

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

Direktor: Professor Dr. Dr. F. Holsboer

**Leptinmonitoring bei anorektischen Patientinnen unter
Gewichtszunahme**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Simone Tanja Elena Lob

aus München

2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. K. Stalla

Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Laakmann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. J. Pickel

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 27.02.2003

1. Einleitung	1
<i>1.1. Leptin</i>	1
1.1.1. Regulation des Körpergewichts	3
1.1.2. Appetitregulation	6
1.1.3. Endokrinologische Regelkreise	8
1.1.3.1. Insulin	9
1.1.3.2. Wachstumshormon und Insulin-like growth Faktor-1	10
1.1.3.3. Schilddrüsenhormone	11
1.1.3.4. Einfluß des Leptins auf die Reproduktionsachse	12
1.1.3.5. Glukokortikoide	13
1.1.3.6. Weitere Einflußfaktoren auf den Leptinspiegel	13
<i>1.2. Eßstörungen</i>	14
1.2.1. Epidemiologie	17
1.2.2. Ursachen von Eßstörungen	18
1.2.3. Somatische Befunde	18
1.2.4. Therapiekonzepte bei Eßstörungen	20
1.2.5. Krankheitsverlauf und Prognose	22

<i>1.3. Leptin und Anorexia nervosa</i>	23
2. Zielsetzung der Studie	26
3. Methoden	28
<i>3.1. Studiendesign</i>	28
3.1.1. Referenzbereich	30
3.1.2. Interventionen	30
3.1.3. Therapieerfolg	31
<i>3.2. Probandenauswahl</i>	31
3.2.1. Gruppeneinteilung	32
3.2.2. Datenerhebung	33
3.2.3. Ausschlußkriterien	34
3.2.4. Probengewinnung und Probenaufbereitung	34
<i>3.3. Bestimmungsmethode des Leptins</i>	35
<i>3.4. Statistische Auswertung</i>	37

4. Ergebnisse	38
<i>4.1. Therapieverläufe aller Probandinnen</i>	38
4.1.1. Serumleptinspiegel und BMI	39
4.1.2. Serumleptinspiegel und Körperfettanteil	41
<i>4.2. Verlaufsbeobachtung der Kontrollgruppe</i>	42
4.2.1. Bestimmung der Interventionskriterien	43
4.2.2. Verlaufsbeobachtung von Leptin und BMI	44
4.2.3. Therapieverläufe	47
<i>4.3. Verlaufsbeobachtung der Interventionsgruppe</i>	48
4.3.1. Verlaufsbeobachtung von Leptin und BMI	49
4.3.2. Therapieverläufe	51
<i>4.4. Vergleich des Therapieerfolges beider Gruppen</i>	55

5. Diskussion	56
<i>5.1. Serumleptinspiegel, BMI und relative Fettmasse zu Beginn der Messungen</i>	56
5.1.1. Leptinspiegel	56
5.1.2. Serumleptinspiegel, BMI und relative Fettmasse	59
<i>5.2. Serumleptinspiegel und Gewichtszunahme</i>	60
<i>5.3. Serumleptinspiegel und Kalorienzufuhr</i>	63
<i>5.4. Therapieerfolg beider Gruppen</i>	64
5.4.1. Interventionskriterien	65
5.4.2. Ergebnis	66
<i>5.5. Beobachtung einer Patientin</i>	68
6. Zusammenfassung	71
7. Literaturverzeichnis	73

1. Einleitung

1.1. Leptin

Die Isolation des *obese* (ob)-Gens gelang erstmals 1994 (Zhang et al., 1994). Dessen Genprodukt mit dem Namen Leptin, welcher sich von dem griechischen Wort „leptos“ (=dünn) ableitet, ist ein Hormon, welches primär von den weißen Fettzellen synthetisiert und in den Blutkreislauf sezerniert wird (Zhang et al., 1994; Halaas et al., 1995). Leptin wird nicht intrazellulär gespeichert, sondern sofort nach der Produktion in den Adipozyten in die Blutbahn sezerniert (Considine et al., 1996a). Das ob-Gen befindet sich auf dem langen Arm des Chromosoms 7 (7q31). Aus dem intrazellulär aus 167 Aminosäuren bestehendem Leptin wird eine 21 Aminosäuren lange N-terminale Signalsequenz abgespalten, so daß Leptin im Blut als ein Protein von 146 Aminosäuren, mit einer strukturellen Homologie zu Zytokinen, zirkuliert (Zhang et al., 1994). Die Sekretion von Leptin erfolgt pulsatil (Lincino et al., 1997). Es werden etwa zwei bis sieben Ausschüttungen über einen Zeitraum von 12 Stunden gemessen (Sinha et al., 1996a). Der Leptinspiegel im Blut unterliegt einem zirkadianen Rhythmus mit den höchsten Werten zwischen Mitternacht und den frühen Morgenstunden (Sinha et al., 1996b).

Leptin hat eine Halbwertszeit im Serum von zirka 90 Minuten, der Abbau erfolgt größtenteils renal. Der basale Leptinserumspiegel korreliert stark mit dem Body-Mass-Index (BMI) und am höchsten mit dem prozentualen Anteil der Fettmasse am Körpergewicht (Considine et al., 1996b; Maffei et al., 1995), was die im

Durchschnitt höheren Leptinspiegel bei adipösen Personen im Vergleich zu untergewichtigen Personen erklärt (Sinha, 1997). Dieser Konzentrationsunterschied zwischen adipösen und untergewichtigen Personen ist allerdings im Liquor nicht so deutlich (Caro et al., 1996a). Bei einem viermal so hohen Serumleptinspiegel bei übergewichtigen Personen war der Liquorleptinspiegel nur um 30 Prozent höher als bei schlanken Personen. Das Verhältnis des Leptinspiegels zwischen Liquor und Serum zeigte eine negative Korrelation mit dem BMI. Ähnliche Ergebnisse fanden auch Schwartz et al. (1996). Die Korrelation zwischen dem Leptinspiegel im Liquor und dem BMI war bei ihnen höher, was eventuell daran lag, daß die Probanden in dieser Studie normalgewichtig waren, im Gegensatz zur Studie von Caro et al. (1996a). Die negative Korrelation des Verhältnisses zwischen dem Leptinspiegel im Liquor und Serum und dem BMI läßt vermuten, daß es einen sättigbaren Transportmechanismus für Leptin geben muß (Sinha et al., 1998). Banks et al. (1996) fanden in der Tat heraus, daß Leptin die Blut-Hirn-Schranke über einen sättigbaren Transportprozess überwindet.

Bei Frauen liegt der Serumleptinspiegel signifikant höher als bei Männern, auch bei Berücksichtigung des höheren prozentualen Fettgewebsanteils (Rosenbaum et al., 1996; Havel et al., 1996). Im subkutanen Fettgewebe findet eine höhere Expression von Leptin statt als im viszeralen Fettgewebe (Montague et al., 1997a). Da der Anteil an subkutanem Fettgewebe bei Frauen höher ist, liegt darin die eventuelle Erklärung (Bouchard et al., 1993).

1.1.1. Regulation des Körpergewichts

Für die Homöostase des Körpergewichts spielt Leptin eine entscheidende Rolle. Änderungen der Nahrungsaufnahme beeinflussen die Produktion des Hormons. Bei vermehrter Nahrungsaufnahme erhöht sich der Serumleptinspiegel und, wahrscheinlich über hypothalamische Rezeptoren, wird die weitere Nahrungsaufnahme gehemmt (Tartaglia et al., 1995). Ebenso findet sich bei hohen Serumleptinspiegeln eine Erhöhung der Körpertemperatur und eine Steigerung des Stoffwechsels. Im Gegensatz dazu bewirkt ein erniedrigter Serumleptinspiegel eine gesteigerte Nahrungsaufnahme und einen verminderten Energieverbrauch. *Obese*-Mäuse, bei denen ein Defekt im Leptin bzw. im Leptinrezeptor vorliegt, befinden sich paradoxerweise in einem Zustand der Semistarvation, welchem sie durch exzessive Nahrungsaufnahme entgegenzuwirken versuchen. Durch exogene Leptingaben konnte gezeigt werden, daß sämtliche Symptome der *obese*-Mäuse behoben werden können (Pellemounter et al., 1995; Halaas et al., 1995; Campfield et al., 1995). Die Mäuse fraßen weniger, bewegten sich mehr und nahmen vor allem an Fettmasse ab. Durch exogene Leptingaben konnte auch bei Wildtypmäusen eine Reduktion von Fettmasse erreicht werden (Halaas et al., 1995). Diese Befunde lassen sich auch auf den Menschen übertragen. 1997 konnten ein Vetter und eine Cousine blutsverwandter Eltern pakistanischer Herkunft identifiziert werden, deren Hyperphagie und extreme Adipositas ebenfalls auf eine Mutation im Leptingen zurückgeführt werden konnten (Montague et al., 1997b). Es wird vermutet, daß eine der Hauptaufgaben des Leptins darin besteht, durch eine Signalfunktion auf den Hypothalamus und eventuell auch auf die peripheren Organe den Körper vor einem

Energieverlust zu schützen und sich auf eine eventuelle Semistarvation einzustellen (Ahima et al., 1996). Eine Aufgabe des Hormons besteht somit darin, die Größe der Adipozyten und das Körpergewicht konstant zu halten.

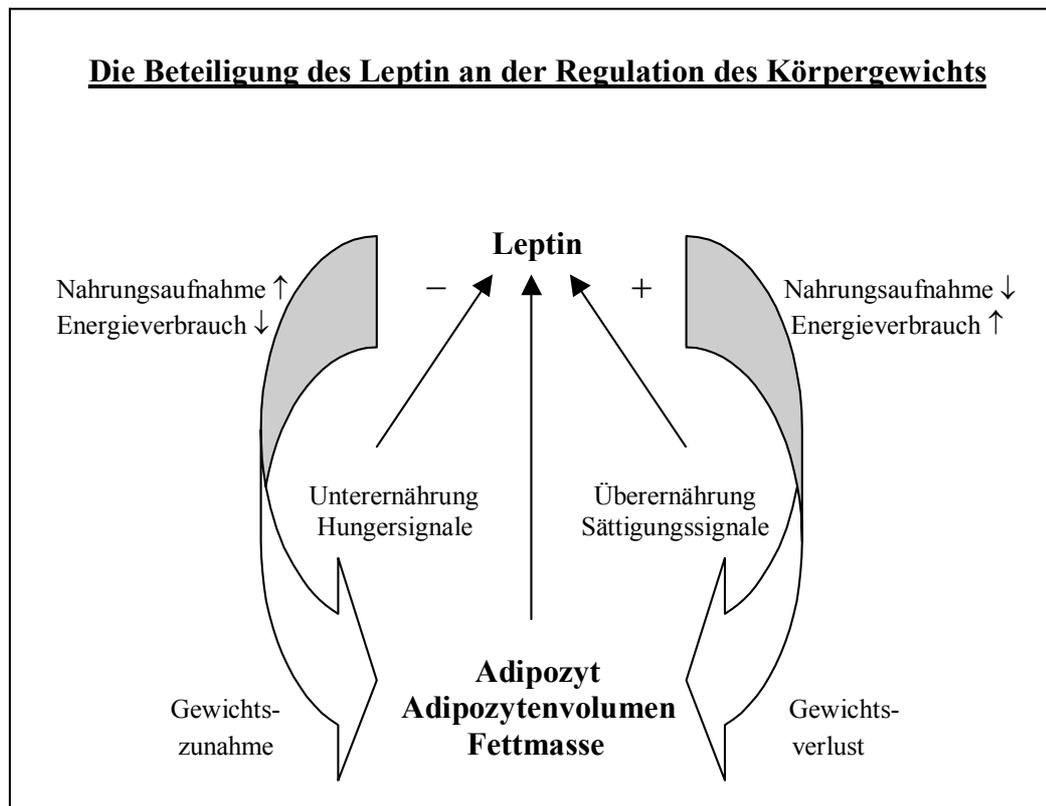


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Funktionen des Hormons Leptin

Leptin steigt bei Menschen nicht bei jeder Nahrungsaufnahme an (Kolaczynski et al., 1996a) und wirkt aus diesem Grund nicht als kurzfristiger Sättigungsfaktor (Saladin et al., 1995). Auf der anderen Seite, bei einer Nahrungskarenz über 12 Stunden, zeigt sich ein rapider Abfall des Leptinspiegels. Dieser Abfall ist reversibel. Bei Nahrungszufuhr kehrt der Leptinspiegel rasch zu seinem Ausgangswert zurück (Kolaczynski et al., 1996b). Auch in einer Studie von Boden et al. (1996) kam es bei normal- und übergewichtigen Probandinnen nach einer

24stündigen Hungerperiode zu Abfällen des Serumleptinspiegels um die 50 Prozent, bei einer Abnahme von nur 0,5 Prozent der Fettmasse. Gegensinnig kommt es durch kurzzeitige Erhöhung der Energiezufuhr zu einem Anstieg des Leptinspiegels. Kolaczynski et al. (1996a) fanden bei ihren Probanden nach einer massiven Erhöhung der Kalorienzufuhr (120 kcal/kg Körpergewicht) für 12 Stunden einen bis zu 40prozentigen Anstieg des Leptinspiegels, der bis zum Morgen des folgenden Tages anhielt. Da sich der Leptinspiegel in dieser relativ kurzen Zeit signifikant veränderte, müssen neben der Veränderung der Fettmasse noch andere Faktoren eine Rolle spielen. Bei kurzfristigen Diäten hängt der Leptinspiegel stärker von der geringen Kalorienzufuhr ab, als von der Gewichtsabnahme. Nach längerer Gewichtsabnahme korreliert der Leptinspiegel wieder höher mit dem Gewicht und mit der Fettmasse.

Im menschlichen Serum gibt es einige Proteine, unter anderem auch den flüssigen Leptinrezeptor (OB-Re), die in der Lage sind, Leptin zu binden (Kratzsch et al., 2002; Chan et al. 2002; Sinha et al., 1996c; Houseknecht et al., 1996; Chen et al., 1996). Bei schlanken Personen ist ein höherer Anteil des Serumleptins an Proteine gebunden als bei übergewichtigen Personen. Zum Vergleich war bei übergewichtigen Personen der Gesamtleptinspiegel viermal so hoch als bei schlanken Personen. Der Anteil des ungebundenen Leptins war dagegen fünfmal so hoch (Sinha et al., 1996c). Dies läßt vermuten, daß die Leptinresistenz bei übergewichtigen Personen größer ist als man durch einfache Messung des Gesamtleptins vermuten könnte. Wichtiger noch erscheint die Tatsache, daß bei schlanken Personen, vor allem aber bei denen mit einem sehr geringen

Körperfettanteil, das Leptin größtenteils in der gebundenen Form vorliegt, was wiederum die Effekte des Leptins auf die Nahrungsaufnahme und den Energiehaushalt reduziert. Kurzzeitiges Fasten bestätigte diese Beobachtungen. Nach einer Fastenperiode von 24 Stunden fiel das ungebundene Leptin im Serum bei schlanken Personen auf ein Achtel des Ausgangswertes ab. Bei übergewichtigen Personen dagegen fiel das freie Leptin nur um die Hälfte (Sinha et al., 1996c).

1.1.2. Appetitregulation

In der zentralen Appetitregulierung spielt neben Leptin Neuropeptid Y (NPY) eine entscheidende Rolle. Es hat einen starken stimulierenden Effekt auf die Nahrungsaufnahme (White, 1993) und seine Suppression durch Leptin ist einer der Hauptmechanismen, durch die die Nahrungsaufnahme unterdrückt wird. Glukokortikoide stimulieren die Expression von NPY und es ist bekannt, daß bei erhöhten NPY-Spiegeln die Glukokortikoidspiegel ebenfalls erhöht sind (Dallman et al., 1995). Wenn Leptin die NPY Expression hemmt, stimuliert es gleichzeitig die Genexpression des Corticotropin-releasing Hormons (CRH) (Schwartz et al., 1997). Niedrige Leptinspiegel bewirken eine erhöhte Nahrungsaufnahme und einen erniedrigten Energieverbrauch, was eventuell auf die gleichzeitige Stimulation des NPY und die Suppression des CRH zurückgeführt werden kann (Frühbeck et al., 1998). Die Balance zwischen anabol wirkenden Faktoren wie NPY und katabol wirkenden Faktoren wie CRH könnte eine entscheidende Rolle in der Regulation der Energiebalance haben (Schwartz et al., 1997).

Eine weitere wichtige Komponente in der Gewichtskontrolle ist das Melanocortinergische System (Adan et Vink, 2001; Salton et al., 2000). An diesem System sind Melanocortinrezeptoren (Melanocortin MC-3 Rezeptor und Melanocortin MC-4 Rezeptor) und Pro-opiomelanocortin (POMC), ein Prohormon für Melanocortine wie α -Melanozyten stimulierendes Hormon (α -MSH) und Adrenocorticotropin (ACTH) beteiligt. Melanocortine sind Agonisten an den Melanocortinrezeptoren. Die konstitutive Expression eines endogenen Antagonisten an Melanocortinrezeptoren erzeugt bei den sogenannten Agouti Mäusen Fettleibigkeit und stark erhöhte Leptinspiegel (Fan et al., 1997), was auf eine Resistenz der Leptinwirkung zurückzuführen ist (Boston et al., 1997). Hypothalamische POMC Neuronen, die durch Leptin stimuliert werden, könnten eine Verbindung zwischen Leptin und dem Melanocortin System darstellen (Mizuno et al., 1998). Bei Mäusen mit Defekten im MC-3 und/oder MC-4 Rezeptoren ist die Fettmasse erhöht (Hinney et al., 1999; Vaisse et al., 1998; Chen et al., 2000). Seeley et al. (1997) konnten bei ihren Untersuchungen zeigen, daß der MC-4 Rezeptor eine wichtige Aufgabe in der Übermittlung der Leptinwirkung auf die Nahrungsaufnahme übernimmt.

Diese Faktoren scheinen eine Schlüsselstellung in der Appetitregulation zu haben. NPY wird vor allem bei Unterernährung und Hungern ausgeschüttet. Bei Übergewicht dagegen findet sich eine erhöhte Ausschüttung von CRH und Melanocortin und eine höhere Expression von Melanocortinrezeptoren. Desweiteren sind noch diverse andere Neurotransmitter und Peptidhormone, wie zum Beispiel Cholezystokinin (Smith et al., 1995), Epinephrin (Leibowitz et al.,

1988), Serotonin (Paez und Leibowitz, 1993) und Dopamin (Yang et al., 1996) an der Appetitregulation beteiligt.

