

**Die Veränderung neuroendokriner Parameter und
neuropsychologischer Funktionen bei adolescenten Patientinnen
mit Anorexia nervosa vor und nach Gewichtsrehabilitation
im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen**

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
einer Doktorin der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von
Kerstin Schäfer
aus
Düsseldorf

Berichter: Frau Universitätsprofessorin
Dr. med. Beate Herpertz-Dahlmann

Frau Universitätsprofessorin
Dr. rer. soc. Dipl.-Psych. Ute Habel

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Juli 2011

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Anorexia nervosa	1
1.2	Neurokognitive Auffälligkeiten bei Patientinnen mit AN	2
1.2.1	Aufmerksamkeit	3
1.2.2	Lernen und Gedächtnis	4
1.2.3	Exekutive Funktionen	5
1.2.4	Kritische Betrachtung der neurokognitiven Befundlage bei AN	6
1.3	Einfluss neuroendokriner Parameter auf kognitive Funktionen	6
1.3.1	Östradiol und neuropsychologische Funktionen	7
1.3.2	Leptin	8
1.3.3	Leptinrezeptor	9
1.4	Zielsetzung dieser Studie	10
2	Material und Methoden	11
2.1	Stichprobenbeschreibung	11
2.2	Studienablauf	12
2.3	Methodik	13
2.3.1	Bestimmung der Laborparameter	13
2.3.2	Testpsychologische Methoden	14
2.3.3	Neuropsychologische Testung	15
2.3.3.1	Amsterdam Neuropsychological Task	15
2.3.3.2	Lern- und Gedächtnistest (LGT)	19
2.4	Statistische Analyse	21
3	Ergebnisse	22
3.1	Auxiologie und Hormonstatus	22
3.2	Psychopathologie	24
3.3	Neuropsychologie	25
3.3.1	Sustained attention dots (Daueraufmerksamkeit)	25
3.3.2	Shifting Attentional Set Visual („Set Shifting“)	27
3.3.3	Lern- und Gedächtnistest	30
3.4	Korrelationen neuroendokriner und neurokognitiver Parameter	32
3.4.1	Leptinrezeptor	32
3.4.2	Östradiol	33

4	Diskussion	35
4.1	Somatischer und psychopathologischer Befund	36
4.2	Daueraufmerksamkeit	37
4.3	Exekutive Funktionen	39
4.4	Lern- und Gedächtnisfunktionen	42
4.4.1	Figuralgedächtnis	42
4.4.2	Verbalgedächtnis	43
4.5	Leptinrezeptor und komplexe Gedächtnisleistungen	46
4.6	Limitierende Faktoren der Studie	49
4.7	Schlussfolgerung und Ausblick	51
5	Zusammenfassung	53
6	Literatur	54

Übersicht über die verwendeten Abkürzungen

AN	Anorexia nervosa
ANCOVA	Analysis of covariance
ANOVA	Analysis of variance
ANT	Amsterdam Neuropsychological Task
BDI-II	Beck Depression Inventory II
BMI	Body-Mass-Index
BMI-SDS	Body-Mass-Index-standard deviation scores
CFT-20-R	Grundintelligenztest Skala 2 – Revision
cm	Zentimeter
CRF	Cortisol-releasing-factor
CY-BOCS	Children's Yale - Brown Obsessive Compulsive Scale
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
ECLIA	Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay
EDI-II	Eating Disorder Inventory II
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin
GABA	gamma-Aminobuttersäure
HAWIK-III	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder - 3. Auflage
HAWIK-IV	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder - 4. Auflage
ICD 10	International classification of diseases (ICD 10)
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
kg	Kilogramm
LGT-3	Lern- und Gedächtnistest - 3
LH	Luteinisierendes Hormon
mRNA	messenger-Ribonukleinsäure
ms	Millisekunden
m ²	Quadratmeter
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
RWTH	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule
SAD	Sustained Attention Dots
SCAS-D	Spence Children's Anxiety Scale
SCL-90-R	Symptom-Checkliste 90-R
SIAB-Ex	Strukturiertes Inventar für anorektische und bulimische Essstörungen (für Experten)
sOB-R	löslicher Leptinrezeptor
SSV	Set Shifting Visual
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon = Thyreotropin
vgl.	vergleiche
WIE	Wechsler Intelligenztest für Erwachsene
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Anorexia nervosa

Mit einer Prävalenz von 0,3 bis 1% (Hoek & van Hoeken, 2003) ist die Anorexia nervosa (AN) eine der häufigsten psychischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters, von der insbesondere Mädchen betroffen sind. Die höchste Inzidenz findet sich in der Gruppe der 10- bis 19-Jährigen. Der Erkrankungsgipfel liegt bei einem Alter von 14 Jahren (Herpertz-Dahlmann & Hebebrand, 2007).

Im ICD-10 (International Classification of Diseases, World Health Organization, 1991) werden für die Diagnose einer AN fünf zentrale Kriterien genannt:

1. Körpergewicht mindestens 15 Prozent unterhalb der Norm beziehungsweise Body-Mass-Index (BMI) $\leq 17,5 \text{ kg/m}^2$
2. selbstinduzierter Gewichtsverlust
3. Körperschemastörung und überwertige Idee, zu dick zu sein
4. endokrine Störung auf der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse
5. bei Erkrankungsbeginn vor der Pubertät: Störung der pubertären Entwicklung einschließlich des Wachstums, die nach Remission häufig reversibel ist.

Das amerikanische Diagnosesystem DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) unterscheidet zusätzlich nach Art der Gewichtsreduktion den „Purging“- (Erbrechen, Laxanzienabusus) vom „Non-Purging“-Typus (Nahrungsrestriktion, körperliche Betätigung).

In 15-80% der Fälle weisen Patientinnen mit einer AN Komorbiditäten auf, besonders Angst-, Zwangs- und affektive Störungen (Herpertz-Dahlmann & Hebebrand, 2007).

Im Rahmen der Starvation kommt es zu erheblichen somatischen Veränderungen, die nach Gewichtsrehabilitation meist reversibel sind. Beispielhaft sind hier trockene Haut, Haarausfall, vaskuläre Hypotonie, Elektrolytstörungen und Blutbildveränderungen zu nennen.

Als klinischen Ausdruck der gestörten Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse findet sich unter anderem eine primäre oder sekundäre Amenorrhö.

Einen Überblick über die endokrinologischen Veränderungen bei der AN gibt Tabelle 1.

Bei hirnstruktureller Bildgebung fällt in vielen Fällen eine Pseudoatrophia cerebri auf. Gleichzeitig sind bei den betroffenen Mädchen im Zustand der akuten Starvation auch verschiedene neuropsychologische Auffälligkeiten zu beobachten. Klinisch bedeutsam sind dabei vor allem eine verminderte kognitive Flexibilität, verbunden mit einer starken gedanklichen Einengung auf krankheitsspezifische Themen (siehe unten).

Diesen neuropsychologischen Veränderungen im Akutzustand der Erkrankung gilt das Hauptinteresse der vorliegenden Arbeit. Weiterhin sollen Veränderungen der neuropsychologischen Funktionen während der Gewichtsrehabilitation untersucht werden.

Tabelle 1: Wesentliche endokrinologische Veränderungen bei der AN

• Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Achsen: - o Nebennierenrinden-Achse (Erhöhung von CRF und Cortisol) - o Schilddrüsen-Achse (TSH und fT4 normal bis erniedrigt, fT3 erniedrigt) - o Gonaden-Achse (FSH, LH und Östradiol erniedrigt)
• Erhöhung des Wachstumshormons und Erniedrigung von IGF-1
• Erniedrigung von Leptin

1.2 Neurokognitive Auffälligkeiten bei Patientinnen mit AN

Eine Vielzahl von Studien beschreibt Auffälligkeiten im Bereich neurokognitiver Funktionen bei Patientinnen mit AN (Übersicht: Duchesne et al., 2004; Bühren et al., 2008). Neben funktionellen neurokognitiven Defiziten ergeben einige Studien auch Hinweise auf hirnstrukturelle Veränderungen bei Patientinnen mit AN (Kingston et al., 1996; Kerem & Katzman, 2003).

Trotz inkonsistenter Studienlage kristallisieren sich einige durchgängig zu beobachtende neurokognitive Auffälligkeiten heraus. Ein besonderes Interesse wurde in der Vergangenheit den Teilbereichen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Lernfähigkeit sowie den exekutiven Funktionen gewidmet.

1.2.1 Aufmerksamkeit

Nach Posner und Petersen (1990) lassen sich im Wesentlichen drei verschiedene Aufmerksamkeitsfunktionen unterscheiden. Hierzu zählt die Aufmerksamkeitsaktivierung (Alertness), die Aufmerksamkeitsausrichtung oder -verschiebung (Orienting), sowie die exekutive Aufmerksamkeitskontrolle (Conflict). Unter dem Begriff „Alertness“ versteht man hierbei die Fähigkeit, eine allgemeine Reaktionsbereitschaft und Wachheit zu erreichen und diese aufrechtzuerhalten. Sie wird in tonische und phasische Alertness unterteilt. Unter phasischer Alertness versteht man dabei die Zunahme der Aufmerksamkeit infolge eines Warnreizes. Bei der tonischen Alertness, die allgemein eine längerfristige Aufrechterhaltung des Aufmerksamkeitsniveaus charakterisiert, werden je nach Reizdichte zusätzlich die Aspekte Daueraufmerksamkeit (hohe Reizdichte) und Vigilanz (niedrige Reizdichte) unterschieden.

Die Aufmerksamkeitskomponente „Orienting“ dient der Selektion verschiedener sensorischer Informationen, also der Möglichkeit, schnell und richtig auf relevante Stimuli zu reagieren und sich nicht von irrelevanten Aspekten ablenken zu lassen. Sie wird auch als fokussierte oder selektive Aufmerksamkeit bezeichnet. Die Komponente der exekutiven Aufmerksamkeitskontrolle umfasst komplexe, mentale Vorgänge, die eine Wahl oder Entscheidung zwischen verschiedenen Reaktionen ermöglichen.

Die verschiedenen Aufmerksamkeitssysteme lassen sich sowohl strukturell-anatomisch als auch funktionell bestimmten Hirnstrukturen und Neurotransmittersystemen zuordnen (Konrad & Fink, 2007).

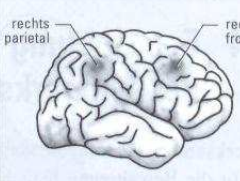
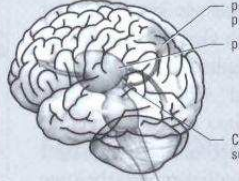
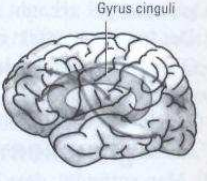
	Alerting-Netzwerk	Orienting-Netzwerk	Exekutive Aufmerksamkeit
Funktionelle Neuroanatomie	 rechts frontal und parietal Locus coeruleus	 superior parietal, temporo-parietaler Übergangsbereich, frontales Augenfeld	 Ant. Cingulum lateral ventral präfrontal Basalganglien
Haupt-Neurotransmitter-System	Noradrenalin	Acetylcholin	Dopamin

Abb. 1-1: Aufmerksamkeitsmodell nach Posner und Petersen (1990)

aus: Entwicklung von Wahrnehmungs- und Aufmerksamkeitsprozessen (Konrad & Fink, 2007)

in: Entwicklungspsychiatrie (Herpertz-Dahlmann et al., 2007)

Auch im Rahmen der Analyse der Aufmerksamkeitskapazität bei AN-Patientinnen zeigen sich Unterschiede zwischen den verschiedenen Aufmerksamkeitskomponenten. Bei Untersuchung der Daueraufmerksamkeit im Bereich der Aufmerksamkeitsintensität fallen zwar in der Akutphase der Starvation Defizite bei den Patientinnen mit AN auf, nach Gewichtsrehabilitation scheinen diese aber nicht mehr nachweisbar zu sein (Lauer et al., 1999; Moser et al., 2003).

Im emotionalen Stroop-Test ergibt sich in mehreren Studien eine deutliche Fokussierung der selektiven Aufmerksamkeit auf krankheitsspezifische Themen wie Gewicht, Figur und Essen (Übersicht: Dobson & Dozois, 2004; Johansson et al., 2005). Dieser sogenannte „kognitive Bias“ konnte nicht nur in der akuten Starvationsphase beobachtet werden, sondern scheint auch noch langfristig nach Remission zu bestehen.

1.2.2 Lernen und Gedächtnis

Im Rahmen der Untersuchung von Lern- und Gedächtnisfunktionen sollte zwischen expliziten und impliziten Vorgängen differenziert werden. Während das explizite oder auch deklarative Gedächtnis das bewusste Gedächtnis für Fakten und Ereignisse darstellt, werden unbewusste Gedächtnisprozesse (wie zum Beispiel der Ablauf motorischer Fertigkeiten) dem impliziten oder auch prozeduralen Gedächtnis zugeordnet. Inhalte des impliziten Gedächtnisses können im Gegensatz zu denen des expliziten Gedächtnisses nicht bewusst erinnert werden (Schneider, 2007).

Bei der Testung impliziter Lernvorgänge konnten Galderisi et al. (2003) bei anorektischen Patientinnen deutliche Defizite nachweisen. Im Bereich expliziter Lern- und Gedächtnisfunktionen konnten vor allem Einschränkungen beobachtet werden, die das Arbeitsgedächtnis betreffen. Das Arbeitsgedächtnis besteht nach Repovs und Baddeley (2006) aus den drei Teilkomponenten phonologischer Kurzzeitspeicher (phonological loop), visuell-räumlicher Kurzzeitspeicher (visuospatial sketchpad) und der exekutiven Kontrolle (central executive).

Für den phonologischen Kurzzeitspeicher und somit die verbalen Gedächtnisleistungen konnten in der Mehrzahl der Studien keine relevanten Beeinträchtigungen nachgewiesen werden (Green et al., 1996; Mathias & Kent, 1998). Funktionseinschränkungen ergaben sich dagegen im visuell-räumlichen

Kurzzeitspeicher und damit im Bereich figuraler Gedächtnisleistungen (Hamsher et al., 1981; Mathias & Kent, 1998). Dabei ist jedoch zu beachten, dass dieser entscheidend von der bei AN beeinträchtigten Aufmerksamkeitsleistung beeinflusst wird.

Defizite in der exekutiven Kontrolle des Arbeitsgedächtnisses konnten in mehreren Untersuchungen sowohl für Patientinnen mit AN als auch für Personen mit restriktivem Essverhalten festgestellt werden (Green et al., 2003; Kemps & Tiggemann, 2005). Insbesondere Gedächtnisaufgaben mit höherer Komplexität scheinen dabei betroffen zu sein. Diese Defizite der zentralen Exekutiven werden maßgeblich durch die Fokussierung der selektiven Aufmerksamkeit auf krankheitsspezifische Themen und die eingeschränkte gedankliche Flexibilität der Patientinnen beeinflusst (Bühren et al., 2008). Die bei AN beobachtete Frontalhirndysfunktion (Fassino et al., 2002; Tchanturia et al., 2004a) lässt sich ebenfalls mit diesen Ergebnissen in Einklang bringen.

1.2.3 Exekutive Funktionen

Unter exekutiven Funktionen versteht man die neuropsychologischen Funktionen, die dem Menschen durch Koordination kognitiver Prozesse eine zielgerichtete Handlungsorganisation und Selbstregulation ermöglichen. Dazu zählen beispielsweise die Steuerung von Motivation und Emotionen, die Planung, Initiierung und Inhibition von Handlungen, sowie Aspekte der Impulskontrolle und Aufmerksamkeitssteuerung.

Die Fähigkeit, auf unterschiedliche Situationen und kognitive Herausforderungen adäquat und dynamisch zu reagieren, wird als kognitive Flexibilität bezeichnet („Set Shifting“). Bei Patientinnen mit AN konnten in diesem Bereich zum Teil signifikante Funktionseinschränkungen beobachtet werden (Fassino et al., 2002; Steinglass et al., 2006). Insbesondere eine Gruppe hat sich intensiv mit dieser Thematik auseinandergesetzt und mehrere Studien zur Untersuchung des Set-Shiftings bei AN durchgeführt (Holliday et al., 2005; Tchanturia et al., 2001, 2002, 2004a,b).

Die jüngste Metaanalyse dieser Arbeitsgruppe (Roberts et al., 2007) fand Defizite mit konsistenten Effektgrößen über alle Studien und spricht insgesamt für eine beeinträchtigte kognitive Flexibilität und höhere kognitive Rigidität bei essgestörten Patienten.

Tchanturia et al. (2002, 2004b) konnten die beschriebenen Defizite dabei sowohl für Patientinnen in der akuten Starvationsphase als auch für Patientinnen nach Gewichtsrehabilitation mit langjähriger Remission zeigen.

Darüber hinaus fanden sie dieselben Auffälligkeiten auch bei gesunden Geschwistern anorektischer Patienten (Holliday et al., 2005).

Es wird daher diskutiert, ob es sich bei den Funktionseinschränkungen im Bereich der kognitiven Flexibilität nicht eher um prämorbid, überdauernde Defizite, sogenannte Trait-Merkmale, handeln könne als um vorübergehende, starvationsbedingte State-Merkmale (Tchanturia et al., 2004b).

1.2.4 Kritische Betrachtung der neurokognitiven Befundlage bei AN

Die Studien zur neuropsychologischen Befundlage bei Patientinnen mit AN sind zum Teil durch unterschiedliche Einflussfaktoren und Methodik schwer vergleichbar. So bleibt beispielsweise die mögliche Abhängigkeit von Begleitmedikationen und der prämorbid, Leistungsfähigkeit (Tchanturia et al., 2002) weitgehend unberücksichtigt.

Kritisch zu beurteilen ist darüber hinaus auch die Tatsache, dass ein Großteil der Studien im Erwachsenenalter durchgeführt wurde und sich die Ergebnisse nur eingeschränkt auf adoleszente Patientinnen übertragen lassen, die zudem meist eine deutlich kürzere Krankheitsdauer aufweisen.

Zusätzlich könnten weitere Faktoren wie zum Beispiel starvationsbedingte Veränderungen während der AN und ihrer Therapie eine Rolle spielen (Chui et al., 2008).

1.3 Einfluss neuroendokriner Parameter auf kognitive Funktionen

In den letzten Jahren haben sich viele Studien mit potentiellen Auswirkungen von Steroiden und Neuropeptiden auf unterschiedliche kognitive Leistungen beschäftigt.

Bisher wurden die Hormone Östrogen, Kortisol, Allopregnanolon, Dehydroepiandrosteron und die Neuropeptide Ghrelin, Leptin und Neuropeptid Y als mögliche Mediatoren untersucht. Vielversprechende Ergebnisse für einen möglichen Einfluss bei der AN ergeben sich dabei für Östradiol und Leptin, deren bisher beschriebene Auswirkungen auf neuropsychologische Funktionen daher im Folgenden näher erläutert werden.

1.3.1. Östradiol und neuropsychologische Funktionen

Eine Vielzahl von Studien beschäftigt sich mit dem Einfluss weiblicher Sexualhormone auf kognitive Funktionen. Anlass, einen solchen Einfluss anzunehmen, geben Beobachtungen über die gesteigerte Synthese der Acetylcholintransferase unter Östrogeneinwirkung (Luine et al., 1975) und Zunahme der Dichte von dendritischen Spines in Teilen des Hippocampus (Gould et al., 1990). Darüber hinaus konnte ein modulierender Effekt von Östrogen auf Serotonin-Rezeptor-vermittelte Kapazitäten des Arbeitsgedächtnisses und exekutive Funktionen nachgewiesen werden (Kugaya et al., 2003).

Ein Großteil der Studien hat die Auswirkungen einer Hormonersatztherapie in der Menopause auf die kognitiven Funktionen untersucht (Übersicht: Sherwin, 1994; Sherwin, 2007; Maki & Sundermann, 2009). Trotz nicht völlig konsistenter Ergebnisse zeichnet sich doch eine deutliche Verbesserung des verbalen Gedächtnisses in der Gruppe der mit Östradiol substituierten Frauen ab.

Darüber hinaus konnten in Untersuchungen kognitive Veränderungen während der unterschiedlichen Zyklusphasen mit entsprechend veränderten Hormonspiegeln nachgewiesen werden. So fanden beispielsweise Hampson und Kimura (1988) in der Lutealphase, charakterisiert durch hohe Östrogen- und Progesteronspiegel, verglichen mit Phasen niedriger Hormonkonzentrationen eine signifikant schlechtere Leistung in Aufgabenbereichen zum räumlichen Verständnis.

Im Gegensatz dazu gibt es Hinweise auf eine positive Korrelation zwischen hohen Östradiol-Spiegeln und verbalem Lernen (Phillips & Sherwin, 1992).

