

Aus der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie  
des Kindes- und Jugendalters  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Rolle des Visfatin in der Neurobiologie der  
Anorexia nervosa

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johanna Frisch, geb. Döpmann

aus Berlin

**Datum der Promotion: 30.05.2015**

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung .....	1
Abstract .....	3
1. Einleitung.....	5
1.1. Essstörungen .....	5
1.2. Anorexia nervosa .....	5
1.2.1 Definition, Epidemiologie und Verlauf.....	5
1.2.2 Neurobiologie .....	9
1.2.3 Forschungsstand – Visfatin und Anorexia nervosa.....	13
1.3. Herleitung der Fragestellung und Hypothesen.....	14
2. Methoden.....	17
2.1. Studienkollektiv .....	17
2.2. Diagnostische Instrumente.....	19
2.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung .....	19
2.2.2 Standardisiertes Interview .....	20
2.2.3 Standardisierter Fragebogen.....	20
2.3. Untersuchungsmethoden .....	21
2.3.1 Blutentnahmen .....	21
2.3.2 Bestimmung des Visfatin mittels ELISA.....	21
2.4. Statistische Analyse .....	23
3. Ergebnisse.....	26
3.1. Beschreibung des Studienkollektivs.....	26
3.1.1 Patientinnen im akuten Untergewicht (acAN) .....	26
3.1.2 Gewichtsrehabilitierte Patientinnen (recAN) .....	27
3.1.3 Kontrollprobandinnen (HCW).....	27
3.2. Vergleich der Versuchsgruppen untereinander.....	28
3.2.1 Vergleich der Patientinnen mit restriktiver und Binge-purge-Anorexie	28
3.2.2 Vergleich der akut Erkrankten mit den gesunden	
Kontrollprobandinnen.....	30
3.2.3 Vergleich der akut Erkrankten mit den gewichtsrehabilitierten	
Patientinnen.....	32
3.3. Korrelations- und Regressionsanalysen.....	34
3.3.1 Einfluss von BMI bzw. SDS <sub>LMS</sub> auf Visfatin.....	34

3.3.2	Einfluss von Leptin auf Visfatin.....	39
3.3.3	Einfluss von Leptin auf Ratio VISF/SDS.....	42
3.3.4	Einfluss von EDI-Skalen auf Visfatin .....	43
3.3.5	Einfluss von EDI-Skalen auf Ratio.....	45
4.	Diskussion .....	47
4.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	47
4.2.	Interpretation der Ergebnisse .....	49
4.2.1	Passen die Ergebnisse zu bisherigen Studien?.....	49
4.2.2	Welche Rolle spielt die Untersuchungsmethode? .....	50
4.2.3	Kann von einem Zusammenhang zwischen BMI bzw. Menge an viszeralem Fett und Visfatin ausgegangen werden?.....	51
4.2.4	Können die bisherigen Ergebnisse zu Übergewicht bzw. Gewichtsverlust und Visfatin auf die Anorexia nervosa übertragen werden?	52
4.2.5	Welche Rolle spielen Insulin und der Glukosestoffwechsel?.....	53
4.3.	Limitationen.....	54
4.4.	Ausblick.....	56
5.	Abkürzungsverzeichnis .....	57
6.	Abbildungsverzeichnis .....	58
7.	Tabellenverzeichnis .....	59
8.	Literaturverzeichnis .....	60
	Erklärung an Eides Statt.....	69
	Lebenslauf.....	70
	Publikationsliste.....	71
	Danksagung .....	72

# **Zusammenfassung**

## **Einleitung**

Die Anorexia nervosa ist eine gravierende Essstörung, die durch selbstinduzierten Gewichtsverlust, gestörte Selbstwahrnehmung sowie psychische, somatische und soziale Folgen gekennzeichnet ist. Visfatin ist ein vorwiegend im Fettgewebe produziertes Hormon. Ein Zusammenhang zwischen Visfatin und viszeralem Fettgewebe wurde im Rahmen der Adipositas schon häufig untersucht, zu seiner Rolle in der Neurobiologie der Anorexia nervosa gibt es bisher jedoch erst zwei Studien.

## **Fragestellung**

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Frage ob und in welchem Ausmaß eine Veränderung der Visfatinwerte bei akuten unbehandelten Anorexiepatientinnen gefunden werden kann. Dabei erwarteten wir eine Verminderung der Visfatinniveaus bei den akuten Patientinnen sowohl im Vergleich zu den gesunden Kontrollen als auch gewichtsrehabilitierten Patientinnen.

## **Methoden**

Die Datenerhebung erfolgte an drei Untersuchungsgruppen: akut an Anorexia nervosa erkrankte Patientinnen (acAN, n = 44), gewichtsrehabilitierte Patientinnen (recAN, n = 15) und eine gesunde Kontrollgruppe (HCW, n = 47). Nach Diagnosesicherung und Beurteilung hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien, erfolgte zur Bestimmung der Visfatinwerte eine morgendliche Nüchtern-Blutentnahme und die Bestimmung mittels des Nampt (Visfatin/PBEF) (human) ELISA Kit der Firma AdipoGen. Die Einflussvariablen Alter, BMI, SDS<sub>LMS</sub>, Visfatin, VISF/SDS und EDI-Skalen wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test verglichen und Korrelationsanalysen durchgeführt.

## **Ergebnisse**

In der Gruppe der akut Erkrankten konnte im Vergleich der beiden Subtypen restriktive (n= 33) und Binge-purge-Anorexie (n= 11) weder beim Visfatin noch bei der Ratio VISF/SDS ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Im Vergleich der acAN (n=44) mit den HCW (n= 47) konnte zwar kein statistisch signifikanter Unterschied der Visfatin-Werte gefunden werden, jedoch wurde dieser beim Vergleich der Ratios gezeigt. Bei Betrachtung der acAN (n = 44) und recAN (n = 15) wurde sowohl für Visfatin also auch für VISF/SDS das Signifikanzniveau verpasst.

