

## Wybrane zagadnienia dotyczące neurobiologii jadłowstrętu psychicznego

### Selected issues concerning the neurobiology of anorexia nervosa

Dorota Anita Przewoźnik

Zakład Neurobiologii i Neuropsychologii, Instytut Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2013; 8, 3–4: 118–122

#### Adres do korespondencji:

Dorota Anita Przewoźnik  
Zakład Neurobiologii i Neuropsychologii  
Instytut Psychologii Stosowanej  
Uniwersytet Jagielloński  
ul. Łojasiewicza 4, 30-348 Kraków  
tel. 666 169 220  
e-mail: dorotaprzewoznik89@gmail.com

#### Streszczenie

Celem niniejszej pracy jest przybliżenie problematyki nowych odkryć w dziedzinie zmian w funkcjonowaniu i anatomii mózgu, które zachodzą u osób cierpiących na anoreksję. Jest to choroba, która wyniszcza zarówno ciało, jak i psychikę. Osoby zmagające się z jadłowstrętem psychicznym cechuje dążenie do niskiej wagi ciała i lęk przed przytyciem. Coraz więcej osób, szczególnie w krajach zachodnich, cierpi na zaburzenia odżywiania. Trend ten bywa tłumaczony wpływem mediów na postrzeganie własnego ciała. Istnieją jednak badania sugerujące, iż nie jest to jedyny czynnik rzutujący na możliwość zachorowania. Istnieje wiele teorii próbujących wytłumaczyć przyczyny anoreksji. Powszechnie przyjmuje się, że czynniki genetyczne, biologiczne, osobowościowe, kulturowe i rodzinne są wobec siebie komplementarne i składają się na obraz osób szczególnie zagrożonych tą chorobą. Rozwój metod obrazowania mózgu umożliwia odnajdywanie różnic między funkcjonowaniem mózgu u osób cierpiących na anoreksję i zdrowych. U chorych na jadłowstręt psychiczny odmiennie niż u osób zdrowych funkcjonuje układ nagrody, ich mózg reaguje inaczej na bodźce smakowe. Według nowych doniesień u osób chorych zmniejsza się objętość istoty białej oraz szarej mózgu. Dodatkowo zwiększa się objętość płynu mózgowo-rdzeniowego. Niektóre z tych zmian nie są trwałe i normalizują się po przebytych leczeniu. Artykuł stanowi przegląd nowych badań w zakresie funkcjonowania oraz anatomii mózgu u chorych na anoreksję. Badania te dają nadzieję na dokładniejsze zglębienie istoty tej choroby oraz na opracowanie bardziej skutecznych metod terapii.

**Słowa kluczowe:** anoreksja, dopamina, istota biała, istota szara.

#### Wstęp

Anoreksja to choroba należąca do grupy zaburzeń odżywiania. *Anorexia nervosa* (AN)

#### Abstract

The purpose of this review is to illustrate the issue of new discoveries in the field of functional and anatomical changes in the brain of people suffering from anorexia. This disease destroys both the patients' body and psyche. People struggling with anorexia nervosa are characterized by pursuit of low body weight and fear of weight gain. Increasing numbers of people, especially in Western countries, suffer from eating disorders. This trend may be explained by the influence of media on the perception of one's own body. However, there are studies suggesting that it is not the only factor in projecting the possibility of illness. There are many theories explaining the causes of anorexia. It is generally accepted that genetic, psychological and social factors are complementary to each other and create the image of people particularly at risk of this disease. However, the development of brain imaging techniques allows one to locate the differences between brain functioning of a person with anorexia and a healthy one. The patients' reward system works abnormally, and their brain responds differently to taste stimuli. According to new reports, the volume of white and gray matter in their brain is reduced, while the volume of cerebrospinal fluid is increased. Some of these changes are not permanent and disappear after treatment. The article is a review of new research concerning the functioning and anatomy of the brain of people with anorexia. These studies offer hope of deeper understanding of the nature of this disease and developing more effective therapies.

