

Zaburzenia czynnościowe podwzgórza u chorych na jadłowstręt psychiczny

Functional disturbances of the hypothalamus in patients with anorexia nervosa

Artur Pałasz

Z II Katedry i Zakładu Histologii i Embriologii Śląskiej AM w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. M. Kamiński

Summary

Anorexia nervosa is a complex disease characterized by abnormal feeding behaviour, food aversion and acute disturbances in perception of the body shape. Every eating disorder comes about as a consequence of disturbances in synaptic transmission in particular brain regions (hypothalamus, limbic system, cortical centres). The human and animal feeding physiology is precisely regulated by autonomic nuclei of hypothalamus. The perikarya of arcuate nucleus, lateral hypothalamic nuclei and other areas produce and release both the orexigenic (e.g. NPY) and anorexigenic (e.g. α -MSH) signalling substances. The novel hypothalamic and peripheral neurohormones: orexins and ghrelin as well as serotonin and dopamine seem to play a significant role in pathogenesis of eating disorders. In anorexia nervosa simultaneous excess of orexigenic and anorexigenic factors may evoke a "mixed signal" leading to failure of hypothalamic regulatory pathways. Experimental results also suggest that women with anorexia nervosa have disturbances of regional cerebral blood flow.

Słowa kluczowe: jadłowstręt psychiczny, podwzgórze, oreksyny, neuromodulatory
Key words: anorexia nervosa, hypothalamus, orexins, neuromodulators

Wstęp

Zespoły zaburzeń psychicznych związane z odżywianiem się nie są w medycynie zjawiskiem nowym – już od dłuższego czasu prowadzone są próby ustalenia i wyjaśnienia mechanizmów ich powstawania i przebiegu. Ostatnie lata przynoszą jednak istotny wzrost liczby notowanych przypadków jadłowstrętu psychicznego wśród dorastających dziewcząt i młodych kobiet w krajach o wysokim i średnim standardzie ekonomicznym. Jadłowstręt psychiczny (anorexia nervosa, AN) stanowi poważny problem kliniczny, populację bowiem chorych dotkniętych AN charakteryzuje poważny wskaźnik śmiertelności wynoszący około 3%, a w skrajnych przypadkach przekraczający 15% [1]. Dramatyzmu sytuacji dodają istotne trudności we wczesnym

diagnozowaniu tej jednostki chorobowej oraz znaczne problemy terapeutyczne płynące z faktu konieczności stałego monitorowania chorych w warunkach szpitalnych, często połączone z ich buntowaniem się przeciwko procesowi leczniczemu. Niezbędny element leczenia jadłowstrętu psychicznego stanowić musi psychoterapia, stale towarzysząca zabiegom klinicznym mającym na celu normalizację czynnościowych parametrów skrajnie wyniszczonego organizmu pacjentek. Przedmiotem wielu dyskusji są liczne próby identyfikacji neurofizjologicznych zmian leżących u etiologicznych podstaw jadłowstrętu psychicznego. Jak w przypadku większości znanych zaburzeń psychicznych, precyzyjne określenie zmian zachodzących w strukturach mózgu w fazie inicjalnej choroby oraz w jej pełnoobjawowej formie jest niezwykle trudne. Zwierzęcy model eksperymentalny w badaniach neurofizjologicznego podłoża jadłowstrętu psychicznego praktycznie nie istnieje. Dzieje się tak przede wszystkim dlatego, że w patogenezę schorzenia zaangażowane są nie tylko filogenetycznie stare, wegetatywne ośrodki regulujące zachowania pokarmowe, ale również szczególnie rozwinięte u ludzi struktury generujące stany emocjonalne (układ limbiczny) oraz wyższe czynności nerwowe (kora mózgu). Elementem charakteryzującym jadłowstręt psychiczny jest występowanie u pacjentek trwałych zaburzeń obrazu własnego ciała [2].