1.1.3. Endokrinologische Regelkreise

Neben den Effekten des Leptins auf den Energiehaushalt hat das Hormon Einfluß auf zahlreiche endokrinologische Regelkreise des Hypothalamus und der Hypophyse. Es wurde beispielsweise über eine Stimulation des Wachstumshormons und eine Suppression von Adrenocorticotropin (ACTH) berichtet (Ahima et al., 1996; Barash et al., 1996; Carro et al., 1997). Erklären kann man auch diese Effekte aufgrund der Suppression des NPY. NPY erhöht die Sekretion von Insulin und Kortikosteroiden (Zarjevski et al., 1993). Diese zwei Hormone erhöhen die Leptinexpression im Fettgewebe (Wabitsch et al., 1996). Es wird deutlich, daß an den endokrinologischen Regelkreisen neben Leptin noch eine weitere Komponente entscheidend beteiligt ist: NPY (Blum et al., 1998). In folgender Abbildung sind in vereinfachter Form die wichtigsten Regelkreise und metabolischen Funktionen des Leptins dargestellt:

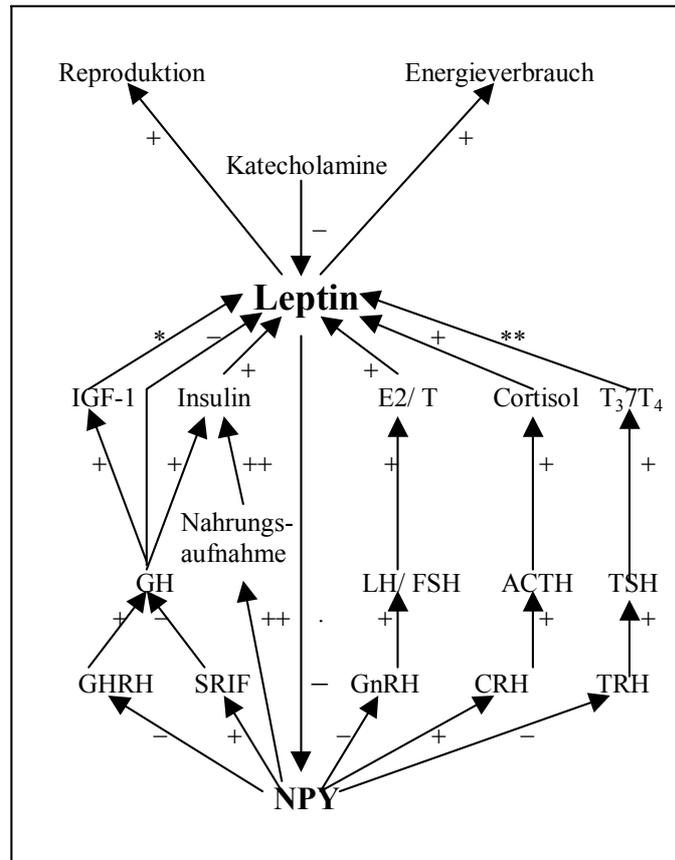


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Regelkreise und der metabolischen Funktionen des Leptin und Neuropeptid Y. +: Stimulation; -: Suppression; NPY = Neuropeptid Y; GHRH = Growth-hormone-releasing-Hormon; SRIF = Somatostatin; GH = Wachstumshormon; IGF-1 = Insulin-like growth-factor-1; GnRH = Gonadotropin-releasing-Hormon; LH = Luteinisierungshormon; FSH = follikelstimulierendes Hormon; T = Testosteron; E2 = 17 β -Östradiol; CRH = Corticotropin-releasing-Hormon; ACTH = Adrenocorticotropin; TRH = Thyreotropin-releasing-Hormon; TSH = Thyreotropin; T₃ = Trijodthyronin; T₄ = Thyroxin

* Stimulation nur ab unphysiologisch hoher Konzentration von IGF-1

** kein signifikanter Einfluß von T₃, bzw. T₄ auf den Leptinspiegel

1.1.3.1. Insulin

Der Beziehung zwischen Insulin und Leptin scheint aufgrund diverser widersprüchlicher Ergebnisse einzelner Studien komplex zu sein. Offenbar besteht jedoch einen Zusammenhang zwischen Insulin- und Leptinspiegeln, unabhängig vom jeweiligen BMI (Malström et al., 1996). Bei in vitro Experimenten mit

menschlichen Adipozyten konnte gezeigt werden, daß Insulin die Leptinsynthese dosisabhängig stimuliert (Wabitsch et al., 1996). Gewichtsabnahme, Fasten und Überernährung rufen simultane Veränderungen des Insulin- und Leptinspiegels hervor (Considine et al., 1996b; Havel et al., 1996; Kolaczynski et al., 1996b). Einzelne Mahlzeiten erhöhen im Gegensatz zum Insulinspiegel den Leptinspiegel nicht (Sinha et al., 1996b). Herpertz et al. (1998) fanden, daß es nach einem Sekretionsmaximum des Insulins, nach einem Zeitintervall von sechs Stunden, zu einem Sekretionsmaximum des Leptins kommt. Unter Berücksichtigung dieser Phasenverschiebung von sechs Stunden zeigt sich die höchste positive Korrelation zwischen Insulin- und Leptinspiegeln im Serum ($r = 0,47$; $p = 0,005$). Unter kurzzeitiger Hyperinsulinämie kommt es nicht zum Anstieg des Serumleptins (Kolaczynski et al., 1996c; Pratley et al., 1996). Bei langzeitiger Erhöhung des Insulinspiegels steigt jedoch auch das Serumleptin an (Kolaczynski et al., 1996c; Malström et al., 1996).

1.1.3.2. Wachstumshormon und Insulin-like growth Faktor-1

Bei erwachsenen Patienten mit Wachstumshormonmangel zeigte sich kein Unterschied im Leptinspiegel gegenüber gesunden Kontrollen (Blum et al., 1998). Bei Behandlung des Wachstumshormonmangels bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit GH zeigte sich ein erhöhter nächtlicher Anstieg des Leptinspiegels. Dieser Effekt könnte durch die Substitution mit GH hervorgerufen werden, aber auch durch einen Anstieg des Insulinspiegels. Nach vierwöchiger Behandlung war der nächtliche Anstieg des Leptinspiegels wieder normal (Blum et

al., 1997c). Bei Kindern mit Wachstumshormonmangel waren die Leptinspiegel im Serum, vor der Therapie, im Bezug auf BMI, Alter und Geschlecht, normal. Nach vierwöchiger Behandlung mit GH zeigte sich ein 30prozentiger Abfall des Serumleptins, welcher nicht durch Veränderungen in der Körperzusammensetzung erklärt werden kann (Rauch et al., 1997). Auch Fisker et al. (1997) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie beobachteten einen Abfall des Leptins bei Patienten unter Substitution von GH, auch wenn sich der BMI nicht veränderte. Analog dazu zeigte sich eine positive Relation zwischen Leptin und Somatostatin (Stoving et al., 2002). Blum et al. (1998) vermuteten, daß GH einen kurzzeitigen stimulierenden Effekt und einen supprimierenden Langzeiteffekt auf den Serumleptinspiegel hat.

Behandlung mit IGF-1 bei Patienten mit GH-Rezeptordefekt führt dagegen zu keinen signifikanten Veränderungen des Serumleptinspiegels (Laron et al., 1997). Dieses Ergebnis entspricht auch einer in vitro durchgeführten Studie, bei der die Leptinsynthese erst ab einer unphysiologisch hohen Konzentration von IGF-1 hervorgerufen werden kann (Blum et al., 1998).

1.1.3.3. Schilddrüsenhormone

Bei Untersuchungen von Patienten mit Hypo- oder Hyperthyreose fanden sich keine abnormalen Leptinspiegel in Bezug auf BMI und Geschlecht (Blum et al., 1998). Durch die Behandlung der Erkrankung veränderte sich der Leptinspiegel nicht signifikant (Corbetta et al., 1997). Es konnte jedoch gezeigt werden, daß bei

Patienten mit Leptinrezeptordefekt die Thyreotropinsekretion vermindert war (Clement et al., 1998).

1.1.3.4. Einfluß des Leptins auf die Reproduktionsachse

Es ist noch nicht vollständig geklärt ob Leptin einen direkten Einfluß auf die Reproduktionsachse hat oder nur indirekt wirkt. Leptin als Signal für ausreichende Energiereserven könnte mitverantwortlich sein für den Eintritt der Pubertät (Chehab et al., 1997), was die Hypothese von Frisch, daß Fertilität von den Fettreserven im Körper abhängt, bestätigen würde (Frisch et al., 1974). Leptin allein ist nicht in der Lage die Pubertät hervorzurufen, wirkt aber als ein Faktor, ohne den es nicht zum Eintritt der Pubertät kommt (Cheung et al., 1997). Dem Leptinanstieg folgt der Anstieg des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und im weiteren Verlauf des luteinisierenden Hormons (LH) und Östradiols (Blum et al., 1997b; Garcia-Mayor et al., 1997). Die Studien von Köpp et al. (1997) und Di Carlo et al. (2002) scheinen ebenfalls auf einen Zusammenhang zwischen Leptin und Zyklusstörungen hinzuweisen. Es konnte ein „Schwellenwert“ für Leptin ermittelt werden (1,85 ng/ml), unterhalb dessen vermehrt Amenorrhoen auftraten (Köpp et al., 1997). Laughlin et al. (1997) zeigten, daß bei amenorrhöischen Athletinnen im Vergleich zu nicht amenorrhöischen Athletinnen die zirkadiane Tagesrhythmik der Leptinsekretion aufgehoben war. Die Leptinsekretion hängt zumindest bei Vorliegen niedriger Serumleptinspiegel auch vom Vorliegen der normalen zirkadianen Rhythmik ab.

1.1.3.5. Glukokortikoide

Einem Anstieg des Serumleptins folgt im Abstand von zirka vier Stunden ein Anstieg des Cortisols (Herpertz et al., 1998). Ohne Berücksichtigung der Phasenverschiebung beider Hormone ist unter physiologischen Bedingungen die Leptinsekretion über 24 Stunden invers zur Sekretion von ACTH und Cortisol (Lincino et al., 1997). Diese Beobachtung steht im Gegensatz zum stimulierenden Effekt der Glukokortikoide auf die Leptinexpression (Wabitsch et al., 1996) und auf die Leptinspiegel (Miell et al., 1996). Auch in tierexperimentellen Studien und bei in vitro Versuchen konnte dieser stimulierende Effekt gezeigt werden (De-Vos et al., 1995; Wabitsch et al., 1996), der wahrscheinlich durch ein Element auf der Leptinpromotorregion, das auf Glukokortikoide reagiert, hervorgerufen wird (Gong et al., 1996).

1.1.3.6. Weitere Einflußfaktoren auf den Leptinspiegel

Ergebnisse aus diversen tierexperimentellen und in vitro Studien lassen vermuten, daß bei der Regulation des Leptins noch diverse andere Faktoren eine Rolle spielen. Zytokine wie Tumor-Nekrose-Faktor oder Interleukin-1 erhöhen den Leptinspiegel bei Tieren und Menschen, was eine Erklärung für die verminderte Nahrungsaufnahme während einer Sepsis bieten würde (Grunfeld et al., 1996; Janik et al., 1997; Zumbach et al., 1997). Desweiteren wären beispielsweise β_3 -Adrenorezeptor Agonisten zu nennen, die über einen Anstieg des cAMP in den Adipozyten die Leptinsekretion vermindern (Moinat et al., 1995). Dieser Effekt

kommt durch ein auf cAMP reagierendes Element der Promotorregion des ob Gens zustande (Gong et al., 1996).

1.2. Eßstörungen

Eßstörungen, vor allem Anorexia nervosa sind psychische Erkrankungen von hoher Morbidität und Mortalität, die durch abnorme Eßgewohnheiten und neuroendokrinologische Dysfunktionen (siehe unten) charakterisiert sind. Es werden gegenwärtig nach DSM IV (American Psychiatric Association (APA), 2000) drei Typen von Eßstörungen unterschieden:

- 1) Anorexia nervosa
- 2) Bulimia nervosa
- 3) nicht näher bezeichnete Eßstörungen

In der vorliegenden Arbeit wird ausschließlich auf Patientinnen eingegangen, die an einer Anorexia nervosa oder einer nicht näher bezeichneten Eßstörung erkrankt sind. Deshalb beschränken sich die folgenden Ausführungen nur auf diese beiden Erkrankungen.

Diagnosekriterien für Anorexia nervosa nach DSM IV:

- A Weigerung, das Minimum des für Alter und Körpergröße normalen Körpergewichts zu halten, z.B. der Gewichtsverlust oder das Ausbleiben

einer während der Wachstumsperiode zu erwartenden Gewichtszunahme führen zu einem Körpergewicht von weniger als 85% des zu erwartenden Gewichts. Alternativ wird ein BMI-Schwellenwert von 17,5 kg/m² genannt, der von Patientinnen mit AN unterschritten wird. Der „Body-Mass-Index“ (BMI) ist definiert als: Körpergewicht (kg) dividiert durch das Quadrat der Körperlänge (m²).

- B Ausgeprägte Ängste vor einer Gewichtszunahme oder davor, trotz bestehenden Untergewichts, dick zu werden.
- C Störung in der Wahrnehmung der eigenen Figur und des Körpergewichts, übertriebener Einfluß des Körpergewichts oder der Figur auf die Selbstwertung, oder Leugnen des Schweregrades des gegenwärtigen geringen Körpergewichts.
- D Das Vorliegen einer Amenorrhoe bei Frauen nach der Menarche, d.h. das Ausbleiben von mindestens drei aufeinanderfolgenden Menstruationszyklen (Amenorrhoe wird nur dann angenommen, wenn bei einer Frau die Periode nur nach Verabreichung von Hormonen, z.B. Östrogen eintritt).

Neben diesen Kriterien ist eine Unterteilung der Erkrankung in zwei Subtypen sowohl klinisch als auch therapeutisch sinnvoll. Diese Unterscheidung der Subtypen wird im DSM IV berücksichtigt:

1. Restriktiver Typus: Während der aktuellen Episode der Anorexia nervosa hat die Person keine regelmäßigen „Freßanfälle“ gehabt und kein „Purging“-

Verhalten (d.h. selbstinduziertes Erbrechen oder Mißbrauch von Laxantien, Diuretika oder Klistieren) gezeigt.

2. “Binge-Eating/Purging“-Typus: Während der aktuellen Episode der Anorexia nervosa hat die Person regelmäßig Freßanfälle gehabt oder Purgingverhalten gezeigt.

Nicht näher bezeichnete Eßstörung (EDNOS) nach DSM IV:

Patientinnen mit einer EDNOS sind Personen, die ohne Zweifel an einer Eßstörung leiden, bei denen aber einige Diagnosekriterien nicht erfüllt sind. Beispiele sind:

1. Bei einer Frau sind sämtliche Kriterien der Anorexia nervosa erfüllt, sie hat aber eine regelmäßige Menstruation.
2. Sämtliche Kriterien der Anorexia nervosa sind erfüllt, nur liegt das individuelle Körpergewicht trotz erheblichen Gewichtsverlusts im Normbereich.
3. Sämtliche Kriterien einer Bulimia nervosa sind erfüllt, jedoch finden die Freßattacken und das unangemessene Kompensationsverhalten weniger als zweimal pro Woche statt oder halten weniger als drei Monate an.
4. Eine normalgewichtige Frau wendet nach dem Verzehr kleiner Nahrungsmengen regelmäßig unangemessene, einer Gewichtszunahme entgegensteuernde Maßnahmen an.

5. Große Nahrungsmengen werden wiederholt gekaut, nicht geschluckt, sondern ausgespuckt.
6. „Binge-Eating-Störung“: Wiederholte Episoden von „Freßattacken“ ohne die für Bulimia Nervosa charakteristischen, regelmäßigen, einer Gewichtszunahme gegensteuernden, Maßnahmen.

1.2.1. Epidemiologie

Schätzungen über die Inzidenz oder Prävalenz für Eßstörungen unterliegen starken Schwankungen, abhängig von der untersuchten Stichprobe und den angewendeten Diagnosekriterien. Bei Frauen wird über eine Lebenszeitprävalenz für Anorexia nervosa von 0,5 bis zu 3,7 Prozent berichtet. Eßstörungen werden häufiger bei Frauen als bei Männern beobachtet, wobei das Verhältnis zwischen Männern und Frauen zwischen 1:6 und 1:10 liegt (obwohl 19 bis 30 Prozent der jüngeren Patientenpopulationen Männer sind). Über die Erkrankungshäufigkeit bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Daten vor. Verwandte ersten Grades haben ein erhöhtes Risiko an einer Eßstörung zu erkranken. Auch an Zwillingsstudien konnte eine höhere Konkordanz bei eineiigen als bei zweieiigen Zwillingen gezeigt werden (APA, 2000). AN geht mit der höchsten Mortalität aller psychischen Störungen einher; mehrjährige Verläufe sind die Regel.

1.2.2. Ursachen von Eßstörungen

Es gibt keine einfache biologische oder psychologisch-psychiatrische Erklärung als Ursache einer Eßstörung. Früher wurden eine krankhafte biologische Störung im Hypothalamus oder die Ablehnung der Frauenrolle und die Angst vor dem Erwachsenwerden dafür verantwortlich gemacht. Heutzutage nimmt man eine multifaktorielle Genese an (Steinhausen et al., 2000).

Als Risikofaktoren für Eßstörungen sind zum einen soziokulturelle Faktoren zu nennen. Oftmals werden Diäten gehalten, um entsprechend dem westlichen Schönheitsideal schlanker und attraktiver zu werden. Auch psychologische Faktoren spielen eine Rolle. Pubertierende Jugendliche haben aufgrund physischer und psychischer Veränderungen ein erhöhtes Risiko. Bestimmte Persönlichkeitszüge, wie zum Beispiel Introvertiertheit, Selbstunsicherheit und Perfektionismus finden sich häufig bei AN. Seit langem bekannt ist auch der Einfluß der Familie bei der Entstehung der Eßstörungen. Dabei spielen sowohl intrafamiliäre Konflikte als auch ein Imitationsverhalten der Eßgewohnheiten eine Rolle. Es gibt Hinweise auf eine genetische Disposition durch Familien- und Zwillingsstudien. Auch Dysfunktionen des Hypothalamus werden weiterhin als Risikofaktor diskutiert (Halmi, 2000).

1.2.3. Somatische Befunde

In Abhängigkeit vom Grad der Unterernährung bei AN finden sich bei den Patientinnen diverse pathologische Veränderungen. Laborchemisch zeigt sich eine Leukopenie mit reaktiver Lymphozytose und Hypercholesterinämie. In der

körperlichen Untersuchung finden sich Ödeme. Die Patientinnen sind bradykard und hypoton. Die Haut ist trocken, oftmals mit Lanugobehaarung. Die Magenentleerung ist verzögert, die Patientinnen leiden unter Obstipation. Die Nahrungsrestriktion führt zu Osteoporose und pathologischen Frakturen (Halmi, 2000; Heer et al., 2002).

Endokrinologische Regulationsstörungen:

Die Patientinnen weisen häufig diverse endokrinologische Veränderungen auf (Levine RL, 2002): Die Konzentration der, an der Appetitregulation beteiligten, hypothalamischen Monoamine (insbesondere Serotonin), der Neuropeptide (insbesondere Neuropeptid Y (NPY)) und des Serumleptins ist vermindert (Diaz-Marsa et al., 2000; Baranowska et al., 2001). Die Sekretion von Corticotropin-releasing-Hormon (CRH) und Pro-opiomelanocortin (POMC), Hormonen, die eine Anorexie verstärken, die physische Aktivität steigern und Amenorrhoe hervorrufen können, ist bei AN gesteigert (Stoving et al., 1999). Bei den Patientinnen liegt ein hypothalamischer-hypophysärer Hypogonadismus mit folgender Infertilität vor. Durch eine unzureichende und dysrhythmische Sekretion des Gonadotropin-releasing-Hormons (GnRH) kommt es zu einem erniedrigten Serumspiegel der Gonadotropine und Ovarialhormone (Marshall und Kelch, 1979; Ploog und Pirke, 1987). Die Resistenz gegenüber Wachstumshormon (GH) mit einer erniedrigten Produktion von Insulin-like growth Faktor I (IGF-1) und einer erhöhten Sekretion von GH reflektiert die Mangelernährung (Stoving et al., 1999). Der Blutzuckerspiegel, wie auch die Insulinkonzentration im Serum ist erniedrigt (Hasegawa K, 2001). Die Sekretion des Cortisols ist erhöht (Boyar et al., 1977). Ein

konstanter Befund einer AN ist das sogenannte „low-T₃-Syndrom“ mit erniedrigtem Trijodthyronin (T₃), normalem oder subnormalem Thyroxin (T₄) und einem normalen basalen Thyreotropinspiegel (TSH) im Serum (Kiyohora et al., 1989; Bannai et al., 1988).

1.2.4. Therapiekonzepte bei Eßstörungen

Die zwei obersten Ziele bei der Behandlung einer Eßstörung sind zum einen die Normalisierung des Körpergewichts - angestrebt wird als „Zielgewicht“ ein BMI oberhalb der 10. Altersperzentile. Ein vermutlich optimaler Bereich liegt sogar an der 25. Altersperzentile (Hebebrand et al., 1996) - zum anderen der Aufbau eines normalen Eßverhaltens. Um auf lange Sicht die Erkrankung zu heilen sollten ursächliche psychopathologische Faktoren aufgedeckt und psychotherapeutisch behandelt werden (APA, 2000; Steinhausen et al., 2000).

Bei der Therapie muß versucht werden, auf individuelle Unterschiede der einzelnen Personen einzugehen. Ein Aspekt ist dabei der Wiedereintritt der Menstruation. Andere Aspekte die berücksichtigt werden sollten sind u.a. das prämorbid Gewicht, Aussehen, die Fettverteilung, der Krankheitsverlauf, gewichtsabhängige, hormonelle Veränderungen und der Widerstand der Patientin. Dabei muß entschieden werden welche Behandlungsform, von ambulant bis stationär, für die jeweilige Patientin am zielführendsten ist (APA, 2000). Im folgenden wird auf das tagklinische Behandlungskonzept des Therapiezentrum für Eßstörungen (TCE) des Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München eingegangen.

Therapeutisches Konzept des Therapiezentrums für Eßstörungen (TCE):

Die Patientinnen beginnen die Behandlung ihrer Eßstörung als Gruppe zu 24 Teilnehmern an einem feststehendem Termin. Nacheinander werden die folgenden vier Phasen der Therapie durchlaufen (siehe S. 29; **Tabelle 1**).

