

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Professor Dr. med. Peter Falkai

Peptidhormone und Bewegungsdrang in der Anorexia nervosa

Empirische Untersuchung über den Zusammenhang der Neuropeptide Cortisol, Ghrelin und Leptin mit psychometrischem Bewegungsdrang vor und nach einer stationären Behandlung

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Katharina Elisabeth Biersack

aus

Freising

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Rebecca Schennach

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Michele Noterdaeme

Prof. Dr. Franz Josef Freisleder

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. Ulrich Cuntz

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Motivation	6
2. Theoretische Grundlage	7
2.1. Anorexia nervosa	7
<u>2.1.1. Diagnostik und Klassifikation</u>	7
<u>2.1.2. Epidemiologie</u>	9
2.1.2.1. Inzidenz.....	9
2.1.2.2. Prävalenz.....	10
2.1.2.3. Mortalität.....	10
<u>2.1.2. Ätiopathogenese</u>	11
<u>2.1.3. Symptomatik und klinisches Bild</u>	13
2.1.3.1. Symptomatik.....	13
2.1.3.2. Komorbidität.....	15
2.1.3.3. Verlauf.....	15
2.1.3.4. Endokrine und physiologische Veränderungen.....	16
2.2. Gesteigertes Bewegungsverhalten in der Anorexia nervosa	18
<u>2.2.1. Terminologie: Was definiert exzessives Bewegungsverhalten?</u>	18
<u>2.2.2. Psychologische Erklärungsmodelle</u>	19
<u>2.2.3. Erkenntnisse aus Tiermodellen und evolutionäre Überlegungen</u>	21
2.3. Leptin und seine Bedeutung in der Erkrankung	23
<u>2.3.1. Leptin und Anorexia nervosa</u>	25
<u>2.3.2. Leptin und gesteigertes Bewegungsverhalten</u>	29
2.4. Cortisol und seine Bedeutung in der Erkrankung	33
<u>2.4.1. Cortisol und Anorexia nervosa</u>	33
<u>2.4.2. Cortisol und gesteigertes Bewegungsverhalten</u>	36
2.5. Ghrelin und seine Bedeutung in der Erkrankung	37

<u>2.5.1. Ghrelin und Anorexia nervosa</u>	38
<u>2.5.2. Ghrelin und gesteigertes Bewegungsverhalten</u>	40
<u>3. Fragestellung und Methodik</u>	43
3.1. Fragestellung	43
3.2. Studiendesign	44
<u>3.2.1. Ein-und Ausschlusskriterien</u>	44
<u>3.2.2. Rekrutierung und Screening der Probandinnen</u>	44
3.3. Materialien und Geräte	45
<u>3.3.1. Blutentnahme und labortechnische Bearbeitung</u>	45
<u>3.3.2. Psychometrische Materialien</u>	46
3.3.2.1. Die Commitment to Exercise Scale (CES).....	46
3.3.2.2. Der Compulsive Exercise Test (CET).....	47
3.3.2.3. Becks Depressions-Inventar II (<i>Beck's depression inventory</i> = BDI-2).....	48
3.4. Stichprobenbeschreibung und deskriptive Statistik	48
<u>4. Ergebnisse</u>	51
4.1. BMI- und Gewichtsverlauf	51
4.2. CET und CES	51
4.3. Leptin	55
<u>4.3.1. Leptin und BMI</u>	55
<u>4.3.2. Leptin und psychometrische Werte</u>	59
4.4. Cortisol	62
<u>4.4.1. Cortisol und BMI</u>	62
<u>4.4.2. Cortisol und psychometrische Werte</u>	64
4.5. Ghrelin	67
<u>4.5.1. Ghrelin und BMI</u>	67
<u>4.5.2. Ghrelin und psychometrische Werte</u>	69
<u>5. Diskussion</u>	72

5.1. Diskussion der Ergebnisse	72
<u>5.1.1. Biologische Parameter</u>	72
5.1.1.1. Leptin.....	72
5.1.1.2. Cortisol.....	73
5.1.1.3. Ghrelin.....	74
<u>5.1.2. Psychometrische Werte</u>	74
<u>5.1.3. Zusammenhang mit psychometrischen Parametern</u>	75
5.1.3.1. Leptin.....	75
5.1.3.2. Cortisol.....	76
5.1.3.3. Ghrelin.....	77
5.2. Methodenkritik und Ausblick	77
<u>6. Zusammenfassung</u>	79
<u>7. Literaturverzeichnis</u>	80
<u>8. Abkürzungsverzeichnis</u>	88
<u>9. Abbildungsverzeichnis</u>	90
<u>10. Tabellenverzeichnis</u>	92
<u>11.1. Patienteninformation und Einverständniserklärung</u>	93
<u>12. Danksagung</u>	97
<u>13. Eidesstattliche Versicherung</u>	98

1. Einleitung und Motivation

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der empirischen Untersuchung des Zusammenhangs zwischen starvationsbedingten neuroendokrinen Veränderungen und einem übersteigerten Bewegungsdrang in der Anorexia nervosa (AN). Aufgrund der bisher geschaffenen Grundlage diesbezüglicher Forschung und der zugeschriebenen Implikationen, welche im Folgenden erläutert werden, werden zu diesem Zweck die zentral wirksamen Neuropeptide Cortisol, Leptin und Ghrelin herangezogen.

Für die Erarbeitung verbesserter Früherkennungs- und Präventionsmethoden, sowie für die Optimierung der Behandlung betroffener Patienten, ist im Falle der vergleichsweise wenig verstandenen Erkrankung weitere Forschung essentiell. Da die AN mit einer Störung des endokrinen Systems einhergeht, liegt die Annahme nahe, dass die typischerweise veränderten, d.h. hoch- oder herunterregulierten, Hormonachsen hierbei von hoher, nicht nur diagnostischer, sondern wahrscheinlich auch pathogenetischer, Bedeutung sind. Auch ließen sich aus der Korrelation einzelner Hormonwerte mit dem Auftreten und Schweregrad bestimmter Symptome Kausalzusammenhänge und damit möglicherweise in der Zukunft weitere Ansatzpunkte für die Therapie ableiten. Ein dabei vorrangiges Symptom der Erkrankung, das bereits in Laségues Erstbeschreibung zu finden ist, ist das Phänomen des scheinbar paradox übersteigerten Bewegungsverhaltens, welches viele Patienten aufweisen. Obwohl dies bislang kein Hauptsymptom innerhalb der internationalen Klassifikationssysteme darstellt, kann es doch als spezifisch für die Erkrankung gesehen werden. Trotz der frühen Beschreibung ist die Entstehung und Bedeutung dessen, auch ätiologisch und pathogenetisch, bislang nicht gut verstanden. Da eine Zunahme körperlicher Aktivität bei stark untergewichtigen und akut betroffenen Patienten eine zusätzliche vitale Bedrohung darstellt, erscheint das Erlangen eines besseren Verständnisses für diesen Aspekt der Erkrankung als sehr bedeutsam, auch um möglicherweise Interventionen und Präventionsmechanismen ableiten zu können.

Es gibt aus vorangegangener Forschung Hinweise, dass die Hyperaktivität auch endokrine Ursachen hat, die im Zusammenhang mit der Starvation stehen. Im Folgenden wird nach einem kurzen Überblick über die Psychopathologie, Epidemiologie und Pathogenese der AN der Forschungsstand zu den neuroendokrinen und hormonellen Veränderungen, die mit der für die AN kennzeichnenden Kachexie verbunden sind, und die zu unserem Verständnis der paradoxen Hyperaktivität vieler Betroffener beitragen, dargestellt. Die nachfolgende Untersuchung widmet sich der Frage, ob und inwieweit ein statistischer Zusammenhang der Peptidwerte im Blut mit den erhobenen psychometrischen Daten ist.

2. Theoretische Grundlage

Im Folgenden soll zunächst die Krankheit AN vor dem Hintergrund aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse dargestellt werden. Dabei werden zunächst allgemeine die Krankheit betreffende Erkenntnisse vorgestellt, gefolgt von denjenigen, welche sich spezifisch mit Bewegungsdrang und endokrinologische Veränderungen beschäftigen.

2.1. Anorexia nervosa

2.1.1. Diagnostik und Klassifikation

Im Rahmen der dargestellten Studie fanden die diagnostischen Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders in der vierten Auflage (DSM IV) Anwendung.

In der aktuellen Neuerung des DSM (DSM V) finden sich gegenüber der vierten Auflage des Klassifikationssystems einige Veränderungen, die durch einen größeren Spielraum in Bezug auf den BMI einen größeren Schwerpunkt auf die psychische und damit Verhaltensabweichung legen sollen. In der neuen Klassifikation kann bereits bei einem Körpergewicht unterhalb von 18,5 kg/m² die Diagnose vergeben werden. Es ist hier nicht von „Untergewicht“, sondern stattdessen von „signifikant niedrigem Gewicht“ die Rede (Föcker et al. 2015).

Nachfolgend sind die Kriterien der beiden Manuale tabellarisch vergleichend gegenübergestellt.

DSM-IV-Kriterien	DSM-V-Kriterien
A. Weigerung, das Minimum des für Alter und Körpergröße normalen Körpergewichts zu halten (z.B. der Gewichtsverlust führt dauerhaft zu einem Körpergewicht von weniger als 85% des zu erwartenden Gewichts, oder das Ausbleiben einer während der Wachstumsperiode erwarteten Gewichtszunahme führt zu einem Körpergewicht von weniger als 85% des zu erwartenden Gewichts.)	A. Eine in Relation zum Bedarf eingeschränkte Energieaufnahme, die unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Entwicklungsverlauf und körperlicher Gesundheit zu einem signifikant niedrigen Körpergewicht führt. Signifikant niedriges Gewicht ist definiert als ein Gewicht, das unterhalb des minimal zu erwartenden Gewichts liegt.
B. Ausgeprägte Ängste vor einer Gewichtszunahme oder davor, dick zu werden, trotz bestehenden Untergewichts.	B. Ausgeprägte Angst vor einer Gewichtszunahme oder davor, dick zu werden, oder dauerhaftes Verhalten, das einer Gewichtszunahme entgegenwirkt trotz des signifikant niedrigen Gewichts.

C. Störung in der Wahrnehmung der eigenen Figur und des Körpergewichts, übertriebener Einfluss des Körpergewichtes oder der Figur auf die Selbstbewertung oder Leugnen des Schweregrades des gegenwärtigen geringen Körpergewichtes.	C. Störung in der Wahrnehmung der eigenen Figur oder des Körpergewichts, übertriebener Einfluss des Körpergewichtes oder der Figur auf die Selbstbewertung oder anhaltende fehlende Einsicht in Bezug auf den Schweregrad des gegenwärtigen geringen Körpergewichtes.
D. Bei postmenarchalen Frauen Vorliegen einer Amenorrhö, d.h. das Ausbleiben von mindestens drei aufeinanderfolgenden Menstruations-zyklen.	D. Wegfall

Tabelle 1: Gegenüberstellung der diagnostischen Kriterien für Anorexia nervosa in den Klassifikations-systemen

DSM IV und DSM V (Föcker et al. 2015, 2015).

Diese Veränderung der Klassifikation erweitert die klassische Diagnosestellung und soll klinisches Arbeiten vereinfachen. Das Weglassen der Amenorrhö als notwendiges Merkmal gibt Hinweis darauf, dass nach der neuen Klassifikation die in dieser Arbeit beschriebenen endokrinen Veränderungen nicht notwendigerweise bei allen in der Zukunft diagnostizierten Patienten vorhanden sind. Dennoch sind sie nach wie vor neben dem Gewicht ein wichtiger Hinweis auf den Schweregrad der Erkrankung.

Weiter unterteilen lässt sich die Erkrankung in einen restriktiven Typus, in dem durch selektive und quantitative Einschränkung der Nahrungsaufnahme der Gewichtsverlust erreicht wird, und einen Binge-Eating/ Purging-Type, in dem auch Heißhungerattacken vorkommen und aktiv gegensteuernde Maßnahmen wie Erbrechen, Sport oder Laxantien verwendet werden. Da beide Subtypen typischerweise im Verlauf ineinander übergehen, beziehungsweise sich abwechseln, ist diese Unterscheidung nur als klinische Unterscheidung der gegenwärtigen Symptome, nicht aber als andauernde Diagnose, anzuwenden.

Neben den Kriterien A, B und C, die für eine Diagnosestellung erfüllt sein müssen, ist es notwendig, andere Ursachen für eine Gewichtszunahme auszuschließen. Anorexie (als klinische Beschreibung des niedrigen Gewichtes) und Kachexie treten bei energiezehrenden somatischen Erkrankungen auf, wie zum Beispiel primären Stoffwechselstörungen wie Hyperthyreoidismus, bei bösartigen Tumoren oder bei Infektionskrankheiten wie AIDS. Im Unterschied zur Anorexie zeigen die Erkrankten hier regelhaft Verhalten, das einen weiteren Gewichtsverlust verhindern soll. Verhalten, welches einem gesunden Gewicht entgegenwirkt, ist hier nicht näher definiert und umfasst neben dem klassischen restriktiven Fasten auch Gegenregulationstechniken, unter welche auch ein übersteigertes Bewegungsverhalten fällt. Zudem kommt Gewichtsverlust auch bei anderen psychiatrischen Krankheitsbildern vor. Zu nennen sind hierbei ein häufiger Appetitsverlust während einer depressiven Episode, mannigfaltige Veränderungen

des Essens und der Nahrungsaufnahme bei schizophrenen Psychosen oder bei Substanzmissbrauch und Zwangsstörungen, die adäquate Nahrungsaufnahme verhindern oder erschweren. Entscheidendes Unterscheidungsmerkmal ist hier meist die fehlende Störung in der Körperwahrnehmung. Patienten, die isoliert an den eben genannten Störungen erkrankt sind haben typischerweise keine Angst vor Gewichtszunahme. Dennoch ist, wie im Folgenden beschrieben, Komorbidität möglich.

Klinisch wichtig ist insbesondere die Abgrenzung zur Bulimia nervosa. Da auch in der Anorexie Heißhungerattacken und induziertes Erbrechen vorkommen können, ist das entscheidende Merkmal der Bulimie der Erhalt eines Körpergewichtes über dem minimalen Normalgewicht (18,5 kg/m² oder höher) (American Psychiatric Association 2013).

2.1.2.Epidemiologie

Da die Erkrankung von den Betroffenen regelhaft als ichsynton, d.h. mit der eigenen Person und damit den eigenen Interessen und Werten identisch, erlebt wird, gestaltet sich eine tragfähige und realistische Erhebung in der Bevölkerung nach wie vor als schwierig. Das Verhalten wird von Betroffenen aus diesem Grund meist nicht als störend oder krankhaft empfunden, sondern erst die Folgen der psychischen und physischen Beschwerden. Im Frühstadium erscheint von daher eine umfassende und repräsentative Erhebung erschwert. Es ist davon auszugehen, dass ein hoher Anteil an Erkrankten keine professionelle Hilfe sucht und so auch auf diesem Wege nicht erfasst wird. Die niedrige Inzidenz und Prävalenz erschwert die Erfassung in einer bevölkerungsweiten Querschnittsstudie zudem zusätzlich. Inzidenz und Prävalenz lassen sich zum einen durch Erhebungen in Bevölkerungsstichproben, als auch anhand von Zahlen derer, die sich in Behandlung begeben, bemessen.

2.1.2.1.Inzidenz

Bei bisherigen Untersuchungen wurde meist die Definition des DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) angewandt. Innerhalb der Erhebungen an hospitalisierten und behandelten Patienten fand sich bis in die frühen Neunziger hinein eine starke Zunahme der Inzidenz, die einer Verbesserung der Zugänglichkeit der Behandlung, sowie der Diagnostik, weniger jedoch einer tatsächlichen Zunahme des Auftretens der Erkrankung zuzuschreiben ist. Über alle Studien überwiegt bei der Inzidenz (wie auch bei der Prävalenz) das weibliche Geschlecht mit einem Verhältnis 10/1 bis 15/1. Bei beiden Geschlechtern tritt die Erkrankung typischerweise zwischen dem Alter von 15 und 20 Jahren erstmals auf. In einer Studie aus dem Vereinigten Königreich wurde zuletzt eine Inzidenzrate von 1,1/100000 Personenjahre erhoben (Treasure et al. 2015). Vorangehende Betrachtungen der

Veränderungen in den Inzidenzraten legen nahe, dass in den letzten vier Jahrzehnten keine signifikante Zunahme der Inzidenz in Europa festzustellen ist. Die zum Teil großen Unterschiede in den einzelnen epidemiologischen Studien sind vor allem auf Unterschiede in der Art der Erhebung, sowie der Stichprobengröße zurückzuführen (Smink et al. 2012). Durch die Anwendung des DSM-V und dessen inklusivere Klassifikation ist von einer deutlichen Zunahme von Inzidenz und Prävalenz in zukünftigen Erhebungen auszugehen.

2.1.2.2. Prävalenz

In Querschnittsstudien innerhalb der Gesellschaft zeigt sich eine Lebenszeitprävalenz zwischen 0,3% und 0,64%, abhängig von der Definition der AN (DSM IV gegenüber DSM V). Die im DSM-V erweiterte Definition der AN erfüllt dabei nicht alle laut DSM IV zu erfüllenden Kriterien, wie z.B. Amenorrhoe. Nach Geschlechtern getrennt, ergibt sich anhand dieser Beschreibungen eine geschätzte Lebenszeitprävalenz für Frauen zwischen 0,6 und 2,2% (streng), bzw. 1,7 und 4,3% (erweitert), für Männer zwischen 0,2 und 0,3%. Bei Jugendlichen wurden zum Teil höhere Zahlen erhoben. So fand eine US-amerikanische Studie eine Einjahresprävalenz bei 13 bis 18jährigen beider Geschlechter von 0,2%. Eine Erhebung an niederländischen Jugendlichen ergab eine Punktprävalenz von 1,2% für Mädchen und 0,1% für Jungen innerhalb der Kriterien des DSMV (Treasure et al. 2015). In einer Zusammenfassung des Robert-Koch-Instituts aus dem Jahr 2008 lässt sich mittels einer erweiterten Definition des gestörten Essverhaltens bei etwa 20% der Jugendlichen dies vorweisen. Interessanterweise sinkt dieser Anteil bei Jungen mit voranschreitendem Alter, wohingegen er bei Mädchen steigt (Robert Koch-Institut (Hrsg), Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung 2008). Aufgrund der unterschiedlichen Methodik und Definition der Erkrankung sind diese Studien jedoch nur bedingt vergleichbar.

2.1.1.3. Mortalität

Zur Mortalität der AN finden sich immer wieder unterschiedliche Schätzungen. In unterschiedlichen Studien finden sich Angaben zur standardisierten Mortalitätsrate (SMR), die der Anzahl der beobachteten gegenüber der Anzahl der für die Bevölkerungsgruppe erwarteten Todesfälle entspricht. Diese reichen von 0,71 bis 17,8 in unterschiedlichen Erhebungen. Dies ist vor allem auch, wie bereits oben erwähnt, durch methodische Unterschiede in Bezug auf Art der Diagnostik oder Einschlusskriterien zu erklären. So kommt es durch Einschluss milderer Formen der Essstörung und Erweiterung der Diagnosestellung zu einem Absinken des Gesamtsterberisikos (Birmingham et al. 2005). So fanden Korndörfer et al. In einer über 63 Jahre angelegten Studie, die 208 Patienten miteinschloss, eine SMR für

Anorexia nervosa, die in etwa der der Gesamtbevölkerung entsprach (0,71) (Korndörfer et al. 2003). In einer 2005 veröffentlichten groß angelegten Kohortenstudie (Beobachtungszeitraum zwischen 1981 und 2000, 326 Patienten mit AN) aus Kanada zeigte sich innerhalb der eingeschlossenen Gruppe eine SMR von 10,5, also ein zehnfach erhöhtes Risiko zu sterben gegenüber der Normalbevölkerung (Birmingham et al. 2005).

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2011, in die 36 Studien miteingeschlossen wurden, belief sich die SMR auf 5,86. Dies entspricht einer deutlichen und signifikanten Erhöhung der Mortalität um beinahe das Sechsfache durch die Erkrankungen. Von den verstorbenen Erkrankten verstarben etwa 20% durch Suizid (Arcelus et al. 2011).

Zum Vergleich fand sich in einer Metaanalyse zur Mortalität der Depression ein relatives Risiko gegenüber der Gesamtbevölkerung von 1,81 (Cuijpers und Smit 2002). Die Anorexia nervosa ist derzeit die psychische Erkrankung mit der höchsten Mortalität, wobei die hohe Sterblichkeit vor allem auf die körperlichen Komplikationen der Erkrankung zurück zu führen ist (Westmoreland et al. 2016).

Die Anpassung der Klassifikationssysteme DSM IV und ICD 10, bzw. deren überarbeiteter Nachfolger DSM V und ICD 11, werden die Einschlusskriterien der AN dahingehend ausweiten, dass bereits ein BMI unterhalb 18,5 kg/m² für die Diagnose ausreichend sein wird. Es ist davon auszugehen, dass zukünftigen Studie, welche diese Systeme heranziehen, zum Teil deutlich veränderte epidemiologische Daten, insbesondere in Hinblick auf die Mortalität, hervorbringen werden (Föcker et al. 2015)

2.1.2. Ätiopathogenese

An der Entstehung dieser schwerwiegenden Erkrankung sind sowohl biologische als auch psychische und soziale Faktoren beteiligt. Die genauen Mechanismen der Entwicklung der Erkrankung sind bislang noch nicht ausreichend verstanden. Die Heritabilität¹ der AN wird, basierend auf aktuellen Zwillingsstudien und Studien an Verwandten aus direkter Linie, zwischen 48 und 76 % geschätzt (z.B. (Kortegaard et al. 2001; Bulik et al. 2006)). Hierbei werden sowohl genetische, als auch epigenetische Mechanismen berücksichtigt. Ein singuläres Gen konnte bislang nicht isoliert in Zusammenhang gebracht werden. Hier wird bereits an der Vergrößerung der Stichprobe gearbeitet, um dies zu ermöglichen. Es gibt gewisse Anzeichen dafür, dass Konstellationen bestimmter Gene für das Auftreten von mehreren Erkrankungen, also nicht nur für AN, sondern beispielsweise auch für das Auftreten uni- oder bipolarer Depression verantwortlich sein könnten, was die häufige Komorbidität (s.u.) erklären könnte. Studien, die die Gehirnstruktur (MRT) und -funktion (fMRT) von an AN Erkrankten untersuchen, konnten

¹ Heritabilität ist ein Maß für die Erblichkeit von Eigenschaften.

Veränderungen im Bereich des limbischen Systems und z.B. auch in der Inselregion zeigen. Dies weist auf eine Veränderung im Belohnungssystem hin. Die klinische oder diagnostische Bedeutung dieser Ergebnisse ist bislang unklar. Zudem konnten durch Untersuchung von Rezeptorverteilung und -bindung Veränderungen in der Rezeptorbindung im Serotonin- und Dopaminsystem festgestellt werden (Treasure et al. 2015).

Da die AN Ähnlichkeiten zu Suchterkrankungen und Angst- und Zwangsstörungen aufweist, die mit Gewohnheitsbildung einhergehen, liegt der Verdacht nahe, dass ähnliche Mechanismen in der Entstehung und Aufrechterhaltung der Symptomatik eine Rolle spielen. Es ist bekannt, dass Personen, die eine hohe Trait- Anxiety, das heißt Ängstlichkeit als stabiles Persönlichkeitsmerkmal, zeigen, besonders vulnerabel gegenüber der Ausbildung der AN sind. Es wird postuliert, dass durch instrumentelles Lernen das Verhalten der Essstörung erhalten wird. Restriktives Essverhalten und exzessive Bewegung dienen in diesem Fall der Angstbewältigung, während bestimmte innere und äußere Reize, wie zum Beispiel die Wahrnehmung von Essen, aversive Reize darstellen, die Stress und Angst auslösen. Diese Betrachtungsweise postuliert eine therapeutische Herangehensweise an die Krankheit, bei der aversive Reize exponiert werden und auf vermeidendes Verhalten (Fasten, Bewegung) verzichtet werden soll (Guarda et al. 2015).

Patienten mit Anorexia nervosa zeigten in Untersuchungen Testergebnisse, die denen von substanzabhängigen Patienten ähnelten. Es wird postuliert, dass ein endogenes Opioidsystem die Erkrankung, wie auch bei stoffbezogenen Süchten, die Krankheit aufrechterhält. Wie auch Süchte ist die AN, wie bereits erwähnt, ichsynton. Substanzabhängigkeit und Essstörungen treten häufig in Folge, seltener auch gleichzeitig auf. Auch dies spricht für gemeinsame Vulnerabilitäts- und Persönlichkeitsfaktoren (Davis und Claridge 1998).

Auch die symptomatologische Nähe zu Zwangsstörungen und zwanghafter Persönlichkeit legt einen ätiologischen Zusammenhang nahe. Insbesondere die starren Rituale erinnern an Zwänge, sowie die häufig erlebte Unkontrollierbarkeit des Verhaltens. Mitunter wurde die AN auch für eine „moderne Zwangsstörung“ gehalten. In einer jüngeren Studie fand sich ein hoher Zusammenhang zwischen zwanghaften Symptomen und Charakterzügen und gesteigertem Bewegungsverhalten bei Anorexiepatientinnen, auf den auch im entsprechenden Abschnitt noch näher eingegangen werden soll (Davis und Kaptein 2006).

Viel spricht dafür, dass gesteigertes Bewegungsverhalten an der Pathogenese maßgeblich beteiligt ist. In einer Studie zur Prävalenz exzessiven Bewegungsverhaltens bei Essstörungen gaben 56% der eingeschlossenen Anorexiepatienten an, vor Beginn des restriktiven Essverhaltens zunächst mehr Sport getrieben zu haben. Die Hälfte dieser Probanden berichtete zudem, dass sie in ihrer Kindheit körperlich

aktiver als Gleichaltrige gewesen seien. Es ist so beispielsweise denkbar, dass Kinder und Jugendliche, die viel Sport treiben, dies als Möglichkeit ihr Gewicht zu beeinflussen erlernen oder in vielen Sportangeboten für Jugendliche (Z.B. Gymnastik, Tanzen) ein schlankes Körperbild idealisiert wird. Auch neuroendokrine Veränderungen, die durch exzessives Sporttreiben entstehen und die Entstehung einer Essstörung begünstigen können, sind denkbar (Davis et al. 1997).

2.1.3. Symptomatik und klinisches Bild

Die Anorexia nervosa geht typischerweise mit einem durch aktives Eingreifen in die Aufnahme und dem Verbrauch von Nährstoffen herbeigeführten Gewichtsverlust einher. Dieser ist per Definition nicht durch organische Störungen oder in anderer Weise sekundär bedingt. Die in der Kachexie stattfindende Veränderung der Körperzusammensetzung geht in der Folge mit verschiedenen physiologischen Veränderungen einher. So finden sich beispielsweise Veränderungen des Blutbildes (Leukozytopenie, Anämie, Thrombozytopenie), der Herzaktion (QT-Zeit-Veränderungen, Sinusbradykardie) oder des gastrointestinalen Systems (Veränderungen in der Darm-Motilität). Insbesondere auf die Veränderungen im Endokrinium wurde bislang auch in der diagnostischen Klassifikation als entscheidendes Merkmal herangezogen. Auf diese soll im Abschnitt 2.1.4.5. noch genauer eingegangen werden (Treasure et al. 2015).

2.1.3.1. Symptomatik

Im Vordergrund der Erkrankung steht die Störung des Essverhaltens. Patienten schränken sich häufig sowohl in der Auswahl, als auch in den Mengen der Speisen ein. Mahlzeiten werden vermieden. Betroffene zeigen zum Teil ein spezifisches Bild während des Essens, indem sie beispielsweise sehr langsam essen und die Bestandteile soweit wie möglich zerlegen. Neben dem Fasten verwenden die Patienten zum Teil gegensteuerndes Verhalten, um Gewichtszunahme zu vermeiden. Hierzu kann exzessives Bewegungsverhalten, induziertes Erbrechen oder Abführmittel Anwendung finden. Diese Störung führt in der Folge zu einer Gewichtsabnahme bis hin zur Kachexie.

Typisch für die Erkrankung ist die Veränderung in der Wahrnehmung des eigenen Körpers. Man spricht hier von der sogenannten Körperschemastörung, also eine Veränderung des Konzeptes und des Bildes des eigenen Körpers. Anorexiepatienten überschätzen regelhaft die Maße ihres Körpers in dramatischen Dimensionen. Auch die Wahrnehmung von Körpersignalen ist dahingehend verändert, dass ihnen wenig Beachtung geschenkt wird oder diese anders bewertet werden. So wird beispielsweise dem immer stärker drängenden Hungergefühl nicht nachgegeben. Beziehungs- und Selbstwertprobleme begleiten häufig die

Störung. Da der labile Selbstwert, in dessen Folge Betroffene unter quälenden Insuffizienzgefühlen leiden, häufig durch die Störung kompensiert wird, ergeben sich hieraus wiederum Schwierigkeiten für die Therapie (Herpertz et al. 2011).

Im Verlauf der Erkrankung kommt es auch zu affektiven Symptomen. So kommt es zu Reizbarkeit, Stimmungseinbrüchen, Konzentrationsstörungen, Kraftverlust und Beeinträchtigungen in der Merkfähigkeit. Daneben zeigen Patienten häufig Werte in Depressionsfragebogen, die mit denen bei Patienten mit einer mittelgradig depressiven Episode vergleichbar sind. Da sich diese Symptome allein durch Gewichtszunahme bessern ist davon auszugehen, dass diese bei vielen Patienten eine Nebenerscheinung der AN und keine eigenständige Krankheitsentität darstellen (Meehan et al. 2006). Inwieweit sich das Vorhandensein und die Schwere der depressiven Symptomatik auf Therapie und Verlauf auswirken, ist bislang nicht ausreichend klar. Eine jüngere Studie, die darauf ausgerichtet war, Prädiktoren für das Therapieergebnis zu bestätigen, zeigte, dass sich eine vorbestehende - rezidivierende oder chronische -depressive Störung signifikant negativ auf das Ergebnis auswirkt. Dieser Aspekt legt nahe, dass es durchaus sinnvoll ist, zwischen depressiver Symptomatik im Rahmen der AN und einer eigenständigen, meist vorbestehenden, Diagnose einer depressiven Störung zu unterscheiden (Wild et al. 2016).

Viele Patienten zeigen ein ausgeprägtes Bewegungsverhalten, das zum Teil einer bewussten Gegensteuerung zuzuschreiben ist. Die Patienten sehen hierin eine effektive Möglichkeit der Gewichtskontrolle. Im Gegensatz zu Beobachtungen bei kurzfristigem Fasten, bei dem es eher zu Schwäche und Trägheit kommt, wurde bereits im 19. Jahrhundert bei Erkrankten der AN eine ausgeprägte Lebendigkeit festgestellt, die deren körperlichem Allgemeinbefinden entgegenzustehen schien. Neben einer mentalen Wachheit wurde auch eine körperliche Unruhe immer wieder beschrieben. Trotz dieser konsistenten Berichte, die ein Phänomen beschreiben, das bei einem großen Teil der Patienten gesehen wird, wurde dies lange als ausschließlich absichtlich herbeigeführt und kognitiv kontrolliert angesehen (Casper 2006).

Durch Ergebnisse im Tiermodell, an Ratten und Mäusen, wurde diese Annahme in Frage gestellt. Hall et al. konnten 1953 zeigen, dass adulte Ratten auf vorübergehende erzwungene Nahrungsrestriktion mit einer signifikanten und deutlichen Zunahme der Aktivität im Laufrad reagieren. Diese Ergebnisse wurden mehrfach repliziert (Hall und Hanford 1954). In der Folge wurde ein Zusammenhang zu der Phänomenologie der AN hergestellt und das Tiermodell dieses Teils der Erkrankung etabliert (Watanabe et al. 1992). Dem dranghaften Bewegungsverhalten wird eine große Bedeutung für Prognose und Verlauf zugemessen. So stellt ein hohes Maß an Bewegung bei Entlassung einen belegten Risikofaktor für einen Rückfall dar (Carter et al. 2004).

Im Folgenden soll in einem gesonderten Abschnitt nochmals genauer auf die Entwicklung und den Stand der Forschung auf diesem Gebiet, sowie die Bedeutung für die Krankheit und ihre Therapie eingegangen werden.

2.1.3.2. Komorbidität

Etwa die Hälfte der jugendlichen Patienten mit AN leidet an einer weiteren psychischen Erkrankung, die entweder prämorbid bereits vorbestand oder im Rahmen der AN entsteht. Hierbei spielt die durch die Mangelernährung veränderten Neurotransmitter wohl eine entscheidende Rolle. Insbesondere affektive Störungen und Angststörungen sind sehr häufig (Westmoreland et al. 2016). Auch statistisch feststellbare Zusammenhänge zwischen der AN und bestimmten Persönlichkeitsstilen und -störungen, wie ängstlich-vermeidend oder zwanghaft, sind abbildbar (Treasure et al. 2015). Bei Erkrankten und Angehörigen besteht in groß angelegten Bevölkerungsstudien ein - zwar unspezifisches aber - erhöhtes Risiko für eine Autismusspektrumstörung (Koch et al. 2015).

Der Erkrankung wird auch in Bezug auf Ätiopathogenese eine Verbindung zu Zwangsstörungen nachgesagt. Auch bei fehlender Diagnose einer entsprechenden Persönlichkeitsstörung, weist ein großer Teil der Patienten mit AN zwanghafte Charakterzüge auf (Davis und Claridge 1998).

Eine aktuelle Metaanalyse zeigt ein beinahe vierfaches Risiko (odds ratio= 3.82) an einer Essstörung zu erkranken, wenn bereits ein Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom (ADHS) vorbestehend ist. Ein Zusammenhang in der Ätiopathogenese, ebenso wie eine wechselseitige Verstärkung der Symptomatik und Erkrankungsdauer ist denkbar und dient als Ansatzpunkt für zukünftige Forschung (Nazar et al. 2016). Die in der ADHS beschriebenen Muster von Hyperaktivität und erschwerter körperlicher und psychischer Ruhe birgt Ähnlichkeit zum in der AN beobachteten Bewegungsdrang, weshalb diese Verwandtschaft hier Erwähnung findet.

2.1.3.3. Verlauf

Typischerweise geht dem Vollbild der AN eine Phase mit leichtgradig verändertem Essverhalten voran, weswegen es nicht immer leicht ist, den genauen Beginn zeitlich einzugrenzen. Neben erfolgreichen Behandlungen nach erstem Therapieversuch kommt es zu fluktuierenden und chronischen Verläufen, nicht selten über Jahrzehnte. Die meisten Erkrankten befinden sich während der ersten 5 Jahre nach Beginn in Remission, jedoch ist der Anteil derer in der Stichprobe der Patienten, die stationär behandelt werden deutlich geringer (American Psychiatric Association 2013). Je nach Studiendesign, d.h. abhängig von Stichprobengröße und Beobachtungszeitraum, wurden Zahlen für die Rückfallraten nach stationärer

Behandlung zwischen 9 und 42%. In einer Studie aus dem Jahr 2004 wurde diese Rate während eines medianen Zeitraumes von 15 Monaten mit 35% bemessen. Das höchste Risiko für einen Rückfall (Hazard Ratio) bestand zwischen dem 6. und dem 17. Monat nach Entlassung. Eine Mehrzahl der nicht als Rückfall gewerteten Probanden befand sich am Ende der Beobachtung jedoch in einem suboptimalen Gewichtsstatus ($< 20\text{kg/m}^2$). Wichtigste Risikofaktoren für einen Rückfall waren hier ein vorangegangener stationärer Aufenthalt zur Behandlung der AN, ein Suizidversuch in der Vorgeschichte und exzessives Bewegungsverhalten im Zeitraum der Entlassung (Carter et al. 2004).

2.1.3.4. Endokrine und physiologische Veränderungen

Die bei der Anorexia nervosa zu findenden endokrinen Veränderungen entsprechen der phylogenetisch geprägten Reaktion auf Energiemangel, welche in Fastenzeiten das Überleben des Organismus sichern soll. Es handelt sich um Anpassungen zum Erhalt der Homöostase. Der Energieverbrauch muss der zu geringen Aufnahme von Nahrung entsprechend reduziert werden, um den Metabolismus weiter aufrechtzuerhalten.

Von der Kachexie bedingt finden sich Veränderungen der Produktion und der Freisetzung von Hormonen aus der Hypophyse, der Schilddrüse, der Nebenniere und der Gonaden. Außerdem ist die Bildung und Sekretion der für den Knochenauf- und -abbau notwendigen Botenstoffe verändert.

Sekundär, das heißt auf Grundlage einer verminderten Sekretion von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH), kommt es zu einer geringeren Östrogenfreisetzung. Diese hormonelle Veränderung verursacht eine Verlängerung der Follikulär- und eine unzureichende Lutealphase. Die Ovulation bleibt aus. Es kommt insbesondere bei stark untergewichtigen Patientinnen typischer Amenorrhö, die sowohl primär als auch sekundär, je nach Einsetzen der Erkrankung, auftreten kann. Im Sinne einer Anpassung an das Untergewicht ist dieser Mechanismus als Verhinderung einer für den Energiehaushalt prekären Schwangerschaft zu sehen. Doch bereits bei noch normalem Gewicht, in der Frühphase der AN, besteht zum Teil Amenorrhö, die durch das restriktive Essverhalten und die damit einhergehende Gewichtsabnahme, auch wenn diese noch nicht zu pathologisch niedrigem Gewicht geführt hat, bedingt ist.

