

Az anorexia nervosa kóreredetének újabb megközelítése

Neurobiológiai tényezők és lehetséges endofenotípusok a kutatási eredmények tükrében

Pászthy Bea dr. ■ Törzsök-Sonnevend Mária dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
I. Gyermekgyógyászati Klinika, Gyermek- és Ifjúságpszichiátriai Osztály, Budapest

Az anorexia nervosa leginkább gyermekkorban vagy fiatal felnőttkorban jelentkező krónikus, az életminőséget jelentősen rontó betegség. A szerzők kurrens szakirodalmi adatokra támaszkodva mutatják be a kórkép heterogenitását, a korai kezdetű formák speciális diagnosztikus megfontolásait. Az elmúlt évtized tudományos kutatásai arra világítottak rá, hogy korábban az etiopatogenezis szempontjából dominánsnak gondolt pszichológiai, családi, társadalmi tényezők (soványság iránti kulturális preferencia, kedvezőtlen családi működés, perfekcionizmus) mellett a genetikai-neurobiológiai tényezők legalább azonos súllyal esnek latba. Az evészavarok heritabilitása olyan kórképekéhez közelít, amelyeket klasszikusan biológiailag meghatározottnak gondolunk. Jelen dolgozat összefoglalást ad az utóbbi években leginkább vizsgált neurobiológiai, neuropszichológiai kockázati tényezőkről, amelyek a vulnerabilitás biológiai alapját képezhetik. Bár eddig nem sikerült egyetlen közös kockázati tényezőt találni, több olyan eltérés is ismert, amelyek az anorexiás betegek jól elkülöníthető alcsoportjaihoz köthetők. Az endo- és szubfenotípusokban való gondolkodás több betegségben eredményezett célzottabb és hatékonyabb terápiás lehetőségeket, a referátum utolsó részében ennek lehetőségét mutatják be a szerzők az anorexia nervosára vonatkoztatva. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(4), 124–131.

Kulcsszavak: anorexia nervosa, kockázati tényezők, neurobiológia, endofenotípus

The challenging heterogeneity of anorexia nervosa

Neurobiological risk factors and possible endophenotypes

Anorexia nervosa is a serious, chronic state of illness which often starts in childhood or adolescence and has serious consequences on the quality of life. This review focuses on the heterogeneity of the disease with emphasis on special diagnostic implications in case of childhood onset. Research findings of the last decade showed that genetic and neurobiological vulnerabilities are at least as potent risk factors as psychological, family constellations and sociocultural preferences. The heritability of eating disorders levels those of diseases predominantly influenced by biological factors. The authors give a summary of the most investigated neurobiologic and neurocognitive factors which could be the fundamentals of a biological vulnerability. To date, no common risk factor could be identified, but some existing adversities can clearly be related to distinct subgroups with the disorder. The concept of endo- and subphenotypes leads to more specific and more efficient methods of therapy in other somatic and psychiatric diseases.

Keywords: anorexia nervosa, risk factors, neurobiology, endophenotype

Pászthy, B., Törzsök-Sonnevend, M. [The challenging heterogeneity of anorexia nervosa. Neurobiological risk factors and possible endophenotypes]. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(4), 124–131.

(Beérkezett: 2013. november 21.; elfogadva: 2013. december 12.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

Rövidítések

ADI = autism diagnostic inventory (validált, nemzetközileg elfogadott, félig strukturált interjú az autizmus tüneteiről); ADOS = autism diagnostic observational scale (félig strukturált vizsgálóeljárás, az autizmus specifikus jegyeinek meglétét képes számszerűsíteni); AN = anorexia nervosa; BDNF = brain derived neurotrophic factor; BMI = (body mass index) testtömegindex (kg/m²); BN = bulimia nervosa; FTO = fat mass and obesity associated (gene); GOS-kritériumok = Great Ormond Street kritériumok (a gyermek- és serdülőkorú anorexiára vonatkozó diagnosztikus kritériumok, a londoni Great Ormond Streeten található gyermekpszichiátriai kórházról elnevezve)

Anorexia nervosa gyermek- és serdülőkorban

Az anorexia nervosa általában serdülőkorban, 14–16 éves korosztályban kezdődik. Az utóbbi időben azonban jelentősen megnőtt a korai pubertáskori esetek száma, és a prepubertás időszakában is találkozunk betegekkel, ami korábban irodalmi ritkaságszámba ment [1]. A betegség főleg lányokat érint, de a korai kezdetű formákban a fiúk aránya is emelkedett.

A betegség serdülőkorú leányoknál a harmadik leggyakoribb krónikus betegség (az elhízás és az asthma bronchiale után), gyakorisága a DSM IV kritériumok (amelyek gyermek- és serdülőkorban korlátozottan alkalmazhatóak) szerint 0,3–0,8%, az atípusos és szubklinikai formákkal együtt 1–3% [2].

A gyermekkori evészavarok mind potenciálisan súlyos szövődményeik, mind krónikus hajlamuk miatt megkülönböztetett figyelmet érdemelnek. Közülük az anorexia nervosa magas mortalitásával (serdülőkorban 5 százalékos körüli a halálozási arány, amely a korai kezdettel és a betegen töltött évek számával arányosan nő), gyakori komorbiditásaival (szorongás, kényszerbetegség, hangulati problémák) emelkedik ki.