- I Motivationsphase (Dauer: 6 Wochen)
- II Tagklinische Phase (Dauer: 16 Wochen)
- III Ambulante Phase (Dauer: 16 Wochen)
- IV Selbsthilfe Phase (Dauer: 24 Wochen)

In der Motivationsphase finden in sechs aufeinanderfolgenden Wochen jeweils einmal wöchentlich Gruppentreffen der Patientinnen statt. Diese Treffen dienen dem Aufbau einer Arbeitsbeziehung, der Motivationsprüfung und dem Motivationsaufbau. Die Erwartungen der Patientinnen an die Therapie werden geklärt und es werden Informationen über die Krankheit vermittelt. Am Ende der Motivationsphase müssen alle Patienten einen Vertrag unterschreiben und somit ihre Bereitschaft zur Behandlung ihrer Erkrankung bekunden.

Die eigentliche Therapie der Eßstörungen beginnt mit dem Eintritt in die tagklinischen Phase. In dieser Phase soll eine Verhaltensmodifikation erreicht werden. Symptome und Verhalten der einzelnen Patientinnen werden analysiert und Therapieziele erarbeitet. Dazu werden Gesprächstherapie, kreative Therapie, Körperwahrnehmungstherapie und Entspannungstraining eingesetzt. Ein gezieltes Ernährungsprogramm erleichtert den Patienten die Ernährungsumstellung. Die Patienten werden aufgefordert, ihre Verhaltensweisen zu dokumentieren. Die soziale Kompetenz wird gefördert, mitunter durch therapeutische Wohngruppen.

Intrafamiliäre Konflikte werden versucht mit Familiengruppenveranstaltungen zu lösen.

Die ambulante Phase dient der Stabilisierung, Generalisierung und dem Transfer von Veränderungen. Sie dient als Prophylaxe von Verschlechterungen. In dieser Phase findet einmal wöchentlich eine Gesprächsgruppe statt.

In der Selbsthilfephase übernehmen die Therapeuten nur noch beratende Funktion. Die Gruppentreffen finden wie in der ambulanten Phase einmal pro Woche statt und helfen den Patientinnen ein eigenverantwortliches, therapeutisches Arbeiten aufzubauen. Die Patientinnen sollen ihre Beziehungsfähigkeit vertiefen und erweitern und sich von der Therapie lösen.

Den Patienten des TCE ist es nicht erlaubt zu rauchen. Sport (2x¹/₂ h Schwimmen pro Woche) ist erst nach einer Therapiedauer von einem Monat und bei einem BMI von mindestens 18 kg/m² erlaubt.

1.2.5. Krankheitsverlauf und Prognose

EBstörungen können sehr unterschiedlich verlaufen. Es gibt vollständige Remissionen aber auch chronisch-rezidivierende und chronisch-persistierende Varianten bis hin zu Todesfällen. Analysen diverser Studien ergaben, daß eine langfristige Gewichtsnormalisierung bei circa 60 Prozent der Patienten eintritt. Eine regelmäßige Menstruation erreichen im Verlauf 55 Prozent der ehemals kranken Frauen. Das Essverhalten normalisiert sich hingegen bei nur 44 Prozent der

Patienten. Von einer Heilung läßt sich nur in 45 Prozent der Fälle sprechen. Eine partielle Besserung zeigt sich bei circa 33 Prozent der Klientel, bei 20 Prozent kommt es zu einem chronifizierten Krankheitsverlauf. Mit Mortalitätsraten, die bis zu 21 Prozent angegeben werden, ist die Eßstörung die am häufigsten letal endende psychiatrische Erkrankung bei Jugendlichen (Steinhausen et al., 2000).

Für den Verlauf der Erkrankung spielen verschiedene Faktoren eine Rolle. Ungünstig auf die Prognose wirkt sich ein stark erniedrigtes Aufnahmegewicht im Akutstadium der Erkrankung, wiederholte fehlgeschlagene Therapieversuche, das Vorkommen von Erbrechen und eine familiäre Konfliktsituation aus (Hebebrand et al., 1997b; APA, 2000). Bei Patientinnen, deren Aufnahme-BMI einen kritischen Schwellenwert von 13 kg/m² unterschritt, bestand eine deutlich schlechtere Prognose (Hebebrand et al., 1997b).

1.3. Leptin und Anorexia nervosa

Das „gezügelte“ Eßverhalten bei AN führt zu einer eingeschränkten Nahrungsaufnahme und einem verminderten Körpergewicht, was mit einer erniedrigten Leptinsekretion einhergeht. Bei einem erniedrigten Leptinspiegel ist das Risiko eines nachfolgenden Gewichtsanstiegs erhöht (Ravussin et al., 1997). Durch „gezügelter“ Eßverhalten kann Amenorrhoe hervorgerufen werden, die definitionsgemäß ein Bestandteil der AN sind (Schweiger et al., 1992). Diese Beobachtung könnte in Zusammenhang mit einer Hypoleptinämie stehen (von Prittwitz et al., 1997).

In diversen Studien wurde der Zusammenhang zwischen Eßstörung, Gewichtsregulation und Leptin untersucht (Monteleone et al., 2002; Hebebrand et al., 1995; Grinspoon et al., 1996; Eckert et al., 1997; Balligand et al., 1998; Köpp et al., 1997). Die Serumleptinspiegel der Patientinnen mit AN lagen im akuten Stadium der Erkrankung unterhalb des Referenzbereichs, der von alters- und/oder gewichtsgematchten weiblichen Kontrollen gebildet wurde (Hebebrand et al., 1995; 1997a; Grinspoon et al., 1996; Eckert et al., 1997). Während der therapieinduzierten Gewichtszunahme kam es zunächst zu einem langsamen, später stetigen Anstieg der Leptinspiegel. Nachdem das „Zielgewicht“ erreicht war, lagen die Leptinspiegel bei den meisten Patientinnen deutlich oberhalb des Referenzbereichs (Hebebrand et al., 1997a). Balligand et al. (1998) zeigten, daß die zirkadiane Rhythmik der Sekretion des Hormons bei Patientinnen im reduzierten Ernährungszustand komplett aufgehoben war. Eine kurzzeitige (dreitägige) Erhöhung der Kalorienzufuhr reichte nicht aus um die zirkadiane Rhythmik wiederkehren zu lassen.

Die stark erniedrigten Leptinspiegel im akuten Stadium der AN lassen sich gut durch die verminderte Nahrungsaufnahme und den Verlust der Fettmasse erklären. Dieser Zustand von kaum meßbaren Leptinspiegeln und extremer Einschränkung der Energiezufuhr erscheint paradox, wenn man sich vergegenwärtigt, daß beim Menschen aufgrund von Mutationen im Leptin- und Leptinrezeptorgen eine ausgeprägte Hyperphagie besteht. Zu diskutieren ist einerseits die kognitive bzw. psychische Übersteuerung des „Hungersignals“, andererseits könnte beispielsweise durch eine Hochregulation der Leptinrezeptordichte die Auswirkung der Leptindefizienz zumindest partiell abgefangen sein. Der steile Anstieg des

Leptinspiegels nach Therapiebeginn könnte eine physiologische Gegenregulation bedeuten (Hebebrand et al., 1999). Mantzoros et al. (1997) stellten indirekt dieselbe These auf. Bei der Untersuchung des Leptinspiegels im Liquor von gewichtsstabilisierten, aber weiterhin untergewichtigen, Patientinnen zeigte sich, daß deren Leptinspiegel denjenigen von normalgewichtigen Kontrollen entsprachen. Sie nahmen daraufhin an, daß ein erhöhter Leptinspiegel einer weiteren Gewichtszunahme entgegenwirken kann. Bei Patientinnen, bei denen die Energiezufuhr im Akutstadium ihrer Erkrankung erniedrigt war, zeigte sich, selbst unter Berücksichtigung der reduzierten Körperoberfläche, nach kurzfristiger Normalisierung des Gewichts ein überdurchschnittlich hoher Energiebedarf im Vergleich zu Kontrollprobandinnen (Kaye et al., 1986). Leptin könnte in dieser physiologischen Gegenregulation eine Rolle spielen.

2. Zielsetzung der Studie

Die Serumleptinspiegel sind bei untergewichtigen Personen extrem niedrig. Zum einen liegt die Ursache in dem reduzierten Fettanteil, zum anderen in der erniedrigten Energiezufuhr. Vor allem bei Anorexia nervosa zeigten sich im Akutstadium Leptinspiegel unterhalb derer von BMI-gematchten weiblichen Kontrollen (Hebebrand et al., 1995; 1997a; Grinspoon et al., 1996; Eckert et al., 1997). Während der Gewichtszunahme unter Therapie traten teilweise Leptinpeaks auf, die jedoch weit über dem Referenzbereich der Kontrollgruppe lagen (Hebebrand et al., 1999). Ein hoher Leptinspiegel im Serum bewirkt u.a. einen erhöhten Grundumsatz und Energieverbrauch (Halaas et al., 1995). Hebebrand et al. (1999) und Mantzoros et al. (1997) stellten die Hypothese auf, daß ein steiler Leptinanstieg im Sinne einer physiologischen Gegenregulation einer weiteren Gewichtszunahme entgegenwirken könnte. Auf der anderen Seite könnten zu geringe Anstiege des Leptinspiegels während einer Therapie eine zu geringe Energiezufuhr und ebenfalls eine Gewichtsstagnation signalisieren. Durch Monitoring des Leptinverlaufs im Serum unter Therapie und Regulation der Energiezufuhr, soll der Leptinanstieg innerhalb eines bestimmten Referenzbereichs gehalten werden. Es soll gezeigt werden, ob so eine schnellere Gewichtszunahme hervorgerufen werden kann.

Hypothese: Im Vergleich zur konventionellen Therapie einer Anorexia nervosa, kann man, durch gezieltes Vermeiden von Leptinpeaks und zu schwachen Leptinanstiegen im Serum, durch Regulation der Energiezufuhr, die Gewichtszunahme verbessern.

3. Methoden

3.1. Studiendesign

Die Studie gliederte sich in 2 aufeinanderfolgende Teile:

Die Probanden des ersten Teils nahmen an einem konventionellen Programm zur Gewichtszunahme teil mit einem Gewichtszuwachs von 500-1000g pro Woche. Die Messungen von Leptin, BMI und Körperfettanteil fanden im Abstand von vier Wochen über einen Zeitraum von drei Monaten statt. Die Werte der ersten beiden Messungen wurden zur Erstellung eines Referenzbereiches für Leptinanstiege in Abhängigkeit zu BMIanstiegen herangezogen. Dieser Referenzbereich war richtungsweisend für Interventionen in der Kalorienzufuhr bei Therapie der Probanden des zweiten Teils.

Die Probanden dieses Teils dienten weiterhin als Kontrollgruppe für den Gewichtszuwachs während des Beobachtungszeitraums, der hier den Therapieerfolg darstellt.

Die Probanden des zweiten Teils, der Interventionsgruppe, nahmen am selben konventionelle Programm zur Gewichtszunahme teil wie die Probanden der Kontrollgruppe. Allerdings wurde hier die Kalorienzufuhr individuell verändert falls sich während der Therapie bei einem Probanden Werte zeigten die außerhalb des durch Messungen im ersten Teil definierten Referenzbereichs lagen. Die Kontrollen von Serumleptin, BMI und Körperfettanteil wurden hier in 14tägigen

Abständen über einen Zeitraum von drei Monaten durchgeführt und gegebenenfalls wurde innerhalb einer Woche nach der jeweiligen Messung interveniert. Durch Verringerung beziehungsweise Erhöhung der Kalorienzufuhr sollten überproportionale Leptinanstiege beziehungsweise –abfälle während der Gewichtszunahme verhindert werden.

Die Probandinnen beider Gruppen befanden sich alle zum Zeitpunkt der Messungen in der Tagklinischen Phase nach einer Behandlungsdauer von 3-4 Wochen. In **Tabelle 1** werden die Zeitpunkte der einzelnen Messungen für Teil 1 und Teil 2 innerhalb des Therapiekonzepts des TCE dargestellt.

	Phase								
	I Motivations- Phase	II Tagklinische Phase						III Ambulante Phase	IV Selbsthilfe Phase
Therapiewoche	0	4	8	10	12	14	16	32	56
Anzahl der Untersuchungen									
Teil 1	-	1	2		3		4	-	-
Teil 2		1	2	2 ^{1/2}	3	3 ^{1/2}	4		

Tabelle 1: Das Vier-Phasen-Modell des TCE. Es sind die Therapiewochen bis zum Abschluß der jeweiligen Phase und die Zeitpunkte der Untersuchungen für Teil 1 und Teil 2 der Studie dargestellt. Die zusätzlichen Messungen bei Teil 2 sind mit 2^{1/2} bzw. 3^{1/2} dargestellt.

Für die sechswöchige Motivationsphase sind null Therapiewochen angegeben, da die Behandlung der Eßstörung erst mit der Tagklinischen Phase begann.

3.1.1. Referenzbereich

Zur Erstellung des Referenzbereiches des Leptinanstiegs in Abhängigkeit zur Veränderung des BMI (= Anstiegswinkel δ) bei Gewichtszunahme wurden nur die ersten beiden Messungen der Probandinnen des ersten Teils herangezogen. Der Anstieg des logarithmierten Leptins in Abhängigkeit vom BMI wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{\ln\text{Leptin Messung 2} - \ln\text{Leptin Messung 1}}{\text{BMI Messung 2} - \text{BMI Messung 1}}$$

Die Erstellung des Referenzbereiches bildete die Grundlage für die Interventionen der Kalorienzufuhr der Probanden des zweiten Teils. Die Interventionskriterien waren erfüllt, wenn der, nach obiger Formel berechnete, Leptinanstieg/BMIanstieg eines Probanden der Interventionsgruppe gleich oder oberhalb der 75. oder gleich oder unterhalb der 25. Perzentile des Referenzbereiches lag (**Tabelle 5**).

3.1.2. Interventionen

Im ersten Monat der Studie nahmen die Patientinnen der Interventionsgruppe an der konventionellen Therapie teil. Nach der zweiten Messung und jeder weiteren wurde jeweils geprüft, ob die Interventionskriterien erfüllt waren. Falls diese zutrafen wurde bei den entsprechenden Probanden die Kalorienzufuhr verändert. Bei einem Leptinanstieg/BMIanstieg gleich oder oberhalb der 75. Perzentile wurde die Kalorienzufuhr um 250 kcal pro Tag erniedrigt. Bei einem Leptinanstieg/BMIanstieg gleich oder unterhalb der 25. Perzentile wurde die

Kalorienzufuhr um 250 kcal erhöht. Zur exakten Verlaufsbeurteilung wurden bei diesen Patientinnen nach zwei Wochen Leptinwert und BMI bestimmt und gegebenenfalls erneut interveniert. Leptin wurde innerhalb von fünf Tagen nach Entnahme bestimmt und nach spätestens 6 Tagen wurde gegebenenfalls die Kalorienzufuhr reduziert oder erhöht.

3.1.3. Therapieerfolg

Im Vergleich des Gewichtszuwachses beider Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum sollte gezeigt werden ob man durch Regulation des Serumleptinspiegels durch Interventionen in der Kalorienzufuhr eine Therapieverbesserung erzielt. Zur Berechnung des Unterschieds im Therapieerfolg beider Gruppen wurde für jede Patientin der Kontroll- und Interventionsgruppe, auf die die Interventionskriterien zutrafen, der relative BMI-Zuwachs der Messungen 1-4 (M_{1-4}) im Abstand von vier Wochen berechnet und summiert:

$$((\text{BMI } M_2 - M_1) + (\text{BMI } M_3 - M_1) + (\text{BMI } M_4 - M_1))$$

Anschließend wurden die Werte beider Gruppen verglichen.

3.2. Probandenauswahl

Die Probanden, die sich jeweils schriftlich für die Blutentnahmen und die Untersuchungen einverstanden erklärten, stammen aus dem Therapiezentrum für Essstörungen (TCE) des Max-Planck-Institutes für Psychiatrie in München. Alle Probanden befanden sich zum Zeitpunkt der Studie in Therapie einer Anorexia

nervosa (AN) oder einer nicht näher bezeichneten Eßstörung (EDNOS). Die Diagnose der Erkrankung wird nach dem „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM IV) von den Ärzten des TCE gestellt. Ziel der Therapie im TCE ist zum einen die Heilung der psychogenen Eßstörung, zum anderen die Normalisierung des Körpergewichts mit einem BMI von 20-25 kg/m².

3.2.1. Gruppeneinteilung

Insgesamt nahmen an unserer Studie 20 Freiwillige teil, die sich zum Zeitpunkt des Studienbeginns bereits in 3-4wöchiger tagklinischer Behandlung befanden:

Kontrollgruppe (Teil 1): 11 Frauen: 9 Patientinnen mit einer DSM IV Diagnose für AN (3 Patientinnen mit restriktivem Typus; 6 Patientinnen mit binge/purging Typus) und 2 Patientinnen mit einer EDNOS nach DSM IV im Alter von 17-25 Jahren und einem BMI von 14,6-19,1 kg/m².

Interventionsgruppe (Teil 2): 9 Frauen: 6 Patientinnen mit einer DSM IV Diagnose für AN (5 Patientinnen mit restriktivem Typus; 1 Patientin mit binge/purging Typus) und 3 Patientinnen mit einer EDNOS nach DSM IV im Alter von 17-28 Jahren, einem BMI von 14,9-18,7 kg/m².

Alle Probandinnen waren im Tanner Stadium 5 und wurden zum Zeitpunkt der Studie mit Östrogenpräparaten behandelt.

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der Patientinnen mit einer Eßstörung vor Behandlungsbeginn in der tagklinischen Phase war 24 Monate (Minimum (Min.) 3 Monate; Maximum (Max.) 84 Monate).

Die Patientinnen erhielten während der Therapie zwischen 1800 und 2950 Kilokalorien (kcal) pro Tag. Die Ernährung bestand aus 5 Mahlzeiten pro Tag (Frühstück, Mittag-, Abendessen und zwei Zwischenmahlzeiten). Für jede Patientin wurde wöchentlich die Höhe der täglichen Kalorienzufuhr durch eine Diätassistentin festgelegt. Dabei war die Gewichtszunahme der jeweils vorausgegangenen Woche ausschlaggebend. Bei einer Gewichtszunahme unter 500g pro Woche wurde die Kalorienzufuhr erhöht.

3.2.2. Datenerhebung

Zu Beginn der Untersuchungen wurden Alter, gynäkologische Anamnese, sowie Vorerkrankungen und Medikation erfragt und dokumentiert. Desweiteren wurde einmalig die Körpergröße gemessen und ein EKG geschrieben.

Bei jeder Untersuchung wurde Blut zur Leptinbestimmung abgenommen. Das Gewicht wurde mittels Tanita-Waage und der Gesamtkörperfettanteil mittels Near-Infrarot-Spektroskopie (Futrex 5000/XL) bestimmt. Die Messung des

Körperfettanteils (FM%) erfolgte stets gleichzeitig am Oberarm der dominanten Seite.

3.2.3. Ausschlußkriterien

Probanden, die sich nicht an den Diätplan des TCE hielten, sowie Patienten, die nachgewiesenermaßen weiterhin an bulimischen Gewohnheiten festhielten und/oder Laxantien und/oder Diuretika verwendeten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

3.2.4. Probengewinnung und Probenaufbereitung

Die Untersuchungen und die Blutentnahmen fanden jeweils morgens zwischen 7.30 und 8.30 Uhr statt. Die Probanden hatten sich am Vortag normal belastet und nach Therapieplan gegessen, zum Zeitpunkt der Untersuchungen waren die Probanden nüchtern und es bestanden keine körperlichen Beschwerden. Die Blutentnahme erfolgte durch Armvenenpunktion. Das zur Leptinbestimmung gewonnene Blut wurde bei 10000 Umdrehungen pro Minute 10 Minuten zentrifugiert, dann abesert und bei -80 °C eingefroren. Erst jeweils kurz vor der Bestimmung, die höchstens eine Woche nach der Blutentnahme erfolgte, wurden die Proben wieder aufgetaut. Die Leptinbestimmungen wurden als Doppelbestimmung in einem endokrinologischen Labor durchgeführt.