Badania strukturalne z wykorzystaniem techniki czynnościowego jądrowego rezonansu magnetycznego (fMRI) uwiaryściły znaczącą aktywację ciała migdałowatego u pacjentek, którym prezentowano ich własne fotografie [3]. Obserwacja ta sugeruje, że towarzyszące AN zaburzenia emocjonalne mogą być związane z nieprawidłowym funkcjonowaniem struktur układu limbicznego [4]. Dzięki technice pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) uwiaryścił również bilateralnie podwyższony przepływ krwi w płatach czołowych anorektyczek połączony ze zwiększoną pobudliwością asocjacyjnej kory wzrokowej pod wpływem wizualnych bodźców pokarmowych [5]. Zastosowanie w badaniach mózgu pacjentek z AN techniki tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) uwiaryściło ponadto wzrost przepływu krwi w obrębie kory przedczołowej i przedniej części zakrętu obręczy oraz zmniejszenie się ukrwienia w rejonie wzgórza i hipokampa [6]. Dane te sugerują, że w patogenezie AN istotną rolę odgrywać mogą również zmiany w układzie naczyniowym mózgowia oraz regionalnym przepływie krwi przez określone jego obszary, co bezpośrednio wpływa na metabolizm neuronów, AN jest bowiem konsekwencją zaburzeń równowagi w przekaźnictwie nerwowym określonych obszarów mózgu i jest ściśle związana z subtelnymi zmianami w zakresie struktury i funkcji połączeń synaptycznych.

Zaburzenia sygnalizacji podwzgórzowej. Rola przekaźnikowego „sygnału mieszane­go”

Rozwój i przebieg AN związany jest z nieprawidłowościami w przekazywaniu sygnałów głodu i sytości przez neurony podwzgórzowe oraz z dysfunkcjami uwalniania aktywnych czynników, pobudzających chęć jedzenia (oreksygennych) lub ją hamujących (anoreksygennych). AN to schorzenie dotykające niemal wyłącznie młode kobiety, co nasuwa przypuszczenie, że w jego etiologii istotną rolę odgrywają sprzężone z płcią czynniki genetyczne i/lub hormonalne. Zaobserwowano, że liczne,

odpowiedzialne za regulację spożywania pokarmu, neurony podwzgórza wykazują ekspresję receptorów estrogenów. Istnieją też sugestie, że hamujące łaknienie działanie estrogenów jest wzmacniane czynnikami stresowymi, a mutacje receptora estrogenowego ESR2 mogą przyczyniać się do genetycznie zdeterminowanej podatności kobiet na wystąpienie AN [7].

Kluczową rolę w kontroli procesu jedzenia przypisuje się peptydergicznym neuronom jądra łukowatego uwalniającym neuropeptyd Y (NPY), jeden z głównych czynników pobudzających apetyt [8, 9, 10], oraz neuronom syntezującym α -melanotropinę (α -MSH), czynnik silnie hamujący łaknienie [11, 12]. Innymi syntezowanymi przez neurony podwzgórza czynnikami pobudzającymi proces jedzenia są: hormon koncentrujący melanokortynę (MCH), białko AGRP (agouti-related protein), galanina, opioidy (β -endorfina, dynorfina), a także odkryte kilka lat temu oreksyny [13, 14] oraz grelina [12]. Za substancje o działaniu hamującym łaknienie uważa się: α -melanotropinę (α -MSH), czynnik uwalniający kortykotropinę (CRF), neurotensynę, urokortynę i prawdopodobnie amid peptydu glukagonopodobnego (GLP-1) oraz peptydy regulowane kokainą i amfetaminą (CART) [9], a także cholecystokininę (CCK), polipeptyd trzustkowy (PP) oraz czynnik martwicy nowotworu (TNF- α) [15]. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że silnie hamujące łaknienie peptydy CART odgrywają prawdopodobnie istotną rolę w działaniu morfiny, kokainy i amfetaminy, i mogą przyczyniać się do powstawania stanu uzależnienia od tych psychoaktywnych substancji. Można zatem pokusić się o przypuszczenie, że peptydy CART mogą być, przynajmniej po części, odpowiedzialne za pojawianie się, obserwowanego w AN, indukowanego głodem uczucia euforii. Szczególną rolę CRF w indukcji AN potwierdza obserwacja, że zwierzęta, którym podano ten neurohormon bezpośrednio do komór mózgu, wykazywały szereg zachowań charakterystycznych dla tego schorzenia, jak nieprzyjmowanie pokarmu, wzmożona ruchliwość oraz spadek aktywności seksualnej [16]. U pacjentek z AN następuje silne zachwianie występującego w warunkach prawidłowych stanu równowagi dynamicznej pomiędzy aktywnością neuronów syntezujących NPY i CRF [9].