In Phasen mit hohen Östrogenwerten konnten bei Frauen auch gesteigerte feinmotorische Fertigkeiten und verbesserte verbale Fähigkeiten, wie beispielsweise eine Zunahme der Sprachgeschwindigkeit belegt werden (Hampson & Kimura, 1988).

Chui et al. (2008) untersuchten in einer Katamnesestudie erstmals den Zusammenhang zwischen kognitiven Funktionen und dem Zyklusverhalten junger Frauen mit einer in der Adoleszenz aufgetretenen AN. Verglichen mit Patientinnen, die nach einer Phase der Amenorrhoe wieder regelmäßig menstruierten, konnten bei Patientinnen mit anhaltender Amenorrhoe oder irregulärer Menses signifikante Defizite im Bereich verbaler Fähigkeiten und kognitiver Leistungsfähigkeit beobachtet werden. Vollständig gewichts-

rehabilitierte AN-Patientinnen mit regelmäßigem Zyklusverhalten wiesen dagegen auch im Unterschied zu gesunden Kontrollprobandinnen keine neuropsychologischen Einschränkungen auf.

Dies lässt einen Zusammenhang zwischen Sexualhormonen und kognitiven Funktionen vermuten und wirft die Frage auf, ob nicht die bei Anorexia nervosa beobachteten neurokognitiven Veränderungen, wie sie unter 1.2 beschrieben wurden, unter anderem dem Einfluss von Östrogenen unterliegen.

1.3.2 Leptin

Leptin ist ein in Adipozyten gebildetes Hormon, welches über unterschiedliche Signalkaskaden in verschiedensten Arealen des zentralen Nervensystems (ZNS) wirkt. Seine Plasmakonzentration ist abhängig von der Fettgewebsmasse des Organismus (Zhang et al., 1994; Maffei et al., 1995). Es hat insbesondere über hypothalamische Wirkungen entscheidenden Einfluss auf die Regulation von Temperatur, Nahrungsaufnahme, Energiehaushalt und Körpergewicht (Harvey, 2007). Studien am Tiermodell belegen Leptin-induzierte Effekte auf hippocampus-abhängige Lern- und Gedächtnisprozesse (Li et al., 2002; Farr et al., 2006). So wiesen Li et al. (2002) bei Mäusen mit defektem Leptinrezeptor neben molekularen hippocampalen Veränderungen deutlich schlechtere Leistungen im „Morris water-maze test“ nach, der ein Maß für hippocampal-verankerte figural-räumliche Lern- und Gedächtnisprozesse darstellt. Farr et al. (2006) zeigten darüber hinaus bei gesunden Mäusen in Untersuchungen zur Orientierung in einem Labyrinth eine deutliche Verbesserung des figural-räumlichen Gedächtnisses, wenn ihnen unmittelbar nach einer Trainingseinheit Leptin hippocampal appliziert wurde.

Leptin ist maßgeblich an den Veränderungen des Körpers während einer (Semi-)starvation beteiligt. Durch die hohe Korrelation mit der Körperfettmasse kommt es durch die Reduktion an Fettgewebe im Rahmen der Semistarvation zu einem raschen Abfall des Serumleptinspiegels (Holtkamp et al., 2003a). Diese Hypoleptinämie triggert nicht nur die Amenorrhoe (Müller et al., 2009), sondern hat vermutlich auch Auswirkungen auf das Ausmaß des Bewegungsdrangs der Patientinnen. So kommt es im Tiermodell im Rahmen einer Futterrestriktion zu körperlicher Hyperaktivität, die durch exogene Gabe von Leptin verhindert werden kann (Exner et al., 2000). Bei Patientinnen mit AN mehren sich die Hinweise, dass analog zum Tiermodell das Ausmaß der

motorischen Unruhe negativ mit dem Serumspiegel des zirkulierenden Leptins korreliert (Hebebrand, 2003; Holtkamp et al., 2003b, Holtkamp et al., 2006).

Während der Gewichtsrehabilitation kommt es bei den AN-Patientinnen zu einem Leptinanstieg. Besonders bei einer sehr raschen Gewichtszunahme kann es vorübergehend zu einer Hyperleptinämie kommen. Erste Hinweise sprechen dafür, dass Patientinnen mit einer solchen Hyperleptinämie möglicherweise ein erhöhtes Risiko für einen erneuten Gewichtsverlust aufweisen (Holtkamp et al., 2004).

Die Tatsache, dass Leptin im Tiermodell hippocampus-abhängige Lern- und Gedächtnisfunktionen induziert und gleichzeitig bei AN deutlich verändert ist, könnte auf einen Zusammenhang zwischen den bei AN beobachteten neurokognitiven Defiziten und der bestehenden Hypoleptinämie hindeuten. Bisher gibt es dazu allerdings keine Untersuchungen.

1.3.3. Leptinrezeptor

Leptin wird im Blut mit hoher Affinität an den löslichen Leptinrezeptor (sOB-R) gebunden, dessen physiologische Funktion im Menschen noch nicht ganz geklärt ist. Die Konzentration dieses Rezeptors korreliert invers mit dem Alter und dem Grad der Pubertätsentwicklung (Kratzsch et al., 2002).

Darüber hinaus konnte ein Zusammenhang zwischen niedrigen sOB-R-Spiegeln und einer hohen Körperfettmasse beobachtet werden (Yannakoulia et al., 2003). Während einer Gewichtsabnahme kommt es bei übergewichtigen Patienten zu einem Anstieg der sOB-R-Konzentration (Laimer et al., 2002).

Bei Patientinnen mit AN sind in der akuten Starvationsphase signifikant höhere sOB-R-Konzentrationen messbar (Kratzsch et al., 2002; Misra et al., 2004). Von den Autoren wird vermutet, dass eine Hochregulierung des Leptinrezeptors im Starvationszustand der Unterdrückung der Wirkung des freien Leptins dienen könnte und damit den Energieverbrauch senkt, um so eine weitere Gewichtsabnahme zu verhindern. Desweiteren konnten sie verfolgen, dass eine Gewichtszunahme bei AN- Patientinnen zu einem deutlichen Abfall der sOB-R-Konzentration führt, während das freie Leptin ansteigt.

1.4 Zielsetzung dieser Studie

Aus den oben genannten Überlegungen ergibt sich die Frage, ob es bei Patientinnen mit AN einen Zusammenhang zwischen neuroendokrinen Veränderungen und beobachteten kognitiven Funktionseinschränkungen gibt. Die AN bietet dabei die einzigartige Möglichkeit, innerhalb kurzer Zeit ausgeprägte hormonelle Veränderungen beobachten zu können und so die neuropsychologischen Funktionen einer Person während unterschiedlicher Stoffwechsellagen zu testen.

In bisherigen Untersuchungen zu dieser Thematik wurden nur erwachsene AN-Patientinnen berücksichtigt. In dieser Studie sollen nun erstmalig neuroendokrinologische und neuropsychologische Parameter adoleszenter Patientinnen untersucht werden.

Ziel ist es, mögliche Zusammenhänge neuroendokriner Mediatoren und der kognitiven Funktionsbereiche Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Lernen und Gedächtnis bei Patientinnen mit AN und gesunden Kontrollprobandinnen zwischen 12 und 17 Jahren zu untersuchen. Zudem soll verfolgt werden, wie sich diese neuroendokrinen und neurokognitiven Parameter bei anorektischen Patientinnen im Verlauf der Gewichtszunahme verändern.

Aus den bisherigen Überlegungen ergeben sich für die vorliegende Studie folgende Hypothesen:

1. AN-Patientinnen können während der akuten Starvationsphase Defizite im Bereich der Daueraufmerksamkeit aufweisen (vgl. 1.2.1, Seite 4).
2. Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen zeigt sich bei AN-Patientinnen im Zustand der akuten Starvation eine beeinträchtigte kognitive Flexibilität (Set Shifting). Diese Einschränkungen sind möglicherweise im Sinne eines Trait-Faktors nach Gewichtsrehabilitation nur partiell reversibel (vgl. 1.2.3, Seite 6).
3. Es besteht eine positive Korrelation zwischen der Östradiolkonzentration im Serum und der verbalen Gedächtnisleistung. Bei AN-Patientinnen könnten sich daher durch die anhaltende Hypoöstrogenämie Einschränkungen in diesem Bereich ergeben (vgl. 1.3.1, Seite 7-8).
4. Bei AN-Patientinnen könnten sich durch die Hypoleptinämie in der akuten Starvationsphase Beeinträchtigungen im Bereich hippocampus-abhängiger Lern- und Gedächtnisprozesse ergeben (vgl. 1.3.2, Seite 8-9).

2 Material und Methoden

2.1 Stichprobenbeschreibung

Probanden:

Die klinische Stichprobe bestand aus 30 Mädchen im Alter von 12-17 Jahren, welche die ICD-10-Kriterien einer Anorexia nervosa oder atypischen Anorexia nervosa erfüllten und sich in stationärer oder teilstationärer Behandlung in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie des Universitätsklinikums der RWTH Aachen befanden. Alle Patientinnen hatten bereits ihre Menarche, die durchschnittliche Dauer der sekundären Amenorrhö in dieser Gruppe betrug 7,2 Monate. 24 Patientinnen wiesen bei der stationären Aufnahme AN-typische Komorbiditäten auf (vgl. Tabelle 2.1). Während zum Zeitpunkt der ersten Testung keine der Patientinnen unter einer psychopharmakologischen Medikation stand, waren einige der Patientinnen bei der zweiten Testung auf eine Dauermedikation eingestellt (vgl. Tabelle 2-2).

Tabelle 2-1: Komorbiditäten der AN-Patientinnen bei Aufnahme

Komorbiditäten	Anzahl der Patientinnen
keine Komorbiditäten	6
Leichte depressive Episode	6
Mittelgradige depressive Episode	18
zusätzlich soziale Phobie	4

(AN = Probandengruppe mit Anorexia nervosa)

Tabelle 2-2: Medikation der AN-Patientinnen zum Zeitpunkt T₁

Medikation bei T ₁	Anzahl der Patientinnen
keine Medikation	19
Olanzapin	6
Fluoxetin	1
Olanzapin + Fluoxetin	4

(AN = Probandengruppe mit Anorexia nervosa;

T₁ = 2. Testung / Erreichen der 10.-25. Altersperzentile)

Die Kontrollgruppe umfasste 27 normalgewichtige Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren, die über schriftliche und persönliche Kontaktaufnahme mit den weiterführenden Schulen der Stadt Aachen rekrutiert wurden.

Beide Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter oder Intelligenzquotient (vgl. Tabelle 3-1 und 3-3).

Ausschlusskriterien:

Ausschlusskriterien beider Gruppen waren ein Intelligenzquotient (IQ) unter 85 sowie eine bestehende Schwangerschaft. Zusätzlich wurden Kontrollprobandinnen bei Einnahme oraler Kontrazeptiva ausgeschlossen. Ein Ausschluss psychiatrischer Störungen erfolgte in der Gruppe der Kontrollprobandinnen unter anderem mit Hilfe des Kinder-DIPS (Diagnostisches Interview für Psychiatrische Störungen im Kindes- und Jugendalter). Zum spezifischen Ausschluss einer Essstörung wurde darüber hinaus der EDI-2 (Eating-Disorder-Inventory) angewendet (s. auch 2.3.2.).

Patientinnen mit AN wurden bei Hinweisen auf Psychose, Substanzmissbrauch, bipolare Störungen, Bulimie nervosa, Binge-eating-Störung oder Gefahr der akuten Suizidalität ausgeschlossen.

Zur Diagnostik wurden neben der Einschätzung eines erfahrenen Klinikers verschiedene testpsychologische Methoden verwendet (siehe 2.3.2.).

Die Studie wurde von der Ethikkommission des Uniklinikums Aachen befürwortet. Eltern, Patientinnen und Kontrollprobandinnen wurden sowohl schriftlich als auch mündlich über die Studie informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis für alle Untersuchungen im Rahmen der Studie. Für ihre Teilnahme erhielten die Mädchen der Kontrollgruppe eine Aufwandsentschädigung.

2.2 Studienablauf

Die Studie bestand aus zwei unterschiedlichen Messzeitpunkten, wobei die erste Testung zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme der AN-Patientinnen (T_0) und die erneute Erfassung nach Gewichtszunahme (10.-25. BMI-Altersperzentile) (T_1) stattfand.

Zu jedem Messzeitpunkt wurde eine Blutentnahme in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie sowie eine neuropsychologische Testung durchgeführt. Um später einen möglichen Zusammenhang der Hormonspiegel auf die neuropsychologischen Testergebnisse analysieren zu können, betrug der maximale Abstand zwischen Blutentnahme und Testung 48 Stunden.

Am Termin der Blutentnahme wurde neben der bei allen Studienteilnehmerinnen durchgeführten Messung von Größe und Gewicht in der

Kontrollgruppe zusätzlich der Zyklustag anamnestisch erfasst und später durch die aktuell ermittelten Hormonwerte validiert.

Auch bei der zweiten Testphase, die sich nach etwa drei Monaten anschloss, wurde bei bestehendem regelmäßigem Zyklus auf einen äquivalenten Zyklusabschnitt geachtet. Lediglich bei zwei der Patientinnen hatte die Menstruation zu diesem Zeitpunkt wieder eingesetzt.

2.3 Methodik

2.3.1 Bestimmung der Laborparameter

Um den Einfluss zirkadianer Schwankungen der endokrinologischen Parameter so gering wie möglich zu halten, erfolgte die Blutentnahme der nüchternen Probandinnen morgens zwischen 7:30 Uhr und 8:30 Uhr. Nach einer Aufklärung der Mädchen über die Blutentnahme wurden jeweils 18ml venöses Blut in zwei Serum-Röhrchen entnommen, die anschließend bei 3500 Umdrehungen für 15 Minuten zentrifugiert wurden. Nach Abpipettierung des Serums wurde dieses bei -79°C tiefgefroren, um nach Gewinnung aller Blutproben eine einheitliche Bestimmung zu gewährleisten.

An beiden Messzeitpunkten wurde bei den Probandinnen das TSH, fT3, fT4, LH, FSH, Progesteron, 17 β -Östradiol, Cortisol, Leptin sowie der sOB-R bestimmt.

Im klinisch-chemischen Zentrallaboratorium der Universitätsklinik Aachen wurden TSH (ECLIA, Roche, 2008), fT3 (ECLIA, Roche, 2008), fT4 (ECLIA, Roche, 2007), Progesteron und 17 β -Östradiol (Immolute 2000, kompetitiver Festphasen-Chemilumineszenz-Immunoassay, Siemens, 2000) sowie LH (Immolute 2000, Zweiphasen-Chemilumineszenz-Immunoassay, Siemens, 2006) und FSH (Immolute 2000, Festphasen-, Zweischritt-, Chemilumineszenz-Immunoassay, Siemens, 2000) gemessen.

Im endokrinologischen Labor des Instituts für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik des Universitätsklinikums Leipzig wurden Leptin (RIA sensitiv, Mediagnost), der sOB-R (in-house, Kratzsch et al., 2002) und Cortisol (Elecsys, Roche) analysiert.

2.3.2 Testpsychologische Methoden

Zur Intelligenztestung wurde je nach Alter die aktuellste Version des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Kinder (HAWIK-III, Tewes et al., 2000 oder HAWIK-IV, Petermann, F. & Petermann U., 2007), des Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (WIE, von Aster et al., 2006) oder des Grundintelligenztests CFT-20-R (Weiß, R.H. & Weiß, B., 2006) verwendet.

Die Intelligenzdiagnostik wurde bei den Probandinnen der AN-Gruppe erst nach Gewichtszunahme am zweiten Messzeitpunkt T_1 durchgeführt, da zum Zeitpunkt T_0 durch die Auswirkungen der akuten Starvation schlechtere Werte zu erwarten waren.

Zur Erfassung des Schweregrads der psychiatrischen Symptome respektive zum Ausschluss psychiatrischer Erkrankungen in der Kontrollgruppe wurden die jeweils deutschsprachigen Versionen folgender testpsychologischer Methoden angewendet:

1. Strukturiertes Inventar für anorektische und bulimische Essstörungen für Experten (SIAB-Ex) zur Einschätzung der Prävalenz und Schwere der mit der Essstörung verknüpften spezifischen Symptome innerhalb der letzten drei Monate (Fichter & Quadflieg, 2001)
2. Eating-Disorder-Inventory (EDI-2) zur Einschätzung der Ausprägung der Essstörungssymptomatik (Rathner & Waldherr, 1997)
3. Beck-Depressions-Inventar-2 (BDI-2) zur Erfassung der Schwere einer depressiven Symptomatik (Hautzinger et al., 2006)
4. Spence Children's Anxiety Scale (SCAS-D) zur Beurteilung der Angstsymptomatik (Essau et al., 2002)
5. Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (CY-BOCS) zur Erfassung einer Zwangssymptomatik (Döpfner, 2003)
6. Symptom-Checkliste (SCL-90-R) zur Erfassung anderer psychiatrischer und psychosomatischer Symptome (Franke, 2002)
7. Diagnostisches Interview für Psychiatrische Störungen im Kindes- und Jugendalter (Kinder-DIPS) zum Ausschluss psychiatrischer Erkrankungen in der Kontrollgruppe (Unnewehr et al., 1995)

Die Verteilung der Testverfahren auf beide Gruppen und die Testtermine T₀ und T₁ ist Tabelle 2-4 zu entnehmen:

Tabelle 2-4: Überblick über die genutzte Methodik

Testverfahren	AN		KG
	T₀	T₁	
Blutentnahme	X	X	X
Intelligenztestung		X	X
Testpsychologische Verfahren:			
SIAB-Ex	X		
EDI-II	X		X
BDI-II	X		X
SCAS-D	X		X
CYBOCS	X		X
SCL-90-R	X		X
Kinder-DIPS			X
Neuropsychologische Testung:			
Amsterdam Neuropsychological Task	X	X	X
Lern- und Gedächtnistest 3	X	X	X

(AN = Probandengruppe mit Anorexia nervosa; KG = Kontrollgruppe;
T₀ = Klinikaufnahme / 1. Testung; T₁ = Erreichen der 10.-25. Altersperzentile / 2. Testung)

2.3.3 Neuropsychologische Testung

2.3.3.1 Amsterdam Neuropsychological Task

Aufmerksamkeitsleistungen der Probandinnen wurden mit Hilfe des Amsterdam Neuropsychological Tasks (ANT) Programms 2.1 oder 3.1 (aktuelle Version von 2.1, De Sonneville, 1999, 2001) gemessen. Die ANT ist eine computergestützte neuropsychologische Testbatterie, die eine systematische Evaluation der unterschiedlichen Aufmerksamkeitsfunktionen erlaubt. Sensitivität und Validität dieses Programms wurden in verschiedenen Studien sowohl bei Patienten mit als auch ohne Aufmerksamkeitsdefizite nachgewiesen (Konrad et al., 2004; Brunnekreef et al., 2007). Ebenso zufriedenstellende Ergebnisse ergaben sich für die Retestrelabilitäten (Günther et al., 2005).

In dieser Studie wurden die Untertests „Sustained attention dots“ und „Shifting Attentional Set Visual“ zur Aufmerksamkeitsdiagnostik verwendet.

Sustained attention dots:

Mit Hilfe der Aufgabe „Sustained attention dots“ (SA_DOTS) wird die Daueraufmerksamkeit der Probandinnen gemessen.

Während dieses Tests ist auf dem Bildschirm ein Quadrat zu sehen, in dem drei, vier oder fünf Punkte erscheinen. Die Probandin wird aufgefordert, bei Erscheinen von vier Punkten (target) durch eine Betätigung der Maustaste mit der dominanten Hand zu reagieren, bei drei oder fünf Punkten (nontargets) durch einen Tastendruck mit der nicht-dominanten Hand (Abb. 2-1).

Den Probandinnen werden insgesamt 600 Elemente in zufälliger Reihenfolge präsentiert. Sie sind in 50 Serien mit jeweils 12 Signalen aufgeteilt, von denen jedes (entweder drei, vier oder fünf Punkte) viermal erscheint. Die Zeit zwischen der Reaktion der Probandin und der nächsten Signal-Darbietung beträgt 250 ms. Die Bearbeitungszeit beläuft sich auf 15 bis 20 Minuten.

Reagiert die Probandin inadäquat auf den dargebotenen Reiz, indem sie auf ein „target“ mit einer Antwort durch die nicht-dominante Hand (misses) oder auf ein „nontarget“ mit einer Antwort durch die dominante Hand (false alarm) reagiert, ertönt ein akustisches Signal, so dass die Probandin ein Feedback über ihre Reaktionen erhält.