Viele der typischen klinischen Zeichen der AN, wie Hypothermie, Bradykardie, Hypotension und Veränderungen des Hautbildes, sind durch eine Verminderung an effektiven peripheren Schilddrüsenhormonen bedingt. Im Labor ist insbesondere T3 häufig erniedrigt aufgrund fehlender Deiodisation, die vermutlich mit dem Vorhandensein von Kohlenhydraten im peripheren Blut verbunden ist. Die Ausschüttung von Thyreotropin-Releasing-Hormon aus dem Hypothalamus ist vermindert, was

wohl den normalerweise stattfindenden positiven Feedbackmechanismus behindert. Auch diese Veränderung dient durch eine Herabsetzung des Energieverbrauchs der Homöostase in Fastenzeiten.

Bei vielen Patienten findet sich ein Hypercortisolismus die einer physiologischen maximalen Stressantwort entspricht. Die zirkadiane Rhythmik bleibt hierbei erhalten. Diese ist wohl durch eine vermehrte Sekretion des Corticotropin-Releasing-Hormons aus dem Hypothalamus bedingt und scheint nicht durch zugeführte Glucose oder Dexamethason hemmbar zu sein. Durch die ebenfalls bestehende Cortisolresistenz kommt es bei den Patienten nicht zu einem Cushing-Syndrom. Erhöhte Cortisolspiegel sind auch bei Patienten mit unipolarer Depression zu finden. Da die starke Freisetzung des Hormons für eine adäquate Stressreaktion spricht, könnte davon auszugehen sein, dass ein hoher Spiegel als prognostisch günstig gelten könnte. Diese Hypothese ist bislang noch nicht untersucht worden.

Typischerweise finden sich bei niedriger Blutglucose niedrige Insulin- und hohe Glukagonspiegel. Bei remittierter AN findet sich gelegentlich eine gestörte Glucosetoleranz, die auf eine Insulinresistenz zurück zu führen ist.

Wie bereits erwähnt, ist ein Rückgang der Knochendichte und -masse ein häufig beobachtetes Phänomen der Erkrankung. Diese reicht bis zu einer manifesten Osteoporose, die in vielen Fällen nicht reversibel ist. In der AN findet sich eine gesteigerte Knochenresorption bei erniedrigter Knochenneubildung. Verursacht wird dies durch das Zusammenspiel verschiedener endokriner Veränderungen. Insbesondere der niedrige Östrogenspiegel scheint hier ausschlaggebend zu sein. Dennoch ist eine Östrogensubstitution bei fortschreitender Mangelernährung häufig nicht erfolgreich im Sinne der Osteoporoseprophylaxe.

Im Rahmen der Kachexie ist die Freisetzung von orexigenen (=hungerfördernden) und anorexigenen (=hungerhemmenden) Hormonen verändert. Die Konzentration von Ghrelin, das vor allem im Magen gebildet wird, im peripheren Blut ist typischerweise erhöht und normalisiert sich nach Teilremission (Otto et al.). Möglicherweise besteht eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Ghrelin, das eigentlich hungerfördernd wirkt. Leptin ist ein Peptidhormon, das von weißen Fettzellen gebildet wird. Der Spiegel ist dabei sowohl von der Anzahl als auch von der Größe der Fettzellen abhängig (Jéquier 2002). Da die Zellmasse in der Kachexie sowohl hypotroph als auch hypoplastisch ist, sinkt der Leptinspiegel bis auf kaum messbare Konzentrationen. Das Hormon, das in Relation zu den vorhandenen Energiereserven freigesetzt wird, hat appetitreduzierende Wirkungen. In Fastenzeiten wirkt es wohl über protektive Mechanismen und fördert die Anpassung an die Fastenzeit (Usdan et al. 2008).

Die hier aufgeführten Peptidhormone Leptin, Cortisol und Ghrelin wurden in der dargestellten Studie überprüft und in vergangener Forschung bereits mit Bewegungsdrang assoziiert. Im folgenden Abschnitt

soll daher noch einmal auf spezifische Zusammenhänge zwischen den Hormonen und beobachtbarem Bewegungsverhalten eingegangen werden.

2.2. Gesteigertes Bewegungsverhalten in der Anorexia nervosa

Bereits Sir William Gull berichtete im neunzehnten Jahrhundert bei den von ihm dargestellten Fallbeispielen der AN über ein gesteigertes Bewegungsverhalten, das er als „Rastlosigkeit“ beschrieb. Zudem bemerkte er, dass dies für die Betroffenen nicht nur mit negativen Konsequenzen einherging, sondern auch als angenehm empfunden wurde. Seitdem erhielt dieses häufig gesehene Symptom immer mehr Aufmerksamkeit, insbesondere auch in der Suche nach Ansatzpunkten für ein besseres Verständnis der Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung (Scheurink et al. 2010). Die Evidenz verdichtet sich, dass sogenanntes exzessives Bewegungsverhalten auch mit einer Verschlechterung der Prognose verknüpft ist, insbesondere dann, wenn es während der ambulanten oder stationären Therapie nicht ausreichend behandelt wird (Wild et al. 2016). Die Prävalenz dieses Phänomens wurde in manchen Stichproben als zum Teil sehr hoch bemessen. Eine Studie aus den Neunzigern, die ambulante und stationäre Patientinnen in Kanada miteinbezog, stellte ein ausgeprägtes Bewegungsverhalten bei 81% der Probandinnen fest. Ebenso konnte sie zeigen, dass dieses Phänomen häufig dem restriktiven Essverhalten vorausgeht (Davis et al. 1997).

Neben zusätzlicher Gewichtsabnahme durch gleichzeitige Nahrungsrestriktion und Steigerung des Energieverbrauches kommt es zu zusätzlichen Komplikationen, die durch gesteigertes Bewegungsverhalten verursacht und begünstigt werden. Es kommt zu Verletzungen an Knochen, Gelenken und Bändern. Patienten, die körperlich sehr aktiv sind, zeigen zusätzlich typischerweise längere Liege- und Behandlungszeiten (Achamrah et al. 2016).

Auf Grundlage des heutigen Wissensstandes ist davon auszugehen, dass es sich bei diesem Phänomen nicht nur um ein vereinzelt auftretendes System, sondern vielmehr um eine entscheidende Komponente handelt, die sowohl Aufschluss über die Ätiopathogenese der Erkrankung geben kann, als auch entscheidend für den Verlauf der Krankheit ist und damit Ziel für einen effektiven Behandlungsansatz sein muss. Im Folgenden werde ich auf bisherige Forschungsergebnisse und deren Bedeutung eingehen.

2.2.1. Terminologie: Was definiert exzessives Bewegungsverhalten?

Über die mittlerweile zahlreichen Studien, die sich diesem Thema widmen, hinweg existieren uneinheitliche Definitionen, Beschreibungen und Bezeichnungen. Sehr häufig ist die Rede von exzessivem Bewegungsverhalten („excessive exercise“, „excessive physical activity“). Es ist aber auch

von Bewegungszwang („compulsive exercise“), Bewegungsdrang oder Hyperaktivität die Rede. Diese Uneinheitlichkeit in der Nomenklatur geht auf unterschiedliche Hypothesen und Grundannahmen zurück. Der Begriff „Bewegungsverhalten“ unterteilt sich im englischen Sprachgebrauch weiter. So ist der Begriff „physical activity“ als rein beschreibend anzusehen und bezieht sich auf jegliche körperliche Aktivität, unabhängig von deren Bedeutung und Motivation. „Exercise“ hingegen bewertet die Aktivität als „geplant, strukturiert, repetitiv und zweckdienlich“. Patientinnen mit gesteigertem Bewegungsverhalten, das als „exercise“ beschrieben wird, beeinflussen ihr Gewicht demnach mutmaßlich willentlich durch dieses oder nutzen es zur Selbstregulation. Die Beschreibung „compulsive exercise“ geht auf den postulierten pathogenetischen und symptomatologischen Zusammenhang mit Zwangsstörungen ein (Achamrah et al. 2016).

In einer jüngeren Studie wurden unterschiedliche Aspekte semantisch getrennt, um ein genaueres Bild zu erhalten. Um eine möglichst umfassende Beschreibung zu treffen, wurde hier der Begriff „problematic exercise“ verwendet. Unterschieden wurde hier zwischen Dauer, Intensität und Zwanghaftigkeit („compulsion“). In Bezug auf die Dauer wurde Bewegung im Sinne von „Exercise“, die sich über mindestens 6 Stunden der Woche verteilte, als exzessiv definiert. Die Intensität wurde mittels metabolischer Äquivalente (METs) dargestellt. Als exzessiv galt, mindestens sechsmal so viel Energie aufzuwenden im Vergleich zu ruhigem Sitzen. Für die Zwanghaftigkeit der Bewegung wurde ein Item aus dem häufig verwendeten EDE-Q benutzt, das die Frequenz zwanghaft motivierter Bewegung mit dem Ziel der Gewichtskontrolle erfragt (Rizk et al. 2015). Ebenfalls findet die Commitment to Exercise Scale häufig Verwendung. Diese geht sowohl auf den zwanghaften Charakter des Verhaltens („obligatory“) als auch auf seine negativen Auswirkungen auf die körperliche und mentale Gesundheit („pathological“) ein (Davis et al. 1993). Boyd et al verglichen 900 Frauen mit und ohne Essstörung in Bezug auf Gefühle und Bewertungen in Zusammenhang mit Bewegungen. Probandinnen mit einer Essstörungsdiagnose gaben beispielsweise häufiger an, wütend oder unruhig zu werden, wenn sie keinen Sport machen konnten, trotz einer Verletzung weiter Sport zu treiben oder sich zu Bewegung verpflichtet zu fühlen (Boyd et al. 2007). Studien wie diese zeigen, dass nicht allein das Ausmaß der Bewegung, sondern auch deren Bewertung für das Verständnis dieses Phänomens entscheidend ist.

2.2.2. Psychologische Erklärungsmodelle

Da psychologische Erklärmodelle implizit und explizit Einzug in die Gestaltung und Anwendung psychometrischer Messinstrumente Einzug halten, soll im Folgenden kurz auf bestehende Theorien eingegangen werden.

Wie bereits im Abschnitt Ätiopathogenese besprochen, weist die Störung sowohl klinisch als auch neurobiologisch Ähnlichkeiten sowohl zu Sucht als auch zu Zwang auf. Dieser Zusammenhang wird insbesondere auch bei der Komponente der gesteigerten Aktivität deutlich. Sucht und Zwang erscheinen zunächst als widersprüchliche, geradezu gegensätzliche, Konzepte. Während Süchte, wie auch die AN, als ichsynton erlebt werden, erleben Patienten mit Zwängen eine hohe innere Distanz gegenüber ihrem Verhalten. Die Störung kann als ichdyston angesehen werden. Was beide Störungen und auch die AN verbindet, ist der zwingende Charakter des Verhaltens. Betroffene erleben ihr Verhalten zum Teil als wenig beeinflussbar und unfreiwillig. Unabhängig vom Erleben der Betroffenen ist dieses Element der Störung bei all diesen Störungen leicht auszumachen und jeweils charakteristisch (Davis und Claridge 1998).

Nicht ausschließlich bei der AN als Störung, sondern auch bei gesunden Individuen, kann Sport und hohe körperliche Aktivität suchtähnliche Züge annehmen. So kennen viele Läufer das sogenannte „Runner's high“. Man vermutet, dass die Hochstimmung beim Laufen durch die Freisetzung von endogenen Opioiden und Endorphinen bedingt ist. Typischerweise wird die Aktivität weiter erhöht, es kommt zur Toleranzentwicklung und bei Wegfall der Aktivität zu Entzugssymptomen wie Gereiztheit und Depressivität. Eine weitere Parallele zur Sucht bietet die Vernachlässigung körperlicher und mentaler Hinweise und Warnzeichen (Scheurink et al. 2010) (Davis und Claridge 1998). Probandinnen mit AN und ausgeprägtem Bewegungsverhalten gaben in einer Studie an, zum Teil auch in Krankheitsphasen Sport getrieben zu haben. In derselben Studie wurden auch Gefühle in Verbindung mit von Sport erfragt. Befragte gaben an, Sport sei wichtig für ihr seelisches Befinden, bei Wegfall seien sie ärgerlich, nervös oder genervt (Boyd et al. 2007). Es gibt Hinweise aus Studien aus der Grundlagenforschung, die bei normalgewichtigen Läufern eine mit der Administration von Stimulanzien vergleichbare Aktivierung des mesolimbischen Systems, insbesondere der ventralen tegmental Zone und des Nucleus accumbens, zeigen (Scheurink et al. 2010). Versuche mit Knockoutmäusen, die einen Defekt in einem bestimmten Serotoninrezeptor und dadurch eine Überaktivierung eines anderen Rezeptors aufwiesen, zeigten einen gemeinsamen Wirkmechanismus stimulierender Substanzen, Nahrungsrestriktion und Hyperaktivität im Nucleus accumbens auf molekularer Ebene. Wenngleich der genaue Mechanismus noch nicht verstanden ist, stützt dieses Ergebnis die Hypothese, dass sowohl restriktives Essverhalten als auch gesteigerte Aktivität durch eine neurochemische Abhängigkeit bedingt und verstärkt werden (Jean et al. 2012).

Der oben beschriebene Terminus des „Bewegungszwangs“ zeigt, dass auch hier eine Ähnlichkeit besteht, die auf ätiologische Gemeinsamkeiten hindeutet. Viele Studien konnten zeigen, dass exzessiv Sport treibende Patientinnen häufiger Symptome von Zwangsstörungen und von zwanghaften Persönlichkeitsstörungen zeigen. Wenngleich es wahrscheinlich ist, dass auch Zwangssymptome durch

die Mangelernährung verstärkt werden, sind Zeichen einer zwanghaften Persönlichkeitsstörung überdauernde Eigenschaften, die auch nach Remission der AN fortbestehen. In einer jüngeren Studie konnte gezeigt werden, dass sich die Zwangsstörungssymptome durch Gewichtszunahme bessern, wohingegen die der zwanghaften Persönlichkeitsstörung kaum beeinflusst werden. Möglicherweise deutet dies an, dass eine zwanghafte Persönlichkeit die Entstehung von restriktivem Essverhalten und exzessivem Bewegungsverhalten und deren Fortbestehen begünstigt. Insbesondere AN mit Hyperaktivität war in dieser Studie stark mit zwanghafter Symptomatik korreliert. Der rein restriktive Typus wies geringere Korrelation auf. In einer anderen Studie zeigte sich Ängstlichkeit (*anxiety*) als statistischer Prädiktor für Hyperaktivität. Wie auch bei bekannten Zwangsstörungen ist das Bewegungsverhalten vor diesem Hintergrund als Copingmechanismus zu verstehen, mit dem der Angst begegnet wird (Davis und Kaptein 2006).

2.2.3. Erkenntnisse aus Tiermodellen und evolutionäre Überlegungen

Bereits während der ersten Verlaufsbeobachtungen nach Definition des Krankheitsbildes der AN wurde ein verstärktes Bewegungsverhalten bemerkt. Dieses wurde lange als geplante und durchdachte Methode, weiter abzunehmen und das Gewicht zu regulieren angesehen (Casper 2006). Dennoch gibt es bereits seit Mitte des letzten Jahrhunderts deutliche Hinweise auf eine biologische Komponente aus Ergebnissen im Tiermodell (Hall und Hanford 1954).

Vielfach konnte repliziert werden, dass Ratten, die nur über begrenzte Zeit hinweg Zugang zu Futter erhalten, während gleichzeitig unbegrenzter Zugang zu einem Laufrad besteht, ihre Aktivität steigern und in der Folge sogar noch weniger Nahrung zu sich nehmen. Dieser *Circulus vitiosus* führte in vielen Beobachtungen, wenn er nicht von außen beendet wurde, zum Tod der betroffenen Tiere. In diesem Modell erscheint die Hyperaktivität, die leicht messbar und objektivierbar ist, als sekundär zu einer akuten Verschlechterung des Nahrungsangebotes, worauf die Tiere wiederum mit einer eigenständigen weiteren Einschränkung der Nahrungsaufnahme reagieren (Gutierrez 2013). Neben Steigerung der Aktivität konnte gezeigt werden, dass kurzfristiger Gewichtsverlust bei weiblichen Mäusen zum Anhalt des Menstrualzyklus führt (Watanabe et al. 1992).

Auch andere physiobiologische Veränderungen, die typischerweise bei untergewichtigen Patienten auftreten, konnten an den Labortieren festgestellt werden. Dazu zählen Hypothermie, Schlaf-Wach-Rhythmus-Veränderungen und endokrine Veränderungen, wie eine Hypoleptinämie und ein erhöhter Ghrelinspiegel. Auf Grundlage all dieser Erkenntnisse bildete sich auch die Hypothese, dass nicht nur physiologische, sondern auch psychologische Symptome der AN durch das Untergewicht bedingt und damit sekundäre Folge sein könnten. Das Tiermodell der Anorexie, genauer der „activity anorexia“, wird

häufig als „Activity-Based Anorexia“ (ABA) bezeichnet. Kritisch hierbei ist das Entstehen von Ulzera in der Magenschleimhaut, die vermutlich stressinduziert sind. Durch die Geschwüre fressen die Tiere wenig oder fast nichts mehr, was die Ergebnisse verfälscht. Da Ulzera erst bei einer Gewichtsabnahme von mehr als 30% erwartet werden, wird diesem Problem mit einer entsprechenden Grenze für die Gewichtsabnahme der Tiere (25%) begegnet. Während im ABA-Modell auf Veränderungen in der Nahrungsaufnahme durch Hyperaktivität eingegangen wird, wird im SIH-Modell (semistarvation induced hyperactivity) der reziproke Effekt untersucht. In diesem Modell erhalten die Ratten nur auf begrenzte reduzierte Nahrungsmengen Zugriff. Im ABA-Modell ist die Einschränkung rein zeitlich. Da die Ratten im SIH ihr erniedrigtes Gewicht halten und nicht weiter abnehmen sollen, werden diesen Tieren nach Steigerung der Aktivität größere Mengen an Nahrung angeboten. Da so ein Teil des Effekts der Hyperaktivität künstlich verhindert wird, wird ABA häufig als besseres Modell für ein eingehendes Verständnis der AN angesehen.

Für die Entwicklung der Hyperaktivität im ABA ist die zeitliche Einschränkung entscheidend. Zeitlicher Rahmen der Mahlzeiten und Aktivität im Laufrad scheinen invers zu korrelieren. Ratten, die zur immer gleichen Zeit gefüttert werden, zeigen kurz vor den Mahlzeiten eine erhöhte Aktivität. Dies wird weithin als „food-anticipatory activity“ bezeichnet, also als Hyperaktivität in Erwartung der Mahlzeit. Dies lässt Schlüsse in Hinblick auf die Intention dieses willkürlich wirkenden Verhaltens zu. Es besteht die Hypothese, dass die Steigerung der Aktivierung auf Futtersuche gerichtet ist. In vielen Berichten wurde ähnliches Verhalten bei Anorexiepatienten beschrieben, jedoch bislang nicht strukturiert untersucht. Nicht alle Tiere zeigen eine gleichermaßen erhöhte Steigerung des Laufverhaltens. Ältere und schwerere Tiere bewegen sich typischerweise weniger. Es wird davon ausgegangen, dass nicht alle Tiere einer Gruppe dieses Verhalten zeigen, welches in natürlichen Bedingungen einen evolutionären Vorteil bringen könnte, sowohl für diejenigen, die das Verhalten zeigen, als auch für diejenigen, die bei Nahrungsmangel mit Inaktivität reagieren, sodass diese durch das Weggehen der Anderen weniger Konkurrenz um rare Nahrung hätten. Diese Theorie gibt ein zusätzlichen Erklärungsansatz für das deutlich vermehrte Auftreten der AN bei Frauen, da diese typischerweise über höhere und besser konservierte Energiereserven verfügen, welche ein derartiges Verhalten ermöglichen (Gutierrez 2013).

Genetisch-behaviorale Studien an der Fruchtfliegenart *Drosophila melanogaster* konnten zeigen, dass genetische Veränderungen im for-Gen („foraging“= Futtersuche) das Verhalten von Larven bei mangelnder Nahrungsverfügbarkeit beeinflussen. Ob die aktiveren „Rover“-Larven oder die weniger aktiven „sitter“-Larven das evolutionär günstigere Verhalten aufweisen, ist bislang umstritten (Vijendravarma et al. 2012).

Eine weitere Erklärung für die verstärkte Aktivität ist der belohnende Effekt der Bewegung an sich. Viel deutet darauf hin, dass, ähnlich wie bei Süchten, während des Laufens das mesolimbische System aktiv ist. Durch Dopamin und das Opioidsystem wird das Verhalten belohnt und verstärkt. Dessen Aktivierung führt zu einer Reduktion des Stresses, der durch den Versuchsaufbau entstand und über eine Hypercortisolämie objektivierbar ist. Die Ratte befindet sich in einer Suchtschleife. Durch endogene Opiode steigt die Schmerzschwelle, sinkt die Ermüdbarkeit und sinkt die Nahrungsaufnahme. Auch der niedrige Leptinspiegel begünstigt die dopaminerge Verstärkung. Leptinrezeptoren in der Ventralen Tegmentalen Zone inhibieren die Aktivität dopaminerger Neurone, auf denen sie exprimiert sind (Gutierrez 2013). Auch bei AN-Patienten gibt es Hinweis darauf, dass durch die Steigerung der körperlichen Aktivität die mentale Verfassung, beispielsweise durch eine Steigerung des Selbstwertes, verbessert wird. Auch die Regulation und Verbesserung depressiver Beschwerden könnte so erreicht werden (Bewell-Weiss und Carter 2010).

Das Tiermodell ist begrenzt durch das Fehlen bestimmter, menschlicher, Komponenten der Störung, insbesondere der Gewichtsphobie. Andererseits bietet es Grundlage für die Behauptung, dass gesteigertes Bewegungsverhalten eine mindestens ebenso wichtige Komponente, also ein Kardinalsymptom der AN darstellt. Schließlich fehlt die als für die Störung entscheidend gewertete Körperschemastörung bei bis zu 20% der Patienten und ist damit in ihrer Prävalenz mit der Hyperaktivität vergleichbar (Gutierrez 2013).

Die dargestellten Ergebnisse an Labortieren werfen ein neues Licht auf die Bedeutung körperlicher Aktivität in der AN, da sie eine hohe biologische Komponente nahelegen und damit eine Abkehr von der Annahme, Patienten würden sich ausschließlich zum bewussten Zwecke der Gewichtskontrolle bewegen, erlauben.

2.3. Leptin und seine Bedeutung in der Erkrankung

In genetischen Tierexperimenten aus dem Jahr 1950 wurde erstmals eine genetische Mutation entdeckt, die mit einem adipösen Phänotyp und endokrinen Aberrationen wie etwa Diabetes mellitus bei Nagetieren assoziiert war, das ob-Gen (obese = fettleibig). Den homozygoten ob/ob- Mäusen wurde ihre Bedeutung als Tiermodell einer genetischen Variante der Adipositas zugeschrieben. Es entstand die Hypothese, dass das betreffende Gen eine entscheidende Rolle in der Regulation des Energiehaushaltes und des Körpergewichtes spielen könnte. Erst 1994 konnte durch positionelle Klonierung das Genprodukt identifiziert werden. Als Hauptort der Synthese wurden weiße Fettzellen, Adipozyten, ausgemacht. Es handelte sich um ein aus 167 Aminosäuren bestehendes Peptid, das in seiner Tertiärstruktur Eigenschaften eines sezernierten Peptidhormons zeigte. Vergleiche zwischen verschiedenen Spezies

ergaben eine hochgradige Konservierung über viele Wirbeltierarten hinweg. Die Aminosäuresequenz ist bei Menschen zu 84% mit der entsprechenden Sequenz bei Mäusen identisch. Dieser spektakuläre Befund unterstützte die Hypothese, das Gen kodiere einen wichtigen Mediator der Energiehomöostase (Zhang et al. 1994).

Dem in der Folge genauer untersuchten Peptidhormon Leptin, nach griechisch *leptos* (dünn, schlank), wurde zunächst eine essentielle Bedeutung in der Entstehung von Adipositas bei Menschen zugeschrieben. Die Ausschüttung von Leptin aus den Adipozyten korreliert mit der Gesamtfettmasse, also sowohl mit der Zellzahl als auch mit dem Zellvolumen. So scheint die Füllung einer Fettzelle ein Reiz für die Produktion und Ausschüttung des Stoffes zu sein. Leptinspiegel sind damit ein Korrelat für die verfügbaren Energiereserven. Leptinrezeptoren finden sich in vielen Geweben des Körpers, sind aber in sehr hoher Dichte im Hypothalamus ausgeprägt. Dort wird das quantitative Signal, das die Leptinkonzentration in der intrazerebralen Flüssigkeit vermittelt, integriert. Die Leptinausschüttung erfolgt pulsatil und folgt wie bei anderen Hormonen einer zirkadianen Rhythmik mit einem nächtlichen Anstieg. Bei gleicher Körperfettmasse zeigen Frauen einen höheren Leptinspiegel als Männer. Leptinrezeptoren finden sich beispielsweise auch an beta-Inselzellen im Pankreas oder an Skelettmuskelzellen. Es wurde postuliert, dass Leptin über seine peripheren Rezeptoren die Bildung und das Wachstum ektooper Ansammlungen weißen Fettgewebes verhindern soll. Leptinrezeptoren kommen in einer kurzen und einer langen Form vor. Während der kurze Typ den Transport über die Blut-Hirn-Schranke leistet, ist der lange Typ insbesondere im Hypothalamus vermehrt exprimiert.

In Mäusen, die durch Mutation kein oder wenig effektives Leptin produzieren, die sogenannten ob/ob – Mäuse, kann periphere Leptingabe zu einer Gewichtsreduktion der phänotypisch adipösen Mäuse und zum Erhalt eines moderaten Gewichtes führen. Bei Mäusen, die durch andere, also ernährungsbedingte, Faktoren an Gewicht zunehmen, wird für einen vergleichbaren Effekt eine deutlich höhere Dosis des Hormons benötigt. Bei adipösen menschlichen Probanden konnte durch Leptingabe keine Gewichtsabnahme erreicht werden.

Dies ist einer Leptinresistenz zuzuschreiben. Adipöse Mäuse ohne Gendefekt weisen hohe Leptinspiegel in der Peripherie auf. Die Wirkung des Leptins ist unter anderem durch eine Sättigung des Transportsystems an der Bluthirnschranke begrenzt. Bei dauerhaft hohen Spiegel werden weniger Rezeptoren exprimiert. Es folgt eine relative Resistenz. Auch die Bedeutung dieser genetischen Aberration auf menschliche Fettleibigkeit ist umstritten. Leptin induziert über den Hypothalamus die Bildung der anorexigenen Peptide alpha-melanocytenstimulierendes-Hormon (alpha-MSH) und Cocaine and Amphetamine related transcript (CART), wohingegen es die Bildung der orexigenen Neuropeptide Neuropeptid Y (NPY) und agouti-related peptide (AGRP) hemmt. Es wirkt durch diese beiden

Mechanismen theoretisch als Sättigungshormon. Dieser Effekt spielt beim Menschen wohl nur eine untergeordnete Rolle, da sich keine akute Leptinausschüttung unmittelbar nach Mahlzeiten findet. Leptin ist damit ein Hormon, das über eine Feedbackschleife Informationen über die Energiereserven an das zentrale Nervensystem (ZNS) weiterleitet. Die relative Leptinresistenz bei überschießender Fettgewebsneubildung könnte den evolutionären Nutzen der Ermöglichung großer Energiereserven in Zeiten des Überflusses bedeuten.

Obwohl Leptinausschüttung von akuten Änderungen der Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst wird, führt eine durch Fasten über mehrere Tage hervorgerufene Gewichtsabnahme von 10% zu einer Reduktion der Leptinkonzentration um 53% im Vergleich zum Ausgangswert. Dies lässt vor dem Hintergrund des bisherigen Kenntnisstandes den Schluss zu, dass die evolutionäre Bedeutung dieses Peptidhormones, anders als zunächst vermutet, nicht in Zeiten des Nahrungsüberflusses, sondern in Zeiten des Fastens besonders ausgeprägt ist (Jéquier 2002).

2.3.1. Leptin und Anorexia nervosa

Durch die stattgehabte Gewichtsabnahme zeigen Patienten, die für die Behandlung der AN in einer Klinik aufgenommen werden, typischerweise signifikant erniedrigte Leptinspiegel, der vor allem mit dem Körperfettanteil, aber auch mit dem BMI korreliert. Typischerweise wird eine Schwelle von 2µg/dl nicht überschritten. Angaben zu deutlich höheren Werten in Studien gehen vermutlich auf den Abnahmezeitpunkt zurück, da bereits die initiale Gewichtszunahme zu einem überproportionalen Anstieg der Leptinfreisetzung führt. Es konnte gezeigt werden, dass extrem niedrige Leptinspiegel bei Aufnahme zunächst langsam, dann rasch und deutlich über die Gewichtszunahme hin ansteigen (Muller et al. 2009). Insbesondere nach stationär begleiteter Gewichtszunahme steigen die Leptinspiegel während der Behandlung bis auf, gemessen an den entstandenen Fettreserven, übererwartet hohe Werte um den Zeitpunkt der Entlassung herum. Dieser rasche Anstieg ist meist von einer Reduktion des Spiegels bis auf normale Werte in den Wochen nach Entlassung gefolgt. Lange wurde vermutet, dass Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Entlassung sehr hohe Werte gemessen werden, ein höheres Risiko für einen Rückfall bestünde aufgrund der anorexigenen Wirkung des Leptins. Eine 2015 durchgeführte Studie fand keinen Zusammenhang zwischen bei der Entlassung gemessenen Leptinspiegeln und poststationärem Gewichtsverlauf (Seitz et al. 2016). Die erwähnten, zum Teil drastischen, Veränderungen der peripheren und zentralen Leptinkonzentrationen weisen auf deren hohe Bedeutung auf die Störung und ihre Symptomatik hin.

Wie bereits aus der tierexperimentellen Forschung abgeleitet, spielt Leptin, beziehungsweise sein Fehlen, wohl über zahlreiche komplexe Wege bei der Anpassung des Körpers an den Fastenzustand eine

entscheidende Rolle. Abbildung 1 stellt überblicksweise bisher beschriebene zentrale und periphere Effekte des Botenstoffes dar.

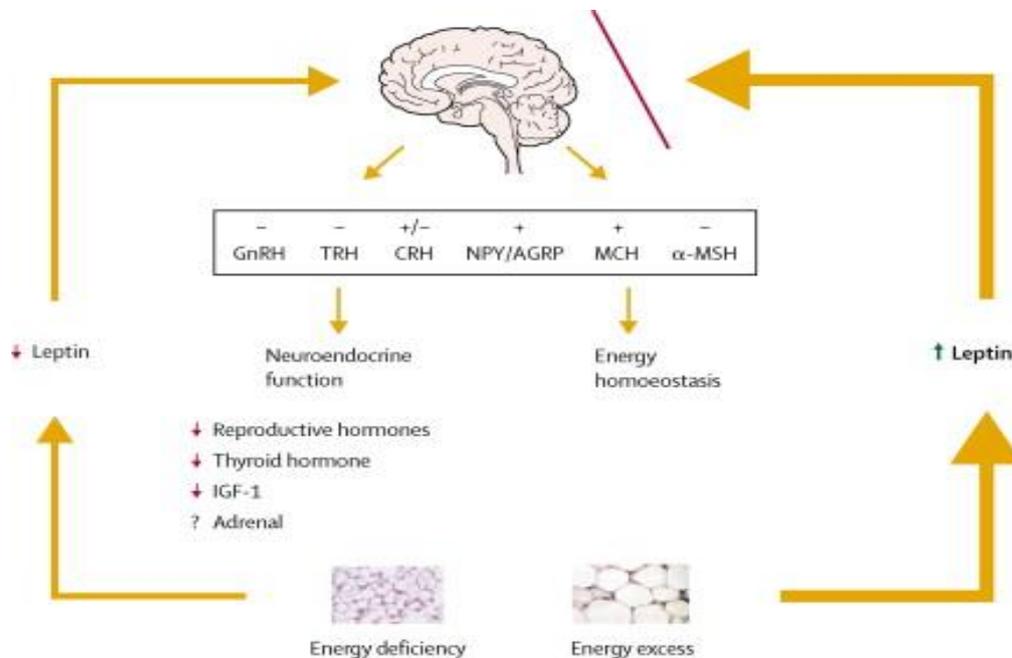


Abbildung 1: Physiologie zentraler Effekte des Leptins in der Regulation neuroendokriner Funktionen und der Energiehomöostase bei Zuständen mit Energiemangel und -überschuss aus Chan et al (2005)

Seine Wirkung auf die verschiedenen Systeme, deren Anpassung mit einer Veränderung des Energiehaushaltes einhergeht, vermittelt Leptin über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse, das zentrale endokrine Steuerelement des ZNS.

So spielt Leptin in der Steuerung der Fruchtbarkeit eine zentrale Rolle, dies sowohl bei männlichen, als auch bei weiblichen Individuen. Im Tiermodell konnte bei den untersuchten Knockout-Mäusen, denen das für die Expression von Leptin nötige Gen fehlt, Sterilität festgestellt werden. Dies geht auf eine niedrige Konzentration des Botenstoffes Luteinisierendes Hormon zurück, die wohl durch eine verminderte Freisetzungsfrequenz des Gonadotropin-Releasing-Hormons bedingt ist. Auch bei Menschen deutet eine beobachtbare Steigerung des Serum-Leptins unmittelbar vor Einsetzen der Pubertät auf die essentielle Bedeutung des Hormons in der Fortpflanzung hin. In einer experimentellen Studie konnte bei gesunden Männern im Fasten der durch die Gewichtsabnahme reduzierte Testosteronspiegel durch zugeführtes rekombinantes Leptin wieder angehoben werden (Chan und Mantzoros 2005). Obwohl sie in der aktuellen Version des DSM keine Voraussetzung für die Diagnosestellung mehr darstellt (siehe oben), ist die primäre oder meist sekundäre Amenorrhoe ein häufig anzutreffendes Phänomen unter Patientinnen mit

AN und ein wichtiges Zeichen für die endokrine Aberration innerhalb der Störung. Unterhalb einer Schwellenkonzentration von $2\mu\text{g/L}$ tritt meist Amenorrhö ein (Muller et al. 2009). Die genauen Mechanismen dieses Zusammenhanges sind noch unklar. Studien deuten darauf hin, dass ein indirekter Zusammenhang über POMC und NPY besteht (Stieg et al. 2015). Auch ohne Anorexie ist Amenorrhö ein häufiges Phänomen bei Leistungssportlerinnen, dessen Prävalenz mit bis zu 50% bemessen wird. Entscheidend scheint hier weniger die Körperfettmasse, als der Körperfettanteil zu sein, dessen Grenze für die endokrine Intaktheit bei etwa 22% zu liegen scheint. Evolutionär ist dies als die Verhinderung von Schwangerschaft bei kritischer Energiebilanz und damit als physiologische und sinnvolle Anpassung an das Fasten zu sehen.

Auch ein Zusammenhang zwischen Schilddrüsenhormonen und Leptinspiegeln wurde beschrieben. Bei gesunden männlichen Probanden konnte während einer kurzen Fastenperiode ein Absinken der peripheren Schilddrüsenhormone, ausgelöst durch verminderte Ausschüttung des Thyreotropins, gemessen werden. Dieser Effekt war durch isolierte Leptingabe zwar nur zum Teil jedoch signifikant reversibel. Dies deutet daraufhin, dass niedrige Triiodthyronin- (T₃/fT₃) und Tetraiodthyroninspiegel auch von sinkenden Leptinspiegel verursacht sein könnten. Physiologisch entspricht diese hypothalamische Hypothyreose einer Reduzierung des Energieverbrauchs im Ruhezustand (Chan und Mantzoros 2005).

Die Beziehung zwischen Leptin und der HPA-Achse ist dagegen weitaus komplexer als lange vermutet. Hier sind Ergebnisse aus dem Tiermodell nicht ohne weiteres auf ihre menschlichen Pendanten übertragbar. Während bei Mäusen Leptingabe zu einer Inhibierung der Sekretion von Corticotropin-Releasing-Hormon führt, wurde bei Menschen lange ein inverser Zusammenhang postuliert (Chan und Mantzoros 2005). Die derzeitige Studienlage bietet zu dieser Fragestellung ein komplexes und kontroverses Bild. Erhöhte Cortisolspiegel kommen sehr häufig bei (untergewichtigen) Patienten mit AN vor und sind damit mit niedrigen Leptinspiegeln vergesellschaftet. Der Zusammenhang könnte aber durch andere Faktoren, also indirekt beispielsweise über den durch die Gewichtsabnahme verursachten körperlichen, und nicht direkt über sinkendes Leptin vermittelt sein (Muller et al. 2009). Sollte die erhöhte Cortisolkonzentration von sinkenden Leptinspiegeln abhängig sein, so spräche das für einen weiteren adaptiven Mechanismus im Sinne der Anpassung an den Hungerstress. Durch Cortisol und auch direkt über Leptin wird ebenfalls die Antwort des Immunsystems herunter reguliert (Stieg et al. 2015). Studien mit experimenteller Leptingabe bei Menschen lassen einen Kausalzusammenhang vermuten, widersprechen sich allerdings scheinbar. Dies könnte beispielsweise auf Unterschiede in der akuten und chronischen Wirkung zurückzuführen sein. Zu diesem Zeitpunkt ist noch keine klare Aussage über den genauen Zusammenhang möglich, wenngleich dieser sehr wahrscheinlich ist (Chan und Mantzoros 2005).