In den von uns durchgeführten Korrelationen für Visfatin und VISF/SDS mit BMI,  $SDS_{LMS}$ , Leptin und EDI-Skalen wurden keine statistisch signifikanten Zusammenhänge dargestellt.

## **Diskussion**

Verglichen mit gesunden Kontrollprobandinnen (HCW) und gewichtsrehabilitierten Patientinnen (recAN) zeigen unbehandelte Anorexiepatientinnen (acAN) keine signifikant verminderten Visfatinspiegel. Einzig die Körpergewicht-unabhängige Variable VISF/SDS gibt einen Hinweis auf einen Zusammenhang. Da auch unsere Korrelationsanalysen vor allem in Bezug auf BMI und  $SDS_{LMS}$  keine entsprechende Aussage zulassen, können wir nicht von einer Korrelation zwischen Visfatin und BMI ausgehen. Ein ebenfalls untersuchter Zusammenhang zwischen Leptin bzw. Auffälligkeiten in den EDI-Subskalen im Vergleich mit Visfatin bzw. VISF/SDS konnte nicht aufgezeigt werden. Die Notwendigkeit weiterer Studien, v.a. mit einer deutlich größeren Stichprobe, eventuell ergänzenden bildgebenden Maßnahmen und Längsschnittkomponente besteht nach wie vor, um die komplexe Neurobiologie und Psychopathologie der Anorexia nervosa zu verstehen und eventuell weitere Therapiekonzepte entwickeln zu können.

## **Abstract**

### **Introduction**

Anorexia nervosa is a serious eating disorder that is characterized by self-induced weight loss, distorted perception of body shape and psychological, somatic and social consequences. Visfatin is a hormone that is mainly produced in adipose tissue. Past research has often focused on a relationship between Visfatin and visceral adipose tissue in the context of obesity whereas a potential relationship with Anorexia was only examined in two studies so far.

### **Research Questions**

This thesis deals with the question of whether and to what extent a change in Visfatin concentrations can be observed in acute untreated patients suffering from Anorexia nervosa. We expected lower Visfatin levels in comparison to probes of healthy and weight recovered former patients.

### **Methods**

The gathered data was split into three groups: acute patients with Anorexia nervosa (acAN, n = 44), weight recovered former patients (recAN, n = 15) and a healthy control group (HCW, n = 47). After diagnosis confirmation and checking of inclusion and exclusion criteria, the visfatin levels were measured in the morning with patients having eaten and drunk nothing beforehand using the Nampt (Visfatin/PBEF) (human) ELISA Kit from AdipoGen Inc. The variables age, Body Mass Index, SDSLMS, Visfatin, VISF/SDS and EDI scales were compared utilizing the Mann-Whitney-U-Test and correlation analysis.

### **Results**

First of all, we did not find any statistically significant difference in Visfatin or VISF/SDS comparing the two subtypes of acute patients, the restrictive one (n = 33) and the Binge-purge-subtype (n = 11),. Comparing the acAN (n = 44) with the HCW (n = 47), we observed a significant difference in ratios VISF/SDS, but not in Visfatin. Regarding the acAN (n=44) and recAN (n=15), we missed the significance level for Visfatin as well as for VISF/SDS. The correlation analyses of Visfatin and VISF/SDS

with BMI, SDS<sub>LMS</sub>, Leptin and EDI subscales showed no statistically significant relationships.

## **Discussion**

In comparison to the healthy control group and the weight recovered former patients, untreated anorectic patients do not show lower Visfatin levels. Only the variable VISF/SDS, which is independent of body weight, gave points towards a possible interdependency. Since our correlation analyses, especially as far as BMI and SDS<sub>LMS</sub> are concerned, did not reveal any correlation, we cannot assume one between Visfatin and BMI. Another relationship under consideration, namely between Leptin or abnormalities in certain EDI subscales compared to Visfatin and VISF/SDS, could not be proofed either. There is still a need for future follow-up studies, in particular with larger samples and possibly combined with medical imaging and a longitudinal section, in order to understand the complex neurobiology and psychopathology of Anorexia nervosa and potentially enable the development of novel therapy concepts.

# 1. Einleitung

## 1.1. Essstörungen

Essstörungen gehören zu den psychosomatischen Erkrankungen und rufen bei den betroffenen Patienten Verhaltensauffälligkeiten sowie körperliche Probleme hervor. Insgesamt 21,9% der Kinder und Jugendlichen in Deutschland zeigen Symptome einer Essstörung, damit zählen diese im Kindes- und Jugendalter zu den häufigsten chronischen Gesundheitsproblemen (Hölling & Schlack, 2007). Häufig spielen bei der Entstehung auch ungelöste seelische Konflikte oder die Flucht vor verdrängten Gefühlen eine Rolle, ebenso wie Leistungsdruck, Perfektionismus und mangelndes Selbstwertgefühl. Zu den Essstörungen zählt man verschiedene Krankheitsbilder, am bekanntesten sind die Magersucht (Anorexia nervosa, AN) und die Ess-/Brechsucht (Bulimia nervosa, BN), aber auch die Adipositas (Fettsucht) und die sogenannte Binge Eating Disorder (BED), bei der Episoden von Essanfällen ohne eine entsprechende Gegenregulierung auftreten. Häufig sind die Übergänge fließend und die Zuordnung zu einer bestimmten Form schwierig. Auch atypische Verläufe sind keine Seltenheit (Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Medizin und Psychotherapie DGPM, 2010; Hölling & Schlack, 2007).

