

Genetik der Anorexia Nervosa

Johannes Hebebrand, Anke Hinney, Helmut Remschmidt

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Philipps-Universität Marburg

Tab 1 Diagnostische Kriterien für Anorexia Nervosa nach dem Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen (DSM) IV

- A. Weigerung, das Minimum des für Alter und Körpergröße normalen Körpergewichts zu halten (z. B. der Gewichtsverlust führt dauerhaft zu einem Körpergewicht von weniger als 85% des zu erwartenden Gewichts; oder das Ausbleiben einer während der Wachstumsperiode zu erwartenden Gewichtszunahme führt zu einem Körpergewicht von weniger als 85 % des zu erwartenden Gewichts).
- B. Ausgeprägte Ängste vor einer Gewichtszunahme oder davor, dick zu werden, trotz bestehenden Untergewichts.
- C. Störung in der Wahrnehmung der eigenen Figur und des Körpergewichts, übertriebener Einfluß des Körpergewichts oder der Figur auf die Selbstbewertung, oder Leugnen des Schweregrades des gegenwärtigen geringen Körpergewichts.
- D. Bei postmenarchalen Frauen das Vorliegen einer Amenorrhoe, d. h. das Ausbleiben von mindestens drei aufeinanderfolgenden Menstruationszyklen (Amenorrhoe wird auch dann angenommen, wenn bei einer Frau die Periode nur nach Verabreichung von Hormonen, z. B. Östrogen, eintritt).

Zusammenfassung

Anorexia nervosa ist eine gravierende psychiatrische Erkrankung. Neben dem extremen Untergewicht werden eine gestörte Körperwahrnehmung, die Angst, zu dick zu sein, und eine primäre oder sekundäre Amenorrhoe zur Diagnosestellung herangezogen. Familien- und Zwillingsstudien legen einen genetischen Hintergrund für die Anorexia nervosa nahe. Da die charakteristische Psychopathologie und das extreme Untergewicht untrennbar sind, kann Anorexia nervosa auch als eine extreme Regulationsstörung des Körpergewichts aufgefasst werden. Die Prävalenz dieser Eßstörung ist bei Frauen erheblich höher als bei Männern. Der Manifestationsgipfel liegt in der Pubertät und Adoleszenz. Diese klinischen Beobachtungen sollten bei einem molekulargenetischen Untersuchungsansatz berücksichtigt werden. Somit werden Kandidatengene aus den folgenden Bereichen analysiert: a) Gewichtsregulation (z.B. Leptin- und Leptinrezeptorgene), b) hormonelle Regulationskreise, die für die Pubertätsentwicklung von Bedeutung sind (z.B. Östrogen beta Rezeptorgen) und c) Neurotransmittersysteme (z.B. serotonerge und dopaminerge Rezeptorgene). Bislang konnten keine prädisponierende Allele identifiziert werden.

Schlüsselwörter

Untergewicht, Gewichtsregulation, Amenorrhoe

Summary

Anorexia nervosa is a severe psychiatric condition. Apart from the extreme underweight, a body image disturbance, weight phobia and primary or secondary amenorrhea are the main diagnostic criteria for this eating disorder. Family and twin studies suggest a genetic contribution to anorexia nervosa. Because both the characteristic psychopathological features and the extreme underweight are inseparable, anorexia nervosa can be viewed as an extreme weight condition. The prevalence of this eating disorder is considerably higher in females. The manifestation period for anorexia nervosa is predominantly during puberty and adolescence. These clinical observations should be considered for a molecular genetic approach. Hence, genes of the following regulatory systems have been analysed: (a) weight regulation (leptin and leptin receptor genes); (b) hormonal regulatory systems involved in female puberty (estrogen beta receptor gene) and (c) neurotransmitter systems (serotonergic and dopaminergic receptor genes). Predisposing alleles have not yet been identified.