Über Projektionen des Hypothalamus auf das thorakale Rückenmark nimmt Leptin bei Ratten direkt Einfluss auf die Aktivierung präganglionärer sympathischer Neurone. Das Hormon ist damit durch direkte sympathische Aktivierung an der Regulation der Körpertemperatur und des Energiehaushaltes beteiligt. Ebenso ist ein Einfluss auf den Blutdruck denkbar (Elias et al. 1998).

Seit langem ist der protektive Effekt eines hohen Körpergewichts in Hinblick auf die Entstehung der Osteoporose bekannt. Ebenso tritt diese Erkrankung typischerweise bei reduzierter oder fehlender Funktion der Gonaden auf. Dennoch wurde erst in den letzten Jahren ein Zusammenhang zwischen der Regulation des Knochenstoffwechsels, also der Knochenhomöostase, und endokrinen Veränderungen untersucht. Durch histologische Untersuchungen an Nagetieren konnte gezeigt werden, dass Leptin über CART und den Hypothalamus auf noch nicht genau beleuchteten molekularen Wegen Knochenresorption über Osteoklasten begünstigt und gleichzeitig die Knochenneubildung der Osteoblasten reguliert. Auf einem zweiten Wege nimmt Leptin über Sympathikusaktivierung Einfluss auf den Knochenhaushalt. Es konnte gezeigt werden, dass die Integrität des sympathischen Nervensystems für die Entstehung der postmenopausalen Osteoporose entscheidend ist (Karsenty 2006). Bei Patienten mit AN kommen Veränderungen der Knochensubstanz häufig vor. Frakturen können auch nach Gewichtsrehabilitation noch mit erhöhter Wahrscheinlichkeit auftreten. Es besteht ein nachgewiesener Zusammenhang zwischen Ausmaß des Knochensubstanzverlustes und Dauer der Amenorrhö. Es ist davon auszugehen, dass die in der AN beobachtete Osteopenie durch die direkten leptinabhängigen Wege und indirekt über Sexualhormone, bzw. deren Mangel, verursacht wird (Kumar et al. 2010).

Neugeborene zeigen zwei- bis dreifach höhere Leptinspiegel im Vergleich zu Erwachsenen. Das Hormon wird nicht nur vom eigenen, sondern auch vom Fettgewebe der Mutter und von der Plazenta produziert. Diese Erkenntnis lässt eine Wirkung des Peptids auf die kindliche Entwicklung vermuten. In dieser Zeit der menschlichen Entwicklung scheinen die Einflüsse auf den Stoffwechsel geringer zu sein. In Studien an Tieren konnte ein regulierender Effekt auf die hippocampale Plastizität nachgewiesen werden. Dies geschieht über selektive Verstärkung der Funktion von N-methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDAR), die zu einer Langzeitpotenzierung führt. In einer Studie an einem Kind, das durch loss-of-function-Mutation Leptin-naiv war, konnte durch langfristige Gabe von rekombinantem Leptin eine Verbesserung der Entwicklung kognitiver Fähigkeiten erreicht werden (Paz-Filho et al. 2008). Bei Alzheimerpatienten geht Gewichtsverlust häufig den ersten kognitiven Einschränkungen voraus. Im Mausmodell für Alzheimer konnte durch Leptingabe eine Verbesserung der kognitiven Leistung erreicht werden. Auch das Gehirnvolumen korreliert mit dem Spiegel des Hormons (Stieg et al. 2015). Nicht nur bei Alzheimerpatienten, sondern auch bei Patienten mit AN ist eine Reduktion des Gehirnvolumens häufig festzustellen. Auch kognitive Einschränkungen werden sowohl subjektiv erlebt, als auch objektiv gemessen. Kognitive Fähigkeiten bessern sich nach Gewichtrestitution. In einer Studie an jugendlichen

Patienten mit AN fand sich ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Wiederaufnahme eines normalen Menstrualzyklus und der Normalisierung der Gehirnfunktion. Ein hormoneller Mediator ist damit sehr wahrscheinlich (Lozano-Serra et al. 2014).

In jüngerer Vergangenheit rückten mögliche Auswirkungen des Leptins auf verschiedene Aspekte der Stimmung und damit verbundene Implikationen für psychische Erkrankungen in den Fokus neuropsychologischer Forschung. Bei Ratten, die unter chronischen Stress gesetzt wurden, fanden sich erniedrigte Leptinspiegel. Dieser Effekt sei mutmaßlich durch das Einwirken auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, welche auch in der Entstehung und Verfestigung von Symptomen aus dem Kreis der affektiven und Angststörungen eine Rolle spielt, bedingt. Im Tiermodell zeigte in die hippocampale Region injiziertes Leptin einen antidepressiven Effekt. Auch ein Zusammenhang zwischen Angst und Leptin konnte im Tiermodell gezeigt werden. In unterschiedlichen Studien wurde Leptin insbesondere bei depressiven Patienten bestimmt und nach gewichtsunabhängigen Veränderungen gesucht. Die Ergebnisse sind bislang nicht konsistent, jedoch zeigte sich beispielsweise, dass es zumindest bei Frauen vermutlich einen inversen Zusammenhang zwischen dem Spiegel des Peptidhormons und dem Schweregrad der depressiven und Angstsymptomatik gibt (Stieg et al. 2015). Wie oben bereits beschrieben, sind insbesondere depressive Symptome bei AN sehr häufig. Ebenso ist bekannt, dass diese durch die Gewichtszunahme signifikant gebessert werden (Meehan et al. 2006). Leptin könnte auch hierbei eine wichtige Rolle spielen. Leptinrezeptoren sind in großer Dichte im limbischen System und in der Amygdala anzufinden. In einem Experiment an Mäusen konnte Leptin das Löschen der konditionierten Angst erleichtern und hatte damit anxiolytische Wirkung. Auch hier wirkt es über die Aktivierung von NMDAR, allerdings in der Amygdala. Das „Löschen“ der stattgehabten Konditionierung ist allerdings nicht als Vergessen, sondern eher als Neulernen und Neubewerten alter Erinnerungen zu sehen. Diese Erkenntnis spricht damit auch für den wichtigen Beitrag des Hormons in neuronaler Plastizität, sowohl in der Gehirnentwicklung als auch im adulten Gehirn (Wang et al. 2015).

2.3.2. Leptin und gesteigertes Bewegungsverhalten

Weil das Peptidhormon im Fasten eine wichtige Rolle einnimmt, entstand bald die Hypothese, dass es auch in der beobachteten Bewegungsunruhe, die mit reduzierter Nahrungsaufnahme einhergeht, eine entscheidende Rolle spielen könnte. Tabelle 2 bietet einen Überblick der bisherigen Studienlage zu dieser Fragestellung.

Studien konnten zeigen, dass Leptininjektion sowohl im SIH- als auch im ABA-Modell mit einer Reduktion des Bewegungsausmaßes einhergeht, beziehungsweise die Entstehung der beiden Phänomene zuverlässig verhindern kann (Exner et al.; Hillebrand et al. 2005). Bei Nagetieren, die nicht künstlich in

einen Zustand geringerer Nahrungszufuhr und vermehrter Bewegung gebracht wurden, führt die Zufuhr hingegen zu einer Steigerung der Spontanbewegung, zu einer Reduktion in Fütterung und Trinken, des Körpergewichtes und der Körperfettmasse (Choi et al. 2008). Experimente an Mäusen zeigten keine Unterschiede durch intrahippocampale Leptininjektion in der normalen Bewegung. Jedoch inhibierte die Injektion die durch Metamphetamin induzierte Hyperaktivität (Nishio und Watanabe 2010). Dies steht scheinbar in Widerspruch zu Beobachtungen an ob/ob-Mäusen, welchen durch eine genetische Veränderung Leptin fehlt. Diese Tiere zeigen ein stark reduziertes Bewegungsverhalten bei starkem Übergewicht. Durch Leptin bewegen sich diese Tiere mehr. Hier sind Unterschiede zwischen akutem und dauerhaftem Mangel wahrscheinlich ursächlich (Hillebrand et al. 2008).

Auch bei stationären Patienten mit AN konnte eine inverse Korrelation zwischen Leptinspiegeln, meist als lg Leptin angegeben, und Ausmaß des Bewegungsverhaltens gezeigt werden (Exner et al.; Holtkamp et al. 2003; Holtkamp et al. 2006; van Elburg et al. 2007). Dieser Zusammenhang konnte trotz zum Teil deutlicher Abweichungen in der Methodik zuverlässig repliziert werden. So unterscheiden sich die Untersuchungen in der Art der Erfassung des gesteigerten Bewegungsverhaltens. Oft kommen Fragebogen zum Einsatz, in denen die Patienten selbst Einschätzungen treffen sollen, wie der SIAB-EX (Holtkamp et al. 2003; Holtkamp et al. 2006). In anderen Fällen wurden Patienten gebeten, ihre Bewegungsunruhe („motor restlessness“) auf einer visuellen Analogskala einzuschätzen (Exner et al.; Holtkamp et al. 2006). Seltener wurden objektive Verfahren, d.h. Akzelerometrie, verwendet. Die so erfassten unterschiedlichen Aspekte der Hyperaktivität korrelieren unterschiedlich mit dem Serumleptin. Während sich bei einer Studie zwischen dem akzelerometrisch gemessenen Verhalten und dem Spiegel ein U-förmiger Zusammenhang darstellte, zeigte sich ein inverser linearer Zusammenhang zwischen Leptin und der subjektiv erlebten Bewegungsunruhe. Dies lässt sich durch den Einschluss von Patienten mit sehr niedrigem BMI und damit sehr geringem Leptin erklären. Bei sinkendem Leptinspiegel kommt es zunächst zu einer Steigerung des Bewegungsverhaltens bis zu einem bestimmten Punkt. Patienten, die sich aufgrund eines extrem niedrigen BMIs in desolatem körperlichen Zustand befinden, haben möglicherweise nicht mehr die körperlichen Ressourcen, diesen Trend fortzuführen trotz der fortwährend zunehmenden inneren Unruhe (Holtkamp et al. 2006). Sowohl im Tiermodell als auch bei Menschen gibt es Hinweise auf Geschlechtsunterschiede in der Reaktion auf sinkende Leptinspiegel (Hillebrand et al. 2005; Exner et al.). Dies könnte einen möglichen Ansatz für die Erklärung der geschlechtsspezifischen Prävalenz und Vulnerabilität bieten.

<u>Herausgeber/ Erscheinungsjahr</u>	<u>Probanden/ Versuchstiere</u>	<u>Gemessene Parameter</u>	<u>Intervention</u>	<u>Ergebnis</u>
Exner et al, 2000	30 männliche adulte Ratten 30 Patienten mit AN, darunter 4 männliche Patienten, mit Hypoleptinämie (<1,85 µg/l)	Aktivität im Laufrad Bewegungsunruhe, über visuelle Analogskala und Leptin (zweiwöchentlich)	Leptin über Pumpe (s.c.) und SIH durch Beschränkung der Ernährung auf 60% der ad libitum Gabe (SIH), randomisiert Gewichtszunahme bei regulärer stationärer Behandlung	Leptingabe verhindert die Ausbildung von und beseitigt SIH in Ratten Hypoleptinämie ist ein Prädiktor für motorische Unruhe bei Patienten mit AN
Holtkamp et al, 2003	61 Patientinnen mit AN	Leptin, Bewegungsverhalten und andere Symptomatik über SIAB-EX im strukturierten Interview	keine	Leptin korreliert invers mit körperlicher Unruhe und positiv mit der Stimmung
Holtkamp et al, 2005	26 Patientinnen mit AN	Leptin, Bewegung über SIAB-EX, Akzelerometrie, Likert- und visuelle Analogskala (subjektiv)	keine	U-förmiger Zusammenhang zwischen Ig Leptin und Akzelerometrie, linear inverser Zusammenhang zwischen subjektiver Unruhe und Ig Leptin
Hillebrand et al, 2005	64 weibliche Ratten	Running wheel activity (RWA), RNA aus dem Nucleus arcuatus, Nahrungsaufnahme, Körpertemperatur	ABA Leptingabe über Pumpe (intrazerebral) randomisiert	Leptin reduziert RWA und Nahrungsaufnahme, steigert die Körpertemperatur
Van Elburg et al, 2007	31 jugendliche und 30 erwachsene Patientinnen	Leptin und Bewegung durch Pfleger bewertet (Analogskala) bei Aufnahme und Remissionsrate nach einem Jahr (Gewicht, Zyklus)	Stationäre Gewichtszunahme	Leptin ist ein Prädiktor für die Remission, U-förmige Korrelation zwischen Ig Leptin und Bewegung bei Erwachsenen, linear inverse Korrelation bei Jugendlichen
Choi et al, 2008	36 männliche Ratten	Spontanbewegung, Nahrungs- und Wasseraufnahme, Körpergewicht, Fettgewebssmasse	Intrazerebrale Leptininjektion, Fütterung ad libitum	Leptin reduziert die Wasser- und Nahrungsaufnahme, das Körpergewicht und die Körperfettmasse, erhöht

				dagegen die Spontanbewegung
Nishio, Watanebe, 2010	Mäuse	Bewegung ambulometrisch bestimmt	Leptin intrahippocampal, Gabe von Metamphetamin (s.c.), randomisiert	Leptin hat keinen Einfluss auf basale Bewegung, vermindert allerdings die durch Metamphetamin induzierte Hyperaktivität
Verhagen et al, 2010	64 weibliche Ratten	RWA, Körpergewicht, Histologie	ABA, Intrazerebrale Leptininjektion in die Nähe der ventralen tegmentalen Region (VTA)	Akute Leptin-Injektion reduziert Hyperaktivität, verändert Nahrungsaufnahme nicht. Leptin wirkt über die VTA
Fernandes et al, 2015	Knock-out-Mäuse (STAT3DATKO)	RWA, mRNA im Nucleus accumbens und in der VTA, Dopamin	Intrazerebrale Leptininjektion in die VTA	Leptin hemmt die verstärkende Wirkung des Laufens, die durch die STAT3-Deletion begünstigt wird. Leptin wirkt in der VTA über STAT3 auf den dopaminergen Tonus ein

Tabelle 2: Übersicht über relevante Studien, die den Zusammenhang zwischen Leptin und Hyperaktivität im Fastenzustand untersuchen.

Durch oben dargestellte Ergebnisse ist ein Zusammenhang zwischen Leptinspiegel und Aktivität bei Tieren und Menschen bestätigt. Bislang ist allerdings der genaue zugrundeliegende neurobiologische Mechanismus noch nicht verstanden. In Abschnitt 2.2.2. wurde bereits auf mögliche physiologische Wege eingegangen. So erscheint beispielsweise ein Zusammenhang mit dem endogenen Opioidsystem sehr wahrscheinlich, da im Tierversuch ABA durch Gabe des Antagonisten Naloxon unterdrückt werden konnte. Wie bereits durch die topische Gabe des Leptins bestätigt befinden sich wichtige anatomische Strukturen für das Verhalten in der ventralen tegmentalen Region des Hypothalamus und im Bereich des Nucleus accumbens. Beteiligung von NPY und dem Melanocortinsystem werden diskutiert. Auch ein Einwirken adrener Hormone erscheint wahrscheinlich. Bei ABA-Tieren ist sowohl eine erhöhte Konzentration von CRH, als auch, im Endstadium, eine deutliche Vergrößerung der Nebenniere festzustellen. Auch bei Patienten mit AN finden sich hier Veränderungen (s.o.). Jedoch ist unklar, ob Hyperaktivität durch vermehrte Cortisolausschüttung bedingt ist oder, ob nicht vielmehr durch das Laufen

ein hohes Ausmaß an seelischem und körperlichem Stress entsteht, welcher zu einer Induktion der HPA-Achse führt. Auch ein sich gegenseitig verstärkender Mechanismus ist denkbar (Hillebrand et al. 2008).

Die Wirkung konnte durch gezielte Injektion in ABA-Ratten in der VTA, die Teil des mesolimbischen Belohnungssystems ist, lokalisiert werden (Verhagen et al. 2011). Fernandes et al. untersuchten jüngst die Bedeutung des signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) in dopaminergen Neuronen der VTA für den Effekt des Leptins bei Mäusen. Zu diesem Zweck wurden Knock-Out-Mäuse (KO-Mäuse) verwendet, die kein STAT3 exprimierten. Diese zeigten ein gesteigertes Maß an Spontanbewegung und Durchhaltevermögen im Laufrad. Dieser Effekt war durch Leptin nicht reversibel im Gegensatz zur Kontrollgruppe. Ebenso exprimierten die KO-Mäuse vermehrt Delta-Opioid-Rezeptor. Auf das Fütterverhalten hatte die Mutation kaum Auswirkungen. Es ist auf Grundlage dieser Ergebnisse sehr wahrscheinlich, dass Leptin über Aktivierung von STAT3 in dopaminergen Neuronen die belohnenden Auswirkungen des Laufens und damit die Motivation für dieses Verhalten senkt. Leptin wirkt damit über mesolimbische Strukturen als Motivationsregulator. Da auch andere Botenstoffe mit STAT3 interagieren, ist nicht auszuschließen, dass es auch andere Mediatoren in diesem Prozess gibt, die gegebenenfalls unabhängig von Leptin ähnliche oder entgegen gerichtete Effekte erzielen (Fernandes et al. 2015).

Zusammenfassend lässt sich aus zahlreichen Studien zu diesem Zeitpunkt eine hohe Relevanz des Hormons in der Ätiologie, Pathogenese und Prognose der Erkrankung ableiten. Vielseitige Zusammenhänge mit neurokognitiven, vegetativen und metabolen Funktionen deuten darauf hin, dass Leptin eine wichtige Rolle für die Adaption des Körpers an einen Fastenzustand spielt.

2.4. Cortisol und seine Bedeutung in der Erkrankung

Bereits in der Mitte des letzten Jahrhunderts wurde ein Zusammenhang zwischen peripheren Cortisolspiegeln und der Erkrankung Anorexia nervosa postuliert, welchen zahlreiche Studien bestätigen konnten. Im Vorfeld waren bereits Änderungen des Cortisolspiegels, die auf Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (englisch: *hypothalamus pituitary adrenal axis*, HPA-Achse) hindeuten, bei anderen psychischen Erkrankungen, wie bei posttraumatischer Belastungsstörung oder der depressiven Störung, festgestellt worden.

2.4.1. Cortisol und Anorexia nervosa

Cortisol ist ein Effektorhormon der HPA-Achse, die für die Stressadaption des Körpers verantwortlich. An der Spitze dieser Achse steht das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), das im Hypothalamus gebildet und ausgeschüttet wird. Über Portalvenen gelangt CRH in die Hypophyse, die Hirnanhangsdrüse. Dort

steigert es die Expression von Adrenocorticotropem Hormon (ACTH), das aus der Vorstufe Proopiomelanocortin (POMC) gebildet wird. ACTH zirkuliert schließlich im peripheren Blut. An der Nebennierenrinde führt es zu einer Steigerung der Cortisolexpression und -sekretion. Das so freigesetzte Cortisol wirkt an peripheren und zentralen Glukokortikoidrezeptoren (GR). Letztere sorgen für ein negatives Feedback auf die zentrale Steuerung. Über GR an der Hypophyse, im Hypothalamus und im vorgeschalteten Hippocampus inhibiert Cortisol die Ausschüttung der jeweiligen Botenstoffe. Über die zeitlich abhängige Messung des Cortisolspiegels zeigt sich ein zirkadianer Rhythmus, sowie ein übergeordneter Rhythmus.

Zentrales CRH aktiviert nicht nur die HPA-Achse, sondern auch direkt den sympathischen Arm des vegetativen Nervensystems. Über diese Mechanismen sorgt es für eine Anpassung des Körpers an seelischen und körperlichen Stress. Während erhöhte Glucosespiegel, Puls und Blutdruck zu einer optimalen körperlichen Bereitschaft führen, werden andere, für die Stresssituation weniger relevante, Funktionen wie beispielsweise Nahrungsaufnahme und Fortpflanzung unterdrückt. Cortisol wirkt hierbei sowohl anabol als auch katabol. Es steigert die Glukoneogenese, den Fettauf- und den Proteinabbau. Es sorgt damit für die Bereitstellung gut zugänglicher Energieäquivalente.

Veränderungen der Aktivität der HPA-Achse sind bei vielen psychischen Erkrankungen beschrieben. Während bei atypischer Depression und posttraumatischem Belastungssyndrom eine verminderte Aktivität vorliegt, steigt diese bei Alkoholabhängigkeit, Entzugssyndromen, typischer Depression, Mangelernährung, chronisch gesteigerter körperlicher Aktivität und Anorexia nervosa. Bei der AN liegt damit eine Hypercortisolämie vor. Der zirkadiane Rhythmus bleibt dabei erhalten. Neben erhöhten Cortisol- finden sich ebenso erhöhte CRH- bei gleichbleibenden ACTH-Spiegeln. Cortisol wird in Bezug auf das Körpergewicht übermäßig produziert und gleichzeitig weniger metabolisiert und abgebaut. Der so erzeugte Hypercortisolismus führt jedoch nicht zu einem Cushing-Syndrom, was vermutlich durch eine periphere Cortisolresistenz und fehlendes Substrat (Fette, Proteine) zurückzuführen ist (Licinio et al. 1996).

Ätiologisch wird eine zugrundeliegende CRH-Hypersekretion vermutet. Bei untergewichtigen Patienten findet sich in fast allen Fällen eine unzureichende Suppression der CRH-Ausschüttung im Dexamethasonhemmtest. Möglicherweise trägt eine veränderte Konzentration oder Funktion der GR hierbei eine Rolle. Cortisol wirkt in der AN lediglich auf Höhe der Hypophyse im Sinne einer negativen Rückkopplung. So können die relativ normalen ACTH-Spiegel erklärt werden. Durch die starke Stimulation kann dieses Hindernis umgangen werden, ebenso wie durch eine stärkere Ansprache der Nebennierenrinde auf ACTH. Bei vielen Erkrankten findet sich eine Hyperplasie dieser Drüse. Obwohl sich diese Veränderungen mit Steigerung des Körpergewichtes bessern, hängen diese wohl nicht

ausschließlich mit der Veränderung des Körpergewichtes zusammen. So findet sich auch in der akuten Phase einer depressiven Episode ein vergleichbarer endokriner Zustand, mit erhöhtem Cortisol und CRH bei gleichbleibendem ACTH. Auch im Tierexperiment führt die Gabe von CRH zu Verhaltensweisen aus dem Symptomkreis der AN und aus dem der Depression. Ein Zusammenhang der Pathophysiologie der beiden Erkrankungen, die wie oben bereits beschrieben nicht immer und vollständig trennscharf sind, über den Weg der HPA-Achse liegt damit nahe (Licinio et al. 1996). So gibt es Hinweise darauf, dass ein bereits vor Erkrankung vorbestehender Hypercortisolismus prädisponierend für die Entstehung einer depressiven Störung wirkt. Ähnlich wie bei Patienten mit AN bleibt dieses Phänomen auch in der Remission zum Teil erhalten (Cowen 2010). Shibuya et al konnten in einer Studie an Patienten mit AN und gesunden Kontrollprobanden zeigen, dass die basalen Cortisolwerte mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelieren und als Prädiktoren für den – kurzfristigen – Verlauf der Erkrankung dienen können (Shibuya et al. 2011).

Die *cortisol awakening response* (CAR), bei der der Anstieg des Cortisolspiegels unmittelbar nach dem Aufstehen im Speichel gemessen wird, wird häufig zur Diagnostik von Veränderungen der HPA-Achse, und somit auch bei der AN, verwendet. Symptomatische Patientinnen zeigen neben einem erhöhten Ausgangswert auch einen signifikant schnelleren Anstieg. Monteleone et al verglichen kürzlich symptomatische Patientinnen mit AN mit Patientinnen, die sich im Normalgewicht befanden, und gesunden Probandinnen in Bezug auf die CAR. Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der CAR zwischen gesunden und erkrankten Teilnehmerinnen, sofern diese ein gesundes Gewicht erreicht hatten. Die CAR der akut symptomatischen, d.h. untergewichtigen, Patientinnen mit AN zeigte sich gegenüber beiden Gruppen signifikant erhöht. Ob die Veränderungen der HPA-Achse ausschließlich als Folge der Gewichtsabnahme zu sehen ist, ist dennoch offen. Hierzu sind Langzeit- und Longitudinalstudien vonnöten (Monteleone et al. 2016). Eine ätiologische Komponente des Hypercortisolismus scheint wahrscheinlich, da bei gesunden Probanden kein signifikanter Zusammenhang zwischen Gewicht und Cortisol zu finden ist (Gross et al. 1995).

Auch in der Nahrungsaufnahme spielen Hormone der HPA-Achse eine Rolle. So wird die Expression von POMC und damit die Bildung von ACTH durch Bindung von Leptin an spezifische Rezeptoren gesteigert. Neben anderen Melanocortinen ist ACTH ein anorexigenes Peptid. Bei unterernährten Ratten konnte die Nahrungsaufnahme durch Gabe von ACTH reduziert werden. Die durch Melanocortine verursachte Nahrungsrestriktion ist mit einer Abnahme des Blutinsulin- und Glukosespiegels assoziiert. Auch CRH nimmt Einfluss auf die Ernährung, wobei auch hier ein Zusammenhang zum intrazerebralen Leptinspiegel besteht. Bei wohlernährten Tieren führt Leptin zu einer erhöhten Expression von CRH, bei unterernährten Tieren hingegen zu einer Verminderung der Aktivität CRH-exprimierender Neurone. Die Wirkungsweise ist also vom Ernährungsstatus abhängig. Die anorexigene Wirkung wird direkt über die HPA-Achse, aber

auch durch CRH-Rezeptoren im limbischen System, im Kleinhirn und im Hirnstamm vermittelt (Hillebrand et al. 2002).

Auch für die Veränderung kognitiver Funktionen, wie Gedächtnis und Aufmerksamkeitsfähigkeit, ist der in der AN zu findende Hypercortisolismus von Bedeutung. Die Funktion des Hippocampus wird durch Corticosteroide verändert. So findet sich bei Patienten mit Morbus Cushing häufig eine Atrophie dieser Hirnregion. Patientinnen mit AN zeigen zwar meist keine Verschlechterung des Kurzzeitgedächtnisses, haben aber Einschränkungen in der Merkfähigkeit, die auch eine effektive psychotherapeutische Behandlung behindern und erschweren können (Seed et al. 2000).

2.4.2. Cortisol und gesteigertes Bewegungsverhalten

Auch dem Peptidhormon Cortisol wird eine Rolle in der Entstehung des Phänomens der Hyperaktivität zugeschrieben. Bereits im Abschnitt 2.3.2. wurde auf die Ergebnisse aus der tierexperimentellen Grundlagenforschung eingegangen, die darauf hindeuten, dass Cortisol als Effektor des Leptins an der bei Tieren und Menschen beobachtbaren Bewegungsunruhe Bedeutung zukommt. Burden et al konnten anhand von Ratten, die unter Verwendung des ABA-Modells durch Laufradaktivität eine Gewichtsreduktion auf etwa 75% des Ausgangsgewichtes erreichten, zeigen, dass bei diesen Tieren eine Überaktivität der HPA-Achse vorliegt. Es kommt auch zu einer Vergrößerung der Nebennierenrinde, während die Schilddrüse an Größe verliert (Burden et al. 1993).

Aus Untersuchungen an normalgewichtigen Sportlern, also Menschen mit einem hohen Maß an körperlicher Aktivität, lässt sich ableiten, dass letztere als relevanter Stressor und damit als Aktivator der HPA-Achse anzusehen ist. Bei entsprechenden Probanden sind hierbei Hypercortisolismus in unterschiedlicher Ausprägung, gleichzeitig aber auch eine herabgesetzte Sensitivität der HPA-Achse, im Sinne eines Trainingseffekts, gegenüber körperlicher Aktivität zu finden (Mastorakos und Pavlatou 2005). Ein komplexerer Zusammenhang lässt sich für Patienten mit AN vermuten. Klein et al. schlossen aus den Ergebnissen einer an stationären Patienten durchgeführten Studie und auf Grundlage der vorbestehenden Forschung darauf, dass die Überaktivität der HPA-Achse möglicherweise nicht nur ein sekundäres Ergebnis übermäßiger Bewegung sein, sondern dass letztere auch von dieser hormonellen Veränderung weiter gesteigert werden könnte. Ein *circulus vitiosus* also. In der eben genannten Studie wurden Cortisolwerte aus dem 24h-Urin mit durch Fragebogen erfasster Aktivität (Commitment to exercise scale), sowie durch Akzelerometrie erfasst. Die Werte korrelierten hierbei mit beiden Messarten physischer Aktivität direkt (Klein et al. 2007). In einer später durchgeführten Studie, in der Cortisol im Plasma untersucht und die körperliche Aktivität durch Beurteilung von Experten gemessen wurde, konnte dieser Zusammenhang weder an normalgewichtigen noch an untergewichtigen Patienten repliziert

werden. Die Untersucher (Ehrlich et al) führten diese Diskrepanz auf die unzureichende Größe (n=36) der vorangehenden Studie zurück und führten an, dass deren Korrelation einer weiteren statistischen Korrektur nicht standgehalten hätte. In der jüngeren Studie bestand auch keine Korrelation zwischen körperlicher Aktivität und zwanghaftem Verhalten oder zwanghaften Charaktereigenschaften, welche mittels Fragebogen erhoben wurden (Ehrlich et al. 2009). Hier zeigt sich wiederum die Komplexität des häufig unter einem Sammelbegriff zusammengefassten Verhaltens. So ist es denkbar, dass Cortisol, neben seiner eindeutig nachgewiesenen Bedeutung als sekundär erhöhtes Neuropeptid, auf einzelne Aspekte des Bewegungsdranges, beziehungsweise der körperlichen Aktivität und deren Motivation einwirkt, beziehungsweise diese mit beeinflusst. Wenngleich die HPA-Achse, und Cortisol im Besonderen, insgesamt ein Fokus neurowissenschaftlicher Forschung ist, zeigt sich doch gegenüber der Forschung am Zusammenhang zwischen Leptin und Hyperaktivität in der AN eine gewisse Abkehr von Cortisol als direkt zu untersuchendem Peptid. Grundlage hierfür mögen wiederum die deutlich einheitlicheren Studienergebnisse im Fall des Leptins, das Wirken und Mitwirken der HPA-Achse als flussabwärts liegendes ausführendes Glied des Leptin-Effektes (s.o.) oder ein deutlich komplexerer Zusammenhang – als sekundärer Indikator und vielleicht Verstärker – sein.

2.5. Ghrelin und seine Bedeutung in der Erkrankung

Als ein Ligand der Rezeptoren, dessen Bindung, die Ausschüttung von Wachstumshormon (GH= growth hormone) fördert, wurde Ghrelin (*ghre* ist der Proto-Indo-Europäische Wortstamm des Wortes *grow*, also *wachsen*), ein Peptid aus 28 Aminosäuren, 1999 erstmals beschrieben. Es war damit, neben der Regulation durch Growth Hormone relasing Hormone (GHRH), welches im Hypothalamus gebildet und ausgeschüttet wird, ein peripherer Regulationsmechanismus erkannt und beschrieben. Untersuchungen verschiedener Gewebe bei der Ratte deuteten auf ein vermehrtes Vorkommen im Magen hin. Auf Grundlage der Sequenzierung in Ratten konnten auch im Menschen entsprechende DNA-Abschnitte identifiziert und das Peptid schließlich in Zellen der menschlichen Magenschleimhaut isoliert werden. Die Sequenz des menschlichen und des Ghrelins der Ratte unterscheidet sich nur in zwei Aminosäuren. Ghrelin weist damit im Verlauf der Evolution eine bemerkenswerte Konstanz auf. Bereits hier deutete die Ausprägung der Ghrelin-Rezeptoren in unterschiedlichsten Geweben auf seine vielfältigen Funktionen in der endokrin vermittelten Homöostase des Gesamtstoffwechsels hin (Kojima et al. 1999).

2.5.1. Ghrelin und Anorexia nervosa

Plasmaghrelinspiegel steigen unmittelbar vor einer Mahlzeit und sinken danach wieder ab. Ghrelin wirkt orexigen, d.h. es regt den Appetit an, und führt gleichzeitig zu einer Senkung des Energieverlusts, beispielsweise über Reduktion der allgemeinen Bewegung und der Körpertemperatur. Ghrelin wirkt auch an entsprechenden Rezeptoren der Darmwände motilitäts- und peristaltikfördernd. Das Peptid entfaltet seine Wirkung über vagale Afferenzen im Nucleus arcuatus des Hypothalamus, welcher wiederum auf den lateralen paraventriculären Nucleus und andere Kerngebiete projiziert. Diese Bereiche steuern Appetit und Nahrungsaufnahme. Ghrelin ist somit ein Reiz für Energiemangel aus der Peripherie und damit ein orexigenes Peptid der Energiehomöostase. Orexigenen Peptiden wie Ghrelin oder NPY stehen anorexigene, antagonistisch wirkende appetitshemmende Peptide, wie beispielsweise Obestatin, entgegen, die ihre gegensätzlichen Wirkweisen wechselseitig regulieren. So werden auch der noch nicht acylierten Vorstufe des Ghrelins, dem Des-acyl-Ghrelin, anorexigene Wirkmechanismen nachgesagt. Neben seiner homöostatischen Funktion kann Ghrelin jedoch auch als Stimulator der so genannten „hedonistischen Nahrungsaufnahme“ (engl.: *hedonic feeding*) wirken, d.h. einer Nahrungsaufnahme, die im Hinblick auf den Energiehaushalt nicht nötig oder gerechtfertigt erscheint (Ogiso et al. 2011).

MRT-Studien konnten hier zeigen, dass betreffende Bereiche, wie beispielsweise die Amygdala oder der orbitofrontale Cortex, beim Betrachten entsprechender optischer Stimuli durch Ghrelingabe aktiviert werden. Auch das Striatum und die ventrale tegmentale Zone enthalten Ghrelinrezeptoren. Die psychotropen Eigenschaften des Ghrelins beinhalten eine Steigerung von Angst und Wachsamkeit und die Stimulation der Langzeitpotenzierung im Rahmen der Gedächtnisbildung. Dies deutet daraufhin, dass dem Peptid umfassende Bedeutung in Hinblick auf die Adaptation an Energiemangelzustände zukommt. Daher liegt die Vermutung nahe, dass Ghrelin in seiner vielfältigen Wirkungsweise eine große Rolle im klinischen Bild und in der Pathogenese der AN spielen könnte. Ein Mechanismus könnte in der Motilitätssteigerung liegen, die zu Unwohlsein und Schmerzen führt, welche wiederum der Nahrungsaufnahme entgegenwirken können. Patientinnen mit AN weisen im Vergleich zu Kontrollen erhöhte Ghrelinspiegel auf. Bislang ist nicht abschließend geklärt, worauf dies zurück zu führen sei. Theorien beinhalten das pathologische Essverhalten zwischen Fasten und Phasen mit übermäßiger Nahrungszufuhr, andere sehen die Konstitution als ausschlaggebend. Aus diesem Grund und auf Grundlage der Erkenntnisse der angststeigernden Wirkung und der Wirkung auf die Belohnungsschleife über den orbitofrontalen Cortex, ist von einer komplexen Bedeutung des Peptids in der Erkrankung auszugehen (Ogiso et al. 2011).

Nakahara et al. stellten fest, dass durch stationäre Behandlung der AN die Veränderung in der Ghrelinsekretion und im Ghrelinspiegel sich zwar der Normalfunktion annäherte, jedoch signifikant

verändert blieb. Andere Aspekte des Endokriniums, wie die Insulinsekretion, hatten sich zu diesem Zeitpunkt bereits wieder normalisiert. In dieser Studie erreichten jedoch nicht alle Patienten das Normalgewicht, sodass diese Daten nicht repräsentativ für eine tatsächlich remittierte Erkrankung stehen können (Nakahara et al. 2007).

In den meisten Studien, in denen Ghrelinspiegel gemessen werden, wird ein Gesamtspiegel bestimmt, der sowohl acyliertes (AG) als auch nicht acyliertes Ghrelin (UAG) miteinschließt. Broglio et al. untersuchten das Zusammenwirken der beiden Peptide in Bezug auf Insulin- und Blutzuckerspiegel und stellten eine antagonistisch regulierende Wirkweise des UAG fest. AG alleine führte zu einer Steigerung des Blutglukosespiegels und zum Absinken des Blutinsulins, wohingegen dieser Effekt bei zusätzlicher Gabe von UAG ausblieb. UAG alleine beeinflusste in der verabreichten Dosis keinen der gemessenen Spiegel und hatte auch auf andere Hormone, deren Spiegel durch AG beeinflusst werden, wie ACTH, Cortisol oder GH, keinen signifikanten Einfluss (Broglio et al. 2004). In Mäusen und in Ratten konnte gezeigt werden, dass UAG durch Einwirken am Hypothalamus über die Stimulation der Expression anorexigener Botenstoffe die durch AG stimulierte Nahrungsaufnahme reduziert (Asakawa et al. 2005; Inhoff et al. 2008). Bei Mäusen führte eine Überexpression von UAG zusätzlich zu einer Verzögerung der Magenentleerung (Asakawa et al. 2005).