Tünettan és diagnosztikai megfontolások

A BNO 10 és a DSM IV diagnosztikus rendszerek egyaránt a négy fő tünet együttes megjelenését írják elő az AN diagnosztizálásához, amelyek a következők: jelentős súlyvesztés, a súlygyarapodástól való intenzív félelem, testképzavar és a hiánytáplálkozásból fakadó amenorrhoea. Ezek a felnőttkorban leírt tünetek gyermekkorban csak korlátozottan alkalmazhatóak: gyermekkorban nemcsak a fogyás, hanem a súlynövekedés elmaradása is alarmizáló tünet, a betegség kezdődhet a menarche, illetve a ciklus rendszeressé válása előtt, a testképzavar pedig bizonyos esetekben nehezen vizsgálható. Ezeket a gyermekkori sajátságokat érzékelve a londoni Great Ormond Street Gyermekkorház munkatársai – munkahelyük nevét felhasználva – létrehozták a GOS-kritériumokat, amelyek a hagyományos pszichiátriai klaszifikációs rendszerekhez képest magasabb reliabilitást mutatnak [3]:

- Határozott súlyvesztés, amelynek oka lehet az étel visszautasítása, túlzásba vitt testmozgás, önhánytatás, esetleg hashajtók fogyasztása.
- A testsúly és az alak észlelése, minősítése zavart.
- Túlzott foglalkozás a testsúllyal és alakkal, valamint a táplálkozással.

Emellett számos olyan jellemzőt ismerünk, amelyek utalnak a betegségre, és meglétük megkönnyíti a diagnózist [4]:

- Az anorexiás gyermek elégedetlen az alakjával és a súlyával, és fél a súlygyarapodástól.
- Megváltozik a táplálkozási magatartás, általában nyilvánvaló a fogyási szándék abból, amit és ahogyan a gyermek eszik.
- Számos érvet használ arra, hogy miért nem tud enni, és sokszor rituálék kötődnek az evéshez, amelyek mind a kevesebb táplálékfelvételt szolgálják.
- A csökkent kalóriabevétel mellett általában sokat mozog, hogy a kalórialeadást serkentse.
- Sok időt tölt a fogyással, súllyal, alakkal kapcsolatos teendőkkel: naponta többször méri a súlyát, számolja a kalóriákat, a számára megfelelőnek tartott ételeket hosszan készíti, mindez akadályozhatja egyéb teendői elvégzésében.

Az anorexia nervosa szomatikus tünetei és szövődményei

A betegség szövődményei csaknem minden szervrendszerre kiterjedhetnek. Ezek nagy része reverzibilis, a betegség gyógyulásával megoldódik, azonban néhány elváltozás – különösen a csonttömegben történt kedvezőtlen változások és a hosszú növekedés elmaradása – a testsúly rendeződése után sem áll helyre, ami főleg a prepubertás kori anorexiában szenvedő betegnél figyelhető meg.

A só-víz háztartást érintő eltérések gyakoriak, azonban nem specifikusak. Az egyensúlyra törekvő rendszert a folyadékfogyasztás megszorítása vagy túlzásba vitele, az önhánytatás és a hashajtó szerek esetleges használata befolyásolhatja. Az éhezéssel kapcsolódó állapot a foszfáthiány, amely a túl gyors feltáplálás következtében kialakuló újratáplálási szindróma következtében életveszélyessé válhat, súlyos kardiológiai szövődményeket okozhat a táplálás módjától függetlenül, leginkább a visszatáplálás első hetében. Ezért javasolt a súlyosan alultáplált páciensek visszatáplálását kórházi körülmények között, fokozatosan, 0,1 kg/nap súlygyarapodást nem meghaladva elkezdni.

A gyermekkori AN gyakori, korán megjelenő és súlyos következménye az osteopenia, amelynek „terápiája” a rendszeres menstruációs ciklushoz szükséges testsúly minél hamarabbi elérése. A hormonális fogamzásgátlók nincsenek pozitív hatással a csontanyagcserére, a beteg együttműködését viszont rontják, ezért szigorúan ellenjavallt alkalmazásuk anorexiában.

A menstruációs ciklus tartós elmaradása a későbbi, felnőttkori fertilitást ronthatja.

A kardiológiai szövödmények szintén már a betegség korai szakaszában megjelenhetnek, fellépésük, klinikai tapasztalatunk szerint, nem függ a súlyvesztés mértékétől. A gyermekek egy részénél 16 kg/m² testtömegindex mellett is megjelenhet súlyos bradycardia, míg másoknál jóval nagyobb súlyvesztés mellett sem lépnek fel szív-ér rendszeri tünetek. A leggyakoribb szövödmények: bradycardia, beszűkült szívfrekvencia-variabilitás, hypotensio, szekunder arrhythmia (a megnyúlt QT-intervallum és a hypokalaemia miatt), hirtelen szívhalál, orthostaticus hypotensio, myocardialis atrophia, mitralis prolapsus, pericardialis folyadékgyülem [5].

Minél korábban kezdődik és minél tartósabb a betegség, annál inkább megzavarja a hosszúnövekedést, és a várható végleges testmagasságtól való eltérés jelentős lehet.

Az energiahiányból adódó nehézségek: fáradékonyosság, figyelmi-koncentrációs problémák, kollaptiform rosszulletek, szédülés, iskolai teljesítményromlás, hőháztartás felborulása.

Pszichés tünetek: A betegség a figyelem és a napi tevékenységek jelentős beszűkülését vonja maga után. A beteget saját alakjával való elégedetlensége, az önmagára rótt különös étkezési szokásai általában elszigetelik kortársaitól, az éhezés jelentős hangulatingadozásokhoz vezet. Gyakori, hogy az anorexiához depresszív színezetű hangulati problémák, szorongás és kényszerbetegség is társulnak. Hosszú távon mindez a személyiség beszűküléséhez, szociális izolációhoz, rosszabb iskolai előmenetelhez vezethet.

