

Fenomen aktywności ruchowej w jadłowstręcie psychicznym – uwarunkowania biologiczne

Motor activity phenomenon in anorexia nervosa – biological aspects

Artur Wiśniewski

Klinika Psychiatrii Wieku Rozwojowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2009; 4, 1: 17-25

Adres do korespondencji:

dr n. med. Artur Wiśniewski
Klinika Psychiatrii Wieku Rozwojowego
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Marszałkowska 24, 00-576 Warszawa
tel./faks +48 22 621 16 45
e-mail: artur.wisniewski@wum.edu.pl

Streszczenie

Wzmoczona aktywność fizyczna jest często obserwowanym zjawiskiem w przebiegu jadłowstrętu psychicznego (*anorexia nervosa* – AN). Intensywne ćwiczenia fizyczne wraz z dietą mają na celu zmniejszenie masy ciała poprzez dodatkowe spalanie kalorii. U części pacjentek obserwuje się również stałe wzmoczenie napędu, często przez nie nieuświadomiane. Cecha ta jest uważana za coś odmiennego niż ćwiczenia. Ocena aktywności fizycznej pacjentki chorej na AN jest niezwykle trudna, wszelkie próby oszacowania czasu spędzanego na ćwiczeniach wydają się zawodne. Niewiele jest danych mówiących o znaczeniu tego objawu lub jego braku. Dotychczasowe badania nie ustaliły także jednoznacznie związku aktywności fizycznej z ryzykiem wystąpienia osteoporozy.

Cel pracy: Przegląd piśmiennictwa na temat fenomenu biologicznych aspektów nadmiernej aktywności w AN.

Materiał i metoda: Analizowano artykuły dostępne w bazie Medline ze słowami kluczowymi *anorexia nervosa*, *hyperactivity*, *motor activity*.

Wyniki: Przegląd aspektów neurobiologicznych oraz badań fenomenu zwiększonej aktywności w modelu zwierzęcym anoreksji. W analizowanych pracach użyto różnych metod oceny aktywności. Koncepcje neurobiologiczne próbują wyjaśnić to zjawisko dysregulacją osi HPA, wpływem układów związanych z oreksynami i leptyną, poparte badaniami głównie na szczurach (*activity-based anorexia in rats*).

Słowa kluczowe: jadłowstręt psychiczny, nadaktywność, aktywność ruchowa, leptyna, oreksyna, *activity-based anorexia*

Wzmoczony poziom aktywności fizycznej u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym (*anorexia nervosa* – AN) jest często obserwowanym i opisywanym zjawiskiem, wg różnych danych stwierdzanym u 40–80% pacjentek z AN (Da-

Abstract

Increased motor activity is a commonly described symptom in the course of *anorexia nervosa*. Dietary restrictions and intense physical exercise lead to reduction of body mass in the process of accelerating caloric consumption. Additionally a permanent increase of motor activity which is observed in some female patients is often not perceived by the patients. This feature is considered to be different from exercise. Assessment of physical activity in *anorexia nervosa* patients is extremely difficult. All attempts at estimating time spent on physical exercise seem to be unreliable. There is not much information about the significance of this symptom and about the lack of it. The research undertaken so far has not established unambiguous connections of motor activity to osteoporosis risk.

Objective: To review the literature concerning the hyperactivity phenomenon in *anorexia nervosa* patients.

Material and method: Articles from the Medline database were analyzed using the key words: *anorexia nervosa*, *hyperactivity*, *motor activity*.

Results: Neuropsychological aspects and the hyperactivity phenomenon in animal models of *anorexia nervosa* were reviewed. The authors used various methods to assess motor activity. Neurobiological concepts try to explain hyperactivity in terms of HPA dysregulation and the influence of orexin and leptin imbalance, based mainly on studies in rats – the activity-based *anorexia* model.

Key words: *anorexia nervosa*, hyperactivity, motor activity, leptin, orexin, activity-based *anorexia*

vis i wsp. 1997). Brewerton i wsp. (1995) wskazują na rozpowszechnienie tego zjawiska w granicach 28%. To dość zaskakujące, że wychudzone pacjentki są pełne wigoru. Ich poziom aktywności fizycznej zdecydowanie różni się

od zmęczenia i spowolnienia wynikającego z głodzenia i wyniszczenia obserwowanego zazwyczaj u innych osób w podobnym stanie. Zjawisko to fascynuje badaczy już od ponad 100 lat (Gull 1888) i było w różny sposób nazywane w literaturze (patrz tab. 1.). Najczęściej używane określenia to: nadaktywność, hiperaktywność, aktywacja i pobudzenie, paradoksalna żywotność, niepokój psychoruchowy, rozproszony niepokój ruchowy, przesadna potrzeba aktywności fizycznej, nadmierne ćwiczenia fizyczne, nadmiar energii fizycznej, ćwiczenia kompulsyjne, nadmierna witalność (Kron i wsp. 1978; Davis i wsp. 1997; Brewerton i wsp. 1995; Casper 1997; Gull 1888; Holtkamp i wsp. 2004). Szczegółowego przeglądu koncepcji na temat przyczyn tego zjawiska dostarcza praca Casper (2006), w której autorka opisuje *skłonność do nadaktywności (the drive for activity)* jako złożony wynik fizjologicznych i endokrynologicznych procesów zachodzących u skrajnie wyniszczonych pacjentów z AN.

Wśród kryteriów diagnostycznych anoreksji wg ICD 10 nie ma kryterium bezpośrednio mówiącego o nadaktywności, natomiast wyczerpujące ćwiczenia fizyczne (w ramach narzuconego samemu sobie reżimu prowadzącego do spadku masy ciała) są uznawane za cechę wspierającą rozpoznanie (Klasyfikacja ICD 10 2000). Podobnie brak jest takiego kryterium w klasyfikacji amerykańskiej – DSM IV (APA 2001).