Eine Gemeinsamkeit aller Formen der Essstörungen besteht jedoch in der übermäßigen Beschäftigung mit dem Thema Essen, das sich zu einem erheblichen Problem entwickelt. Die Auswirkungen dieser Problematik sind meist weitreichend und führen nicht nur zu somatischen, sondern auch psychischen und sozialen Problemen, die sich zu einem Teufelskreis auswachsen können und die psychosoziale aber auch schulische bzw. berufliche Entwicklung der betroffenen Patienten deutlich beeinträchtigen (Hölling & Schlack, 2007).

## 1.2. Anorexia nervosa

### 1.2.1 Definition, Epidemiologie und Verlauf

Die Anorexia nervosa (griech.: nervlich bedingte Appetitlosigkeit), auch Magersucht genannt, ist eine Form der Essstörung bei der die psychosomatisch-basierte Unterernährung im Vordergrund steht.

Kriterien für die Diagnose einer Anorexia nervosa (AN) sind sowohl im ICD-10 (World-Health-Organization, Version 2013) als auch im DSM-IV (American-Psychiatric-



Association, 2000) zusammengefasst. (Seit Mai 2013 existiert eine neue und überarbeitete Version, der DSM V, in dem auch die Diagnosekriterien hinsichtlich der Anorexie aktualisiert wurden. Da unsere Patientinnen jedoch nach den standardisierten Kriterien des DSM-IV befragt und diagnostiziert wurden, beziehen wir uns in dieser Arbeit weiterhin auf den DSM-IV.)

Im Vordergrund der Erkrankung steht danach das Untergewicht der Patientinnen. Das Gewichtskriterium liegt dafür bei einem Body Mass Index (BMI) unter  $17,5\text{kg/m}^2$  (bei jüngeren Patienten Körpergewicht  $<15\%$  des Normgewichts für Alter und Körpergröße), das durch einen selbstinduzierten Gewichtsverlust herbeigeführt wird (ICD-10). Die hartnäckige Weigerung dieses Gewicht zu halten und die übertriebene Angst vor Gewichtszunahme (DSM-IV) spielen in der Krankheitsentwicklung ebenso eine große Rolle wie die Körperschemastörung, bei der die Patientinnen eine stark gestörte Wahrnehmung der eigenen Körperfülle und Figur entwickeln (ICD-10, DSM-IV). Hinzu kommen neben diesen psychologisch und psychiatrisch relevanten Kriterien physiologische Kriterien wie eine endokrine Störung auf Ebene der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse, die bei postmenarchalen Frauen zu einer Amenorrhoe (ICD-10, DSM-IV), bei Patientinnen vor der Pubertät zu einer (nach Remission meist reversiblen) Störung des Wachstums führt (ICD-10). Im DSM-5 wurde das Kriterium der Amenorrhoe aus den Diagnosekriterien für eine Anorexia nervosa herausgenommen (American-Psychiatric-Association, 2013).

**Tabelle 1 Diagnosekriterien für Anorexia nervosa nach ICD-10 und DSM-IV**

Kriterien der AN nach ICD-10 (F50.0)	Kriterien der AN nach DSM-IV
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Körpergewicht mindestens <math>15\%</math> unterhalb der Norm, bzw. <math>\text{BMI} \leq 17,5 \text{ kg/m}^2</math></li> <li>• Gewichtsverlust ist selbst verursacht bzw. aufrechterhalten</li> <li>• Körperschemastörung mit überwertiger Idee zu dick zu sein</li> <li>• Endokrine Störung auf der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse</li> <li>• Bei Erkrankungsbeginn vor der Pubertät Störung der pubertären Entwicklung einschließlich des Wachstums</li> <li>• evtl. aktive Maßnahmen zur Gewichtsabnahme, z.B. selbstinduziertes Erbrechen, Diuretikaabusus etc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weigerung das Minimum des für das Alter und Körpergröße normalen Körpergewichts zu halten: Gewicht <math>&lt;85\%</math> des zu erwartenden Gewichts</li> <li>• ausgeprägte Ängste vor einer Gewichtszunahme</li> <li>• Körperwahrnehmungsstörung, Überbewertung von Gewicht und Figur, Leugnen des Schweregrades des Untergewichts</li> <li>• Amenorrhoe bei postmenarchalen Frauen (Ausbleiben von mindestens drei aufeinanderfolgenden Menstruationszyklen)</li> </ul>

Im DSM-IV wird darüber hinaus noch zwischen einem restriktiven Typ (ausschließliches Fasten der Patienten, AN-R) und einem bulimischen Typ der AN, der sogenannten Binge-purge-Anorexie (Patienten bekommen Essanfälle und/oder greifen auf zusätzliche gewichtsreduzierende Maßnahmen wie Laxantien oder induziertes Erbrechen zurück, AN-B/P) unterschieden.

Die Anorexia nervosa ist die dritthäufigste chronische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter (Nicholls & Viner, 2005). Die Prävalenz wird bei 0,4% der Frauen zwischen 15 und 35 Jahren (Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Medizin und Psychotherapie DGPM, 2010), 0,5 % der adoleszenten Mädchen (Nicholls & Viner, 2005) und insgesamt zwischen 0,5 bis 1% angegeben (Hölling & Schlack, 2007). Seit den 1970er Jahren liegt die Inzidenz grundlegend stabil bei 8 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen/Jahr (Hoek, 2006), wobei das Risiko an einer Anorexie zu erkranken bei den 10- bis 19-jährigen Mädchen und Frauen am höchsten ist (Herpertz-Dahlmann & Hebebrand, 2008). Der Erkrankungsgipfel liegt bei 14 Jahren (Herpertz-Dahlmann & Hebebrand., 2008). Insgesamt sind bis zu 90% der betroffenen Patienten Frauen bzw. Mädchen (Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Medizin und Psychotherapie DGPM, 2010).