**Key words:** anorexia, dopamine, white matter, gray matter.

występuje ok. 8–11 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn (Steinhausen 1997) i obejmuje mniej niż 1% społeczeństwa. Największe ryzyko zachorowania przypada na okres między 14.

a 18. rokiem życia (Foreyt i wsp. 1998). Osoby cierpiące na anoreksję dążą do spadku wagi i by osiągnąć ten cel, stosują restrykcyjne metody, takie jak: diety niskokaloryczne, wyczerpujące ćwiczenia fizyczne, używanie środków przeczyszczających i odwadniających. Jadłowstręt psychiczny wg klasyfikacji ICD-10 jest rozpoznawany, gdy osoba chora osiąga wagę co najmniej 15% niższą niż prawidłowa lub oczekiwana w stosunku do wieku i wzrostu. Osoby chore cechuje również silny lęk przed przytyciem. Znaczne obniżenie wagi ciała zaburza funkcjonowanie osi przysadkowo-gonadalnej oraz wpływa niekorzystnie na układ endokryny (Kendall 2004). Teorie dotyczące przyczyn anoreksji są różnorodne. Uwzględniają one czynniki biologiczne, genetyczne, osobowościowe, kulturowe oraz rodzinne. W ciągu ostatnich lat przeprowadzono wiele badań sugerujących, iż ma ona również związek z odmiennym funkcjonowaniem mózgu. Nie jest jednak jednoznaczne, czy te różnice są przyczyną, czy skutkiem choroby.

### Podłoże genetyczne

Zaburzenia psychiczne mogą być w pewnym stopniu związane ze zmianami genetycznymi. Przeważnie u podłoża leży więcej niż jeden gen i naukowcy wciąż prowadzą badania mające na celu wyjaśnienie tego zagadnienia. Ostatnio opublikowano holenderskie badania bliźniąt (Slof-Op't Landt i wsp. 2011), które miały na celu zbadanie wpływu dziedziczenia na powstawanie zaburzeń odżywiania. Autorzy przebadali 182 kobiety spełniające kryteria anoreksji wg klasyfikacji DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, czyli klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego), 149 kobiet spełniających kryteria bulimii i zaburzeń odżywiania nieokreślonych inaczej (EDNOS – *feeding disorders not otherwise specified*) oraz grupę kontrolną – 607 osób. Od wszystkich osób biorących udział w badaniu został pobrany materiał DNA i na tej podstawie autorom publikacji udało się odnaleźć związek między występowaniem zaburzeń odżywiania a wariacją genu *TPH2* (hydroksylazy tryptofanu), mającego wpływ na biosyntezę serotoniny. Serotonina (5-hydroksytryptamina) to hormon tkankowy, ważny neuroprzebiegacz w ośrodkowym układzie nerwowym i układzie pokarmowym. Produkowana jest w jądrach szwu (Siegel i Agranoff 1999). Bierze udział w regulacji łaknienia, ma związek z zachowaniami lękowymi i kompulsywnymi

oraz kontrolą impulsów (Kaye 2008). Ma również wpływ na regulację wagi ciała (Lucki 1998). Natomiast gen *TPH2* koduje główny enzym, od którego aktywności zależy szybkość syntezy serotoniny w mózgu (Zill i wsp. 2007). Posiadanie danej wariacji genu *TPH2* zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń odżywiania (Slof-Op't Landt i wsp. 2011). Dodatkowo wydaje się to zgodne z innym odkryciem dotyczącym roli serotoniny w zaburzeniach odżywiania. U osób, które uporały się z jadłowstrętem psychicznym, w płynie mózgowo-rdzeniowym wykryto zwiększone stężenie kwasu 5-hydroksyindoloocetowego, będącego produktem rozpadu serotoniny. Przyjmuje się, że jego ilość odzwierciedla zewnątrzkomórkowe stężenie serotoniny w organizmie (Kaye 2008). Potwierdza to hipotezę o zwiększonej aktywności układu serotoninowego u osób z zaburzeniami odżywiania, co z kolei może być spowodowane zwiększoną aktywnością genu *TPH2*. Prawdopodobnie nie jest to jedyny gen, który ma wpływ na powstawanie zaburzeń łaknienia, ale jest to ważny krok w kierunku wyjaśnienia genetycznych predyspozycji do zachorowania na anoreksję czy bulimię.

### Zmiany w funkcjonowaniu mózgu

Istotnym neuroprzebiegaczem w tym zaburzeniu jest dopamina, której obwodowa i centralna aktywność jest obniżona u osób chorych na anoreksję. Dopamina odgrywa rolę w regulacji przyjmowania pokarmu, nastroju, aktywności, percepcji zachowań społecznych oraz regulacji wydzielania hormonów. Jedną z głównych własności dopaminy jest jej rola w układzie nagrody, który składa się z neuronów dopaminowych, znajdujących się w polu brzusznej nakrywki (VTA). Wypustki jego komórek docierają do jądra półleżącego przegrody (NAcc), brzusznej części prążkowiec, jądra migdałowatego i do kory przedczołowej. Rezultatem pobudzenia neuronów dopaminowych jest wzrost wydzielania dopaminy, która ma działanie nagradzające. Działanie układu dopaminowego wpływa na poziom motywacji i podejmowane decyzje, odczucie przyjemności i euforii. Ma również związek z zachowaniami stereotypowymi, kompulsywnymi oraz z persewercjami (Kalat 2006). U osób chorych na anoreksję układ nagrody działa w nieco inny sposób niż u ludzi zdrowych. W jednym z badań użyto funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (*functional magnetic resonance imaging* – fMRI) do wykrycia odpowiedzi tego układu na nagrodę