3.3. Bestimmungsmethode des Leptins

In dieser Studie wurde die Leptin-Serumkonzentration mittels einem kompetitiven Radioimmunoassay der Firma MEDIAGNOST, ermittelt (Human-Leptin-RIA-Sensitive). Die zu bestimmenden Serumproben wurden zunächst entsprechend dem BMI der Patientinnen mit dem Assay-Puffer verdünnt. Zur Bestimmung der Leptin-Serumkonzentration konkurrierte Leptin aus menschlichem Serum bzw. Leptin aus den acht vorgegebenen Standards (Konzentrationen von 0 bis 16 ng/ml) mit J_{125} -markiertem Leptin um die Antigenbindungsstelle an Kaninchen IgG. Eine hohe Konzentration von Leptin in der Probe führte zu einer verringerten Bindung von J_{125} -markiertem Leptin an den Antikörper. Nach einer Inkubationszeit von 8 bis 15 Stunden bei Raumtemperatur wurde als zweiter Antikörper Anti-Kaninchen-Immunglobulin und Präzipitations Reagenz zugegeben. Dann erneute Inkubation für eine Stunde bei 2-4°C (**Tabelle 3**). Nach Reaktionsende wurden die Proben bei 3000 Umdrehungen pro Minute für 20 Minuten zentrifugiert, im Anschluß der nicht gebundene Tracerteil durch Dekantieren beseitigt und die im Röhrchen verbleibende Radioaktivität in einem Gamma-Counter gemessen. Bei der Auswertung wurde die mittlere Impulsrate der Proben 3 und 4, welche das nicht spezifisch bindende Kaninchenimmunglobulin enthielten, von der mittleren Impulsrate eines jeden Teströhrchens subtrahiert. Dieser Wert wurde daraufhin auf die mittlere Impulsrate des Nullstandards bezogen und in Prozent ausgedrückt. Anhand semilogarithmischer Darstellung wurde eine Standardkurve erstellt mit den Leptinkonzentrationen auf der Abszisse (logarithmisch) und den errechneten

Prozentwerten auf der Ordinate (linear). Der Leptingehalt der Proben konnte direkt abgelesen werden.

#	Röhrchen	Puffer	Proben	1. Antikörper: Nicht spezifischer Kaninchen Antikörper	Anti- human Leptin- Kaninchen IgG	Tracer: ¹²⁵ J- Leptin	2. Antikörper: Anti- Kaninchen Ig und Präzipitations Reagenz
1,2	Total counts	-	-	-	-	100	-
3,4	Keine spezifische Bindung	100	-	100	-	100	500
5,6	Null Standard	-	100	-	100	100	500
7- 20	Standards 0; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16 ng/ml Leptin	-	100	-	100	100	500
21, 22	High Control 20,1 ng/ml Leptin	-	100	-	100	100	500
23, 24	Low Control 7,3 ng/ml Leptin	-	100	-	100	100	500
25, 26	Probe1	-	100	-	100	100	500
27, 28	Probe2	-	100	-	100	100	500
Etc							

(Volumenangabe in μl)

Tabelle 2: Inkubationsschema des Human-Leptin-RIA-sensitive- (MEDIAGNOST)

Die halbmaximale Bindungskapazität (50% B/B₀) lag bei 1,8 ng/ml. Die Sensitivität für ungelöste Proben lag bei 0,04 ng/ml. Intra- und Interassay Variationskoeffizienten werden mit 5 beziehungsweise 7,6 % angegeben.

Der Referenzbereich der Leptinkonzentrationen wurde der von Blum et al. (1997a) erstellten Tabelle entnommen. Die Darstellung der Konzentrationen erfolgte jeweils für die 5., 95. und 50. Perzentile für Frauen im Tannerstadium 5 (**Abbildung 2**). Die Daten wurden durch große Reihenuntersuchung mit gesunden Probanden erhoben. Die Leptinspiegel wurden in Abhängigkeit von BMI, Geschlecht und Pubertätsstadium dargestellt.

3.4. Statistische Auswertung

Die Daten wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung (Std.-Abw.) dargestellt. Zusammenhänge (Korrelationen) wurden als Pearsons-Produkt-Moment-Korrelationkoeffizienten (r) aufgezeigt. Die Daten wurden zuvor auf Normalverteilung mittels Lilliefors-Test getestet. Das Signifikanzniveau wurde bei einem p -Wert $\leq 0,05$ festgelegt.

Der Vergleich des Therapiererfolges beider Gruppen erfolgte mit dem Mann-Whitney-Test.

Die Berechnungen wurden alle mit dem Programm SPSS Version 10.0 durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Therapieverläufe aller Probandinnen

Bei beiden Gruppen wurden, über 3 Monate hinweg, in jeweils vierwöchigem Abstand, Leptin, Gewicht, BMI und der Körperfettanteil gemessen (**Tabelle 3**). Zwei der 11 Patientinnen der Kontrollgruppe nahmen nur an Messung 1 und 2 teil. Die Messungen dieser Patientinnen wurden in **Tabelle 3** und **Abbildung 2** mitdargestellt, in die Korrelationen zwischen Leptin und BMI beziehungsweise Körperfettgehalt miteinbezogen, und zur Bestimmung der Interventionskriterien herangezogen. Die Patienten nahmen im Durchschnitt 6,8 kg an Gewicht zu. Bei allen Patientinnen kam es neben dem therapieinduzierten BMIanstieg auch zum Anstieg von Körperfettanteil und Leptin.

	Messung 1	Messung 2	Messung 3	Messung 4
Leptin ng/ml	2,7 ± 1,7	5,3 ± 3,4	7,9 ± 4,8	8,3 ± 3,9
Gewicht kg	48,0 ± 5,8	50,9 ± 6,1	52,6 ± 6,5	54,3 ± 6,3
BMI kg/m²	16,9 ± 1,6	17,9 ± 1,6	18,6 ± 1,7	19,2 ± 1,5
Körperfettanteil %	18,8 ± 4,4	20,6 ± 3,4	22,1 ± 3,2	23,4 ± 3,4

Tabelle 3: Verlauf aller Patientinnen über den Beobachtungszeitraum von drei Monaten. Die einzelnen Messungen fanden im Abstand von einem Monat statt. Es sind die Mittelwerte ± Standardabweichung (Std.-Abw.) angegeben.

Am Ende der stationären Phase hatten 6 Patientinnen ihr errechnetes Zielgewicht erreicht oder lagen darüber. Die anderen 12 Patientinnen lagen mit durchschnittlich $4,89 \text{ kg} \pm 2,34 \text{ kg}$ (Std.-Abw.) darunter.

Der Anteil der Fettmasse am Gewichtszuwachs über die drei Monate betrug 54,8 %.

4.1.1. Serumleptinspiegel und BMI

Es wurde die Beziehung zwischen Leptinspiegel und BMI bei Patienten mit AN bei Aufnahme in die tagklinische Phase und während der therapieinduzierten Gewichtszunahme untersucht. Zum Zeitpunkt der ersten Messung lagen alle Leptinspiegel der 20 Patientinnen zwischen 0,6 und 7,7 ng/ml. In **Abbildung 2** sind die Leptinspiegel der ersten Messung der Patientinnen dargestellt. 6 Patientinnen lagen mit ihren Leptinwerten unterhalb der 5. Perzentile, die restlichen 14 Patientinnen lagen mit ihren Leptinspiegeln innerhalb des Normbereichs der BMIgematchten, weiblichen Kontrollen im Tanner Stadium 5 (Blum et al., 1997a).

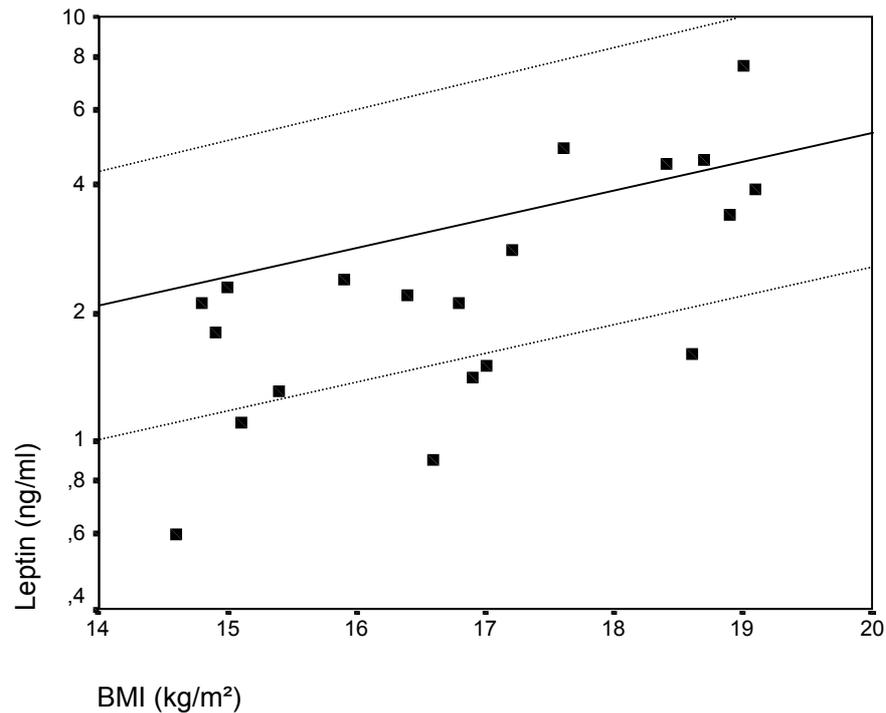


Abbildung 2: Serumleptinspiegel (Quadrate) von 20 Patientinnen mit AN bzw. EDNOS zum Zeitpunkt der ersten Messung. Der Referenzbereich der Leptinspiegel BMI-gematchter weiblicher Kontrollen (Tannerstadium 5) ist markiert für die 5., 95. (gestrichelte Linien) und 50. Perzentile (durchgezogene Linie).

Die Berechnung der Korrelation des Leptinspiegels und BMI erfolgte mit logarithmierten Leptinwerten ($\ln\text{Leptin}$). Die Korrelation zwischen $\ln\text{Leptin}$ und BMI der ersten Messung war signifikant ($r = 0,7$; $p = 0,001$) (**Abbildung 3**).

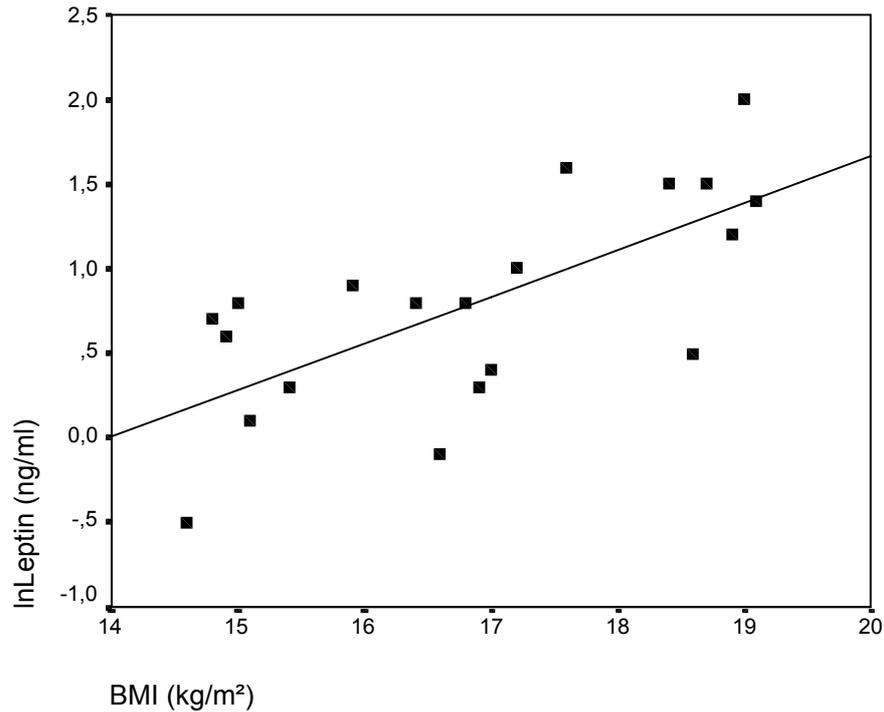


Abbildung 3: Korrelation des logarithmierten Leptins mit dem BMI zum Zeitpunkt der ersten Messung der 20 Patientinnen ($r = 0,7$; $p < 0,01$). Die Linie stellt die lineare Regression zwischen lnLeptin und dem BMI dar.

4.1.2. Serumleptinspiegel und Körperfettanteil

Auch die Berechnung der Korrelation zwischen Leptin und dem Körperfettanteil wurden mit logarithmiertem Leptin durchgeführt. LnLeptin und der Körperfettanteil der ersten Messung korrelierten signifikant ($r = 0,6$; $p = 0,003$) (**Abbildung 4**).

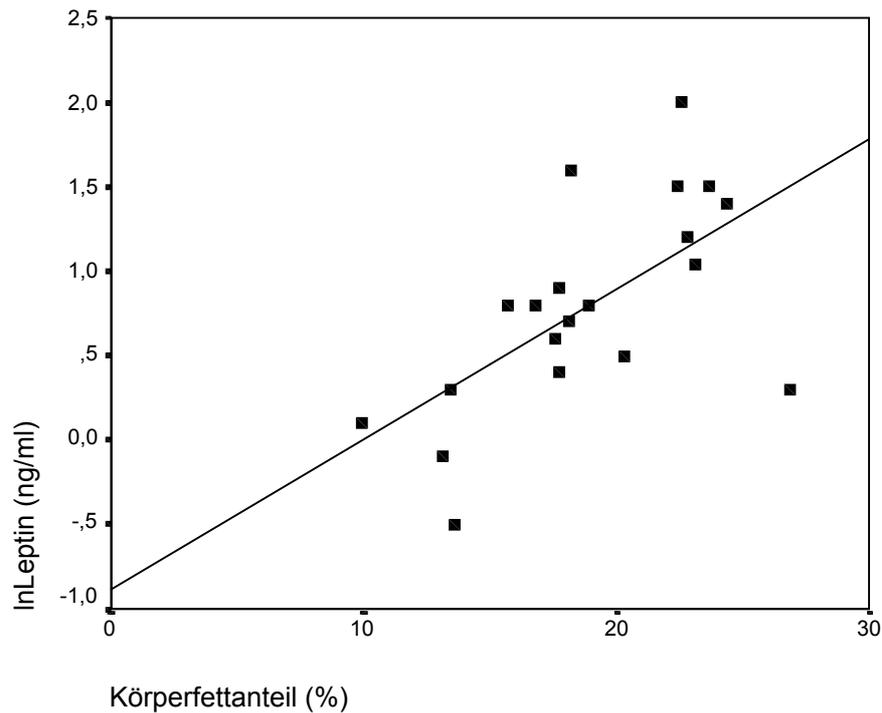


Abbildung 4: Korrelation des logarithmierten Leptins mit dem Körperfettanteil zum Zeitpunkt der ersten Messung der 20 Patientinnen ($r = 0,6$; $p < 0,01$). Die Linie stellt die lineare Regression zwischen lnLeptin und dem Körperfettanteil dar.

4.2. Verlaufsbeobachtung der Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus 11 Patientinnen. An zwei dieser Patientinnen wurden nur Messung 1 und 2 durchgeführt. Die Daten dieser Patientinnen wurden nicht zur Verlaufsbeobachtung herangezogen, jedoch zur Bestimmung der Interventionskriterien. Durchschnittlich nahmen die Probanden 6,8 kg während der 3 Monate zu. In **Tabelle 4** ist die Veränderung des Gewichts, Leptins und des Körperfettanteils aller Patientinnen der Kontrollgruppe während des dreimonatigen Beobachtungszeitraums dargestellt.

	Messung 1	Messung 2	Messung 3	Messung 4
Leptin ng/ml	3,2 ± 2,2	6,5 ± 4,6	9,6 ± 5,6	9,0 ± 4,5
Gewicht kg	48,9 ± 6,6	51,4 ± 6,8	53,8 ± 7,5	55,7 ± 7,4
BMI kg/m ²	17,0 ± 1,7	17,9 ± 1,6	18,9 ± 1,9	19,4 ± 1,7
Körperfettanteil %	20,3 ± 4,3	21,6 ± 2,1	22,9 ± 1,9	24,4 ± 1,9

Tabelle 4: Verlauf aller Patientinnen der Kontrollgruppe über den Beobachtungszeitraum von drei Monaten. Die Messungen fanden im Abstand von einem Monat statt. Es sind die Mittelwerte ± Standardabweichung (Std.-Abw.) angegeben.

Am Ende der stationären Phase erreichten 3 Patientinnen ihr Idealgewicht. Die anderen 6 lagen mit durchschnittlich 4,27 kg ± 2,33 (Std.-Abw.) darunter.

Der Anteil der Fettmasse am Gewichtszuwachs über die drei Monate betrug 53,9 %.

LnLeptin und BMI korrelierten nur zum Zeitpunkt der 2. und 4. Messung signifikant ($r = 0,7$, $p = 0,009$; bzw. $r = 0,7$, $p = 0,04$). Es gab zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation zwischen lnLeptin und dem Körperfettanteil oder der Kalorienzufuhr.

4.2.1. Bestimmung der Interventionskriterien

Die erste und zweite Messung von Leptin und BMI der 11 Probanden der Kontrollgruppe dienten der Festlegung der Interventionskriterien. Der Leptinanstieg/BMIanstieg wurde nach obiger Formel berechnet. In **Abbildung 5** wird graphisch die Verteilung der Häufigkeiten der Leptinanstiege in Abhängigkeit vom BMI dargestellt. In **Tabelle 5** erfolgt die Darstellung nach Perzentilen.

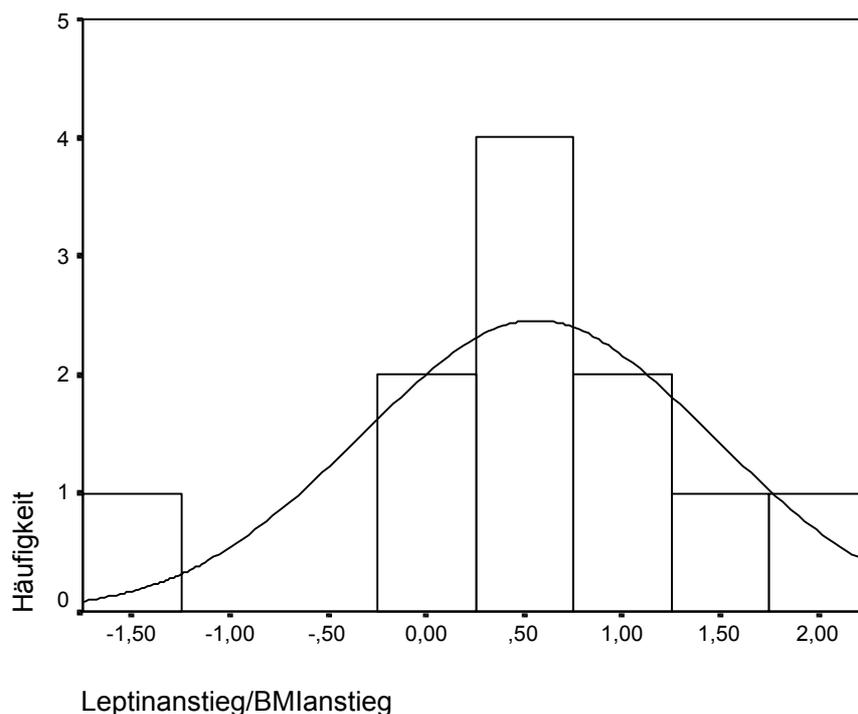


Abbildung 5: Leptinanstiege in Abhängigkeit vom BMI. Aus Serumleptin und BMI wurde nach obiger Formel der Leptinanstieg/BMIanstieg für die 11 Probanden aus der Kontrollgruppe berechnet. Der Wertebereich liegt zwischen Minimum $-1,53$ und Maximum $1,88$. Der Mittelwert liegt bei $0,56 \pm 0,89$ (Std.-Abw.), der Median bei $0,57$.