Die Ursachen für eine Anorexie sind meist multifaktoriell und sehr vielfältig. Zu den Entstehungsfaktoren zählen sowohl externe Faktoren wie das gesellschaftlich propagierte Schlankeitsideal und die Gleichsetzung mit Erfolg und Anerkennung, aber auch bestimmte Persönlichkeitsmerkmale, innerfamiliäre Konflikte oder auch das eigene Übergewicht (Hölling & Schlack, 2007). Derzeit geht man außerdem von einer genetisch bedingten Vulnerabilität sowie einer Beteiligung des serotonergen Neurotransmittersystems aus, die im Folgenden näher beschrieben wird (Herpertz-Dahlmann & Hebebrand, 2008). Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Risikofaktoren für eine Essstörung.

**Tabelle 2 Risikofaktoren für Anorexia und Bulimia nervosa**

**Aus: Herpertz-Dahlmann und Hebebrand: Entwicklungspsychiatrie (mod. nach Fairburn und Harrison 2003)**

<b>Allgemein</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• weibliches Geschlecht</li> <li>• Adoleszenz und frühes Erwachsenwerden</li> <li>• westliche Kultur</li> </ul>
<b>Individuelle Faktoren</b>
<p><b><u>Familienanamnese</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Essstörungen in der Familie (→ wahrscheinlich genetische Faktoren)</li> <li>• Depression, Zwänge und Angsterkrankungen</li> <li>• Substanzmissbrauch, auch Alkohol (vor allem bei Bulimie)</li> <li>• Übergewicht (Bulimie)</li> </ul>
<p><b><u>Prämorbid Erfahrungen</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verhalten der Eltern: geringer Kontakt, Eheprobleme der Eltern (besonders bei Bulimie), hohe Erwartungen, überbehütetes und ängstliches Verhalten (besonders bei Anorexia nervosa)</li> <li>• sexueller Missbrauch</li> <li>• häufiges Diätverhalten in der Familie</li> <li>• Kritik an Essverhalten, Figur oder Gewicht durch Familienangehörige oder Freunde</li> <li>• Berufs- oder freizeitbedingter Schlankheitsdruck (Model, Leistungssportlerin, Tänzerin)</li> </ul>
<p><b><u>Prämorbid Auffälligkeiten</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niedriges Selbstwertgefühl</li> <li>• Perfektionismus (vorwiegend bei Anorexia nervosa)</li> <li>• Angst und Angsterkrankungen, vor allem soziale Phobie und Trennungsangst</li> <li>• Adipositas (vor allem bei Bulimie)</li> <li>• frühe Menarche (vor allem bei Bulimie)</li> </ul>

Der Verlauf einer Magersucht kann sehr unterschiedlich sein. Die in der Literatur sehr variabel angegebenen Rekonvaleszenzraten liegen zwischen 47% (Steinhausen, 2009) und 69% (Herpertz-Dahlmann, Müller et al., 2001) und sind unter anderem abhängig vom Alter der Patienten beim erstmaligen Auftreten der Erkrankung, von der Dauer der Nachbeobachtung und den psychischen Komorbiditäten. In etwa 20% der Fälle kommt es zu chronischen Krankheitsverläufen (Steinhausen, 2009). Auch ein sogenannter Cross-over von der Anorexia zur Bulimia nervosa in 20% der Fälle (Tozzi, Thornton et al., 2005) oder der Wechsel von einem restriktiven AN-Typ zu einer Binge-purge-Anorexie in 62% der Fälle (Eddy, Keel et al., 2002) sind möglich. Neben den psychischen und sozialen Folgen einer Anorexie für die Betroffenen, z.B. auf schulischer Ebene spielen auch die körperlichen Komplikationen der massiven

Unterernährung eine wichtige Rolle und können vielfältig in Erscheinung treten. 80% der Patientinnen mit Anorexie leiden an kardialen Komplikationen wie Sinusbradykardie, Long-QT-Syndrom oder Hypotension (Meczekalski, Podfigurna-Stopa et al., 2013). Infolge von Elektrolytverschiebungen kommt es zu Perikardergüssen und ventrikulären Arrhythmien. Gastrointestinale Symptome wie Ösophagitis (v.a. bei dem Binge-purge-Typ) aber auch Leukopenie und Anämie, Hypoglykämien, Hypcholesterinämien, Osteoporose und hypothalamische Hormonregulationsstörungen mit verminderten FSH- und LH- sowie als Folge verminderten Östrogenspiegeln stellen schwerwiegende und zum Teil lebensbedrohliche Komplikationen dar (Meczekalski, Podfigurna-Stopa et al., 2013; Patrick, 2002).

Neben den körperlichen Komplikationen kann auch die Anwesenheit von psychischen Komorbiditäten einen Prognosefaktor darstellen. Angsterkrankungen, Persönlichkeitsstörungen, Depression, Zwangserkrankungen und Suchterkrankungen werden häufig beobachtet und sind zum Teil auch nach Gewichtsrehabilitation nachweisbar (Herpertz-Dahlmann, Müller et al., 2001). Auch besondere Persönlichkeitszüge, wie eine perfektionistische oder ängstliche Persönlichkeit, findet man signifikant häufiger bei Patientinnen mit Anorexie. Oft kommen diese Merkmale oder bereits Störungen schon in der Kindheit zum Vorschein und gehen der Essstörung damit zeitlich voraus (Anderluh, Tchanturia et al., 2003).

Die medizinischen Komplikationen stellen im Verlauf zusammen mit Suiziden die häufigste Todesursache bei der Magersucht dar. Insgesamt liegt die Mortalitätsrate der Anorexie relativ konstant bei 5% (Franko, Keshaviah et al., 2013; Steinhausen, 2002; Sullivan, 1995) und zeigt damit die höchste Mortalitätsrate unter den Essstörungen (Arcelus, Mitchell et al., 2011).