lub jej brak. Dwie grupy osób: REC AN (osoby cierpiące na anoreksję, które wygrały walkę z chorobą) oraz osoby zdrowe (CW – grupa kontrolna) miały za zadanie odgadnąć, czy losowo zaprezentowana za chwilę liczba będzie wyższa czy niższa niż 5. Jeśli odgadły prawidłowo, otrzymywały kilka dolarów, jeśli nie – traciły dolara. U zdrowych osób reakcja mózgu na przegraną i wygraną różniła się. Z kolei u „byłych” anorektyczek nie stwierdzono takiej różnicy (Wagner i wsp. 2007). Może to oznaczać, że osoby cierpiące na jadłowstręt psychiczny mają problem z rozpoznaniem bodźców nagradzających. Co więcej, zbadano również, czy odczuwanie smaku u osób z anoreksją odbiega od normy. Grupy REC AN oraz CW otrzymały zwykłą wodę oraz wodę posłodzoną. Następnie zbadano reakcję mózgu tych osób na te dwa typy bodźców. Okazało się, że grupa REC AN miała znacznie mniejszą aktywność mózgu w rejonach odpowiedzialnych za odczuwanie smaku (przednia część wyspy, przednia część zakrętu obręczy oraz w okolicy prążkowie) niż osoby zdrowe (Wagner i wsp. 2008). Prążkowie wchodzi w skład układu nagrody, co dodatkowo potwierdza tezę o zaburzeniach funkcjonowania tego rejonu u osób chorych na anoreksję.

Innym interesującym eksperymentem angażującym układ dopaminowy było badanie przeprowadzone na grupie 10 REC AN i 9 osobach z grupy kontrolnej. Obie grupy otrzymały doustnie niewielką dawkę amfetaminy, która zwiększa wydzielanie dopaminy w mózgu. U osób zdrowych przeważnie skutkuje to zwiększeniem ilości energii i euforią. Tak też stało się w grupie kontrolnej (CW), w której zmniejszyło się poczucie lęku i poprawił się nastrój (stan euforyczny). Co ciekawe, w grupie REC AN zanotowano dość wyraźny wzrost odczuwanego lęku, który zaczął się zmniejszać dopiero po upływie dwóch godzin od przyjęcia amfetaminy. Wyniki tego badania sugerują, że osoby cierpiące na anoreksję inaczej niż ludzie zdrowi reagują na aktywację układu nagrody związanego z dopaminą. Jego pobudzenie wywołuje u nich lęk, a nie subiektywnie odczuwany stan euforii (Bailer 2012).

Uher przeprowadził inne doświadczenie, które miało na celu sprawdzenie za pomocą fMRI reakcji osób badanych na zdjęcia przedstawiające jedzenie. Osobom cierpiącym na anoreksję (AN), z „wyleczoną” anoreksją (REC AN) oraz w grupie kontrolnej przedstawiono zdjęcia jedzenia oraz fotografie awersyjne, o treści niezwiązanej z pożywieniem. Zdjęcia przedstawia-

jące żywność stymulowały przyśrodkową część kory przedczołowej oraz przednią część zakrętu obręczy (ACC) w przypadku AN i REC AN. Są to rejony mózgu odpowiedzialne za funkcje wykonawcze, podejmowanie decyzji, monitorowanie błędów oraz oczekiwanie nagrody. W przeciwieństwie do grupy AN, osoby z grupy REC AN na fotografii jedzenia reagowały pobudzeniem jeszcze jednego obszaru mózgu – bocznej kory przedczołowej. U osób zdrowych zdjęcia jedzenia pobudzały płaty potyliczne, jądra podstawy oraz boczną korę przedczołową. Awersyjne zdjęcia niezawierające treści związanych z pożywieniem wpływały na korę potyliczną oraz grzbietową część kory przedczołowej we wszystkich trzech grupach badanych. U osób, które są lub były chore na anoreksję, w odpowiedzi na bodziec wizualny związany z jedzeniem aktywacji ulegała przednia część zakrętu obręczy, odpowiedzialna za kontrolę niewłaściwych i inicjację prawidłowych reakcji. W grupie REC AN pobudzony został obszar aktywny również u osób zdrowych, czyli boczna kora przedczołowa. Wyniki badania sugerują, iż kora przedczołowa może być odpowiedzialna za zdolność do właściwej lub niewłaściwej kontroli przyjmowania pokarmu (Frank i Kaye 2012).