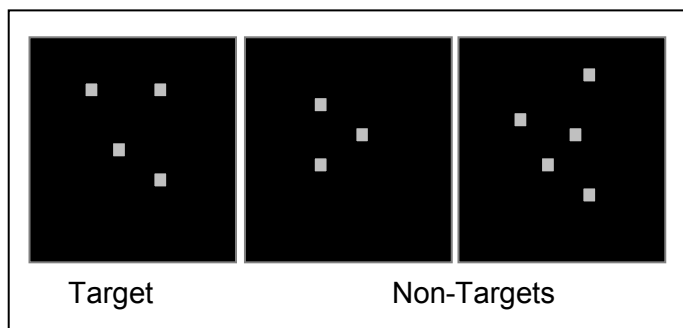


Abb. 2-1: Sustained Attention Dots

Aus den 50 Serien wird für die Gesamtaufgabe der Mittelwert der Reaktionszeiten (RT) und dessen Standardabweichung bestimmt. Die Standardabweichung über alle 50 Serien hinweg gilt als Maß für die Geschwindigkeitsfluktuation während der gesamten Aufgabe und erlaubt damit eine Aussage über die Daueraufmerksamkeit der Probandin.

Darüber hinaus wird für jede Serie die Anzahl der „misses“ (MIS) sowie die Anzahl der „false alarms“ (FA) für fünf (FA_HD) und drei (FA_LD) targets berechnet.

Shifting Attentional Set Visual:

Zur Testung der exekutiven Funktionen, insbesondere der kognitiven Flexibilität, wurde die Aufgabe „Shifting Attentional Set Visual“ (SS_VIS) ausgewählt.

Dabei wird auf dem Bildschirm eine horizontale Reihe mehrerer Quadrate abgebildet, von denen eines farbig markiert ist und während der Aufgabe nach links oder rechts springt und dabei die Farbe wechselt (Abb. 2-2). Abhängig von der Farbe des Quadrats nach dem Sprung muss sich die Probandin für eine kompatible (grün) oder eine inkompatible (rot) Antwort entscheiden. Dabei bedeutet eine kompatible Antwort, dass die Probandin die Maustaste drückt, die in die gleiche Richtung zeigt, in die das farbig markierte Quadrat gesprungen ist, eine inkompatible Antwort ein Drücken der Maustaste, die genau in die entgegengesetzte Richtung weist.

Beispiel (Abb. 2): Das Quadrat ist zunächst rot (1. Zeile). Die Aufgabe beginnt, indem das Quadrat die Position wechselt. In diesem Fall springt es nach rechts und ist nach dem Sprung grün (2. Zeile). Die Farbe grün bedeutet für die Probandin, dass eine kompatible Reaktion gefordert wird, die Bewegung des Quadrates soll also kopiert werden. Die Probandin muss daher die Maustaste drücken, die der Richtung entspricht, in die das Quadrat gesprungen ist. In diesem Fall wäre damit ein Druck auf die rechte Maustaste erforderlich. Nachdem die Probandin durch Tastendruck eine Reaktion gezeigt hat, springt das Quadrat erneut. In diesem Beispiel springt das Quadrat nach links und ist nach dem Sprung rot (Zeile 3). Die Farbe rot signalisiert der Probandin, dass eine inkompatible Reaktion gefordert wird, die Bewegung des Quadrates soll also gespiegelt werden. Da das Quadrat nach links gesprungen ist, ist in diesem Fall erneut ein Druck auf die rechte Maustaste erforderlich.

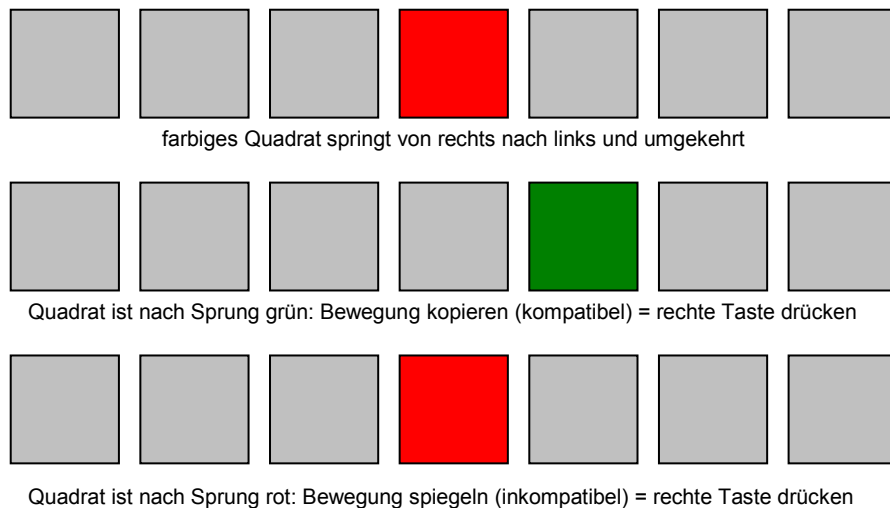


Abb. 2-2: Shifting Attentional Set Visual

Diese Aufgabe besteht aus insgesamt drei Durchgängen, wobei die Farbe des Quadrates während der ersten beiden Durchläufe jeweils konstant bleibt und damit entweder eine Aufgabe für kompatible (1. Durchgang) oder inkompatible (2. Durchgang) Reizantworten darstellt (Non-Shifting-Aufgabentyp). Im dritten Durchgang variiert die Farbe zufällig während der Aufgabe (entsprechend dem beschriebenen Beispiel) und erfordert so eine flexible Reaktion der Probandinnen, da in unterschiedlicher Reihenfolge kompatible und inkompatible Reizantworten von ihr gefordert werden (Set Shifting).

Die Zeit zwischen der Reaktion der Probandin und der erneuten Stimulusdarbietung beträgt auch in dieser Aufgabe 250 ms. Die ersten beiden Durchgänge bestehen aus 40, der dritte Durchgang aus 80 Elementen.

In jedem Durchgang wurde getrennt nach rechter und linker Hand für die jeweils kompatiblen und inkompatiblen Reaktionen der Mittelwert und die Standardabweichung der Reaktionszeiten (RT) sowie die Anzahl der Fehler berechnet. Da im dritten Durchgang sowohl Aufgaben des Typs „Set-Shifting“ als auch solche des Typs „Non-Shifting“ vertreten sind, wurde für diesen Teil zusätzlich eine Einzelitemanalyse durchgeführt, die eine differenziertere Betrachtung beider Aufgabentypen ermöglicht (vgl. 3.3.2).

Versuchsaufbau und -anleitung:

Die Tests im Rahmen der ANT wurden in einem abgedunkelten, schalldichten und reizarmen Raum der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie durchgeführt. Die Probandinnen saßen ungefähr einen Meter vom Bildschirm entfernt auf einem Stuhl und hielten die Maus mittig vor sich so in beiden Händen, dass die Daumen der dominanten und nicht-dominanten Hand auf der jeweils rechten und linken Maustaste lagen.

Die Probandinnen hatten im Rahmen beider Aufgaben nach ausführlicher Erklärung zu Ziel, Aufbau und Ablauf durch die Versuchsleiterin die Gelegenheit, Fragen zu stellen und probeweise beliebig viele Testdurchgänge zu absolvieren, so dass von einem ausreichenden Verständnis des Tests ausgegangen werden kann.

2.3.3.2 Lern- und Gedächtnistest (LGT)

Zur Testung weiterer kognitiver Funktionen wurde der Lern- und Gedächtnistest 3 (LGT-3, Bäuml, 1974) eingesetzt, der in der neuropsychologischen Diagnostik häufig Verwendung findet. Mit diesem aus sechs Subtests bestehenden Papier-Bleistift-Verfahren wird insbesondere das mittelfristige (intermediäre) Gedächtnis getestet, welches für die effiziente Bewältigung von Alltagsproblemen von Bedeutung ist. Dabei wird der neu aufgenommene Stoff innerhalb von Sekunden konsolidiert und ist noch Minuten bis Stunden später verfügbar.

Der LGT-3 stellt einen Lern-, Behaltens- und Reproduktionstest dar, wobei angenommen wird, dass der Retentionsphase (Konsolidierung und Behalten) der größte Anteil der Testleistung zukommt. Damit ist der LGT-3 aus differentialpsychologischer Sicht vorrangig ein Gedächtnistest. In erster Linie werden mit dem LGT intentionale Lernvorgänge erfasst. Gesamtreliabilität für die Profilbatterie, Validität und Objektivität sind zufriedenstellend (Bäuml, 1974).

Bei der Testdurchführung sollen ein Weg im Stadtplan, türkische Vokabeln, gezeichnete Gegenstände, Telefonnummern, Details eines Textes über ein Bauvorhaben, sowie Zuordnungen figuraler Zeichen gelernt und erinnert werden.

Die sechs Subtests lassen sich in einen verbalen (Türkisch, Telefonnummern, Bau) und einen figuralen (Stadtplan, Firmenzeichen) Lern- und Gedächtnisbereich gliedern. Der dritte Untertest (Gegenstände) prüft sowohl verbale als auch figurale Aspekte. Das zu erlernende Material wird in serial-elementenhafter, paarweise-assoziativer oder ganzheitlich-struktureller Form dargeboten und durch freie oder gebundene Reproduktion beziehungsweise Rekognition wiedergegeben.

Der LGT-3 gliedert sich in eine Lernphase, in der nacheinander alle Inhalte der sechs Untertests gelernt werden, und eine Testphase, in der das Erlernte anschließend in der gleichen Reihenfolge erinnert werden soll. Während der gesamten Lern- und Testphase wird ein bestimmter Zeitplan eingehalten. Die Gesamtbearbeitungszeit beträgt 30 bis 40 Minuten.

Für die Auswertung des LGT-3 können t-Werte sowohl für die Ergebnisse der Gesamtbatterie und der einzelnen Subtests als auch für die Unterbatterien Figural- und Verbalgedächtnis berechnet werden. Am zweiten Messzeitpunkt T_1 wurde eine Parallelförmigkeit der zum Zeitpunkt T_0 verwendeten Form genutzt.

Versuchsaufbau und -durchführung:

Während des LGT befanden sich die Probandinnen mit der Versuchsleiterin in einem reizarmen Raum der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie. Nach einer allgemeinen Erklärung über Ziel und Ablauf des Tests erhielten die Mädchen zunächst das Lernheft des LGT-3 mit weiteren speziellen schriftlichen Instruktionen zu den verschiedenen Subtests und nach Absolvierung der Lernphase das Testheft mit Antwortbogen. Sowohl während der Lern- als auch während der Testphase bestand für die Probandinnen vor jedem Subtest die Möglichkeit, Verständnisfragen mit der Versuchsleiterin zu klären.

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte in Kooperation mit dem Institut für medizinische Statistik der RWTH Aachen. Zur Analyse wurden sowohl deskriptive als auch explorative Statistikverfahren verwendet. Beide wurden mit SPSS (SPSS 17.0, Chicago, Illinois) vorgenommen.

Für normalverteilte Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet, für nicht normalverteilte Parameter der Spearmans Rho (Rangkorrelationskoeffizient).

Verbundene t-Tests wurden zum Vergleich von Parametern verwendet, die innerhalb einer Gruppe zu zwei verschiedenen Zeitpunkten (T_0 und T_1) erhoben wurden.

Zum Vergleich der Parameter zwischen den AN Patientinnen und der Kontrollgruppe wurden unverbundene t-Tests eingesetzt. Die Daten werden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung dargestellt.

Um mögliche Zusammenhänge neurobiologischer Faktoren und neuropsychologischer Funktionen herauszufinden, wurden partielle Korrelationsanalysen (kontrolliert für BMI-SDS) genutzt. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Zudem erfolgte eine Berechnung linearer Regressionsmodelle für Variablen, die mindestens ein Signifikanzlevel von $p \leq 0,3$ in Korrelation zur abhängigen Variable zeigten.

Aufgrund des explorativen Charakters der vorliegenden Studie und der bisher unzureichenden Datenmenge bezüglich eines Zusammenhangs neuroendokriner und neuropsychologischer Funktionen bei adolescenten AN-Patientinnen wurde in dieser Analyse auf die Alpha-Korrektur infolge eines multiplen Testens verzichtet.

3 Ergebnisse

Zu jedem untersuchten Aspekt werden die Ergebnisse der unverbundenen t-Tests zwischen der AN-Gruppe und der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T_0 dargestellt, sowie die Ergebnisse der verbundenen t-Tests innerhalb der AN-Gruppe zwischen den Zeitpunkten T_0 und T_1 . Wie oben bereits beschrieben ist T_0 dabei der Messzeitpunkt bei Aufnahme der Patientinnen und T_1 der Messzeitpunkt nach Gewichtszunahme (Erreichen der 10.-25. BMI-Altersperzentile).

3.1. Auxiologie und Hormonstatus

Aus den Größen- und Gewichtsangaben wurde für jede Gruppe der mittlere BMI berechnet. Zusätzlich sind zur besseren Differenzierung auch alters- und geschlechtsspezifische „BMI-standard deviation scores“ (BMI-SDS) angegeben. Diese ergeben sich auf der Grundlage eines breiten deutschen Referenzdatensatzes (Kromeyer-Hauschild et al., 2001; <http://www.mybmi.de>).

Der körperliche und endokrine Status der beiden Studiengruppen zum Zeitpunkt T_0 lässt sich Tabelle 3-1 entnehmen.

Tabelle 3-1: Auxiologie und Hormonstatus - Vergleich beider Gruppen zum Zeitpunkt T_0

	AN (T_0)		KG (T_0)		Signifikanz (unverbundener t-Test)
	MN	SD	MN	SD	p-Wert
Alter [Jahre]	15,4	1,3	14,9	1,5	0,232 (n.s.)
BMI [kg/m ²]	15,3	1,2	21,0	2,8	< 0,001
BMI-SDS	- 2,6	1,0	0,2	0,8	< 0,001
fT3 [pmol/l]	2,6	0,6	5,8	0,7	< 0,001
fT4	14,6	2,6	15,6	1,4	0,074 (n.s.)
TSH [mU/l]	2,1	1,0	2,8	0,8	0,007
LH [U/l]	0,7	1,3	5,1	3,6	< 0,001
FSH [U/l]	2,8	2,6	5,7	2,3	< 0,001
Östradiol [pmol/l]	70,3	39,5	309,0	334,7	< 0,001
Cortisol [nmol/l]	895,9	192,5	530,0	165,0	< 0,001
Progesteron [nmol/l]	1,8	1,0	3,6	4,8	0,053 (n.s.)
Leptin [ng/ml]	0,5	0,4	10,2	8,0	< 0,001
sOBR [ng/ml]	18,2	7,5	11,4	2,2	< 0,001

(AN = Probandengruppe mit Anorexia nervosa; KG = Kontrollgruppe; n.s. = nicht signifikant; MN = Mittelwert; SD = Standardabweichung)

Es zeigen sich hochsignifikante Unterschiede der auxiologischen und hormonellen Werte der beiden Studiengruppen. Sowohl der BMI als auch die BMI-SDS sind in der AN-Gruppe signifikant kleiner. Es ergeben sich ebenfalls deutlich verminderte Hormonspiegel für fT3, TSH, LH, FSH, Östradiol und Leptin. Signifikant erhöht sind dagegen Cortisol und der lösliche Leptinrezeptor sOB-R.

Bei der Verlaufsbeurteilung der somatischen Parameter innerhalb der AN-Gruppe fällt auf, dass sich alle ermittelten Parameter vom Zeitpunkt T₀ zum Zeitpunkt T₁ den Werten der Kontrollgruppe annähern. Nur für fT4, Progesteron und sOB-R sind diese Veränderungen nicht signifikant. Für den sOB-R scheint die fehlende Signifikanz im Wesentlichen durch die große Streuung der Werte bedingt zu sein.

Die genauen Werte und Signifikanzen sind Tabelle 3-2 zu entnehmen.

Tabelle 3-2: Auxiologie und Hormonstatus - Verlauf zwischen T₀ und T₁ in der AN-Gruppe

	AN (T ₀)		AN (T ₁)		Signifikanz (verbundener t-Test)
	MN	SD	MN	SD	p-Wert
BMI [kg/m ²]	15,3	1,2	18,4	1,8	< 0,001
BMI-SDS	- 2,6	1,0	- 1,0	0,4	< 0,001
fT3 [pmol/l]	2,6	0,6	4,4	0,8	< 0,001
fT4	14,6	2,6	15,6	2,6	0,056 (n.s.)
TSH [mU/l]	2,1	1,0	2,7	1,4	0,029
LH [U/l]	0,7	1,3	4,3	3,5	< 0,001
FSH [U/l]	2,8	2,6	6,7	2,7	< 0,001
Östradiol [pmol/l]	70,3	39,5	111,4	63,7	< 0,001
Cortisol	895,9	192,5	704,2	204,9	< 0,001
Progesteron [nmol/l]	1,8	1,0	1,8	0,9	0,797 (n.s.)
Leptin [ng/ml]	0,5	0,4	4,3	3,3	< 0,001
sOB-R [ng/ml]	18,2	7,5	16,5	4,4	0,240 (n.s.)

(AN = Probandengruppe mit Anorexia nervosa; n.s. = nicht signifikant; MN = Mittelwert; SD = Standardabweichung)

Eine graphische Darstellung über den Verlauf der Mittelwerte von BMI, Östradiol, Leptin und Leptinrezeptor in der AN-Gruppe bieten die Abbildungen 3-1 bis 3-4:

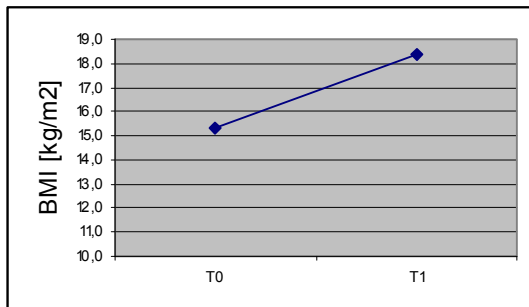


Abb. 3-1: Verlauf des BMI (AN)

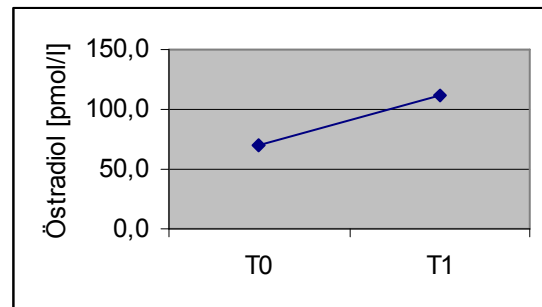


Abb. 3-2: Verlauf des Östradiols (AN)

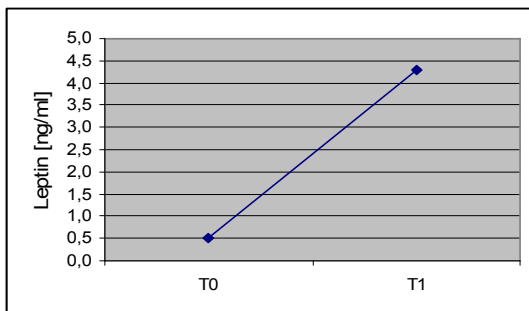


Abb. 3-3: Verlauf des Leptins (AN)

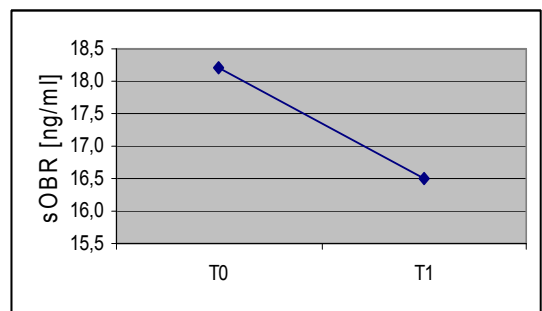


Abb. 3-4: Verlauf des sOB-Rs (AN)

3.2 Psychopathologie

Es wird deutlich, dass die AN-Patientinnen signifikant höhere Scores im BDI, EDI-2 und CY-BOCS erzielen. Abbildung 3-5 zeigt darüber hinaus, dass die AN-Patientinnen zum Zeitpunkt T₁ zwar eine deutliche Abnahme im BDI-Score aufweisen, dieser jedoch immer noch signifikant über den Mittelwerten der Kontrollgruppe liegt ($p = 0,019$). Die exakten Werte und Signifikanzen, die sich nach der statistischen Analyse ergeben, sind den Tabellen 3-3 und 3-4 zu entnehmen.