### **1.2.2 Neurobiologie**

Auf welche Art und Weise die Symptome einer Anorexie hervorgerufen werden wird seit langem kontrovers diskutiert. Ob sie sekundär durch psychosoziale Einflüsse entstehen, eine Konsequenz von Obsession und Angst darstellen, primär aus einer gestörten Appetitregulation hervorgehen oder ein Zusammenspiel aller Faktoren darstellen ist noch immer Gegenstand zahlreicher Diskussionen (Kaye, Fudge et al., 2009). Aus neurobiologischer Sicht können AN-typische Verhaltensmuster zum Teil als Adaptation auf die massiv verminderte Energiezufuhr betrachtet werden, denn der schwere Gewichtsverlust wird - wie oben schon beschrieben - von hormonellen Schwankungen

und Veränderungen begleitet (Méquinion, Langlet et al., 2013). Mögliche Zusammenhänge zwischen dem massiven Untergewicht in der Phase der akuten Anorexie bzw. gewissen Persönlichkeitszügen und einigen neurobiologischen Faktoren wie Serotonin, Dopamin, Ghrelin, Monoaminoxidase B und Leptin wurden jedoch schon vielfältig untersucht und z.T. nachgewiesen (Ehrlich, Burghardt et al., 2009; Ehrlich, Franke et al., 2008; Hebebrand, Muller et al., 2007; Kaye, Fudge et al., 2009).

### **Monoamine**

Ein Großteil der Untersuchungen zu neurobiologischen Faktoren psychischer Erkrankungen hat sich bisher auf die Stoffe des monoaminen Systems (wie Serotonin, Monoaminoxidase A und B und Dopamin) konzentriert, da viele der Medikamente, die in diesem Bereich eingesetzt werden auf diese Weise agieren. Die Signalübertragungswege sind jedoch mit allen beteiligten Rezeptoren, Transportern und Enzymen ausgesprochen komplex und das Verständnis dieser Abläufe bislang begrenzt (Kaye, 2008).

Eine nicht unbedeutende Rolle in diesem komplexen Regulationssystem scheint das Serotonin zu spielen (5-Hydroxytryptamin, kurz 5-HT). Bereits zu Beginn der 1990er Jahre wurden die inhibitorische Wirkung des 5-HT auf das menschliche Nahrungsverhalten und ein vermuteter Zusammenhang zu der Anorexia nervosa beschrieben (Gillberg, 1983; Kaye, Gwirtsman et al., 1988; Leibowitz, 1990). Der Hypothalamus und der paraventriculäre und ventromediale Nucleus sind in die Kontrolle der Energiebilanz involviert, der Nucleus suprachiasmaticus kontrolliert die zirkadiane Rhythmik. Die endogene oder exogene serotonerge Stimulation dieser drei Nuclei reduziert die Kohlenhydrataufnahme durch Vermittlung eines Sättigungsgefühls. In diesem Zusammenhang interagiert das Serotonin als Gegenspieler des Noradrenalins (Norepinephrin), das normalerweise die Kohlenhydrataufnahme anregt (Leibowitz, 1990). So bewirken z.B. Pharmaka, die das intrasynaptische 5-HT erhöhen, eine reduzierte Nahrungsaufnahme, wohingegen die Blockade der Transmission oder Rezeptoren eine erhöhte Nahrungsaufnahme mit Gewichtszunahme bewirkt (Blundell, Lawton et al., 1995). Schwankungen der Serotoninkonzentration wurden schon mehrfach im Zusammenhang mit Essstörungen nachgewiesen und bestehen zum Teil auch nach Gewichtsrehabilitation weiter (Ehrlich, Franke et al., 2008). Jedoch wird in diesem Zusammenhang auch eine sekundäre Serotoninreduktion durch verminderte Aufnahme des für die Synthese benötigten und nur über die Nahrung zuführbaren

Tryptophan diskutiert (Haleem, 2012). Eine zusätzliche Rolle könnte auch der häufig mit Beginn der AN zeitlich assoziierte Pubertätsbeginn spielen, der durch den Östrogenanstieg ebenfalls u.a. das Serotonin moduliert (Kaye, 2008; Rubinow, Schmidt et al., 1998).

Essgestörte Patienten leiden, wie oben erwähnt, häufig an einer komorbiden Depression. Auch dieser Zusammenhang könnte dem Serotonin zugesprochen werden (Ehrlich, Franke et al., 2008; Kaye, Bulik et al., 2004). Der teilweise erfolgreiche Off-Label-Use von Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern, sogenannten SSRI, bei der Therapie der Anorexie könnte diese Theorie ebenfalls untermauern (Safer & Arnow, 2012).

Auch die Rolle der Monoaminoxidasen A und B (kurz MAO-A und -B) im Zusammenhang mit AN-typischen Verhaltensmustern und Auffälligkeiten ist in den letzten Jahren untersucht worden. MAO-A und -B sind Integralproteine der äußeren Mitochondrienmembran in neuronalen und nicht-neuronalen Zellen. Sie katalysieren die oxidative Deamination von Monoaminen, z.B. Serotonin, und beeinflussen dadurch deren Konzentration (Richards, Saura et al., 1998). Damit sind also auch die Monoaminoxidasen in die Regulation von Hungergefühl und Energiezufuhr involviert und ein Zusammenhang mit anorektischem Verhalten liegt nahe. Untersuchungen dazu konnten bei essgestörten Patienten verminderte MAO-Konzentrationen sowohl in der akuten Krankheit (Díaz-Marsá, Carrasco et al., 2000; Hallman, Sakurai et al., 1990) als auch nach Gewichtsrehabilitation nachweisen (Ehrlich, Franke et al., 2008).