Anorexiával a felnőttkor küszöbén – a betegek életkilátásai

Amennyiben a páciens nem kap hatékony terápiát vagy nem működik együtt a terapeutával, a betegségben szenvedők hosszú távú életkilátásai rosszak: anorexiában a halálzási ráta 10%, a gyógyulási ráta alig 50%, a fennmaradó részbe tartozó betegek maradványtünetekkel küzdenek, 20%-uk krónikus beteggé válik és élete során funkcióromlással fog küzdeni [6]. A halálzás okaként nem csak a betegség szervi következményeivel kell számolni, a végzetes öngyilkossági kísérletek aránya kifejezetten magas [7]. A bulimia nervosa kilátásai bizonytalanabbak, mert kevés kutatás született ebben a témában [8]. Figyelembe kell venni azt is, hogy evészavarokban a betegség hosszabb ideig is rejtve maradhat, a páciensek egy része hosszú betegségkarrier után, nagyon rossz szomatikus állapotban fordul szakemberhez [9].

Újabb kutatási eredmények

Az evészavarok kutatása az utóbbi évtizedben számos új felismeréssel gazdagította meglévő ismereteinket. Míg

korábban az evészavarok etiopatogenezisében egyéni pszichológiai, családpatológiai és szociokulturális hatásoknak tulajdonítottak meghatározó szerepet, jelenleg a genetikai-neurobiológiai hatások szerepe legalább ennyire meghatározónak tűnik.

A genetikai vizsgálatok eredményeinek összefoglalása

Ikervizsgálatok alapján az evészavarok heritabilitása metaanalízisek szerint anorexiában 0,6–0,9 között [10, 11, 12], bulimiában 0,3–0,6 között van [13]. Evészavaros betegek elsőfokú rokonai közel 12-szeres relatív kockázattal lesznek anorexiások életük során, míg bulimiára a relatív rizikójuk 4,3 [14]. Utóbbi összefüggés arra enged következtetni, hogy vannak olyan genetikai eltérések, amelyek mindkét betegségre hajlamosítanak.

Az asszociációs genetikai vizsgálatok során eset-kontroll elrendezésben, előzetes hipotézis szerint vizsgálnak kandidáns géneket. Jellemző, hogy időről időre születik egy figyelemfelkeltő vizsgálati eredmény, amelyet később nem sikerül reprodukálni. Az eltérő metodológia, illetve a vizsgált alanyok és a kontrollcsoport eltérő kiválasztása megnehezíti az összehasonlítást. Ritkán születik kellő elemszámú vizsgálat, amely beszűkíti a vizsgálatos statisztikai erejét [12].

Röviden megemlíthetjük a legfontosabb kandidáns géneket, amelyek a vulnerabilitás lehetséges biológiai szubszt rájtjai lehetnek:

A kutatások fő fókuszában a szerotoninerg rendszer áll, hiszen a szerotonin – több biológiai, pszichés és magatartásbeli hatása mellett – közvetlenül részt vesz a táplálékfelvétel és a testsúly szabályozásában [15, 16]. Ezenkívül szerepe megerősítést nyert a leggyakoribb I. tengely-komorbiditásokban (kényszer, szorongás, depresszió), borderline személyiségzavarban és pszichotrauma utáni állapotokban (a pszichotrauma az esetek egy részében kiváltó okként felmerül evészavarban is) [17, 18]. Kandidáns génként tekinthető – bár nem minden vizsgálat erősítette meg – az SLC6A4, a szerotonin 2A receptor gén promoterének – 1438 A/G polimorfizmusa [11, 19] anorexia nervosában, valamint a szerotonin receptor 1D gén egyes polimorfizmusai [20] restriktív anorexiában.

Az agyi jutalmazórendszer számos neurotranszmitter-hálózatból tevődik össze, ezek főbb tagjai az opioid, a dopaminerg, az endocannabinoid és a szerotoninerg rendszerek. Egészségesekben a táplálkozás hajtóerejében akkor is meghatározó lehet a táplálék jutalom jellege, ha nem áll fenn energiahiány, míg az evészavarosok – különösen az anorexiások – az evéssel kapcsolatos ingereket averzívként élik meg, a nyilvánvaló energiahiány ellenére sem hajlandók enni. A jutalmazási rendszer érintettsége az evészavar addiktív színezete kapcsán is felmerül. Megfigyelhető, hogy evészavarban az evés elveszíti jutalmazó értékét, büntetéssé válik, és ezzel párhuzamosan olyan magatartások kerülnek a függőség

mértékéig előtérbe (fokozott, adott esetben extrém fizikai aktivitás, purgálás), amelyeket egy kívülálló inkább önbüntetésként érzékelné.

Az endogén opioid rendszer vizsgálatából kiemelhető az opioid delta receptor gén polimorfizmusai [11].

A szerotoninerg rendszer mellett a dopaminerg rendszer érintettsége is előtérben áll. Fokozott dopaminerg aktivitást feltételeznek számos evészavartünet mögött: evési averzió, testképzavar, amenorrhoea, súlyvesztés, hiperaktivitás, kényszeres viselkedés [20]. Eddig a D2 dopamin receptor gén polimorfizmusai azok, amelyek az eddigi vizsgálatok szerint összefüggésbe hozhatók az anorexiával [20].

A BDNF (brain derived neurotrophic factor) számos transzmitterrendszer kialakulásában és fejlődésében játszik szerepet, a neurotranszmitterek hatását modulálja, és szerepet játszik a szinaptikus plaszticitásban (ezáltal a tanulásban és a memóriában). Tirozinkináz-receptorával együtt (TrkB) az evés szabályozásában szerepet játszó hypothalamicus régiókban fokozottan expresszálódik. Állat- és gyógyszerkísérletek alapján az agyi szerotoninerg neuronok élettartamát, szerkezeti plaszticitását, működését befolyásolja [13]. Mind a BDNF génben, mind a receptorában találhatóak bizonyos polimorfizmusok, amelyeket több kutatás összefüggésbe hozott az anorexia nervosával [11].