Oprócz ćwiczeń fizycznych, u części pacjentek z jadłowstrętem obserwuje się stałe wzmo-

żenie napędu, pozostawanie w ciągłym ruchu, często nieuświadomiane przez pacjentkę i uważane za coś odmiennego niż ćwiczenia fizyczne. Ocena aktywności fizycznej chorej na AN jest niezwykle trudna: może ona nie postrzegać tego objawu lub ukrywać go, wszelkie próby oszacowania czasu spędzanego na ćwiczeniach wydają się zawodne (Jagielska 1999).

Nierozstrzygnięte są jednak pytania mówiące, jakie znaczenie ma ten objaw lub jego brak, czym różnią się pacjentki stosujące jedynie ograniczenia dietetyczne od stosujących także forsowne ćwiczenia. W powszechnym mniemaniu klinicystów nadmierna aktywność fizyczna pacjentek z jadłowstrętem wiąże się ze złym rokowaniem. Niektórzy autorzy donoszą jednak, że jest inaczej – pacjentki bardziej aktywne w trakcie choroby szybciej uzyskują należną masę ciała (Halmi i wsp. 1979). Istotne jest ustalenie częstości występowania objawu, jego nasilenia, związków pomiędzy nim a przebiegiem choroby, współwystępowaniem zaburzeń, takich jak depresja, występowaniem lub brakiem powikłań somatycznych, a także znaczenia rokowniczego objawu.

Szczególnie istotne wydaje się ustalenie związku aktywności fizycznej w jadłowstręcie psychicznym z ryzykiem wystąpienia osteoporozy. Dane na ten temat są również rozbieżne. Niektórzy autorzy stwierdzają, że ćwiczenia są czynnikiem chroniącym przed osteoporozą (Rigotti i wsp. 1984), inni natomiast nie stwierdzili takiej zależności (Jagielska 1999; Kooh i wsp. 1996). Rozbieżność danych może wynikać ze wspomnianego wyżej krańcowego subiektywizmu oceny poziomu aktywności ruchowej chorych.

Metody badania aktywności motorycznej

Istnieje wiele sposobów mierzenia aktywności ruchowej (obserwacja *in vivo*, badania kwestionariuszowe, aktometria, monitorowanie fotograficzne, analiza ruchu, badanie wideograficzne, ocena artefaktów ruchowych w EEG, materace wrażliwe na zmiany ruchu i ucisku, *bed and body transducers*, krokometry, stabilimetry, detektory ruchu ultrasonograficzne i działające na podczerwień). Najogólniej można te metody podzielić na subiektywne i obiektywne.

W większości prac mówiących o nadaktywności w anoreksji wykorzystuje się wyniki badań subiektywnych: retrospektywną analizę informacji lekarskich uzyskanych z historii chorób, prospektywną ocenę aktywności na podstawie

Tabela 1. Pojęcia używane w literaturze opisującej zjawisko zwiększonej aktywności w jadłowstręcie psychicznym

Pojęcie	Źródło
<i>hyperactivity</i>	Kron i wsp. 1978; Davis i wsp. 1997
<i>overactivity</i>	Feigner i wsp. 1972
<i>motor restlessness</i>	Exner i wsp. 2000
<i>diffuse restlessness</i>	Kron i wsp. 1978
<i>activation and arousal</i>	Casper 1997
<i>paradoxical liveliness</i>	Lasegue 1973
<i>excessive vitality</i>	Pardee 1941
<i>abundance of physical energy</i>	Palmer 1939
<i>excessive exercise</i>	Penas-Lledo i wsp. 2002
<i>extensive exercise</i>	Fosson i wsp. 1987
<i>intense athleticism</i>	King 1963
<i>exaggerated need for physical activity</i>	Janet 1927
<i>compulsive exercising</i>	Brewerton i wsp. 1995

ustrukturyzowanych kwestionariuszy dla pacjentek, półustrukturyzowany wywiad lekarski, skale samooceny bądź oceny przez terapeutę, dzienniczki aktywności.

Przykładem metody obiektywnej pozwalającej mierzyć aktywność ruchową precyzyjnie jest aktometria. Aktometr to elektroniczne urządzenie wielkości zegarka mierzące ruchy ciała, które badany może nosić np. na nadgarstku. Aktometrię w psychiatrii wykorzystuje się głównie w zaburzeniach snu, ADHD, zaburzeniach afektywnych, a także w chronobiologii i psychofarmakologii. Dotychczas tylko nieliczni badacze używali aktometrii do obiektywnej oceny aktywności ruchowej pacjentek z anoreksją (Falk i wsp. 1985; Wiśniewski i wsp. 2001; Holtkamp i wsp. 2003; 2006).

Oryginalną metodę, będącą unowocześnioną wersją dzienniczka aktywności, zwaną *experience sampling methodology* (ESM), zastosowali Vansteelandt i wsp. (2004). Badanie trwało tydzień i polegało na kilkakrotnym w ciągu doby, w losowo wybranym czasie, odpowiadaniu przez pacjentkę na pytania dotyczące jej chwilowej skłonności do aktywności fizycznej, jej dążności do kompulsji i postawy wobec nadaktywności.

Podstawy neurobiologiczne nadaktywności. Zwierzęcy model jadłowstrętu psychicznego a nadaktywność

Wiedza na temat możliwej roli czynników neurobiologicznych w zwiększonej aktywności fizycznej jest oparta przede wszystkim na badaniach przeprowadzonych na zwierzętach.