Model zaproponowany przez Inui [9] zakłada, że u pacjentek dotkniętych AN, kompensacyjnemu pobudzeniu sygnalizacji stymulującej przyjmowanie pokarmu (NPY, MCH, galanina, oreksyny), w odpowiedzi na permanentne głodzenie się, towarzyszy równoczesne zwiększenie się uwalniania czynników hamujących apetyt (CRF, CCK, PP i TNF- α), czyli generowany jest swoisty sygnał mieszany (mixed signal). Te neuroaktywne czynniki regulujące jedzenie są obecne we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów i mogą być tam oznaczane [17], co stanowi jedną z metod badawczych prowadzonych w warunkach klinicznych. W płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z AN stwierdzono podwyższony w porównaniu z osobami zdrowymi poziom NPY [18], przy niezmiennym stężeniu galaniny, β -endorfiny i dynorfiny [17], co może przemawiać za słusznością hipotezy sygnału mieszanego.

Interakcje oreksyn, greliny i leptyny

Szczególnie interesującymi czynnikami aktywującymi proces jedzenia wydają

się dwie zidentyfikowane w ludzkim mózgu oreksyny (oreksyna A i B) [15] oraz ich wysoce specyficzne receptory metabotropowe OX_1 i OX_2 [19]. Badania neurostrukturalne dowodzą, że zgromadzone w okolicy nadsklepieniowej podwzgórza neurony oreksynergiczne [20] stanowią swoisty pomost pomiędzy podwzgórzem a korą mózgu i układem limbicznym. Prawdopodobnie mają one swój udział w emocjonalnych i motywacyjnych zachowaniach związanych z odżywianiem się. Ponad połowa neuronów oreksynergicznych wykazuje ekspresję receptorów leptyny, co sugeruje, że koncentracja tej silnie hamującej łaknienie substancji w surowicy ma wpływ na ich aktywność [21]. Neurony oreksynergiczne stwierdzono także w obwodowym układzie nerwowym: w rdzeniu kręgowym, nerwie błędnym i ścianie jelita cienkiego [22]; pobudzają one aktywność motoryczną oraz wydzielniczą żołądka i jelit, jak również stymulują sekrecję komórek endokrynowych wysp trzustkowych. Innym, niedawno zidentyfikowanym podwzgórzowym czynnikiem pobudzającym apetyt jest grelina [23, 12], 28-aminokwasowy peptyd, którego obecność stwierdzono w neuronach podwzgórza oraz w narządach przewodu pokarmowego [24], przysadce mózgowej, a także w nerce i łożysku [12, 25]. Neurony syntezujące grelinę wysyłają swe aksony do bocznego podwzgórza oraz jądra łukowatego, gdzie pobudzają odpowiednie komórki nerwowe do uwalniania oreksyn, MCH, AGRP oraz NPY [12]. Receptory dla greliny wykazano w wielu neuronach podwzgórza, hipokampa, istoty czarnej, pola brzusznej nakrywki oraz jąder szwu [24]. Zarówno insulina, jak i syntezowana przez komórki tkanki tłuszczowej żółtej leptyna, hamują aktywność podwzgórzowych neuronów NPY, a pobudzają neurony uwalniające CRF, mają zatem działanie hamujące łaknienie. W czasie głodzenia się, gdy poziom leptyny gwałtownie spada, synteza NPY przez neurony jądra łukowatego ulega podwyższeniu, neurony syntezujące prekursor α -MSH – proopiomelanokortynę (POMC), są wówczas hamowane, a poziom greliny wzrasta [26]. Obserwacje te sugerują, że oddziaływanie leptyny i greliny na peptydergiczne neurony podwzgórzowe ma charakter antagonistyczny. W odróżnieniu od osób zdrowych, poziom greliny w surowicy chorych na AN wzrasta w ciągu doby, maleje natomiast stężenie leptyny [27]. U pacjentek z AN, które rozpoczęły przyjmowanie pokarmu, poziomy obu tych hormonów wracają do wartości obserwowanych u ludzi zdrowych. W surowicy kobiet konstytucjonalnie bardzo szczupłych, które nie wykazywały objawów AN, stwierdzono zbliżone zawartości greliny i leptyny [27]. Niewykluczone, że w procesach kontroli przyjmowania pokarmu może pośrednio uczestniczyć inna syntezowana przez komórki tkanki tłuszczowej żółtej substancja z grupy adipocytokin: adiponektyna (ApN). Hormon ten podnosi wrażliwość komórek na insulinę oraz podwyższa poziom oksydacji kwasów tłuszczowych, powodując utratę masy ciała zwierząt [28]. W surowicy pacjentów dotkniętych AN stwierdzono podwyższony poziom ApN, co może być jedną z przyczyn zwiększonego, hamującego apetyt działania insuliny i zaostrzać przebieg choroby [28].