A táplálékfelvétel szabályozását végző ingerületátviteli anyagok, a hypothalamicus magvak (nucleus arcuatus, nucleus paraventricularis és a lateralis hypothalamus), valamint bizonyos agytörzsi régiók és a szabályozásban részt vevő számos neuropeptid hormon szintén bekerült az evészavarok kutatásának fókuszába. Ezen a területen az eddigi vizsgálatok alapján nincsenek kiemelkedő evidenciák egy-egy gén kandidáns voltát illetően [11, 19, 21].

Egy teljes genomra kiterjedő asszociációs vizsgálat (2500 nő, ikertestvérek) önbevalláson alapuló kérdőívek segítségével vizsgált különböző evészavartüneteket, illetve az evészavar súlyosságát. Nem találtak szignifikáns összefüggést egy genetikai variánsal sem, de hat régióban szuggesztív összefüggést mértek több, eddig az evészavar szempontjából nem vizsgált génvariáns és az AN-spektrum, BN-spektrum, az önhánytatás, illetve a betegség tüneteinek súlyossága között [22].

A kapcsoltsági (linkage) vizsgálatok – amelyekben előzetes hipotézis nélkül vetik össze az érintett egyének génállományát és vizsgálják, hol vannak az egyezések – alapján az 1, 3, 4, 10, 13, 15 kromoszómán merültek fel érintett régiók. A finom felbontású géntérképezés még nem terjedt ki az összes régióra. Az egyező régiók számát növelte, ha a vizsgált alanyokat endofenotípusok szerint külön értékelték. Egy endofenotípusba sorolható betegcsoport tagjai között több az egyező régiók száma [23].

Az eddig kapott eredmények azt mutatják, hogy egy-egy genetikai variáns feltehetően csak kismértékben növeli a betegség kockázatát. Az eddig vizsgált kandidáns

géneknek nincs olyan variánsa, amelyet minden vizsgálat megerősített volna – a legtöbb vizsgálatnak az elemszámból adódóan nem volt kellő statisztikai bizonyító ereje.

Ismertek epigenetikus hatások, amelyek a DNS-szekvenciától függetlenül – és általában reverzibilis módon – hatnak a génexpresszióra (pl. metilálás, a hisztonszerkezet megváltoztatása, RNS-interferencia). *Campbell és munkacsoportja* számos irodalmi adatot találtak arra nézve, hogy a korai stressz már magzati korban befolyásolja a stressztengelyt. Hasonlóan, a terhesség alatti anyai táplálkozás is befolyásolhatja a születendő gyermek kockázatát arra, hogy evészavaros lesz-e [24]. Az epigenetikus változások szerepet játszanak a hosszú távú memóriában [25], a félelmi kondicionálásban (lásd: evéstől, hízástól való félelem) [26], és feltehetően a kognitív funkciókban is [27]. *Campbell és mtsai* irodalmi áttekintésük alapján 5 gént tekintenek kandidáns génnek: FTO (fat mass and obesity associated), leptin és receptora, pro-opiomelanokortin és BDNF [24].

A genetikai vizsgálatok viszonylagos sikertelenségének oka abban is kereshető, hogy a tanulmányok a DSM és BNO kritériumokat vették alapul, amelyek kategorikus és a betegség külső szemmel is látható jegyeire koncentrálnak. Klinikai tapasztalat, hogy az evészavar mögött gyakran meghatározott személyiség-típusok húzódnak, a személyiség- és temperamentumvonások genetikai megalapozottságát figyelembe véve érdemes lenne olyan vizsgálatokat tervezni, amelyek az evészavar, a személyiségvonások és a neurobiológiai tényezők közötti kapcsolatokat egységben vizsgálnák.

Az idegrendszeri hálózatok szerepe

(1. táblázat)

Bizonyos agyterületek működése evészavarokban – funkcionális képalkotó (PET, SPECT, fMRI) vizsgálatokkal mérhetően – megváltozik, a változás érinti a nyugalmi vérátáramlást, valamint ezen agyterületek működésének megváltozását egyes provokáló hatású ingerekre, mint például ételekkel, testképpel kapcsolatos képek, érzelmi jelentőséget hordozó szavak. A kutatások során korrelációanalízissel próbálnak összefüggést találni az egyes agyi régiók működése és bizonyos tünetek vagy temperamentumjellemzők (a személyiségvonások genetikailag meghatározott komponensei) között. Egy lehetséges agyi hálózat kandidáns összetevőit és azok hipotézisalkotás szempontjából jelentős funkcióit a következőképpen lehet összefoglalni [28, 29]:

1. parietalis kéreg – testképzavar, az evés jutalom értéke, jóllakottság, hangulat;
2. a cingularis kéreg elülső és subgenualis része – arousal, érzelemfeldolgozás, depresszió, kényszerbetegség;
3. temporalis lebeny, ezen belül kiemelt régió az insularis kéreg (gustatoricus feldolgozás, interoceptív éberség: a testből származó ingerek komplex feldol-

1. táblázat | Az anorexia tüneteinek és az egyes agykérgi területek megváltozott működése közötti lehetséges összefüggés (funkcionális képalakító és neuropszichológiai vizsgálatok alapján)

Tünetek	Érintett agyterület
Testképzavar	Parietális cortex
Anosognosia (a betegségbelátás hiánya)	Parietális cortex
Vizuális-téri tájékozódásban való elmaradás	Parietális és frontális területek
Fokozott szorongás	Frontális és limbicus struktúrák (amygdala)
Sztereotípiák, perszeveratív magatartás	Frontális-striatalis kapcsolatok
Végrehajtó funkciók gyengesége	Frontális lebeny
Motoros nyugtalanság	Basalis ganglionok
A koplalás által kiváltott kóros jutalomérzet	Nucleus accumbens

gozása) és az amygdala (félelem, kondicionálás, ingerkerülés, szorongás) (1. ábra);

4. frontális lebeny – exekutív funkciók.