Zaobserwowano, że szczury umieszczone w klatce z ograniczonym dostępem do jedzenia, z kołowrotkiem do biegania zaczynają zachowywać się w specyficzny sposób: pomimo zmniejszenia dziennej podaży kalorii zdecydowanie intensywniej używają kołowrotka do biegania. Oczywiście, obie te rzeczy (wymuszone ograniczenie posiłku i wolicjonalne bieganie) prowadzą do jeszcze szybszego spadku masy ciała. Fenomen ten, opisany już ponad 40 lat temu (Spear i wsp. 1962; w: Dixon i wsp. 2003) został nazwany *activity-based anorexia* (ABA) lub *semi-starvation-induced hyperactivity* (SIH) i stał się modelem wielu badań laboratoryjnych dotyczących AN. Badania nad SIH u szczurów wskazują na obopólną, wzajemnie napędzającą się i oporną na zmiany zależność pomiędzy aktywnością fizyczną a restrykcją pokarmu, przyczyniającą się do zmniejszenia masy ciała zwierzęcia (przegląd badań w Pirke i wsp. 1993). Efekt ten jest zdecy-

dowanie bardziej wyraźny u młodych szczurów płci żeńskiej. Ich poziom aktywności mierzony w kołowrotku w ciągu kilku dni od rozpoczęcia restrykcji kalorycznych rośnie o 300–500% (Hebebrand i wsp. 2003). Kontynuowanie badania prowadzi do śmierci głodzonych zwierząt w ciągu 7–10 dni z powodu ich nadmiernej aktywności ruchowej.

Wpływ przewlekłej diety restrykcyjnej na aktywność fizyczną badano też u naczelných. Zaobserwowano u nich różnice w aktywności zależne od płci: u małp typu *rhesus* (*Macaca mulatta*) płci żeńskiej opisywano obniżenie dziennej aktywności (Moscrip i wsp. 2000, W: Hebebrand i wsp. 2003), a u osobników płci męskiej wzrost aktywności w odpowiedzi na głodzenie (Weed i wsp. 1997, W: Hebebrand i wsp. 2003).

Na podstawie powyższych badań wysnuto teorię, że głodzenie uruchamia w mózgu starsze filogenetycznie szlaki nerwowe, prowadząc do wzmożenia aktywności w celu poszukiwania jedzenia, w przypadku, gdy jest go za mało. Aktywacja tej drogi może być kluczowym czynnikiem w rozwoju i podtrzymywaniu AN u osób predysponowanych (Hebebrand i wsp. 2003).

Szczegółowych danych na temat zmian neuroendokrynych w podwzgórzu głodzonych szczurów z dostępem do kołowrotka (model ABA) dostarcza praca de Rijke i wsp. (2005). Autorzy zbadali ekspresję mRNA dla wybranych neuropeptydów regulujących łaknienie (*neuropeptide Y* – NPY, *agouti-related protein* – AgRP) w jądrach podwzgórza, wykazując znaczne różnice wśród szczurów głodzonych nadaktywnych i pozostających w spoczynku. Stężenia NPY i AgRP (produkowanych przez neurony pierwszorzędowe jądra łukowatego) wzrastają w stanie ujemnego bilansu energetycznego – w korelacji ze względną masą ciała i ilością tkanki tłuszczowej, podczas gdy stężenia innych neuropeptydów (*proopiomelanocortin* – POMC, oraz *cocaine-* i *amphetamine-regulated transcript* – CART), regulowanych przez neurony drugorzędowe zmienia się pod wpływem jeszcze innych, niepoznanych do końca czynników.

Neuropeptydy regulujące łaknienie a nadmierna aktywność w jadłowstręcie psychicznym

W ostatnich latach badania neurofizjologiczne, prowadzone głównie na zwierzętach doprowadziły do odkrycia neuropeptydów hamujących i stymulujących apetyt. Białka te, zwane również neuromodulatorami, wpływają na wiele zjawisk związanych nie tylko z jedzeniem.

Przykładem może być neuropeptyd Y (NPY), który poza regulacją łaknienia (zwłaszcza apetytu na słodczyce) ma działanie przeciwłękowe, przeciwdrgawkowe, uczestniczy w regulacji syntezy i uwalniania hormonów, ośrodkowej regulacji układu sercowo-naczyniowego, poprawia funkcje pamięci oraz kontrolę rytmów dobowych. Niestety, ze znajomości samego istnienia tych substancji i ich wpływu na apetyt nie można jeszcze wysnuć prostych wniosków o ich roli w jadłowstręcie psychicznym. Okazuje się bowiem, że stężenia większości odkrytych stymulatorów apetytu (m.in. właśnie neuropeptydu Y, β -endorfiny czy galaniny wpływającej na apetyt na tłuszcze) są podobne u osób zdrowych i chorych na anoreksję. Jedynie stężenie greliny osoczowej u anorektyczek odpowiada stężeniu po spożyciu pokarmu u osób zdrowych. U pacjentek z AN stężenie greliny nie ulega zmianie nawet po 2 godz. po posiłku, co może wynikać z przystosowania spowodowanego długotrwałym ograniczaniem przyjmowanego pożywienia (Janas-Kozik i wsp. 2006). Wzrost masy ciała pacjentek chorujących na jadłowstręt oraz skorygowanie nieprawidłowego wzorca odżywiania powodują obniżenie stężenia greliny osoczowej i przywrócenie prawidłowej natychmiastowej odpowiedzi greliny osoczowej na pojedynczy posiłek (Nedvidkova i wsp. 2003).

Nowe światło na złożoną rolę neuromodulatora łaknienia, jakim jest neuropeptyd Y, rzuca praca Nergardh i wsp. (2007). Autorzy badali wpływ NPY w modelu szczurzym, potwierdzając, że substancja ta zaczyna być produkowana w podwzgórzu głodzonych szczurów, potęguje efekt nadaktywności i chudnięcia (*activity based anorexia*), a jej egzogenne podanie go jeszcze nasila. Jednakże u szczurów, które nie miały ograniczeń w jedzeniu, NPY stymulował apetyt, nie zwiększając aktywności. Wyniki te stoją w pewnej sprzeczności z wcześniejszymi założeniami roli podwzgórza jako ośrodka regulującego masę ciała, gdzie przyjmowanie pokarmu jest homeostatycznym procesem kontrolowanym przez neuronalną sieć *oreksygeniczną* i *anoreksygeniczną*. Okazuje się więc, że NPY, który dotychczas był uważany ogólnie za substancję oreksygeniczną, może zwiększać nadaktywność i chudnięcie u osobników chudnących, co jest zgodne z obserwacją pacjentek z AN i nadaktywnością.