Keywords

Underweight, weight regulation, amenorrhea

Von allen psychiatrischen Erkrankungen geht die Anorexia nervosa (Magersucht) mit der höchsten Mortalität einher; bei Katamneseuntersuchungen 20 Jahre nach stationärer Aufnahme werden Mortalitätsraten von bis zu 20% beschrieben. Typischerweise beginnt die Störung im zweiten Lebensjahrzehnt, wobei der Manifestationsgipfel um das 14.–16. Lebensjahr liegt. Die Übergänge von einer klinisch manifesten Anorexia nervosa zu subklinischen Eßstörungen und einem gezügelten Eßverhalten sind fließend (Patton, 1988).

Die Lebenszeitprävalenz für eine Anorexia nervosa beträgt bei Frauen ca. 0,5–1%, bei Männern hingegen nur 0,05–0,1%. Als Erklärung für die ausgeprägte Geschlechtswendigkeit werden soziokulturelle und biologische Faktoren diskutiert. Die Annahme, daß soziokulturelle Faktoren maßgeblich an der Entstehung der Eßstörung beteiligt sind, ist jedoch kritisch zu diskutieren, da bereits im Mittelalter junge Frauen beschrieben wurden, die eine der heutigen Anorexia nervosa ähnliche Symptomatik hatten. Kürzlich konnte nachgewiesen werden, daß auf der Insel Curaçao die Inzidenz der Anorexia nervosa sich nicht von der westlicher Industrieländer unterscheidet (Hoek et al., 1998). Auf Curaçao gilt nicht das westliche Schlankheitsideal.

Die Definition der Anorexia nervosa nach DSM-IV ist der Tabelle 1 zu entnehmen. Im Vordergrund steht das Leitsymptom Untergewicht (A-Kriterium), das im Einzelfall lebensbedroh-

lich sein kann. Das DSM-IV Gewichtskriterium entspricht in etwa der 10. Perzentile für den Body Mass Index (BMI; kg/m^2), wobei stationär behandelte Patientinnen meist einen BMI unterhalb der 3. Perzentile haben (Hebebrand et al., 1996). Die Prognose verschlechtert sich deutlich, wenn der BMI im Akutstadium der Erkrankung auf unter $13 \text{ kg}/\text{m}^2$ fällt (Hebebrand et al., 1997). Paradoxerweise ist die Eßstörung psychopathologisch dadurch charakterisiert, daß die Patienten Angst davor haben, zu dick zu sein bzw. zu werden. Die begleitend vorkommende primäre oder sekundäre Amenorrhoe ist in den meisten Fällen mutmaßlich die Folge der Semistarvation. In jüngster Vergangenheit wird die erniedrigte Leptinsekretion als Auslöser für die hypothalamisch bedingte Amenorrhoe diskutiert. Longitudinal kann die Diagnose einer Anorexia nervosa bedingt als spezifisch angesehen werden, da sowohl das Untergewicht als auch ein restriktives oder auffälliges Eßverhalten bei vielen Patientinnen auch nach der Akutphase fortbestehen (Hebebrand et al., 1997). Katamnestic finden sich gehäuft a) affektive Störungen, b) Angst- und c) Zwangsstörungen und in wenigen Fällen auch d) Schizophrenien bei den ehemaligen Patientinnen. Vor Erkrankungsbeginn kommen Angst- und Zwangsstörungen gehäuft vor.

Hinweise auf eine genetische Mitverursachung der Anorexia nervosa ergeben sich aus Zwillings- und Familienstudien. Die größte klinisch orientierte Zwillingsstudie ergab je nach Definition des Phänotyps Heritabilitätschätzungen bis zu über 80% (Holland et al., 1988). Ein niedriges Gewicht im Akutstadium der Erkrankung ging mit einer höheren Konkordanzrate einher. Eine epidemiologisch angelegte Zwillingsstudie ergab hingegen keinen Hinweis auf eine genetische Prädisposition (Walters und Kendler, 1995): Die Konkordanzrate bei den zweieiigen Zwillingen war höher als die der einiigen. Diese Studie ist jedoch aufgrund der retrospektiven Diagnosestellung der Anorexia nervosa und der kleinen Anzahl an Betroffenen kritisch in Frage zu stellen.