A striatocorticalis körök működészavarával magyarázzák az evészavarok egy másfajta megközelítését: az interoceptív ingerfeldolgozás (a test belső állapotával és az érzelmi állapottal kapcsolatos ingerfeldolgozás) zavara társul a kognitív kontrollműködések állandósult túlsúlyával, mindez ahhoz vezet, hogy a hosszú távú célok felülírják a betegekben az „itt és most” érzékelését, és a pillanatnyi helyzetre adott adekvát választ. Például

fogyás érdekében az anorexiás betegek visszatérően lemondanak éhségérzetük csillapításáról. Bulimiás betegeknél, illetve az anorexia purgáló formáinál a kognitív kontroll gyengébb, ezért náluk *túlevések előfordulnak, amikor az éhségérzetet nem sikerül eléggé elfojtani* [30] (1. ábra). Friederich tanulmányában [31] szintén a striatocorticalis körök működészavarában látja a kényszeres személyiségjegyek és a neuropszichológiai eltérések (fokozott kognitív kontroll, csökkent kognitív és viselkedésszabályozási rugalmasság) okát.

Az endofenotípusok jelentőségéről (2. táblázat)

Örökletes tényezőkön alapuló endofenotípusok azonosítására az ad lehetőséget, ha az adott jellemző független a státustól (megléte nem a betegség következményeiből – pl. evészavarban éhezéssel és az alacsony testsúlyból – fakad, adott személynél a betegség előtt és után is megtalálható), társul egy adott betegséggel, családon belül továbbadódik és a nem beteg családtagoknál nagyobb százalékban található meg, mint az átlagpopulációban.

Az endofenotípusok bevezetését az tette szükségessé a pszichiátriában, hogy a kórképek BNO 10 és DSM IV klasszifikációs szisztémák szerinti meghatározása tünetcentrikus szemléletű, nem tükrözi a pszichiátriai betegségek, például evészavarok heterogenitását. A klinikai tapasztalat alapján az anorexián és a bulimián belül is több „betegtípus” különíthető el, amelyek egymástól mind a tünetekben, mind az információfeldolgozás

2. táblázat | Az endofenotípusok lehetséges felosztása anorexia nervosában

Evésmagatartás	Személyiségvonások, temperamentum	Neurobiológiai jellemzők	Neuropszichológiai jellemzők	Komorbiditások	Fontos etiológiai tényezők
Restriktív	Jól működő, perfekcionista, magas jutalomfüggés, magas ártalomkerülés, alacsony önvezéreltség	Szerotoninerg és dopaminerg rendszer eltérései, insularis kéreg működészavara, striatocorticalis körök működészavara	Fokozott kognitív kontroll és viselkedési gátoltság	Szorongás, depresszió, kényszeres tünetek	Komplex génkörnyezet-interakciók
Restriktív	Több sztereotíp elem a viselkedésben, kényszeres személyiségjegyek, nehezebben alkalmazkodnak a környezethez	Striatocorticalis körök működészavara	Rugalmatlan gondolkodás (szegénység shifting), gyenge centrális koherencia, gyenge társas készségek, gyenge tudatelméleti képességek	A fentiek mellett kényszeres személyiségzavar, az esetek egy részében autizmus-spektrum-zavar	Döntően neurobiológiailag meghatározott
Restriktív/purgáló	Szorongó-elkerülő			Szorongás, depresszió	Családi diszfunkció
Restriktív/purgáló	Dependens			Szorongás, depresszió	Családi diszfunkció
Purgáló, hosszabb távon gyakran bulimiává alakul át	Borderline személyiségjegyek	Zavart szerotonin-anyagcsere (eltérések a restriktív formától)	A kognitív kontroll kevésbé erős, mint a restriktív formában, jobb társas készségek	Szorongás, depresszió, borderline személyiségzavar, önsértés, öngyilkossági kísérlet, szerhasználat fokozott rizikója	Pszichotrauma, abúzus, családi diszfunkció, egyéb környezeti tényezők fontos szerepe

stílusában, mind a személyiség működésében eltérnek. A pszichiátriában endofenotípusként értékelhetünk neurofiziológiai, biokémiai, endokrin, neuroanatómiai, kognitív és neuropszichológiai jellemzőket [32]. Hasonló szemléletváltás az evészavarok kutatásában is megkezdődött, és az esetek egy részében sikerre is vezetett bizonyos génvariánsok oki szerepének vizsgálatában.