Oreksyny

Odkryte w 1998 r. kolejne stymulatory łaknienia, tzw. oreksyny A i B (hipokretyny), są

produkowane przez podwzgórze boczne i tylne (*ośrodek odżywiania*), wpływają także na cykl sen – czuwanie, homeostazę organizmu, aktywowane są przez hipoglikemię. Ich rola w patogenezie jadłowstrętu dotąd nie jest znana (Janas-Kozik i wsp. 2002). Wiadomo jednak, że jednym z efektów ich działania, oprócz regulacji łaknienia, jest wpływ na spontaniczną, niezależną od woli aktywność ruchową poprzez działanie na podobne obszary podwzgórza bocznego (Kotz 2006). Kolejnym zadaniem oreksyn jest synchronizacja apetytu ze stanem wzbudzenia, która jest niezbędna do prawidłowej reakcji szukania pożywienia w momencie głodu o odpowiedniej porze dnia. W warunkach fizjologicznych oreksyny koordynują więc aktywność ruchową związaną z oczekiwaniem na posiłek (Meynard 2005). Z badań szczurów (Kotz 2006) wiadomo, że szczuplejsze zwierzęta wykazywały większą aktywność i były jednocześnie bardziej wrażliwe na oreksynę A. Wyhodowane do celów doświadczalnych szczury *oporne na otyłość* różniły się od otyłych reakcją na podawaną oreksynę A – stawały się jeszcze bardziej aktywne i tym samym trudniej tyły (czy też łatwiej chudły), podczas gdy u gryzoni otyłych wykazano niewielką reakcję na oreksynę (Teske i wsp. 2006). Nasuwa się tu analogia do pacjentek z AN, które mogą być nadaktywne w wyniku podwyższonego poziomu oreksyny, wzrastającego w wyniku głodzenia, hipotetycznie doprowadzając do jeszcze większego wychudzenia (stąd badania kliniczne nad lekiem będącym antagonistą receptora dla oreksyny A, pomocnym w leczeniu AN) (Steffen i wsp. 2006).

Leptyna

Spośród neuropeptydów ściśle związanych z rozwojem AN, ale też z fenomenem aktywności szczególne miejsce zajmuje leptyna. Hormon ten zmniejsza apetyt oraz pobudza układ współczulny. Zaburzenia jego wytwarzania bądź niewrażliwość receptorów dla niego prowadzą często do nadwagi. Receptory dla leptyny obecne są głównie w podwzgórzu. Po związaniu leptyny z receptorami w podwzgórzu, neurony przestają wytwarzać neurotransmitter – neuropeptyd Y, który jest stymulatorem apetytu.

Miejscem ekspresji genu leptyny są adipocyty tkanki tłuszczowej białej. Wpływa ona na poziom hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSO), prolaktyny (PRL), hormonu wzrostu (GH). Reguluje proces steroidogenezy w gonadach. Jej stężenie

jest większe u samic niż u samców. W fazie pęcherzykowej jej stężenie we krwi zmienia się w sposób proporcjonalny do stężenia estradiolu. Główną funkcją leptyny jest regulacja procesów łaknienia i sytości oraz wielkości zasobów tkanki tłuszczowej. Leptyna informuje mózg o zasobach energetycznych organizmu i jej stężenie we krwi jest proporcjonalne do masy tkanki tłuszczowej. Jest ona sygnałem, którego zanik pociąga za sobą nastawienie organizmu na przetrwanie głodu. Organizm rezygnuje wtedy z procesów energochłonnych, jakimi są reprodukcja, termogeneza, wzrost itd. (Holtkamp i wsp. 2004; Holtkamp i wsp. 2003; Hillebrandt 2005; Hebebrand 2007; Eckert 1998; Borodulin-Nadzieja i wsp. 1998).

Przed kilkoma laty powiązано działanie leptyny z nadmierną aktywnością występującą w przebiegu AN, zwracając uwagę na obserwacje w szczurzym modelu SIH. W badaniach okazało się, że egzogenne podanie leptyny hamuje efekt SIH u szczurów (Exner i wsp. 2000) – po kilku dniach od rozpoczęcia podawania leptyny poziom aktywności głodzonych szczurów powracał do normy. Niski poziom stężenia leptyny w osoczu jest endokrynologicznym znakiem szczególnym ostrej fazy AN. Przypuszcza się, że podprogowa sekrecja leptyny przez adipocyty (w konsekwencji zmniejszonej podaży energii) może odgrywać znaczącą rolę w adaptacji organizmu do samogłodzenia. Niemieccy badacze znaleźli znaczącą odwrotną korelację pomiędzy osoczym stężeniem leptyny a ograniczeniami w przyjmowaniu pokarmu również u ludzi (Holtkamp i wsp. 2004). Szukając zmiennych klinicznych korelujących z małym stężeniem leptyny w AN, znaleźli również zależność pomiędzy stężeniem leptyny a nadmiernymi ćwiczeniami fizycznymi (mniejsze stężenie leptyny u pacjentek bardziej ruchliwych). W kolejnej pracy autorzy badali wzmożoną aktywność ruchową pacjentek z jadłowstrętem w ostrej fazie choroby (po przyjęciu do szpitala) poprzez ocenę, również w sposób obiektywny, za pomocą aktometru (Holtkamp i wsp. 2006). Wyniki tych badań sugerują, że hipoleptynemia indukująca u głodzonych szczurów nadaktywność (SIH), również u ludzi z AN może leżeć u podłoża wzmożonej aktywności fizycznej.

Powyższe badania prawdopodobnie znajdują również praktyczne zastosowanie w leczeniu AN. Obecnie różni badacze (Hebebrand 2007; Hillebrandt 2005) skłaniają się do tezy, że podawanie egzogennej leptyny pacjentkom

w ostrej fazie AN może mieć zdecydowanie korzystny wpływ na przebieg tej, często śmiertelnej, choroby.