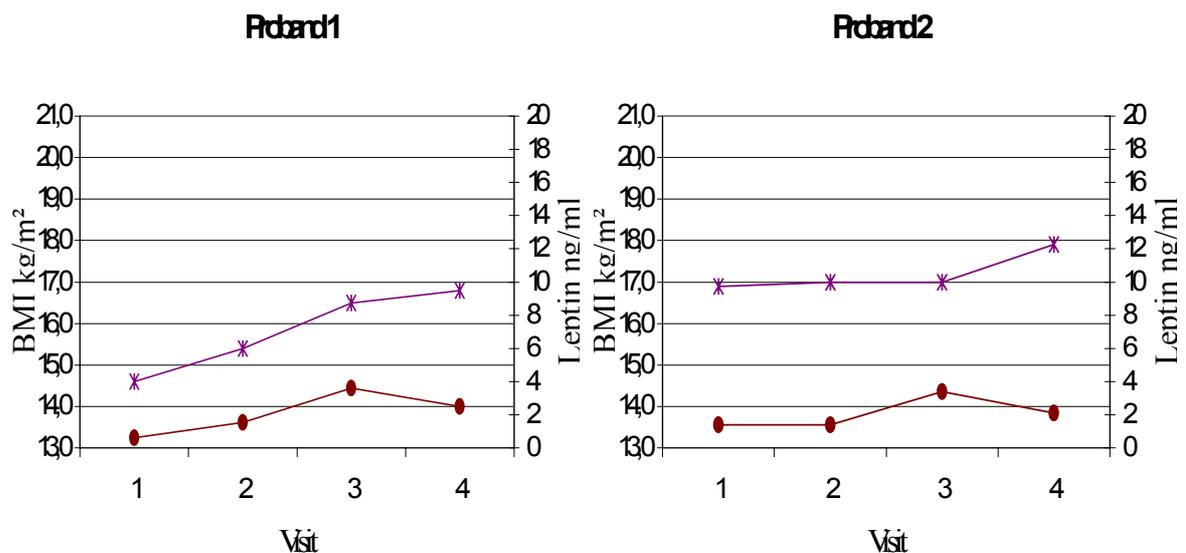
Perzentile	5	10	25	50	75	90	95
Anstiegs- winkel δ	-1,53	-1,23	0,15	0,57	1,19	1,8	

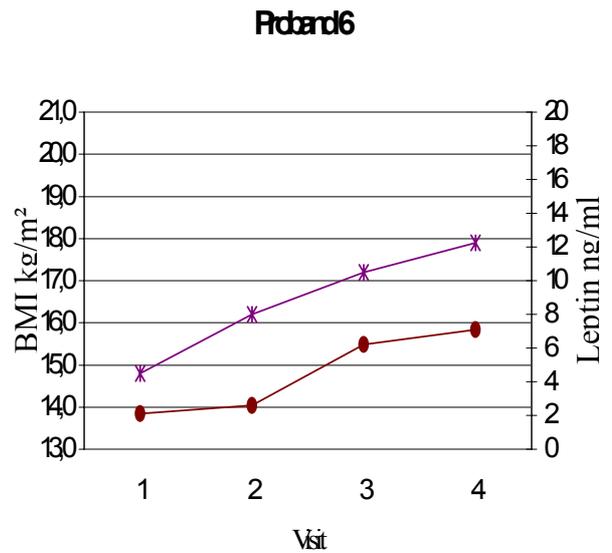
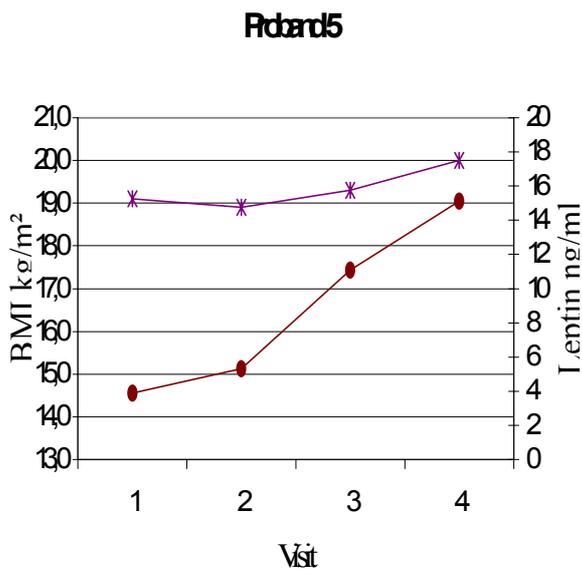
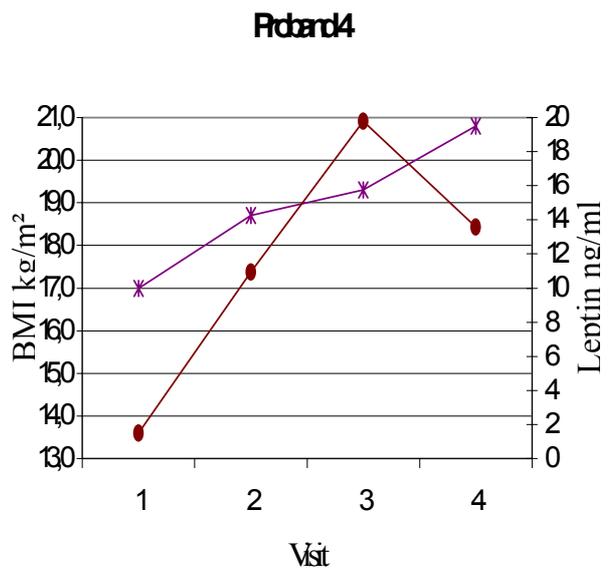
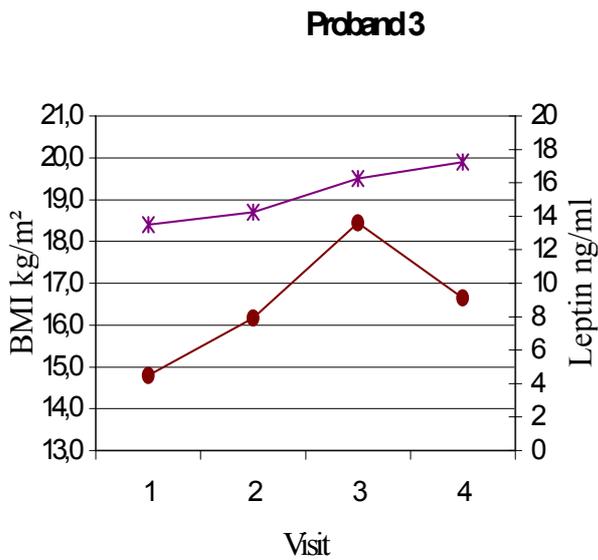
Tabelle 5: Perzentilen der Leptinanstiege/BMIanstiege (=Anstiegswinkel δ). Die Leptinanstiege/BMIanstiege wurden nach obiger Formel berechnet.

4.2.2. Verlaufsbeobachtung von Leptin und BMI

Im folgenden sind die Verläufe von Leptin und BMI der sechs Probandinnen der Kontrollgruppe, auf die die Interventionskriterien mindestens ein Mal zutrafen, graphisch dargestellt. Man erkennt, daß sich der BMI und das Leptin während der dreimonatigen Gewichtszunahme nicht parallel veränderten. Zwischen erster, zweiter und dritter Messung stiegen (ausgenommen das Leptin zwischen erster und

zweiter Messung der zweiten Probandin und der BMI zwischen erster und zweiter Messung der fünften Probandin) bei allen Probandinnen der BMI und Leptinspiegel an. Nach der dritten Messung beobachtete man bei vier der sechs dargestellten Verläufe, nachdem zum Zeitpunkt der dritten Messung die Höchstspiegel des Leptins gemessen wurden, Abfälle der Leptinwerte. Der BMI dagegen stieg weiter an. Bei Patientin 4 konnte ein sehr starker Anstieg und nach der dritten Messung ein starker Abfall des Serumleptins gemessen werden. Auch der BMI stieg bei dieser Patientin überdurchschnittlich an (siehe auch **Tabelle 6 - Tabelle 8**).





BMI: —*—

Leptin: —●—

Abbildung 6: Verläufe des Leptinspiegels und BMI der sechs Patientinnen der Kontrollgruppe, auf die die Interventionskriterien mindestens ein Mal zutrafen. Der Verlauf der Leptinspiegel und des BMI sind jeweils durch eine Kurve pro Diagramm dargestellt. Die Markierungen der Kurven zeigen die gemessenen Werte zu den vier Meßzeitpunkten (Visit 1-4).

4.2.3. Therapieverläufe

In folgenden Tabellen werden die Therapieverläufe der Probanden der Kontrollgruppe dargestellt, bei denen die Interventionskriterien während der vier Messungen mindestens ein Mal vorlagen. Der Anstiegswinkel δ ist der Leptinanstieg im Verhältnis zum BMIanstieg, berechnet nach obiger Formel. Zur Berechnung wird jeweils die vorherige Messung des Leptin und BMI miteinbezogen. \emptyset Kcal sind die Anzahl an Kalorien pro Tag, die die Probanden in diesem Monat durchschnittlich zu sich genommen haben. Die Kcal zum Zeitpunkt der Messung sind die Anzahl an Kalorien pro Tag, die die Patienten die letzte Woche vor der zweiten Messung zu sich genommen haben.

	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 5	Proband 6
Anstiegswinkel δ	1,19	0	1,88	1,25	-1,53	0,15
\emptyset Kcal	2200	2200	2200	2200	2200	2200
Kcal z. Zt. d. Messung	2200	2200	2200	2200	2200	2200

Tabelle 6: Intervall zwischen Messung 1 und 2.

	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 5	Proband 6
Anstiegswinkel δ	0,74	-	0,68	1,04	1,85	0,87
\emptyset Kcal	2200	2200	2200	2200	2200	2200
Kcal z. Zt. d. Messung	2200	2200	2200	2200	2200	2200

Tabelle 7: Intervall zwischen Messung 2 und 3. Bei Proband 2 konnte der Anstiegswinkel δ nicht bestimmt werden, da der BMIzuwachs 0 betrug.

	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 5	Proband 6
Anstiegswinkel δ	-1,22	-0,54	-1,00	-0,27	0,44	0,27
Ø Kcal	2200	2200	2200	2200	2200	2200
Kcal z. Zt. d. Messung	2200	2200	2200	2200	2200	2200

Tabelle 8: Intervall zwischen Messung 3 und 4.

Zwischen 1. und 2. Messung lagen bei allen Patientinnen Interventionskriterien vor (**Tabelle 6**). Bei Proband 1, 3 und 4 lag der Anstiegswinkel δ gleich oder oberhalb der 25. Perzentile. Proband 2, 5 und 6 hatten Anstiegswinkel δ gleich oder unterhalb der 25. Perzentile. Im Verlauf normalisierten sich die Anstiege, nur bei Proband 5, deren Leptinzuwachs im 1. Intervall im Verhältnis zum BMI-Anstieg unterhalb der 25. Perzentile lag, war der Anstiegswinkel δ zwischen 2. und 3. Messung oberhalb der Interventionsgrenze (**Tabelle 7**). Im letzten Intervall zwischen Messung 3 und 4 lagen die Anstiegswinkel der Probanden 1, 2, 3 und 4 unterhalb der 25. Perzentile, die der Probanden 5 und 6 im Normbereich (**Tabelle 8**).

4.3. Verlaufsbeobachtung der Interventionsgruppe

Die Interventionsgruppe bestand aus 9 Patientinnen. 6 der Patientinnen erfüllten die Kriterien für eine Intervention während der stationären Phase mindestens einmal. Der Gewichtszuwachs in dieser Gruppe betrug 6,9 kg in den drei Therapiemonaten. In **Tabelle 9** ist die Veränderung des Gewichts, Leptins und des Körperfettanteils aller Patientinnen der Kontrollgruppe während des dreimonatigen Beobachtungszeitraums dargestellt.

	Messung 1	Messung 2	Messung 3	Messung 4
Leptin ng/ml	2,2 ± 1,0	4,5 ± 1,6	6,2 ± 3,3	7,5 ± 3,4
Gewicht kg	46,0 ± 4,6	49,2 ± 5,2	51,4 ± 5,5	52,9 ± 4,9
BMI kg/m²	16,5 ± 1,5	17,6 ± 1,6	18,4 ± 1,5	18,9 ± 1,4
Körperfettanteil %	17,6 ± 4,2	19,5 ± 4,2	21,4 ± 4,2	22,4 ± 4,4

Tabelle 9: Verlauf aller Patientinnen der Interventionsgruppe. Die Messungen fanden im Abstand von einem Monat statt. Es sind die Mittelwerte ± Standardabweichung (Std.-Abw.) angegeben.

Am Ende der stationären Phase erreichten 3 Patientinnen ihr Idealgewicht. Die anderen 6 Patientinnen lagen mit durchschnittlich $5,7 \text{ kg} \pm 2,4$ (Std.-Abw.) darunter.

Der Anteil der Fettmasse am Gewichtszuwachs über die drei Monate betrug 54,4 %.

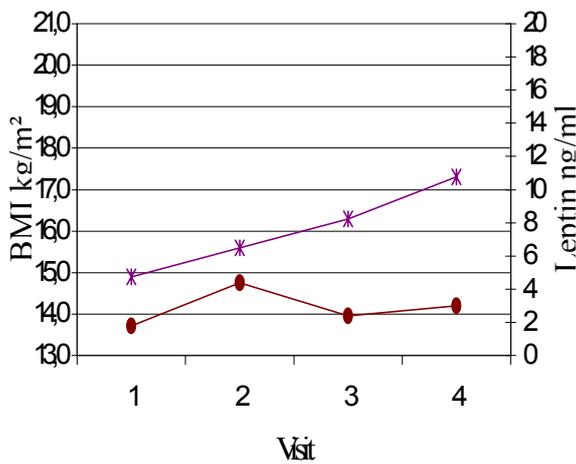
LnLeptin und BMI korrelierten nur zum Zeitpunkt der 4. Messung signifikant ($r = 0,7$; $p = 0,4$). Es gab zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation zwischen lnLeptin und dem Körperfettanteil oder der Kalorienzufuhr.

4.3.1. Verlaufsbeobachtung von Leptin und BMI

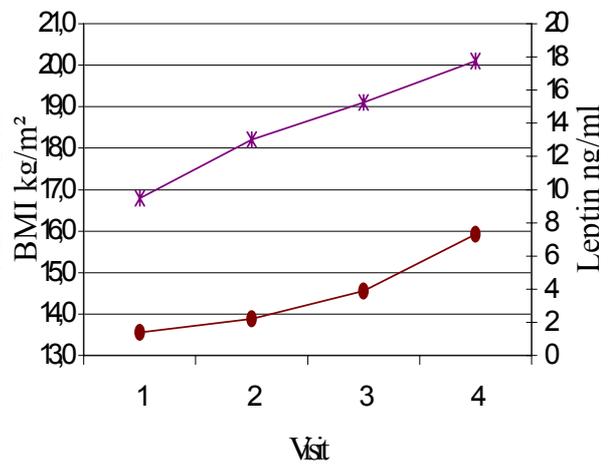
Im folgenden sind die Verläufe von Leptin und BMI der sechs Probandinnen der Interventionsgruppe, bei denen mindestens ein Mal interveniert wurde, graphisch dargestellt. Auch bei den Probandinnen der Interventionsgruppe verliefen die Anstiege von Leptin und BMI während des Beobachtungszeitraums zum Teil nicht parallel. Bei drei Probandinnen zeigte sich jedoch ein konstanter Anstieg sowohl

der Leptinspiegel als auch des BMI. Nur bei einer Probandin (Proband 11), im Gegensatz zu den Messungen der Kontrollgruppe, fand sich hier der höchste Leptinwert zum Zeitpunkt der dritten Messung, mit nachfolgendem Abfall des Leptinspiegels, aber konstant ansteigendem BMI.

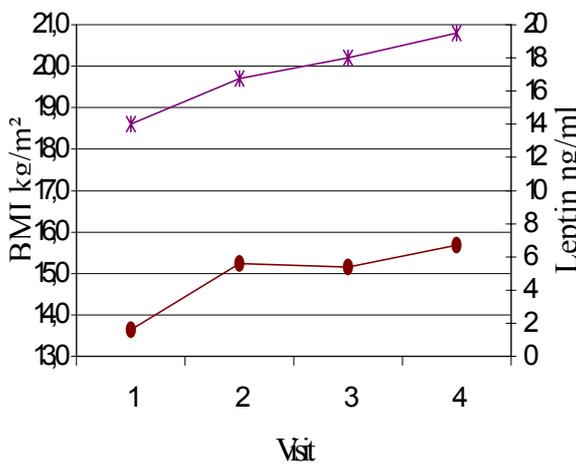
Proband7



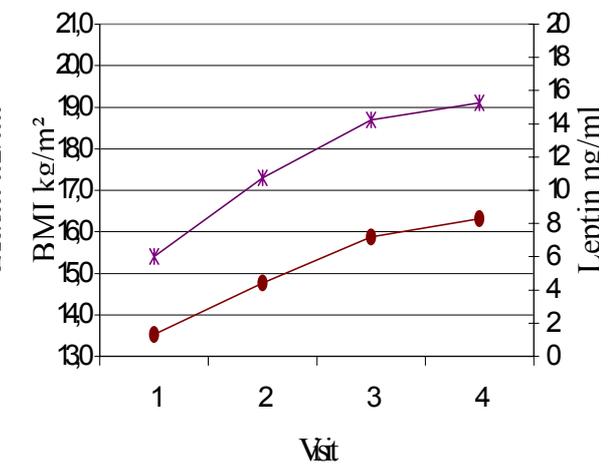
Proband8

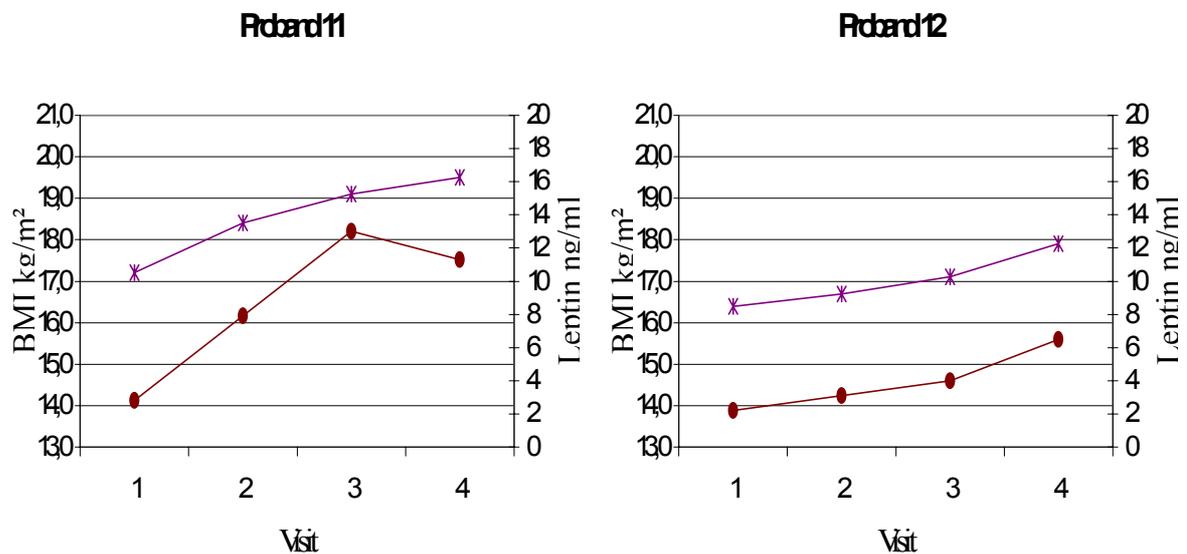


Proband9



Proband10





BMI: —*—

Leptin: —●—

Abbildung 7: Verläufe des Leptinspiegels und BMI der sechs Patientinnen der Interventionsgruppe, bei denen mindestens ein Mal interveniert wurde. Der Verlauf der Leptinspiegel und des BMI sind jeweils durch eine Kurve pro Diagramm dargestellt. Die Markierungen der Kurven zeigen die gemessenen Werte zu den vier Meßzeitpunkten (Visit 1-4).

4.3.2. Therapieverläufe

In folgenden Tabellen sind die Therapieverläufe der Probanden der Interventionsgruppe dargestellt, bei denen im Verlauf der Therapie mindestens einmal interveniert wurde. Der Anstiegswinkel δ ist der Leptinanstieg im Verhältnis zum BMIanstieg, berechnet nach obiger Formel. Zur Berechnung wird jeweils der Leptinwert und der BMI der angegebenen Messung miteinbezogen. Falls bei einem Probanden Interventionskriterien vorlagen, wurde die Kalorienzufuhr

spätestens 5 Tage nach der zweiten Messung um 250 kcal herauf- oder herabgesetzt. $\bar{\delta}$ kcal sind die Anzahl an Kalorien pro Tag, die die Probanden in diesem Monat durchschnittlich zu sich genommen haben. Die Kcal zum Zeitpunkt der Messung sind die Anzahl an Kalorien pro Tag, die die Patienten die letzte Woche vor der zweiten Messung zu sich genommen haben. Nach der 2. Messung wurden in der Mitte des vierwöchigen Intervalls jeweils eine ‘‘Zwischenmessung‘‘ (Messung 2 ½; Messung 3 ½) durchgeführt.