Die Familienstudien haben ein Wiederholungsrisiko für die Anorexia Nervosa und subklinischer Varianten in der Größenordnung von 3% bis 8% nachgewiesen, wobei sich dieses Risiko ausschließlich auf weibliche erstgradige Angehörige bezieht (Strober et al., 1990). Zweitgradige weibliche Angehörige tragen ein Wiederholungsrisiko von ca. 2%. Hierbei sind Eßstörungen sowohl in der mütterlichen wie auch väterlichen Aszendenz beobachtet worden. Hinweise auf einen Carter-Effekt liegen nicht vor. Eine Untersuchung dieses Effekts ist jedoch dadurch erschwert, daß die Prävalenz bei Männern so gering ist. Frühere Überlegungen, die Anorexia

nervosa als eine Variante affektiver Störungen aufzufassen, sind in jüngerer Zeit nicht mehr aufrecht erhalten worden. Vielmehr wird neuerdings eine ätiologische Verwandtschaft zu Zwangsstörungen diskutiert.

Adoptionsstudien zur Anorexia nervosa sind bislang nicht durchgeführt worden. Da bei den Zwillings- und Familienstudien die Betroffenen unter ähnlichen familiären Verhältnissen aufwuchsen, erscheinen weitere formalgenetische Untersuchungen zu dieser Eßstörung sinnvoll. Geht man von der Vorstellung aus, daß die Anorexie durch einen einheitlichen Mechanismus verursacht ist, dürften molekulargenetische Untersuchungsansätze Aussicht auf Erfolg haben. Als einheitlicher pathogenetischer Mechanismus könnte beispielsweise angenommen werden, daß genetisch prädisponierte Frauen auf eine Nahrungsrestriktion und eine anschließende Gewichtsabnahme im relevanten Alter mit einer Entgleisung der Gewichtsregulation reagieren. Sie verlieren quasi die Kontrolle über ihr Gewicht. Falls jedoch die Ursache der Störung komplex und heterogen ist, können rasche Fortschritte auf der molekulargenetischen Ebene nicht erwartet werden. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, daß verschiedene Persönlichkeitsvariablen mit der Eßstörung assoziiert sind. Dies gilt für ängstliche und zwanghafte Züge; ein erniedrigtes Selbstwertgefühl findet sich gehäuft bereits im prämorbidem Stadium.

Anzeige

Allgemein gilt es festzuhalten, daß das Eßverhalten des Menschen genetischen Einflüssen unterliegt. Zwillings- und teilweise auch Familienstudien weisen darauf hin, daß genetische Faktoren Geschmackspräferenzen, tägliche Energieaufnahme und Nahrungszusammensetzung – Fett-, Protein- und Kohlenhydratanteil – beeinflussen. Die Heritabilitätschätzungen für die verschiedenen Subskalen des Eating Attitude Test und des Eating Disorder Inventory, die u.a. das Ausmaß der gedanklichen Beschäftigung mit dem Wunsch, dünner sein zu wollen, messen, liegen zwischen 25 und 52%, wodurch ein genetischer Einfluß auf u.a. Diätverhalten und Körperwahrnehmung nahegelegt wird.

Letztlich unterliegt das Körpergewicht ebenfalls genetischen Einflüssen. So zeigt der Body Mass Index (kg/m^2) bei gemeinsam und getrennt aufgewachsenen monozygoten Zwillingen gleichermaßen eine hohe Intrapaaarkorrelation von 0,7. Hiernach erklären additive und nicht-additive Geneffekte 70% der Varianz dieses quantitativen Phänotyps. Die Heritabilitätschätzungen aus Familienstudien liegen mit ca. 30-40% deutlich niedriger. Kurz- und längerfristige Über- und Unterernährungsstudien an eineiigen Zwillingen haben ergeben, daß der Umfang der Gewichtszunahmen bzw. -abnahmen, aber auch Änderungen des Fettverteilungsmusters wiederum genetischen Faktoren unterliegen.