Dopamina

Wiele dowodów na temat patofizjologii AN mówi o związku tego zaburzenia z układem dopaminergicznym. Działanie dopaminy ma modulujący wpływ na układ ruchowy, wagę i zachowania związane z odżywianiem, także układ wzmocnienia i nagrody. U zwierząt obserwowano, że stymulacja receptorów dopaminergicznych wiąże się z indukcją nadruchliwości i zachowań stereotypowych, z kolei w chorobie Parkinsona degeneracja drogi dopaminergicznej jest związana ze zmniejszeniem aktywności ruchowej.

Kilka badań pokazuje pozytywny wpływ leczniczy neuroleptyków klasycznych, jak i atypowych, w tym olanzapiny w jadłowstręcie (Hillebrandt i wsp. 2005). W tym ostatnim badaniu wykazano, że olanzapina stosowana u pacjentek z jadłowstrętem zmniejsza ich poziom aktywności w porównaniu z pacjentkami nieleczonymi, bez wpływu na masę ciała i stężenie leptyny. W przypadku szczurów stosowanie olanzapiny wiązało się ze zmniejszeniem aktywności ruchowej, zmniejszeniem hipotermii indukowanej głodzeniem oraz zmniejszeniem nadaktywności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (HPA).

U anorektyczek w fazie zdrowienia odnotowano zmniejszenie stężenia metabolitu dopaminy (kwasu homowanilinowego – HVA) w płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu z grupą zdrowych kobiet (Kaye i wsp. 1999).

Frank i wsp. (2005) za pomocą pozytronnej tomografii emisyjnej wykazali, że kobiety z AN mogą mieć znacznie zmniejszone stężenie dopaminy wewnątrzsynaptycznej bądź zwiększoną gęstość/silę wiązania receptorów D2/D3, szczególnie w rejonie przednio-brzuszej części prążkowiec, co może mieć związek z charakterystycznym dla tych pacjentek wzrostem aktywności ruchowej. Z kolei zmniejszenie wiązania receptorów D2/D3 wykazano w przypadku otyłości (Wang i wsp. 2004).

W innym zaburzeniu psychicznym – zespół hiperkinetycznym (ADHD), który charakteryzuje się m.in. nadruchliwością, obserwuje się wzrost powinowactwa receptorów D2/D3. Wprawdzie ADHD nie jest związane ze zmniejszeniem apetytu, ale u osób leczonych z tego powodu lekami psychostymulującymi (metylofenidatem) selektywnie związanymi z transmisją dopaminergiczną, najczęściej obserwowanym objawem niepożądanym jest utrata apetytu.

Powyższe dane mogą przemawiać za tym, że nadaktywność ruchowa w jadłowstręcie może być związana ze zwiększoną aktywnością receptorów dopaminergicznych. Zakłada się możliwość, że siła wiązania z receptorami D2/D3 może być odwrotnie proporcjonalna do wagi i jedzenia, gdzie jadłowstręt jest na jednym, a otyłość na drugim końcu tego spektrum.

Leczenie jadłowstrętu a ćwiczenia fizyczne

Postawą najczęściej przyjmowaną przez terapeutów w okresie leczenia AN jest ograniczanie aktywności fizycznej, aby przyspieszyć proces przybierania na wadze, szczególnie u aktywnych fizycznie pacjentek, i zapobiec powikłaniom samej choroby i realimentacji. Wydaje się to uzasadnione głównie w początkowej, intensywnej fazie odżywiania, przede wszystkim ze względu na współlistniejące zaburzenia somatyczne, szczególnie poważne u skrajnie wychudzonych pacjentek, w celu zapobieżenia poważniejszym powikłaniom (ze śmiercią w mechanizmie sercowo-naczyniowym włącznie).

Jednak w późniejszej fazie leczenia, po wyrównaniu poważnych zaburzeń somatycznych, dalsze ograniczanie aktywności może utrudniać zdrowienie, gdyż działając na pacjentki stresująco, zwiększa poziom odczuwanego lęku i wpływa negatywnie na współpracę w leczeniu. W tej kwestii brak jest wystarczającej liczby badań. Jednym z nich może być pilotażowe badanie (Thien i wsp. 2000), w którym opisano specjalny program ćwiczeń dla pacjentek z AN, przygotowany w taki sposób, aby zwiększyć poziom współpracy w leczeniu (*compliance*), ale jednocześnie nie wpłynąć w negatywny sposób na przyrost masy ciała i BMI.

Nadal nie został jednoznacznie wyjaśniony wpływ aktywności fizycznej na wystąpienie osteoporozy. Wyniki badań są niejednoznaczne, w związku z czym nie wiadomo, czy dodatkowe ćwiczenia chronią przed osteoporozą w AN, czy przeciwnie – powodują nasilenie odwapnienia kości (Jagielska i wsp. 1999; Castro i wsp. 2000, Lichtenbelt i wsp. 1997). Wpływ aktywności fizycznej w jadłowstręcie psychicznym na rozwój osteoporozy jest niejasny, w przeciwieństwie do danych dotyczących ogólnej populacji, gdzie efekt ten jest korzystny. Aktywność fizyczna jest niezbędna dla odpowiedniej gospodarki mineralnej – odkładania się minerałów w kościach i utrzymanie tam odpowiedniego zapasu minerałów

w ciągu życia. Ćwiczenia fizyczne o dużej intensywności (np. bieganie) oraz utrata masy ciała zwykle są bodźcami stymulującymi przyrost gęstości mineralnej kości. Jednakże u anorektyczek wpływ aktywności fizycznej może dawać efekty dwojakiego rodzaju – ochronny i szkodliwy. Wyższy poziom aktywności fizycznej jest związany z wyższą średnią gęstością kości w porównaniu z pacjentkami mniej aktywnymi (Rigotti i wsp. 1984). Korelacja ta nie była zależna od takich zmiennych, jak wiek, masa ciała, czas braku miesiączki i długość choroby. Gęstość kości pacjentek aktywniejszych była porównywalna ze stwierdzoną u osób z grupy kontrolnej. Wykazano, że aktywność fizyczna może być czynnikiem chroniącym przed demineralizacją kości.