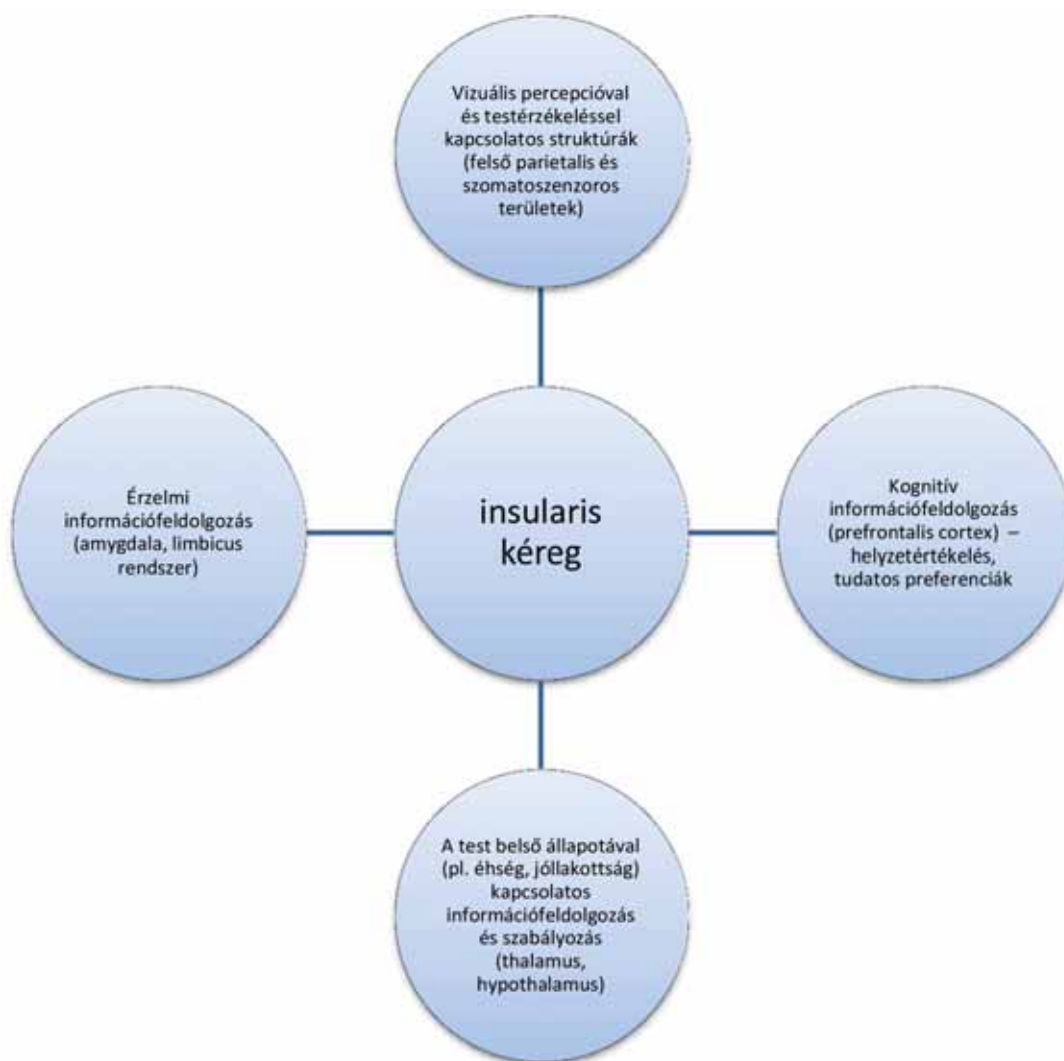
Az endofenotípusok evészavarok esetén a klinikai tapasztalatból született kategóriák, egyelőre nincsenek egységes kritériumok és mérőeszközök a betegség altípusainak elkülönítésére [33]. Olyan mérhető jegyeket alkalmazunk a klinikai gyakorlatban, mint fizikai tünetek – testsúly és BMI, egy személy BMI-minimuma –, a betegség kezdete, az evésmagatartás eltérései (purgálás megléte és mértéke), bizonyos személyiség- és temperamentumjellemzők (perfekcionizmus, jutalomfüggőség, ártalomkerülés, önzéreltség), kényszeres jegyek a gondolkodásban és a viselkedésben, neuropszichológiai eltérések.

Az anorexiában a restriktív és a purgáló forma nemcsak a viselkedés, hanem személyiségjegyek, tempera-

mentumjellemzők alapján is elkülöníthető. A purgáló forma inkább a bulimiával mutat hasonlóságot a személyiségjegyeket tekintve (nagyobb impulzivitás, kisebb ártalomkerülés, borderline személyiségjegyek), és később gyakrabban fordul át bulimiába [34].

A gondolkodás merevsége, rugalmatlansága, a gyenge centrális koherencia és paradigmaváltásra való képesség, valamint a gyakran társuló kényszerbetegség jellemzi a restriktív anorexiában szenvedő pácienseket [35, 36]. A kényszeres vonások a családtagokban is megfigyelhetők [37]. Ez a betegségaltípus a többihez képest neurobiológiailag meghatározottnak tűnik, az idegrendszer eltérő fejlődése is felmerül.

Klinikai tapasztalatunkkal megegyezően számos kutató [38, 39, 40] nevezett meg egy harmadik alcsoportot, amely olyan neuropszichológiai, szociális-kommunikációs profillal rendelkezik, amely megegyezik az autizmus spektrum-zavarban megfigyelttel: alacsony társas érdeklődés, rugalmatlan gondolkodás, sztereotip magatartás, gyenge centrális koherencia, gyengébb exekutív funkciók jellemzik az e csoportba tartozó betege-



1. ábra | Az insularis kéreg szerepe az érzelmi állapot, a megfelelő testérzékelés és az aktuális tápláltsági állapot integrációjában

ket. A korábban anorexiában leírt alexithymia és az autizmus kognitív modelljeinek egyik középpontjában lévő naív tudatelméleti deficit hasonló nehézséget jelez: a saját és a mások belső állapotának nehezített felismerését. Anorexiás betegek egy részében standard diagnosztikai eszközökkel (ADI, ADOS) igazolhatóak autizmuspektrum-zavar tünetei, emellett az anorexiások többségét jellemzi az alacsonyabb társas érdeklődés, az átlagnál kevesebb kortársi kapcsolat [41]. Bizonytalan annak a megítélése, hogy az autisztikus működés az alacsony testsúlyhoz köthető, vagy ez is vonásszintű eltérésként jellemzi az érintett egyént [42, 43].

Mennyire tekinthető gyógyultnak egy anorexiás, avagy mikor tekinthető hatékonyak a terápia?

Irodalmi adatok szerint az evészavar krónikus lefolyású betegség, amelyben remissziók és relapsusok követik egymást. A kórházból való elbocsátás általában nem tünetmentes állapotban történik, és az első relapsus leggyakrabban egy éven belül következik be [44]. A pszichiátriai betegségek között a legmagasabb mortalitással az anorexia nervosa rendelkezik [6].