Das Zusammenfassen beider, zum Teil antagonistisch wirkender, Peptide könnte möglicherweise also der Komplexität des Systems nicht gerecht werden. In einer Studie, welche Probandinnen mit AN mit Gesunden verglich und AG von UAG getrennt analysierte, konnte bei AG kein großer Unterschied zwischen Kontrollen und Betroffenen festgestellt werden, wohingegen UAG in Erkrankten deutlich erhöhte Spiegel aufwies. Dies deutet darauf hin, dass der in vielen anderen Untersuchungen gemessene Gesamtspiegel Resultat einer Erhöhung des des-acyl-Ghrelins darstellt. In dieser Studie konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass Glucoseinfusion bei AN-Patienten zu einer rascheren Ghrelinsuppression führt im Vergleich zu gesunden Probanden (Hotta et al. 2004). Mehrere Studien konnten zeigen, dass das Verhältnis von UAG zu AG deutlich erhöht ist. Dies könnte darauf hindeuten, dass UAG als anorexigenes Peptid eine wichtige Bedeutung in der Entstehung und Aufrechterhaltung der AN zukommt. Auch konnte gezeigt werden, dass Ghrelinspiegel bei AN, in entgegengesetzter Korrelation zum BMI, welche vergleichbare BMIs zeigten, erhöht sind. Diese Korrelation konnte bei konstitutionell schmalen Frauen nicht nachgewiesen werden. Der Bedeutung der zirkadianen Rhythmik wurde in den letzten Jahren deutlich mehr Bedeutung beigemessen (Schalla und Stengel 2018).

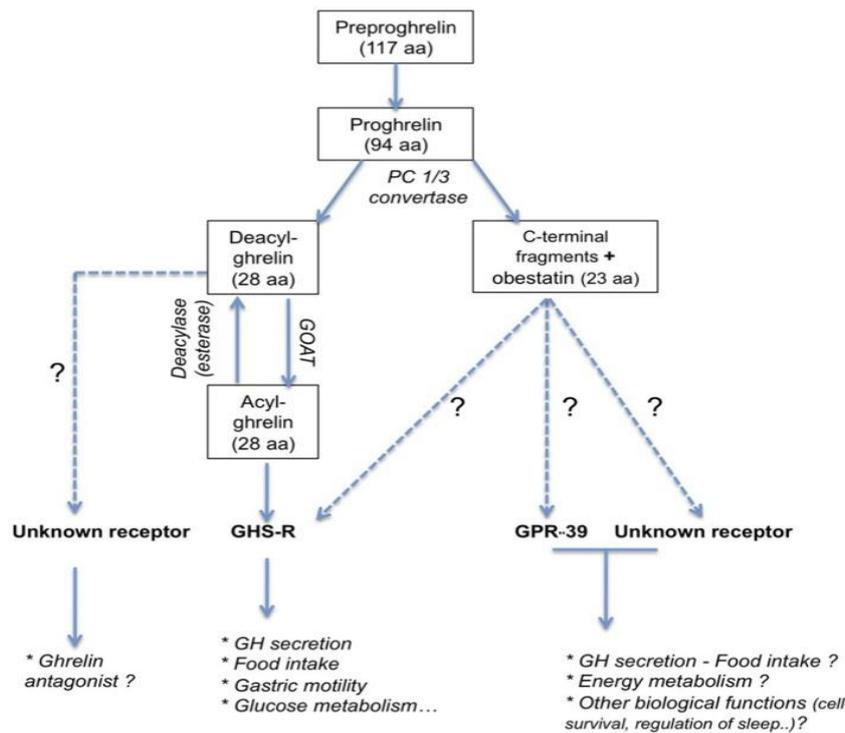


Abbildung 2: Ghrelin: Bildung und Wirkung der an der Entstehung beteiligten Komponenten. Wissensstand 2013. Abbildung aus Mequinion et al. (Mequinion et al. 2013)

2.5.2. Ghrelin und gesteigertes Bewegungsverhalten

Über sein Einwirken auf die ventrale tegmentale Zone und deren dopaminerge Kerngebiete kann Ghrelin Einfluss auf motivationale Prozesse nehmen und diese verstärken. Sowohl periphere als auch lokale Ghrelingabe steigert nachgewiesenermaßen, am ehesten über eine Senkung der Reizschwelle, die Aktivität dopaminerger Neurone. In Knockout-Mäusen, die durch genetische Veränderung ghrelindefizient waren, konnte gezeigt werden, dass bei diesen Tieren zugeführtes Kokain einen geringeren Einfluss auf die körperliche Aktivität hatte als bei den entsprechenden Wildtypmäusen. Das durch das Stimulanz in Richtung gesteigerter Exploration in ungewohnter Umgebung veränderte Verhalten der Tiere konnte in den Tieren, bei denen die verstärkende Aktivität des Ghrelins fehlte, nicht festgestellt werden (Abizaid et al. 2011). Der umgekehrte Effekt, nämlich die Steigerung der Auslösbarkeit des Verhaltens durch Kokain, konnte bereits in früheren Studien gezeigt werden (Wellman et al. 2008). Der Zusammenhang zwischen der endogenen Belohnungsschleife und Ghrelin weist erneut auf die endokrine und neurobiologische Komponente der Ätiologie bestimmter Verhaltenskomponenten der Anorexie hin, hierbei insbesondere auf Nahrungsrestriktion und gesteigertes Bewegungsverhalten. Motivationspsychologisch wäre letzteres am ehesten als Sucht zu verstehen, also ein nach Ausführung endogen belohntes Verhalten (Siehe auch Abschnitt 2.2.2.). Die vorbeschriebenen Erkenntnisse zu veränderten Ghrelinspiegeln deuten zusammen

mit zuletzt angeführten Thesen auf die Überaktivität der Suchtschleife im Sinne einer Verstärkung zugunsten anorektischen Verhaltens hin (Siehe auch Abbildung 3).

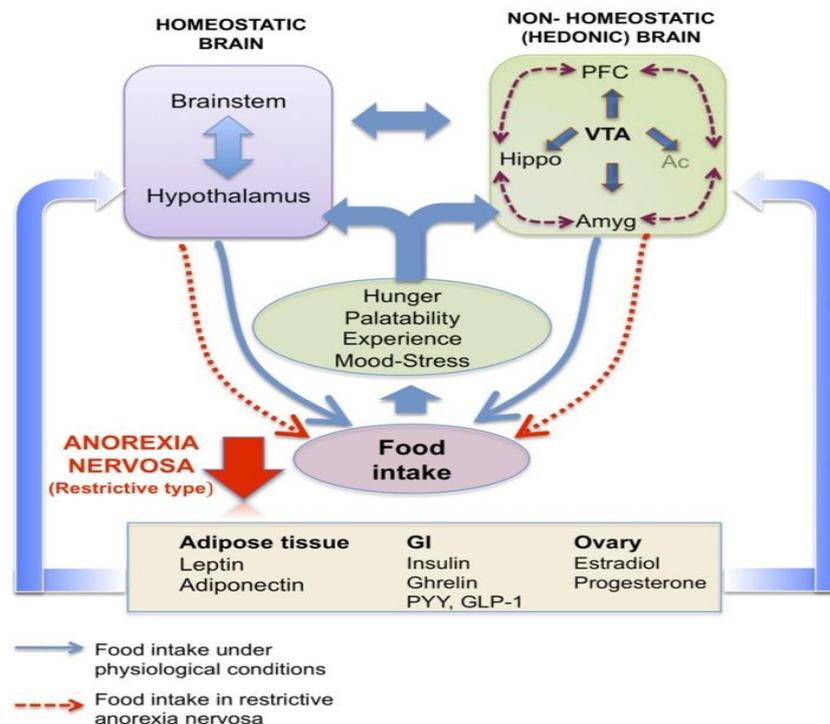


Abbildung 3: Ghrelin und sein Einwirken auf homöostatische und hedonistische Aspekte der Nahrungsaufnahme. Abbildung aus Mequinion et al (Mequinion et al. 2013).

Ähnlich wie bei der Wirkweise des Leptins im Stadium des Fastens könnte man hierbei auf den evolutionären Sinn schließen, insbesondere dann Nahrungsaufnahme effektiv zu belohnen, wobei ein Herabsetzen der Reizschwelle zuträglich erscheint. Der genaue Effekt des Botenstoffes auf den Aspekt der körperlichen Bewegung, ob diese evolutionär einer Futtersuche entspricht oder nicht, ist bisweilen noch nicht abschließend geklärt. So konnte in einer Studie an übergewichtigen Probandinnen, die sich im Rahmen des Experiments zwei Stunden lang sportlich betätigten, konnte gezeigt werden, dass der Spiegel des peripheren acylierten Ghrelins nach der Aktivität sank (Tiryaki-Sonmez et al. 2013). Ob sich derartige Ergebnisse auf die Gegebenheiten bei der Anorexia nervosa anwenden lassen, bleibt in diesem Studiendesign fraglich. Blicke doch zu klären, ob der Sport in diesem System der Nahrungsaufnahme entsprechend „sättigend“ und belohnend wirkt. Entgegen diesem Ergebnis konnten Hofmann et al. innerhalb einer Erhebung mittels Akzelerometrie und Fragebogen an 38 Patientinnen mit AN eine positive Korrelation zwischen körperlicher Aktivität, gemessen als mittlere tägliche Schrittzahl, und dem peripheren Ghrelinspiegel feststellen (Hofmann et al. 2017). Wenngleich der genaue Mechanismus der

Aktivitätssteigerung durch Ghrelin in der Krankheit nur erahnt werden kann, erscheint doch ein kausaler oder zumindest mitwirkender Zusammenhang wahrscheinlich.

3. Fragestellung und Methodik

3.1. Fragestellung

Aufbauend auf der bis hier gesammelten und dargestellten Evidenz leitet sich die Fragestellung dieser Studie ab, die eine erweiterte Untersuchung des Zusammenhanges zwischen den Spiegeln der Peptidhormone Leptin, Cortisol und Ghrelin und dem kennzeichnenden Symptom des gesteigerten Bewegungsverhalten bei der Anorexia leisten soll. Hierzu werden peripher gemessene Blutspiegel einer ausreichenden Stichprobe stationärer Patientinnen herangezogen werden. Letztere sollen in der Folge mit psychometrisch parallel erhobenen Kennwerten verglichen werden, um eine Aussage über einen Zusammenhang von Hormonspiegeln und eigenanamnestisch berichtetem Bewegungsdrang zu ermöglichen. Durch die Erhebung von Gewicht und BMI ist darüber hinaus eine Korrelation zwischen den Hormonspiegeln und diesen Krankheitszeichen möglich. Durch zweizeitige Messung sollen Aussagen zum psychometrischen und Gewichtsoutcome gemacht werden. Aufgrund der Größe der Stichprobe soll es möglich sein, repräsentative Aussagen über die untersuchten hormonellen Veränderungen zu treffen. Die sich daraus ergebenden Hypothesen lauten wie folgt:

Patientinnen mit niedrigem BMI bei Aufnahme haben auch niedrige Leptinwerte.

Patientinnen mit niedrigem BMI zeigen hohe Cortisolspiegel.

Patientinnen mit niedrigem BMI zeigen hohe Ghrelinspiegel.

Hoher Leptinspiegel bei Aufnahme koinzidiert mit einem hohen BMI bei Entlassung.

Hoher Cortisolspiegel bei Aufnahme koinzidiert mit einem niedrigeren BMI bei Entlassung.

Hoher Ghrelinspiegel bei Aufnahme koinzidiert mit einem niedrigeren BMI bei Entlassung.

Hoher Leptinspiegel bei Aufnahme koinzidiert mit niedrigerem Maß an psychometrisch gemessenem Bewegungsdrang.

Hoher Cortisolspiegel bei Aufnahme koinzidiert mit höherem Maß an psychometrisch gemessenem Bewegungsdrang.

Hoher Ghrelinspiegel bei Aufnahme koinzidiert mit höherem Maß an psychometrisch gemessenem Bewegungsdrang.

3.2. Studiendesign

3.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Im Vorfeld der Studie wurden für die Teilnehmer folgende Ein- und Ausschlusskriterien festgehalten:

Einschlusskriterien umfassten:

- Volljährigkeit
- Weibliches Geschlecht
- Anorexia nervosa, gemäß der DSM-IV-, bzw. ICD10-Kriterien, dafür erfüllt
 - BMI $<17,5 \text{ kg/m}^2$ bei Aufnahme
 - Ausschluss einer anderen den Gewichtsverlust erklärenden Erkrankung erfolgt

Ausschlusskriterien umfassten:

- BMI am Tag nach der Aufnahme von $17,5 \text{ kg/m}^2$ oder höher
- Andere einen Gewichtsverlust herbeiführende Erkrankungen
- Keine Einwilligung in die Teilnahme

3.2.2. Rekrutierung und Screening der Probandinnen

Die Rekrutierung wurde an den beiden Standorten der Schön Klinik Roseneck in Prien am Chiemsee und in Rosenheim zwischen September 2013 und September 2014 durchgeführt. Alle Probanden waren damit stationäre Patienten auf Stationen mit designiertem Schwerpunkt auf die Behandlung von Essstörungen. Eine Vorauswahl wurde bereits durch die Sichtung von Einweisungsunterlagen getroffen. Patienten auf Stationen ohne Essstörungsschwerpunkt mit der Essstörung als Nebendiagnose konnten nicht berücksichtigt werden. Ausschlaggebend für den Einschluss in die Studie war das erste Wiegen der Patienten, welches in den meisten Fällen am Aufnahmetag stattfand. Patienten auf Jugendstationen wurden eingeschlossen, sofern sie zum Zeitpunkt der Studienteilnahme die Volljährigkeit bereits erlangt hatten.

Für die Diagnose der Anorexia nervosa war sowohl die Einweisungsdiagnose als auch das bei Aufnahme bestehende Körpergewicht, beziehungsweise der BMI, ausschlaggebend. So kam es in vielen Fällen dazu, dass trotz der Einweisungsdiagnose „Bulimia nervosa“ eine Studienteilnahme möglich war, wenn der BMI unter der im DSM-IV festgelegten Grenze von $17,5 \text{ kg/m}^2$ lag, da kategorial zum gegebenen Zeitpunkt eine AN vom Purging Type zu vergeben war. Patientinnen mit einem BMI von mehr als $17,5 \text{ kg/m}^2$ und der Einweisungsdiagnose einer AN wurden hingegeben wegen des Nichterfüllens des

Gewichtskriteriums ausgeschlossen. Nicht alle Patientinnen identifizierten sich während des Gespräches zur Sondierung des Interesses an einer Studienteilnahme mit der Diagnose der AN. Hier wurde auf das für die Studie entscheidende Gewichtskriterium, von dem sich die erwarteten Veränderungen ableiten, verwiesen. Nach Sichtung des Aufnahmegewichtes wurde mit allen in Frage kommenden Patientinnen am Tag nach der Aufnahme ein informatives Gespräch über die Studienteilnahme geführt, in dem gegebenenfalls das Einverständnis schriftlich eingeholt wurde. In einigen wenigen Fällen konnte durch terminliche Diskrepanzen dies nicht am Tag nach Aufnahme stattfinden. In diesem Fall wurde es innerhalb der ersten Woche nachgeholt.

Psychometrische Tests und Laboruntersuchungen fanden jeweils am Tag nach der Aufnahme statt. Bei Aufnahme ausgehändigte Fragebogen wurden berücksichtigt, sofern sie innerhalb einer Woche abgegeben wurden. Als Entlassungszeitpunkt wurde der letzte Tag der stationären Therapie festgelegt, dies unabhängig von der Modalität der Entlassung, sodass auch kurze Behandlungen, zum Teil auch Entlassungen gegen ausdrücklichen ärztlichen Rat der Fortführung, mit einbezogen wurden. Fragebogen und Blutentnahme wurden so nah wie möglich an der Entlassung durchgeführt, zumindest jedoch innerhalb der letzten Behandlungswoche. Eine tabellarische Übersicht der eingeschlossenen Probandinnen findet sich im anschließenden Ergebnisteil.

3.3. Materialien und Geräte

3.3.1. Blutentnahme und labortechnische Bearbeitung

Für die Blutentnahme wurden ein Serumröhrchen und ein EDTA-Röhrchen zur regulären Blutentnahme zusätzlich abgenommen. Die durch Etiketten mit Namen und Geburtsdatum versehenen Proben, die dadurch eindeutig zuordenbar waren, wurden bei Raumtemperatur bis zur Weiterverarbeitung gelagert. Diese fand etwa eine Stunde später statt:

Hier wurden beide Röhrchen bei 3000 Umdrehungen und 4°C („kühl“) 10 Minuten lang zentrifugiert. Anschließend wurde das erhaltene Serum, bzw. Plasma mittels Pipette in 1,8 ml messende Eppendorf-Gefäße aliquotiert.

Für Leptin und Cortisol wurden jeweils 500 µl Serum in ein einzelnes Gefäß gegeben. Für Ghrelin wurde mindestens 500 µl Plasma aliquotiert. Die insgesamt drei Gefäße pro Patientin wurden ohne weitere Verzögerung bei -80°C gelagert. Die maximale Verarbeitungsdauer lag damit bei 90 Minuten. Nach Abschluss der Rekrutierung wurden sämtliche Proben auf Trockeneis in einer geeigneten Transportbox aus der Klinik Roseneck nach München in die weiterverarbeitenden Labors der Ludwig-Maximilians-Universität gebracht. Hierbei kam es zu keiner Unterbrechung der Kühlkette.

Die Messung der Leptinkonzentration im Serum erfolgte mit einem im endokrinologischen Labor der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV des Klinikums der Universität München entwickeltem immunfluorometrischem Assay (Wu et al. 2002). Basierend auf monoklonalen Antikörpern gegen rekombinantes Leptin erfasst dieser Assay die Gesamtleptinkonzentration ohne Interferenz des Bindungsproteins. Die untere Nachweisgrenze beträgt 0,1 ng/ml, die Intra- und Interassay-Variabilität liegt unter 9%.

Die quantitative Bestimmung des Serumcortisols erfolgte ebenfalls im endokrinologischen Labor der Universität München. Hierfür wurde der Liaison-Analyzer© verwendet. Mittels SPALT-Prinzip (Solid Phase Antigen Linked Technique) wird Cortisol erst an einem magnetischen Partikel in der Festphase gebunden. Nach Inkubation und Waschzyklus wird die Konzentration des Cortisols über eine Lichtreaktion gemessen. Bei einer Nachweisgrenze von 0,15 µg/dl liegt eine Intra-Assay-Variabilität von bis zu 4%, sowie eine Inter-Assay-Variabilität von bis 11,6% (bei jeweils 20 Messungen) vor (Canalis et al. 1979).

Für die Bestimmung des Ghrelins wurde EDTA-Plasma getrennt und nach Zwischenlagerung im gastroenterologischen Labor der zweiten medizinischen Klinik des Klinikums der Universität München verarbeitet und untersucht. Hier kam das Ghrelin Human RIA Kit der Firma Phoenix© verwendet (Range 10-1280 pg/ml). Dabei handelt es sich um ein kompetitives Radioimmunoassay mit einem radioaktiven Tracer, welcher an das Ghrelin antigenetisch bindet. Über Bestimmung der Radioaktivität nach Inkubation und Waschen kann die Konzentration des Ghrelins bestimmt werden. Die Sensitivität ist vom Hersteller mit 84,7 pg/ml angegeben, eine Intra- oder Intertestvariabilität wurde nicht angegeben.

3.3.2. Psychometrische Materialien

3.3.2.1. Die Commitment to Exercise Scale (CES)

Die Commitment to exercise scale (CES), übersetzt Skala für die Verpflichtung gegenüber körperlichem Training, ist ein aus acht Items bestehendes Messinstrument. Antworten sind anhand einer visuellen Analogskala, deren Endpunkte jeweils gegensätzliche Ausprägungen derselben Bedeutung sind („nie“ vs. „immer“). Dazwischen sind verschiedene Abstufungen möglich. Auf einer 155 mm messenden Linie wird der markierte Punkt von links nach rechts abgemessen, dieser Wert in Millimetern ist der Einzelwert des Items. Aus der Summe der 8 Fragen wird ein Quotient errechnet. In der ursprünglichen Publikation von Davis et al. wurde eine zweifaktorielle Struktur besprochen: sechs der Fragen beschäftigen sich mit dem Gefühl der Verpflichtung, vier der Fragen mit der dahinterstehenden Pathologie (Davis et al. 1993).

Eine Untersuchung der deutschen Version des Fragebogens zeigte eine gute interne Konsistenz. Außerdem zeigte er sich in einer Studie, in der sowohl Probandinnen mit einer Essstörung, als auch

Gesunde, welche jedoch viel Sport treiben, eingeschlossen wurden sicher in der Unterscheidung zwischen gesundem und pathologischem Sportverhalten. Die CES hat keinen Cut-off, über dem man von pathologischem Bewegungsverhalten sprechen könnte. (Zeeck et al. 2017).

In der dargestellten Studie wurde eine vereinfachte Version mit vier ankreuzbaren Zwischenstufen anstelle einer stufenlosen Antwortmöglichkeit. Dies diente insbesondere der Vereinfachung der Auswertung.

3.3.2.2. Der Compulsive Exercise Test (CET)

Der *Compulsive Exercise Test* (CET) besteht aus 24 Items zur Selbstausskunft. Diese erfassen sowohl kognitive, emotionale, als auch Verhaltensaspekte zwanghafter Bewegung (*compulsive exercise*). Jedes Item kann mittels einer Sechspunkt-Likert-Skala einzeln gerankt werden, wobei der Punktwert null „niemals zutreffend“, der Punktwert fünf „immer zutreffend“ entspricht. Hohe Werte bedeuten ein hohes Maß, bzw. eine hohe Ausprägung zwanghaften Bewegungsverhaltens. Es kann ein Gesamtwert, sowie Werte für insgesamt fünf Subskalen berechnet werden. Diese sind:

- 1.) *Avoidance and ruledriven behaviour* = Fortführen von Bewegung auch bei Krankheit und Schmerzen; entzugsähnliche Beschwerden bei Verpassen einer Einheit;
- 2.) *Weight control and exercise* = Bewegung dient dem Erhalt und der Beeinflussung von Körpergewicht und -form;
- 3.) *Mood improvement* = Verbesserung der Stimmung durch Bewegung;
- 4.) *Lack of exercise enjoyment* = Bewegung wird als Aufgabe erlebt, weniger als lustvolle Tätigkeit;
- 5.) *Exercise rigidity* = Einhalten eines strengen und rigiden Bewegungsplans;

In klinischen und nichtklinischen Stichproben zeigte sich der Fragebogen als valides Tool, zwanghaftes Bewegungsverhalten zu erheben. Bislang errechnete Cronbach-alpha-Koeffizienten deuteten auf eine überwiegend gute innere Konsistenz hin. In einer 2016 veröffentlichten britischen Studie an Patienten mit Essstörung und einer gesunden Kontrollgruppe zeigten sich deutlich höhere Werte bei den erkrankten Probandinnen, was den klinischen Wert des Einsatzes des Fragebogens unterstrich. Zur Auswertung werden Quotienten aus den Einzelwerten der Subskalen gebildet und diese miteinander addiert um den Gesamtwert zu erhalten (Mittelwert 10,39 bei gesunden, 18,25 bei Kranken, Wert entspricht der Summe der Quotienten der fünf Subskalen). Der Cut-Off- Wert mit der höchsten Sensitivität wurde hier bei 10,0 gesetzt (Zeeck et al. 2017).

3.3.2.3. Becks Depressions-Inventar II (*Beck's depression inventory* = BDI-2)

Das Becks Depressions Inventar (BDI) ist das weltweit meist verwendete Selbstauskunftsinstrument zur Erfassung der Symptome depressiver Episoden. Aufgrund der Überarbeitung der diagnostischen Kriterien hierfür wurde der Fragebogen 1996, mehr als 35 Jahre nach seiner ersten Ausgestaltung, zu seiner derzeitigen Form, dem BDI II erweitert, um eine stärkere Kongruenz zum diagnostischen Bild und Verständnis zu erreichen. Das BDI II lehnt sich damit an die Neuerungen des DSM-IV- Manuals an (Beck et al. 1996). Ebenso wurden neue Cut-Offs für die untere Schwelle der klinischen Depression, sowie für die einzelnen Schweregrade mittels ROC-Analysen errechnet und bestimmt. Auch die positive Korrelation mit anderen vergleichbaren Instrumenten ist gut. Eine Studie zur Validität und Reliabilität des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit Mannheim für die deutsche Version des Fragebogens ergab eine zufriedenstellende interne Konsistenz ($\alpha \geq 0,84$), gute Retestreliabilität ($r \geq 0,75$) und eine gute und mit dem klinischen Bild konkordante Diskriminierung unterschiedlicher Schweregrade (Kühner et al. 2007).

Laut der S3-Leitlinie zur Behandlung unipolarer Depression aus dem November 2015 ist folgende Einteilung klinisch anwendbar:

< 13: keine Depression bzw. klinisch unauffällig oder remittiert

13-19: leichtes depressives Syndrom 20-28: mittelgradiges depressives Syndrom

≥ 29 : schweres depressives Syndrom

(Härter et al. 2017)

3.4.. Stichprobenbeschreibung und deskriptive Statistik

Von anfänglich 89 gescreenten Probandinnen wurden schließlich 65 in die Auswertung der Daten miteinbezogen. Bezogen auf die 65 eingeschlossenen Probandinnen konnten von 39 Probandinnen Fragebögen zum Entlasszeitpunkt erhoben werden (60%), von 31 Probandinnen konnten bei Entlassung erneut Proben zur Bestimmung der Peptidhormone gewonnen werden (48%). Grund für dieses sekundäre Dropout waren vorzeitige Beendigung der Therapie oder kurzfristige Veränderungen des Entlasszeitpunktes, auf welche organisatorisch nicht reagiert werden konnte. Gründe für das primäre Nichteinbeziehen der patientenbezogenen Daten waren gewünschter Austritt, Nichterfüllen der Einschlusskriterien (insbesondere BMI) und nicht gegebenes Einverständnis. Letzteres wohl aufgrund der Methodik der Blutentnahme, vor der eine mündliche Information bezüglich der Verwendung zusätzlich abgenommener Proben gegeben wurde, nicht jedoch die strukturierte Aufklärung erfolgte. Ein

Widerspruch war bereits an dieser Stelle möglich, in diesem Fall wurden die zusätzlichen Blutröhrchen nicht abgenommen. Einige mögliche Probandinnen stimmten zwar der initialen zusätzlichen Abnahme für Studienzwecke zu, gaben jedoch kein formales Einverständnis für die Teilnahme an der Studie. Grund hierfür war insbesondere das Nichtwünschen einer möglichen zusätzlichen Blutentnahme bei Entlassung nur zu Studienzwecken.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Krankheitsdauer in Monate	65	5,0	480,0	98,0	94,6
BMI Aufnahme (kg/m ²)	65	9,8	17,3	14,4	1,5
Alter in Jahren	65	18,0	54,0	24,3	7,4
Verweildauer in Tagen	65	1,0	250,0	97,4	49,7
Anzahl bisheriger stationärer Therapien	55	0	8	1,7	1,9
GAF-Wert Aufnahme	60	20	70	45,7	10,2
BDI-2 Summenwert bei Aufnahme	50	5,0	49,0	26,2	10,7

Tabelle 3: Charakterisierung des Probandinnenkollektivs bezüglich Alter, BMI, Krankheitsdauer, Verweildauer, Anzahl bisheriger stationärer Therapien, sowie erhobenen Parametern (GAF-Wert, BDI-2)

Das Durchschnittsalter lag bei 24,3 Jahren, der durchschnittliche Body Mass Index bei 14,4 kg/m², die durchschnittliche stationäre Verweildauer betrug 97,4 Tage, durchschnittlich hatten zuvor 1,7 stationäre Aufenthalte stattgefunden und durchschnittlich waren Probandinnen bei Teilnahme seit 98 Monaten (8 Jahre, 2 Monate) erkrankt. Hier zeigten sich große Unterschiede innerhalb des Kollektivs zwischen wenigen Monaten und mehreren Jahrzehnten vorangegangener Erkrankung. Unter den erhobenen psychometrischen und klinischen Werten ergab sich ein durchschnittlicher GAF-Wert von 45,7, ein durchschnittlicher BDI-2-Summenwert von 26,2, ein durchschnittlicher CES-Wert von 2,3, ein durchschnittlicher CET-Wert von 13,3 (Summe der Quotienten der Subskalen) und ein EDI-A-Gesamtscore von 310. Der durchschnittliche BDI-Wert (Becks depression inventory) spricht für eine mittelgradig ausgeprägte, also klinisch relevante, Depressivität innerhalb der Gruppe (Richter et al. 1998). In der folgenden Abbildung wird der Studienablauf mit den im jeweiligen Schritt betroffenen Probandinnen veranschaulicht.

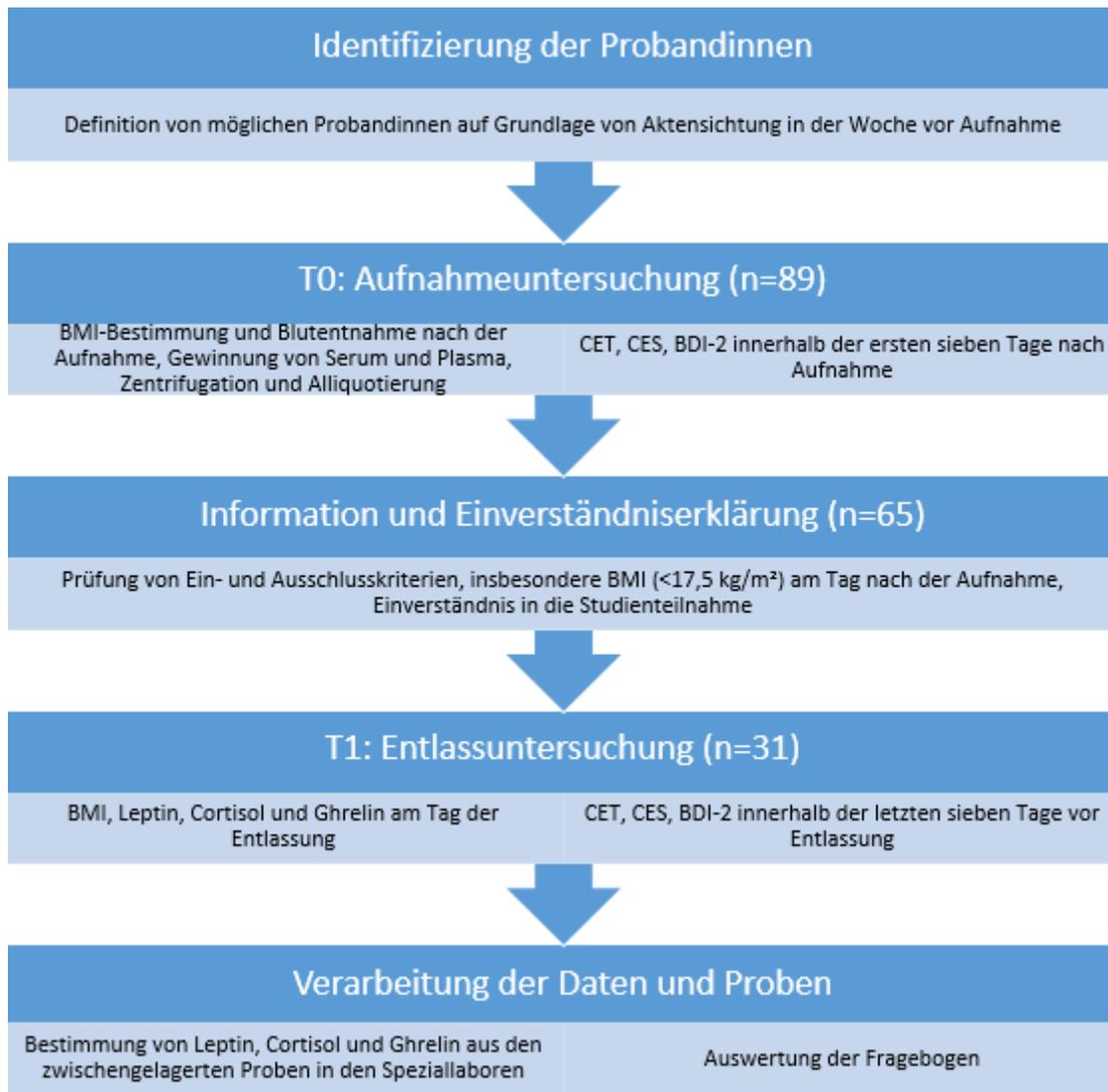


Abbildung 4: Ablauf der Studie mit gestuftem Ein- und Ausschluss der Probandinnen.

4. Ergebnisse

4.1. BMI- und Gewichtsverlauf

Im Vergleich der Aufnahme- und Entlass-BMI-Werte zeigt sich eine hoch signifikante Gewichtszunahme im Mittel (t-Test, $p < 0,001$). Einzelne deutlich abweichende Werte bei Entlassung sind in vorzeitigen Abbrüchen der stationären Therapie begründet. Es lässt sich eine deutliche und signifikante Wirksamkeit der stationären Behandlung auf diesen Parameter abbilden.

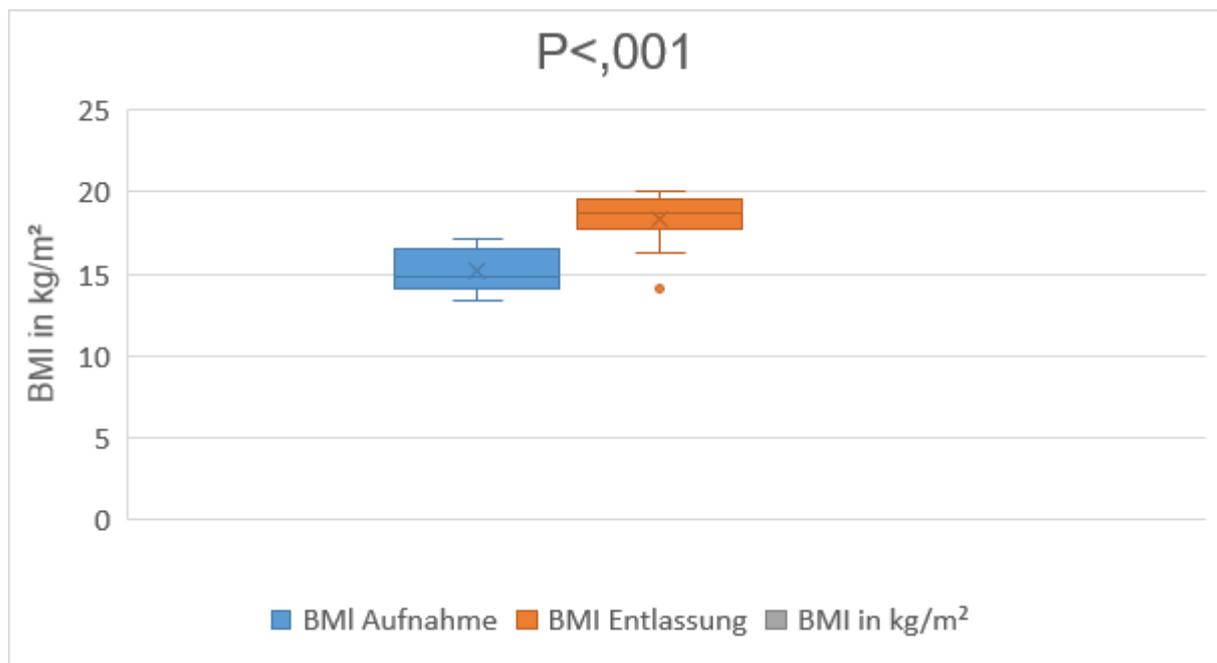


Abbildung 5: Vergleich zwischen BMI bei Aufnahme (Mittelwert 14,4, Standardabweichung 1,5) und bei Entlassung (Mittelwert 17,5, Standardabweichung 1,8) bei der Gesamtstichprobe (n=65), im t-Test $p < 0,001$.

4.2. CET und CES

In diesem Abschnitt werden die psychometrischen Werte der Zeitpunkte Aufnahme und Entlassung miteinander verglichen. Aufgrund eines Dropouts ist die Stichprobe bei Aufnahme höher als bei Entlassung. Aufgrund der statistischen Notwendigkeit der gleichen Stichprobengröße bei t-Test bei abhängigen Variablen sind in die Berechnung des P-Wertes nur Probandinnen mit beiden Messpunkten miteingeflossen. In der Darstellung sind jedoch sämtliche Daten abgebildet.

Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen Aufnahme und Entlassung. Die Werte reduzierten sich in beiden Messinstrumenten. Auch in den einzelnen Subskalen zeigt sich, mit zwei Ausnahmen und auf eine differenzierte Art, eine signifikante Punktwertreduktion.

In den folgenden Abbildungen sind die Verteilungen und statistischen Untersuchungen im Einzelnen dargestellt.

Im Vergleich der CES der Aufnahme gegenüber der Entlassung zeigt sich eine Reduktion um durchschnittlich 0,26 Punkte. Da es hier keinen definierten Cut-Off gibt, lässt sich dies nicht weiter einordnen. Die am höchsten angekreuzten Items waren „Für wie wichtig halten Sie es für Ihr allgemeines Wohlbefinden, Ihre Bewegungseinheiten nicht zu verpassen?“ (durchschnittlich 2,8) und „Beunruhigt es Sie, wenn Sie sich aus irgendeinem Grund nicht bewegen können?“ (durchschnittlich 2,7).

In der üblicherweise in der CET-Auswertung herangezogenen Quotientensumme zeigt sich eine deutlichere Reduktion, nämlich um 1,26 Punkte. Der bei Entlassung gemessene Mittelwert von 11,18 liegt jedoch weiterhin über dem empfohlenen Cut-Off von 10 Punkten für das Vorliegen einer Pathologie. In den einzelnen Skalen, welche ebenfalls als Quotienten der jeweiligen Items dargestellt sind, zeigen sich unterschiedlich große Differenzen. Die größten Veränderungen hierbei für *Exercise and Ruledriven behaviour* (-0,40), *Weight control and Exercise* (-0,35) und *Exercise Riggidty* (-0,41). Eine geringere Differenz ergibt sich für *Mood improvement* (-0,15). Bei *Lack of exercise enjoyment* zeigt sich sogar eine leichte Zunahme des Punktwertes (+0,12). Die letzten beiden Quotienten zeigten damit keine signifikanten Unterschiede.