W badaniu Bachrach i wsp. (1990) porównano gęstość mineralną kości pacjentek z jadłowstrętem podzielonych na 3 grupy – mało, średnio i dużo aktywnych fizycznie, i nie znaleziono żadnej korelacji. Podobnie w badaniach Soyka i wsp. (1999) i Hay i wsp. (1989) nie znaleziono zależności pomiędzy intensywnością aktywności fizycznej a gęstością mineralną kości pacjentek z jadłowstrętem. Inni badacze (Joyce i wsp. 1990) wykazali, że umiarkowane ćwiczenia fizyczne mają efekt ochronny, a ciężkie, intensywne treningi mogą być szkodliwe. Sundgot-Borgen i wsp. (1998) badali grupę pacjentek z bulimią i anoreksją i wykazali, że u ćwiczących regularnie bulimiczek gęstość mineralna kości jest większa niż u ćwiczących pacjentek z jadłowstrętem. Spośród 13 biorących udział w badaniu anorektyczek u 9 stwierdzono osteoporozę pomimo intensywnych ćwiczeń.

Znaczny związek z wystąpieniem osteoporozy ma zaburzona gospodarka estrogenowa. Udowodniono, że czas, przez który utrzymuje się niski poziom estrogenu (i związany z tym brak miesiączki), a nie sama bezwzględna wartość stężenia tego hormonu ma związek z gęstością kości (Salisbury i wsp. 1991). Jeśli chodzi o związek z aktywnością fizyczną, to istnieje tu pewne podobieństwo dziewcząt z jadłowstrętem do dziewcząt trenujących lekkoatletykę, u których często w wyniku intensywnych ćwiczeń dochodzi do zatrzymania miesiączki, a w konsekwencji do zmniejszenia gęstości kości i częstszych złamań; powikłania te są tym poważniejsze, im dłuższy był wtórny brak miesiączki bądź wcześniejszy wiek jej zaniku (Salisbury i wsp. 1991; Drinkwater i wsp. 1990; Lindberg i wsp. 1984; Marcus i wsp. 1985; Warren i wsp. 1986). Estrogeny odgrywają więc niebezpośrednią, ale ważną rolę w regulacji gęstości kości.

Intensywne ćwiczenia fizyczne przyczyniają się do dalszego spadku masy ciała i w konsekwencji również do zmniejszenia gęstości kości. Wzajemne powiązania tych zjawisk tłumaczy teoria minimalnego efektywnego nacisku jako bodźca stymulującego osteogenezę Lanyona. Szybkość remodelowania kości (obrót kostny) w odpowiedzi na niedobór estrogenów zwiększa się (procesy kościotworzenia w stosunku do kościogubnych), w rezultacie doprowadzając do spadku masy kostnej. W przypadku niedoboru estrogenów bodziec w postaci aktywności fizycznej w pierwszym rzędzie zmniejsza szybkość obrotu kostnego, co prowadzi dalej do przyrostu masy kostnej. Wytrzymałościowe ćwiczenia fizyczne, które są niewystarczającym bodźcem stymulującym, nie są w stanie zrównoważyć tych zadań, co może tłumaczyć, dlaczego u lekkoatletek tak często stwierdza się niską gęstość mineralną kości (Dalsky 1990).

Diamanti i wsp. (2007) przeprowadzili badanie 57-osobowej grupy pacjentek z AN o wczesnym początku. Zbadano nasilenie osteoporozy oraz nawyki żywieniowe i poziom życiowej aktywności fizycznej. Wyniki tej pracy wskazują, że utrzymaniu prawidłowej gęstości kości sprzyjają odpowiednia podaż białka w diecie i umiarkowana aktywność fizyczna.

Na podstawie powyższych badań można wysnuć wniosek, że (oprócz wielu innych czynników) najbardziej korzystna w zapobieganiu osteoporozie w AN wydaje się umiarkowana aktywność fizyczna, gdyż stanowi czynnik ochronny. Zbyt intensywne ćwiczenia mogą pogłębić i przyspieszyć proces odwapnienia kości, podobnie jak zupełny brak ruchu.

W kontekście opisanego w powyższej części tej pracy związku nadmiernej aktywności i poziomu leptyny Sodresten i wsp. (2003) sugerują, aby jednym z celów leczenia pacjentek z AN było ograniczanie aktywności ruchowej, które w efekcie ułatwia jedzenie. Jednym z takich skutecznych sposobów może być zapewnienie pacjentkom wyższej temperatury otoczenia (u pacjentek z AN obserwuje się hipotermię) (Gull 1874; Bergh i wsp. 2002), czy nawet zalecenie korzystania z sauny, co ma psychoneuroendokrynologiczne uzasadnienie (Gutierrez i wsp. 2002) – wysoka temperatura w saunie może stać się czynnikiem pomocnym w opanowaniu skrajnie ciężkich ćwiczeń fizycznych, czy innych przejawów nadaktywności. Sugeruje się, że skoro nadaktywność może być wynikiem dążenia do zachowania homeostazy w zakresie termoregulacji, to zamiast prób podnoszenia temperatury przez wzrost aktywności, można

zwiększyć temperaturę otoczenia, co skutkuje zmniejszeniem potrzeby nadmiernej aktywności. Gutierrez i Vazquez (2001) zastosowali również z powodzeniem opracowany przez siebie program rehabilitacji pacjentek z AN z wykorzystaniem sauny. Dodatkowo wykazali, że nie tylko uległa zmniejszeniu ich aktywność k, lecz także nie wiązało się to ze wzrostem niepokoju, depresyjności czy innych nieprzyjemnych odczuć. Byłoby to dodatkowym czynnikiem przemawiającym za tym, że nadmierna aktywność w AN jest wynikiem raczej innych mechanizmów niż tylko psychologiczną dążnością do *spalenia* kalorii czy radzenia sobie z lękiem. Brak umiaru w aktywności fizycznej może być raczej rozpatrywany jako fizjologiczna konsekwencja utraty masy ciała skutkująca hipotermią.