A gyógyulás kritériumait általában másképp határozza meg a kutató és másképp a klinikus. A legmegengedőbb definíció szerint – amelyet a legtöbb kutatás használ – gyógyultnak nevezik a személyt, ha a súlya már egy ideje elfogadható tartományban van és rendszeresen menstruál. Azonban számos tünet – komorbid szorongás, depresszió, megváltozott evési szokások, testképzavar, perfekcionizmus stb. – meglétét ez nem zárja ki.

Egy adott, evészavarban megfigyelhető neurobiológiai-neuropszichológiai eltérésekről nehéz eldönteni, hogy mennyire az alultápláltság, éhezés következménye vagy mennyire tekinthető premorbid, precipitáló és az állapottól független vonásnak. Elegáns lenne longitudinális vizsgálatokat tervezni, amelyek a betegség jelentkezése előtti életkorban már felmérik a vonásként feltételezett faktorok meglétét, és a betegség jelentkezésekor összevetni, hogy valóban igazolódott-e a hipotézis. Azonban – mivel az evészavarokban 1% körüli előfordulással kell számolni – egy ilyen típusú vizsgálat költséges és nehezen kivitelezhető, helyette a vonásszintű eltérésekről a gondos anamnézis, a heteroanamnézis, illetve a gyógyult betegek vizsgálata adhat támpontot (a fenti megfontolásokkal).

Terápiás hasznosítás

Az új neurobiológiai-neuropszichológiai megközelítések segíthetnek abban, hogy új intervenciókat tudjunk bevetni a gyógyulás érdekében. A neuropszichológiai eltérések korrekcióján alapuló kognitív remediációs terápia hatékony kiegészítője a jelenleg használt terápiás eszköztárnak. A betegség kialakulásában szerepet játszó

bio-pszicho-szociális tényezők szerepének tisztázása hatékony prevenciók intervenciók megteremtéséhez vezethetne.

Irodalom

- [1] *Pászthy, B.*: Medical complications in children and adolescents with anorexia nervosa. [A gyermek- és serdülőkorban kezdődő anorexia nervosa szomatikus szövődményei.] *Orv. Hetil.*, 2007, 148, 405–412. [Hungarian]
- [2] *Fisher, M.*: Treatment of eating disorders in children, adolescents and young adults. *Pediatr. Rev.*, 2006, 27, 5–16.
- [3] *Nicholls, D., Chater, R., Lask, B., et al.*: Children into DSM don't go: a comparison of classification systems for eating disorders in childhood and early adolescence. *Int. J. Eat. Disord.*, 2000, 28, 317–324.
- [4] *Pászthy, B., Major, M.*: Eating disorders in childhood and adolescence. In: Túry, F., Pászthy, B. (eds.): Disorders of eating and body image perception. [Gyermek- és serdülőkorú evészavarok. In: Túry, F., Pászthy, B. (szerk.): Evészavarok és testképzavarok.] Pro Die Kiadó, Budapest, 2008, 25–40. [Hungarian]
- [5] *Casiero, D., Frishman, W. H.*: Cardiovascular complications of eating disorders. *Cardiol. Rev.*, 2006, 14, 227–231.
- [6] *Steinhausen, H. C.*: The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am. J. Psychiatry*, 2002, 159, 1284–1293.
- [7] *Crisp, A.*: Death, survival and recovery in anorexia nervosa: a thirty five year study. *Eur. Eat. Disorders Rev.*, 2006, 14, 168–175.
- [8] *Kohls, E., Túry, F.*: Long-term outcome of anorexia nervosa and bulimia nervosa. In: Túry, F., Pászthy, B. (eds.): Disorders of eating and body image perception. [Az anorexia nervosa és a bulimia nervosa hosszú távú kimenetele. In: Túry, F., Pászthy, B. (szerk.): Evészavarok és testképzavarok.] Pro Die Kiadó, Budapest, 2008, 485–493. [Hungarian]
- [9] *Keski-Rabkonen, A., Hoek, H. W., Susser, E. S., et al.*: Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. *Am. J. Psychiatry*, 2007, 164, 1259–1265.
- [10] *Gorwood, P., Kipman, A., Foulon, C.*: The human genetics of anorexia nervosa. *Eur. J. Pharmacol.*, 2003, 480, 163–170.
- [11] *Scherag, S., Hebebrand, J., Hinney, A.*: Eating disorders: The current status of molecular genetic research. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 2010, 19, 211–226.
- [12] *Bulik, C. M., Slof-Op't Landt, M. C. T., van Furth, E. F., et al.*: The genetics of anorexia nervosa. *Annu. Rev. Nutr.*, 2007, 27, 263–275.
- [13] *Bulik, C. M., Tozzi, F.*: The genetics of bulimia nervosa. *Drugs Today (Barc.)*, 2004, 40, 741–749.
- [14] *Strober, M., Freeman, R., Lampert, C., et al.*: Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *Am. J. Psychiatry*, 2000, 157, 393–401.
- [15] *Brewerton, T. D., Jimerson, D. C.*: Studies of serotonin function in anorexia nervosa. *Psychiatr. Res.*, 1996, 62, 31–42.
- [16] *Weltzin, T. E., Fernstrom, M. H., Kaye, W. H.*: Serotonin and bulimia nervosa. *Nutr. Rev.*, 1994, 52, 399–408.
- [17] *Kaye, W. H.*: Anorexia nervosa, obsessional behavior and serotonin. *Psychopharmacol. Bull.*, 1997, 33, 335–344.
- [18] *Steiger, H.*: Eating disorders and the serotonin connection: state, trait and developmental effects. *J. Psychiatry Neurosci.*, 2004, 29, 20–29.
- [19] *Hinney, A., Renschmidt, H., Hebebrand, J.*: Candidate gene polymorphisms in eating disorders. *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, 410, 147–159.
- [20] *Kaye, W., Strober, M., Jimerson, D.*: The neurobiology of eating disorders. In: Charney, D., Nestler, E. (eds.): *The Neurobiology of Mental Illness*. Oxford University Press, New York, 2004, 1112–1128.

