behandeling.

 De auteurs danken J.C. Hop voor de verleende assistentie bij de dataverzameling.

LITERATUUR

- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4de versie). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Barbaccia, M.L., Roscetti, G., Trabucchi, M., e.a. (1996). Time-dependent changes in rat brain neuroactive steroid concentrations and GABAA-receptor function after acute stress. *Neuroendocrinology*, 63, 166-172.
- Bitran, D., Hilvers, R.J., & Kellogg, C.K. (1991). Anxiolytic effects of 3 alpha-hydroxy-5 alpha[beta]-pregnan-20-one: endogenous metabolites of progesterone that are active at the GABAA-receptor. *Brain Research*, 561, 157-161.
- Blais, M.A., Becker, A.E., Burwell, R.A., e.a. (2000). Pregnancy: outcome and impact on symptomatology in a cohort of eating-disordered women. *International Journal of Eating Disorders*, 27, 140-149.
- Chen, S.W., Rodriguez, L., Davies, M.F., e.a. (1996). The hyperphagic effect of 3 alpha-hydroxylated pregnane steroids in male rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 53, 777-782.
- Corpéchet, C., Young, J., Calvel, M., e.a. (1993). Neurosteroids: 3 alpha-hydroxy-5 alpha-pregnan-20-one and its precursors in the brain, plasma, and steroidogenic glands of male and female rats. *Endocrinology*, 133, 1003-1009.
- Fadalti, M., Petraglia, F., Luisi, S., e.a. (1999). Changes of serum allopregnanolone levels in the first 2 years of life and during pubertal development. *Pediatric Research*, 46, 323-327.
- Fairburn, C.G., & Cooper, Z. (1993). The eating disorder examination (12de druk). In C.G. Fairburn & C.T. Wilson (Red.), *Binge eating nature assessment and treatment* (pp 317-360). London: Guilford.

- Genazzani, A.R., Patraglia, F., Bernardi, F., e.a. (1998). Circulating levels of allopregnanolone in humans: gender, age, and endocrine influences. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 2099-2103.
- Hansen, L. (1999). Olanzapine in the treatment of anorexia nervosa. *British Journal of Psychiatry*, 175, 592.
- Hebebrand, J., Blum, W.F., Barth, N., e.a. (1997). Leptin levels in patients with anorexia nervosa are reduced in the acute stage and elevated upon short-term weight restoration. *Molecular Psychiatry*, 2, 330-334.
- Jensen, V.S., & Mejlhede, A. (2000). Anorexia nervosa: treatment with olanzapine. *British Journal of Psychiatry*, 177, 87.
- La Via, M.C., Gray, N., & Kaye, W.H. (2000). Case reports of olanzapine treatment of anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 27, 363-366.
- Luisi, S., Petraglia, F., Benedetto, C., e.a. (2000). Serum allopregnanolone levels in pregnant women: changes during pregnancy, at delivery, and in hypertensive patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85, 2429-2433.
- Marx, C.E., Duncan, G.E., Gilmore, J.H., e.a. (2000). Olanzapine increases allopregnanolone in the rat cerebral cortex. *Biological Psychiatry*, 47, 1000-1004.
- Meczekalski, B., Tonetti, A., Monteleone, P., e.a. (2000). Hypothalamic amenorrhea with normal body weight: ACTH, allopregnanolone and cortisol responses to corticotropin-releasing hormone test. *European Journal of Endocrinology*, 142, 280-285.
- Mellon, S.H. (1994). Neurosteroids: biochemistry, modes of action, and clinical relevance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 78, 1003-1008.
- Monteleone, P., Luisi, S., Tonetti, A., e.a. (2000). Allopregnanolone concentrations and premenstrual syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 142, 269-273.
- Monteleone, P., Luisi, M., Colurcio, B., e.a. (2001). Plasma levels of neuroactive steroids are increased in untreated women with anorexia nervosa or bulimia nervosa. *Psychosomatic Medicine*, 63, 62-68.
- Paul, S.M., & Purdy, R.H. (1992). Neuroactive steroids. *FASEB Journal*, 6, 2311-2322.
- Rapkin, A.J., Morgan, M., Goldman, L., e.a. (1997). Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstetrics and Gynecology*, 90, 709-714.
- Reddy, D.S., & Kulkarni, S.K. (1998). The role of GABA-A and mitochondrial diazepam-binding inhibitor receptors on the effects of neurosteroids on food intake in mice. *Psychopharmacology*, 137, 391-400.
- Reddy, D.S., & Kulkarni, S.K. (1999). Sex and estrous cycle-dependent changes in neurosteroid and benzodiazepine effects on food consumption and plus-maze learning behaviors in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 62, 53-60.
- Rijn, C.A. van. (1998). Anorexia nervosa en boulimia nervosa. II. Somatische gevolgen van ondervoeding. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 142, 1863-1866.
- Uzunova, V., Sheline, Y., Davis, J.M., e.a. (1998). Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 95, 3239-3244.

AUTEURS

R. J. HUY is psychiater in opleiding bij de afdeling kinder- en jeugdpsychiatrie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

A. A. VAN ELBURG is kinder- en jeugdpsychiater en medisch hoofd zorglijn eetstoornissen, afdeling kinder- en jeugdpsychiatrie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

R. SIEDERS is chemicus en oprichter van de Stichting Anorexia en Boulimia Nervosa.

E. STEVELMANS is kinder- en jeugdpsychiater en beleidspsychiater van Rintveld, gespecialiseerd centrum voor eetstoornissen, Altrecht.

H. P. F. KOPPESCHAAR is internist/endocrinoloog bij de afdeling interne geneeskunde van het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

S. H. M. VAN GOOZEN is psycholoog-senior researcher aan the department of psychiatry, University of Cambridge, Engeland.

H. VAN ENGELAND is hoogleraar kinder- en jeugdpsychiatrie aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Correspondentieadres: R.J. Huy, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Afdeling kinder- en jeugdpsychiatrie A01.468, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht.

E-mail: R.J.Huy@psych.azu.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 19-12-2002.

SUMMARY

Allopregnanolone and anorexia nervosa. A pilot study – R.J. Huy, A.A. van Elburg, R. Sieders, E. Stevelmans, H.P.F. Koppeschaar, S.H.M. van Goozen, H. van Engeland –

BACKGROUND Allopregnanolone, one of the best described neurosteroids in the scientific literature, is known to have anxiolytic, antidysphoric and hyperphagic effects in animals. However, the role of this neurosteroid in eating disorders such as anorexia nervosa is unclear. To study the role of allopregnanolone in anorexia nervosa can be interesting, for these patients often are anxious and depressive.

AIM To study the role of allopregnanolone in anorexia nervosa.

METHOD Allopregnanolone levels were measured in 27 adolescent females during the acute phase of anorexia nervosa or within several weeks after the diagnosis. During this study menstruation resumed in 7 patients. Allopregnanolone levels were measured again in these patients during this phase.

RESULTS On the basis of the current literature one would expect patients with anorexia nervosa to have low allopregnanolone levels. However, the levels were raised in all patients in the study group and were much higher than one would expect for age and Tanner's stage.

CONCLUSION Allopregnanolone levels are increased during the acute phase of anorexia nervosa. The underlying mechanism has not yet been clarified.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 5, 243-250]

KEY WORDS allopregnanolone, anorexia nervosa, neurosteroids