In der statistischen Untersuchung der Signifikanz der Unterschiede bei Aufnahme und bei Entlassung wurde bei nicht normalverteilten Daten der nicht-parametrische Wilcoxon-Test angewandt.

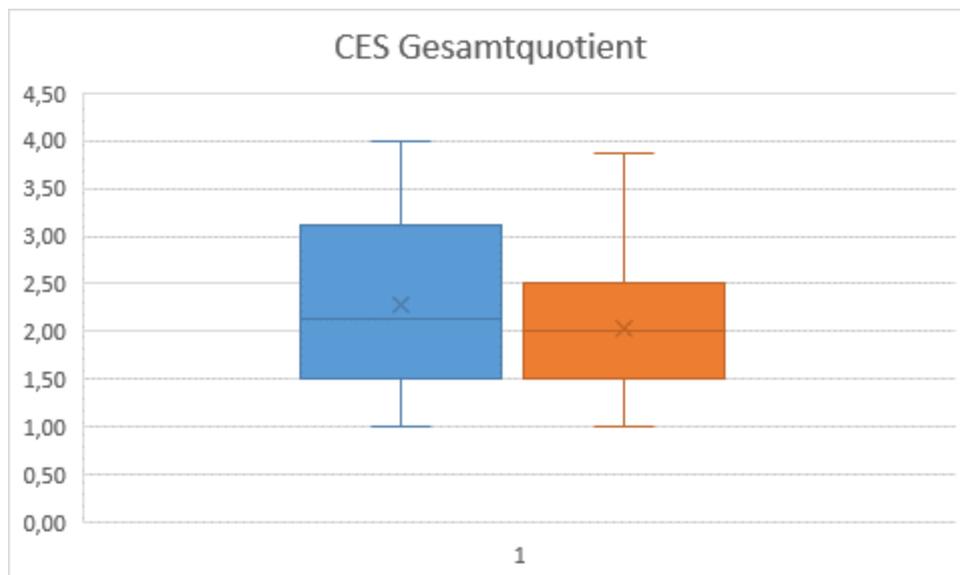


Abbildung 6: CES Gesamtquotient bei Aufnahme (blau, n=65) und bei Entlassung (orange, n=39). P-Wert=0,005, Wilcoxon-Test mit n=39. Mittelwert bei Aufnahme 2,29 (SD=0,90). Mittelwert bei Entlassung 2,03 (SD=0,75).

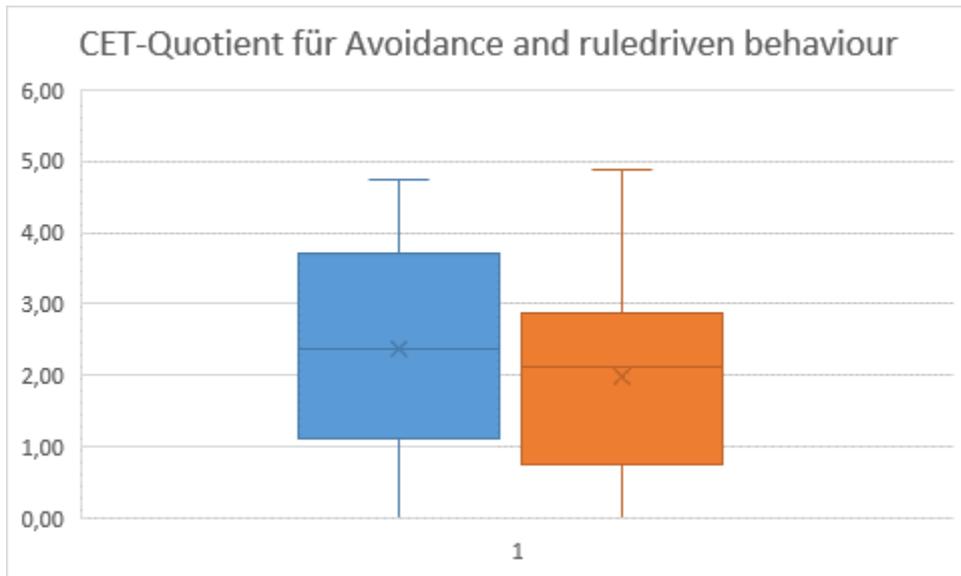


Abbildung 7: CET-Quotient für *Avoidance and ruledriven behaviour* bei Aufnahme (blau, n=65) und bei Entlassung (orange, n=39). P-Wert=0,003, Wilcoxon-Test. Mittelwert bei Aufnahme 2,37 (SD=1,46). Mittelwert bei Entlassung 1,97 (SD=1,27).

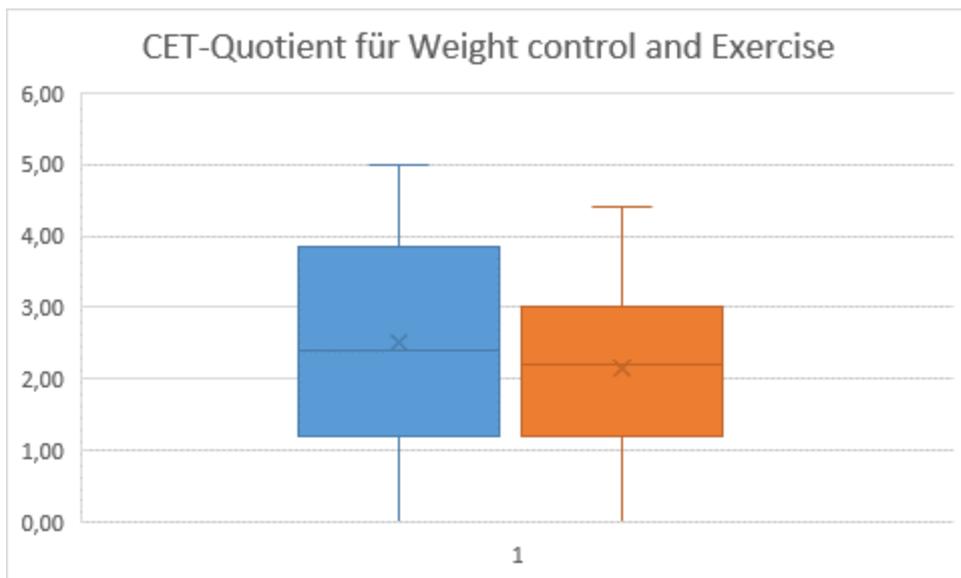


Abbildung 8: CET-Quotient für *Weight control and Exercise* bei Aufnahme (blau, n=65) und bei Entlassung (orange, n=39). P-Wert<0,001, Wilcoxon-Test. Mittelwert bei Aufnahme M=2,51 (SD=1,45). Mittelwert bei Entlassung M=2,16 (SD=1,19).

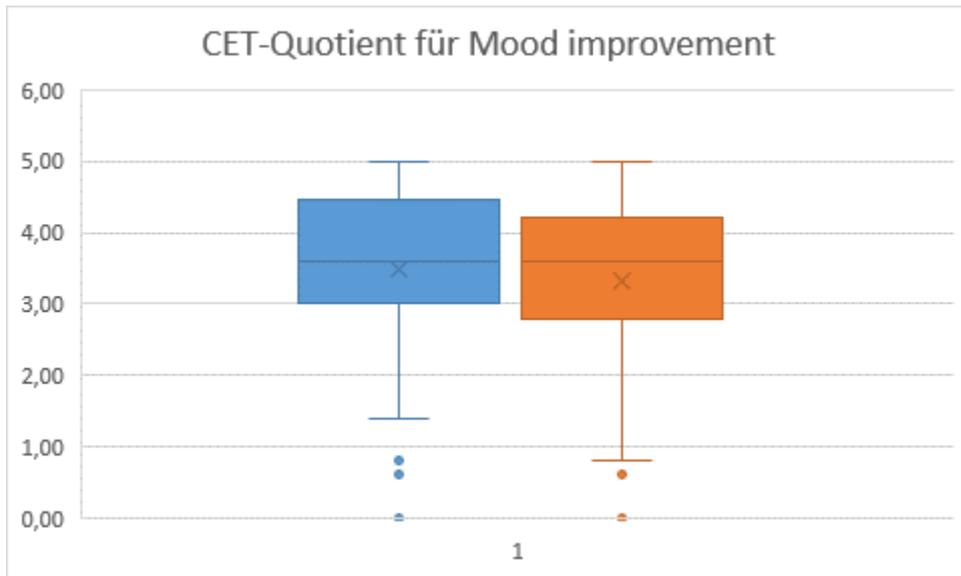


Abbildung 9: CET-Quotient für *Mood improvement* bei Aufnahme (blau, n=65) und bei Entlassung (orange, n=39). P-Wert=0,120, Wilcoxon-Test. Mittelwert bei Aufnahme 3,47 (SD=1,22). Mittelwert bei Entlassung 3,32 (SD=1,15).

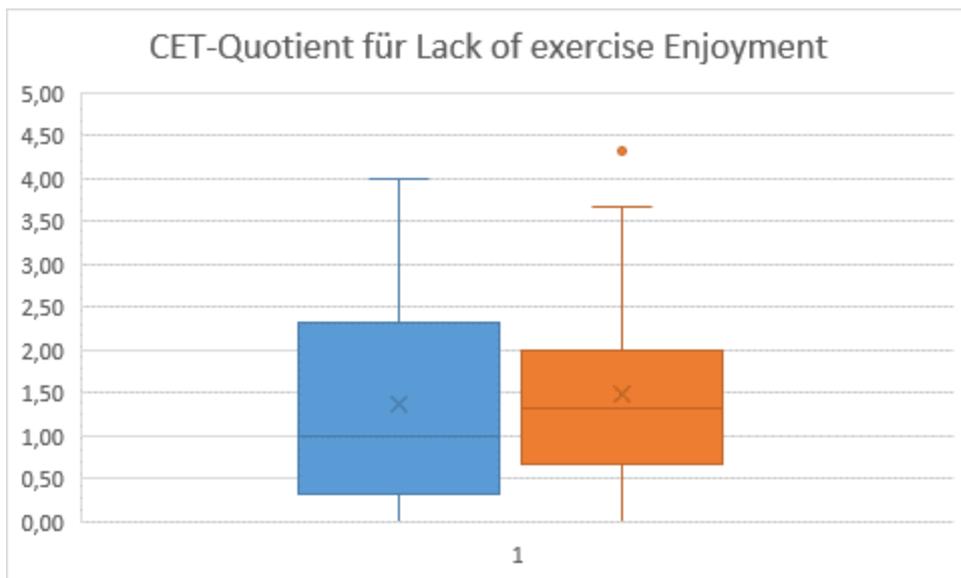


Abbildung 10: CET-Quotient für *Lack of exercise Enjoyment* bei Aufnahme (blau, n=65) und bei Entlassung (orange, n=39). P-Wert=0,091, Wilcoxon-Test bei abhängigen Variablen. Mittelwert bei Aufnahme 1,37 (SD=1,15), Mittelwert bei Entlassung 1,49 (SD=1,18).

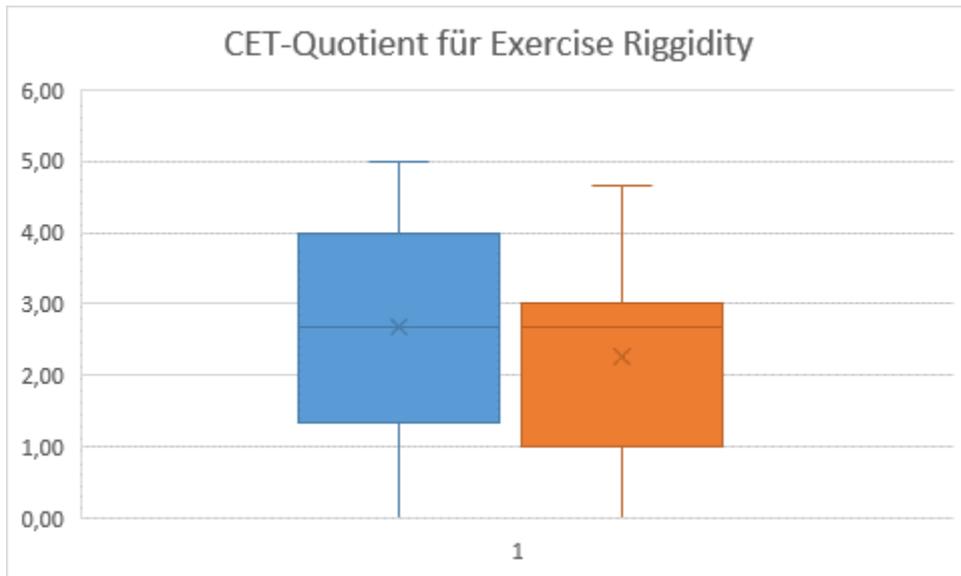


Abbildung 11: CET-Quotient für *Exercise Rigidity* bei Aufnahme (blau, n=65) und bei Entlassung (orange, n=39). P-Wert=0,005, Wilcoxon-Test. Mittelwert bei Aufnahme 2,67 (SD=1,53). Mittelwert bei Entlassung 2,26 (SD=1,40).

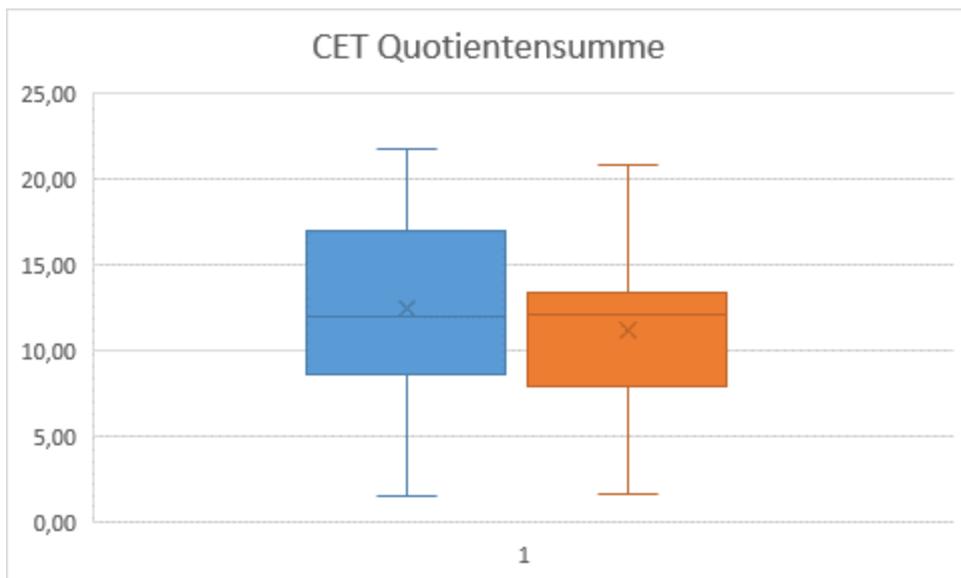


Abbildung 12: CET Quotientensumme bei Aufnahme (blau, n=65) und bei Entlassung (orange, n=39). P-Wert=0,001, Wilcoxon-Test. Mittelwert bei Aufnahme 12,44 (SD=4,96). Mittelwert bei Entlassung 11,18 (SD=4,52).

4.3. Leptin

4.3.1. Leptin und BMI

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Leptinmessungen in Korrelation zu BMI und psychometrischen Werten gesetzt dargestellt werden. In Abbildung 12 sind Aufnahmewerte denen bei Entlassung

gegenübergestellt. Hier ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden, wie bereits vermutet, entsprechend der BMI-Veränderung (s.o.).

Die zweite Abbildung betrifft hierbei den Zusammenhang zwischen Leptinwerten bei Aufnahme und BMI bei Aufnahme, jeweils einen Tag nach Aufnahme gemessen. Hier zeigt sich eine hochgradig signifikante positive Korrelation, d.h. ein niedriger BMI geht in der Regel mit einem sehr niedrigen Leptinwert einher. Gleichzeitig zeigen sich hier in allen dargestellten, untergewichtigen, BMI-Bereichen sehr niedrige Leptinwerte.

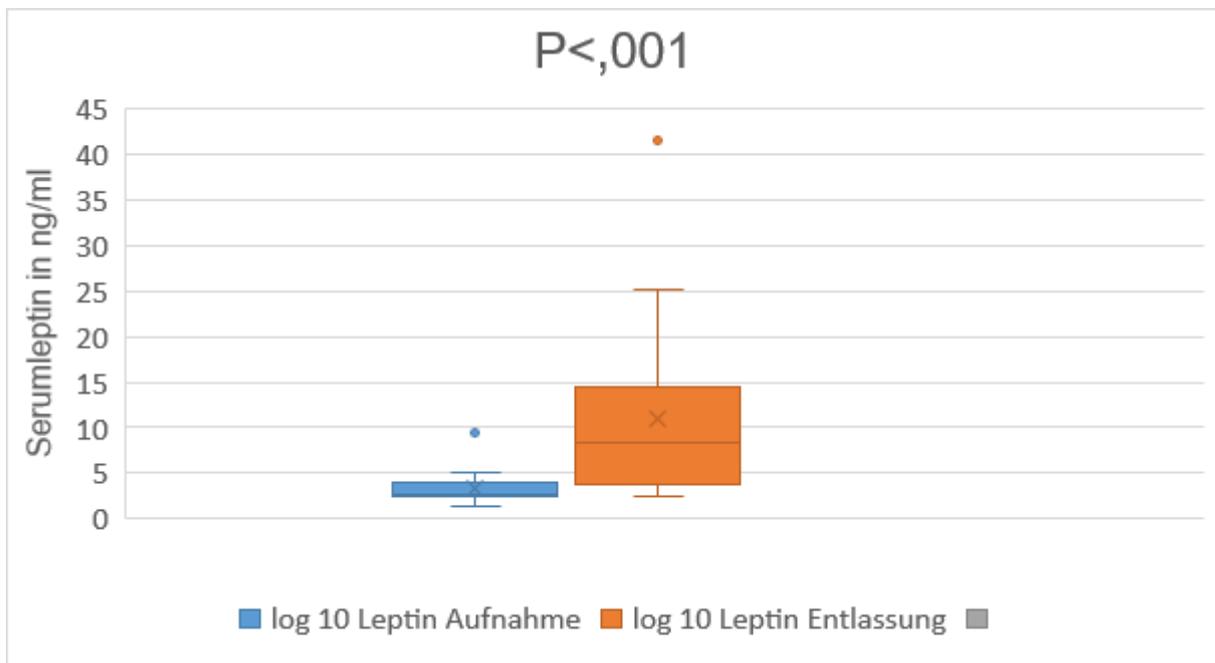


Abbildung 13: Leptinwerte bei Aufnahme (blau, n=65) gegenüber der Entlassung (orange, n=31). Bei Aufnahme zeigte sich ein Mittelwert von 1,38 ng/ml (SD=1,71), bei Entlassung ein Mittelwert von 8,25 ng/ml (SD=9,14)

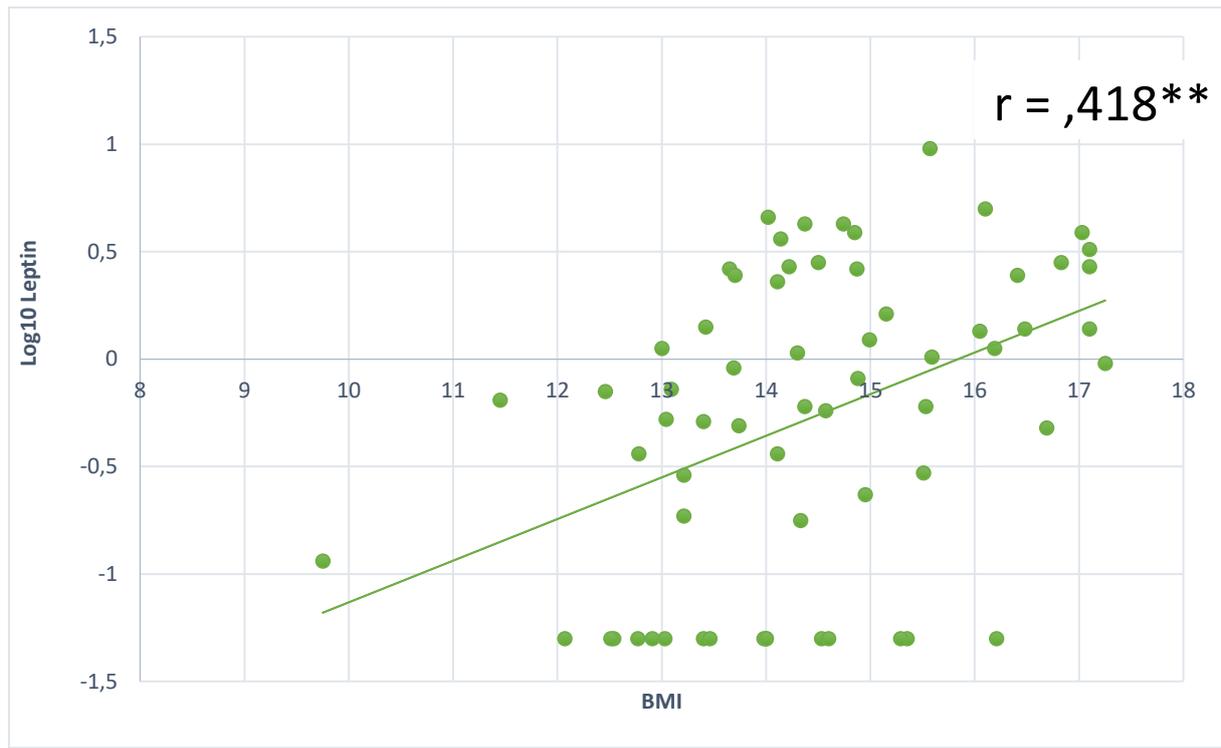


Abbildung 14: Zusammenhang zwischen BMI und Leptin (log10) bei Aufnahme (n=65), Pearsonkorrelation.

In der anschließenden Abbildung (Abbildung 14) zeigt sich die prospektive Korrelation zwischen der Ausgangsmessung des Leptins und der letzten Messung des BMIs am Entlasstag. Auch hier zeigt sich eine hochsignifikante Korrelation. So führen höhere gemessene Leptinwerte bei Aufnahme zu höheren BMI-Outcome-Werten. Die Korrelation zwischen BMI- und Leptindifferenz (log10) zeigte keinen signifikanten Zusammenhang, ebensowenig wie die Korrelation zwischen Ausgangsleptinwerten und der BMI-Differenz.

Zusammenfassend lässt sich eine Bestätigung der oben genannten Hypothesen beobachten, welche sich in Einklang zeigt mit beschriebenen Ergebnissen vergangener Studien.

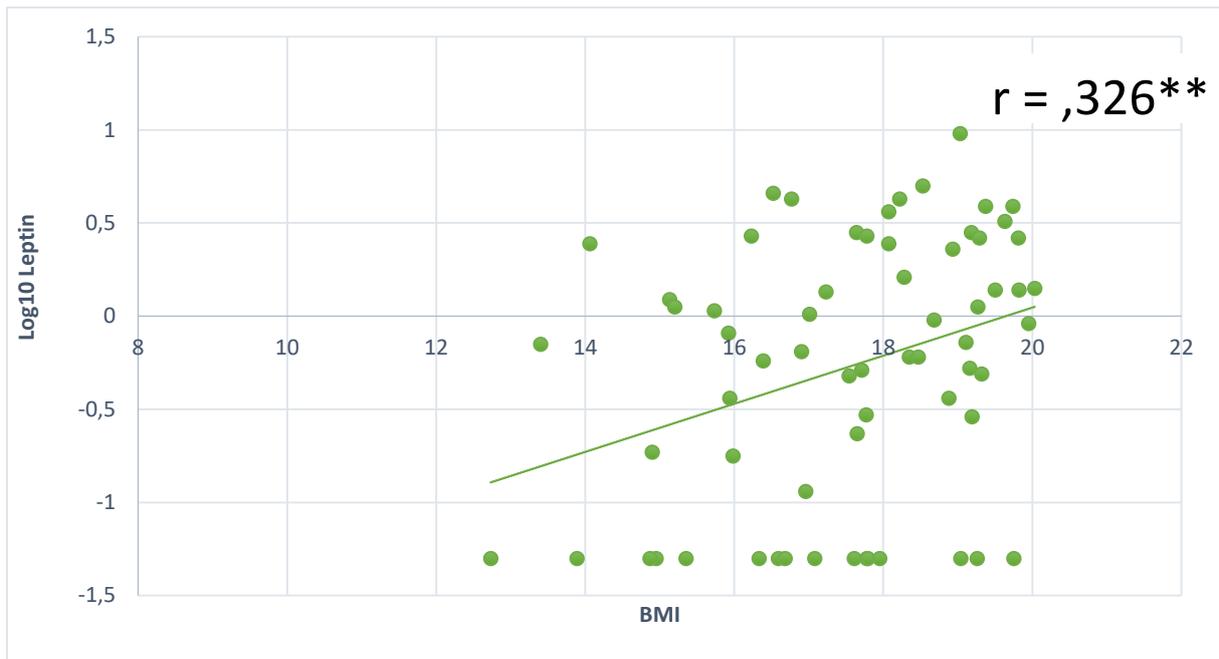


Abbildung 15: Zusammenhang zwischen BMI bei Entlassung und Leptin (log10) bei Aufnahme (n=65), Pearsonkorrelation.

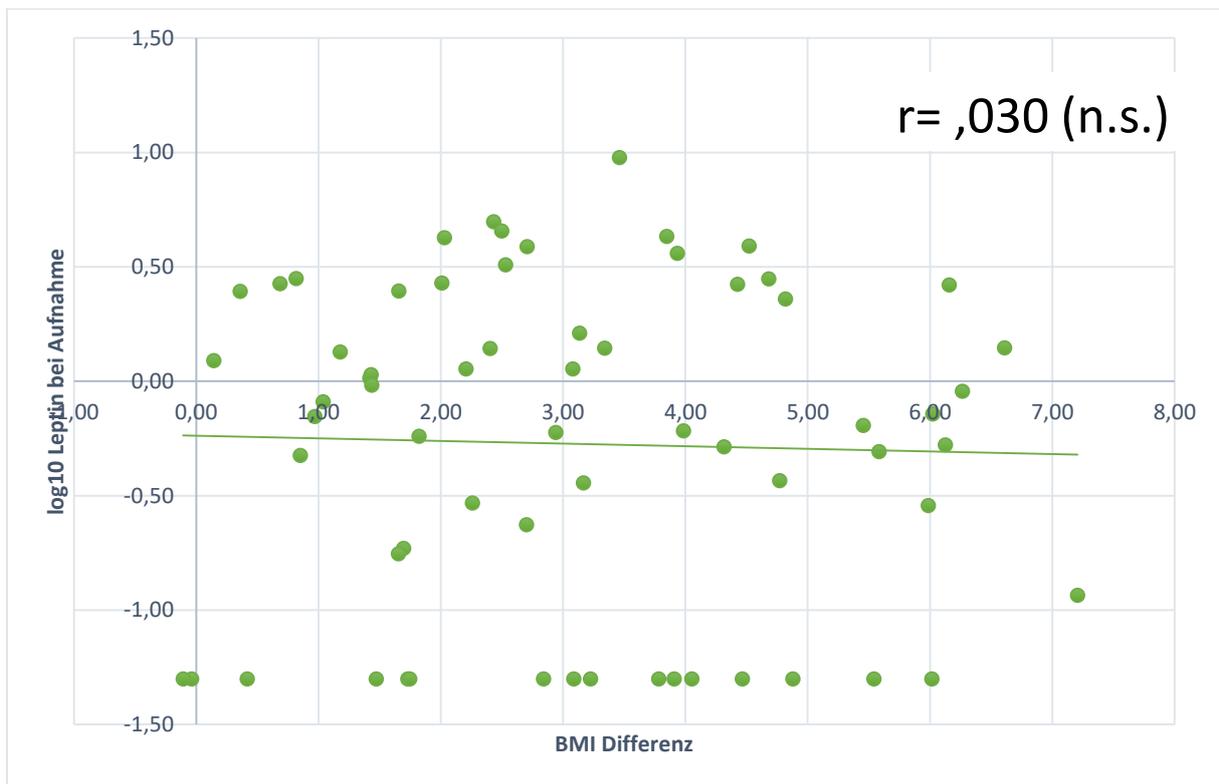


Abbildung 16: Zusammenhang zwischen BMI-Differenz und Leptin bei Aufnahme (log10), Pearsonkorrelation, $P=0,811$.

4.3.2. Leptin und psychometrische Werte

Im Folgenden werden die Leptinwerte mit den Ergebnissen der erhobenen Fragebogen korreliert dargestellt werden. Da nicht von allen Probandinnen alle Fragebogen abgegeben wurden, variieren die einzelnen Stichprobenzahlen in diesem Abschnitt leichtgradig.

Die folgenden Abbildungen betreffen die Rangkorrelationen der Leptinwerte bei Aufnahme mit den zum gleichen Zeitpunkt, d.h. innerhalb einer Woche nach Aufnahme, erhobenen Daten der Fragebogen CET, CES und BDI-2. Einzelskalen des CET wurden berücksichtigt, jedoch unter diesen nur signifikante Korrelationen graphisch dargestellt. Diese können in Tabelle 4 eingesehen werden.

		log10_Leptin T0 in ng/mL
T0 CET <i>Avoidance and ruledriven behaviour</i>	Korrelationskoeffizient	-,263*
	Sig. (2-seitig)	,034
	N	65
T0 CET <i>Weight control exercise</i>	Korrelationskoeffizient	-,098
	Sig. (2-seitig)	,436
	N	65
T0 CET <i>Mood improvement</i>	Korrelationskoeffizient	-,200
	Sig. (2-seitig)	,110
	N	65
T0 CET <i>Lack of exercise enjoyment</i>	Korrelationskoeffizient	,258*
	Sig. (2-seitig)	,038
	N	65
T0 CET <i>Exercise rigidity</i>	Korrelationskoeffizient	-,176
	Sig. (2-seitig)	,160
	N	65
T0 CET Summe der Quotienten der Subskalen	Korrelationskoeffizient	-,129
	Sig. (2-seitig)	,308
	N	65

Tabelle 4: Spearmankorrelationen zwischen log10 der Leptinwerte und CET-Subskalen, * für <0,05 signifikante Korrelationen.

Es zeigten sich allseits keine signifikanten Korrelationen zwischen Gesamtfragebogenwerten und den Leptinserumwerten (jeweils auf log10-Niveau angegeben und korreliert). Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen mit den Subskalen. In der Subskala des CET „Avoidance and ruledriven behaviour“ zeigte sich ein zunächst signifikantes Ergebnis (P-Wert <0,05). Da hier explorativ untersucht wurde, wurde in der Folge eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt, durch welche das Signifikanzniveau innerhalb dieser Hypothesen auf <0,01 verändert wurde. Damit zeigte sich dieser test am ehesten als Trend, ohne jedoch sicher signifikant zu sein. Diese Subskala beinhaltet insbesondere Items, die eine

Verbindung zwischen Bewegung, bzw. Bewegungsvermeidung, und starken unangenehmen Gefühlen wie Ärger und gedrückter Stimmung herstellen, entgegen der normativen Bezeichnung der Unterkategorie (Meyer et al. 2016). Hier zeigt sich eine negative Korrelation, d.h. niedrige Leptinwerte führen zu höheren Werten auf der Subskala. Eine ebensolche Korrelation zeigte sich zusätzlich mit der Subskala „Lack of exercise enjoyment“. Auch hier deutete sich ein Signifikanzniveau an, welches durch der Korrektur schließlich nicht standhalten konnte (Siehe Tabelle 4). Probandinnen mit hohen Werten in dieser Kategorie sehen sportliche Betätigung als Aufgabe, nicht jedoch als lustvolle oder schöne Beschäftigung (Meyer et al. 2016).

Andererseits besteht kein signifikanter Zusammenhang zu den BDI-2-Werten. So zeigen Patientinnen mit sehr niedrigem Leptin eine eher homogene Verteilung der Fragbogenwerte zwischen den Punktwerten 10 und 40.

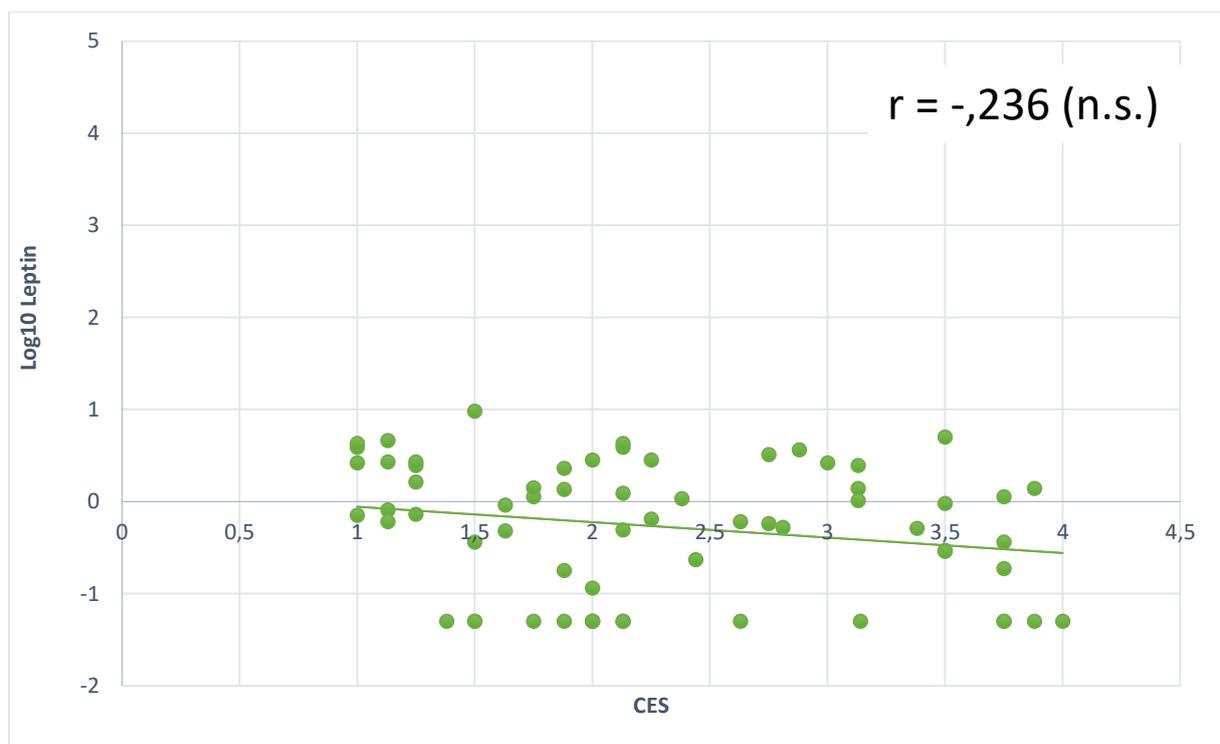


Abbildung 17: Zusammenhang zwischen CES Gesamtquotient und log10 Leptin bei Aufnahme (n=65), Spearmankorrelation.

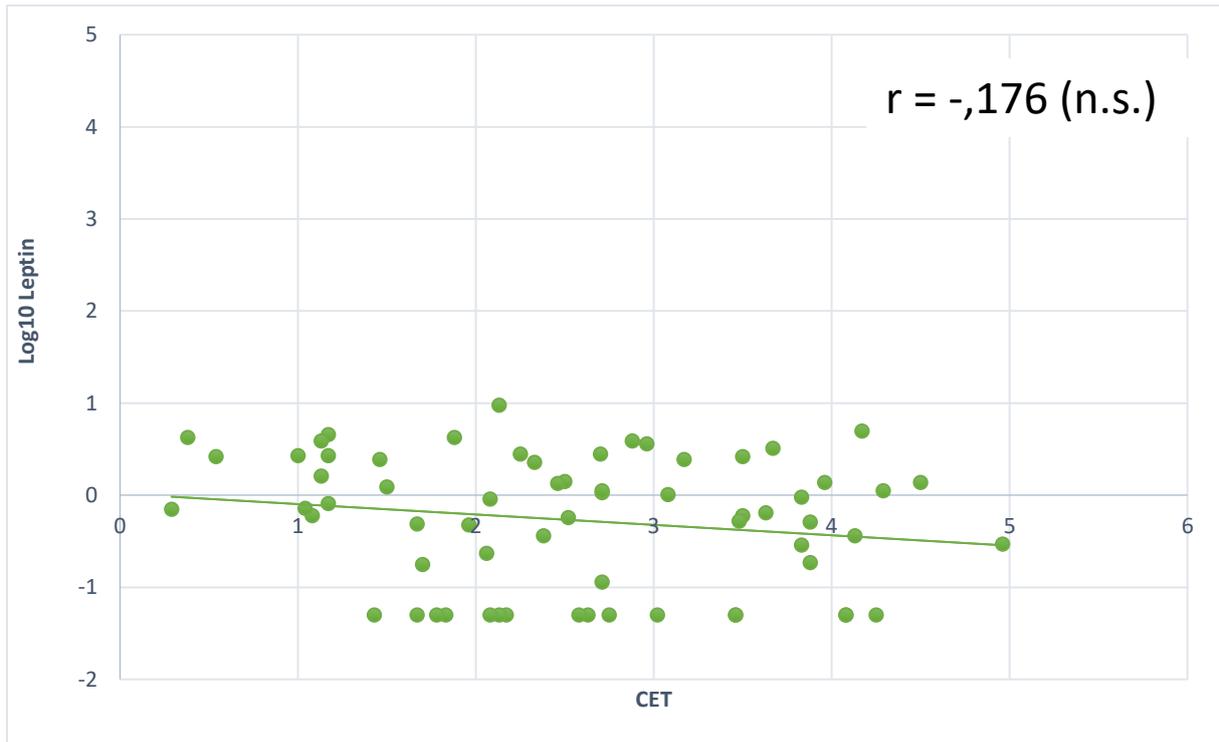


Abbildung 18: Zusammenhang zwischen CET Gesamtquotient und log10 Leptin bei Aufnahme (n=65), Spearmankorrelation.