	Proband 7	Proband 8	Proband 9	Proband 10	Proband 11	Proband 12
Anstiegswinkel δ	1,28	0,13	1,14	0,64	0,86	1,14
Intervention	-250	+250	-	-	-	-
$\bar{\delta}$ Kcal	2200	2200	2200	2200	2200	2200
Kcal z. Zt. der Messung	2200	2200	2200	2200	2200	2200

Tabelle 10: Intervall zwischen Messung 1 und 2 der Interventionsgruppe. Lagen Interventionskriterien vor sind die veränderten Kcal unter Intervention angegeben.

	Proband 7	Proband 8	Proband 9	Proband 10	Proband 11	Proband 12
Anstiegswinkel δ	0,22	0,71	-1,04	0,04	0,33	-0,33
Intervention	-	-	+250	+250	-	+250

Tabelle 11: Intervall zwischen Messung 2 und 2 ½ der Interventionsgruppe. Lagen Interventionskriterien vor sind die veränderten Kcal unter Intervention angegeben.

	Proband 7	Proband 8	Proband 9	Proband 10	Proband 11	Proband 12
Anstiegswinkel δ	-1,30	0,59	1,38	0,52	1,67	1,61
Intervention	+250	-	-250	-	-250	-250
Ø Kcal	1995	2405	2254	2254	2200	2254
Kcal z. Zt. d. Messung	1950	2450	2450	2450	2200	2450

Tabelle 12: Intervall zwischen Messung 2 ½ und 3 der Interventionsgruppe. Lagen Interventionskriterien vor sind die veränderten Kcal unter Intervention angegeben.

	Proband 7	Proband 8	Proband 9	Proband 10	Proband 11	Proband 12
Anstiegswinkel δ	0,38	0,49	0,24	0,27	-0,14	0,93
Intervention	-	-	-	-	+250	-

Tabelle 13: Intervall zwischen Messung 3 und 3 ½ der Interventionsgruppe. Lagen Interventionskriterien vor sind die veränderten Kcal unter Intervention angegeben.

	Proband 7	Proband 8	Proband 9	Proband 10	Proband 11	Proband 12
Anstiegswinkel δ	0,07	0,66	0,48	0,37	-	0,28
Ø Kcal	2155	2450	2245	2450	2200	2245
Kcal z. Zt. d. Messung	2200	2450	2450	2450	2200	2450

Tabelle 14: Intervall zwischen Messung 3 ½ und 4 der Interventionsgruppe. Bei Proband 11 kann der Anstiegswinkel δ nicht bestimmt werden, da der BMI-Zuwachs 0 beträgt. Lagen Interventionskriterien vor sind die veränderten Kcal unter Intervention angegeben.

Im Intervall zwischen 1. und 2. Messung der Kontrollgruppe lagen bei zwei Patientinnen Interventionskriterien vor (**Tabelle 10**). Bei Proband 7 liegt der Anstiegswinkel δ mit 1,28 über der Interventionsgrenze. Die tägliche Kalorienzufuhr wurde um 250 kcal pro Tag vermindert. Bei Proband 8 ist der Anstiegswinkel δ dagegen unterhalb der Interventionsgrenze. Bei diesem Probanden

wurde die tägliche Kalorienzufuhr um 250 kcal erhöht. Im nächsten Intervall zwischen Messung 2 und 2 ½ liegen bei den Probanden, bei denen zuvor interveniert wurde, die Anstiegswinkel δ im Normbereich (**Tabelle 11**). Die Probanden 9, 10 und 12 liegen mit ihren Anstiegen von Leptin in Abhängigkeit von BMI dagegen darunter. Folglich wurden bei allen drei Probanden die tägliche Kalorienzufuhr um 250 kcal erhöht. Die Probanden 9 und 12 zeigen daraufhin im Intervall zwischen Messung 2 ½ und 3 beide einen überproportionalen Leptinanstieg mit nachfolgender Reduzierung der Kalorienzufuhr (**Tabelle 12**). Ebenfalls ein überproportionaler Leptinanstieg mit nachfolgender erstmaliger Intervention liegt bei Proband 12 vor. Proband 7 liegt mit seinem Anstiegswinkel δ unter der Interventionsgrenze, woraufhin die Kalorienzufuhr erhöht wurde. In den folgenden 2 Wochen zwischen Messung 3 und 3 ½ zeigte sich bei Proband 11 im Gegensatz zum vorhergehenden Intervall ein zu geringer Leptinanstieg in Abhängigkeit zum BMIanstieg (**Tabelle 13**). Bei dieser Patientin wurde die Kalorienanzahl pro Tag wieder um 250 kcal gesenkt. Alle übrigen Anstiegswinkel δ liegen im Normbereich. Im letzten Intervall zwischen Messung 3 ½ und 4 liegt Proband 7 mit einem Anstiegswinkel von 0,07 unterhalb der Interventionsgrenze (**Tabelle 14**). Eine Intervention wurde nach der Messung 4 allerdings nicht mehr vorgenommen. Alle anderen Probanden der Interventionsgruppe lagen im letzten Intervall im Normbereich.

4.4. Vergleich des Therapieerfolges beider Gruppen

Zur Berechnung des Therapieerfolges wurden der BMIzuwachs der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe miteinander verglichen. Zur Berechnung wurden dabei nur die Meßwerte der Probandinnen der Kontrollgruppe und Interventionsgruppe verwendet, bei denen Interventionskriterien vorlagen oder bei denen interveniert wurde. Es wurde für jede der 12 Probandinnen die Differenz der einzelnen Messungen des BMI zum BMI der ersten Messung gebildet und diese Differenzen pro Patientin addiert ((BMI 2 – BMI 1) + (BMI 3 – BMI 1) + (BMI 4 – BMI 1)). Anschließend wurden die beiden Gruppen mittels Mann-Whitney-Test verglichen. In **Abbildung 8** wird der Therapieerfolg beider Gruppen dargestellt. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,4$).

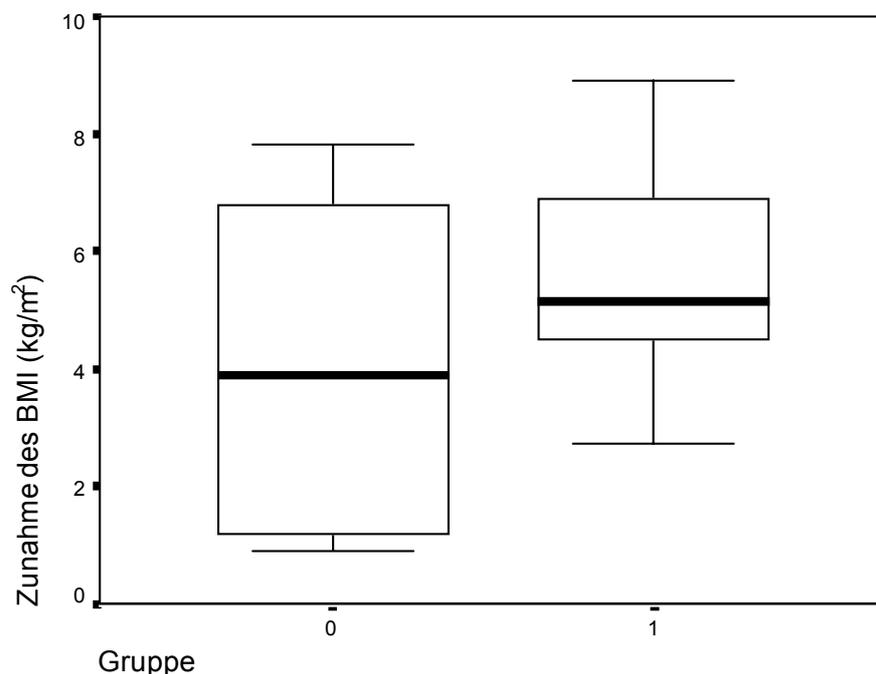


Abbildung 8: Therapieerfolg beider Gruppen. Boxplots der Zunahme des BMI der jeweiligen Gruppe. Gruppe 0 entspricht der Kontrollgruppe; Gruppe 1 entspricht der Interventionsgruppe. Der Balken innerhalb der Rechtecke entspricht dem Median (Gruppe 0 = 3,9; Gruppe 1 = 5,2). Die Rechtecke geben, den Interquartilenbereich an, die Linien die von den Rechtecken ausgehen, geben die minimalen und maximalen Werte wieder.

5. Diskussion

5.1. Serumleptinspiegel, BMI und relative Fettmasse zu Beginn der Messungen

Hebebrand et al. (1997a) fanden bei ihren Untersuchungen von 18 Patientinnen mit AN während der ersten 50 Behandlungstage langsam ansteigende Serumleptinspiegel, die stark mit dem Anstieg des BMI korrelierten. Nach diesem Behandlungszeitraum zeigten sich bei den Patientinnen stark erhöhte Leptinspiegel bei nur geringem Anstieg des BMI. Da in unserer Studie die Dynamik und der Zusammenhang zwischen überproportionalem Leptinanstieg und BMI weiter untersucht werden soll, wurden die Messungen erst nach einer Behandlungszeit von drei bis vier Wochen begonnen.

5.1.1. Leptinspiegel

Zu Beginn der Studie variierten BMI ($16,9 \text{ kg/m}^2 \pm 1,6 \text{ kg/m}^2$ (Std.-Abw.)), Anteil der Fettmasse am Gesamtgewicht ($18,8 \% \pm 4,4 \%$ (Std.-Abw.)) und Leptinspiegel ($2,7 \text{ ng/ml} \pm 1,7 \text{ ng/ml}$ (Std.-Abw.)) der einzelnen 20 Probandinnen teils erheblich voneinander. 14 der zu Beginn der Studie gemessenen Leptinspiegel lagen innerhalb des Normbereichs des BMI-gematchten Referenzbereichs für Frauen im Tannerstadium 5 (Blum et al., 1997a, 1997b), bei den restlichen sechs Patientinnen lagen die Leptinspiegel zum Teil deutlich unterhalb der fünften Perzentile. Keine

Patientin lag mit ihrem Leptinwert zu diesem Zeitpunkt oberhalb des Referenzbereichs. Die erste Messung der Studie fand nach einer Therapiedauer von drei bis vier Wochen statt und die dabei gemessenen Werte sind gut vergleichbar mit den in der Literatur beschriebenen Beobachtungen. Hebebrand et al. (1997a) fanden bei ihren Untersuchungen im Akutstadium der AN initiale Leptinspiegel von 0,04-1,69 ng/ml. Diese lagen deutlich unterhalb des BMIgematchten Referenzbereichs. In einer Behandlungszeit von mindestens 50 Tagen stieg das Leptin auf Werte oberhalb des Referenzbereichs, zum Teil auch deutlich oberhalb der 95. Perzentile. In einer Studie von Herpertz et al. (2000) zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Bei ihren Messungen fanden sich bei unbehandelter AN Leptinwerte deutlich unterhalb der Normalwerte (Mittelwert 0,64 ng/ml; Min. 0,03 ng/ml; Max. 1,7 ng/ml). Unter Behandlung stiegen die Leptinwerte stark an (Mittelwert 3,67 ng/ml; Min. 0,7 ng/ml; Max. 9,8 ng/ml). Der Zeitpunkt der Folgemessung wurde hier anhand eines Zielwerts des BMI ($17,5 \text{ kg/m}^2$) der einzelnen Patientinnen und nicht nach einer bestimmten Therapiedauer festgelegt.

Casanueva et al. (1997) dagegen maßen bei Untersuchungen von 10 Frauen ($20,4 \text{ Jahre} \pm 1,3 \text{ Jahre (Std.-Abw.)}$) mit AN im Akutstadium Serumleptinwerte von $2,2 \text{ ng/ml (Std.-Abw. } 0,1 \text{ ng/ml)}$ bei einem BMI von $15,3 \text{ kg/m}^2 \text{ (Std.-Abw. } 0,6 \text{ kg/m}^2)$. Diese Leptinspiegel lagen etwa auf der 50. Perzentile des BMIgematchten Referenzbereichs für Frauen im Tannerstadium 5. Im Verlauf der Gewichtszunahme über zwei Monate nahmen diese Leptinspiegel auf $3,3 \text{ ng/ml (Std.-Abw. } 0,5 \text{ ng/ml)}$, bei einem BMI von $17,1 \text{ kg/m}^2 \text{ (Std.-Abw. } 0,5 \text{ kg/m}^2)$, zu. Bei diesen Messungen lagen die Leptinwerte innerhalb des Referenzbereichs, ohne im Verlauf

überproportional zuzunehmen. In der Studie von Haluzik et al. (1999) lagen die initialen Leptinspiegel bei Frauen (23,7 Jahre \pm 3,1 Std.-Abw.) im Akutstadium der AN, mit einem BMI von 15,4 kg/m² (Std.-Abw. 3,2 kg/m²), bei 3,6 ng/ml (Std.-Abw. 1,9 ng/ml). Nach einer 30tägigen Therapie stieg der BMI auf 17,2 kg/m² (Std.-Abw. 3,0 kg/m²) und die Leptinspiegel stiegen auf durchschnittlich 4,38 ng/ml (Std.-Abw. 2,1 ng/ml) an. Auch hier fanden sich sowohl der initiale als auch der Leptinwert nach Therapie oberhalb der 50. Perzentile des Referenzbereichs ohne daß sich ein überproportionaler Leptinanstieg im Verhältnis zum BMI zeigte.

Da in unserer Studie die Leptinspiegel nicht im Akutstadium gemessen wurden, kann hier keine Aussage über die Leptinkonzentration im Akutstadium und dem Verlauf des Leptins im ersten Monat gemacht werden. Zum Zeitpunkt der ersten Messung lag die Mehrzahl der Leptinspiegel unserer Probandinnen innerhalb des, von Blum et al. (1997a, 1997b) errechneten Referenzbereiches. Die Höhe dieser Leptinspiegel könnte zum einen darauf basieren, daß bereits im Akutstadium der AN die Leptinwerte im Normbereich lagen und nicht übermäßig anstiegen, oder daß die Leptinwerte im Akutstadium erniedrigt waren und einen relativ starken Zuwachs erfahren hatten. Daß keiner der nach einem Monat gemessenen Leptinspiegel oberhalb des von Blum et al. (1997a, 1997b) errechneten Referenzbereiches lag, bestätigte die Beobachtung von Hebebrand et al. (1997a). Leptinwerte, die oberhalb des Referenzbereichs lagen, waren während der Therapie der AN erst nach einer Behandlungsdauer von mindestens 50 Tagen aufgetreten. In den Studien von Casanueva et al. (1997) und Haluzik et al. (1999) wurden keine überproportionalen Leptinanstiege gemessen, was auch am kürzeren

Beobachtungszeitraum im Vergleich zur Studie von Hebebrand et al. (1997a) liegen könnte. Allerdings könnte der Unterschied in der Höhe der Leptinspiegel während der Gewichtszunahme der einzelnen Patientinnen auch darauf beruhen, daß es bei einigen Patientinnen während Gewichtszunahme zu, im Verhältnis zum BMI, überproportionalen Leptinanstiegen kommt und bei anderen nicht.

5.1.2. Serumleptinspiegel, BMI und relative Fettmasse

Die Serumleptinkonzentration korreliert beim Menschen gut mit dem BMI als dem Parameter der Körpermasse (Considine et al. 1996b; Maffei et al., 1995; Ma et al., 1996) und am höchsten mit der Fettmasse (Considine et al. 1996b). Bei einem BMI unterhalb von 13 kg/m^2 und bei sehr niedrigem Fettmassenanteil war diese Korrelation jedoch aufgehoben, was sich dadurch erklären läßt, daß der Serumleptinspiegel nicht unter eine bestimmte Konzentration absinken kann (Eckert et al., 1997; Hebebrand et al., 1995).

Die Patientinnen in unserer Studie hatten zum Zeitpunkt der Messungen alle einen BMI über 13 kg/m^2 , bei ihnen ließ sich die schon bekannte Korrelation von Leptin und BMI und Leptin und relativer Fettmasse zum Zeitpunkt der ersten Messung nachweisen. Dabei war die Korrelation weniger deutlich als in den zuvor genannten Studien. Da die Leptinspiegel einer breiten interindividuellen Streuung unterliegen, ist dies vermutlich in der geringen Probandenzahl begründet. Wenngleich in der Literatur darüber berichtet wurde, daß die Leptinkonzentration im Serum am höchsten mit der Fettmasse und dann erst mit dem BMI korreliert (Considine et al.,

1996b; Hassink et al., 1996; Rosenbaum et al., 1996; Lear et al., 1997), fanden wir bei unseren Messungen eine höhere Korrelation zwischen Leptin und BMI als zwischen Leptin und relativer Fettmasse ($r = 0,7$, $p = 0,001$, bzw. $r = 0,6$, $p = 0,003$). Die Ursache dieses Ergebnisses könnte darin bestehen, daß die Messungen nicht im Akutstadium der Eßstörung, sondern erst nach drei- bis vierwöchiger Therapie durchgeführt wurden. Dadurch ist es zu noch weiter zu untersuchenden Interaktionen durch Kalorienzufuhr und/oder anderen Hormonen gekommen, was auch ein Grund dafür sein könnte, daß bei einigen Patientinnen der Leptinspiegel unter Therapie stärker ansteigt als durch die Zunahme an BMI und Fettmasse zu erwarten wäre. Auch in der Studie von Hebebrand et al. (1997a) fand sich eine höhere Korrelation des Leptin mit dem BMI als mit der prozentualen Fettmasse. Diese Messungen fanden ebenfalls bei AN-Patientinnen statt, die sich bereits seit mehreren Wochen in Behandlung befanden.

5.2. Serumleptinspiegel und Gewichtszunahme

Im Verlauf der Therapie kam es bei allen 20 Patientinnen zu einem Anstieg von Gewicht und folglich BMI, Fettmasse und Leptin. Das durchschnittliche Gewicht war bei der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der ersten Messung um 2,9 kg höher als bei der Interventionsgruppe. Dieser Gewichtsunterschied veränderte sich nur geringfügig und war auch zum Zeitpunkt der letzten Messung noch vorhanden (2,8 kg). Die gleichen Veränderungen fanden sich auch beim BMI. Der Unterschied des BMI der Kontroll- und Interventionsgruppe betrug zu Beginn und bei der letzten Messung 0,5 kg/m². Diese Tatsache deutet schon darauf hin, daß sich der

Therapieerfolg (=Gewichtszunahme) zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterscheidet. Der Körperfettanteil war ebenfalls bei der Kontrollgruppe über den gesamten Meßzeitraum höher als bei der Interventionsgruppe, was in Zusammenhang mit dem initial höheren BMI gesehen werden kann. Während der Therapie stieg allerdings der prozentuale Körperfettgehalt bei der Interventionsgruppe stärker an als bei der Kontrollgruppe.

Insgesamt waren die Leptinspiegel der Kontrollgruppe am höchsten zum Zeitpunkt der dritten Messung, die der Interventionsgruppe stiegen kontinuierlich bis zur letzten Messung an. Das Serumleptin lag bei der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der ersten und letzten Messung höher als das der Interventionsgruppe (Anfang: $3,2 \text{ ng/ml} \pm 2,2 \text{ ng/ml}$ (Std.-Abw.) versus $2,2 \text{ ng/ml} \pm 1,0 \text{ ng/ml}$ (Std.-Abw.); Ende: $9,0 \text{ ng/ml} \pm 4,5 \text{ ng/ml}$ (Std.-Abw.) versus $7,5 \text{ ng/ml} \pm 3,4 \text{ ng/ml}$ (Std.-Abw.)) was sich gut mit dem höheren Körperfettanteil der Kontrollgruppe erklären läßt.

Wie in der Kontrollgruppe fanden sich auch in anderen Studien die höchsten Leptinspiegel während der Therapie, wenngleich der BMIanstieg zu Therapieende auch höhere Leptinspiegel erwarten ließe (Hebebrand et al., 1997a). Der kontinuierliche Anstieg des Serumleptins in der Interventionsgruppe könnte mit den durchgeführten Interventionen in Zusammenhang stehen.