Neurotransmitery monoaminowe, hormon wzrostu i czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (BDNF) a etiopatogeneza AN

Jednym z mediatorów regulujących funkcje neuronów uwalniających czynniki regulujące zachowania pokarmowe jest serotonina (5-HT), substancja wykazująca szerokie spektrum oddziaływań w kształtowaniu procesów psychicznych [29]. Serotonina pobudza syntezę CRF, hamuje natomiast uwalnianie NPY [9]. Pewne doniesienia dotyczące etiologii AN sugerują, że jedną z przyczyn schorzenia może być rozregulowanie mechanizmów uwalniania i wychwytu serotoniny. Obserwowane często w przebiegu choroby objawy towarzyszące, jak depresja, myśli samobójcze, impulsywność, zachowania agresywne i stany lękowe, stanowią argument mogący potwierdzać tę hipotezę [30]. Istnieją doniesienia, że terapia z użyciem selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (fluoksetyna, paroksetyna) zastosowana u pacjentek, które odzyskały prawidłową masę ciała, może w pewnych warunkach zmniejszać ryzyko nawrotu choroby u niektórych z nich [13], głównie wskutek hamowania zachowań obsesyjnych o charakterze przymusowym. Niemniej, obecnie trudno uznać wymienioną grupę leków za istotnie skuteczną w leczeniu AN. Trwają intensywne prace nad ustaleniem potencjalnego genetycznego podłoża dysfunkcji sygnalizacji serotonergicznej w przebiegu jadłowstrętu psychicznego. Analiza polimorfizmu genów receptorów: 5-HT_{2A} [14], 5-HT_{2C} [31] oraz genu transportera serotoniny (5-HTT) [32] nie wykazała szczególnie istotnych różnic częstości występowania alleli u chorych na jadłowstręt psychiczny w porównaniu z osobami zdrowymi.

Pewną rolę w etiologii jadłowstrętu psychicznego przypisuje się też dysfunkcjom podwzgórzowych szlaków adrenergicznych i dopaminergicznych, uwolnienie bowiem noradrenaliny i dopaminy przez neurony bocznych jąder podwzgórza wiąże się ze stymulacją przyjmowania pokarmu przez zwierzęta [33]. Istnieją też doniesienia, że do powstania AN może przyczyniać się obniżona czułość postsynaptycznych receptorów D2 w neuronach podwzgórza lub/i nadmierna egzocytoza dopaminy [34]. Znaczącą rolę w regulowaniu przez podwzgórze zachowań pokarmowych odgrywają neurony uwalniające somatostatynę (SRIH) oraz somatoliberynę (GHRH) [35], hormon wzrostu (GH) uczestniczy bowiem w ośrodkowej regulacji łaknienia [36]. Podanie GHRH pacjentom chorym na AN może pobudzać ich do przyjmowania pokarmu [37]. U kobiet chorych na AN zaobserwowano zwiększone uwalnianie GHRH, przy hamowaniu SRIH [38]. Aktywność podwzgórzowych neuronów syntezujących SRIH i CRH u pacjentek z AN jest często obniżona. Postulowany jest także udział czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF) w patogenezie AN, bowiem poziom BDNF u kobiet dotkniętych tym zaburzeniem jest znacząco obniżony w porównaniu z osobami zdrowymi [39].