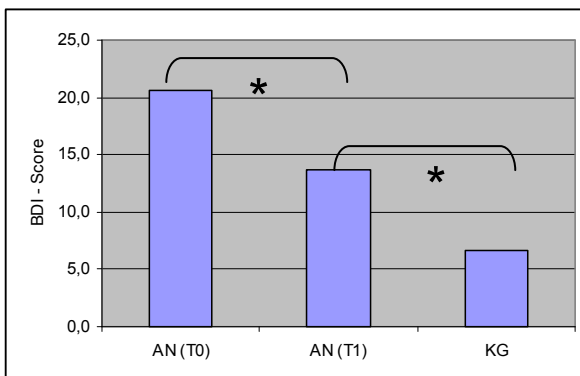


Abb.: 3-5: Scores im BDI

(AN = Probandengruppe mit Anorexia nervosa; KG = Kontrollgruppe;
Signifikanzanalyse zwischen AN (T₀) und AN (T₁): verbundener t-Test: * $\triangleq p < 0,05$;
Signifikanzanalyse zwischen AN (T₁) und KG: unverbundener t-Test: * $\triangleq p < 0,05$)

Tabelle 3-3: Psychopathologie - Vergleich beider Gruppen zum Zeitpunkt T₀

	AN (T ₀)		KG (T ₀)		Signifikanz (unverbundener t-Test)
	MN	SD	MN	SD	p-Wert
IQ	105,6	10,9	110	14	0,199 (n.s.)
BDI	20,6	12,2	6,7	5,2	< 0,001
EDI-2	257,1	66,4	201,4	50,6	0,001
SCAS	22,2	12,1	17,9	9,8	0,083 (n.s.)
CY-BOCS	3,8	8,3	0	0,2	0,024
SCL-90-R	1,2	2,6	0,4	0,4	0,139 (n.s.)

(AN = Probandengruppe mit Anorexia nervosa; KG = Kontrollgruppe;
n.s. = nicht signifikant; MN = Mittelwert; SD = Standardabweichung)

Tabelle 3-4: Psychopathologie – Verlauf zwischen T₀ und T₁ in der AN-Gruppe

*	AN (T ₀)		AN (T ₁)		Signifikanz (verbundener t-Test)
	MN	SD	MN	SD	p-Wert
BDI	20,6	12,2	13,7	10,6	0,006
SCAS	22,2	12,1	19,1	13,8	0,172 (n.s.)

(AN = Probandengruppe mit Anorexia nervosa; n.s. = nicht signifikant;
MN = Mittelwert; SD = Standardabweichung)

* IQ, EDI-2, CY-BOCS und die SCL-90-R wurden zum Zeitpunkt T₁ nicht erneut getestet.

3.3 Neuropsychologie

3.3.1 Sustained attention dots (Daueraufmerksamkeit)

Vergleicht man die Leistungen der AN-Gruppe mit denen der Kontrollgruppe in der „Sustained attention dots“-Aufgabe (SA_DOTS) der ANT, so ergeben sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf mittlere Reaktionszeit, Standardabweichung der Reaktionszeit, Anzahl der Fehler oder fehlende Reaktionen. Einen Überblick gibt Tabelle 3-5.

Tabelle 3-5: SA_DOTS - Vergleich beider Gruppen zum Zeitpunkt T₀

	AN (T ₀)		KG (T ₀)		Signifikanz (unverbundener t-Test)
	MN	SD	MN	SD	p-Wert
DOT_MT	9,39	2,19	9,90	1,96	0,361 (n.s.)
DOT_SD	1,30	0,67	1,43	0,68	0,471 (n.s.)
DOT_FA3	4,13	3,54	5,70	4,91	0,168 (n.s.)
DOT_FA5	5,67	4,32	6,63	4,13	0,395 (n.s.)
DOT_NM	22,07	17,79	23,44	14,57	0,752 (n.s.)

(AN = Probandengruppe mit Anorexia nervosa; KG = Kontrollgruppe;
n.s. = nicht signifikant; MN = Mittelwert; SD = Standardabweichung;
DOT_MT = mittlere Reaktionszeit; DOT_SD = Standardabweichung der Reaktionszeit;
DOT_FA3 und DOT_FA5 = Fehlreaktionen bei 3 und 5 targets;
DOT_NM = Anzahl der fehlenden Reaktionen auf 4 targets)

Analysiert man die Veränderungen, die sich vom Zeitpunkt T_0 zum Zeitpunkt T_1 innerhalb der AN-Gruppe ergeben, zeigt sich, wie in Abbildung 3-6 dargestellt, für die mittlere Reaktionszeit nach Gewichtsrehabilitation eine signifikante Verbesserung. Die Verbesserungen aller anderen Parametern sind nicht signifikant.

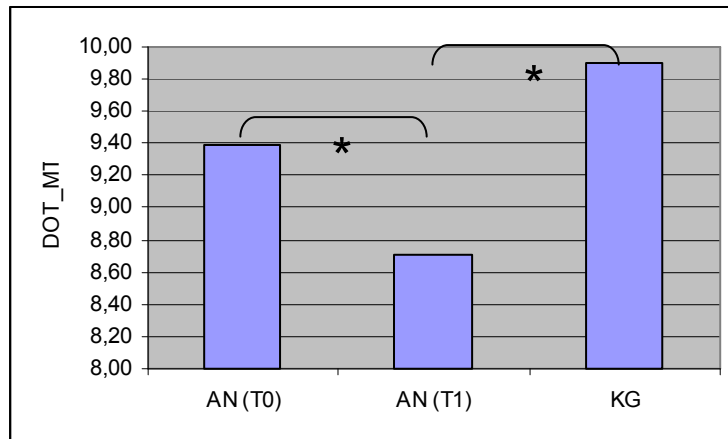


Abb.: 3-6: Mittlere Reaktionszeiten in der „Sustained Attention Dots“ - Aufgabe

(AN = Probandengruppe mit Anorexia nervosa; KG = Kontrollgruppe;

DOT_MT = mittlere Reaktionszeit;

Signifikanzanalyse zwischen AN (T_0) und AN (T_1): verbundener t-Test: * $\triangleq$ $p < 0,05$;

Signifikanzanalyse zwischen AN (T_1) und KG: unverbundener t-Test: * $\triangleq$ $p < 0,05$)

Tabelle 3-6: SA_DOTS – Verlauf zwischen T_0 und T_1 in der AN-Gruppe

	AN (T_0)		AN (T_1)		Signifikanz (verbundener t-Test)
	MN	SD	MN	SD	p-Wert
DOT_MT	9,39	2,19	8,71	1,95	0,02
DOT_SD	1,30	0,67	1,07	0,51	0,073 (n.s.)
DOT_FA3	4,13	3,54	4,34	4,35	0,747 (n.s.)
DOT_FA5	5,67	4,32	4,86	4,27	0,296 (n.s.)
DOT_NM	22,07	17,79	20,07	15,18	0,529 (n.s.)

(AN = Probandengruppe mit Anorexia nervosa; n.s. = nicht signifikant;

MN = Mittelwert; SD = Standardabweichung; DOT_MT = mittlere Reaktionszeit;

DOT_SD = Standardabweichung der Reaktionszeit;

DOT_FA3 und DOT_FA5 = Fehlreaktionen bei 3 und 5 targets;

DOT_NM = Anzahl der fehlenden Reaktionen auf 4 targets)

3.3.2 Shifting Attentional Set Visual (“Set Shifting“)

Im Rahmen der Analyse des „Shifting Attentional Set Visual“ (SS_VIS) der ANT werden zunächst die Reaktionszeiten und Fehler des dritten Durchgangs dargestellt, anschließend die Werte, die sich aus der Einzelitemanalyse dieses Durchgangs ergeben. Auf die Darstellung der Ergebnisse der ersten beiden Durchgänge der SS_VIS wird verzichtet, da sie lediglich reine „Non-Shift“-Aufgaben enthalten.

Wie auch bei der Aufgabe SA_DOTS ergaben sich im SS_VIS zum Zeitpunkt T₀ keine signifikanten Unterschiede zwischen den Leistungen der Patientinnen der AN-Gruppe und denen der Kontrollgruppe (Tabelle 3-7). Die Kontrollprobandinnen zeigten bei den gemessenen Parametern jeweils etwas schlechtere Ergebnisse als die AN-Patientinnen. Diese Unterschiede liegen jedoch außerhalb des Signifikanzniveaus.

Tabelle 3-7: SS_VIS - Vergleich beider Gruppen zum Zeitpunkt T₀

	AN (T ₀)		KG (T ₀)		Signifikanz (unverbundener t-Test)
	MN	SD	MN	SD	p-Wert
VIS_TCL	900,31	239,14	1014,15	255,65	0,088 (n.s.)
VIS_TCR	843,87	197,46	959,37	262,77	0,064 (n.s.)
VIS_TIL	1020,91	264,10	1067,44	353,92	0,574 (n.s.)
VIS_TIR	944,30	248,09	1012,30	368,23	0,413 (n.s.)
VIS_ECL	1,67	2,75	2,85	3,81	0,18 (n.s.)
VIS_ECR	1,73	2,63	2,56	3,81	0,343 (n.s.)
VIS_EIL	1,90	2,67	2,78	3,65	0,301 (n.s.)
VIS_EIR	2,57	2,98	3,00	3,36	0,608 (n.s.)

(AN = Probandengruppe mit Anorexia nervosa; KG = Kontrollgruppe; n.s. = nicht signifikant;
 MN = Mittelwert; SD = Standardabweichung;
 VIS_TCL / VIS_TCR = Reaktionszeit für kompatible Reaktionen der linken / rechten Hand;
 VIS_TIL / VIS_TIR = Reaktionszeit für inkompatible Reaktionen der linken / rechten Hand;
 ECL / ECR / EIL / EIR = Fehler der jeweiligen Reaktionen beider Hände)

Nach Gewichtsrehabilitation der AN-Patientinnen lassen sich signifikant bessere Reaktionszeiten für kompatible und inkompatible Reaktionen beider Hände feststellen (Abbildung 3.7). Die Anzahl der Fehler nimmt dabei für kompatible Reaktionen leicht zu, für inkompatible ab, ohne signifikant zu werden. Einen Überblick gibt Tabelle 3-8.

Tabelle 3-8: SS_VIS – Verlauf zwischen T₀ und T₁ in der AN-Gruppe

	AN (T ₀)		AN (T ₁)		Signifikanz (verbundener t-Test)
	MN	SD	MN	SD	p-Wert
VIS_TCL	900,31	239,14	756,69	178,84	0,001
VIS_TCR	843,87	197,46	718,85	166,40	0,001
VIS_TIL	1020,91	264,10	829,38	227,26	<0,001
VIS_TIR	944,30	248,09	787,34	158,43	0,001
VIS_ECL	1,67	2,75	1,90	3,10	0,772 (n.s.)
VIS_ECR	1,73	2,63	1,86	2,57	0,77 (n.s.)
VIS_EIL	1,90	2,67	1,45	1,64	0,293 (n.s.)
VIS_EIR	2,57	2,98	2,00	2,36	0,385 (n.s.)

(AN = Probandengruppe mit Anorexia nervosa; n.s. = nicht signifikant;

MN = Mittelwert; SD = Standardabweichung;

VIS_TCL / VIS_TCR = Reaktionszeit für kompatible Reaktionen der linken / rechten Hand;

VIS_TIL / VIS_TIR = Reaktionszeit für inkompatible Reaktionen der linken / rechten Hand;

ECL / ECR / EIL / EIR = Fehler der jeweiligen Reaktionen beider Hände)

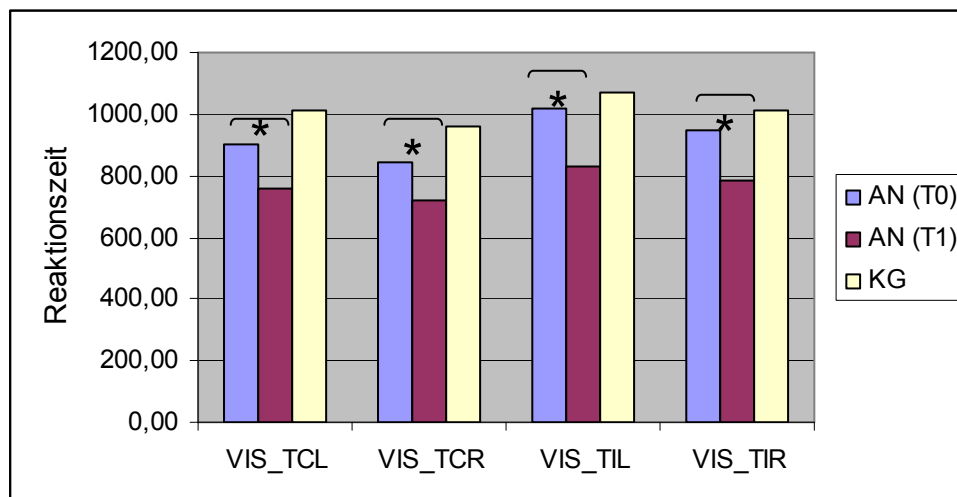


Abb. 3-7: Mittlere Reaktionszeiten in der „Shifting Attentional Set Visual“ - Aufgabe

(AN = Probandengruppe mit Anorexia nervosa; KG = Kontrollgruppe;

VIS_TCL / VIS_TCR = Reaktionszeit für kompatible Reaktionen der linken / rechten Hand;

VIS_TIL / VIS_TIR = Reaktionszeit für inkompatible Reaktionen der linken / rechten Hand;

Signifikanzanalyse zwischen AN (T₀) und AN (T₁): verbundener t-Test: * $\triangleq$ p < 0,05;

Signifikanzanalyse zwischen AN (T₁) und KG: unverbundener t-Test)

Um die Leistung im Bereich des Set Shiftings noch weiter differenzieren zu können, wurde zusätzlich zu den bisherigen Auswertungsverfahren eine Einzelitemanalyse durchgeführt.

Dabei werden die jeweils erzielte Reaktionszeit sowie die Anzahl der Fehler in Abhängigkeit zur Reihenfolge der präsentierten Aufgabentypen analysiert. Beispielsweise wird überprüft, ob eine Aufgabe, die eine kompatible Reaktion der Probandin erfordert, auf einen kompatiblen Aufgabentyp folgt (Non-Shifting) oder im Anschluss an eine Aufgabe auftritt, die eine inkompatible Reaktion (Set Shifting) erforderte.

Im Gegensatz zur vorangegangenen Analyse fällt auf, dass sich die Reaktionszeit für Aufgaben vom „Set Shifting“-Typ nicht signifikant unterscheiden, die AN-Patientinnen aber bei „Non-Shifting“-Aufgaben signifikant schneller sind. Die Anzahl der Fehler ist in der Kontrollgruppe sowohl für Aufgaben vom „Set Shifting“-Typ als auch für solche vom „Non-Shifting“-Typ signifikant höher als in der Gruppe der AN-Patientinnen. Die genauen Werte sind Tabelle 3-9 zu entnehmen.

Tabelle 3-9: Einzelitemanalyse SS_VIS: Vergleich beider Gruppen zum Zeitpunkt T₀

	AN (T ₀)		KG (T ₀)		Signifikanz (unverbundener t-Test)
	MN	SD	MN	SD	p-Wert
Shift_RT	981,65	230,80	891,87	205,43	0,151 (n.s.)
Non-Shift_RT	851,35	244,19	1064,76	314,92	0,009
Shift_ER	1,65	1,51	4,59	4,4	0,003
Non-Shift_ER	1,06	0,89	4,06	3,72	<0,001

(AN = Probandengruppe mit Anorexia nervosa; KG = Kontrollgruppe; n.s. = nicht signifikant; MN = Mittelwert; SD = Standardabweichung;
Shift_RT / Shift_ER: Reaktionszeit / Anzahl der Fehler für Aufgaben vom Shifting-Typ;
Non-Shift_RT / Non-Shift_ER: Reaktionszeit / Anzahl der Fehler für Aufgaben vom Non-Shifting-Typ)

Betrachtet man den Verlauf der Testparameter zwischen den Zeitpunkten T₀ und T₁ in der Gruppe der AN-Patientinnen, so fallen keine wesentlichen Unterschiede im Vergleich zur vorherigen Analyse auf. Die Reaktionszeit verbessert sich zum Zeitpunkt T₁ sowohl bei „Set Shifting“-Aufgaben als auch bei „Non-Shifting“-Aufgaben signifikant. Die Anzahl der Fehler zeigt keine relevanten Unterschiede (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Einzelitemanalyse SS_VIS: Verlauf zwischen T₀ und T₁ in der AN-Gruppe

	AN (T ₀)		AN (T ₁)		Signifikanz (verbundener t-Test)
	MN	SD	MN	SD	p-Wert
Shift_RT	981,65	230,8	774,61	159,93	<0,001
Non-Shift_RT	851,35	244,19	704,44	116,45	0,005
Shift_ER	1,65	1,51	1,54	1,69	0,819 (n.s.)
Non-Shift_ER	1,06	0,9	1,38	1,50	0,305 (n.s.)

(AN = Probandengruppe mit Anorexia nervosa; n.s. = nicht signifikant; MN = Mittelwert; SD = Standardabweichung;
Shift_RT / Shift_ER: Reaktionszeit / Anzahl der Fehler für Aufgaben vom Shifting-Typ;
Non-Shift_RT / Non-Shift_ER: Reaktionszeit / Anzahl der Fehler für Aufgaben vom Non-Shifting-Typ)

3.3.3 Lern- und Gedächtnistest

Zum Zeitpunkt T_0 ergeben sich für die Gesamtleistung im LGT-3 keine signifikanten Unterschiede zwischen den anorektischen Patientinnen und den Kontrollprobandinnen (Abb. 3-8). Wie Abbildung 3-9 veranschaulicht, zeigen sich jedoch in der AN-Gruppe im dritten Untertest des LGT-3 signifikant schlechtere Leistungen als in der Kontrollgruppe. Einen Überblick gibt Tabelle 3-11.

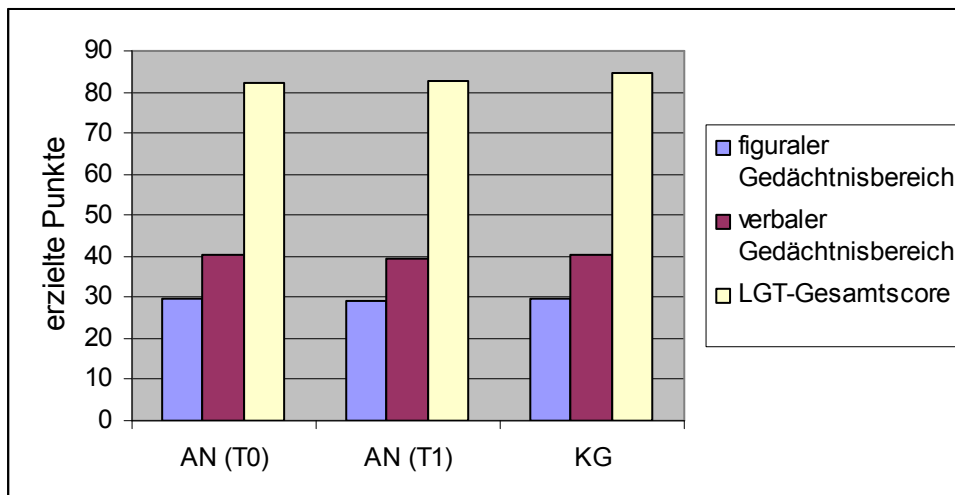


Abb. 3-8: Gesamtscores im LGT-3

(AN = Probandengruppe mit Anorexia nervosa; KG = Kontrollgruppe)

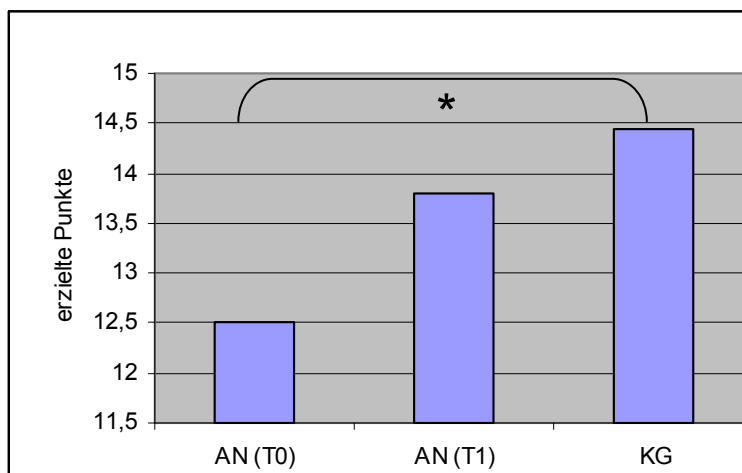


Abb. 3-9: Score im 3. Untertest des LGT-3

(AN = Probandengruppe mit Anorexia nervosa; KG = Kontrollgruppe;
Signifikanzanalyse zwischen AN (T_0) und AN (T_1): verbundener t-Test;
Signifikanzanalyse zwischen AN (T_0/T_1) und KG: unverbundener t-Test: * $\triangleq p < 0,05$)

Tabelle 3-11: LGT - Vergleich beider Gruppen zum Zeitpunkt T₀

	AN (T ₀)		KG (T ₀)		Signifikanz (unverbundener t-Test)
	MN	SD	MN	SD	p-Wert
LGT_1	8,60	1,83	9,11	2,19	0,342 (n.s.)
LGT_2	15,10	2,35	14,52	2,55	0,374 (n.s.)
LGT_3	12,50	2,81	14,44	3,34	0,021
LGT_4	9,03	2,06	8,78	1,55	0,602 (n.s.)
LGT_5	16,03	3,57	17,11	3,72	0,269 (n.s.)
LGT_6	21,03	4,18	20,44	3,88	0,585 (n.s.)
LGT_LGS	82,30	10,65	84,41	10,31	0,452 (n.s.)
LGT_FG	29,63	5,34	29,56	4,57	0,953 (n.s.)
LGT_VG	40,17	6,37	40,37	5,79	0,9 (n.s.)