Bei unseren Messungen fand sich zu Beginn eine signifikante Korrelation des logarithmierten Leptin und des BMI wie auch des logarithmierten Leptin und der relativen Fettmasse (siehe oben). Im Verlauf der Studie waren diese Korrelationen allerdings sehr niedrig oder nicht signifikant. Diese Ergebnisse könnten mit einer niedrigen Probandenzahl zusammenhängen, da Korrelationen, ausgenommen die

der ersten Messung, jeweils für Kontroll- und Interventionsgruppe getrennt untersucht wurden. Sie könnten aber auch auf den gleichen Faktoren beruhen, die in anderen Studien ähnliche Ergebnisse hervorgerufen haben. Haluzik et al. (1999) fanden bei ihren Untersuchungen eine Dissoziation zwischen Leptinspiegeln und BMI nach Gewichtszunahme bei AN Patientinnen, was vermutlich durch Faktoren hervorgerufen wird, die Veränderungen des Serumleptinspiegels bewirken können. Es wurde davon berichtet, daß Insulin, proinflammatorische Zytokine und auch Progesteron in der Lage sind, den Leptinspiegel zu erhöhen (Sarraf et al., 1997; Hardie et al., 1997, Saladin et al., 1995).

Desweiteren stellten Haluzik et al. (1999) die These auf, daß die Höhe der Korrelation zwischen BMI und Leptin von der Höhe des initialen BMI abhängt. Bei Patientinnen mit einem initial niedrigeren BMI soll der Anstieg des BMI im wesentlichen in der Zunahme der fettfreien Masse begründet sein. Bei unseren Untersuchungen konnten wir einen solchen Zusammenhang nicht bestätigen. Der BMI der Kontrollgruppe lag zu Beginn der Messungen mit $0,5 \text{ kg/m}^2$ über der der Interventionsgruppe. Gemäß der These von Haluzik et al. (1999) müßte die Zunahme des BMI der Kontrollgruppe in höherem Maße durch eine Zunahme der Fettmasse hervorgerufen werden als bei der Interventionsgruppe. Bei Patientinnen mit initial höherem BMI käme also die BMIzunahme durch einen relativ größeren Zuwachs an Fettmasse zustande. Bei den Patientinnen der Kontrollgruppe resultierten 53,9 Prozent der Gewichtszunahme aus einem Zuwachs der Fettmasse, bei den Patientinnen der Interventionsgruppe lag der Anteil der Fettmasse am Gewichtszuwachs bei 54,4 Prozent.

5.3. Serumleptinspiegel und Kalorienzufuhr

Leptin kommen im menschlichen System zwei Aufgaben in der Regelung des Energiehaushaltes zu. Zum einen, bei normaler Energiezufuhr, ist es ein statischer Parameter für die Fettreserven des Körpers. Zum anderen wird jedoch diese Aufgabe des Leptin bei einer Dysbalance zwischen Energiezufuhr und Energieverbrauch überlagert und das Hormon fungiert nun in erster Linie als Sensor der Energiebalance (Kolaczynski et al., 1996a; Caro et al., 1996b).

Um bei unseren Patientinnen den Einfluß der Nahrungszufuhr auf den Leptinspiegel und die Gewichtszunahme untersuchen zu können wurde die genaue Kalorienmenge, die die Patientinnen durchschnittlich im letzten Monat vor der Messung zu sich genommen hatten, und die Anzahl der Kalorien, die die Patientinnen wenige Tage vor den einzelnen Messung bekommen hatten dokumentiert und der jeweilige Zusammenhang mit dem logarithmierten Leptin untersucht. Alle diese berechneten Korrelationen waren, sowohl bei Berücksichtigung aller Patientinnen zusammen, als auch getrennt für die Kontroll- und Interventionsgruppe während der einzelnen Messungen, statistisch nicht signifikant. Grinspoon et al. (1996) fanden ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Kalorienzufuhr und dem Leptinspiegel. Sie stellten die Vermutung auf, daß möglicherweise, bei chronischer Unterernährung, reduzierte Energiezufuhr keine weitere Senkung des Leptinspiegels zur Folge haben könnte. Allerdings untersuchten sie die Patientinnen im Akutstadium der AN. Die Patientinnen unserer Studie befanden sich dagegen zum Zeitpunkt der Messungen unter Therapie mit erhöhter Energiezufuhr und diese These kann somit nicht auf

unser Ergebnis übertragen werden. In einer anderen Studie von Lear et al. (1997) wurde der Zusammenhang zwischen der mittleren Kalorienzufuhr über drei Tage und dem Serumleptinspiegel bei AN Patientinnen unter Therapie untersucht. Hier zeigte der Zusammenhang statistische Signifikanz ($r = 0,47$; $p = 0,008$). Da die Messungen der Patientinnen während Gewichtszunahme vorgenommen wurden und die Untersuchungsbedingungen sowie der BMI und das Alter der Patientinnen vergleichbar waren, müßten bei unserer Studie vergleichbare Ergebnisse vorliegen. Für die unterschiedlichen Ergebnisse der Studie von Lear et al. (1997) und unseren Ergebnissen liegt keine offensichtliche Erklärung vor.

5.4. Therapieerfolg beider Gruppen

Unter Therapie der AN kommt es bei manchen Probandinnen zu einem übermäßigen Anstieg des Leptins, der nicht durch den Anstieg des BMI zu erklären ist. Dieser Anstieg könnte, wie schon von Hebebrand et al. (1997a) vermutet, einer weiteren Gewichtszunahme entgegenstehen. Bisher liegen keine Erkenntnisse vor inwieweit das, durch die Gewichtszunahme bei AN erhöhte, Serumleptin an den Rezeptoren des Hypothalamus wirken kann. Ohne den Anteil des an Serumproteine gebundenen Leptins und somit das freie, biologisch aktive Leptin zu bestimmen, kann man keine genauen Angaben darüber machen, in welcher Höhe das Leptin vorliegt, das auch wirklich am Rezeptor wirken kann. Allerdings liegt die Vermutung nahe, daß bei plötzlichen Leptinanstiegen auch der Anteil des freien Leptins ansteigt. Eine weitere Tatsache, die die Aussagekraft der im Serum gemessenen Leptinwerte limitiert, besteht darin, daß es einen sättigbaren

Mechanismus für den Transport des Leptins vom Blut ins Gehirn gibt. Ob bei AN Patientinnen dieser Leptintransport bei vergleichbaren Konzentrationen wie bei Normalpersonen, gesättigt ist, ist nicht geklärt. AN Patientinnen sind aufgrund des Untergewichts auf niedrigere Leptinspiegel eingestellt. Kommt es jetzt im Verlauf der Therapie zu einem massiven Serumleptinanstieg, könnte es passieren, daß aufgrund der zuvor sehr geringen Leptinspiegel der Transportmechanismus für Leptin bereits unterhalb des Normalwertes gesättigt ist, und somit der plötzlich überschießende Leptinanstieg ohne Wirkung auf den Gesamtorganismus bleibt. Der genaue Zusammenhang zwischen Serumleptin und Leptin im Liquor bei AN ist bisher nicht genau untersucht und erfordert weitere Studien.

Unsere Untersuchungen wurden unter der Hypothese geführt, daß bei einem zum BMI überproportionalen Leptinanstieg im Serum auch die Leptinrezeptoren im Hypothalamus vermehrt stimuliert werden und es dadurch zu den speziellen Wirkungen auf den Energiestoffwechsel, mit nachfolgender Gewichtsstagnation kommt. Allerdings wurden bei unseren Messungen der freie Leptinanteil im Serum und das Leptin im Liquor nicht mitbestimmt, so daß detailliertere Aussagen darüber nicht getroffen werden können.

5.4.1. Interventionskriterien

Hebebrand et al. (1997a) berichteten über extrem hohe Leptinwerte bei AN Patientinnen während Gewichtszunahme. Anhand von Normwerttabellen konnte festgestellt werden ob bei einem bestimmten BMI der Leptinwert der einzelnen AN

Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen erhöht war. Bisher gab es jedoch keine Studien, die den Zusammenhang des Anstiegs von Leptin und BMI bei Therapie der AN darstellten. Um festzulegen, wann ein Leptinanstieg in Abhängigkeit vom BMIanstieg oberhalb des Normalbereichs lag, erstellten wir anhand der Messungen der Kontrollgruppe einen Referenzbereich. Da der Referenzbereich nur aus Messungen von 11 Patientinnen gebildet wurde, definierten wir den Normalbereich bis zur 25. bzw. 75. Perzentile. Bei allen Patientinnen der Interventionsgruppe, die Leptinanstiege in Abhängigkeit der BMIanstiege hatten, die ober- oder unterhalb des von uns definierten Normalbereichs lagen, wurde die Energiezufuhr gesenkt bzw. erhöht.

In der Literatur gab es zum Zeitpunkt der Studie keine Untersuchungen inwieweit eine bestimmte Kalorienmenge in der Lage ist, den Leptinspiegel im Serum zu verändern. Wir legten daher eine Veränderung der Nahrungszufuhr, im Falle, daß Interventionskriterien zutrafen, um 250 Kalorien pro Tag fest.

5.4.2. Ergebnis

Der Therapieerfolg, der die Zunahme des BMI über den Meßzeitraum von drei Monaten darstellt, unterschied sich bei beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Nach unserer Hypothese hätte der Gewichtszuwachs der Interventionsgruppe höher sein sollen als der der Kontrollgruppe und somit gezeigt werden sollen, daß der Therapieerfolg durch ein regelmäßiges Monitoring des Leptinspiegels im Serum und, durch eine an den Leptinspiegel angepaßte

Kalorienaufnahme die Gewichtszunahme optimiert werden kann. Diese Annahme konnten wir nicht bestätigen. Gründe dafür könnten die zu geringe Probandenzahl beider Gruppen sein sowie die große interindividuelle Streuung der einzelnen Leptin- und BMIanstiege der Probanden, die das Ergebnis nicht signifikant werden lassen. Durch die geringe Anzahl der Patientinnen der Kontrollgruppe könnte der Referenzbereich für einen normalen Leptinanstieg in Abhängigkeit zum BMIanstieg fälschlicherweise zu groß oder zu klein sein und folglich wurde zu Unrecht bei Patientinnen der Interventionsgruppe die Kalorienzufuhr verändert. Eventuell hätten sich auch engmaschigere Messungen als vorteilhaft erwiesen, da man aufgrund von zahlreichen Studien mit täglicher Bestimmung des Serumleptinspiegels an einzelnen Probanden gesehen hat, daß sich der Leptinspiegel in wesentlich kürzerer Zeit verändern kann und somit eine nur zweiwöchige Veränderung der Energiezufuhr nicht ausreicht, den Leptinanstieg im Normalbereich zu halten. Wie oben bereits erwähnt, können Leptinspiegel nach einer kurzzeitigen Fastenperiode stark abfallen (Boden et al., 1996; Kolaczynski et al.,1996b), bei eintägiger Überernährung stiegen die Leptinspiegel um 40 Prozent (Kolaczynski et al., 1996a). Bei den Veränderungen in der Energiezufuhr stellt sich die Frage, ob eine Veränderung von 250 Kalorien pro Tag angemessen ist oder nicht. Da, wie bereits erwähnt, hierzu keine Angaben in der bisherigen Literatur zu finden waren, kann dazu keine Aussage gemacht werden. Hierzu wären weitere Studien erforderlich, die den genauen Einfluß unterschiedlicher Kalorienmengen auf den Leptinspiegel untersuchen.

Daß beide Gruppen unserer Studie sich nicht signifikant unterscheiden, könnte jedoch auch an oben genannten Faktoren liegen, wie der Bindung des Leptins an Proteine im Serum oder dem Transport des Leptin vom Serum ins Gehirn, welche einen exzessiven Leptinanstieg mit den daraus eventuell resultierenden Folgen nivellieren könnten.

5.5. Beobachtung einer Patientin

Bei unseren Messungen fiel auf, daß bei Probandin 4 im Verlauf der Therapie exzessiv hohe und starke Schwankungen des Leptinspiegels vorlagen. Der zu Beginn der Messungen unterhalb der 5. Perzentile des altersgematchten Referenzbereichs gelegene Leptinspiegel (1,5 ng/ml) der Patientin mit einem BMI von 17 kg/m², stieg überproportional an und erreichte seinen Höhepunkt zum Zeitpunkt der dritten Messung mit einem Wert von 20,4 ng/ml. Dieser Wert entspricht anhand der Perzentilenkurven einem BMI von zirka 28 kg/m². Der BMI der Patientin lag zu diesem Zeitpunkt bei 19,3 kg/m². In der Messung zuvor lag der Leptinwert bei 11,0 ng/ml bei einem BMI von 18,7 kg/m². Das Leptin nahm folglich in zweiten Monat um 9,4 ng/ml zu, der BMI dagegen nur um 0,6 kg/m². Es war der Monat mit dem steilsten Leptinanstieg und dem geringsten BMIzuwachs im Therapieverlauf der Patientin. Im letzten Monat sank das Leptin der Patientin auf einen Wert von 13,6 ng/m² ab, der BMI stieg weiter an auf 20,8 kg/m². Starke Fluktuationen im Leptinspiegel, bei nur geringen Veränderungen im BMI fanden auch Hebebrand et al. (1997a). Sie konnten bei ihren Untersuchungen von 18 AN-Patientinnen zeigen, daß bei drei Patientinnen die Leptinspiegel in den Wochen vor

und nach den überproportional hohen, maximal gemessenen Leptinspiegeln starken Schwankungen (über 5,5 ng/ml) unterlagen. Der BMI veränderte sich in dieser Zeit nur geringfügig. Diesen Fluktuationen der Leptinspiegel bei Gewichtszunahme könnte eine passagere regulatorische Instabilität zugrunde liegen, durch welche die Leptinsynthese eventuell herabreguliert wird (Hebebrand et al., 1997a). Bei adipösen Personen unter Gewichtsabnahme verhält sich die Leptinsekretion umgekehrt. Zuerst fallen die Leptinspiegel stark ab und steigen daraufhin langsam wieder an (Considine et al., 1996b).

Patientinnen mit AN nehmen unter Therapie mindestens 50 Prozent des Gewichts an Fettmasse zu (Hebebrand et al., 1997a). Kolaczynski et al. (1996a) fanden heraus, daß insbesondere zu Beginn der Therapie untergewichtige Personen, welche unter Gewichtszunahme überschießende Leptinspiegel aufweisen, dazu prädispositioniert sind, mehr an Fettmasse zuzunehmen. Dies war auch bei Probandin 4 der Fall. Bei ihr lag der Zuwachs der Fettmasse am gesamten Gewichtszuwachs über die drei Monate mit 65,5 Prozent deutlich höher als der durchschnittlich gemessene prozentuale Fettmassenzuwachs aller Probandinnen (54,8 Prozent). Mantzoros et al. (1997) vermuteten, daß eine zu schnelle Normalisierung der Leptinspiegel während Gewichtszunahme eventuell zu einer disproportionierten Akkumulation an Fettmasse führt, was wiederum zu dem Problem der AN-Patientinnen beiträgt, ein normales Gewicht zu erreichen und zu halten. Ähnliche Vermutungen finden sich auch bei Hebebrand et al. (1997b). Aufgrund dieser These wäre die Prognose für unsere Patientin eher schlecht.

Anhand der Messungen dieser Patientin konnte erstens gezeigt werden, daß auf relativ geringe Veränderungen im BMI mit einer abnormen Sensitivität der Leptinsynthese reagiert wird. Zweitens findet sich der geringste BMIanstieg in dem Monat mit den am höchsten gemessenen Leptinspiegeln. Dies bestärkt wiederum die These, daß hohe Leptinspiegel unter Therapie einer Gewichtszunahme entgegenstehen. Drittens bestätigen sich die Beobachtungen, daß ein zu schneller Leptinanstieg während Gewichtszunahme vor allem zu einer Zunahme der Fettmasse führt, was die Prognose in der Therapie der AN verschlechtern soll.

6. Zusammenfassung

Bei der Suche nach molekulargenetischen Grundlagen zur Regulation des Körpergewichts konnte 1994 das *obese*-Gen und sein Genprodukt Leptin identifiziert werden. Leptin, in den Fettzellen gebildet und in die Blutbahn sezerniert, wirkt vor allem über Rezeptoren am Hypothalamus. Das Hormon ist an der Regulation des Körpergewichts, der Anpassung des Organismus an die Semistarvation und der Reproduktion beteiligt. Bei Patientinnen mit Anorexia nervosa (AN), einer Eßstörung, die gekennzeichnet ist durch Untergewicht, spezifische psychopathologische Auffälligkeiten und Amenorrhoe, konnte im Akutstadium eine verminderte Leptinsekretion beobachtet werden. Nach Gewichtszunahme lagen die Leptinspiegel deutlich oberhalb des Referenzbereichs. Es wurde vermutet, daß diese überschießende Leptinsekretion Ausdruck einer physiologischen Gegenregulation auf den raschen Gewichtsanstieg ist und einer weiteren Gewichtszunahme entgegensteht. In dieser Arbeit wurde diese Hypothese aufgegriffen. Es sollte überprüft werden, ob man die Gewichtszunahme bei Patientinnen mit AN während einer Therapie verbessern kann, indem man versucht, das Leptin innerhalb eines Referenzbereichs zu halten. Zur Festlegung des Referenzbereichs wurde während der Phase der Gewichtszunahme bei 11 AN Patientinnen, die zudem als Kontrollgruppe dienten, Leptin und BMI zweimal im Abstand von einem Monat gemessen und daraus die Leptinanstiege in Abhängigkeit zu den BMIanstiegen errechnet. Die Kriterien, ab welchen in der folgenden Gruppe interveniert wurde, legten wir ab der 25. und 75. Perzentile fest. Bei der anderen Gruppe von 9 Patientinnen, der Interventionsgruppe, wurden die Messungen von

Leptin und BMI in zweiwöchigem Abstand durchgeführt. Im Falle, daß bei einer Patientin der Leptinanstieg in Abhängigkeit vom BMIanstieg ober-/unterhalb des von uns definierten Referenzbereichs lag, wurde die tägliche Kalorienzufuhr um 250 Kcal erniedrigt/erhöht. Beide Gruppen wurden über einen Behandlungszeitraum von drei Monaten beobachtet und der Gewichtszuwachs berechnet. Beim Vergleich des Gewichtszuwachses beider Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die Annahme, daß überschießende Leptinspiegel einer weiteren Gewichtszunahme entgegenstehen, konnte hiermit nicht bestätigt werden. Allerdings konnte im Falle einer einzelnen Patientin mit exzessiv hohen Leptinspiegeln nach Gewichtszunahme gezeigt werden, daß in dem Monat mit dem höchsten Leptinanstieg der Gewichtszuwachs, verglichen mit dem der anderen drei Monate, am geringsten war, was die Hypothese stützen würde. Es bedarf weiterer Studien und größerer Probandenzahlen, um die Zusammenhänge zwischen Leptinanstieg und Gewichtszunahme insbesondere bei Therapie der AN, genau zu erforschen und dadurch möglicherweise einen Vorteil in der Therapie der AN zu erreichen. Auch der Einfluß der Kalorienzufuhr auf den Leptinspiegel müßte detaillierter untersucht werden. So könnte eventuell durch ein „Monitoring“ des Leptinspiegels während der Therapie die individuelle Energiezufuhr optimal eingestellt werden, was den Therapieerfolg der Erkrankung verbessern würde.

7. Literaturverzeichnis

Adan RA, Vink T (2001) Drug target discovery by pharmacogenetics: mutations in the melanocortin system and eating disorders. *European Neuropsychopharmacology* 11: 483-490

Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu DQ, Lowell B, Maratosflier E, Flier JS (1996) Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 382: 250-252

American Psychiatric Association (APA) (2000) Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders. American Psychiatric Press, Washington, DC (pp 631-684)

Balligand JL, Brichard SM, Brichard V, Desager JP, Lambert M (1998) Hypoleptinemia in patients with anorexia nervosa: loss of circadian rhythm and unresponsiveness to short term refeeding. *European Journal of Endocrinology* 138: 415-420

Banks WA, Kastin AJ, Huang WT, Jaspan JB, Maness LM (1996) Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 17: 305-311

Bannai C, Kuzuya N, Koide Y, Fujita T, Itakura M, Kawai K, Yamashita K (1988) Assessment of the relationship between serum thyroid hormone levels and peripheral metabolism in patients with anorexia nervosa. *Endocrinology Japan* 36: 705-720

Baranowska B, Wolinska-Witort E, Wasilewska-Dziubinska E, Roguski K, Chmielowska M. (2001) Plasma leptin, neuropeptide Y (NPY) and galanin concentrations in bulimia nervosa and in anorexia nervosa. *Neuroendocrinology Letters* 22:137-141

Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, Ren HP, Kabigting EB, Kuijper JL, Clifton DK, Steiner RA (1996) Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology* 137: 3144-3147

Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J, Skakkabsek NE, Heiman M, Birkett M, Attanasio AM, Kiess W, Rascher W (1997a) Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender developmental stage and testosterone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82: 2904-2910

Blum WF, Juul A (1997b) Reference range of serum leptin levels according to body mass index, gender, and developmental stage. In: *Leptin – The Voice of Adipose Tissue*. Hrsg.: Blum WF, Kiess W, Rascher W. Johann Ambrosius Barth Verlag Heidelberg, Leipzig (pp 318-326)

Blum WF, Jorgensen JOL, Englaro P, Heiman M, Attanasio A, Kiess W, Christiansen JS, Rascher W (1997c) Nocturnal serum leptin increases after short-term but not during long-term treatment with growth hormone. *Endocrinology and Metabolism* 4, Suppl. A, 22 Abstr.