### **Leptin**

Die Bedeutung des Leptins für die Pathophysiologie der Anorexie ist gravierend. Leptin ist ein von den Adipozyten sezerniertes Protein (ein sogenanntes Adipozytokin), dessen Aufgabe es ist, mit dem zentralen Nervensystem bezüglich vorhandener und benötigter Energiereserven zu kommunizieren. Leptin spielt bei dieser Kommunikation eine so große Rolle, dass ein komplettes Fehlen zu einem massiven Übergewicht führen kann (Montague, Farooqi et al., 1997).

Die Konzentration des Leptin ist proportional zum Body-Mass-Index (BMI), dementsprechend zeigen Patientinnen mit Anorexie im akuten Untergewicht stark supprimierte Leptin-Level (Haas, Onur et al., 2005; Hebebrand, Muller et al., 2007; Terra, Auguet et al., 2013). In weiterführenden Studien wurde darüber hinaus noch ein Zusammenhang zwischen supprimierten Leptin-Leveln und einem besonders hohen

Schlankheitsstreben im Eating Disorder Inventory -2 (EDI-2) (Ehrlich, Burghardt et al., 2009), sowie besonders niedrigen Leveln bei langwierigeren Krankheitsverläufen gezeigt (Terra, Auguet et al., 2013). Im Verlauf einer Anorexieerkrankung sollte daher auch zur Abschätzung des Schweregrades der Leptinspiegel bestimmt werden, der je nach BMI meist zwischen 0,01 und 20 µg/l und bei gesunden untergewichtigen Frauen meist > 2,0 µg/l liegt (Herpertz-Dahlmann & Hebebrand, 2008). Level von <2µg/l sprechen für eine Anorexie (Föcker, Timmesfeld et al., 2011).

### Visfatin

Ebenso wie das Leptin, gibt es eine Reihe weiterer Adipozytokine, die vom menschlichen Fettgewebe sezerniert werden, sodass man dem Fettgewebe die Funktion eines endokrinen Organs zuspricht (Fukuhara, Matsuda et al., 2005). Die Rolle dieser Stoffe ist so bedeutend, dass eine Dysregulation oder ein Ungleichgewicht der metabolischen Abläufe zu Stoffwechselerkrankungen und Atherosklerose führen kann (Maeda, Shimomura et al., 2002; Shimomura, Hammer et al., 1999).

Eines dieser Adipokine ist das Visfatin, das erstmals 1994 als Pre-B-cell colony-enhancing-factor (PBEF) in Lymphozyten von *Samal et. al* beschrieben wurde. Sie fanden ein 52-kDa großes Protein, das in großen Mengen in Knochenmark, Leber und Muskel produziert wird. Es verbessert die Wirkung von Interleukin 7 und Stem Cell Factor (SCF) und fungiert damit als Wachstumsfaktor für frühe Stadien der B-Zellen (Samal, Sun et al., 1994). *Fukuhara et al.* fanden 2005 in ihren Untersuchungen das neue Adipozytokin Visfatin, das sich v.a. im viszeralen Fett von Menschen und Mäusen fand und mit dem zuvor beschriebenen PBEF korrespondierte. Fukuhara zeigte in seinen Untersuchungen zudem eine deutliche Korrelation des Plasma-PBEF mit der Körperfettmasse und demzufolge einen signifikanten PBEF-Anstieg bei Zunahme des Körperfetts. Außerdem fand er in vivo und in vitro einen insulin-imitierenden und –aktivierenden Effekt, als er durch Injektion von rekombinantem Visfatin in gesunde sowie insulinresistente Mäuse einen deutlichen und dosisabhängigen Glukoseabfall provozieren konnte. Zusätzlich zeigten sich bei Mäusen, die heterozygot für eine Visfatindefizienz waren, deutlich höhere Plasmaglukosespiegel als bei Wildtyp-Mäusen (Fukuhara, Matsuda et al., 2005). 2007 wurde Visfatin/PBEF von *Revollo et al.* als Nicotinamid-Phosphoribosyltransferase (Nampt) re-identifiziert. Sie konnten in ihren Untersuchungen die Ergebnisse von *Fukuhara et al.* zwar nicht bestätigen, da sie nach Injektion von rekombinanter extrazellulärer Nampt (eNampt = Visfatin) eine insulin-

mimetische Funktion des Visfatin auf die Adipogenese, die Glukoseaufnahme, Insulinaktivierung oder Blut-Glukose-Reduktion nicht reproduzieren konnten. Doch die Hypothese, dass eine heterozygote Visfatindefizienz Defekte in der Nicotinamidadenindinukleotid (NAD)-Biosynthese und glukosestimulierten Insulinsekretion der pankreatischen  $\beta$ -Zellen hervorruft, konnte bestätigt werden (Revollo, Körner et al., 2007).