Jeszcze innym sposobem leczenia mogłoby być wcześniej wspomniane podawanie leptyny egzogennej (Hebebrand 2007; Hillebrandt 2005).

Podsumowanie

Coraz większa znajomość licznych zależności czynników neurohormonalnych wpływających na regulację łaknienia może doprowadzić do wprowadzenia na rynek w najbliższym czasie zupełnie nowych leków do terapii zaburzeń odżywiania, w tym również AN, gdzie obecnie żadne leki nie są rekomendowane jako terapia z wyboru. Niektóre neurohormony peptydowe znajdują się już we wczesnej fazie badań klinicznych jako leki do stosowania w zaburzeniach odżywiania (Steffen i wsp. 2006).

Piśmiennictwo

1. APA – American Psychiatric Association: Diagnostic and statistic manual of mental disorders. Fourth Edition (DSM-IV), Washington 1994; 78-85.
2. Bachrach LK, Guido D, Katzman D, et al. Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics* 1990; 86: 440-447.
3. Bergh C, Brodin U, Lindberg G, Södersten P. Randomized controlled trial of a treatment for anorexia and bulimia nervosa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 9486-9491.
4. Borodulin-Nadzieja L, Salomon E, Janocha A. Rola leptyny w regulacji masy ciała. *Gastroenterol Pol* 1998; 5: 263-266.
5. Brewerton TD, Stelfox EJ, Hibbs N, et al. Comparison of eating disorder patients with and without compulsive exercising. *Int J Eat Disord* 1995; 17: 413-416.
6. Casper RC. Behavioral activation and lack of concern, core symptoms of anorexia nervosa? 14th World Congress on Psychosomatic Medicine, Cairns, Australia, September 1997.
7. Casper RC. The “drive for activity” and “restlessness” in anorexia nervosa: Potential pathways. *J Affect Disord* 2006; 92: 99-107.
8. Castro J, Lázaro L, Pons F, et al. Predictors of bone mineral density reduction in adolescents with anorexia nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 1365-1370.