- [21] Nakazato, M., Hashimoto, K., Shimizu, E., et al.: Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with eating disorders. *Biol. Psychiatry*, 2003, 54, 485–490.
- [22] Wade, T. D., Gordon, S., Medland, S., et al.: Genetic variants associated with disordered eating. *Int. J. Eat. Disord.*, 2013, 46, 594–608.
- [23] Bacanu, S. A., Bulik, C. M., Klump, K. L., et al.: Linkage analysis of anorexia and bulimia nervosa cohorts using selected behavioral phenotypes as quantitative traits or covariates. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, 2005, 139B, 61–68.
- [24] Campbell, I. C., Mill, J., Uber, R., et al.: Eating disorders, gene-environment interactions and epigenetics. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2011, 35, 784–793.
- [25] Levenson, J. M., Sweatt, J. D.: Epigenetic mechanisms in memory formation. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2005, 6, 108–118.
- [26] Tsankova, N., Renthal, W., Kumar, A., et al.: Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2007, 8, 355–367.
- [27] Reichenberg, A., Mill, J., MacCabe, J. H.: Epigenetics, genomic mutations and cognitive function. *Cogn. Neuropsychiatry*, 2009, 14, 377–390.
- [28] Van Kuyck, K., Gérard, N., Van Laere, K., et al.: Towards a neurocircuitry in anorexia nervosa: evidence from functional neuroimaging studies. *J. Psychiatr. Res.*, 2009, 43, 1133–1145.
- [29] Sonnevend, M., Pászthy, B.: The neurobiologic backgrounds of eating disorders. In: Túry, F., Pászthy, B. (eds.): Disorders of eating and body image perception. [Az evészavarok idegrendszerei háttere. In: Túry, F., Pászthy B. (szerk.): Evészavarok és testkép-zavarok.] Pro Die Kiadó, Budapest, 2008, 183–195. [Hungarian]
- [30] Kaye, W. H., Wagner, A., Fudge, J. L., et al.: Neurocircuitry of eating disorders. In: Adan, R. A. H., Kaye, W. H. (eds.): Behavioral neurobiology of eating disorders. Springer, 2011, 37–58.
- [31] Friederich, H. C., Herzog, W.: Cognitive and behavioral flexibility in anorexia nervosa. In: Adan, R. A. H., Kaye, W. H. (eds.): Behavioral neurobiology of eating disorders. Springer, 2011, 111–124.
- [32] Gottesman, I. I., Gould, T. D.: The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am. J. Psychiatry*, 2003, 160, 636–645.
- [33] Bulik, C. M., Hebebrand, J., Keski-Rahkonen, A., et al.: Genetic epidemiology, endophenotypes and eating disorder classification. *Int. J. Eat. Disord.*, 2007, 40(Suppl. 3), S52–S60.
- [34] Steiger, H., Bruce, K. R.: Personality traits and disorders associated with anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge eating disorder. In: Brewerton, T. D. (ed.): Clinical handbook of eating disorders – an integral approach. Marcel Dekker Inc., New York, 2004, 209–310.
- [35] Lopez, C., Tchanturia, K., Stahl, D., et al.: An examination of the concept of central coherence in women with anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.*, 2008, 41, 143–152.
- [36] Tchanturia, K., Morris, R. G., Breckelj Anderlub, B. M., et al.: Set shifting in anorexia nervosa: an examination before and after weight gain, in full recovery and relationship to childhood and adult OCPD traits. *J. Psychiatr. Res.*, 2004, 38, 545–552.
- [37] Holliday, J., Tchanturia, K., Landau, S., et al.: Is impaired set-shifting an endophenotype of anorexia nervosa? *Am. J. Psychiatry*, 2005, 162, 2269–2275.
- [38] Zucker, N. L., Losh, M., Bulik, C. M., et al.: Anorexia nervosa and autism spectrum disorders: guided investigation of social cognitive endophenotypes. *Psychol. Bull.*, 2007, 133, 976–1006.
- [39] Gillberg, I. C., Råstam, M., Wentz, E., et al.: Cognitive and executive functions in anorexia nervosa ten years after onset of eating disorder. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 2007, 29, 170–178.
- [40] Oldersham, A., Treasure, J., Hambrook, D., et al.: Is anorexia nervosa a version of autism spectrum disorders? *Eur. Eat. Disord. Rev.*, 2011, 19, 462–474.
- [41] Anckarsäter, H., Hofvander, B., Billstedt, E., et al.: The sociocommunicative deficit subgroup in anorexia nervosa: autism spectrum disorders and neurocognition in a community-based, longitudinal study. *Psychol. Med.*, 2012, 42, 1957–1967.
- [42] Oldersham, A., Hambrook, D., Tchanturia, K., et al.: Emotional theory of mind and emotional awareness in recovered anorexia nervosa patients. *Psychosom. Med.*, 2010, 72, 73–79.
- [43] Nilsson, E. W., Gillberg, C., Gillberg, I. C., et al.: Ten-year follow-up of adolescent-onset anorexia nervosa: personality disorders. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 1999, 38, 1389–1395.
- [44] Berkman, N. D., Lohr, K. N., Bulik, C. M.: Outcomes of eating disorders: a systematic review of the literature. *Int. J. Eat. Disord.*, 2007, 40, 293–309.

(Pászthy Bea dr.,
Budapest, Bókay J. u. 53., 1086
e-mail: paszthy.bea@med.semmelweis-univ.hu)

Az Orvosi Hetilap egyes számai megvásárolhatók a Mediprint Orvosi Könyvesboltban.

Cím: Budapest V., Múzeum krt. 17. – Telefon: 317-4948