Podsumowanie

Przedstawione w niniejszym opracowaniu informacje z zakresu neurofizjologicznego podłoża jadłowstrętu psychicznego stanowią przegląd opublikowanych w ostatnich latach prac badawczych dotyczących etiopatogenezy tego schorzenia. Zaprezentowane dane stanowią potwierdzenie istotnej roli, jaką mogą odgrywać dysfunkcje podwzgórza w patogenezie zaburzeń odżywiania się, takich jak AN. Przedstawione wyniki badań są jednak szczególnie trudne w interpretacji i ciągle nie jest jasne, czy zaobserwowane zmiany neurofizjologiczne mają charakter pierwotny, czy też są efektem przebiegu

AN. Dane uzyskane z eksperymentalnych badań podwzgorza zwierząt nie mogą być rzeczą jasną precyzyjnie odniesione do wyników badań klinicznych chorych na AN, niemniej dostarczają one wielu cennych informacji z zakresu neurobiologicznych podstaw procesu jedzenia u kręgowców.

Wśród wielu hipotez dotyczących patogenezy AN na szczególną uwagę zasługuje koncepcja sygnału mieszanego, zakładająca, że przyczyną nieprawidłowości w funkcjonowaniu systemu regulacyjnego w podwzgorzu jest pojawienie się stanu „chaosu” w przekazywaniu neuronalnym na skutek jednoczesnego uwalniania nadmiernej liczby czynników regulacyjnych, zarówno tych pobudzających, jak i hamujących apetyt. Interesujące wydają się ponadto badania dotyczące udziału odkrytych w ostatnich latach oreksyn oraz greliny w funkcjonowaniu szlaków neuronalnych podwzgorza. Dysfunkcje komórek nerwowych syntezujących te neuropeptydy mogą odgrywać istotną rolę w etiologii zaburzeń jedzenia, w tym AN. Warto też zwrócić uwagę na postulowany udział estrogenów i ich podwzgorzowych receptorów w patogenezie zaburzeń psychicznych dotyczących sfery odżywiania się.

Óóíçöüířëüúí ířđóřlíč' äčđ'ñřřëřëóní ó äíëüúó íđäíñé říđłęńćłé

Ńíäíđčříł

Íđäíř' říđłęńć' (ÍŘ) đđčířäëłčñ ç ířđóřlíč' ě ní ñëíçíüë óííñë, óřđřëñłđčçóťúłłń' đ'í äëłíčłé đřčëç-íúó đ'ñčöç-łñęçó äčñđóíęöčë. Nđłäč íçó íř đ'łđäüé đ'ëří äüääčäřťññ' ířđóřlíč' đ'łđółđ'öçč çđñčëüú náíläí ñłëř, çíñđüé ñíđ'ónññäółń äíëíäříčł, đ'đčäíä' üłł ç çđřëíłéó čñóóäříčť íđäříçčëř. Ířđóřlíč' đ'čñřłëüüúó óóíęöčë đ'í äë'ťññ', đ'í-äčäčëíëó, ä đłçóëüñřł ířđóřlíčë đřäířäłñč' ä íđäíñé đ'łđäřñ-čęł ä íđ'đłäłëłííúó íäëřññ' ó ëíçäř' (äčđ'ñřřëřëón, ëčëäč-łñęř' ñčññłëř, çđëřäüł ółíñđü). Íñäłííóť đíëü çäłñü çäđřłñ äčđ'ñřřëřëón çřę äüñřř' ññđóęñóđř çüñđäčíçđóťüř' äłäłñřčäíüł óóíęöčë, ñä' çřííüł ñ đ'đčëłëř đ'čüč. Íłëđířü äčđ'ñřřëřëóní đ'đíäóöčđóťñ çřę äíçäóçäřťüčł óřęñíđü (NĐY), ñřę č ñíđëíç' üčł (α-ĚSÍ) đ'đčłë đ'čüč. Nóúłññäłííóť đíëü ä ýñčëíäččë íđäíñé říđłęńćčë ëíäóñ ñřęčł çäđřñü íłëđíñđříññëčñłđü: ñłđíñíçí č äíđ'řëçí, ř ñřęčł íñęđünüł ä đ'íñëłäíçó äíäřó ółíñ – đřëüíüł íłëđíäíđëířü – íđłęńćł č äđłëçí. Nóúłññäóťñ đ'đłäđ'řëříčłé', -ñí íäříäđłëłííüł íñäřäčäłíčł íłëđířřëč äčđ'ñřřëřëóní äíëüřčó çřëç-łññä ñíđëíç' üčó óřęñíđä č äíçäóçäřťüčó řđ'đ'łñčñ ëíçłñ đ'đčäřäčñü ç đ'í äëłíčť ñëłřřííäí ñčäířëř, çíñđüé ëříčł äüñü íäíñé çç đ'đč-čí íđäíñé říđłęńćčë. Ó đ'řöčłíñię ñ ÍŘ ññëł-łíñ ñřęčł ířđóřlíč' çđäíñíęř -łđłç íđ'đłäłëłííüł ëíçäřäüł íäëřññč.