(AN = Probandengruppe mit Anorexia nervosa; KG = Kontrollgruppe; n.s. = nicht signifikant; MN = Mittelwert; SD = Standardabweichung; LGT_1 bis LGT_6 = 1. bis 6. Untertest des LGT-3; LGT_LGS = Gesamtleistung im LGT-3; LGT_FG = Leistung im figuralen Teil des LGT-3; LGT_VG = Leistung im verbalen Teil des LGT-3)

Im vierten Untertest des LGT-3 zeigt sich nach Gewichtsrehabilitation eine signifikante Verschlechterung der Leistungen der AN-Patientinnen im Vergleich zum Zeitpunkt der akuten Starvation. Für den Gesamttest und weitere Subtests sind keine klaren Tendenzen erkennbar. Die Werte sind Tabelle 3-12 zu entnehmen.

Das Regressionsmodell ergab, dass 56% ($p > 0,001$) der Varianz der Gesamtleistung im LGT-3 (LGT_LGS) zum Zeitpunkt T₁ durch die Gesamtleistung im LGT-3 zum Zeitpunkt T₀ und die Differenz der Standardabweichung des BMI (Δ BMI-SDS, ein Maß für die Gewichtszunahme) zwischen diesen Zeitpunkten erklärt werden.

Tabelle 3-12: LGT – Verlauf zwischen T₀ und T₁ in der AN-Gruppe

	AN (T ₀)		AN (T ₁)		Signifikanz (verbundener t-Test)
	MN	SD	MN	SD	p-Wert
LGT_1	8,60	1,83	9,50	2,40	0,059 (n.s.)
LGT_2	15,10	2,35	15,39	1,71	0,624 (n.s.)
LGT_3	12,50	2,81	13,79	3,36	0,076 (n.s.)
LGT_4	9,03	2,06	7,93	2,26	0,018
LGT_5	16,03	3,57	16,21	3,19	0,928 (n.s.)
LGT_6	21,03	4,18	19,68	3,84	0,137 (n.s.)
LGT_LGS	82,30	10,65	82,50	10,92	0,736 (n.s.)
LGT_FG	29,63	5,34	29,18	5,45	0,91 (n.s.)
LGT_VG	40,17	6,37	39,57	4,75	0,438 (n.s.)

(AN = Probandengruppe mit Anorexia nervosa; n.s. = nicht signifikant; MN = Mittelwert; SD = Standardabweichung; LGT_1 bis LGT_6 = 1. bis 6. Untertest des LGT-3; LGT_LGS = Gesamtleistung im LGT-3; LGT_FG = Leistung im figuralen Teil des LGT-3; LGT_VG = Leistung im verbalen Teil des LGT-3)

3.4. Korrelationen neuroendokriner und neurokognitiver

Parameter

Um mögliche Korrelationen zwischen neuroendokrinen und neurokognitiven Parametern zu erfassen, wurden partielle Korrelationsanalysen durchgeführt. Alle Korrelationen wurden dabei nach Kontrolle für die Standardabweichung des BMI (BMI-SDS) berechnet, um diese als maßgeblichen korrelationsbestimmenden Faktor auszuschließen.

Im Rahmen dieser Analyse wurden sowohl für Östradiol als auch für den löslichen Leptinrezeptor Korrelationen mit unterschiedlichen Lern- und Gedächtnisleistungen beobachtet, die im Folgenden dargestellt werden sollen. Für Parameter der Daueraufmerksamkeit oder des Set Shiftings wurden dagegen keine signifikanten Zusammenhänge zu neuroendokrinen Faktoren gefunden.

3.4.1 Leptinrezeptor

Zum Zeitpunkt T_0 findet man nach Kontrolle für die BMI-SDS einen negativen signifikanten Zusammenhang zwischen der Konzentration des sOB-Rs und den Leistungen im 3. Untertest des LGT-3 ($r = -0,316$; $p = 0,019$).

Das heißt, dass hohe Konzentrationen des sOB-Rs mit signifikant schlechteren Leistungen im 3. Untertest des LGT-3 einhergehen, niedrige Konzentrationen dagegen mit einer guten Lern- und Gedächtnisleistung in diesem Bereich.

Das univariate Regressionsmodell ergab, dass die Konzentration des sOB-Rs zum Zeitpunkt T_0 den aussagekräftigsten Parameter für die Varianz der Leistung im 3. Untertest des LGT-3 darstellt ($R^2 = 0,133$; $p = 0,003$).

Abbildung 3-10 veranschaulicht diesen Zusammenhang graphisch.

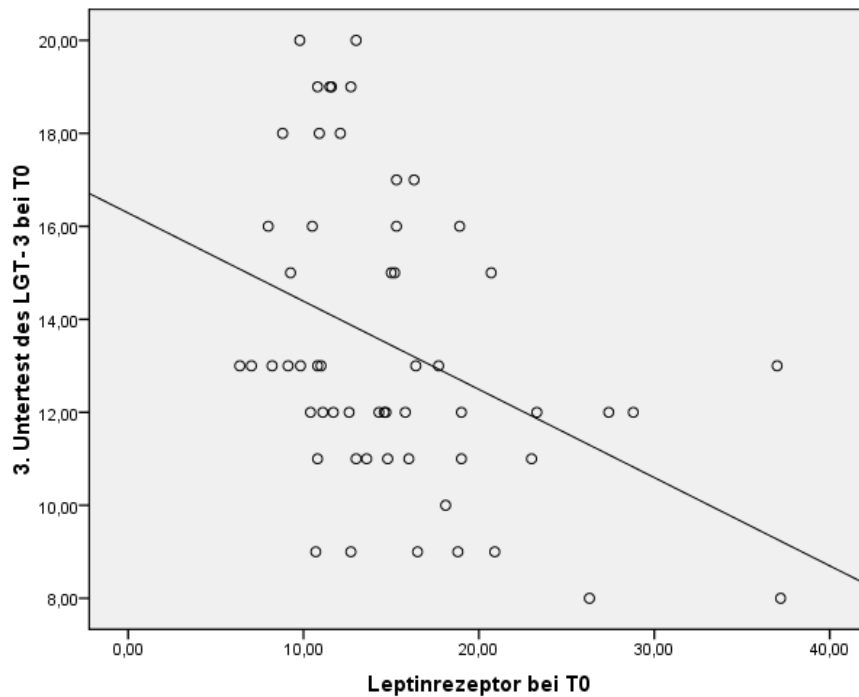


Abb. 3-10: Negative Korrelation zwischen der Konzentration des löslichen Leptinrezeptors und der Leistung im 3. Untertest des LGT-3 nach Kontrolle für BMI-SDS

3.4.2 Östradiol

Für das Östradiol findet sich nach Kontrolle für die BMI-SDS zum Zeitpunkt T_1 eine positive Korrelation mit der Leistung im 4. Untertest des LGT-3 ($r = 0,567$; $p = 0,002$). Für den Zeitpunkt T_0 wurde dieser Zusammenhang nicht gefunden.

Die partielle Korrelationsanalyse ergab, dass ein hoher Östradiolspiegel mit einer besseren Leistung im 4. Untertest des LGT-3 einhergeht, ein niedriger Östradiolspiegel dagegen mit einer schlechteren Leistung in diesem Bereich. Abbildung 3-11 stellt diesen Zusammenhang graphisch dar.

Im univariaten Regressionsmodell wurden 28,4 % der Varianz der Leistung im 4. Untertest des LGT-3 zum Zeitpunkt T_1 durch die Östradiolkonzentration zu diesem Zeitpunkt erklärt ($p = 0,002$).

Eine Korrelationsanalyse mit der erzielten Leistung in anderen Untertests zum Zeitpunkt T_1 ergab keine signifikanten Zusammenhänge.

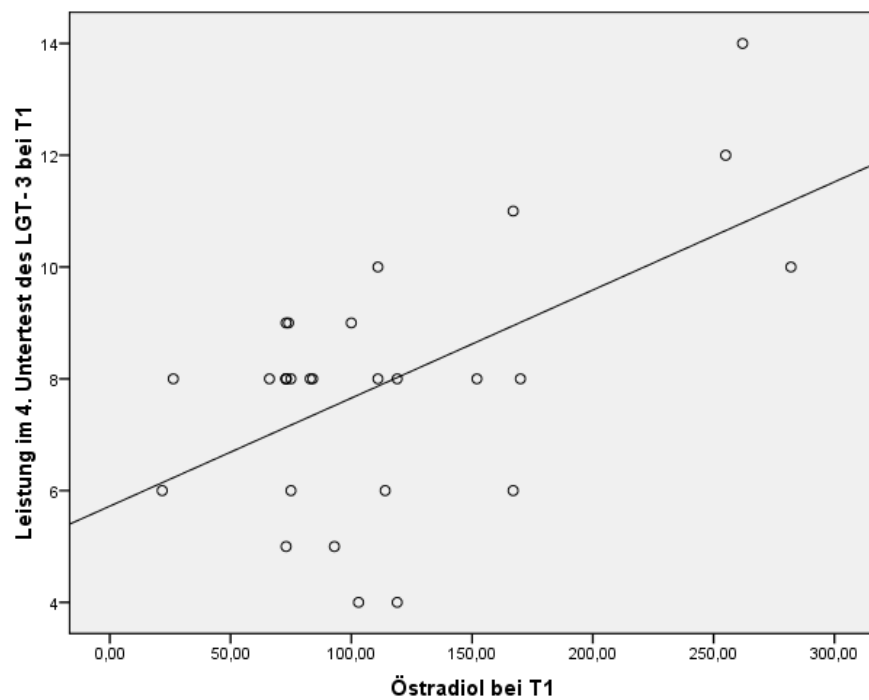


Abb. 3-11: Korrelation der Östradiol-Konzentration mit der Leistung im 4. Untertest des LGT-3 zum Zeitpunkt T₁

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, die neurokognitiven Funktionsbereiche Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis sowie exekutive Funktionen adoleszenter Patientinnen mit AN im Zustand akuter Starvation zu untersuchen. Zudem sollte beobachtet werden, wie sich diese Funktionen während der Gewichtszunahme verändern und von denen gesunder, normalgewichtiger Kontrollprobandinnen unterscheiden.

Die Studienlage zu neuropsychologischen Befunden bei AN ist bisher sehr inkonsistent. In der Regel existieren aussagekräftige Ergebnisse nur für erwachsene Patientinnen. Die vorliegende Studie sollte daher zu einem besseren Verständnis neuropsychologischer Funktionseinschränkungen bei AN, insbesondere bei adoleszenten Patientinnen, beitragen. Untersucht wurden neben der Daueraufmerksamkeit das Set Shifting als Maß für die kognitive Flexibilität sowie verschiedene Lern- und Gedächtnisleistungen.

Zusätzlich wurden neuroendokrine Laborparameter bestimmt, um einen möglichen Zusammenhang neuroendokrinologischer Veränderungen und neuropsychologischer Funktionen untersuchen zu können. Aus Studien an erwachsenen Probandinnen wurde deutlich, dass Leptin und Östradiol in diesem Zusammenhang wesentliche Parameter sind. In der vorliegenden Studie wurde ein solcher potentieller Zusammenhang nun erstmalig bei jugendlichen AN-Patientinnen untersucht.

Während sich für die Aufmerksamkeits- und exekutiven Funktionen im Wesentlichen keine signifikanten Unterschiede zwischen AN-Patientinnen und gesunden Kontrollprobandinnen fanden, wurden bei den essgestörten Patientinnen deutliche Defizite in den Bereichen Lernen und Gedächtnis beobachtet. Weiterhin fanden sich einige bedeutsame Korrelationen mit unterschiedlichen Lern- und Gedächtnisfunktionen für Östradiol, Leptin und dem löslichen Leptinrezeptor (sOB-R). Die Ergebnisse dieser Studie werden im Folgenden für die verschiedenen kognitiven Funktionsbereiche diskutiert.

4.1 Somatischer und psychopathologischer Befund

Wie durch die Auswahlkriterien der beiden Studiengruppen erwartet, bestehen bei Betrachtung des körperlichen Status signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der AN-Patientinnen und den Kontrollprobandinnen. So unterscheidet sich der BMI der AN-Patientinnen signifikant vom BMI der Kontrollprobandinnen (BMI-SDS der AN-Patientinnen = -2,6; BMI-SDS der Kontrollgruppe = 0,2). In der AN-Gruppe bestehen eine Hypoleptinämie, eine Hyperkortisolämie sowie verminderte Östrogen- und Progesteronspiegel, welche die Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse widerspiegeln. Diese Befunde entsprechen der Literatur (Herpertz-Dahlmann & Hebebrand, 2007). Der Leptinrezeptor ist signifikant erhöht, welches ebenfalls im Einklang mit bisherigen Studien steht (Kratzsch et al., 2002; Misra et al., 2004). Diese erheblichen somatischen Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigen deutlich, dass die gewählten Probandenkollektive gut geeignet sind, um mögliche Einflüsse neuroendokriner Parameter auf verschiedene Funktionen zu untersuchen.

Im Hinblick auf den psychopathologischen Befund fällt neben einem erwarteten höheren Score im Eating-Disorder-Inventory-2 (EDI-2) in der AN-Gruppe vor allem eine deutlich ausgeprägtere depressive Symptomatik auf (Beck Depression Inventory), die auch nach Gewichtszunahme noch nicht die Werte der gesunden Kontrollprobandinnen erreicht. Dies ist nicht verwunderlich, da affektive Störungen eine der häufigsten Komorbiditäten der AN sind, sich mit zunehmender Gewichtszunahme aber zurückbilden (Herpertz-Dahlmann & Hebebrand, 2007). Es wurde keine Korrelation zwischen der Veränderung neurokognitiver Fähigkeiten und dem Rückgang der depressiven Symptomatik gefunden. Dieses Ergebnis wird durch weitere Studien zu neurokognitiven Funktionen bei AN unterstützt (Hamsher et al., 1981; Lauer et al., 1999; Mathias & Kent, 1998; Moser et al., 2003).

Als Hinweis auf eine vermehrte Zwangssymptomatik in der akuten Starvationsphase weisen die AN-Patientinnen auch in der Children's Yale - Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS) einen signifikant höheren Score auf. Jedoch zeigte die statistische Analyse auch für diesen Score keinen signifikanten Zusammenhang mit der Veränderung der neurokognitiven Parameter.

4.2 Daueraufmerksamkeit

Die Daueraufmerksamkeit wurde mit Hilfe der „Sustained attention dots“-Aufgabe der ANT getestet. In der vorliegenden Studie konnten in der akuten Starvationsphase keine wesentlichen Unterschiede zwischen AN-Patientinnen und Kontrollprobandinnen festgestellt werden.

Die Literatur zu dieser Thematik ist sehr heterogen, und eine gute Vergleichbarkeit der Studien ist oft nicht gegeben.

Während einige Studien bei erwachsenen AN-Patientinnen verglichen mit gesunden Kontrollprobandinnen deutliche Defizite im Bereich der Daueraufmerksamkeit nachwiesen (Hamsher et al., 1981; Laessle et al., 1989, 1992; Kingston et al., 1996; Moser et al., 2003), konnten andere Untersuchungen dies nicht bestätigen (Jones et al., 1991; Green et al., 1996; Bradley et al., 1997).

Interessant ist ein Vergleich der Patientenkollektive der bisherigen Untersuchungen mit dem der vorliegenden Studie. In vielen Studien wurden in der Regel erwachsene Patientinnen beobachtet, die meist eine Krankheitsdauer von mehreren Jahren aufwiesen. So geben beispielsweise Laessle et al. (1989) das mittlere Alter der AN-Patientinnen mit 23,8 Jahren und die mittlere Krankheitsdauer mit 79,1 Monaten an. Die Patientinnen in der Studie von Moser et al. (2003) waren durchschnittlich 26,4 Jahre alt und seit 10,39 Jahren erkrankt. Dagegen hatten die Patientinnen der vorliegenden Untersuchung ein mittleres Alter von 15,4 Jahren und eine mit nur sieben Monaten deutlich kürzere durchschnittliche Krankheitsdauer.

Auch Moser et al. (2003) beschreiben in ihrer Studie einen Unterschied der Aufmerksamkeitsscores in verschiedenen Altersgruppen. So wies die Gruppe der AN-Patientinnen zwischen 16 und 19 Jahren signifikant bessere Ergebnisse auf als die Gruppe der Patientinnen zwischen 20 und 39 Jahren. Es erscheint daher nicht ohne Weiteres möglich, die Ergebnisse erwachsener Patientinnen aus Studien zu Aufmerksamkeitsfunktionen auf adoleszente Patientinnen zu übertragen.

Hinzu kommt, dass bei der Interpretation der aktuellen Literatur verschiedene Einflussgrößen zu berücksichtigen sind, die einen Vergleich der vorliegenden Studie mit vorangegangenen Untersuchungen nur eingeschränkt möglich machen, da sie in unterschiedlichem Maße die neurokognitive Befundlage bei AN beeinflussen können. So ist beispielsweise eine IQ-kontrollierte Aussage über die Aufmerksamkeitsleistungen vielfach nicht möglich, jedoch von großer

Bedeutung (Tchanturia et al., 2002). Für eine bessere Vergleichbarkeit sind im Hinblick auf weiterführende Untersuchungen eine ausführliche Erhebung des psychopathologischen Befundes sowie die Testung des kognitiven Leistungsniveaus der AN-Patientinnen nach Gewichtszunahme, wie sie in dieser Untersuchung erfolgt sind, wünschenswert.

Zusätzlich zum Vergleich mit den Kontrollprobandinnen wurde auch innerhalb der AN-Gruppe die Entwicklung der neurokognitiven Befunde während der Gewichtszunahme beobachtet. Für die mittlere Reaktionszeit konnte dabei eine signifikante Verbesserung beobachtet werden. Diese Entwicklung beschreiben auch Kingston et al. (1996), Lauer et al. (1999), und Moser et al. (2003) in ihren Untersuchungen.

Generell spricht die aktuelle Studienlage dafür, dass nach Gewichtsrehabilitation keine Defizite im Bereich der Vigilanz und Daueraufmerksamkeit vorliegen. Dies steht mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie im Einklang.

Bisher haben noch keine Studien Korrelationsanalysen zwischen Daueraufmerksamkeit und neuroendokrinen Parametern durchgeführt. In dieser Studie wurde nun erstmalig eine mögliche Korrelation mit Leptin und dem löslichen Leptinrezeptor (sOB-R) untersucht. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang.

Auch für das im Rahmen der neuropsychologischen Befundlage bei AN bisher kaum untersuchte Östradiol ergab sich keine bedeutsame Korrelation in der SA_DOTS-Aufgabe. Die Wirkung von Östrogenen auf die Daueraufmerksamkeit wurde bisher nur in wenigen Studien im Rahmen der Hormonersatztherapie bei Patientinnen in der Postmenopause untersucht. Während einige einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Östrogenkonzentration und der Daueraufmerksamkeit fanden (Portin et al., 1999; Smith et al., 2001), konnten andere Studien diesen Zusammenhang nicht bestätigen (Saletu et al., 2002; Kurt et al., 2006).

Die Korrelationsanalyse der weiteren neuroendokrinen Faktoren (Kortisol, Progesteron, fT3, fT4, TSH, LH, FSH) mit Parametern der Daueraufmerksamkeit ergab ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge.

Desweiteren konnte kein offensichtlicher Einfluss des BMI der Patientinnen auf die Aufmerksamkeit festgestellt werden, wobei berücksichtigt werden muss, dass viele Patientinnen zum Zeitpunkt der zweiten Testung noch kein Normalgewicht erreicht haben. Dies wird durch die Ergebnisse anderer Studien bestätigt (Hamsher et al., 1981; Szmukler et al., 1992; Green et al., 1996).