Blum WF, Englaro P, Attanasio AM, Kiess W, Rascher W (1998) Human and clinical perspectives on leptin. *Proceedings of the Nutrition Society* 57: 477-485

Boden G, Chen X, Monzzoli M, Ryan I (1996) Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81: 3419—3423

Boston BA, Blaydon KM, Varnerin J, Cone RD (1997) Independent and additive effects of central POMC and leptin pathways on murine obesity. *Science* 278: 1641-1644

Bouchard C, Espres JP, Mauriege P (1993) Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocrine Revue* 14: 72-93

Boyar RM, Hellman LD, Roffwarg H, Katz J, Zumoff B, O'Connor J, Bradlow HL, Fukushima DK (1977) Cortisol secretion and metabolism in anorexia nervosa. *The New England Journal of Medicine* 296: 190-193

Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn D (1995) Recombinant mouse ob protein. Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 269: 546-548

Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV (1996a) Decreased cerebrospinal fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *The Lancet* 348: 159-161

Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV (1996b) Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes* 45: 1455-1462

Carro E, Senaris R, Considine RV, Casanueva FF, Dieguez C (1997) Regulation of in vivo growth hormone secretion by leptin. *Endocrinology* 138 (5): 2203-2206

Casanueva FF, Dieguez C, Popovic V, Peino R, Considine RV, Caro JF (1997) Serum immunoreactive leptin concentrations in patients with anorexia nervosa before and after partial weight recovery. *Biochemical and Molecular Medicine* 60: 116-120

Chan JL, Bluher S, Yiannakouris N, Suchard MA, Kratzsch J, Manziros CS (2002) Regulation of circulating soluble leptin receptor levels by gender, adiposity, sex steroids, and leptin: observational and interventional studies in humans. *Diabetes* 51: 2105-2112

Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME (1997) Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 275: 88-90

Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, Lakey ND, Culpepper J, Moore KJ, Breitbart RE, Duyk GM, Trepper RI (1996) Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: Identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 84: 491-495

Chen AS, Marsh DJ, Trumbauer ME, Frazier EG, Guan XM, Yu H, Rosenblum CI, Vongs A, Feng Y, Cao L, Metzger JM, Strack AM, Camacho RE, Mellin TN, Nunes CN, Min W, Fisher J, Gopal-Truter S, Macintyre DE, Chen HY, Van der Ploeg LHT (2000) Inactivation of the mouse melanocortin-3 receptor results in increased fat mass and reduced lean body mass. *Nature Genetics* 26: 97-102

Cheung CC, Thornton JE, Kuijper JL, Weigle DS, Clifton DK, Steiner RA (1997) Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology* 138: 855-858

Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte J-M, Basdevant A, Bougneres P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B (1998) A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 392: 398-401

Considine RV, Caro JF (1996a) Leptin: genes, concepts and clinical perspective. *Hormone Research* 46: 249-256

Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannasian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL (1996b) Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *New England Journal of Medicine* 334: 292-295

Corbetta S, Englaro P, Giambona S, Persani L, Blum WF, Beck-Peccoz P (1997) Lack of effects of circulating thyroid hormone levels on serum leptin concentrations. *European Journal of Endocrinology* 137: 659-663

Dallman MF, Akana SF, Strack AM, Hanson ES, Sebastian RJ (1995) The neural network that regulates energy balance is responsive at a site proximal to CRF neurons. *Annals of the New York Academy of Sciences* 771: 730-742

De-Vos P, Saladin R, Auwerx J, Steals B (1995) Induction of ob gene expression by corticosteroids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. *Journal of Biological Chemistry* 270: 15958-15961

Diaz-Marsa M, Carrasco JL, Hollander E, Cesar J, Saiz-Ruiz J (2000) Decreased platelet monoamine oxidase activity in female anorexia nervosa. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 101: 226-30

Di Carlo C, Tommaselli GA, De Filippo E, Pisano G, Nasti A, Bifulco G, Contaldo F, Nappi C (2002) Menstrual status and serum leptin levels in anorectic and in menstruating woman with low body mass indexes. *Fertility and Sterility* 78: 376-382

Eckert ED, Pomeroy C, Raymond N, Kohler PF, Thuras P, Bowers CY (1997) Leptin in anorexia nervosa. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83: 791-795

Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, Cone RD (1997) Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature* 385: 165-168

Fisker S, Vahl N, Hansen TB, Jorgensen JO, Hagen C, Orskov H, Christiansen JS (1997) Serum leptin is increased in growth hormone-deficient adults: relationship to body composition and effects of placebo controlled growth hormone therapy for 1 year. *Metabolism* 46: 812-817

Frisch RE, McArthur JW (1974) Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 13: 949-951

Frühbeck G, Jebb SA, Prentice AM (1998) Leptin: physiology and pathophysiology. *Clinical Physiology* 18: 399-419

Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF (1997) Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82: 2849-2855

Gong DW, Bi S, Pratley RE, Weintraub BD (1996) Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene. *Journal of Biological Chemistry* 271: 3971-3974

Grinspoon S, Gulick T, Askari H, Landt M, Lee K, Anderson E, Ma Z, Vignati L, Bowsher R, Herzog D, Klibanski A (1996) Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81: 3861-3863

Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollack A, Moser A, Friedman J, Feingold KR (1996) Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *Journal of Clinical Investigation* 97: 2152-2157

Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM (1995) Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 269: 543-546

Halmi KA (2000) Eating disorders. In: Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (7. Edition). Hrsg.: Sadock BJ, Sadock VA. Lippincott Williams & Wilkins Verlag (pp 1663-1676)

Haluzik M, Papezova H, Nedvidkova J, Kabrt J (1999) Serum leptin levels in patients with anorexia nervosa before and after partial refeeding, Relationship to serum lipids and biochemical nutritional parameters. *Physiology Research* 48: 197-202

Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D, Fowler P (1997) Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clinical Endocrinology* 47: 101-106

Hasegawa K, (2001) Endocrine and reproductive disturbances in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Nippon Rinsho* 59: 549-53

Hassink SG, Sheslow DV, de Lancey E, Opentanova I, Considine RV, Caro JF, (1996) Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics* 98: 201-265

Havel PJ, Kasim-Karakas S, Dubuc GR, Mueller W, Phiney SD (1996) Gender differences in plasma leptin concentrations. *Nature Medicine* 2: 949-950

Hebebrand J, van der Heyden J, Devos R, Köpp W, Herpertz S, Remschmidt H, Herzog W (1995) Plasma concentrations of obese protein in anorexia nervosa. *The Lancet* 346: 1624-1625

Hebebrand J, Himmelmann GW, Hesecker H, Schäfer 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, Blum WF, Barth N, Coners H, Englaro P, Juul A, Ziegler A, Warnke A, Rascher W, Remschmidt H (1997a) Leptin levels in patients with anorexia nervosa are reduced in the acute stage and elevated upon short-term weight restoration. *Molecular Psychiatry* 2: 330-334

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

Hebebrand J, Ballauff A, Hinney A, Herpertz S, Köpp W, Wewetzer C, Ziegler A, Blum WF, Remschmidt H (1999) Die Gewichtsregulation im Rahmen der Anorexia nervosa unter besonderer Berücksichtigung der Leptinsekretion. *Der Nervenarzt* 70: 31-40

Heer M, Mika C, Grzella I, Drummer C, Herpertz-Dahlmann B (2002) Changes in bone turnover in patients with anorexia nervosa during eleven weeks of inpatient dietary treatment. *Clinical Chemistry* 48: 754-760

Herpertz S, Wagner R, Albers N, Blum WF, Pelz B, Langkafel M, Köpp W, Henning A, Oberste-Berghaus C, Mann K, Senf W, Hebebrand J (1998) Circadian

plasma leptin levels in patients with anorexia nervosa: Relation to insulin and cortisol. *Hormone Research* 50: 197-204

Herpertz S, Albers N, Wagner R, Pelz B, Kopp W, Mann K, Blum WF, Senf W, Hebebrand J (2000) Longitudinal changes of circadian leptin, insulin and cortisol plasma levels and their correlation during refeeding in patients with anorexia nervosa. *European Journal of Endocrinology* 142(4): 373-379

Hinney A, Schmidt A, Nottebom K, Heibült O, Becker I, Ziegler A, Gerber G, Sina M, Görg T, Mayer H, Siegfried W, Fichter M, Hebebrand J (1999) Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including a nonsense and a frameshift mutation associated with dominantly inherited obesity in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84: 1483-1486

Houseknecht KL, Manzoros CS, Kuliwat R, Hadro E, Flier JF, Kahn BB (1996) Evidence of leptin binding to proteins in serum of rodents and humans: Modulation with obesity. *Diabetes* 45: 1638-1643

Janik JE, Curti BD, Considine RV, Rager HC, Powers GC, Alvord WG, Smith JW II, Gause BL, Kopp WC (1997) Interleukin-1 alpha increases serum leptin levels in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82: 3084-3086

Kaye WH, Gwirtsman HE, Obarzanek E, George T, Jimerson DC, Ebert MH (1986) Caloric intake necessary for weight maintenance in anorexia nervosa: nonbulimics require greater caloric intake than bulimics. *American Journal of Clinical Nutrition* 44: 435-443

Kiyohara K, Tamai H, Takaichi Y, Nakagawa T, Kumagai LF (1989) Decreased thyroïdal triiodothyronine secretion in patients with anorexia nervosa: influence of weight recovery. *American Journal of Clinical Nutrition* 50: 767-772

Kolaczynski JW, Ohannesian JP, Considine RV, Marco CC, Caro JF (1996a) Response of Leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81: 4162-4165

Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannasian JP, Marco C, Opentanova I, Nyce MR, Myint M, Caro JF (1996b) Responses to leptin to short-term fasting and refeeding in humans: a link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes* 45: 1511-1515

Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, Mudaliar SR, Olefsky J, Caro JF (1996c) Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 45: 699-701

Köpp W, Blum WF, von Prittwitz S, Ziegler A, Lübbert H, Emons G, Herzog W, Herpertz S, Deter H-C, Remschmidt H, Hebebrand J (1997) Low leptin levels predict amenorrhea in underweight and eating disordered females. *Molecular Psychiatry* 2: 335-340

Kratsch J, Lammert A, Bottner A, Seidel B, Mueller G, Thiery J, Hebebrand J, Kiess W (2002) Circulating soluble leptin receptor and free leptin index during childhood, puberty and adolescence. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87: 4587-4594

Laron Z, Silbergeld A, Blum WF (1997) Serum leptin levels in untreated and IGF-1 treated patients with Laron syndrome. 79th Annual Meeting of the Endocrine Society, Minneapolis p. 471 Abstr.

Laughling GA, Yen SS (1997) Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82: 318-321

Lear SA, Pauly RP, Birmingham CL (1997) Body fat, caloric intake, and plasma leptin levels in women with anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 26(3): 283-288

Leibowitz SF, Sladek C, Spencer L, Tempel D (1988) Neuropeptide Y, epinephrine and norepinephrine in the paraventricular nucleus: stimulation of feeding and the release of corticosterone, vasopressin and glucose. *Brain Research Bulletin* 21: 905-912

Levine RL (2002) Endocrine aspects of eating disorders in adolescents. *Adolescent Medicine* 13: 129-143

Lincino J, Manzoros C, Negrao AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB, Chrousos GP, Karp B, Allen C, Flier JS, Gold PW (1997) Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nature Medicine* 3: 575-579

Ma ZM, Gingerich RL, Santiago JV, Klein S, Smith CH, Landt M (1996) Radioimmunoassay of Leptin in human plasma. *Clinical Chemistry* 42: 942-946

Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA, Friedman JM (1995) Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and *ob* RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Medicine* 1: 1155-1161

Malström R, Taskinen M-R, Karonen S-L, Yki-Järvinen H (1996) Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetologia* 39: 993-996

Mantzoros CS, Flier JS, Lesem MD, Brewerton TD, Jimerson DC (1997) Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa: correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82: 1845-1851

Miell JP, Englaro P, Blum WF (1996) Dexamethasone induces an acute and sustained rise in circulating leptin levels in normal human subjects. *Hormone and Metabolic Research* 28: 704-707

Marshall JC, Kelch RP (1979) Low dose pulsatile gonadotropin-releasing hormone in anorexia nervosa: a model of human pubertal development. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 49: 590-592

Mizuno TM, Kleopoulos SP, Bergen HT, Roberts JL, Priest CA, Mobbs CV (1998) Hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA is reduced by fasting and (corrected) in *ob/ob* and *db/db* mice, but is stimulated by leptin. *Diabetes* 47: 294-297

Moinat M, Deng C, Muzzin P, Assimacopoulos-Jeannet F, Seydoux J, Dulloo AG, Giacobino JP (1995) Modulation of obese gene expression in rat brown and white adipose tissues. *FEBS Letters* 373: 131-134

Montague CT, Prins JB, Sanders L, Digby JE, O'Rahilly S (1997a) Depot and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes* 46: 342-347

Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S (1997b) Congenital leptin deficiency is associated with severe early onset obesity in humans. *Nature* 387: 900-908

Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A, Fuschino A, Maj M (2002) Opposite modifications in circulating leptin and soluble leptin receptor across the eating disorder spectrum. *Molecular Psychiatry* 7: 641-646

Paez X, Leibowitz SF (1993) Changes in extracellular PVN monoamines and macronutrient intake after idazoxan or fluoxetine injection. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 46: 933-941

Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F (1995) Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 269: 540-543

Ploog DW, Pirke KM (1987) Psychobiology of anorexia nervosa. *Psychological Medicine* 17: 843-859

Pratley RE, Nicolson M, Bogardus C, Ravussin E (1996) Effects of acute hyperinsulinemia on plasma leptin concentrations in insulin-sensitive and insulin-resistant Pima Indians. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81: 4418-4421

Rauch F, Westermann F, Englaro P, Blum WF, Schönau E (1997) Serum leptin during growth hormone therapy in growth hormone deficient children. *Hormone Research* 48, Suppl. 2, 55 Abstr.

Ravussin E, Pratley RE, Maffei M, Wang H, Friedman JM, Bennet PH, Bogardus C (1997) Relatively low plasma leptin concentrations precede weight gain in Pima Indians. *Nature Medicine* 3: 238-240

Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J (1996) Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81: 3424-2327

Saladin R, De-Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B (1995) Transient increase of obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 377: 527-529

Salton SR, Hahm S, Mizuno TM (2000) Of mice and MEN: what transgenic models tell us about hypothalamic control of energy balance. *Neuron* 25: 265-268

Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, Ma G, Jaskowiak NT, Rivet DJ, Flier JS, Lowell BB, Fraker DL, Alexander HR (1997) Multiple cytokines and acute

inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *Journal Experimental Medicine* 185: 171-175

Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D (1996) Cerebrospinal fluid leptin levels: Relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nature Medicine* 2: 589-593

Schwartz M, Seeley RJ, Woods SC (1997) Wasting illness as a disorder of body weight regulation. *Proceedings of the Nutrition Society* 56: 785-791

Schweiger U, Tuschl RJ, Platte P, Brooks A, Laessle RG, Pirke KM (1992) Everyday eating behaviour and menstrual function in young women. *Fertility and Sterility* 57: 771-775

Seeley RJ, Yagaloff KA, Fisher SL, Burn P, Thiele TE, van Dijk G, Baskin DG, Schwarz MW (1997) Melanocortin receptors in leptin effects. *Nature* 390: 349

Sinha MK, Sturis J, Ohannesian JP, Magosin S, Stephens TW, Heiman ML, Polonski KS, Caro JF (1996a) Ultradian oscillations of leptin secretion in humans. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 228: 733-738

Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, Marco C, Caro JF (1996b) Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin dependent diabetes mellitus subjects. *Journal of Clinical Investigation* 97: 1344-1347

Sinha MK, Opentanova I, Ohannasian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J, Becker GW, Bowsher RR, Stephens TW, Caro JF (1996c) Evidence of free and

bound leptin in human circulation-studies in lean, obese subjects and during short-term fasting. *Journal of Clinical Investigation* 98: 1277-1282

Sinha MK (1997) Human Leptin: the hormon of adipose tissue. *European Journal of Endocrinology* 136: 461-464

Sinha MK, Caro JF (1998) Clinical Aspects of Leptin. *Vitamins and Hormones* 54: 1-30

Smith GP, Greenberg G, Falusco JD (1995) Plasma levels of cholecystokinin produced by satiating doses of exogenous CCK-8. *Proceedings of the Society of Neurosciences (Abstract)*

Steinhausen HC (2000) Eßstörungen. In: *Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen*. (2. Auflage) Urban & Fischer, München (pp 153-164)

Stoving RK, Andersen M, Flyvbjerg A, Frystyk J, Hangaard J, Vinten J, Koldkjaer OG, Hagen C (2002) Indirect evidence for decreased hypothalamic somatostatinergic tone in anorexia nervosa. *Clinical Endocrinology* 56: 391-396

Stoving RK, Hangaard J, Hansen-Nord M, Hagen C (1999) A review of endocrine changes in anorexia nervosa. *Journal of Psychiatric Research* 33: 139-152

Tartaglia LA, Demski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Woolf EA, Monroe CA, Trepper RI (1995) Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 83: 1263-1271

Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P (1998) A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nature Genetics* 20: 113-114

Von Prittwitz S, Blum WF, Ziegler A, Scharmann S, Remschmidt H Hebebrand J (1997) Restrained eating is associated with low leptin synthesis in underweight females. *Molecular Psychiatry* 2: 420-422

Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT, Englaro P, Heinze E, Rascher W, Teller W, Tornqvist H, Hauner H (1996) Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 45: 1435-1438

White JD (1993) Neuropeptide Y: a central regulator of energy homeostasis. *Regulatory Peptides* 49: 93-107

Yang ZY, Meguid MM, Koseki M, Oler A, Chong C, Boyd J (1996) Increased food intake and body weight gain after lateral hypothalamic dopaminergic cell implantation. *Neuroreport* 7: 449-453

Zarjevski N, Cusin J, Vettor R, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B (1993) Chronic intracerebroventricular neuropeptide-Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology* 138: 5055-5058

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425-432

Zumbach MS, Boehme MWJ, Wahl P, Stremmel W, Ziegler R, Nawroth PP (1997)
Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *Journal of Clinical
Endocrinology and Metabolism* 82: 4080-4082

Danksagungen

Zunächst danke ich den Patientinnen und Patienten, die sich bereit erklärten, an der Studie teilzunehmen und die Blutentnahmen zu erdulden.

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. G. K. Stalla für die freundliche Überlassung des Themas und dafür, daß er mir die Durchführung dieser Studie in seiner Abteilung ermöglichte.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. Johanna Pickel, für die sehr gute Betreuung und nette Zusammenarbeit in den Monaten der Studie. Ihre ständige Diskussionsbereitschaft und konstruktive Kritik waren für die Fertigstellung dieser Arbeit sehr hilfreich.

Für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten möchte ich Herrn Michael Höfler danken.

Herrn Dr. Herbert Backmund danke ich für seine wertvollen Ratschläge und konstruktive Kritik bei der Erstellung meiner Dissertationsarbeit.

Frau Dr. Monika Gerlinghoff sei gedankt für die gute Zusammenarbeit ohne die die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen wäre.

Frau Dr. Diana Ivan danke ich für ihr Interesse und ihre freundliche Unterstützung.

Lebenslauf

Name	Simone Tanja Elena Lob
Geburtstag	03. November 1975
Geburtsort	München
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

1982-1986	Grundschule in München
1986-1995	Ludwigsgymnasium in München
Juni 1995	Abschluß: Abitur

Studium

1996-1998	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Köln
März 1998	Ärztliche Vorprüfung. Wechsel an die Ludwig-Maximilians-Universität in München
März 1999	1. Staatsexamen
März 2001	2. Staatsexamen
Oktober 2002	3. Staatsexamen