In der folgenden Zeit wurde die positive Korrelation von Visfatin und viszeralem Fett, sowie eine definitive negative Korrelation mit subkutanem Fett dargestellt (Berndt, Klötting et al., 2005), auch ein erhöhter Visfatinspiegel bei übergewichtigen Kindern konnte (jedoch ohne direkte Korrelation mit dem BMI) gezeigt werden (Haider, Holzer et al., 2006), sowie der Abfall stark erhöhter Visfatinspiegel bei Übergewichtigen nach Gewichtsverlust (Haider, Schindler et al., 2006). Eine Rolle des Visfatin als Ersatzmarker für die Ansammlung von viszeralem Fett konnte jedoch noch nicht gezeigt werden (Arner, 2006), sodass noch immer Klärungsbedarf über die definitive Rolle als Adipozytokin und eventuelle Markerfunktion des Visfatin im Fettgewebe besteht. Und auch wenn die insulinähnliche Wirkung des Visfatin zuletzt nicht bestätigt werden konnte, zeigte sich bei anderen Untersuchungen eine Erhöhung des Visfatinspiegels durch Hyperglykämie (Haider, Schaller et al., 2006). Auch die proinflammatorische Wirkung des Visfatins in Bezug auf kardiovaskuläre und verschiedene metabolische Erkrankungen wie Adipositas, Typ-2 Diabetes oder kardiovaskuläre Erkrankungen ist noch nicht hinreichend geklärt (Imai, 2009; Romacho, Sánchez-Ferrer et al., 2013). Ebenso bedarf die Frage weiterer Überprüfung, ob und welche alternierende Wirkung mit anderen körpereigenen Hormonen wie Somatostatin besteht (Haider, Holzer et al., 2006; Haider, Schaller et al., 2006). Auch ein eventueller Zusammenhang zwischen Visfatin und Leptin wurde schon vielfach untersucht, konnte bislang jedoch nicht nachgewiesen werden (Arak, Dobashi et al., 2008; Krzyzanowska, Krugluger et al., 2006; Martos-Moreno, Kratzsch et al., 2011). Insgesamt wird Schaden und Nutzen des Visfatins im Zusammenhang mit Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas oder metabolischem Syndrom bis heute kontrovers diskutiert (Arner, 2006; Revollo, Grimm et al., 2007; Revollo, Körner et al., 2007; Sethi, 2007; Stephens & Vidal-Puig, 2006).

### **1.2.3 Forschungsstand – Visfatin und Anorexia nervosa**

Dass Adipokine eine zentrale Rolle bei der Pathogenese bzw. im Verlauf der Anorexia nervosa spielen, scheint erwiesen. So wurde der Zusammenhang zwischen



verminderten Leptinkonzentrationen und massivem Untergewicht schon mehrfach gezeigt (Hebebrand, Muller et al., 2007; Leoni, Pizzo et al., 2010; Monteleone & Maj, 2013; Niedźwiedzka, Jagielska et al., 2013; Terra, Auguet et al., 2013), und auch Assoziationen von anderen Adipokinen wie Ghrelin, Adiponectin und Resistin konnten aufgezeigt werden (Leoni, Pizzo et al., 2010).

Untersuchungen zu Visfatin im Rahmen der Anorexia nervosa gibt es jedoch erst sehr wenige. Nur zwei Publikationen haben sich bisher mit dieser konkreten Fragestellung beschäftigt. *Dostalova et al.* veröffentlichten 2008 eine Studie, in der sie 10 akute Anorexie-Patientinnen, 10 bulimische Patientinnen und 20 gesunde Kontrollprobandinnen auf ihre Visfatinlevel hin untersuchten, jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen fanden, weder bei den extrem unterernährten noch bei den Patientinnen mit Binge-purge-Essverhalten (Dostálová, Sedláčková et al., 2009). Eine weitere Untersuchung wurde 2012 von *Ziora et al.* veröffentlicht. Sie hatten in ihrer Studie insgesamt 195 Patientinnen untersucht, 87 Mädchen und junge Frauen mit einer akuten restriktiven Anorexia nervosa, 61 gesunde normalgewichtige Probandinnen und zusätzlich 30 gesunde Mädchen mit mäßigem Übergewicht. Im Gegensatz zu *Dostalova et al.* fanden sie signifikant verminderte Visfatinlevel bei den essgestörten Probandinnen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Dem gegenüber wurden bei den übergewichtigen Probandinnen statistisch signifikant erhöhte Visfatinspiegel gemessen (Ziora, Oświęcimska et al., 2012).

### **1.3. Herleitung der Fragestellung und Hypothesen**

#### **Haupthypothese**

Der Zusammenhang zwischen Visfatin und Übergewicht bzw. Gewichtsverlust wurde schon vielfältig untersucht und eingangs erläutert. Da die Anorexie eine chronische Atrophie des Fettgewebes und damit des Hauptproduzenten von Visfatin darstellt und ebenfalls mit einem massiven Gewichtsverlust einhergeht, stellt sich die Frage, ob auch bei anorektischen Patientinnen verminderte Serumvisfatinspiegel gefunden werden können.

Patientinnen mit Anorexia nervosa zeigen deutliche Auffälligkeiten in ihrer Neurobiologie, ein Zusammenhang zwischen Visfatin und der Essstörung konnte jedoch bislang noch nicht ausreichend sicher nachgewiesen werden.

Zu dieser klinischen Fragestellung haben wir eine Studie durchgeführt, bei der wir Patientinnen mit Anorexia nervosa im akuten Untergewicht (acAN), gewichtsrehabilitierte Patientinnen (recAN) und gesunde Kontrollprobandinnen (HCW) hinsichtlich ihrer Visfatinkonzentrationen untersuchten und verglichen.

Folgende **Haupthypothese** wurde dabei formuliert:

- Patientinnen mit Anorexia nervosa zeigen im Vergleich zu gesunden normalgewichtigen Kontrollprobandinnen und gewichtsrehabilitierten Patientinnen verminderte Visfatinlevel.

### **Nebenhypothesen**

Um eine vom Gewicht der Patientinnen unabhängige Ratio über das Visfatin zu erhalten, wurde Bezug nehmend auf die Arbeit von *Ziora et al.* ein Quotient aus Visfatin und dem  $SDS_{LMS}$  (VISF/SDS) gebildet. Es wurde erwartet, dass sich die Quotienten der einzelnen Gruppen statistisch signifikant unterscheiden.