## Zmiany neuroanatomiczne

Niedawno opublikowana praca (Boghi i wsp. 2011) wskazuje na liczne zmiany w anatomii mózgu u osób cierpiących na anoreksję. Badanie polegało na sprawdzeniu i porównaniu obrazu mózgu uzyskanego za pomocą rezonansu magnetycznego u 21 anorektyczek z różnym czasem trwania choroby i 27 osób z grupy kontrolnej. Wykazano znaczącą redukcję objętości białej istoty mózgu, która składa się ze skupisk dendrytów i aksonów otoczonych osłonkami mielinowymi. Osłonki te mają za zadanie zwiększać prędkość przewodzenia impulsów nerwowych. Dodatkowo osoby chore miały zmniejszoną objętość istoty szarej, w skład której wchodzi ciała neuronów. Redukcja istoty szarej była szczególnie widoczna w obszarze mózdzku, podwzgórza, jądra ogoniastego oraz w okolicach czołowych, ciemieniowych i skroniowych mózgu. Mózdzek kontroluje koordynację ruchową, równowagę, napięcie mięśni, uczenie się zachowań motorycznych. Dodatkowo decyduje o płynności i precyzji ruchów dowolnych (Sokołowska-Pituchowa 2005). Jądro ogoniaste wchodzi w skład grupy jąder podstawy, których zanik m.in. w chorobie Parkinsona i Hun-

tingtona skutkuje głównie zaburzeniami ruchowymi, a także depresją, upośledzeniem pamięci i myślenia oraz zaburzeniami uwagi (Kalat 2006). Z kolei wymienione płaty mózgu odpowiadają kolejno: czołowy za zachowania zależne od kontekstu, planowanie i myślenie abstrakcyjne, ciemieniowy za orientację przestrzenną, ruchy celowe, integrację zmysłów czucia, słuchu i wzroku. Płaty skroniowe natomiast są odpowiedzialne za mowę, rozpoznawanie obiektów, słuch muzyczny i wrażenia dźwiękowe (Walsh i Darby 2008). Atrofia mózdzku była większa u pacjentów z dłuższym czasem trwania choroby, z kolei podwzgórze było bardziej zmienione u pacjentów chorujących krócej. Dodatkowo występowała korelacja między wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI) a objętością szarej istoty mózgu w rejonie podwzgórza.

Podobne wyniki uzyskano już wcześniej (Swayze i wsp. 2003), kiedy to porównywano za pomocą MRI obraz mózgu 13 osób cierpiących na jadłowstręt psychiczny w krótkim czasie po przyjęciu na leczenie, wyniki obrazowania tych samych osób po zakończonym leczeniu i odpowiednio dobraną grupę kontrolną zdrowych osób. Objętość płynu mózgowo-rdzeniowego u osób chorych była znacznie większa niż w grupie kontrolnej ( $p < 0,001$ ). Objętość mózgu, w tym istoty szarej, nie była istotnie zmniejszona u osób chorych, poza słabym trendem w obrębie płatów czołowych oraz ciemieniowych. Stwierdzono jednak znaczną redukcję objętości istoty białej w obrębie kory przedczołowej, ciemieniowej i skroniowej. Dodatkowo zauważono korelację pomiędzy wartością BMI a pomiarami objętości mózgu i płynu mózgowo-rdzeniowego. Kolejnym krokiem było porównanie wyników rezonansu osób chorych przed i po leczeniu. Należy tutaj zaznaczyć, iż do skutków terapii zalicza się wzrost BMI osób badanych. Początkowa średnia wartość BMI chorych osób wynosiła 13,4, natomiast po leczeniu 19,99. Wykazano znaczący wzrost objętości istoty białej i szarej oraz ogólnej wielkości mózgu w porównaniu ze stanem sprzed leczenia. Istotnie zmniejszyła się również objętość płynu mózgowo-rdzeniowego. Największy przyrost istoty szarej zanotowano w obrębie płatów czołowych, natomiast istoty białej w obszarze czołowym, ciemieniowym, skroniowym oraz potylicznym. Z badania tego wynika, że osoby cierpiące na anoreksję, z niskim wskaźnikiem BMI, mają zmniejszoną objętość mózgu, szczególnie w obrębie istoty białej. Objętość płynu mózgowo-rdzeniowego jest natomiast większa

niż w grupie kontrolnej. Po przeprowadzonej terapii, skutkującej wzrostem masy ciała, wyniki się normalizują.