4.3 Exekutive Funktionen

Die exekutiven Funktionen der Studienteilnehmerinnen wurden mit Hilfe des „Shifting Attentional Set Visual“ aus der ANT untersucht. Die Ergebnisse dieses Tests erlauben eine Aussage über die kognitive Flexibilität der Patientinnen und deren Fähigkeit, dynamisch auf unterschiedliche, wechselnde Umweltbedingungen (Sets) zu reagieren. Zum Zeitpunkt der akuten Starvation konnten für Reaktionszeit oder Fehler keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der AN-Patientinnen und den Kontrollprobandinnen festgestellt werden. Lediglich im Rahmen der Einzelitemanalyse fällt im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobandinnen eine schnellere Reaktionszeit der AN-Patientinnen bei den Aufgabentypen auf, die keine solche flexible Reaktion erfordern (Non-Shifting). Andererseits ergeben sich aber auch hier keine Einschränkungen bei Aufgaben, in denen die Patientinnen zwischen zwei Sets wechseln müssen (Set Shifting).

In der aktuellen Literatur sind mehrere Studien zur kognitiven Flexibilität bei AN beschrieben. Durch kleine Fallzahlen und die Verwendung unterschiedlicher neuropsychologischer Testverfahren ist ein Vergleich der Untersuchungsergebnisse nur eingeschränkt möglich.

Witt et al. (1985) und Kingston et al. (1996) verwendeten in ihren Studien den „Trail Making Test“ und konnten wie auch die vorliegende Studie in der akuten Starvationsphase keine Einschränkungen im Set Shifting finden.

Fowler et al. (2006) bestätigten diese Resultate mit Hilfe der neuropsychologischen Testbatterie „CANTAB“ (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery).

Im Gegensatz dazu konnten sowohl Fassino et al. (2002) als auch Steinglass et al. (2006) im „Wisconsin Card Sorting Test“ bei den AN-Patientinnen eine größere kognitive Rigidität messen.

Insbesondere die Gruppe um Tchanturia et al. (2001, 2002, 2004a,b, 2005) hat sich intensiv mit der Messung der kognitiven Flexibilität essgestörter

Patientinnen beschäftigt. Zum Einsatz kamen dabei neben den bereits erwähnten Testverfahren das „Brixton Picture Set“ sowie der „CatBat-Test“. Die stärksten Effekte ergaben sich dabei im „Haptic Illusion Task“ und dem „Wisconsin Card Sorting Test“.

Auch wenn sich nicht in allen verwendeten Tests Auffälligkeiten zeigen, gehen die Autoren dennoch von einer deutlichen Beeinträchtigung der kognitiven Flexibilität im Zustand akuter Starvation aus.

Holliday et al. (2005) untersuchten in ihrer Studie gesunde Geschwister anorektischer Patientinnen und fanden bei ihnen Defizite im Set Shifting, die vergleichbar mit denen waren, die Tchanturia et al. (2002, 2004a, b) bei AN-Patientinnen feststellen konnten. Sie äußerten daher die Vermutung, dass es sich bei diesen Defiziten eher um sogenannte prämorbid „Trait“-Faktoren handeln könne als um starvationsbedingte „State“-Faktoren.

Betrachtet man die unterschiedlichen Patientenkollektive, fällt erneut auf, dass die Studien, in denen signifikante Defizite im Set Shifting gefunden wurden, durchweg mit erwachsenen Patientinnen und Kontrollprobandinnen mit einem Durchschnittsalter von etwa 25 Jahren durchgeführt wurden. Die Krankheitsdauer liegt, sofern sie angegeben ist, in diesen Studien bei fünf bis zehn Jahren und ist damit im Gegensatz zur vorliegenden Studie mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von sieben Monaten wesentlich höher.

Witt et al. (1985) geben keine durchschnittliche Krankheitsdauer an, Einschlusskriterium war allerdings eine Mindestkrankheitsdauer von nur drei Monaten und ein Alter von 12-19 Jahren. Sie konnten wie oben beschrieben keine signifikanten Defizite nachweisen. Ebenso waren auch die Patientinnen in der Untersuchung von Fowler et al. (2005), in denen keine signifikanten Ergebnisse gefunden wurden, im Durchschnitt etwas jünger (12-25 Jahre) und hatten eine mittlere Erkrankungsdauer von nur 2,1 Jahren. Diese Werte liegen wesentlich näher an den Altersgrenzen der vorliegenden Studie als die Werte der Untersuchungen in der Gruppe um Tchanturia (Metaanalyse: Roberts et al., 2007).

Es fällt also auf, dass bei erwachsenen Patientinnen mit einer langen Krankheitsdauer und einem chronischen Verlauf der AN in der überwiegenden Mehrzahl der Studien Defizite im Set Shifting beobachtet werden, bei den

wenigen Studien im adoleszenten Alter mit einer geringeren Krankheitsdauer diese jedoch meist nicht nachgewiesen werden können.

Es wäre daher denkbar, dass sich die Defizite und Einschränkungen der kognitiven Flexibilität erst nach längerer Krankheitsdauer manifestieren und bei jugendlichen Patientinnen und damit einer kürzeren Krankheitsdauer jedoch noch nicht nachweisbar sind. Möglicherweise müssen hormonelle Defizite längere Zeit vorliegen, um funktionelle und gegebenenfalls strukturelle Veränderungen nach sich zu ziehen.

Hinzu kommt, dass sich das adoleszente Gehirn noch in der Entwicklung befindet und von außen einwirkende Umweltfaktoren wie eine starvationsbedingte neurobiologische Situation möglicherweise besser kompensieren kann. Allerdings könnte ein sich entwickelndes Gehirn auch besonders vulnerabel gegenüber anhaltenden hormonellen Defiziten sein.

Neben dem Vergleich der Patientinnen mit den Kontrollprobandinnen in der akuten Starvationsphase, wurde die „Shifting Attentional Set Visual“ - Aufgabe auch nach Gewichtsrehabilitation durchgeführt. Es fällt auf, dass sich die Reaktionszeiten sowohl für kompatible als auch für inkompatible Reaktionen signifikant verbessern. Die Anzahl der Fehler verändert sich dabei nicht signifikant. Es ist möglich, dass sich die Patientinnen aufgrund der Gewichtsrehabilitation verbessert haben, wie es auch in anderen Studien beschrieben wird, in denen jedoch vorher Defizite der AN-Patientinnen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen festgestellt wurden (Lauer et al., 1999). Einige Studien ergaben dagegen auch nach Gewichtsrehabilitation persistierende Defizite im Set Shifting (Tchanturia et al., 2004b).

Da sich in der vorliegenden Studie lediglich die Reaktionszeit verbessert, nicht aber die Anzahl der Fehler geringer wird, ist es auch denkbar, dass die Reaktionszeitveränderung durch einen weiteren Faktor beeinflusst wird. Einige Autoren weisen darauf hin, dass die psychomotorische Geschwindigkeit in der akuten Starvationsphase reduziert ist und nach Gewichtsrehabilitation wieder ansteigt (Hamsher et al., 1981; Green et al., 1996). Allerdings kamen in der vorliegenden Untersuchung keine spezifischen Tests, die die psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit messen, zur Anwendung, sodass darüber keine genauere Aussage getroffen werden kann.

Erstmalig wurden auch im Bereich der exekutiven Funktionen Korrelationsanalysen durchgeführt, um einen möglichen Zusammenhang mit neuroendokrinen Faktoren wie dem Leptin zu erfassen. Es ergaben sich aber weder für Leptin und den Leptinrezeptor noch für Östradiol oder weitere Hormone signifikante Beziehungen zur Reaktionszeit oder Fehleranzahl in der „Shifting Attentional Set Visual“ - Aufgabe.

Auch ein Zusammenhang zwischen Parametern der exekutiven Funktionen und dem BMI oder der BMI-SDS konnte nicht nachgewiesen werden.

4.4 Lern- und Gedächtnisfunktionen

Lern- und Gedächtnisfunktionen wurden mit Hilfe des LGT-3 untersucht. Im Wesentlichen wird dabei das mittelfristige (intermediäre) Gedächtnis getestet, welches maßgeblich an der effizienten Bewältigung von Alltagsproblemen beteiligt ist. In der Gesamtleistung des Tests ergaben sich dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen der AN-Gruppe bei Aufnahme und den Kontrollprobandinnen. Ebenso konnte auch in der Mehrzahl anderer Studien zu neuropsychologischen Funktionen bei AN keine wesentliche Beeinträchtigung der essgestörten Patientinnen im Bereich der Lern- und Merkfähigkeit beobachtet werden (Hamsher et al., 1981; Szmukler et al., 1992; Lauer et al., 1999).

Die Leistung im LGT-3 kann in zwei Unterbatterien differenziert werden, in denen Verbal- und Figuralgedächtnis separat voneinander beurteilt werden. Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser zwei Bereiche getrennt voneinander diskutiert werden.

4.4.1 Figuralgedächtnis

In den Tests zum Figuralgedächtnis ergaben sich wie auch in der Gesamtleistung des Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen der AN-Gruppe und den Kontrollprobandinnen. Dies spricht dafür, dass die Fähigkeit, figurale Lerninhalte zu konsolidieren und abzurufen, in der akuten Starvationsphase nicht beeinträchtigt zu sein scheint. Diese Annahme wird auch von Hamsher et al. (1981) und Witt et al. (1985) bestätigt, die ebenfalls keine Defizite im visuell-räumlichen Gedächtnis nachweisen konnten. Fox (1981), Jones et al. (1991) und Kingston et al. (1996) beobachteten in diesem Bereich dagegen deutliche Defizite bei essgestörten Patientinnen. Jedoch ist auch hier

die Studienlage sehr inkonsistent und aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Testverfahren schwierig zu vergleichen.

Auch nach Gewichtsrehabilitation zeigten sich keine deutlichen Veränderungen der figuralen Gedächtnisleistungen in der AN-Gruppe.

Im Rahmen der Korrelationsanalyse zwischen neuroendokrinologischen und neurokognitiven Parametern ergab sich in der akuten Starvationsphase ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen der Konzentration des löslichen Leptinrezeptors (s-OBR) und der Leistung in einem sowohl figurale als auch verbale Gedächtnisleistungen messenden Untertest des LGT-3. Ein möglicher Erklärungsansatz wird unter 4.5 diskutiert.

4.4.2 Verbalgedächtnis

Auch im Bereich des Verbalgedächtnisses konnten in der vorliegenden Studie während der akuten Starvationsphase keine Unterschiede zwischen anorektischen Patientinnen und gesunden Kontrollprobandinnen beobachtet werden. Zu diesem Ergebnis kamen auch Kingston et al. (1996), Lauer et al. (1999) und Chui et al. (2008).

Dagegen fanden Witt et al. (1985) eine deutlich schlechtere Leistung bei adoleszenten AN-Patientinnen in einem verbalen Lerntest mit paarweise-assoziierten Darbietungsform. Zudem wird eine signifikante Korrelation dieser verbalen Gedächtnisleistung zur Erkrankungsdauer vor der Klinikaufnahme beschrieben. Ebenso konnten auch Jones et al. (1991) und Green et al. (1996) eine beeinträchtigte verbale Lern- und Gedächtniskapazität bestätigen.

Vergleicht man die verbalen Gedächtnisleistungen der AN-Patientinnen vor und nach Gewichtszunahme, fallen für die überwiegende Zahl der LGT-Untertests keine signifikanten Veränderungen auf. Im vierten Untertest, einem Test zum verbalen Gedächtnis zeigen die AN-Patientinnen nach Gewichtsrehabilitation jedoch eine deutlich schlechtere Leistung als in der akuten Starvationsphase. Dies lässt sich mit den Ergebnissen anderer Studien bisher nicht in Einklang bringen. Zudem konnte diese Verschlechterung nur in einem Untertest zum verbalen Lernen festgestellt werden, nicht aber in zwei weiteren Untertests, die ebenfalls eine Aussage über das Verbalgedächtnis erlauben.

Vor Gewichtszunahme konnten keine signifikanten Korrelationen der verbalen Gedächtnisfunktionen mit neurobiologischen Parametern ermittelt werden. Nach Gewichtsrehabilitation zeigt sich in einem der Untertests des LGT-3 jedoch eine deutlich positive Korrelation der verbalen Lern- Gedächtnisleistung mit der Konzentration des Östradiols. Verallgemeinernd ergibt sich, dass hohe Östradiolkonzentrationen im Serum mit einer besseren verbalen Lern- und Gedächtnisleistung der Patientinnen einhergehen.

Dieser beobachtete positive Zusammenhang zwischen Östrogenen und dem verbalen Gedächtnis unterstützt auch die Ergebnisse von Chui et al. (2008). Sie differenzieren in ihrer Katamnesestudie zwischen nach Gewichtsrehabilitation regelmäßig menstruierenden Patientinnen und solchen mit anhaltender Amenorrhö oder unregelmäßiger Menstruation. Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen konnten bei wieder regelmäßig menstruierenden AN-Patientinnen keine Defizite im verbalen Lernen nachgewiesen werden. Patientinnen mit weiterhin unregelmäßiger Menstruation oder Amenorrhö erzielten dagegen signifikant schlechtere Ergebnisse als gesunde Kontrollprobandinnen oder Patientinnen mit regelmäßiger Menstruation. Möglicherweise lässt sich diese Beobachtung durch die unterschiedliche Östradiolkonzentration der beiden Patientengruppen erklären.

Für adoleszente Patientinnen mit AN gibt es bisher keine Studien, die sich mit einem möglichen Zusammenhang der Östradiolkonzentration und neuropsychologischen Funktionen beschäftigt haben. Studien in der Postmenopause zeigen aber bereits, dass Frauen, die eine Hormonersatztherapie mit Östrogenen erhalten, deutlich bessere verbale Gedächtnisleistungen aufweisen, als Frauen ohne Östrogensubstitution (Sherwin, 1994; Wolf et al., 1999; Duff & Hampson, 2000; Hogervorst et al., 2002). Darüber hinaus fanden Islam et al. (2008) bei regelmäßig menstruierenden Frauen signifikant bessere verbale Gedächtnisleistungen in den Phasen des Zyklus, die durch eine hohe Östrogenkonzentration charakterisiert sind. Diese Ergebnisse können jedoch nur teilweise repliziert werden (Übersicht: Sherwin, 1994). Insgesamt bestätigen diese Studien einen in der vorliegenden Untersuchung beobachteten Einfluss von Östrogenen auf verbale Lern- und Gedächtnisleistungen.

Wenn auch noch nicht vollständig geklärt ist, welche Effekte Östrogene auf das Gehirn haben und über welche Mechanismen sie diese Effekte vermitteln, so

gibt es bereits mehrere mögliche Erklärungsansätze, von denen die wichtigsten im Folgenden kurz beleuchtet werden sollen.

Aus Studien mit bildgebenden Verfahren und neurochirurgischen Interventionen ist bekannt, dass insbesondere der Hippocampus maßgeblich an der Enkodierung und Konsolidierung von verbalen und nonverbalen Informationen beteiligt ist (Frisk & Milner, 1990; Squire, 1992; Pigott & Milner, 1993). Daher ist von besonderem Interesse, dass unter anderem in dieser Hirnregion sowohl im Tiermodell als auch im menschlichen Gehirn Östrogenrezeptoren entdeckt wurden (Shughrue et al., 1998; Osterlund et al., 2000; Sherwin, 2003).

Über Östrogen ist bekannt, dass es verschiedene Effekte auf Wachstum, Struktur und Funktionalität hippocampaler Neuronen und Synapsen (McEwen et al., 1997; Woolley et al., 1997; Pozzo-Miller et al., 1999; Kelly & Levin, 2001) vermittelt.

Weitere Effekte des Östrogens werden über die Modulation unterschiedlicher Neurotransmittersysteme vermittelt. So steigert Östrogen über einen Eingriff in den Serotoninstoffwechsel die Freisetzung von Acetylcholin, welches wiederum eine entscheidende Rolle in verschiedenen Lern- und Gedächtnisprozessen spielt (Matsuda et al., 2002). Eine modulierende Wirkung von Östrogenen auf Neurotransmittersysteme konnte neben den cholinergen und serotonergen Systemen auch für den molekularen Katecholaminstoffwechsel und das GABA-System nachgewiesen werden (Sherwin, 2003).

Zudem konnte mit Hilfe bildgebender Verfahren unter Östrogeneinwirkung ein gesteigerter zerebraler Blutfluss, insbesondere in hippocampalen Hirnregionen, gemessen werden (Resnick et al., 1998; Maki & Resnick, 2000; Chui et al., 2008; Słopień et al., 2003).

Ob einer der genannten Mechanismen an der Enkodierung und Konsolidierung verbaler Gedächtnisinhalte beteiligt ist, konnte bisher nicht genau ermittelt werden und ist noch Gegenstand der aktuellen Forschung.

Sie könnten jedoch durchaus als Erklärungsansatz für die in dieser Studie beobachtete positive Korrelation zwischen Östrogenen und verbaler Lern- und Gedächtnisleistung dienen.

Unklar ist bisher, weshalb sich eine Korrelation zwischen Östradiol und verbaler Gedächtnisleistung nur in einem der Untertests zum verbalen Lernen zeigt. Möglicherweise ist ein Fehlen eines signifikanten Zusammenhangs auf eine

mangelnde Spezifität im Hinblick auf die Messung der verbalen Lern- und Gedächtnisleistung des jeweiligen Untertests zurückzuführen.

Zudem ergibt sich die Frage, weshalb sich eine so ausgeprägte Korrelation bei den AN-Patientinnen nicht auch in Defiziten der verbalen Gedächtnisleistung in der akuten Starvationsphase widerspiegelt. Es wäre anzunehmen, dass bei stark verminderter Östradiolkonzentration, wie sie sich im akut starvierten Zustand zeigt, AN-Patientinnen deutlich schlechtere Leistungen im Untertest zum verbalen Lernen aufweisen als gesunde Kontrollprobandinnen mit einer wesentlich höheren Östradiolkonzentration. Hier konnte jedoch kein signifikanter Unterschied beobachtet werden.

Darüber hinaus fällt auf, dass sich die positive Korrelation zwischen Östradiolkonzentration und verbaler Gedächtnisleistung nur nach Gewichtsrehabilitation beziehungsweise im Rahmen dieser ergibt, nicht aber in der akuten Starvationsphase. Dieser fehlende Zusammenhang könnte durch einen Bodeneffekt zu erklären zu sein, da die Östradiolkonzentrationen der Patientinnen in der akuten Starvationsphase so weit unterhalb der Normwerte liegen, dass sie sich einer Bestimmung durch übliche Labormethoden entziehen. Eine Assoziation zwischen Gedächtnisleistung und Östradiolkonzentration wird erst nach Gewichtszunahme manifest, da zu diesem Zeitpunkt die Östradiolkonzentrationen wieder ansteigen und eine weitergehende Differenzierung möglich machen. Allerdings muss auch darauf hingewiesen werden, dass nur ein geringer Teil der Patientinnen bei Entlassung menstruierte und die Serum-Östradiolkonzentrationen nicht altersadäquat waren.

4.5 Leptinrezeptor und komplexe Gedächtnisleistungen

In dieser Studie wurde erstmalig eine mögliche Korrelation der Konzentration von Leptin oder Leptinrezeptor mit Lern- und Gedächtnisleistungen adoleszenter AN-Patientinnen untersucht.

Die Hauptrolle des Adipozytenhormons Leptin liegt in der über hypothalamische Prozesse vermittelten Regulation der Nahrungsaufnahme und Steuerung des Energiehaushalts (Elmquist et al., 1999; Zhang et al., 2005).

Dadurch spielt es eine entscheidende Rolle bei der Anpassung des Körpers an Starvationsbedingungen. Die Plasmakonzentration des Leptins verhält sich proportional zum BMI des Körpers. Patientinnen mit einer AN zeigen im

Zustand akuter Starvation aufgrund der Reduktion an Körperfett daher deutlich verminderte Leptinspiegel (Hebebrand et al., 2007).

Neben weiteren peripheren Effekten wie der Beteiligung an Knochenbildung und Reproduktion, scheint auch die bei AN beobachtete starvationsinduzierte Hyperaktivität unter anderem auf die Hypoleptinämie zurückzuführen zu sein (Hebebrand et al., 2003; Holtkamp et al., 2003).

Im Blut wird Leptin mit hoher Affinität an den löslichen Leptinrezeptor (sOB-R) gebunden. Die physiologische Funktion dieses Rezeptors ist noch nicht ausreichend geklärt. Während der akuten Starvationsphase der AN finden sich ausgeprägt hohe Plasmakonzentrationen des sOB-R (Misra et al., 2004). Diese könnten ein Ausdruck der kompensatorischen Heraufregulation des Leptinrezeptors zur Suppression der Leptinwirkung sein (Kratzsch, 2002).

Verschiedene Studien deuten daraufhin, dass Leptin darüber hinaus an weiteren neuronalen Funktionen beteiligt sein könnte (Morrisson, 2009). In besonderem Maße wird eine Modulation hippocampaler Lern- und Gedächtnisprozesse diskutiert (Harvey et al., 2006).