9. Dalsky GP. Effect of exercise on bone: permissive influence of estrogen and calcium. *Med Sci Sports Exerc* 1990; 22: 281-285.
10. Davis C. Eating disorders and hyperactivity: a psychological perspective. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 168-175.
11. Diamanti A, Bizzarri C, Gambarara M, et al. Bone mineral density in adolescent girls with early onset of anorexia nervosa. *Clin Nutr* 2007; 26: 329-334.
12. Dixon PD, Ackert AM, Eckel LA. Development of, recovery from, activity-based anorexia in female rats. *Physiol Behav* 2003; 80: 273-279.
13. Drinkwater B, Bruemner B, Chesnut CH 3rd. Menstrual history as determinant of current bone mineral density in young athletes. *JAMA* 1990; 263: 545-548.
14. Eckert ED, Pomeroy C, Raymond N, et al. Leptin in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 791-795.
15. Exner C, Hebebrand J, Remschmidt H, et al. Leptin suppresses semi starvation induced hyperactivity in rats: implications for anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 476-481.
16. Falk JR, Halmi KA, Tryon WW. Activity measures in anorexia nervosa. *Arch General Psychiatry* 1985; 42: 811-814.
17. Frank GK, Bailer UF, Henry SE, et al. Increased dopamine D2/D3 receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [¹¹C] raclopride. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 908-912.
18. Gull WW. Anorexia histeria (apepsia histeria). *Br Med J* 1873; 2: 527-529.
19. Gull WW. Anorexia nervosa. *Lancet* 1888; 1: 516-517.
20. Gutierrez E, Vazquez R, Beumont PJ. Do people with anorexia nervosa use sauna baths? A reconsideration of heat-treatment in anorexia nervosa. *Eat Behav* 2002; 3: 133-142.
21. Gutierrez E, Vazquez R. Heat in the treatment of patients with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 2001; 6: 49-52.
22. Halmi KA, Goldberg SC, Casper RC, et al. Pretreatment predictors of outcome in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 71-78.
23. Hay PJ, Hall A, Delahunt JW, et al. Investigation of osteopaenia in anorexia nervosa. *Aust N Z J Psychiatry* 1989; 23: 261-268.
24. Hebebrand J, Exner C, Hebebrand K, et al. Hyperactivity in patients with anorexia nervosa and in semistarved rats: evidence for a pivotal role of hypoleptinemia. *Physiol Behavior* 2003; 79: 25-37.
25. Hebebrand J, Muller TD, Holtkamp K, et al. The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 23-35.
26. Hillebrand JJ, Kas MJ, Adan RA. alpha-MSH enhances activity-based anorexia. *Peptides* 2005; 26: 1690-1696.
27. Hillebrand JJ, Kas MJ, Scheurink AJ, et al. AgRP (83-132) and SHU9119 differently affect activity-based anorexia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: 403-412.
28. Hillebrand JJ, Koeners MP, de Rijke CE, et al. Leptin treatment in activity-based anorexia. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 165-171.
29. Hillebrand JJ, van Elburg AA, Kas MJ, et al. Olanzapine reduces physical activity in rats exposed to activity-based anorexia: possible implications for treatment of anorexia nervosa? *Biol Psychiatry* 2005; 58: 651-657.
30. Holtkamp K, Hebebrand J, Herpertz-Dahlmann B. The contribution of anxiety and food restriction on physical activity in acute anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2004; 36: 163-171.
31. Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B, Hebebrand K, et al. Physical activity and restlessness correlate with leptin levels in patients with adolescent anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 311-313.
32. Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B, Mika C, et al. Elevated physical activity and low leptin levels co-occur in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5169-5174.
33. Jagielska G. Gęstość mineralna kości u dziewcząt w okresie dorastania chorych na jadłowstręt psychiczny; Rozprawa doktorska, AM w Warszawie, 1999.
34. Janas-Kozik M, Krupka-Matuszczyk I, Tomasiak-Krótki J. Grelina – strażnik równowagi energetycznej. *Psychiatr Pol* 2006; 1: 119-128.
35. Janas-Kozik M, Krupka-Matuszczyk I. Rola oreksyn w regulacji łaknienia. *Psychiatr Pol* 2002; 1: 95-104.
36. Joyce JM. Osteoporosis in women with eating disorders: comparison of physical parameters, exercise, and menstrual status with SPA and DPA evaluation. *J Nucl Med* 1990; 31: 325-331.
37. Kaye WH, Frank GK, McConaha C. Altered dopamine activity after recovery from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 503-506.
38. Kooh SW, Noriega E, Leslie K, et al. Bone mass and soft tissue composition in adolescents with anorexia nervosa. *Bone* 1996; 19: 181-188.
39. Kotz CM. Integration of feeding and spontaneous physical activity: role for orexin. *Physiol Behav* 2006; 88: 294-301.
40. Kron L, Katz JL, Gorzynski G, Weiner H. Hyperactivity in anorexia nervosa: a fundamental clinical feature. *Compr Psychiatry* 1978; 19: 433-440.
41. van Marken Lichtenbelt WD, Heidendal GA, Westerterp KR. Energy expenditure and physical activity in relation to bone mineral density in women with anorexia nervosa. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 826-830.
42. Lindberg J, Fears W, Hunt M, et al. Exercise-induced amenorrhea and bone density. *Ann Int Med* 1984; 101: 647-648.
43. Marcus R, Cann C, Madvig P, et al. Menstrual function and bone mass in elite women distance runners. *Ann Int Med* 1985; 102: 158-163.
44. Meynard MM, Valdés JL, Recabarren M, et al. Specific activation of histaminergic neurons during daily feeding anticipatory behavior in rats. *Behav Brain Res* 2005; 158: 311-319.
45. Międzynarodowa statystyczna klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania ICD-10 obowiązująca w Polsce (Klasyfikacja ICD 10, 2000).
46. Moscrip TD, Ingram DK, Lame MA, et al. Locomotor activity in female rhesus monkeys; assessment of age and calorie restriction effects. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: B 373-380.
47. Nedvídková J, Kryrkorková I, Barták V, et al. Loss of meal-induced decrease in plasma ghrelin levels in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1678-1682.
48. Nergårdh R, Ammar A, Brodin U, et al. Neuropeptide Y facilitates activity-based-anorexia. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 493-502.
49. Pirke KM, Broocks A, Wilckens T, et al. Starvation-induced hyperactivity in the rat: the role of endocrine and neurotransmitter changes. *Neurosci Biobehav Rev* 1993; 17: 287-294.
50. Rigotti NA, Nussbaum SR, Herzog DB, Neer RM. Osteoporosis in women with anorexia nervosa. *N Engl J Med* 1984; 311: 1601-1606.
51. de Rijke CE, Hillebrand JJ, Verhagen LA, et al. Hypothalamic neuropeptide expression following chronic food restriction in sedentary and wheel-running rats. *J Mol Endocrinol* 2005; 35: 381-390.
52. Salisbury JJ, Mitchell JE. Bone mineral density and anorexia nervosa in women. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 768-774.

53. Södersten P, Bergh C, Ammar A. Anorexia nervosa: towards a neurobiologically based therapy. *Eur J Pharmacology* 2003; 480: 67-74.
54. Soyka LA, Grinspoon S, Levitsky LL, et al. The effects of anorexia nervosa on bone metabolism in female adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4489-4496.
55. Spear NE, Hill WF. Methodological note: weight loss in rats living in running wheel cages. *Psychol Rep* 1962; 11: 437-438.
56. Steffen KJ, Roerig JL, Mitchell JE, Uppala S. Emerging drugs for eating disorder treatment. *Expert Opin Emerg Drugs* 2006; 11: 315-336.
57. Sundgot-Borgen J, Bahr R, Falch JA, Schneider LS. Normal bone mass in bulimic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3144-3149.
58. Teske JA, Levine AS, Kuskowski M, et al. Elevated hypothalamic orexin signaling, sensitivity to orexin A, and spontaneous physical activity in obesity-resistant rats. *Am J Physiol Regul Integr Com Physiol* 2006; 291: R889-899.
59. Thien V, Thomas A, Markin D, Birmingham CL. Pilot study of a graded exercise program for the treatment of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2000; 28: 101-106.
60. Vansteelandt K, Pieters G, Vandereycken W, et al. Hyperactivity in anorexia nervosa: a case study using experience sampling methodology. *Eat Behav* 2004; 5: 67-74.
61. Wang GJ, Volkow ND, Thanos PK, Fowler JS. Similarity between obesity and drug addiction as assessed by neurofunctional imaging: a concept review. *J Addict Dis* 2004; 23: 39-53.
62. Warren M, Brooks-Gunn J, Hamilton L, et al. Scoliosis and fractures in young ballet dancers: relation to delayed menarche and secondary amenorrhea. *N Eng J Med* 1986; 314: 1348-1353.
63. Weed JL, Lane MA, Roth GS, et al. Activity measures in rhesus monkeys on long-term calorie restriction. *Physiol Behav* 1997; 62: 97-103.
64. Wiśniewski A, Złotkowski P, Brzozowska-Binda A, et al. Aktometryczna metoda oceny aktywności ruchowej u pacjentek z jądłowstrętem psychicznym. *Psychiatria Polska Supplement* 2001; XXXV (3): 253.