## Podsumowanie

Przytoczone badania sugerują, iż zmiany funkcjonalne i anatomiczne mózgu u osób chorych na anoreksję są rozległe i obejmują wiele rejonów mózgu. Szczególnie narażone są obszary istoty białej w płatach czołowych, ciemieniowych i skroniowych. Zwiększa się również objętość płynu mózgowo-rdzeniowego u osób cierpiących na jadłowstręt psychiczny. Po przebytej terapii i normalizacji wskaźnika BMI zmiany te częściowo mogą się cofać. Inne badania sugerują zmniejszenie objętości istoty szarej, m.in. w podwzgórze, okolicach czołowych, skroniowych i ciemieniowych mózgu oraz w mózdzku. U osób cierpiących na anoreksję zmienia się również funkcjonowanie układu nagrody, związanego z dopaminą. U osób chorych nie jest widoczna tak duża różnica w odbiorze nagrody i kary, jak dzieje się to u osób niedotkniętych tą chorobą. Chorzy na anoreksję mają również zmienioną odpowiedź na bodźce smakowe. Zwiększenie ilości dopaminy poprzez podanie chorym amfetaminy sprawiło, że osoby cierpiące na jadłowstręt psychiczny zareagowały lękiem, podczas gdy osoby z grupy kontrolnej znalazły się w stanie euforycznym. Chorzy zmagający się z anoreksją reagują również w odmienny sposób niż ludzie zdrowi na prezentowane zdjęcia pożywienia. W artykule przedstawiono jedynie wybrane badania dotyczące zmian w funkcjonowaniu i budowie mózgu osób z jadłowstrętem psychicznym. Kontynuacja tego kierunku badań daje szansę na uzyskanie odpowiedzi na nurtujące pytania, dotyczące genetyki i skutków jadłowstrętu psychicznego.

## Piśmiennictwo

1. Bailer UF, Narendran R, Frankle WG, et al. Amphetamine induced dopamine release increases anxiety in individuals recovered from anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2012; 45: 263-271.
2. Boghi A, Sterpone S, Sales S, et al. In vivo evidence of global and focal brain alternations in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 2011; 192: 154-159.
3. Foreyt JP, Poston WS, Winebarger A, et al. Anorexia nervosa and bulimia nervosa. W: Mash EJ, Barkley RA (ed.). *Treatment of Childhood Disorders*. Guilford Press, New York 1998; 647-691.
4. Frank GK, Kaye WH. Current status of functional imaging in eating disorders. *Int J Eat Disord* 2012; 45: 723-736.
5. Kalat JW. *Biologiczne podstawy psychologii*. PWN, Warszawa 2006.

6. Kaye W. Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiol Behav* 2008; 94: 121-135.
7. Kendall P. Zaburzenia okresu dzieciństwa i adolescencji. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk 2004.
8. Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 151-162.
9. Siegel GJ, Agranoff BW. Basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects. Lippincott-Raven, Philadelphia 1999.
10. Slof-Op't Landt MC, Meulenbelt I, Bartels M, et al. Association study in eating disorders: TPH2 associates with anorexia nervosa and self-induced vomiting. *Genes Brain Behav* 2011; 10: 236-243.
11. Sokotowska-Pituchowa J (red.). Anatomia człowieka. Podręcznik dla studentów medycyny. Wyd. VII. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.
12. Steinhausen HC. Outcome of anorexia nervosa in the younger patient. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38: 271-276.
13. Swayze VW 2nd, Andersen AE, Andreasen NC, et al. Brain tissue volume segmentation in patients with anorexia nervosa before and after weight normalization. *Int J Eat Disord* 2003; 33: 33-44.
14. Wagner A, Aizenstein H, Venkatraman VK, et al. Altered reward processing in women recovered from anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1842-1849.
15. Wagner A, Aizenstein H, Frank GK, et al. Altered insula response to a taste stimulus in individuals recovered from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 513-523.
16. Walsh K, Derby D. *Neuropsychologia kliniczna* Walsha. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk 2008.
17. Zill P, Baghai TC, Zwanzger P, et al. SNP and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene provide evidence for association with major depression. *Mol Psychiatry* 2004; 11: 1030-1036.
18. Zill P, Büttner A, Eisenmenger W, et al. Analysis of tryptophan hydroxylase I and II mRNA expression in the human brain: a post-mortem study. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 168-173.