Hinweise auf eine Beteiligung von Leptin und sOB-R an hippocampus-abhängigen Lern- und Gedächtnisprozessen ergeben sich insbesondere aus Studien am Tiermodell mit dysfunktionalen oder fehlenden sOB-R. So wiesen Li et al. (2002) bei Mäusen mit defektem Leptinrezeptor neben molekularen hippocampalen Veränderungen und einer beeinträchtigten Langzeitpotenzierung deutlich schlechtere Leistungen im „Morris water-maze test“ nach, der ein Maß für hippocampal-verankerte figural-räumliche Lern- und Gedächtnisprozesse darstellt. Darüber hinaus konnten Bouret et al. (2008) sowie Steppan & Swick (1999) eine strukturelle Fehlentwicklung bestimmter Hirnregionen bei fehlender Einwirkung von Leptin beobachten. Insbesondere eine verminderte synaptische Plastizität im Hippocampus bei Leptindefizienz wird in mehreren Untersuchungen beschrieben (Li et al., 2002; Moulton & Harvey, 2008). Ahima et al. (1999) wiesen nach, dass sich diese negativen zellulären Effekte nach Leptingabe wieder normalisieren. Farr et al. (2006) konnten im Tiermodell zudem auch neuropsychologische Effekte einer Leptingabe demonstrieren. Eine direkte Applikation von Leptin in den Hippocampus führte bei den Tieren zu einer Steigerung der Lern- und Gedächtnisleistung im Sinne einer deutlichen Verbesserung des figural-räumlichen Gedächtnisses.

Auch die bisher durchgeführten klinischen Studien mit erwachsenen Patienten, bei denen eine genetische Leptindefizienz vorliegt, zeigen nach Behandlung mit Leptin deutliche strukturelle (Matochik et al., 2005) und funktionelle (Baicy et al., 2007) Veränderungen im menschlichen Gehirn.

Darüber hinaus wurden im Rahmen einer Fallstudie bei einem fünf Jahre alten Jungen mit Leptindefizienz nach zweijähriger Leptingabe deutliche Verbesserungen in unterschiedlichen neurokognitiven Funktionsbereichen beobachtet (Paz-Filho et al., 2008).

Diese Studien unterstreichen die Hypothese eines Einflusses von Leptin und sOB-R auf hippocampale Lern- und Gedächtnisfunktionen. Unklar ist bisher, über welche genauen molekularen Mechanismen diese Effekte vermittelt werden. Die vielversprechendsten Ansätze werden im Folgenden kurz erläutert.

Leptin zirkuliert im Plasma in Konzentrationen proportional zum Körpergewicht, überwindet mit Hilfe des Leptinrezeptors die Blut-Hirn-Schranke und erreicht das Gehirn in nanomolaren Konzentrationen über den Liquor cerebrospinalis (Caro et al., 1996). Die Tatsache, dass Leptin und Leptin-mRNA darüber hinaus auch innerhalb spezifischer Neuronen, speziell des Hippocampus, gefunden wurde, lässt vermuten, dass Leptin im Gehirn auch lokal freigesetzt wird (Ur et al., 2002). Zusätzlich wurde nachgewiesen, dass eine Semistarvation den Leptintransport in das Gehirn vermindert und der sOB-R die Permeation von Leptin über die Blut-Hirn-Schranke durch eine reduzierte Bindungs- und Endozytoseaktivität inhibiert (Kastin & Akerstrom, 2000; Tu et al., 2008).

Weitere mögliche molekulare Mechanismen der Wirkung von Leptin und sOB-R sind Gegenstand der aktuellen Forschung.

Auch die vorliegende Studie gibt Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen sOB-R und hippocampus-abhängigen Lern- und Gedächtnisleistungen.

So wurde unter anderem eine negative Korrelation der sOB-R-Konzentration mit der Leistung im dritten Untertest des LGT-3 beobachtet. Das heißt, je höher die Konzentration des sOB-R in der akuten Starvationsphase war, desto schlechter schnitten die Patientinnen im dritten Untertest des LGT-3 ab. Gleichzeitig wiesen die AN-Patientinnen in diesem Untertest in der akuten Starvationsphase, charakterisiert durch hohe Plasmaspiegel des sOB-Rs, im

Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen signifikant schlechtere Leistungen auf.

Der dritte Untertest des LGT-3 ist eine Aufgabe, in der verschiedene figural dargebotene Alltagsgegenstände erlernt werden und anschließend in der Testphase als Wort frei niedergeschrieben werden sollen. Während Lerninhalte anderer Untertests teilweise durch Rekognition geprüft werden, müssen die Lerninhalte hier zudem frei reproduziert werden. Laut Bäumler (1974) prüft dieser Untertest sowohl figurale als auch verbale Lern- und Gedächtnisfunktionen und stellt damit einen Test zur Messung komplexerer Lernleistungen dar.

Damit unterstützen auch die Ergebnisse der vorliegenden Korrelation die Hinweise auf einen Einfluss des sOB-R auf hippocampal vermittelte Lern- und Gedächtnisleistungen.

Aufgrund der noch weitestgehend unklaren physiologischen Funktionen von Leptin und dem sOB-R ist es schwierig, einen Erklärungsansatz dafür zu finden, dass sich eine signifikante Korrelation zwar für den sOB-R zeigt, nicht aber für das freie Leptin.

Da möglicherweise für einige Patientinnen bereits geringe Einschränkungen in Lern- und Gedächtnisprozessen sowie Aufmerksamkeitsfunktionen ausgeprägte Effekte auf komplexe Aufgaben des sozialen Alltags haben können (Fowler et al., 2006), ist es von großer Bedeutung, weitere Studien zur Wirkung von Leptin und sOB-R auf neuropsychologische Funktionen bei AN durchzuführen.

4.6 Limitierende Faktoren der Studie

Bei kritischer Überprüfung der Studie sind verschiedene limitierende Faktoren in Betracht zu ziehen.

Zunächst einmal ist insbesondere bei Durchführung der Aufmerksamkeits-testung ein Lerneffekt nicht auszuschließen, da für beide Testzeitpunkte nur eine Testform zur Verfügung stand. Um einen solchen Effekt ausschließen zu können, ist eine Retestung der Kontrollgruppe im gleichen Zeitabstand nötig und aktuell in Planung.

Zu beachten ist auch, dass während der Studie jeweils die aktuellste Version der ANT zur Anwendung kam, so dass die Patientinnen überwiegend mit der ANT 2.1. getestet wurden, die Kontrollprobandinnen mit der ANT 3.1. Laut

Hersteller soll es zwischen beiden Versionen jedoch keine Unterschiede im Hinblick auf Reaktionszeit oder Fehler geben (De Sonneville, 1999, 2001).

Darüber hinaus könnte eine möglicherweise unterschiedliche Motivationslage der beiden Studiengruppen die Ergebnisse beeinflusst haben. Die für AN prädisponierende Charakterstruktur ist unter anderem durch eine enorme Leistungsorientierung der Patientinnen gekennzeichnet. Während es für die Kontrollprobandinnen keinen zusätzlichen Anreiz zu einer besonders erfolgreichen Absolvierung der verwendeten Tests gab, könnte ein subjektiv empfundener Leistungsdruck bei den AN-Patientinnen, insbesondere vor Entlassung, zu einem motivationsbedingt besseren Ergebnis in dieser Gruppe führen.

Zu berücksichtigen ist außerdem, dass bei den verwendeten Testverfahren zwar stets Referenzbereiche angegeben werden, diese jedoch teilweise auf Testungen an einem nur sehr kleinen Probandenkollektiv beruhen. Dies fällt besonders bei der ANT auf, in der die Referenzwerte der entsprechenden Altersgruppe aus einem Kollektiv mit weniger als 60 Kontrollprobandinnen resultieren. Vor diesem Hintergrund lässt sich nicht genau eruieren, wie die Testdaten sowohl der AN-Patientinnen als auch der Kontrollprobandinnen in der vorliegenden Untersuchung zu interpretieren sind.

Zudem wäre eine weitere Bestimmung neuroendokriner Parameter und neuropsychologischer Funktionen nach einer längeren Konsolidierungsphase wünschenswert, insbesondere vor dem Hintergrund, dass ein Teil der Patientinnen zum zweiten Testzeitpunkt noch eine unzureichende Gewichtszunahme mit mangelnder Normalisierung endokriner Funktionen aufwies.

Wie bereits bei der Diskussion anderer Studien bemerkt, so muss auch hier beachtet werden, dass ein Teil der Patientinnen bei Entlassung auf eine psychopharmakologische Dauermedikation eingestellt war. Zumindest bei Einnahme von Neuroleptika (Olanzapin) hätte dies zu einer Verschlechterung der kognitiven Leistungen führen müssen. Das Gegenteil war jedoch der Fall.

Ein Ausschluss der Patientinnen bei Vorliegen typischer Komorbiditäten wie beispielsweise einer depressiven Episode zum Aufnahmezeitpunkt erfolgte nicht. Die statistische Analyse ergab keinen Hinweis auf eine Korrelation der neuropsychologischen Testergebnisse mit den psychopathologischen

Auffälligkeiten. Dennoch bleibt eine detailliertere Untersuchung mit der Zuordnung zu Subgruppen der jeweiligen Komorbiditäten wünschenswert.

Im Rahmen der statistischen Analyse ist außerdem zu beachten, dass aufgrund des explorativen Charakters der Studie auf die Bonferroni-Adjustierung verzichtet wurde, so dass die hohe Anzahl signifikanter Ergebnisse kritisch beurteilt werden muss. In weiterführenden Studien zu dieser Thematik sollten auf Basis der vorliegenden Ergebnisse gezielt spezifische Befunde überprüft werden.

4.7 Schlussfolgerung und Ausblick

Dies ist die erste Studie, die neuropsychologische Veränderungen bei jugendlichen AN-Patientinnen im akuten Starvationszustand und nach Gewichtsrehabilitation untersucht sowie Zusammenhänge zu neuroendokrino-logischen Veränderungen analysiert hat.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass in der vorliegenden Studie bei AN-Patientinnen während der akuten Starvationsphase keine Defizite im Bereich der Daueraufmerksamkeit oder exekutiven Funktionen beobachtet wurden. Es ist möglich, dass sich Defizite in diesem Bereich erst bei längerer Krankheitsdauer und chronischem Verlauf manifestieren.

Einschränkungen zeigten sich während der Starvation dagegen bei komplexen Lern- und Gedächtnisaufgaben.

Während der Gewichtsrehabilitation wurden Verbesserungen in diesem Bereich sowie bei verschiedenen Aspekten der Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen beobachtet.

Im Rahmen der Beurteilung neuroendokrino-logischer Einflüsse auf neuro-kognitive Funktionen zeigt sich zudem eine deutlich positive Korrelation der Östradiolkonzentration mit der verbalen Lernleistung der Probandinnen.

Der sOB-R wurde als wichtigster neurobiologischer Parameter für komplexe Lern- und Gedächtnisleistungen sowohl im Akutzustand als auch nach Gewichtsrehabilitation identifiziert.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist dies die erste Studie, die mögliche Zusammenhänge neuroendokriner Faktoren mit neuropsychologischen Funktionen bei adolescenten AN-Patientinnen untersucht hat. Eine detailliertere Kenntnis neurokognitiver Veränderungen bei AN könnte längerfristig dazu beitragen, das Verständnis für Pathogenese und Aufrechterhaltung der Essstörung zu erleichtern und helfen, effektivere kognitiv-verhaltenstherapeutische Interventionen zur Behandlung und Rückfallprophylaxe zu entwickeln.

Um die komplexen Zusammenhänge zwischen neuroendokrinen und neurokognitiven Veränderungen im Verlauf der AN bei jugendlichen Patientinnen weiter aufzuklären, sind longitudinale Studien erforderlich, die neuropsychologische Parameter und biologische Marker nicht nur im Akutstadium der Starvation, sondern auch nach erfolgreicher Gewichtsrehabilitation und im Langzeitverlauf untersuchen. Am vielversprechendsten erscheinen nach Ergebnissen dieser Studie dabei die Hormone Östradiol und Leptin sowie der sOB-R. Dabei sind gezielt spezifische Hypothesen zu überprüfen.

Die AN ist durch viele Rückfälle und einen prolongierten Verlauf gekennzeichnet, die insgesamt zu einer Beeinträchtigung der psychosozialen Entwicklung der adolescenten Patientinnen führen. Daher ist es von großer medizinischer Bedeutung, inwieweit neuroendokrine Parameter im Verlauf der Gewichtsrehabilitation einen prognostischen Indikator für Remission und Rückfall darstellen können oder möglicherweise sogar therapeutisch Verwendung finden könnten.

5 Zusammenfassung

Gegenstand der aktuellen Studie ist die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs neuroendokriner Parameter und neuropsychologischer Funktionen bei adolescenten Patientinnen mit Anorexia nervosa vor und nach Gewichtsrehabilitation. Studien bei essgestörten Patientinnen im Erwachsenenalter liefern Hinweise auf Einschränkungen im Bereich exekutiver Funktionen, der Daueraufmerksamkeit und der kognitiven Flexibilität sowie bestimmter Lern- und Gedächtnisleistungen.

30 Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren, die die Kriterien für eine Anorexia nervosa erfüllten, sowie 27 normalgewichtige, gesunde Mädchen dieser Altersklasse wurden in die Studie einbezogen. Dabei unterschieden sich beide Gruppen nicht in Bezug auf ihre intellektuelle Leistungsfähigkeit. Anorexie-Patientinnen wurden in der akuten Starvationsphase sowie nach Gewichtsrehabilitation untersucht. Neben einer Blutentnahme zur Bestimmung verschiedenster neuroendokriner Parameter fand außerdem eine neuropsychologische Testung statt.

Während der akuten Starvationsphase wurden keine Defizite im Bereich der Daueraufmerksamkeit oder der kognitiven Flexibilität beobachtet. Möglicherweise manifestieren sich Defizite in diesem Bereich erst nach längerer Krankheitsdauer. Signifikante Einschränkungen ergaben sich bei komplexen Lern- und Gedächtnisaufgaben. Nach Gewichtsrehabilitation wurden Verbesserungen in verschiedenen Teilbereichen beobachtet.

Im Rahmen der Beurteilung neuroendokriner Einflüsse auf neuropsychologische Funktionen zeigt sich eine deutlich positive Korrelation der Östradiolkonzentration mit der verbalen Lernleistung der Probandinnen. Der lösliche Leptinrezeptor wurde als wichtiger neurobiologischer Parameter für komplexe Lern- und Gedächtnisleistungen sowohl im Akutzustand als auch nach Gewichtsrehabilitation identifiziert. Erklärungsansätze sind ein Einfluss des Leptins auf hippocampale Hirnstrukturen als wichtige Region für komplexe Lern- und Gedächtnisfunktionen. Die Ergebnisse unterstützen die Annahme eines Zusammenhangs von neuroendokrinen Parametern und neuropsychologischen Funktionen bei Anorexia nervosa und liefern vielversprechende Hinweise für weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet.

Ahima RS, Bjorbaek C, Osei S, Flier JS: Regulation of neuronal and glial proteins by leptin: implications for brain development. *Endocrinology* (1999), 140(6): 2755-2762

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994) Washington, DC: American Psychiatric Press.

Baicy K, London ED, Monterosso J, Wong M-L, Delibasil T, Sharma A, Licinio J: Leptin replacement alters brain response to food cues in genetically leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci* (2007), 104(46):18276-9

Bäumler G: Lern- und Gedächtnistest LGT-3 (1974) Göttingen: Hogrefe Verlag

Bouret SG, Gorski JN, Patterson CM, Chen S, Levin BE, Simerly RB: Hypothalamic neural projections are permanently disrupted in diet-induced obese rats. *Cell Metab.* (2008), 7(2): 179-185

Bradley SJ, Taylor MJ, Rovet JF, Goldberg E, Hood J, Wachsmuth R, Azcue MP, Pencharz PB: Assessment of brain function in adolescent anorexia nervosa before and after weight gain. *J Clin Exp Neuropsychol.* (1997), 19(1): 20-33.

Brunnekreef J, De Sonnevile LM, Althaus M, Minderaa RB, Oldehinkel AJ, Verhulst FC, Ormel J.: Information processing profiles of internalizing and externalizing behavior problems: evidence from a population-based sample of preadolescents. *J Child Psychol Psychiatry* (2007), 48(2):185-193

Bühren K, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K: Neuropsychological performance in anorexia and bulimia nervosa. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* (2008), 36(6): 377-386

Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV: Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* (1996), 348(9021): 159-161

Chui HT, Christensen BK, Zipursky RB, Richards BA, Hanratty MK, Kabani NJ, Mikulis DJ, Katzman DK: Cognitive function and brain structure in females with a history of adolescent-onset anorexia nervosa. *Pediatrics* (2008), 122(2): e426-437

De Sonnevile LMJ: Amsterdam Neuropsychological Task: A computer-aided assessment program. In Den Brinker BPLM, Beek PJ, Brand AN, Maarse SJ, Mulder LJM. *Cognitive ergonomics, clinical assessment and computer-assisted learning: Computers in psychology* (1999) Lisse, The Netherlands: Swets & Zeitlinger, 204-217

De Sonnevile LMJ: ANT 2.1 - Amsterdam Neuropsychological Tasks, Manual. (2001) Amstelveen: Sonar

- Dobson KS, Dozois DJ: Attentional biases in eating disorders: a meta-analytic review of Stroop performance. *Clin Psychol Rev.* (2004), 23(8): 1001-1022
- Döpfner M: Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS). In Hoyer J & Margraf J (Hrsg.). *Angstdiagnostik - Grundlagen und Testverfahren* (2003) Berlin: Springer, 525 - 527
- Duchesne M, Mattos P, Fontenelle LF, Veiga H, Rizo L, Appolinario JC: Neuropsychology of eating disorders: a systematic review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr.* (2004), 26(2):107-17
- Duff SJ, Hampson E: A beneficial effect of estrogen on working memory in postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Horm Behav.* (2000), 38(4): 262-276
- Elmquist JK, Elias CF, Saper CB: From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron* (1999), 22(2): 221-232
- Essau CA, Muris P, Ederer EM: Reliability and validity of the Spence Children's Anxiety Scale and the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders in German children. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* (2002), 33(1): 1-18
- Exner C, Hebebrand J, Remschmidt H, Wewetzer C, Ziegler A, Herpertz S, Schweiger U, Blum WF, Preibisch G, Heldmaier G, Klingenspor M: Leptin suppresses semi-starvation induced hyperactivity in rats: implications for anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* (2000), 5: 476-81
- Farr SA, Banks WA, Morley JE: Effects of leptin on memory processing. *Peptides* (2006), 27(6): 1420-1425
- Fassino S, Pieró A, Daga GA, Leombruni P, Mortara P, Rovera GG: Attentional biases and frontal functioning in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* (2002), 31(3): 274-283
- Fichter M & Quadflieg N: Das Strukturierte Interview für Anorektische und Bulimische Ess-Störungen nach DSM-IV und ICD-10 zur Expertenbeurteilung (SIAB-EX) und dazugehöriger Fragebogen zur Selbsteinschätzung (SIAB-S). *Verhaltenstherapie* (2001), 11: 314 - 325.
- Franke GH: SCL-90-R Die Symptomcheckliste von Derogatis. 2. Auflage (2002) Göttingen: Beltz Test GmbH
- Fowler L, Blackwell A, Jaffa A, Palmer R, Robbins TW, Sahakian BJ, Dowson JH: Profile of neurocognitive impairments associated with female in-patients with anorexia nervosa. *Psychol Med.* (2006), 36(4): 517-527
- Fox CF: Neuropsychological correlations of anorexia nervosa. *Int J Psychiatry Med.* (1981), 11(3): 285-290
- Frisk V, Milner B: The role of the left hippocampal region in the acquisition and retention of story content. *Neuropsychologia* (1999), 28(4): 349-359