Funktionsstörungen im Hypothalamus bei Kranken an Anorexia nervosa

Zusammenfassung

Anorexia nervosa (AN) ist eine Erkrankung von zusammengesetzter Grundlage, die sich mit ersten psychischen Disfunktionen charakterisiert, unter denen sich an erster Stelle die Störungen der Perzeption des Bildes des eigenen Körpers befinden. Das begleitet die Nahrungskarenz, die zur extremen Organismusausschöpfung führt. Die Störungen der Essfunktionen entstehen wahrscheinlich infolge der Gleichgewichtsstörungen im Neurotransmitter in bestimmten Bereichen des Gehirns (Hypothalamus, limbisches System, kortikale Zentren). Eine besondere Rolle erfüllt hier Hypothalamus, als eine überlegene Struktur, die vegetative Tätigkeiten koordiniert, die mit der Einnahme der Nahrung verbunden sind. Die Neuronen im Hypothalamus produzieren die Faktoren, die die Einnahme der Ernährung sowohl stimulieren (NPY) als auch hemmen (μ -MSH). Eine bedeutende Rolle in der Ätiologie der Anorexia nervosa können auch die Neurotransmitter spielen: Serotonin und Dopamin und die in den letzten Jahren

entdeckten Neurohormone: Orexine und Ghrelin. Es gibt auch Annahmen, dass gleichzeitiges Freilassen durch die Neuronen im Hypothalamus großer Menge der das Essen hemmenden und stimulierenden Faktoren zur Erzeugung eines gemischten Signals führen kann, das eine der Ursachen der Anorexia nervosa ist. Bei den Patientinnen mit Anorexia nervosa beobachtet man auch Störungen im Blutverlauf durch bestimmte Gehirnregionen.

Les troubles des fonctions de l'hypothalamus des patients souffrant de l'anorexie nerveuse

Résumé

L'anorexie nerveuse (AN) se caractérise par des troubles psychiques complexes dont les plus importants sont les troubles de la perception de l'image du corps liés avec les troubles de la nutrition qui aboutissent à mourir de faim. Ces troubles des fonctions alimentaires résultent probablement des perturbations des transmissions nerveuses dans les régions particulières du cerveau (hypothalamus, système limbique, centres corticaux). L'hypothalamus joue ici le rôle le plus important car il contrôle les fonctions physiologiques liées avec la nutrition. Les neurones de l'hypothalamus produisent les substances stimulant (NPY) et modérant (α-MSH) l'action de manger. Les neurotransmetteurs – la sérotonine et la dopamine – ainsi que les neurohormones – les orexines et la greline – jouent aussi le rôle significatif dans la pathogénèse de l'anorexie nerveuse. On suggère que la sécrétion simultanée par l'hypothalamus de grandes quantités de substances stimulant et modérant l'action de manger peut créer «le signal mixte» qui constitue une des causes de l'anorexie nerveuse. Chez les patientes souffrant de l'AN on observe aussi les troubles de la circulation du sang dans de certaines régions du cerveau.