Molekulargenetische Untersuchungen zur Anorexia Nervosa werden seit 1997 durchgeführt. Hierbei stehen Kandidatengene des serotonergen Systems im Vordergrund. Eine positive Assoziation zu einem Allel eines Polymorphismus im Promotor des Serotonin 5HT_{2a} -Rezeptorgens wird aktuell kontrovers diskutiert (Collier et al., 1997; Hinney et al., 1997a). Eine Beteiligung anderer Gene des serotonergen Systems erscheint aufgrund eigener Befunde wenig wahrscheinlich. Momentan werden zudem Untersuchungen am Östrogen-beta-Rezeptoren durchgeführt.

Ein aktueller Forschungsansatz besteht darin, die Anorexia nervosa als eine Störung der Gewichtsregulation aufzufassen (Hebebrand und Remschmidt, 1995). Die sich seit der Klonierung des Leptingens im Jahre 1994 explosionsartig entwickelnde molekulare Adipositasforschung hat zur Identifikation mehrerer neuer Hormone bzw. Peptide geführt, die Hunger bzw. Appetit regulieren. Hierzu zählen unter anderem der Leptinrezeptor und Orexin. Eine Beteiligung des Leptingens an der Entstehung der Anorexia nervosa konnte weitgehend ausgeschlossen werden (Hinney et al., 1998).

Literatur

Collier DA, Arranz MJ, Li T, Mupita D, Brown N, Treasure J (1997) Association between 5-HT2A gene promoter polymorphism and anorexia nervosa. *Lancet* 350: 412

Hebebrand J, Remschmidt H (1995) Anorexia nervosa viewed as an extreme weight condition: genetic implications. *Human Genetics* 95:1-11

Hebebrand J, Himmelmann GW, Hesecker H, Schafer H, Remschmidt H (1996) Use of percentiles for the body mass index in anorexia nervosa: Diagnostic, epidemiological, and therapeutic considerations. *International Journal of Eating Disorders* 19:359-369

Hebebrand J, Himmelmann GW, Herzog W, Herpertz-Dahlmann BM, Steinhausen HC, Amstein M, Seidel R, Deter HC, Remschmidt H, Schäfer H (1997) Prediction of low body weight at long-term follow-up in acute anorexia nervosa by low body weight at referral. *American Journal of Psychiatry* 154:566-569

Hinney A, Ziegler A, Nöthen M, Remschmidt H, Hebebrand J (1997) 5-HT 2A receptor gene polymorphisms, anorexia nervosa, and obesity. *Lancet* 350:1324-1325

Hinney A, Borscheuer A, Depenbusch M, Mierke B, Tölle A, Middeke K, Ziegler A, Roth H, Gerber G, Zamzow K, Ballauff A, Hamann A, Mayer H, Siegfried W, Lehmkuhl G, Poustka F, Schmidt MH, Hermann H, Herpertz-Dahlmann BM, Fichter M, Remschmidt H, Hebebrand J. (1998) No evidence for involvement of the leptin gene in anorexia nervosa, bulimia nervosa, underweight or early onset extreme obesity. *Molecular Psychiatry*, im Druck

Hoek HW, van Harten PN, van Hoeken D, Susser E (1998) Lack of relation between culture and anorexia nervosa-results of an incidence study on Curacao. *New England Journal of Medicine* 338:1231-1232

Holland AJ, Sicotte N, Treasure J (1988) Anorexia nervosa: evidence for a genetic basis. *Journal of Psychosomatic Research* 32:561-571

Patton GC (1988) The spectrum of eating disorder. *Journal of Psychosomatic Research* 32:579-584

Strober M, Lampert C, Morrell W, Burroughs J, Jacobs C (1990) A controlled family study of anorexia nervosa: evidence of familial aggregation and lack of shared transmission with affective disorders. *International Journal of Eating Disorders* 9:239-253

Walters EE, Kendler KS (1995) Anorexia nervosa and anorexic-like syndromes in a population-based female twin sample. *American Journal of Psychiatry* 152:64-71

Korrespondenzadresse

Prof Dr. Johannes Hebebrand
Klinische Forschergruppe
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Philipps-Universität Marburg
Hans-Sachs-Str. 4-8
35033 Marburg
Tel 06421-28 6466
Fax 06421-28 3056
hebebran@post.med.uni-marburg.de