- Galderisi S, Mucci A, Monteleone P, Sorrentino D, Piegari G, Maj M: Neurocognitive functioning in subjects with eating disorders: the influence of neuroactive steroids. *Biol Psychiatry* (2002), 53(10): 921-927
- Gould E, Woolley CS, Frankfurt M, McEwen BS: Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. *J Neurosci.* (1999), 10(4): 1286-1291
- Green MW, Jones AD, Smith ID, Cobain MR, Williams JM, Healy H, Cowen PJ, Powell J, Durlach PJ: Impairments in working memory associated with naturalistic dieting in women: no relationship between task performance and urinary 5-HIAA levels. *Appetite* (2003), 40(2): 145-153
- Green MW, Elliman NA, Wakeling A, Rogers PJ: Cognitive functioning, weight change and therapy in anorexia nervosa. *J Psychiatr Res.* (1996), 30(5): 401-410
- Green MW, Rogers PJ, Elliman NA, Gatenby SJ: Impairment of cognitive performance associated with dieting and high levels of dietary restraint. *Physiol Behav.* (1994), 55(3): 447-452
- Günther T, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K: Reliability of attention and verbal memory tests with normal children and adolescents--clinical implications. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* (2005), 33(3): 169-179
- Hampson E, Kimura D: Reciprocal effects of hormonal fluctuations on human motor and perceptual-spatial skills. *Behav Neurosci.* (1988), 102(3): 456-459
- Hamsher K de S, Halmi KA, Benton AL: Prediction of outcome in anorexia nervosa from neuropsychological status. *Psychiatry Res.* (1981), 4(1): 79-88
- Harvey J: Leptin regulation of neuronal excitability and cognitive function. *Curr Opin Pharmacol.* (2007), 7(6): 643-647
- Harvey J, Solovyova N, Irving A: Leptin and its role in hippocampal synaptic plasticity. *Prog Lipid Res.* (2006), 45(5): 369-378
- Hautzinger M, Kühner C, Keller F: BDI-II Beck-Depressions-Inventar. 2. Auflage (2006) Pearson Assessment & Information GmbH
- Hebebrand J, Muller TD, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B: The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications. *Mol Psychiatry* (2007), 12(1): 23-35
- Hebebrand J, Exner C, Hebebrand K, Holtkamp C, Casper RC, Remschmidt H, Herpertz-Dahlmann B, Klingenspor M: Hyperactivity in patients with anorexia nervosa and in semistarved rats: evidence for a pivotal role of hypoleptinemia. *Physiol Behav.* (2003), 79(1): 25-37
- Herpertz-Dahlmann B, Hebebrand J: Ess-Störungen. In: Herpertz-Dahlmann B, Resch F, Schulte-Markwort M, Warnke A (Hrsg.) *Entwicklungspsychiatrie. Biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen* (2007) Schattauer, Stuttgart New York, S. 626-644

Hoek HW, van Hoeken D: Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *Int J Eat Disorders* (2003), 34(4): 383-96

Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F: Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. (2002), (3): CD003122

Holliday J, Tchanturia K, Landau S, Collier D, Treasure J: Is impaired set-shifting an endophenotype of anorexia nervosa? *Am J Psychiatry* (2005), 162(12): 2269-2275

Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B, Hebebrand K, Mika C, Kratzsch J, Hebebrand J: Physical activity and restlessness correlate with leptin levels in patients with adolescent anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* (2006), 60(3): 311-3

Holtkamp K, Hebebrand J, Mika C, Heer M, Heussen N, Herpertz-Dahlmann B: High serum leptin levels subsequent to weight gain predict renewed weight loss in patients with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* (2004), 29(6): 791-797

Holtkamp K, Hebebrand J, Mika C, Grzella I, Heer M, Heussen N, Herpertz-Dahlmann B: The effect of therapeutically induced weight gain on plasma leptin levels in patients with anorexia nervosa. *J Psychiatr Res.* (2003a), 37(2): 165-9

Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B, Mika C, Heer M, Heussen N, Fichter M, Herpertz S, Senf W, Blum WF, Schweiger U, Warnke A, Ballauff A, Remschmidt H, Hebebrand J: Elevated physical activity and low leptin levels co-occur in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* (2003b), 88(11): 5169-5174

Islam F, Sparkes C, Roodenrys S, Astheimer L: Short-term changes in endogenous estrogen levels and consumption of soy isoflavones affect working and verbal memory in young adult females. *Nutr Neurosci.* (2008), 11(6): 251-262

Johansson L, Ghaderi A, Andersson G: Stroop interference for food- and body-related words: a meta-analysis. *Eat Behav.* (2005), 6(3): 271-281

Jones BP, Duncan CC, Brouwers P, Mirsky AF: Cognition in eating disorders. *J Clin Exp Neuropsychol.* (1991), 13(5): 711-728

Kastin AJ, Akerstrom V: Fasting, but not adrenalectomy, reduces transport of leptin into the brain. *Peptides* (2000), 21(5): 679-682

Kelly MJ, Levin ER: Rapid actions of plasma membrane estrogen receptors. *Trends Endocrinol Metab.* (2001), 12(4): 152-156

Kemps E, Tiggemann M: Working memory performance and preoccupying thoughts in female dieters: evidence for a selective central executive impairment. *Br J Clin Psychol.* (2005), 44(Pt 3): 357-366

- Kerem NC, Katzman DK: Brain structure and function in adolescents with anorexia nervosa. *Adolesc Med.* (2003), 14(1): 109-118
- Kingston K, Szmukler G, Andrewes D, Tress B, Desmond P: Neuropsychological and structural brain changes in anorexia nervosa before and after refeeding. *Psychol Med.* (1996), 26(1): 15-28
- Konrad K, Fink GR: Entwicklung von Wahrnehmungs- und Aufmerksamkeitsprozessen. In: Herpertz-Dahlmann B, Resch F, Schulte-Markwort M, Warnke A (Hrsg.) *Entwicklungspsychiatrie Biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen* (2007) Schattauer, Stuttgart New York, S. 168
- Konrad K, Gunther T, Hanisch C, Herpertz-Dahlmann B: Differential effects of methylphenidate on attentional functions in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* (2004), 43(2): 191-198
- Kratzsch J, Lammert A, Bottner A, Seidel B, Mueller G, Thiery J, Hebebrand J, Kiess W: Circulating soluble leptin receptor and free leptin index during childhood, puberty, and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* (2002), 87(10): 4587-4594
- Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Geller F, Ziegler A, Geiß HC, Hesse V, v. Hippel, Jaeger U, Johnsen D, Kiess W, Korte W, Kunze D, Menner K, Müller M, Niemann-Pilatus A, Remer Th, Schaefer F, Wittchen HU, Zabransky S, Zellner K, Hebebrand J: Perzentile für den Body Mass Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd.* (2001), 149:807-818
- Kugaya A, Epperson CN, Zoghbi S, van Dyck CH, Hou Y, Fujita M, Staley JK, Garg PK, Seibyl JP, Innis RB: Increase in prefrontal cortex serotonin 2A receptors following estrogen treatment in postmenopausal women. *Am J of Psychiatry* (2003), 160(8): 1522-1524
- Kurt M, Bekçi B, Karakaş S: Hormone replacement therapy and cognitive function in postmenopausal women. *Maturitas* (2006), 53(1): 39-48
- Laessle RG, Fischer M, Fichter MM, Pirke KM, Krieg JC: Cortisol levels and vigilance in eating disorder patients. *Psychoneuroendocrinology* (1992), 17(5): 475-484
- Laessle RG, Krieg JC, Fichter MM, Pirke KM: Cerebral atrophy and vigilance performance in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Neuropsychobiology* (1989), 21(4): 187-191
- Laimer M, Ebenbichler CF, Kaser S, Sandhofer A, Weiss H, Nehoda H, Aigner F, Patsch JR: Weight loss increases soluble leptin receptor levels and the soluble receptor bound fraction of leptin. *Obes Res.* (2002), 10(7): 597-601
- Lauer CJ, Gorzewski B, Gerlinghoff M, Backmund H, Zihl J: Neuropsychological assessments before and after treatment in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Psychiatr Res.* (1999), 33(2): 129-138

Li XL, Aou S, Oomura Y, Hori N, Fukunaga K, Hori T: Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. *Neuroscience* (2002), 113(3): 607-615

Luine VN, Khylchevskaya RI, McEwen BS: Effect of gonadal steroids on activities of monoamine oxidase and choline acetylase in rat brain. *Brain Res.* (1975), 86(2): 293-306

Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, et al.: Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med.* (1995), 1(11): 1155-1161

Maki PM, Sundermann E: Hormone therapy and cognitive function. *Hum Reprod Update* (2009), 15(6): 667-81

Maki PM, Resnick SM: Longitudinal effects of estrogen replacement therapy on PET cerebral blood flow and cognition. *Neurobiol Aging* (2002), 21(2): 373-383

Mathias JL, Kent PS: Neuropsychological consequences of extreme weight loss and dietary restriction in patients with anorexia nervosa. *J Clin Exp Neuropsychol.* (1998), 20(4): 548-564

Matochik JA, London E, Yildiz BO, Ozata M, Caglayan S, DePaoli AM, Wong M-L, Licinio J: Effect of leptin replacement on brain structure in genetically leptin-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* (2005), 90: 2851-2854

Matsuda Y, Hirano H, Watanabe Y: Effects of estrogen on acetylcholine release in frontal cortex of female rats: involvement of serotonergic neuronal systems. *Brain Res.* (2002), 937(1-2): 58-65

McEwen BS, Alves SE, Bulloch K, Weiland NG: Ovarian steroids and the brain: implications for cognition and aging. *Neurology* (1997), 48(5 Suppl 7): S8-15.

Misra M, Miller KK, Almazan C, Ramaswamy K, Aggarwal A, Herzog DB, Neubauer G, Breu J, Klibanski A: Hormonal and body composition predictors of soluble leptin receptor, leptin, and free leptin index in adolescent girls with anorexia nervosa and controls and relation to insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* (2004), 89(7): 3486-3495

Morrison CD: Leptin signalling in brain: a link between nutrition and cognition? *Biochim Biophys Acta* (2009), 1792(5): 401-408

Moser DJ, Benjamin ML, Bayless JD, McDowell BD, Paulsen JS, Bowers WA, Arndt S, Andersen AE: Neuropsychological functioning pretreatment and posttreatment in an inpatient eating disorders program. *Int J Eat Disord.* (2003), 33(1): 64-70

Moult PR, Harvey J: Hormonal regulation of hippocampal dendritic morphology and synaptic plasticity. *Cell Adh Migr.* (2008), 2(4): 269-275

Müller TD, Föcker M, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B, Hebebrand J: Leptin-mediated neuroendocrine alterations in anorexia nervosa: somatic and behavioral implications. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* (2009), 18(1): 117-129

Osterlund MK, Gustafsson JA, Keller E, Hurd YL: Estrogen receptor beta (ERbeta) messenger ribonucleic acid (mRNA) expression within the human forebrain: distinct distribution pattern to ERalpha mRNA. *J Clin Endocrinol Metab.* (2000), 85(10): 3840-3846

Paz-Filho GJ, Babikian T, Asarnow R, Esposito K, Erol HK, Wong M-L, Licinio J: Leptin replacement improves cognitive development. *PLoS One* (2008), 3(8): e3098

Petermann F, Petermann U: HAWIK-IV Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder. 4. Auflage (2007) Göttingen: Hogrefe Verlag

Phillips SM, Sherwin BB: Variations in memory function and sex steroid hormones across the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology* (1992), 17(5): 497-506

Pigott S, Milner B: Memory for different aspects of complex visual scenes after unilateral temporal- or frontal-lobe resection. *Neuropsychologia* (1993), 31(1): 1-15

Portin R, Polo-Kantola P, Polo O, Koskinen T, Revonsuo A, Irjala K, Erkkola R: Serum estrogen level, attention, memory and other cognitive functions in middle-aged women. *Climacteric* (1999), 2(2): 115-123

Posner MI, Petersen SE: The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci.* (1990), 13: 25-42

Pozzo-Miller LD, Inoue T, Murphy DD: Estradiol increases spine density and NMDA-dependent Ca²⁺ transients in spines of CA1 pyramidal neurons from hippocampal slices. *J Neurophysiol.* (1999), 81(3): 1404-1411

Rathner G, Waldherr K: Eating Disorder Inventory-2: Eine deutschsprachige Validierung mit Normen für weibliche und männliche Jugendliche. *Z Klein Psychol Psychiat Psychother.* (1997), 45: 157-82

Repos G, Baddeley A: The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience* (2006), 139(1): 5-21

Resnick SM, Maki PM, Golski S, Kraut MA, Zonderman AB: Effects of estrogen replacement therapy on PET cerebral blood flow and neuropsychological performance. *Horm Behav.* (1998), 34(2): 171-182

Roberts ME, Tchanturia K, Stahl D, Southgate L, Treasure J: A systematic review and meta-analysis of set-shifting ability in eating disorders. *Psychol Med.* (2007), 37(8): 1075-1084

- Saletu B, Anderer P, Gruber D, Metka M, Huber J, Saletu-Zyhlarz GM: Hormone replacement therapy and vigilance: double-blind, placebo-controlled EEG-mapping studies with an estrogen-progestogen combination (Climodien, Lafamme) versus estrogen alone in menopausal syndrome patients. *Maturitas* (2002), 43(3): 165-181
- Schneider W: Gedächtnisentwicklung. In: Herpertz-Dahlmann B, Resch F, Schulte-Markwort M, Warnke A (Hrsg.) *Entwicklungspsychiatrie Biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen* (2007) Schattauer, Stuttgart New York, S. 175-176
- Sherwin BB: The clinical relevance of the relationship between estrogen and cognition in women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* (2007), 106(1-5): 151-6
- Sherwin BB: Estrogen and cognitive functioning in women. *Endocr Rev.* (2003), 24(2): 133-151.
- Sherwin BB: Estrogenic effects on memory in women. *Ann N Y Acad Sci.* (1994), 743: 213-230
- Shughrue PJ, Lane MV, Scrimo PJ, Merchenthaler I.: Comparative distribution of estrogen receptor-alpha (ER-alpha) and beta (ER-beta) mRNA in the rat pituitary, gonad, and reproductive tract. *Steroids* (1998), 63(10): 498-504
- Słopień R, Junik R, Meczekalski B, Halercz-Nowakowska B, Maciejewska M, Warenik-Szymankiewicz A, Sowiński J: Influence of hormonal replacement therapy on the regional cerebral blood flow in postmenopausal women. *Maturitas* (2003), 46(4): 255-262
- Smith YR, Giordani B, Lajiness-O'Neill R, Zubieta JK: Long-term estrogen replacement is associated with improved nonverbal memory and attentional measures in postmenopausal women. *Fertil Steril.* (2001), 76(6): 1101-1107
- Squire LR: Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev.* (1992), 99(2): 195-231
- Steinglass JE, Walsh BT, Stern Y: Set shifting deficit in anorexia nervosa. *J Int Neuropsychol Soc.* (2006), 12(3): 431-435
- Steppan CM, Swick AG: A role for leptin in brain development. *Biochem Biophys Res Commun.* (1999), 256(3): 600-602
- Szmukler GI, Andrewes D, Kingston K, Chen L, Stargatt R, Stanley R: Neuropsychological impairment in anorexia nervosa: before and after refeeding. *J Clin Exp Neuropsychol.* (1992), 14(2): 347-352
- Tchanturia K, Campbell IC, Morris R, Treasure J: Neuropsychological studies in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* (2005), 37 Suppl: S72-6
- Tchanturia K, Anderluh MB, Morris RG, Rabe-Hesketh S, Collier DA, Sanchez P, Treasure JL: Cognitive flexibility in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Int Neuropsychol Soc.* (2004a), 10(4): 513-20

Tchanturia K, Morris RG, Anderluh MB, Collier DA, Nikolaou V, Treasure J: Set shifting in anorexia nervosa: an examination before and after weight gain, in full recovery and relationship to childhood and adult OCPD traits. *J Psychiatr Res.* (2004b), 38(5): 545-552

Tchanturia K, Morris RG, Surguladze S, Treasure J: An examination of perceptual and cognitive set shifting tasks in acute anorexia nervosa and following recovery. *Eat Weight Disord.* (2002), 7(4): 312-315

Tchanturia K, Serpell L, Troop N, Treasure J: Perceptual illusions in eating disorders: rigid and fluctuating styles. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* (2001), 32(3): 107-15

Tewes U, Rossmann P, Schallberger U, Wechsler D: HAWIK-III Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder. 3. Auflage (2000) Bern: Huber

Tu H, Kastin AJ, Hsueh H, Pan W: Soluble receptor inhibits leptin transport. *J Cell Physiol.* (2008), 214(2): 301-305

Unnewehr S, Scheider S, Magraf J: Kinder DIPS - Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter (1995) Springer, Heidelberg

Ur E, Wilkinson DA, Morash BA, Wilkinson M: Leptin immunoreactivity is localized to neurons in rat brain. *Neuroendocrinology* (2002), 75(4): 264-272

Von Aster M, Neubauer A, Horn R: Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene. (2006) Frankfurt: Harcourt Test Services

Weiß RH, Weiß B: CFT-20-R Grundintelligenztest Skala 2 - Revidierte Fassung. (2006) Göttingen: Hogrefe Verlag

Witt ED, Ryan C, Hsu LK: Learning deficits in adolescents with anorexia nervosa. *J Nerv Ment Dis.* (1985), 173(3): 182-184

Wolf OT, Kudielka BM, Hellhammer DH, Törber S, McEwen BS, Kirschbaum C: Two weeks of transdermal estradiol treatment in postmenopausal elderly women and its effect on memory and mood: verbal memory changes are associated with the treatment induced estradiol levels. *Psychoneuroendocrinology* (1999), 24(7): 727-741

Woolley CS, Weiland NG, McEwen BS, Schwartzkroin PA: Estradiol increases the sensitivity of hippocampal CA1 pyramidal cells to NMDA receptor-mediated synaptic input: correlation with dendritic spine density. *J Neurosci.* (1997), 17(5): 1848-1859

World Health Organization: Tenth Revision of the International Classification of Diseases (ICD-10). Chapter V (F): Mental and Behavioural Disorders (1991) Geneva: World Health Organization.

Yannakoulia M, Yiannakouris N, Blüher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS: Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab.* (2003), 88(4): 1730-1736

Zhang F, Chen Y, Heiman M, Dimarchi R: Leptin: structure, function and biology. *Vitam Horm.* (2005), 71: 345-372

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* (1994), 372(6505): 425-432

Zimbardo PG, Gerrig RJ: *Psychologie*. 16. Auflage (2004) Pearson Studium

Eigene Publikationen

Bühren K, Konrad K, Schäfer K, Kratzsch J, Kahraman-Lanzerath B, Lente C, Herpertz-Dahlmann B: Association between neuroendocrinological parameters and learning and memory functions in adolescent anorexia nervosa before and after weight recovery. Journal of Neural Transmission, in press.

Danksagung

Es gibt viele Menschen, die mich auf dem Weg meiner Doktorarbeit auf ganz unterschiedliche Art und Weise unterstützt haben - allen an dieser Stelle ein großes Dankeschön.

Speziell möchte ich mich bei Frau Prof. Herpertz-Dahlmann für die Überlassung des Themas und die ausführliche, konstruktive Kritik dieser Arbeit bedanken. Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Katharina Bühren für die hervorragende Betreuung während der gesamten Zeit, in der sie mir immer engagiert und unkompliziert mit Rat und Tat zur Seite stand.

Zudem bedanke ich mich herzlich bei Frau Astrid Pütz-Ebert und Frau Dipl.-Psych. Berrak Kahraman-Lanzerath für die ausgezeichnete Zusammenarbeit während der neuropsychologischen Testungen, sowie bei Frau Christina Lente und Frau Elfriede Christel Arweiler vom Institut für Medizinische Statistik für ihre fachliche Beratung.

Ein großer Dank geht an alle Mädchen, die sich bereit erklärt haben, mich mit ihrer Teilnahme an der Studie zu unterstützen und damit diese Arbeit erst möglich gemacht haben.

Durch nichts jedoch zu ersetzen sind die motivierenden Worte, das Verständnis und die Unterstützung, die ich von meiner Familie und besonders von meinem Freund Jan Cremer weit über diese Promotion hinaus erfahren habe.

Erklärung § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie des Universitätsklinikums Aachen hinterlegt sind.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vorname:	Schäfer, Kerstin
Geburtsort, -datum:	Düsseldorf, 25.01.1986
Familienstand:	ledig
Nationalität:	deutsch

Medizinische Ausbildung

seit 01/2011	Assistenzärztin in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Betlehem Gesundheitszentrums Stolberg
11/2010	Erlangung der ärztlichen Approbation
11/2010	2. Ärztliche Prüfung
09/2007	Ärztliche Basisprüfung (Äquivalenzprüfung zur 1. Ärztlichen Prüfung)
10/2004	Beginn des Studiums im Modellstudiengang der RWTH Aachen

Praktisches Jahr

04/2010 - 07/2010	Chirurgie, Städtische Kliniken Mönchengladbach
12/2009 - 03/2010	Innere Medizin, Städtische Kliniken Mönchengladbach
08/2009 - 12/2009	Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Aachen

Famulaturen

09/2008	Kinder- und Jugendmedizin, Dr. med. Dau, Jüchen
06/2008	Anästhesie, Centre Hospital Université Guadeloupe
03/2008	Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik Dresden-Friedrichstadt
02-03/2007	Kinder- und Jugendmedizin, Städtische Kliniken Mönchengladbach
07-08/2006	Innere Medizin, Dr. med. Rolfes, Lathen

Schulbildung

06/2004	Allgemeine Hochschulreife
1996-2004	Franz-Meyers-Gymnasium, Mönchengladbach
1995 - 1996	St. Bernhard Gymnasium, Willich
1992-1995	Gemeinschaftsgrundschule im Mühlenfeld, Willich