Piśmiennictwo

1. Tomaszewicz-Libudziec, Jagielska G, Komender J, Bober-Olesińska K, Retka W. *Zagrażające życiu zaburzenia metaboliczne i patofizjologiczne u chorych na jadłowstręt psychiczny*. Psychiatr. Pol. 1997; 21: 713–721.
2. Rabe-Jabłońska J. *Zaburzenia obrazu własnego ciała w jadłowstręcie psychicznym*. Psychiatr. Pol. 1997; 21: 397–408.
3. Seeger G, Braus DF, Ruf M, Goldberger U, Schmidt MH. *Body image distortion reveals amygdala activation in patients with anorexia nervosa – a functional magnetic resonance imaging study*. Neurosc. Lett. 2002; 326: 25–28.
4. Chowdhury U, Gordon I, Lask B, Watkins B, Watt H, Christie D. *Early-onset anorexia nervosa: Is there evidence of limbic system imbalance?* Int. J. Eat. Disord. 2003; 33: 388–396.
5. Gordon CM, Dougherty D, Fischman AJ, Emans SJ, Grace E, Lamm R, Alpert N, Majzoub J, Rauch SL. *Neural substrates of anorexia nervosa: A behavioral challenge study with positron emission tomography*. J. Pediatr. 2001; 139: 51–57.
6. Takano A, Shiga T, Kitagawa N, Koyama T, Katoh C, Tsukamoto E, Tamaki N. *Abnormal neuronal network in anorexia nervosa studied with i-123-IMP SPECT*. Psychiatry Res. 2001; 107: 45–50.
7. Eastwood H, Brown KM, Markovic D, Pieri LF. *Variation in the ESR1 and ESR2 genes and genetic susceptibility to anorexia nervosa*. Mol. Psychiatry 2002; 7: 86–89.
8. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. *Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight*. Endocr. Rev. 1999; 20: 68–100.
9. Inui A. *Eating behavior in anorexia nervosa. An excess of both orexigenic and anorexigenic signalling?* Mol. Psychiatry 2001; 6: 620–624.
10. Sahu A. *Interactions of neuropeptide Y, hypocretin-1 (orexin A) and melanin-concentrating hormone on feeding in rats*. Brain Res. 2002; 944: 232–238.