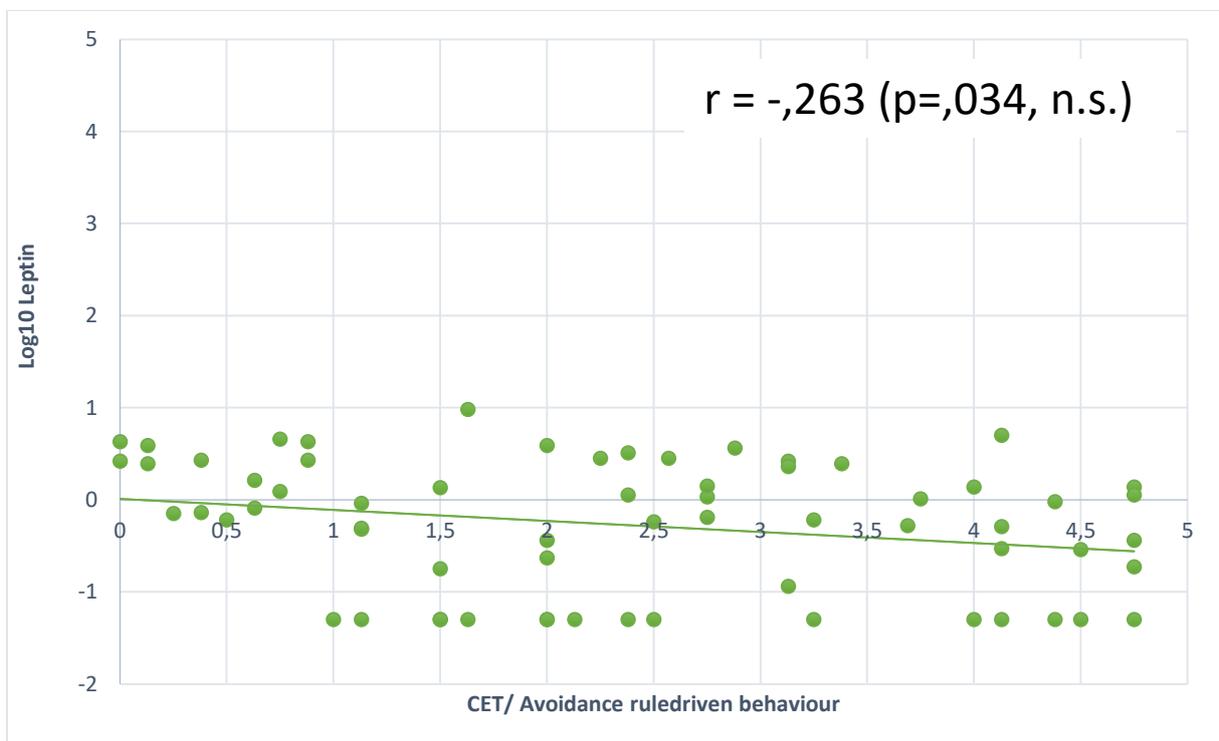


Abbildung 19: Zusammenhang zwischen CET Subskala „Avoidance ruledriven behaviour“ und log10 Leptin bei Aufnahme (n=65), Spearmankorrelation.

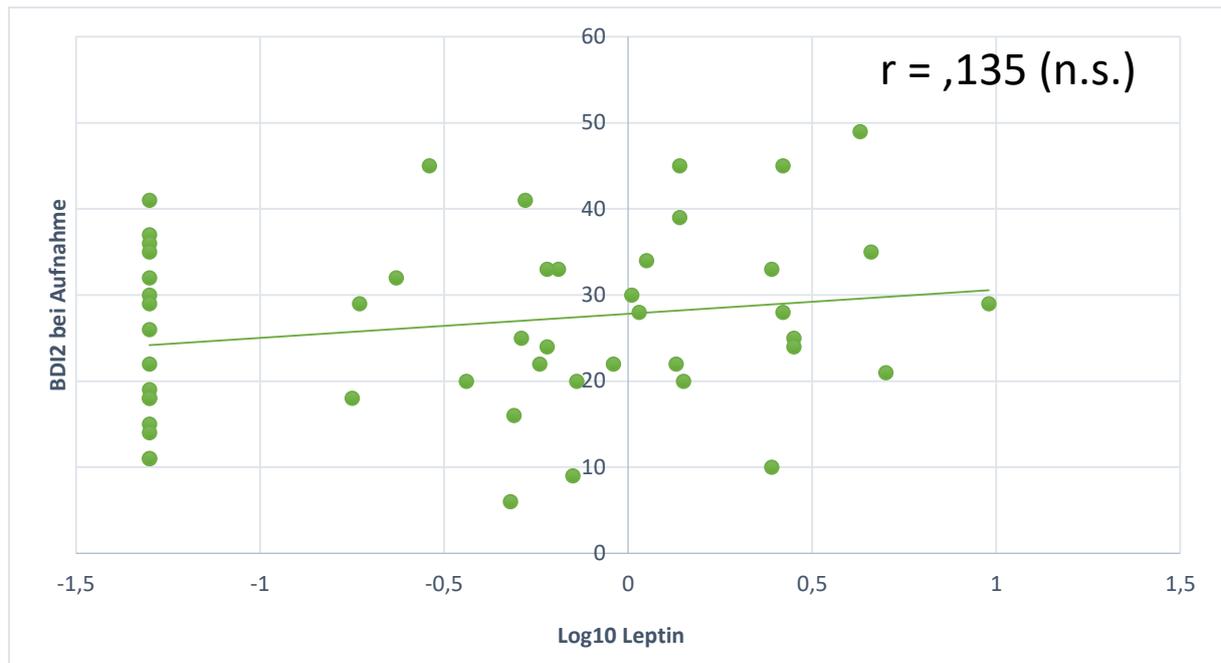


Abbildung 20: Zusammenhang zwischen log10 Leptin bei Aufnahme und BDI2 (n=50), Spearmankorrelation.

4.4. Cortisol

4.4.1. Cortisol und BMI

Auch bei den gemessenen Cortisolwerten im Serum zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen Aufnahme- und Entlasszeitpunkt (Abbildung 19). Bei Aufnahme wurden signifikant höhere Werte gegenüber der Entlassung gemessen, was einer insgesamt Runterregulation der HPA-Achse entspricht. Andererseits zeigt sich auch hier der zahlreich vorbeschriebene Hypercortisolismus in der Anorexia nervosa.

In der Korrelation der BMI- und Serumcortisolwerte bei Aufnahme ist ein hochsignifikanter indirekt proportionaler Zusammenhang sichtbar: je niedriger der BMI bei Aufnahme, desto höher der gemessene Cortisolspiegel.

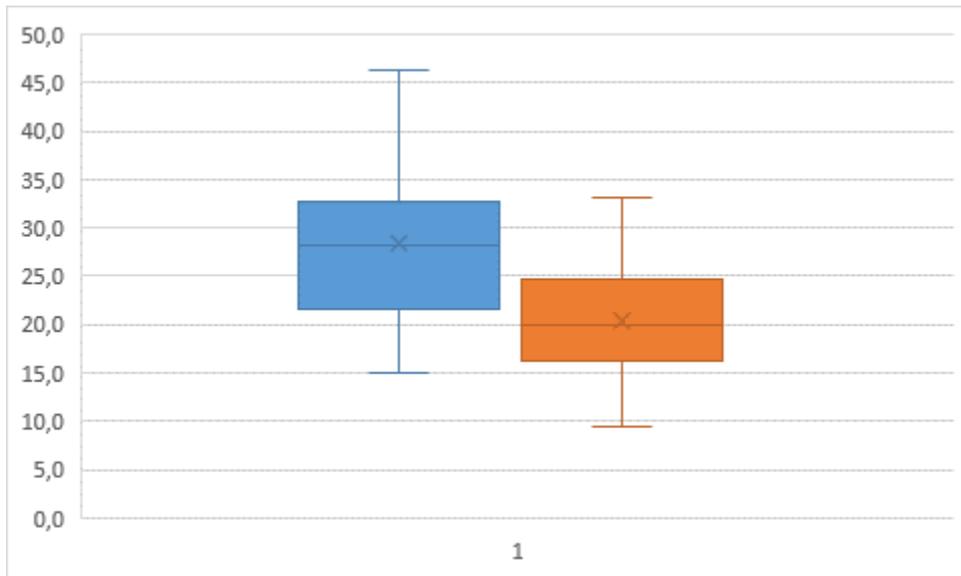


Abbildung 21: Cortisolwerte bei Aufnahme (blau; n=64) gegenüber der Entlassung (orange; n=31). Bei Aufnahme zeigte sich ein Mittelwert von 28,5 (SD=7,5), bei Entlassung ein Mittelwert von 20,4 (SD=5,9). $P < 0,001$, t-Test bei abhängigen Variablen.

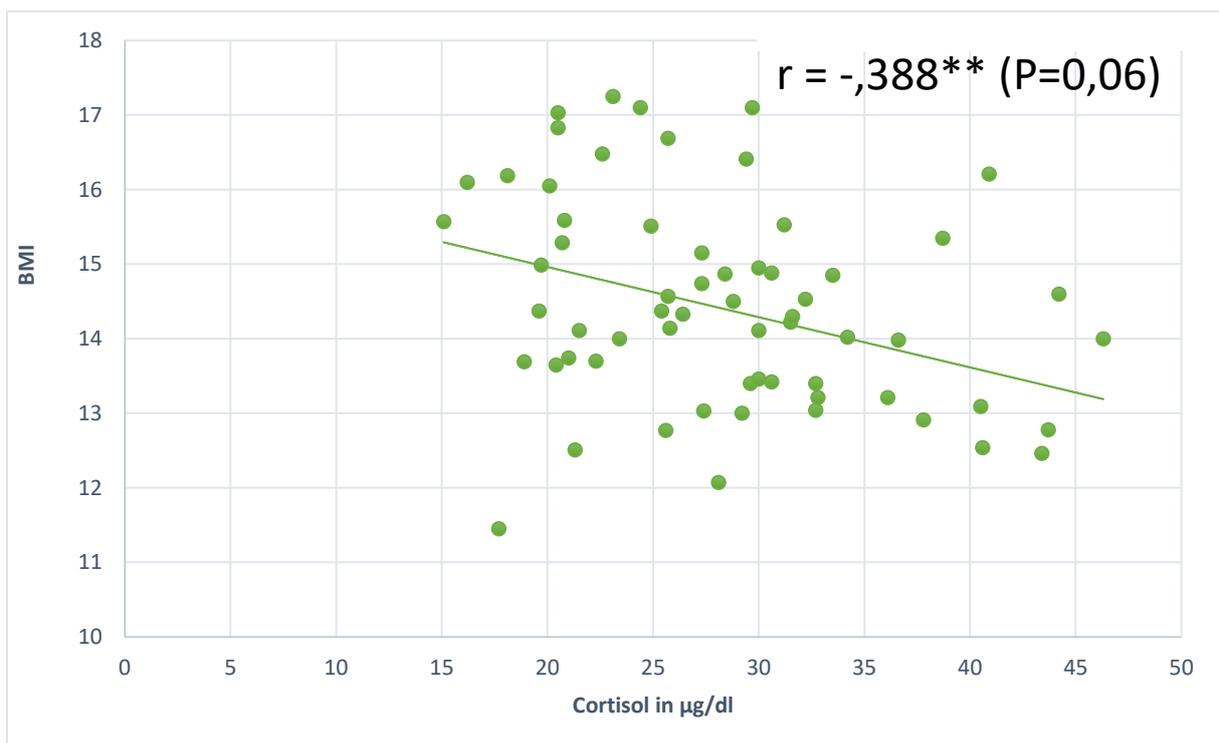


Abbildung 22: Zusammenhang zwischen BMI und Cortisol bei Aufnahme (n=64), Pearsonkorrelation.

Auch in der prospektiven Korrelation zwischen Cortisol bei Aufnahme und BMI bei Entlassung (Abbildung 10) zeigt sich eine inverse signifikante Korrelation. Hohe Cortisolwerte bei Aufnahme gehen mit schlechteren BMI-Outcomes einher. Der Zusammenhang zwischen zirkadianen Verschiebungen und Outcomeprognose bei Anorexia nervosa wurde in der Vergangenheit bereits dargestellt (Shibuya et al. 2011).

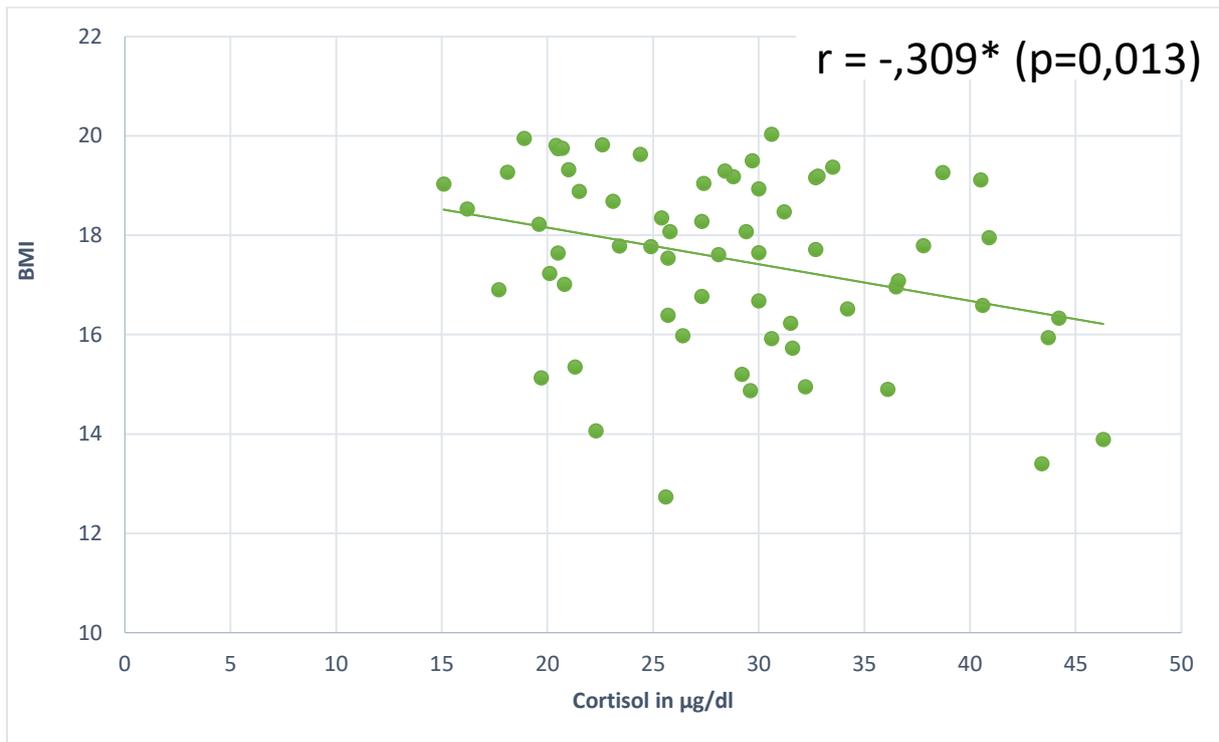


Abbildung 23: Zusammenhang zwischen Cortisol bei Aufnahme und BMI bei Entlassung (n=64), Pearsonkorrelation.

4.4.2. Cortisol und psychometrische Werte

Die nachfolgenden Abbildungen stellen den Zusammenhang zwischen Cortisolwerten und Fragebogenwerten bei Aufnahme dar. Wie in den vorhergehenden Abschnitten handelt es sich um CET, CES und BDI-2, mit zum Teil variierenden Stichprobengrößen.

Auch hier zeigen sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Quotienten von CET und CES, bzw. dem Gesamtwert des BDI-Bogens und den Werten des Peptides. Insbesondere interessant ist hierbei auch der fehlende Zusammenhang zwischen Cortisol und der Depressivität, der zum Teil mittels ähnlicher Methodik bestätigt wurde. In einer Studie an vorher mittels BDI II bezüglich aktueller Depressivität gescreenten Probanden zeigten sich höhere Peakwerte – gemessen etwa zwei Stunden nach dem Erwachen – als bei nicht Depressiven (Dienes et al. 2013). Unterschiede hier liegen in der Methodik: In der beschriebenen Studie wurden Speichelproben über mehrere Stunden hinweg, ausgehend vom Erwachen der Probanden, abgenommen, Peakwerte abgeleitet und diese miteinander verglichen,

wohingegen in dieser Studie Cortisol im Blut gemessen und unabhängig vom Zeitpunkt des Erwachens, wobei davon auszugehen ist, dass Probandinnen vor der Blutentnahme etwa eine Stunde wach waren. Auch in den Subskalen des CET zeigten sich hier keine signifikanten Korrelationen. Diese sind in Tabelle 3 dargestellt.

		Cortisol_T0 in µg/dl
T0 CET <i>Avoidance and ruledriven behaviour</i>	Korrelationskoeffizient	-,045
	Sig. (2-seitig)	,722
	N	64
T0 CET <i>Weight control exercise</i>	Korrelationskoeffizient	-,096
	Sig. (2-seitig)	,452
	N	64
T0 CET <i>Mood improvement</i>	Korrelationskoeffizient	-,043
	Sig. (2-seitig)	,737
	N	64
T0 CET <i>Lack of exercise enjoyment</i>	Korrelationskoeffizient	-,085
	Sig. (2-seitig)	,505
	N	64
T0 CET <i>Exercise rigidity</i>	Korrelationskoeffizient	-,217
	Sig. (2-seitig)	,085
	N	64
T0 CET Summe der Quotienten der Subskalen	Korrelationskoeffizient	-,137
	Sig. (2-seitig)	,280
	N	64

Tabelle 5: Spearmankorrelationen zwischen CET-Subskalen und Cortisolwerten bei Aufnahme.

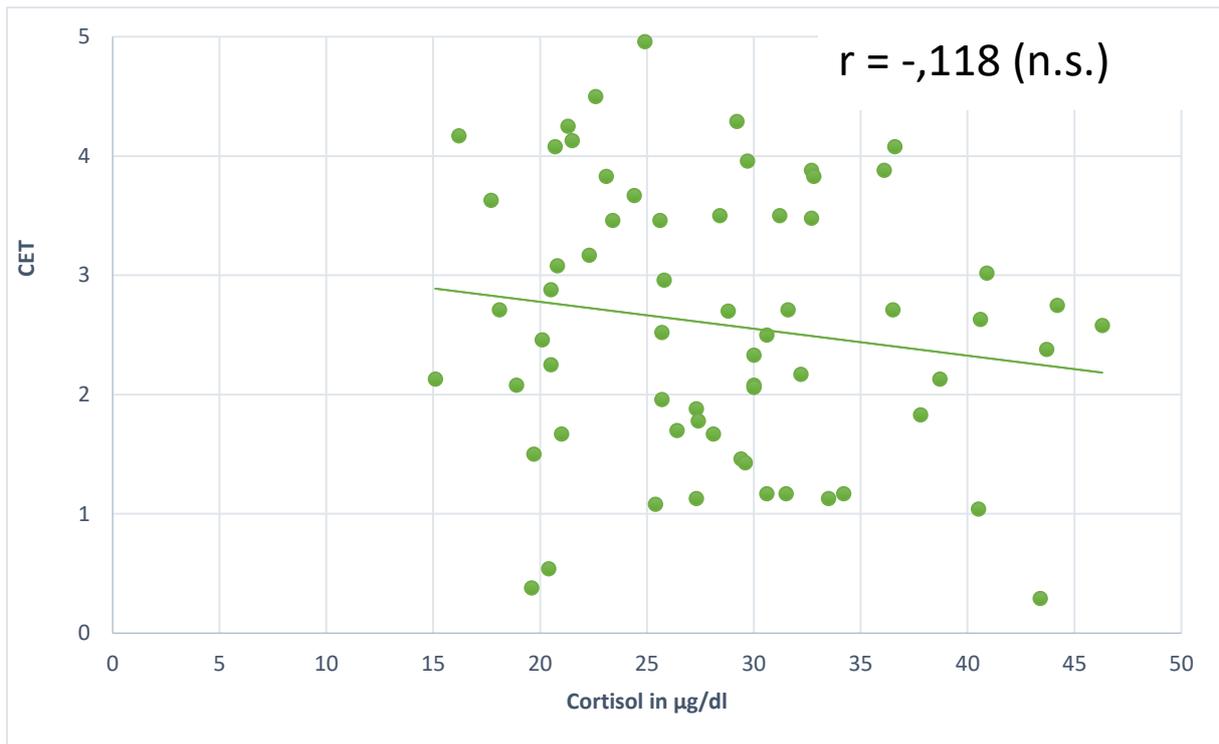


Abbildung 24: Zusammenhang zwischen CET Gesamtquotient und Cortisol bei Aufnahme (n=64), Spearmankorrelation.

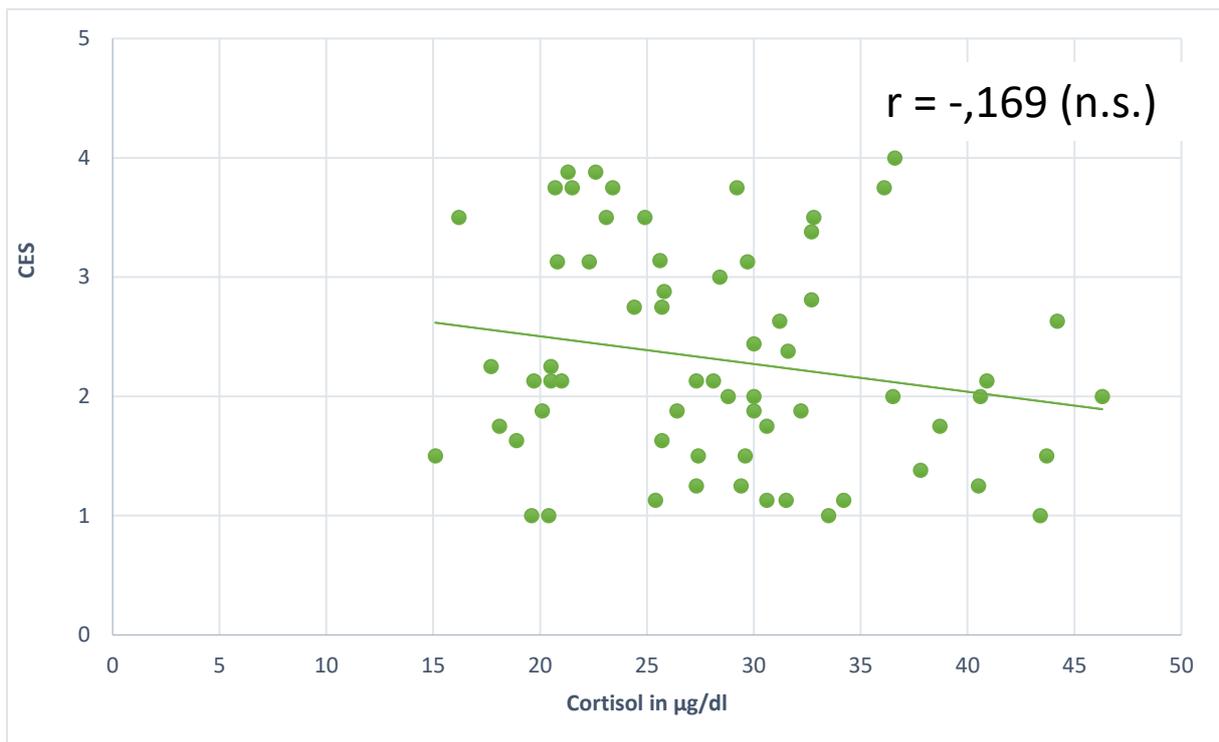


Abbildung 25: Zusammenhang zwischen CES Gesamtquotient und Cortisol bei Aufnahme (n=64), Spearmankorrelation.

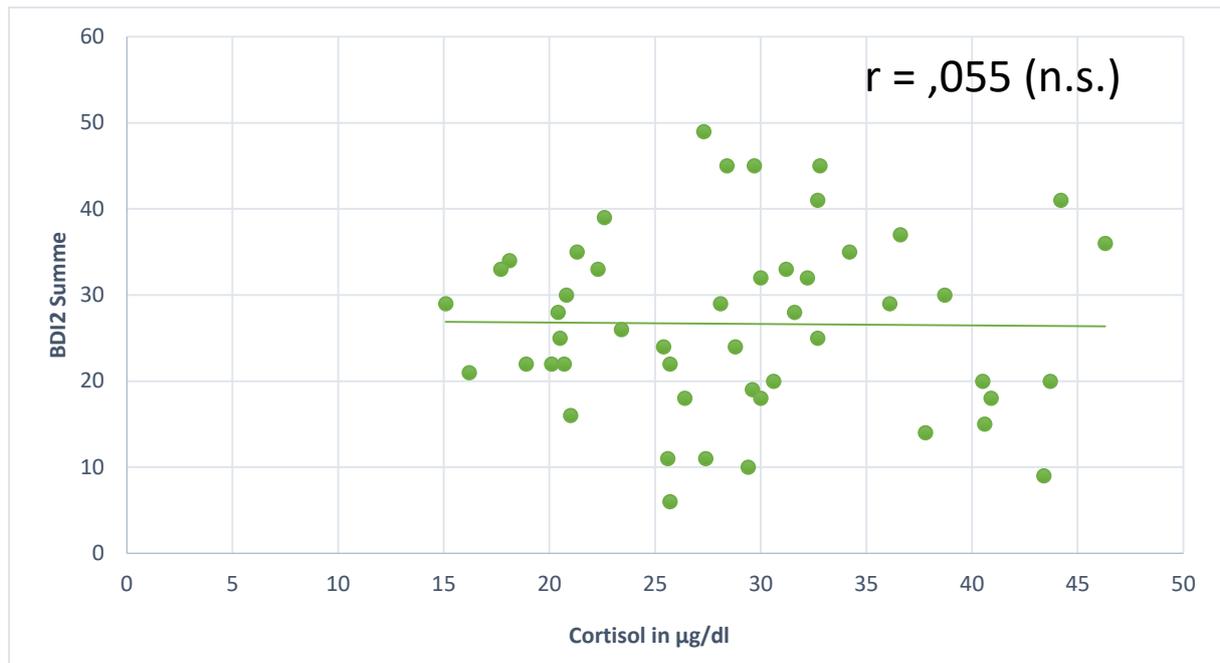


Abbildung 26: Zusammenhang zwischen Cortisol bei Aufnahme und BDI2 (n=50), Spearmankorrelation.

4.5. Ghrelin

4.5.1. Ghrelin und BMI

Im Vergleich der Ghrelinserumwerte bei Aufnahme und bei Entlassung zeigt sich ein signifikanter Unterschied: Werte bei Aufnahme sind im Durchschnitt höher – mit zusätzlich sichtbaren deutlichen Outlier-Werten nach oben – als die entsprechende Werte bei Entlassung. Auch hier ist die Stichprobe bei Entlassung geringer, was an ausscheidenden Probandinnen und Therapieabbrüchen liegt. Die Erhöhung der Werte, sowie die Normalisierung durch Gewichtssteigerung decken sich mit bisher getroffenen Erkenntnissen (Ogiso et al. 2011; Nakahara et al. 2007). Dies konnte hier anschaulich repliziert werden.

In der Korrelation der BMI-Werte bei Aufnahme mit denen der Ghrelinwerte zum selben Zeitpunkt zeigt sich ein hochsignifikanter umgekehrt proportionaler Zusammenhang: je niedriger das Gewicht bei Aufnahme, desto höher die Ghrelinwerte im Aufnahmeblut. In der unten stehenden Abbildung ist dieser Zusammenhang dargestellt.

In Bezug auf den bei Entlassung, d.h. letztgemessenen BMI zeigt sich jedoch kein Zusammenhang in Bezug auf die Aufnahmewerte.

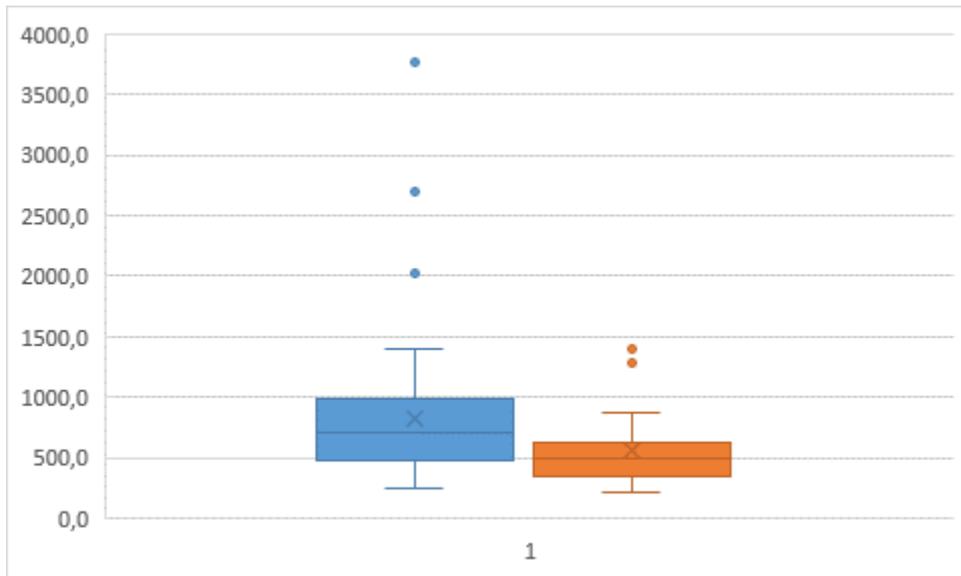


Abbildung 27: Ghrelinwerte bei Aufnahme (blau; n=63) gegenüber der Entlassung (orange; n=31). Bei Aufnahme zeigte sich ein Mittelwert von 818,0 (SD=585,2), bei Entlassung ein Mittelwert von 561,3 (SD=308,4). P=0,006.

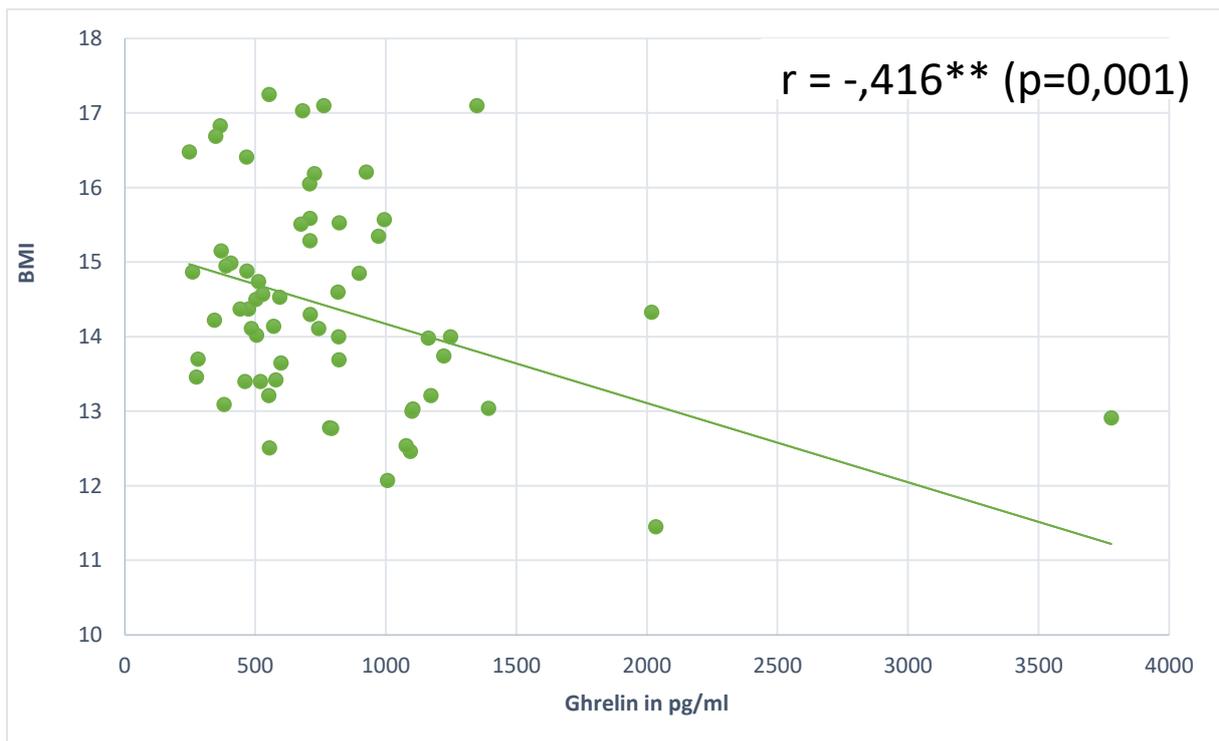


Abbildung 28: Zusammenhang zwischen BMI und Ghrelin bei Aufnahme (n=63), Pearsonkorrelation.

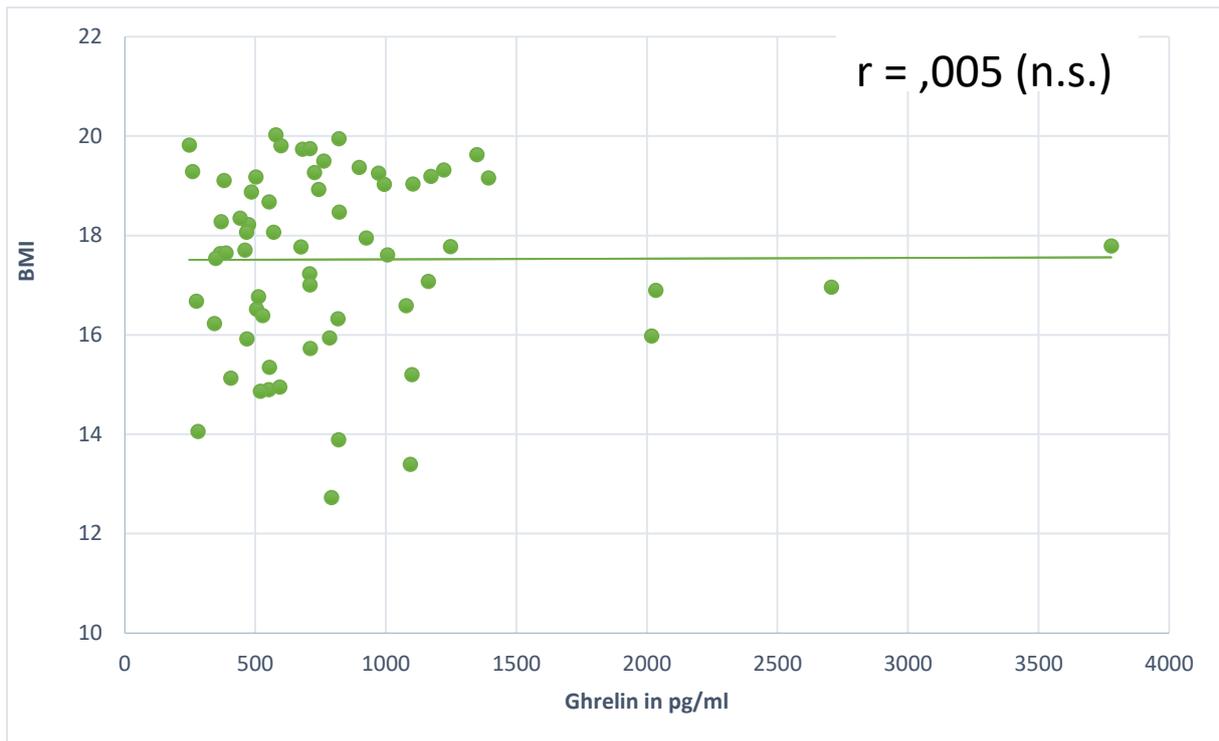


Abbildung 29: Zusammenhang zwischen BMI bei Entlassung und Ghrelin bei Aufnahme (n=63), Pearsonkorrelation.

4.5.2. Ghrelin und psychometrische Werte

Die folgenden Tabellen und Abbildungen zeigen die Ergebnisse der Zusammenhänge zwischen psychometrischen Daten und Ghrelinwerten bei Aufnahme. Auch hier wurden Korrelationen mit dem Summenwert des BDI-II, des CET-Gesamtquotienten, den einzelnen Subskalen und dem Quotienten der Subskalen, sowie dem CES-Gesamtquotient gerechnet. In Tabelle 6 finden sich die Korrelationskoeffiziente der CET-Subskalen und Gesamtwerte. Hier zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang. In den folgenden Abbildungen sind die Zusammenhänge zwischen Ghrelin und den Fragebogengesamtwerten graphisch dargestellt. Auch hier zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge.

		Ghrelin T0 in pg/ml
T0 CET <i>Avoidance and ruledriven behaviour</i>	Korrelationskoeffizient	,123
	Sig. (2-seitig)	,338
	N	63
T0 CET <i>Weight control exercise</i>	Korrelationskoeffizient	,241
	Sig. (2-seitig)	,057
	N	63
T0 CET <i>Mood improvement</i>	Korrelationskoeffizient	,129
	Sig. (2-seitig)	,314

	N	63
T0 CET <i>Lack of exercise enjoyment</i>	Korrelationskoeffizient	-,043
	Sig. (2-seitig)	,736
	N	63
T0 CET <i>Exercise rigidity</i>	Korrelationskoeffizient	,162
	Sig. (2-seitig)	,204
	N	63
T0 CET Summe der Quotienten der Subskalen	Korrelationskoeffizient	,187
	Sig. (2-seitig)	,142
	N	63

Tabelle 6: Spearmankorrelationen zwischen CET-Subskalen und Ghrelinwerten bei Aufnahme.

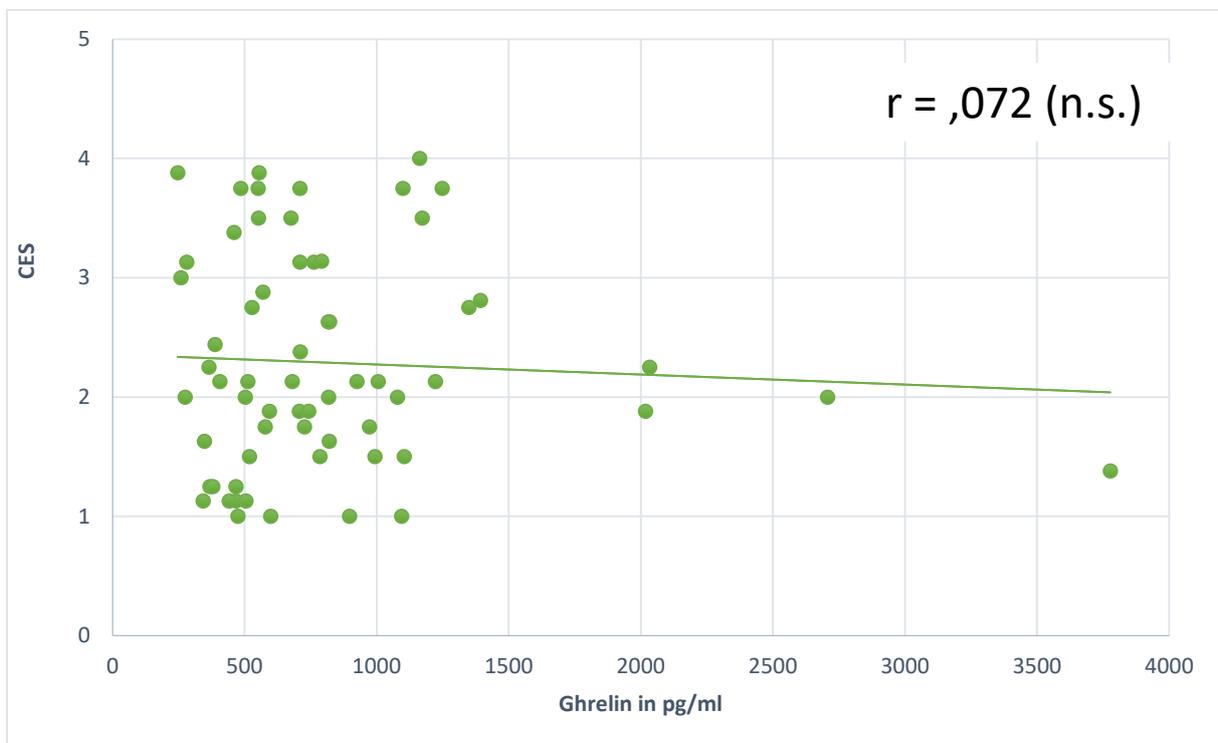


Abbildung 30: Zusammenhang zwischen CES Gesamtquotient und Ghrelin bei Aufnahme (n=63), Spearmankorrelation.

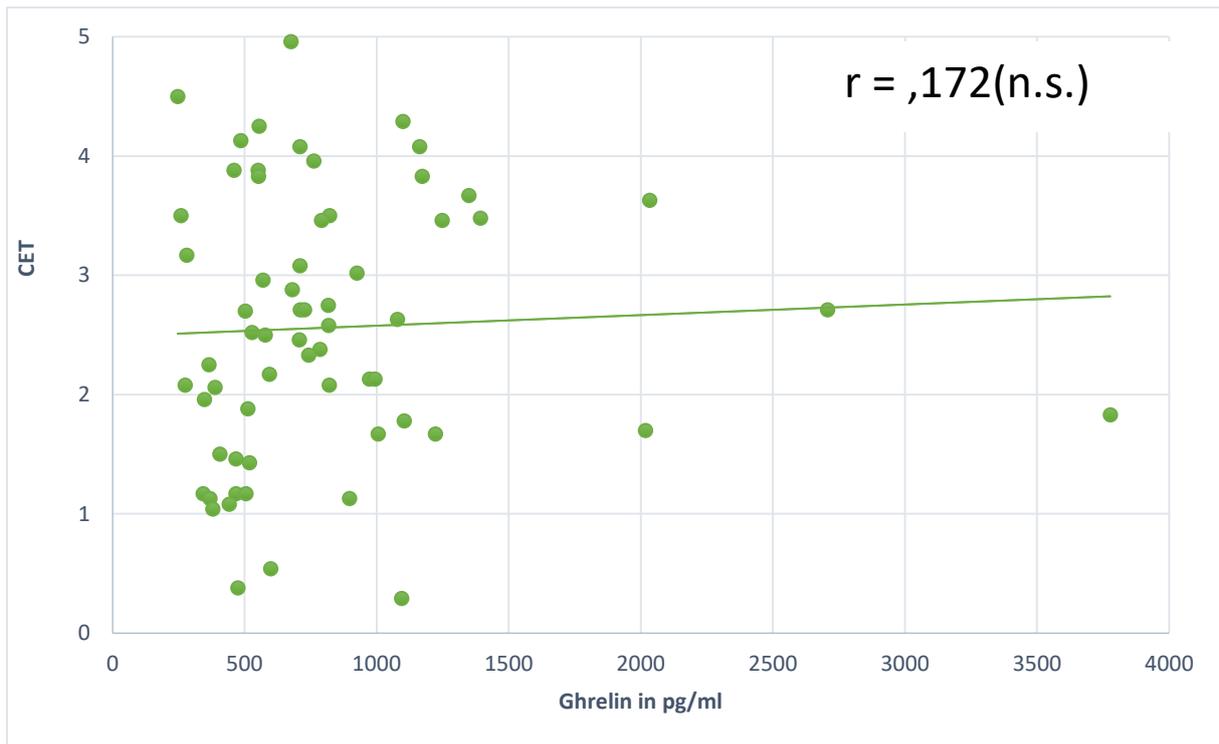


Abbildung 31: Zusammenhang zwischen CET Gesamtquotient und Ghrelin bei Aufnahme (n=63), Spearmankorrelation.

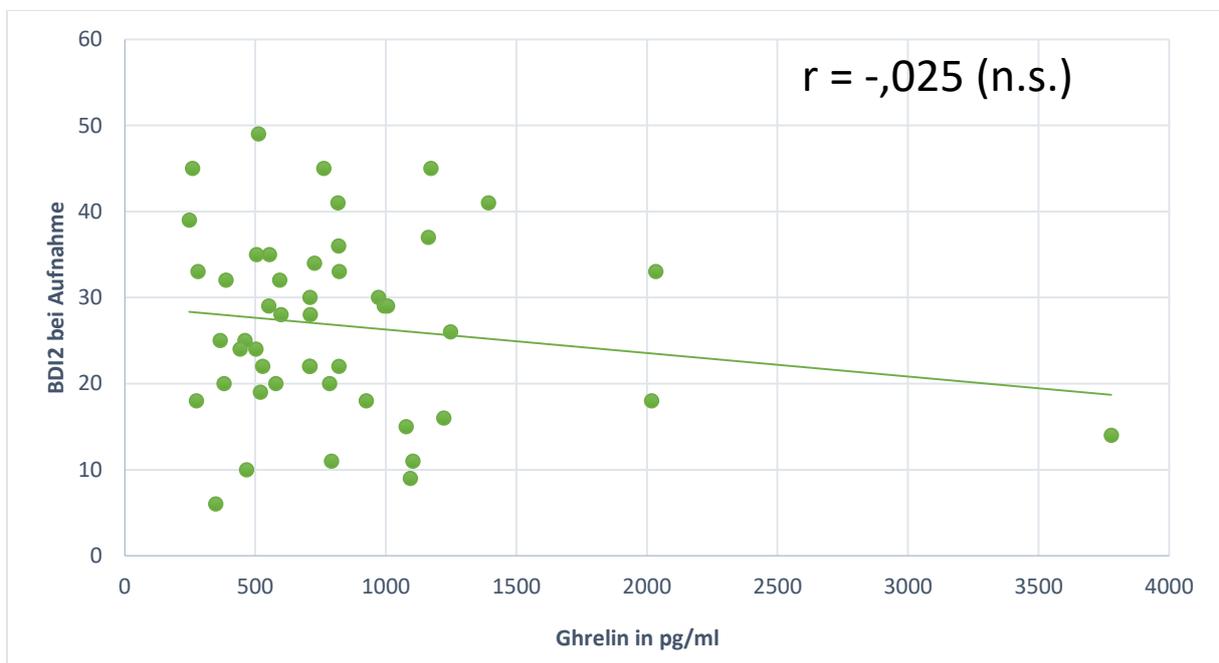


Abbildung 32: Zusammenhang zwischen Ghrelin bei Aufnahme und BDI2 (n=49), Spearmankorrelation

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Ergebnisse

Im Folgenden werden die erlangten Ergebnisse nochmals mit vorhandenen Erkenntnissen und im Raum stehenden Hypothesen in Zusammenhang gebracht werden. Hier sollen – folgend der Gliederung des Ergebnisteils – zunächst die Ergebnisse der Peptidmessungen und im Anschluss deren Korrelationen zu psychometrischen Werten besprochen werden.

5.1.1. Biologische Parameter

5.1.1.1. Leptin

Wie bereits vorbeschrieben verhielten sich Leptinwerte bei Aufnahme sowohl direkt proportional auf signifikante Weise mit den BMI-Werten bei Aufnahme, als auch mit ebendiesen bei Entlassung (Chan und Mantzoros 2005). Dies leuchtet ein, da hohe Leptinwerte bei Aufnahme mit einem hohen BMI korrelieren und damit ein höherer Entlass-BMI wahrscheinlich erscheint. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Leptin bei Aufnahme und der Gewichtszunahme, dargestellt durch die BMI-Differenz, ließ sich nicht abbilden. Die Hypothese, dass ein hoher BMI mit einem hohen Leptinwert bei Aufnahme verbunden ist, ist damit innerhalb dieser Stichprobe bestätigt. Über den zwischenzeitlichen Gewichtsverlauf lässt sich aufgrund der Festlegung von nur zwei Messzeitpunkten keine Aussage treffen.

Neben diesem Zusammenhang kamen in allen gemessenen BMI-Bereichen Probandinnen mit sehr niedrigem Leptin-Wert vor. Dieser Effekt mag einerseits an der Darstellung der Werte als Zehnerlogarithmus der eigentlichen Rohwerte liegen, andererseits ist dies möglicherweise Ausdruck des vorbeschriebenen Zusammenhanges zwischen den absoluten Leptinserumkonzentrationen und dem Zustand des akuten Fastens, bzw. Zeichen einer raschen Gewichtsabnahme. Hier könnte man mutmaßen, dass insbesondere in der Zeit unmittelbar vor einer geplanten stationären Aufnahme eine zusätzliche Gewichtsreduktion in Antizipation der anstehenden Behandlung nicht ungewöhnlich wäre. Einen entsprechend umgekehrten Effekt könnte man in den höheren Bereichen der BMI-Messung als Zeichen einer bereits, erfolgreich, begonnenen ambulanten Therapie begründet sehen.

Hier zeigt sich ebenso ein hochsignifikanter Unterschied zwischen Leptinwerten bei Aufnahme und denen bei Entlassung, was ebenfalls im Rahmen der Gewichtszunahme und der Fettgewebsanreicherung zu erwarten ist. Hier zeigte sich bei Aufnahme zudem eine deutlich geringere Variabilität (SD 1,71 gegenüber 9,14) als bei Entlassung. Die Werte bei Entlassung zeigten sich vergleichsweise ähnlich dem in Studien bei Gesunden gemessenen Mittelwert. In einer Studie, die Übergewichtige und normalgewichtige Männer und Frauen miteinander verglich, wurde ein Mittelwert von 8,7 ng/ml bestimmt.

In dieser Studie zeigten sich bei beiden Frauengruppen zusätzlich deutlich höhere Mittelwerte als bei den Männern (Kazmi et al. 2013). In dieser Studie zeigte sich bei Entlassung ein Durchschnittswert von 8,25 ng/ml. Als einschränkend und erklärend für die Variabilität der Werte könnte hier der Unterschied der Entlassmodalität wirken, d.h. dass vor allem auch vorzeitige Beendigungen der Therapie als Behandlungsende mitberücksichtigt wurden. Andererseits gelang aus ebendiesem Grund nicht bei allen ein Follow-Up zum zweiten Messzeitpunkt. Durch eine größere Stichprobe wäre es hier möglich, unterschiedliche Einflüsse auf den Leptinwert, wie zum Beispiel die Geschwindigkeit der Gewichtszunahme, mit untersucht werden. Aufgrund der anorexigenen Eigenschaften des Petids könnte auch eine schnellere Leptinzunahme auf überphysiologisch hohe Werte den Therapieabbruch mitbegünstigen, im Sinne einer Angst vor zu schneller Gewichtszunahme und erlebtem Kontrollverlust.

5.1.1.2. Cortisol

Der Durchschnittswert bei Aufnahme unterscheidet sich hochsignifikant von dem bei Entlassung. Im Vergleich mit anderen, jedoch adoleszenten, Fällen zeigten sich in Vorstudien mit 24,17 µg/dl (Ostrowska et al. 2013) und 23,91 µg/dl (Ziora et al. 2011) den hier erhaltenen Ergebnissen vergleichbare Werte (Mittelwert bei Aufnahme 28,5 µg/dl). Auch die Abnahmezeitpunkte sind mit der derzeitigen Studie vergleichbar. Im Mittel handelte es sich um zwar postadoleszente, jedoch junge, Probandinnen, sodass die Studien dahingehend vergleichbar sind. Hier zeigten sich ebenso deutlich niedrigere Werte in der Kontrollgruppe (13,45 µg/dl bei Ostrowska et al.). Die hier erhaltenen Entlasswerte sind im Mittel mit dem Durchschnitt bei anderen Essstörungen (Bulimia nervosa oder atypische Bulimie) bei Ziora et al. zu vergleichen und sind damit weiterhin Ausdruck einer fortbestehenden Hyperaktivität der HPA-Achse.

Die Hypothesen („Hohes Cortisol bei Aufnahme ist mit niedrigem BMI bei Aufnahme verbunden“ und „Hohes Cortisol bei Aufnahme ist mit niedrigem BMI bei Entlassung verbunden“) konnten bestätigt werden.

Konformgehend mit früheren Ergebnissen (Mastorakos und Pavlatou 2005; Monteleone et al. 2016) zeigte sich ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang zwischen Cortisolkonzentration und BMI. Da unterschiedliche Abnahmezeitpunkte, typischerweise zwischen 6.30 Uhr und 9.00 Uhr als dieser Messung – im Sinne der hohen intra- und interindividuellen Variabilität der zirkadianen HPA-Achsen-Aktivierung – eher abträglich zu berücksichtigen sind, zeigt sich nochmals die Signifikanz dieses Unterschiedes, der bei exakterer Messung noch deutlicher ausfallen.

Beide Male zeigt sich eine ähnliche Achsensteigung, wobei jedoch bei Aufnahme das Hochsignifikanzniveau erreicht wurde. Bei Entlassung jedoch nur das einfach Signifikanzniveau. Hier

könnte erneut die unterschiedliche Entlassmodalität in Erwägung gezogen werden als ein möglicher Faktor der Einflussnahme. Bei einheitlichen Bedingungen, beispielsweise die allseits vollständige Gewichtsrestitution, könnten andere interindividuelle Unterschiede vermutet und diskutiert werden.

5.1.1.3. Ghrelin

Wie in früheren Studien bereits gezeigt, sehen wir bezüglich der Ghrelinserumwerte zum Teil deutlich erhöhte Werte absolut einerseits, ebenso wie eine umgekehrt proportionale Korrelation zu Gewicht und BMI. Die Rolle des Peptids in Entstehung und Aufrechterhaltung der Erkrankung ist weiterhin nicht in Gänze verstanden. So zeigt sich die Konzentrationserhöhung wohl nicht bei Tumorkachexie oder konstitutionell schlanken Frauen, was erneut für einen ätiopathogenetischen Zusammenhang spricht (Schalla und Stengel 2018). Mittlerweile geht man überwiegend von einer Ghrelinresistenz aus, die zu vielen der eigentlich gegensätzlichen Wirkungen des orexigenen Peptids führt, wie zum Beispiel zu Magenbeschwerden, aber auch zu einem weiteren Verlust von Fettgewebe. So fällt auf diese Art auch die belohnende dopaminerge Rückkopplung des Gehirns weitestgehend weg, stattdessen wird – zum Ausgleich der Resistenz – immer mehr Ghrelin produziert (Gorwood et al. 2016).

Die Aufnahmewerte der Ghrelinspiegel zeigten sich nicht prognostisch bezogen auf Outcome-Werte der Gewichtsrestitution. In den untersuchten Proben zeigt sich auch ein signifikant niedrigerer Durchschnittswert der Proben bei Entlassung gegenüber der bei Aufnahme bei gleichem Abnahmezeitpunkt in Bezug auf den Tagesverlauf.

Die Hypothese „Hohes Ghrelin bei Aufnahme ist mit niedrigem BMI bei Aufnahme verbunden“ konnte bestätigt werden, die Hypothese „Hohes Ghrelin bei Aufnahme ist mit niedrigem BMI bei Entlassung verbunden“ hingegen nicht.

5.1.2. Psychometrische Werte

Es zeigt wie im Ergebnisabschnitt umfassend dargestellt eine Reduktion der bei Aufnahme durchschnittlich deutlich pathologisch gemessenen Werte. Zur Bewertung im Sinne der Pathologie eignet sich aufgrund der Empfehlungen der Herausgeber lediglich der CET zur Beurteilung. Es zeigt sich in einer nicht weiter vorselektierten repräsentativen Gruppe von AN-Patientinnen ein als pathologisch anzusehender Durchschnittswert bei hoher Variabilität. In sämtlichen Subskalen zeigen sich hochsignifikante Veränderungen. Mit Ausnahme von *Lack of Exercise enjoyment* handelt es sich hierbei um Reduktionen. In der genannten Subskala zeigt sich eine durchschnittliche Erhöhung des Ausgangswertes. Dies kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass ein Teil der stationären

Behandlung in der Normalisierung, und damit unter anderem in der Eindämmung, von Bewegungsverhalten besteht. Sportliche Aktivität wird dadurch im Rahmen einer gelingenden Behandlung auch als schädlich und der Behandlung und Genesung abträglich bewertet. Diese Zunahme ist dieser Mutmaßung zufolge nicht notgedrungen als Pathologie zu werten.

Die größten Reduktionen in den Subskalen zeigten sich für *Exercise Rigidity* und *Avoidance and ruledriven Behaviour*. Dies legt den Verdacht nahe, dass auch hier im Rahmen der stationären, überwiegend verhaltenstherapeutischen, Behandlung eine Abkehr von anorektiformen vor allem zwanghaften Kognitionen und Verhaltensmustern begonnen wurde, was sich auch auf zwanghaftes Bewegungsverhalten auswirkt.

Die in der CES am höchsten angekreuzten Items waren „Für wie wichtig halten Sie es für Ihr allgemeines Wohlbefinden, Ihre Bewegungseinheiten nicht zu verpassen?“ (durchschnittlich 2,8) und „Beunruhigt es Sie, wenn Sie sich aus irgendeinem Grund nicht bewegen können?“ (durchschnittlich 2,7). Der höchste Quotient im CET bei Aufnahme und Entlassung war jeweils „Mood Improvement“. In der hier untersuchten Stichprobe gab es somit Hinweis auf den zwanghaften Charakter des Bewegungsverhaltens, welches Erleichterung nach sich zieht und bei Fehlen aversive Gefühle auslöst oder verstärkt. Gleichzeitig entsteht durch diese Information der Verdacht einer antidepressiven Wirkung der Bewegung, die die vermutete Absichtlichkeit der Bewegung zur Gewichtsreduktion auch in Frage stellt.

5.1.3. Zusammenhang mit psychometrischen Parametern

5.1.3.1. Leptin

Leptin zeigte, unkorrigiert, signifikante Korrelationswerte mit zwei Subskalen des CET: einerseits sind Leptinwerte bei Aufnahme indirekt proportional zum Wert der Subskala „Avoidance and ruledriven behaviour“, andererseits sind diese direkt proportional zu Werten der Subskala „Lack of exercise enjoyment“. Durch die Anpassung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur bei mehrfacher Testung zeigten sich diese Zusammenhänge zwar nicht mehr als signifikant, sie sind jedoch als möglicher Trend an dieser Stelle erwähnenswert. Beide Subskalen beschäftigen sich mit der, möglicherweise als biologisch mitbedingt verstehbaren, Unruhe und Getriebenheit des pathologischen Bewegungsverhaltens. Während es bei „Avoidance and ruledriven behaviour“ um durch Wegfall von Bewegung (durch eigene Einschränkung oder durch von außen regulierte) verursachte negative Affekte wie Ärger und Distress geht, stehen hohe Werte bei „Lack of exercise enjoyment“ für das Empfinden der Bewegung als wenig lustvoll, sondern vielmehr als obligatorische Aufgabe. Beide Unterkategorien der CET-Items passen zu der postulierten Wirkung der Hypoleptinämie, d.h. einer biologisch vermittelten

Rastlosigkeit. Während der umgekehrt proportionale Zusammenhang für „Avoidance and ruledriven behaviour“ dieser Vermutung entspricht, bzw. diese bestätigt, zeigt sich ein direkter Zusammenhang für „Lack of exercise enjoyment“. Das heißt: hohe Leptinwerte, einhergehend mit höherem BMI und Körperfettanteil, entsprechen möglicherweise höheren Werten auf dieser Skala. Interessant wäre hier auch ein Vergleich mit gesunden Probanden, beispielsweise konstitutionell schlanken Frauen. Es könnte vermutet werden, dass bei steigendem Gewicht und bleibender Getriebenheit, plus zusätzlicher kognitiv intentioneller Gewichtsabnahme, der obligatorische Teil des Bewegungsverhaltens akuter wird, wie dies beispielsweise bei Patientinnen, die nach prästationärer deutlicher Gewichtsrestitution aufgenommen werden, der Fall sein könnte.

Aufgrund der beschriebenen Komplexität des Symptoms erscheint einleuchtend, dass nicht für alle Skalen ein Zusammenhang gezeigt werden konnte. Vielmehr lässt sich an diesem Ergebnis erneut die multifaktorielle Ätiologie und Phänomenologie des Symptoms zeigen und ableiten. Auch der fehlende Zusammenhang mit CES-Gesamtwerten könnte dahingehend argumentiert werden. So untersucht der CES das eher kognitive „Commitment“ (deutsch: Verpflichtung, Hingabe) misst, beschäftigt sich der CET mit der eher intuitiv limbischen „Compulsion“ (deutsch: Zwang).

5.1.3.2. Cortisol

Für das Peptid Cortisol zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zu den hier angewandten Fragebogen. In vergangenen Studien zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen sowohl CES-Werten und Auswertung der Aktometrie, als auch zwischen den Werten des Fragebogens und denen des gemessenen Cortisols. In der erwähnten Studie wurde jedoch Cortisol im Urin bestimmt. Auch wurde dort nur an 36 Probandinnen (gegenüber 65 Probandinnen hier) untersucht (Klein et al. 2007). Grund hierfür könnte sein, dass der Zusammenhang mutmaßlich nur bei hoher Aktivität besteht, sodass bei sehr unterschiedlichem Aktivitätsausmaß dieser nicht deutlich wird. Hiergegen spricht die um den Faktor vier verschiedene Zahl der activity counts der Aktometer der Probandinnen. Auch hier könnten Bias hinsichtlich den Untersuchungsbedingungen der Psychometrie gegeben sein. So könnte ein Ausfüllen vor Ort zu intuitiveren Angaben führen als in der dargestellten Studie, da hier Fragebogen zum Teil erst nach einigen Tagen – und zum Teil erst nach mehrfacher Erinnerung – wieder abgegeben wurden. Um dies zu beweisen, wären auch hier aktometrische Daten zum Vergleich vonnöten.

Ähnliches könnte auch für das BDI gelten. Wie im Abschnitt 4.3.2. bereits beschrieben gibt es in der Literatur beschriebene festgestellte Zusammenhänge zwischen BDI und Cortisolspiegel (signifikant direkt proportional) (Dienes et al. 2013). Neben unterschiedlicher Methodik (Speichelsammlung, Peakbestimmung) könnten auch unterschiedliche psychometrische Testbedingungen angeführt werden.

Das BDI-II wird standardmäßig für alle stationären Patienten durchgeführt und dient primär der klinischen Erfassung, d.h. ist in erster Linie ein Kommunikationsmittel zwischen Patient und Station, sodass appellative oder erwünschte Angaben hier nochmals wahrscheinlicher erscheinen als in den primär nur zu Studienzwecken verwendeten CES- und CET-Fragebogen.

5.1.3.3. Ghrelin

In Bezug auf das Peptid Ghrelin zeigten sich keine signifikanten Korrelationen mit untersuchten Fragebogen. In der Vergangenheit konnte eine direkte Korrelation zwischen akzelerometrisch gemessener Aktivität und peripherem Ghrelinspiegel bei Patientinnen mit Anorexie bereits einmal gezeigt werden (Hofmann et al. 2017). Hier unterscheidet sich die Methodik: in dieser Studie wurden Fragebogen verwendet, sodass hier kein direkter Vergleich möglich ist. Jedoch wurde hier an einer größeren Stichprobe – 65 beim ersten Messzeitpunkt gegenüber 38 – gemessen. Möglicherweise hätten bei entsprechender Messmethodik die erwähnten Werte repliziert werden können.

5.2. Methodenkritik und Ausblick

Bezüglich der verwendeten Materialien lässt sich einerseits hier das Fehlen aktometrischer Daten anführen. Bezüglich der zum großen Teil nicht sichtbaren, bzw. nicht signifikanten Korrelation zwischen Fragebogenwerten und Neuropeptiden lässt sich mutmaßen, dass der bei menschlichen Probandinnen von deutlich mehr Einflussfaktoren, d.h. von einem komplexeren Geschehen, als beispielsweise bei Mäusen, auszugehen ist. Die Aktometrie könnte möglicherweise einen deutlich genaueren und direkteren Zusammenhang zu Bewegungsverhalten beeinflussenden Hormonen aufweisen. In der hier dargestellten Studie wurden hingegen psychologische Ausdrucksweisen mit einzelnen Mitspielern jeweils komplexer endokrinologischer Feedback-Schleifen in Zusammenhang gesetzt. Der Zusammenhang zwischen Leptin und Subskalen des CET könnte Grundlage für ein zukünftiges weiterführendes Auseinanderdividieren dieser Einflussfaktoren sein und zeigt, dass durchaus, wenn auch nicht konsistent, ein Zusammenhang besteht. In dieser Studie wurde die Bedeutung des Leptins für die Phänomenologie des Bewegungsdranges und der Anorexia nervosa an sich erneut bestätigt. Durch Einbezug zusätzlicher Messinstrumente (instrumentelle Aktometrie) könnten in Zukunft verschiedene Elemente, d.h. sowohl kognitive als auch intuitiv emotionale, genauer erfasst und unterschieden werden.

In dieser Studie wurde eine verkürzte, bzw. vereinfachte, Version der CES verwendet. Die daraus resultierenden Werte waren von daher nicht mit repräsentativen Validierungsstudien, wie der von Zeeck et al. (Zeeck et al. 2017) vergleichbar. Auch wären so eine exaktere Abstufung anhand der visuellen

Analogskala und damit auch eine intuitivere Bewertung möglich. Man könnte mutmaßen, dass bei intuitiveren Selbstauskunftsverfahren (wie einer visuellen Analogskala) weniger kognitive Prozesse angestoßen werden, die insbesondere impulsivem und triebhaftem Verhalten gegenüberstehen würden. So ist insbesondere bei der untersuchten Stichprobe, d.h. stationär behandelten, eher schwer erkrankten Anorexiepatientinnen, auch von appellativem Verhalten bei der Beantwortung der Fragebögen auszugehen. So ist sozial erwünschtes Verhalten einerseits sehr häufig in diesem Patientengut, andererseits ist die Störung auch in der Dynamik häufig ein Appell an das Umfeld, der beispielsweise Zuwendung generieren soll. Dies könnte zu Angaben höherer Beschwerden (vor allem auch bei Entlassung) führen. Gleichzeitig sind die Erkrankung selbst und das untersuchte Symptom häufig schambesetzt. So sind auch gegenüber Behandlern absichtliche und unabsichtliche Fehlauskünfte nicht selten. Zum besseren Vergleich mit vorhandenen Studien, zur genaueren und weniger durch möglicherweise überlagernde Verhaltensweisen beeinflussten Einschätzung könnte in zukünftigen Studien die visuelle Analogskala des Fragebogens zum Einsatz kommen.

Im zusätzlich erhobenen BDI-II zeigte sich keine deutliche Korrelation mit den gemessenen Peptiden. Von einer Beeinflussung der Stimmung durch sämtliche Peptide ist jedoch auszugehen, bzw. wurde dies wissenschaftlich immer wieder nahegelegt. Für eine weitere Untersuchung der endokrinen Situation und deren Auswirkung auf die häufig begleitende depressive Symptomatik könnten möglicherweise andere Messinstrumente herangezogen werden. So konnten Hambrook et al. zeigen, dass Patienten mit Anorexia nervosa in der Regel eine veränderte Emotionsverarbeitung, bzw. einen erschwerten Gefühlsausdruck zeigen. Messinstrumente, die sich mit diesen spezifischen Eigenschaften beschäftigen könnten möglicherweise genauer die als depressiv verstandene Symptomatik erfassen, bzw. möglicherweise auch mit den neurobiologischen Veränderungen in Beziehung stehen (Hambrook et al. 2011).

Auch weitere Peptide könnten in Zukunft für die Forschung an der Entstehung und Aufrechterhaltung der Anorexie weiter an Interesse gewinnen: Für Oxytocin konnte bereits ein Zusammenhang zu Bindungs- und sozialem Verhalten in vielen Störungen und bei Gesunden nachgewiesen werden. Auch ein Zusammenhang zu depressiven und Angstsymptomen bei der Anorexie insbesondere gegenüber portprandialen Oxytocinspiegeln konnte gezeigt werden. Hier zeigte sich auch eine signifikante Korrelation zu Werten im BDI-II (Lawson et al. 2013).

6. Zusammenfassung

In der dargestellten Studie wurde an insgesamt 65 eingeschlossenen allesamt weiblichen Probandinnen mit der Diagnose Anorexia nervosa (DSM IV), alle dementsprechend mit einem BMI unter 17,5 kg/m², der Zusammenhang zwischen bei Aufnahme im Untergewicht gemessenen Neuropeptidspiegeln (Nüchternwerte) und Fragebogenwerten zu Bewegungsdrang (CET und CES) und Depressivität bestimmt. Ebenso wurden die Aufnahmewerte der Neuropeptide und des BMI mit den entsprechenden Entlasswerten verglichen. Die gemessenen Peptide waren Leptin, Cortisol und Ghrelin. Bei den Probandinnen handelte es sich um stationär behandelte Patientinnen, bei welchen zuvor andere, somatische, Gründe eines Gewichtsverlustes ausgeschlossen worden waren. Die postulierten Zusammenhänge basierten dabei auf klinischer und experimenteller Forschung.

In den Ergebnissen zeigten sich eine inverse Korrelation der BMI-Werte bei Aufnahme mit Cortisol- und Ghrelinspiegeln, sowie eine direkte Korrelation mit Leptinspiegeln. Sämtliche biologische Parameter unterschieden sich signifikant zwischen Aufnahme und Entlassung: Cortisol und Ghrelin zeigten signifikant niedrigere Werte, Leptin signifikant höhere Werte bei Entlassung gegenüber der Messung bei Aufnahme. Der BMI war ebenfalls, entsprechend dem Behandlungsziel, signifikant gestiegen, selbst bei mit einbezogenen Abbrüchen. Über den Verlauf der Behandlung nahm der psychometrisch gemessene Bewegungsdrang signifikant ab.

Zwischen den bei Aufnahme bestimmten Peptidwerten und den bestimmten Fragebogenauswertungen zeigten sich folgende Zusammenhänge signifikant: Leptinwerte bei Aufnahme verhielten sich im Trend indirekt proportional zur CET-Subskala „Avoidance and ruledriven behaviour“ und direkt proportional zu „Lack of exercise enjoyment“, wobei nach Korrektur kein Signifikanzniveau erreicht wurde. In anderen berechneten Korrelationen zeigte sich kein statistisch zu beschreibender Zusammenhang.

Für eine genauere Bestimmung und Ausdifferenzierung unterschiedlicher Elemente des komplexen Phänomens des Bewegungsdranges sind aktometrische Daten im Vergleich mit Selbstauskunftselementen empfehlenswert. Auch andere Peptide, wie beispielsweise Oxytocin, könnten sinnvollerweise dahingehend untersucht werden. Insgesamt konnte die herausragende ätiologische und diagnostische Bedeutung des Leptins, auch gegenüber anderen endokrinen Mitspielern, bestätigt werden.

7. Literaturverzeichnis

- Abizaid, A.; Mineur, Y. S.; Roth, R. H.; Elsworth, J. D.; Sleeman, M. W.; Picciotto, M. R.; Horvath, T. L. (2011): Reduced locomotor responses to cocaine in ghrelin-deficient mice. In: *Neuroscience* 192, S. 500–506.
- Achamrah, Najate; Coeffier, Moise; Dechelotte, Pierre (2016): Physical activity in patients with anorexia nervosa. In: *Nutrition reviews* 74 (5), S. 301–311.
- American Psychiatric Association (2013): Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-5. 5. ed. Washington, DC: American Psychiatric Publ.
- Arcelus, Jon; Mitchell, Alex J.; Wales, Jackie; Nielsen, Soren (2011): Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. In: *Archives of general psychiatry* 68 (7), S. 724–731.
- Asakawa, A.; Inui, A.; Fujimiya, M.; Sakamaki, R.; Shinfuku, N.; Ueta, Y. et al. (2005): Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin. In: *Gut* 54 (1), S. 18–24.
- Beck, A. T.; Steer, R. A.; Ball, R.; Ranieri, W. (1996): Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. In: *Journal of personality assessment* 67 (3), S. 588–597.
- Bewell-Weiss, Carmen V.; Carter, Jacqueline C. (2010): Predictors of excessive exercise in anorexia nervosa. In: *Comprehensive psychiatry* 51 (6), S. 566–571.
- Birmingham, C. Laird; Su, Jenny; Hlynsky, Julia A.; Goldner, Elliot M.; Gao, Min (2005): The mortality rate from anorexia nervosa. In: *The International journal of eating disorders* 38 (2), S. 143–146.
- Boyd, Catherine; Abraham, Suzanne; Luscombe, Georgina (2007): Exercise behaviours and feelings in eating disorder and non-eating disorder groups. In: *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association* 15 (2), S. 112–118.
- Broglio, F.; Gottero, C.; Prodam, F.; Gauna, C.; Muccioli, G.; Papotti, M. et al. (2004): Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89 (6), S. 3062–3065.
- Bulik, Cynthia M.; Sullivan, Patrick F.; Tozzi, Federica; Furberg, Helena; Lichtenstein, Paul; Pedersen, Nancy L. (2006): Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. In: *Archives of general psychiatry* 63 (3), S. 305–312.
- Burden, V. R.; White, B. D.; Dean, R. G.; Martin, R. J. (1993): Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is elevated in rats with activity-based anorexia. In: *The Journal of nutrition* 123 (7), S. 1217–1225.

- Canalis, E.; Caldarella, A. M.; Reardon, G. E. (1979): Serum cortisol and 11 deoxycortisol by liquid chromatography: clinical studies and comparison with radioimmunoassay. In: *Clinical chemistry* 25 (10), S. 1700–1703.
- Carter, J. C.; Blackmore, E.; Sutandar-Pinnock, K.; Woodside, D. B. (2004): Relapse in anorexia nervosa: a survival analysis. In: *Psychological medicine* 34 (4), S. 671–679.
- Casper, Regina C. (2006): The 'drive for activity' and "restlessness" in anorexia nervosa: potential pathways. In: *Journal of affective disorders* 92 (1), S. 99–107.
- Chan, Jean L.; Mantzoros, Christos S. (2005): Role of leptin in energy-deprivation states. Normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa. In: *The Lancet* 366 (9479), S. 74–85.
- Choi, Yang-Ho; Li, Changlong; Hartzell, Diane L.; Little, Dianne E.; Della-Fera, Mary Anne; Baile, Clifton A. (2008): ICV leptin effects on spontaneous physical activity and feeding behavior in rats. In: *Behavioural brain research* 188 (1), S. 100–108.
- Cowen, P. J. (2010): Not fade away: the HPA axis and depression. In: *Psychological medicine* 40 (1), S. 1–4.
- Cuijpers, Pim; Smit, Filip (2002): Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. In: *Journal of affective disorders* 72 (3), S. 227–236.
- Davis, Caroline; Brewer, Howard; Ratusny, Dorothy (1993): Behavioral frequency and psychological commitment. Necessary concepts in the study of excessive exercising. In: *J Behav Med* 16 (6), S. 611–628.
- Davis, Caroline; Claridge, Gordon (1998): The eating disorders as addiction. In: *Addictive Behaviors* 23 (4), S. 463–475. DOI: 10.1016/S0306-4603(98)00009-4.
- Davis, Caroline; Kaptein, Simone (2006): Anorexia nervosa with excessive exercise: a phenotype with close links to obsessive-compulsive disorder. In: *Psychiatry research* 142 (2-3), S. 209–217.
- Davis, Caroline; Katzman, Debra K.; Kaptein, Simone; Kirsh, Cynthia; Brewer, Howard; Kalmbach, Karen et al. (1997): The prevalence of high-level exercise in the eating disorders. Etiological implications. In: *Comprehensive psychiatry* 38 (6), S. 321–326.
- Dienes, Kimberly A.; Hazel, Nicholas A.; Hammen, Constance L. (2013): Cortisol secretion in depressed, and at-risk adults. In: *Psychoneuroendocrinology* 38 (6), S. 927–940.
- Ehrlich, Stefan; Burghardt, Roland; Schneider, Nora; Broecker-Preuss, Martina; Weiss, Deike; Merle, Julia V. et al. (2009): The role of leptin and cortisol in hyperactivity in patients with acute and weight-recovered anorexia nervosa. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 33 (4), S. 658–662.
- Elias, Carol F.; Lee, Charlotte; Kelly, Joseph; Aschkenasi, Carl; Ahima, Rexford S.; Couceyro, Pastor R. et al. (1998): Leptin Activates Hypothalamic CART Neurons Projecting to the Spinal Cord. In: *Neuron* 21 (6), S. 1375–1385.