11. Hahn TM, Breiniger JF, Baskin DG, Schwartz MW. *Coexpression of AgRP and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons*. *Nature Neurosci.* 1998; 1: 271–272.
12. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschöp M. *Minireview: Ghrelin and the regulation of energy balance – a hypothalamic perspective*. *Endocrinol.* 2001; 142: 4163–4169.
13. Kaye WH, Gendall K, Kye C. *The role of the central nervous system in the psychoneuroendocrine disturbances of anorexia and bulimia nervosa*. *Psychoneuroendocrinol.* 1998; 21: 381–396.
14. Hinney A, Remschmidt H, Hebebrand J. *Candidate gene polymorphism in eating disorders*. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 410: 147–159.
15. Sakurai T. *Orexin and orexin receptors: implication in feeding behavior*. *Regul. Pept.* 1999; 85: 25–30.
16. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chermann RM, Tanaka H, Clay Williams S, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JRS, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M. *Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior*. *Cell.* 1998; 92: 573–585.
17. Kaye WH, Klump KL, Frank GK, Strober M. *Anorexia and bulimia nervosa*. *Ann. Rev. Med.* 2000; 51: 299–313.
18. Inui A. *Transgenic approach to the study of body weight regulation*. *Pharmacol. Rev.* 2000; 52: 36–61.
19. Holmqvist T, Akerman KE, Kukkonen JP. *High specificity of human orexin receptors for orexins over neuropeptide Y and other neuropeptides*. *Neurosci. Lett.* 2001; 15: 177–180.
20. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C. *The hypocretins: two hypothalamic peptides with neuroexcitatory activity*. *Proc. Natl. Acad. Sc. USA* 1998; 95: 322–327.
21. Moriguchi T, Sakurai T, Nambu T, Yanagisawa M, Goto K. *Neurons containing orexin in the lateral hypothalamic area of the adult rat brain are activated by insulin-induced hypoglycemia*. *Neurosci. Lett.* 1999; 264: 101–104.
22. Kirchgesner AL. *Orexins and the brain-gut axis*. *Endocr. Rev.* 2002; 23: 1–15.
23. Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CI, Kennedy AR, Roberts GH, Morgan DGA, Ghatei MA, Bloom SR. *The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion*. *Endocrinol.* 2000; 41: 4325–4328.
24. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. *Ghrelin is a growth-hormone-releasing factor acylated peptide from stomach*. *Nature* 1999; 402: 656–660.
25. Korbonits M, Kojima M, Kangawa K, Grossman AB. *Presence of ghrelin in normal and adenomatous human pituitary*. *Endocrine* 2001; 14: 101–104.
26. Tschöp M, Smiley D, Heiman ML. *Ghrelin induces adiposity in rodents*. *Nature* 2000; 407: 908–913.
27. Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT, Frère D, Foulon C, Bossu C, Dardennes R, Mounier C, Zizzari P, Lang F, Epelbaum J, Estour B. *Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 109–116.
28. Delporte ML, Brichard SM, Hermans MP, Beguin C, Lambert M. *Hyperadiponectinaemia in anorexia nervosa*. *Clin. Endocrinol.* 2003; 58: 22–29.
29. Brewerton TD, Jimerson DC. *Studies of serotonin function in anorexia nervosa*. *Psychiatry Res.* 1996; 62: 31–42.
30. Brewerton TD. *Toward a unified theory of serotonin dysregulation in eating and related disorders*. *Psychoneuroendocrinol.* 1995; 20: 561–590.
31. Nacmias B, Ricca V, Tedde A, Mezzani B, Rotella CM, Sorbi S. *5-HT_{2A} receptor gene polymorphism in anorexia nervosa and bulimia nervosa*. *Neurosci. Lett.* 1999; 277: 134–136.
32. Fumeron F, Betouille D, Aubert R, Herberth B, Siest G, Rigaud D. *Association of a functional 5-HT transporter gene polymorphism with anorexia nervosa and food intake*. *Mol. Psychiatry* 2001; 6: 9–10.
33. Meguid MM, Fetissov SO, Varma M, Sato T, Zhang L, Laviano A, Rossi-Fanelli F. *Hypothalamic*

- dopamine and serotonin in the regulation of food intake.* Nutrition 2000; 16: 843–857.
34. Brambilla F, Bellodi L, Arancio C, Ronchi P, Limonta D. *Central dopaminergic function in anorexia and bulimia nervosa: a psychoneuroendocrine approach.* Psychoneuroendocrin. 2001; 26: 393–409.
 35. Feifel D, Vaccarino FJ. *Central somatostatin: a re-examination of its effects on feeding.* Brain Res. 1990; 535: 189–194.
 36. Vaccarino FJ, Bloom FE, Rivier J, Vale W, Koob GF. *Stimulation of food intake in rats by centrally administered hypothalamic growth hormone-releasing factor.* Nature 1985; 314: 167–168.
 37. Vaccarino FJ, Kennedy SH, Ralevski E, Black R. *The effects of growth hormone-releasing factor on food consumption in anorexia nervosa patients and normals.* Biol. Psychiatry 1994; 35: 446–451.
 38. Stoving RK, Andersen M, Flyvbjerg A, Frystyk J, Hangaard J, Vinten J, Koldkjaer OG, Hagen C. *Indirect evidence for decreased hypothalamic somatostatinergic tone in anorexia nervosa.* Clin. Endocrinol. 2002; 56: 391–396.
 39. Nakazato M, Hashimoto K, Shimizu E, Kumakiri C, Koizumi H, Okamura N, Mitsumori K, Komatsu N, Iyo M. *Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with eating disorders.* Biol. Psychiatry 2003; 54: 485–490.

Otrzymano: 15.09.2003

Zrecenzowano: 30.10.2003

Przyjęto do druku: 25.06.2004

Adres: II Katedra i Zakład Histologii i Embriologii
Śląska Akademia Medyczna
40-762 Katowice-Ligota, ul. Medyków 18