- Exner, C.; Hebebrand, J.; Remschmidt, H.; Wewetzer, Christoph: Leptin suppresses semi-starvation induced hyperactivity in rats: implications for anorexia nervosa. In: *Molecular Psychiatry* 2000 (5), S. 476–481.
- Fernandes, Maria Fernanda A.; Matthys, Dominique; Hryhorczuk, Cecile; Sharma, Sandeep; Mogra, Shabana; Alquier, Thierry; Fulton, Stephanie (2015): Leptin Suppresses the Rewarding Effects of Running via STAT3 Signaling in Dopamine Neurons. In: *Cell metabolism* 22 (4), S. 741–749.
- Föcker, Manuel; Knoll, Susanne; Hebebrand, Johannes (2015): Essstörungen im DSM-5. In: Stephan Herpertz, Martina Zwaan und Stephan Zipfel (Hg.): *Handbuch Essstörungen und Adipositas*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 27–33.
- Gorwood, Philip; Blanchet-Collet, Corinne; Chartrel, Nicolas; Duclos, Jeanne; Dechelotte, Pierre; Hanachi, Mouna et al. (2016): New Insights in Anorexia Nervosa. In: *Frontiers in neuroscience* 10, S. 256.
- Gross et al. (1995): Underweight status is not responsible for the hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in anorexia nervosa. In: *Appetite* 24 (1), S. 77.
- Guarda, Angela S.; Schreyer, Colleen C.; Boersma, Gretha J.; Tamashiro, Kellie L.; Moran, Timothy H. (2015): Anorexia nervosa as a motivated behavior: Relevance of anxiety, stress, fear and learning. In: *Physiology & behavior* 152 (Pt B), S. 466–472.
- Gutierrez, Emilio (2013): A rat in the labyrinth of anorexia nervosa: contributions of the activity-based anorexia rodent model to the understanding of anorexia nervosa. In: *The International journal of eating disorders* 46 (4), S. 289–301.
- Hall, John F.; Hanford, Peter V. (1954): Activity as a function of a restricted feeding schedule. In: *Journal of Comparative and Physiological Psychology* (Vol.47(5)), pp.362-363.
- Hambrook, David; Oldershaw, Anna; Rimes, Katharine; Schmidt, Ulrike; Tchanturia, Kate; Treasure, Janet et al. (2011): Emotional expression, self-silencing, and distress tolerance in anorexia nervosa and chronic fatigue syndrome. In: *The British journal of clinical psychology* 50 (3), S. 310–325.
- Härter, Martin; Schorr, Susanne; Schneider, Frank (2017): S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. 2. Aufl. (Interdisziplinäre S3-Praxisleitlinien).
- Herpertz, Stephan; Hagenah, Ulrich; Vocks, Silja; Wietersheim, Jörn von; Cuntz, Ulrich; Zeeck, Almut (2011): The diagnosis and treatment of eating disorders. In: *Deutsches Arzteblatt international* 108 (40), S. 678–685.
- Hillebrand, J. J. G.; Kas, M. J. H.; van Elburg, A. A.; Hoek, H. W.; Adan, R. A. H. (2008): Leptin's effect on hyperactivity: potential downstream effector mechanisms. In: *Physiology & behavior* 94 (5), S. 689–695.
- Hillebrand, J.J.G.; Wied, D. de; Adan, R.A.H. (2002): Neuropeptides, food intake and body weight regulation. A hypothalamic focus. In: *Peptides* 23 (12), S. 2283–2306.
- Hillebrand, Jacquelin J. G.; Koeners, Maarten P.; Rijke, Corine E. de; Kas, Martien J. H.; Adan, Roger A. H. (2005): Leptin treatment in activity-based anorexia. In: *Biological psychiatry* 58 (2), S. 165–171.

Hofmann, Tobias; Elbelt, Ulf; Haas, Verena; Ahnis, Anne; Klapp, Burghard F.; Rose, Matthias; Stengel, Andreas (2017): Plasma kisspeptin and ghrelin levels are independently correlated with physical activity in patients with anorexia nervosa. In: *Appetite* 108, S. 141–150.

Holtkamp, Kristian; Herpertz-Dahlmann, Beate; Hebebrand, Kathrin; Mika, Claudia; Kratzsch, Jurgen; Hebebrand, Johannes (2006): Physical activity and restlessness correlate with leptin levels in patients with adolescent anorexia nervosa. In: *Biological psychiatry* 60 (3), S. 311–313.

Holtkamp, Kristian; Herpertz-Dahlmann, Beate; Mika, Claudia; Heer, Martina; Heussen, Nicole; Fichter, Manfred et al. (2003): Elevated physical activity and low leptin levels co-occur in patients with anorexia nervosa. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 88 (11), S. 5169–5174.

Hotta, Mari; Ohwada, Rina; Katakami, Hideki; Shibasaki, Tamotsu; Hizuka, Naomi; Takano, Kazue (2004): Plasma levels of intact and degraded ghrelin and their responses to glucose infusion in anorexia nervosa. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89 (11), S. 5707–5712.

Inhoff, Tobias; Mönnikes, Hubert; Noetzel, Steffen; Stengel, Andreas; Goebel, Miriam; Dinh, Q. Thai et al. (2008): Desacyl ghrelin inhibits the orexigenic effect of peripherally injected ghrelin in rats. In: *Peptides* 29 (12), S. 2159–2168.

Jean, A.; Laurent, L.; Bockaert, J.; Charnay, Y.; Dusticier, N.; Nieoullon, A. et al. (2012): The nucleus accumbens 5-HTR(4)-CART pathway ties anorexia to hyperactivity. In: *Translational psychiatry* 2, e203.

JÉQUIER, ERIC (2002): Leptin Signaling, Adiposity, and Energy Balance. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 967 (1), S. 379–388.

Karsenty, Gerard (2006): Convergence between bone and energy homeostases: leptin regulation of bone mass. In: *Cell metabolism* 4 (5), S. 341–348.

Kazmi, Ahsan; Sattar, Abdus; Hashim, Rizwan; Khan, Shahida Parveen; Younus, Mohammad; Khan, Farooq Ahmed (2013): Serum leptin values in the healthy obese and non-obese subjects of Rawalpindi. In: *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association* 63 (2), S. 245–248.

Klein, Diane Alix; Mayer, Laurel E. S.; Schebendach, Janet Ellen; Walsh, B. Timothy (2007): Physical activity and cortisol in anorexia nervosa. In: *Psychoneuroendocrinology* 32 (5), S. 539–547.

Koch, Susanne V.; Larsen, Janne T.; Mouridsen, Svend E.; Bentz, Mette; Petersen, Liselotte; Bulik, Cynthia et al. (2015): Autism spectrum disorder in individuals with anorexia nervosa and in their first- and second-degree relatives: Danish nationwide register-based cohort-study. In: *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 206 (5), S. 401–407.

Kojima, M.; Hosoda, H.; Date, Y.; Nakazato, M.; Matsuo, H.; Kangawa, K. (1999): Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. In: *Nature* 402 (6762), S. 656–660.

- Korndörfer, Sergio R.; Lucas, Alexander R.; Suman, Vera J.; Crowson, Cynthia S.; Krahn, Lois E.; Melton, L. Joseph (2003): Long-term survival of patients with anorexia nervosa: a population-based study in Rochester, Minn. In: *Mayo Clinic proceedings* 78 (3), S. 278–284.
- Kortegaard, L. S.; Hoerder, K.; Joergensen, J.; Gillberg, C.; Kyvik, K. O. (2001): A preliminary population-based twin study of self-reported eating disorder. In: *Psychological medicine* 31 (2), S. 361–365.
- Kühner, C.; Bürger, C.; Keller, F.; Hautzinger, M. (2007): Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). Befunde aus deutschsprachigen Stichproben. In: *Der Nervenarzt* 78 (6), S. 651–656.
- Kumar, Kevin K.; Tung, Stephanie; Iqbal, Jameel (2010): Bone loss in anorexia nervosa: leptin, serotonin, and the sympathetic nervous system. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1211, S. 51–65.
- Lawson, Elizabeth A.; Holsen, Laura M.; Santin, McKale; DeSanti, Rebecca; Meenaghan, Erinne; Eddy, Kamryn T. et al. (2013): Postprandial oxytocin secretion is associated with severity of anxiety and depressive symptoms in anorexia nervosa. In: *The Journal of clinical psychiatry* 74 (5), e451-7.
- Licinio, J.; Wong, M. L.; Gold, P. W. (1996): The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anorexia nervosa. In: *Psychiatry research* 62 (1), S. 75–83.
- Lozano-Serra, Estefania; Andres-Perpina, Susana; Lazaro-Garcia, Luisa; Castro-Fornieles, Josefina (2014): Adolescent Anorexia Nervosa: cognitive performance after weight recovery. In: *Journal of psychosomatic research* 76 (1), S. 6–11.
- Mastorakos, G.; Pavlatou, M. (2005): Exercise as a stress model and the interplay between the hypothalamus-pituitary-adrenal and the hypothalamus-pituitary-thyroid axes. In: *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme* 37 (9), S. 577–584.
- Meehan, Katharine G.; Loeb, Katharine L.; Roberto, Christina A.; Attia, Evelyn (2006): Mood change during weight restoration in patients with anorexia nervosa. In: *The International journal of eating disorders* 39 (7), S. 587–589.
- Mequinion, Mathieu; Langlet, Fanny; Zgheib, Sara; Dickson, Suzanne; Dehouck, Benedicte; Chauveau, Christophe; Viltart, Odile (2013): Ghrelin: central and peripheral implications in anorexia nervosa. In: *Frontiers in endocrinology* 4, S. 15.
- Meyer, Caroline; Plateau, Carolyn R.; Taranis, Lorin; Brewin, Nicola; Wales, Jackie; Arcelus, Jon (2016): The Compulsive Exercise Test. Confirmatory factor analysis and links with eating psychopathology among women with clinical eating disorders. In: *Journal of eating disorders* 4, S. 22.
- Monteleone, Alessio Maria; Monteleone, Palmiero; Serino, Ismene; Amodio, Roberta; Monaco, Francesco; Maj, Mario (2016): Underweight subjects with anorexia nervosa have an enhanced salivary cortisol response not seen in weight restored subjects with anorexia nervosa. In: *Psychoneuroendocrinology* 70, S. 118–121.

- Muller, Timo D.; Focker, Manuel; Holtkamp, Kristian; Herpertz-Dahlmann, Beate; Hebebrand, Johannes (2009): Leptin-mediated neuroendocrine alterations in anorexia nervosa: somatic and behavioral implications. In: *Child and adolescent psychiatric clinics of North America* 18 (1), S. 117–129.
- Nakahara, Toshihiro; Kojima, Shinya; Tanaka, Muneki; Yasuhara, Daisuke; Harada, Toshiro; Sagiya, Ken-ichiro et al. (2007): Incomplete restoration of the secretion of ghrelin and PYY compared to insulin after food ingestion following weight gain in anorexia nervosa. In: *Journal of psychiatric research* 41 (10), S. 814–820.
- Nazar, Bruno Palazzo; Bernardes, Camila; Peachey, Gemma; Sergeant, Joseph; Mattos, Paulo; Treasure, Janet (2016): The risk of eating disorders comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. In: *The International journal of eating disorders*.
- Nishio, Masahiro; Watanabe, Yasuhiro (2010): Hippocampal leptin suppresses methamphetamine-induced hyperlocomotion. In: *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 107 (4), S. 842–846.
- Ogiso, Kazuma; Asakawa, Akihiro; Amitani, Haruka; Inui, Akio (2011): Ghrelin and anorexia nervosa: a psychosomatic perspective. In: *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 27 (10), S. 988–993.
- Ostrowska, Zofia; Ziora, Katarzyna; Oświęcimska, Joanna; Wołkowska-Pokrywa, Kinga; Szapska, Bożena (2013): Assessment of the relationship between melatonin, hormones of the pituitary-ovarian, -thyroid and -adrenocortical axes, and osteoprotegerin and its ligand sRANKL in girls with anorexia nervosa. In: *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej (Online)* 67, S. 433–441.
- Paz-Filho, Gilberto J.; Babikian, Talin; Asarnow, Robert; Delibasi, Tuncay; Esposito, Karin; Erol, Halil K. et al. (2008): Leptin replacement improves cognitive development. In: *PloS one* 3 (8), e3098.
- Richter, P.; Werner, J.; Heerlein, A.; Kraus, A.; Sauer, H. (1998): On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. In: *Psychopathology* 31 (3), S. 160–168.
- Rizk, Melissa; Lalanne, Christophe; Berthoz, Sylvie; Kern, Laurence; Godart, Nathalie (2015): Problematic Exercise in Anorexia Nervosa: Testing Potential Risk Factors against Different Definitions. In: *PloS one* 10 (11), e0143352.
- Robert Koch-Institut (Hrsg), Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (Hrsg.) (2008) (2008): Erkennen – Bewerten – Handeln: Zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland, S. 51–56.
- Schalla, Martha A.; Stengel, Andreas (2018): The Role of Ghrelin in Anorexia Nervosa. In: *International Journal of Molecular Sciences* 19 (7).
- Scheurink, Anton J. W.; Boersma, Gretha J.; Nergårdh, Ricard; Södersten, Per (2010): Neurobiology of hyperactivity and reward: agreeable restlessness in anorexia nervosa. In: *Physiology & behavior* 100 (5), S. 490–495. DOI: 10.1016/j.physbeh.2010.03.016.

- Seed, J. A.; Dixon, R. A.; McCluskey, S. E.; Young, A. H. (2000): Basal activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and cognitive function in anorexia nervosa. In: *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences* 250 (1), S. 11–15.
- Seitz, Jochen; Buhren, Katharina; Biemann, Ronald; Timmesfeld, Nina; Dempfle, Astrid; Winter, Sibylle Maria et al. (2016): Leptin levels in patients with anorexia nervosa following day/inpatient treatment do not predict weight 1 year post-referral. In: *European child & adolescent psychiatry* 25 (9), S. 1019–1025.
- Shibuya, Ikuhiko; Nagamitsu, Shinichiro; Okamura, Hisayoshi; Komatsu, Hiroko; Ozono, Shuichi; Yamashita, Yushiro; Matsuishi, Toyojiro (2011): Changes in salivary cortisol levels as a prognostic predictor in children with anorexia nervosa. In: *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 82 (2), S. 196–201.
- Smink, Frederique R. E.; van Hoeken, Daphne; Hoek, Hans W. (2012): Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. In: *Current psychiatry reports* 14 (4), S. 406–414.
- Stieg, Mareike R.; Sievers, Caroline; Farr, Olivia; Stalla, Gunter K.; Mantzoros, Christos S. (2015): Leptin: A hormone linking activation of neuroendocrine axes with neuropathology. In: *Psychoneuroendocrinology* 51, S. 47–57.
- Tiryaki-Sonmez, G.; Ozen, S.; Bugdayci, G.; Karli, U.; Ozen, G.; Cogalgil, S. et al. (2013): Effect of exercise on appetite-regulating hormones in overweight women. In: *Biology of sport* 30 (2), S. 75–80.
- Treasure, Janet; Zipfel, Stephan; Micali, Nadia; Wade, Tracey; Stice, Eric; Claudino, Angelica et al. (2015): Anorexia nervosa. In: *Nature reviews. Disease primers* 1, S. 15074.
- Usdan, Lisa S.; Khaodhjar, Lalita; Apovian, Caroline M. (2008): The endocrinopathies of anorexia nervosa. In: *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 14 (8), S. 1055–1063.
- van Elburg, A. A.; Kas, M. J. H.; Hillebrand, J. J. G.; Eijkemans, R. J. C.; van Engeland, H. (2007): The impact of hyperactivity and leptin on recovery from anorexia nervosa. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 114 (9), S. 1233–1237.
- Verhagen, Linda A. W.; Luijendijk, Mieneke C. M.; Adan, Roger A. H. (2011): Leptin reduces hyperactivity in an animal model for anorexia nervosa via the ventral tegmental area. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 21 (3), S. 274–281.
- Vijendravarma, Roshan K.; Narasimha, Sunitha; Kawecki, Tadeusz J. (2012): Evolution of foraging behaviour in response to chronic malnutrition in *Drosophila melanogaster*. In: *Proceedings. Biological sciences* 279 (1742), S. 3540–3546.
- Wang, Wei; Liu, Song-Lin; Li, Kuan; Chen, Yu; Jiang, Bo; Li, Yan-Kun et al. (2015): Leptin: a potential anxiolytic by facilitation of fear extinction. In: *CNS neuroscience & therapeutics* 21 (5), S. 425–434.

- Watanabe, Kouki; Hara, Chiaki; Ogawa, Nobuya (1992): Feeding conditions and estrous cycle of female rats under the activity-stress procedure from aspects of anorexia nervosa. In: *Physiology & behavior* 51 (4), S. 827–832.
- Wellman, Paul J.; Hollas, Chelsie N.; Elliott, Audrea E. (2008): Systemic ghrelin sensitizes cocaine-induced hyperlocomotion in rats. In: *Regulatory peptides* 146 (1-3), S. 33–37.
- Westmoreland, Patricia; Krantz, Mori J.; Mehler, Philip S. (2016): Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia. In: *The American journal of medicine* 129 (1), S. 30–37.
- Wild, Beate; Friederich, Hans-Christoph; Zipfel, Stephan; Resmark, Gaby; Giel, Katrin; Teufel, Martin et al. (2016): Predictors of outcomes in outpatients with anorexia nervosa - Results from the ANTOP study. In: *Psychiatry research* 244, S. 45–50.
- Wu, Zida; Bidlingmaier, Martin; Liu, Changlu; Souza, Errol B. de; Tschöp, Matthias; Morrison, Katherine M.; Strasburger, Christian J. (2002): Quantification of the soluble leptin receptor in human blood by ligand-mediated immunofunctional assay. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 87 (6), S. 2931–2939.
- Zeeck, Almut; Schlegel, Sabine; Giel, Katrin E.; Junne, Florian; Kopp, Christine; Joos, Andreas et al. (2017): Validation of the German Version of the Commitment to Exercise Scale. In: *Psychopathology* 50 (2), S. 146–156.
- Zhang, Y.; Proenca, R.; Maffei, M.; Barone, M.; Leopold, L.; Friedman, J. M. (1994): Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. In: *Nature* 372 (6505), S. 425–432.
- Ziora, Katarzyna T.; Oswiecimska, Joanna M.; Swietochowska, Elzbieta; Ostrowska, Zofia; Stojewska, Małgorzata; Gorczyca, Piotr et al. (2011): Assessment of serum levels resistin in girls with anorexia nervosa. Part II. Relationships between serum levels of resistin and thyroid, adrenal and gonadal hormones. In: *Neuro endocrinology letters* 32 (5), S. 697–703.

8. Abkürzungsverzeichnis

alpha-MSH	alpha- melanozytenstimulierendes-Hormon
ABA	Activity based Anorexia
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit und Hyperaktivität Syndrom
AG	Acyliertes Ghrelin
AGRP	Agouti-related peptide
AN	Anorexia nervosa
BDI	Beck's Depression Inventory
BMI	Body Mass Index
CAR	Cortisol awakening response
CART	Cocaine and Amphetamine related transcript
CES	Commitment to Exercise Scale
CET	Compulsive Exercise Test
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EDE-Q	Eating Disorder Examination Questionnaire
EDTA	Edetinsäure
GH	Growth Hormone
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
GR	Glukokortikoidrezeptoren
HPA	Hypothalamic-Pituitary Gland-adrenal Axis
Hrsg.	Herausgeber
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
KO	Knock Out
M	Mittelwert

fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
NMDAR	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NPY	Neuropeptid Y
POMC	Proopiomelanocortin
RIA	Radio-Immuno-Assay
SD	Standard Deviation
SIAB-EX	Strukturiertes Inventar für Anorektische und Bulimische Essstörungen Experteninterview
Sig.	Signifikanz
SMR	Standardized Mortality Rate
SPALT	Solid Phase Antigen Lumineszenz Technik
STAT	signal transducer and activator of transcription
ft3	Freies Trijodthyronin
UAG	nicht acyliertes Ghrelin
VTA	Ventrales tegmentales Areal
ZNS	Zentrales Nervensystem

9. Abbildungsverzeichnis

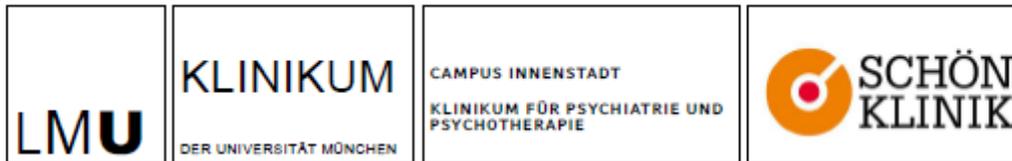
- Abbildung 1: Physiologie zentraler Effekte des Leptins in der Regulation neuroendokriner Funktionen und der Energiehomöostase bei Zuständen mit Energiemangel und -überschuss aus Chan et al (2005)
- Abbildung 2: Ghrelin: Bildung und Wirkung der an der Entstehung beteiligten Komponenten. Wissensstand 2013. Abbildung aus Mequinion et al. (Mequinion et al. 2013)
- Abbildung 3: Ghrelin und sein Einwirken auf homöostatische und hedonistische Aspekte der Nahrungsaufnahme. Abbildung aus Mequinion et al (Mequinion et al. 2013).
- Abbildung 4: Ablauf der Studie mit gestuftem Ein- und Ausschluss der Probandinnen.
- Abbildung 5: Vergleich zwischen BMI bei Aufnahme und bei Entlassung
- Abbildung 6: CES Gesamtquotient bei Aufnahme (n=65) und bei Entlassung (n=39).
- Abbildung 7: CET-Quotient für *Avoidance and ruledriven behaviour* bei Aufnahme (n=65) und bei Entlassung (n=39)
- Abbildung 8: CET-Quotient für *Weight control and Exercise* bei Aufnahme (n=65) und bei Entlassung (n=39)
- Abbildung 9: CET-Quotient für *Mood improvement* bei Aufnahme (n=65) und bei Entlassung (n=39)
- Abbildung 10: CET-Quotient für *Lack of exercise Enjoyment* bei Aufnahme (n=65) und bei Entlassung (n=39)
- Abbildung 11: CET-Quotient für *Exercise Rigidity* bei Aufnahme (n=65) und bei Entlassung (n=39)
- Abbildung 12: CET Quotientensumme bei Aufnahme (n=65) und bei Entlassung (n=39)
- Abbildung 13: Leptinwerte bei Aufnahme (blau, n=65) gegenüber der Entlassung (orange, n=31)
- Abbildung 14: Zusammenhang zwischen BMI und Leptin (log10) bei Aufnahme (n=65)
- Abbildung 15: Zusammenhang zwischen BMI bei Entlassung und Leptin (log10) bei Aufnahme (n=65)

- Abbildung 16: Zusammenhang zwischen BMI-Differenz und Leptin bei Aufnahme (log10)
- Abbildung 17: Zusammenhang zwischen CES Gesamtquotient und log10 Leptin bei Aufnahme (n=65)
- Abbildung 18: Zusammenhang zwischen CET Gesamtquotient und log10 Leptin bei Aufnahme (n=65)
- Abbildung 19: Zusammenhang zwischen CET Subskala „Avoidance ruledriven behaviour“ und log10 Leptin bei Aufnahme (n=65)
- Abbildung 20: Zusammenhang zwischen log10 Leptin bei Aufnahme und BDI2 (n=50)
- Abbildung 21: Cortisolwerte bei Aufnahme (blau; n=64) gegenüber der Entlassung (orange; n=31)
- Abbildung 22: Zusammenhang zwischen BMI und Cortisol bei Aufnahme (n=64)
- Abbildung 23: Zusammenhang zwischen Cortisol bei Aufnahme und BMI bei Entlassung (n=64)
- Abbildung 24: Zusammenhang zwischen CET Gesamtquotient und Cortisol bei Aufnahme (n=64)
- Abbildung 25: Zusammenhang zwischen CES Gesamtquotient und Cortisol bei Aufnahme (n=64)
- Abbildung 26: Zusammenhang zwischen Cortisol bei Aufnahme und BDI2 (n=50)
- Abbildung 27: Ghrelinwerte bei Aufnahme (blau; n=63) gegenüber der Entlassung (orange; n=31)
- Abbildung 28: Zusammenhang zwischen BMI und Ghrelin bei Aufnahme (n=63)
- Abbildung 29: Zusammenhang zwischen BMI bei Entlassung und Ghrelin bei Aufnahme (n=63)
- Abbildung 30: Zusammenhang zwischen CES Gesamtquotient und Ghrelin bei Aufnahme (n=63)
- Abbildung 31: Zusammenhang zwischen CET Gesamtquotient und Ghrelin bei Aufnahme (n=63)
- Abbildung 32: Zusammenhang zwischen Ghrelin bei Aufnahme und BDI2 (n=49)

10. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Gegenüberstellung der diagnostischen Kriterien für Anorexia nervosa in den Klassifikations-systemen DSM IV und DSM V (Föcker et al. 2015, 2015)
- Tabelle 2: Übersicht über relevante Studien, die den Zusammenhang zwischen Leptin und Hyperaktivität im Fastenzustand untersuchen.
- Tabelle 3: Charakterisierung des Probandinnenkollektivs bezüglich Alter, BMI, Krankheitsdauer, Verweildauer, Anzahl bisheriger stationärer Therapien, sowie erhobenen Parametern (GAF-Wert, BDI-2)
- Tabelle 4: Spearman Korrelationen zwischen \log_{10} der Leptinwerte und CET-Subskalen
- Tabelle 5: Spearman Korrelationen zwischen CET-Subskalen und Cortisolwerten bei Aufnahme
- Tabelle 6: Spearman Korrelationen zwischen CET-Subskalen und Ghrelinwerten bei Aufnahme

11. Information und Einverständniserklärung



LMU
Klinikum der Universität München
Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
AG Verhaltenstherapie
Studienleiterin: Dr. Dipl.-Psych. S. Schlegl
Nußbaumstraße 7
D-80336 München
Telefon: +49 89 5160-3369
E-Mail: Sandra.Schlegl@med.uni-muenchen.de

Im Verbund mit der
Schön Klinik Roseneck
Studienleiter: Prof. Dr. med. U. Voderholzer
Am Roseneck 6
D-83209 Prien am Chiemsee
Telefon: +49 8051 68-100102
E-Mail: UVoderholzer@schoen-kliniken.de

Informationsblatt und Einverständniserklärung für Studienteilnehmer

Hormonelle Spiegel und Anorexia nervosa:

„Untersuchung des Zusammenhanges zwischen endokrinologischen Veränderungen und des Therapieerfolges bei Patientinnen mit Anorexia nervosa“

Liebe Frau _____,

derzeit wird in Kooperation mit der Arbeitsgruppe „Verhaltenstherapie“ der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München eine Studie zur „Untersuchung des Zusammenhanges zwischen endokrinologischen Veränderungen und des Therapieerfolges bei Patientinnen mit Anorexia nervosa“ durchgeführt. Wir möchten Sie herzlich einladen, an dieser Studie teilzunehmen.

Wissenschaftlicher Hintergrund:

Durch die Erkrankung Anorexia nervosa verändert sich nicht nur das Verhalten, sondern unter anderem durch den Gewichtsverlust auch die hormonelle Situation. Verschiedene Hormone scheinen mit Symptomen, wie beispielsweise einem zwanghaften Bewegungsverhalten, in Verbindung zu stehen und könnten möglicherweise den Therapieverlauf und -ausgang beeinflussen.

Ziel der Studie:

Diese Studie soll untersuchen, ob und welchen Effekt die Hormone Leptin, Ghrelin, PYY, Cortisol und Oxytocin auf den Krankheitsverlauf und die Therapie haben und wie sich deren Spiegel im Verlauf der Behandlung verändern. So soll unter anderem festgestellt werden, ob durch die Messung der Hormone bei Therapiebeginn und Therapieende, Aussagen über den Verlauf und das Ergebnis der Behandlung getroffen werden können.

Vorgehen:

Bei der Aufnahme und Entlassung wird Ihnen wie allen Patientinnen Blut entnommen werden. Ein Teil davon wird zum Zwecke dieser Studie weiterverarbeitet und tiefgefroren werden. Sollten Sie der Teilnahme nicht zustimmen, so wird das Blut verworfen. Im Falle Ihrer Einwilligung wird das gelagerte Blut im Anschluss in verschiedenen Laboren weiterverarbeitet, wobei oben erwähnte Hormone bestimmt und deren Spiegel in Ihrem Blut gemessen werden.

Vor- und Nachteile der Studienteilnahme:

Gewöhnlich ist die Blutabnahme nicht schmerzhaft, ab und zu kann es aber zu vorübergehenden Reizungen oder blauen Flecken an der Einstichstelle kommen. Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie ermöglichen Sie den Fortschritt in der Behandlung und Diagnose der Anorexia nervosa. Diese Studie zielt besonders daraufhin ab, Hinweise auf den Verlauf der Erkrankung und die Wirksamkeit der Therapien zu gewinnen. Sie helfen damit möglicherweise dabei, dass in Zukunft schwere Verläufe schneller erkannt werden können und diese eine spezifischere Behandlung erhalten.

Wenn Sie sich entscheiden, an unserer Studie teilzunehmen, benötigen wir von Ihnen eine schriftliche Einverständniserklärung. **Sie können jedoch auch nach der schriftlichen Einverständniserklärung jederzeit Ihre freiwillige Teilnahme an unserem Forschungsprojekt ohne Angabe von Gründen und ohne irgendwelche Nachteile abbrechen.**

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. **Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert), d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode.** Zu Beginn der Studie wird Ihnen ein individueller Verschlüsselungscode aus dem Kürzel der Klinik Roseneck und einem Hinweis auf den Studientitel (ROS_Leptin) sowie einer fortlaufenden Nummer zugeteilt.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten vernichtet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: Herr Prof. Dr. med. Ulrich Voderholzer und Frau Dr. Dipl. Psych. Sandra Schlegl. Die Unterlagen werden im Klinikum der LMU München, Nussbaumstrasse 7, Zimmer A 414, 80336 München für einen Zeitraum von 10 Jahren aufbewahrt.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

Es wurde keine verschuldensunabhängige Versicherung abgeschlossen.

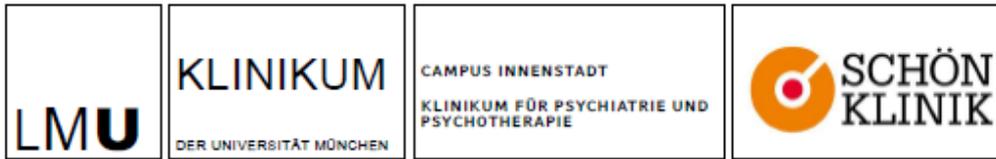
Für Rückfragen stehen Frau Katharina Biersack (katharina.biersack@t-online.de) oder Frau Dr. Dipl. Psych. Sandra Schlegl unter 089-5160-3369 oder per email (Sandra.Schlegl@med.uni-muenchen.de) gerne zur Verfügung.

Katharina Biersack
Doktorandin
Schön Klinik Roseneck

Dr. Dipl.-Psych. Sandra Schlegl
Wissenschaftliche Mitarbeiterin
Klinikum der LMU München

Prof. Dr. med. Ulrich Voderholzer
Ärztlicher Direktor
Facharzt für Psychiatrie und
Psychotherapie
Schön Klinik Roseneck

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Ulrich
Cuntz
Facharzt für Psychosomatik und
Psychotherapie
Facharzt für Innere Medizin
Schön Klinik Roseneck



Einverständniserklärung zur Studie

Hormonelle Spiegel und Anorexia nervosa:

„Untersuchung des Zusammenhanges zwischen endokrinologischen Veränderungen und des Therapieerfolges bei Patientinnen mit Anorexia nervosa“

Hiermit bestätige ich, dass ich das Informationsblatt zur Studie gelesen und verstanden habe. Ich habe die Gelegenheit gehabt, Fragen zu stellen. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist, und dass ich die Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann. Ein Exemplar des Informationsblatts sowie der Einverständniserklärung ist mir zum Verbleib ausgehändigt worden.

Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass die im Rahmen der Studie erhobenen persönlichen Daten der Schweigepflicht und den gesetzlichen Datenschutzbestimmungen unterliegen. Sie werden elektronisch aufgezeichnet und auf elektronischen Datenträgern pseudonymisiert (verschlüsselt) gespeichert.

Ich bestätige mit meiner Unterschrift, dass ich die Aufklärung verstanden habe und mich mit der Durchführung der vorgenannten Studie einverstanden erkläre.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe des Informationsblatts einverstanden.

(Ort, Datum)

(Unterschrift der Studienteilnehmerin)

Die Patientin ist über das Forschungsvorhaben ausführlich aufgeklärt worden.

(Ort, Datum)

(Unterschrift aufklärender Arzt/Psychologe)

13.Danksagung

Mein Dank gilt den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Schönklinik Roseneck, die mich in der Gestaltung und Durchführung unterstützt haben. Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Ulrich Voderholzer für die Heranführung an das Projekt, die akademische Führung, die Inspiration und Motivation. Nicht zuletzt aufgrund Ihrer Begeisterung für das Fach und diese Patientengruppe, habe ich mich schließlich auch für dieses Fachgebiet in der ärztlichen Weiterbildung entschieden. Danke an Herrn Prof. Dr. Ulrich Cuntz für die fachliche Unterstützung der Studiendurchführung und die Unterstützung bei der Ausgestaltung der Dissertation. Auch in Ihrer Funktion als Oberarzt durfte ich von Ihnen lernen. Ihre besonnene Art erlebte ich in beiden Fällen als sehr hilfreich. Vielen Dank, Frau Privatdozentin Dr. Rebecca Schennach, für die Betreuung und ebenfalls Ihre Führung als Oberärztin. Vielen Dank an alle Mitarbeiterinnen der medizinischen Zentrale unter der Leitung von Frau Ute Brumbauer. Danke für Ihre Anleitung, danke für die Bereitstellung von Material, die Unterweisung, die Blutabnahmen und für Ihre Flexibilität und Hilfsbereitschaft.

Insbesondere danke ich auch Frau Dr. Sandra Schlegl, die immer ansprechbar war und deren Büro mich beim Sammeln der Stammdaten aus den Patientinnenakten unterstützt hat.

Danke auch an die Leitung und Mitarbeiter des Gastrolabors, Frau Privatdozentin Dr. Bärbel Otto und den Labormitarbeiterinnen für Ihre Anleitung, den Verleih einer geeigneten Pipette und die Bearbeitung der Proben. Danke auch den Mitarbeitern des Endokrinologischen Labors für die Probenbearbeitung und die gute Kommunikation. Danke für Ihre Geduld bezüglich Probenbeschriftung.

Vielen Dank meinen Kollegen im Klinikum rechts der Isar, für Unterstützung und Vertretungen, damit ich weiter an der Ausarbeitung arbeiten konnte. Danke, Dr. Heribert Sattel und Lena Schröder, für die technische Hilfestellung. Ich danke ebenfalls bei Herrn Prof. Henningsen und Frau Prof. Lehnen für die konsequente Motivierung und das Schaffen von Freiräumen und Unterstützung.

Ich möchte mich nicht zuletzt bei allen Probandinnen bedanken, ohne die die Studie gar nicht erst möglich gewesen würde. Danke, dass Sie früh aufgestanden sind. Danke, dass Sie sorgfältig zusätzliche Fragebögen ausgefüllt haben und danke für den allseits zuvorkommenden und wertschätzenden Umgang.

Danke auch an den Meridian. Durch die Erneuerung der Züge ist mir am frühen Morgen deutlich mehr Komfort entstanden, als das zuvor der Fall war. Danke für Ihr Bemühen um Pünktlichkeit und die Freundlichkeit Ihrer Schaffner.

14. Eidesstattliche Versicherung



Eidesstattliche Versicherung

Biersack, Katharina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Peptidhormone und Bewegungsdrang in der Anorexia nervosa
Empirische Untersuchung über den Zusammenhang der Neuropeptide Cortisol, Ghrelin und
Leptin mit psychometrischem Bewegungsdrang vor und nach einer stationären Behandlung**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 20.12.2021

Ort, Datum

Katharina Biersack

Unterschrift DoktorandIn bzw. Doktorand