Da der Hauptproduktionsort des Visfatin das viszerale Fettgewebe ist und dieses bei magersüchtigen Patientinnen massiv vermindert ist, liegt ein Zusammenhang zwischen der Konzentration des Visfatin und dem BMI der Patienten nahe. Zwar ist der BMI nur ein Maß für das Gewicht im Verhältnis zur Körpergröße ohne dabei die Menge an Fett- oder Muskelmasse zu berücksichtigen, er beschreibt indirekt jedoch trotzdem einen Zusammenhang zur Fettmasse der Patienten. Ob eine Korrelation der Visfatinlevel mit dem Body-Mass-Index (BMI) existiert, ist in der Literatur jedoch noch immer umstritten. Daher wurde auch diese Fragestellung von uns untersucht und eine Verminderung der Visfatinlevel in Abhängigkeit von BMI bzw. dessen Abweichung vom altersentsprechenden Standard ( $SDS_{LMS}$ ) erwartet.

Der Zusammenhang zwischen Hypoleptinämie und akutem Untergewicht, wie eingangs beschrieben, scheint erwiesen. Da beide Adipokine von dem stark atrophierten viszeralem Fettgewebe produziert werden, erwarteten wir in unseren Untersuchungen außerdem eine positive Korrelation zwischen den Konzentrationen von Visfatin und Leptin.

Außerdem wurde von *Ehrlich et al.* 2009 ein Zusammenhang der Leptinkonzentration mit bestimmten EDI-2-Skalen (in diesem Fall besonders hoher Werte in der Subskala „Schlankheitsstreben“) festgestellt. Ob ein solcher Zusammenhang auch zwischen Visfatin und bestimmten Subskalen im Eating Disorder Inventory besteht, sollte im Rahmen dieser Arbeit ebenfalls untersucht werden. Es wurde erwartet, dass besonders niedrige Visfatinwerte bei den Patientinnen auch mit stärkeren Auffälligkeiten in den EDI-Skalen einhergehen.

## 2. Methoden

### 2.1. Studienkollektiv

Bei unserer Studie handelte es sich um eine Querschnittsstudie, in die sowohl aktuelle Patientinnen mit Anorexie als auch gewichtsrehabilitierte Patientinnen und gesunde Kontrollprobandinnen einbezogen wurden. Insgesamt konnten wir 44 akut anorektische Patientinnen, 15 gewichtsrehabilitierte Patientinnen und 47 gesunde Kontrollprobandinnen in unsere Studie einbeziehen. Zum einen setzte sich das Patientenkollektiv aus adoleszenten Patientinnen bis 18 Jahre zusammen, die zum Zeitpunkt der Untersuchungen entweder aktuelle oder gewichtsrehabilitierte Patientinnen der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Charité- Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, waren. Zum anderen konnten wir auch erwachsene Patientinnen der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik der Charité Universitätsmedizin Berlin, Standort Mitte, für unsere Studie gewinnen. Insgesamt waren alle Teilnehmerinnen im Alter zwischen 14 und 29 Jahren alt. Da Patientinnen mit Anorexie zu 90% weiblich sind, wurde auf die Aufnahme von männlichen Patienten verzichtet. Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum zwischen März 2006 und Mai 2010 nach ausführlicher Aufklärung und schriftlichem Einverständnis der Patientinnen bzw. ihres Sorgeberechtigten. Bedingt durch nicht von unserer Arbeitsgruppe zu beeinflussende Verzögerungen im Fremdlabor, welches im Rahmen einer Kooperationsvereinbarung die Visfatin-Bestimmung durchführte, kam es insgesamt zu einer etwa neunmonatigen Verzögerung.

Alle Personen haben an der Untersuchung freiwillig teilgenommen. Die Studie wurde 2006 von der Ethikkommission der Charité genehmigt.

Einschlusskriterien für alle Patientinnen waren:

- 1.) BMI < 17,5 kg/m<sup>2</sup> bzw. bei Jugendlichen unter 18 Jahren alters- und geschlechtsbezogene BMI-Perzentile <10,
- 2.) Die aktuelle klinisch und durch Testverfahren bestätigte Diagnose einer Anorexia nervosa vom restriktiven oder Binge-purging-Typ.

Als Ausschlusskriterien für das gesamte Studienkollektiv wurden folgende Parameter festgelegt und mithilfe eines Anamnesebogens bei allen Teilnehmerinnen geprüft:

Tabelle 3 Ausschlusskriterien

<p><b><u>Ausschlusskriterien für alle Patientinnen/Probandinnen</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ kein Einverständnis der Patientin/Probandin bzw. deren Sorgeberechtigten</li> <li>→ derzeitiges Alter unter 12 bzw. über 29,9 Jahre</li> <li>→ IQ &lt; 85 (wurde bei Besuch einer Realschule oder Gymnasium als ausgeschlossen betrachtet)</li> <li>→ derzeitiger Drogen- oder Alkoholkonsum</li> <li>→ mehrmaliger Missbrauch „harter Drogen“ (Heroin, Kokain) in der Vergangenheit</li> <li>→ zum Untersuchungszeitpunkt akute neurologische oder metabolische Erkrankung</li> <li>→ jegliche Erkrankung, die sich auf das Gewicht auswirkt (z.B. Diabetes)</li> </ul>
<p><b><u>Ausschlusskriterien speziell für Patientinnen</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Diagnose einer atypischen Anorexia nervosa</li> <li>→ jemals Diagnose einer Bulimia nervosa (BN)</li> <li>→ regelmäßiges „Binge-eating“ (objektive Essanfälle mind. 1x/Woche über 3 Monate)</li> <li>→ Diagnose organisches Psychosyndrom, Psychose, Demenz, Schizophrenie oder bipolare Störung</li> <li>→ Einnahme von Psychopharmaka in den letzten 6 Wochen (Ausnahme: SSRI)</li> </ul>
<p><b><u>Ausschlusskriterien speziell für Probandinnen</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ jegliche psychiatrische Vorerkrankung jetzt oder in der Vorgeschichte</li> <li>→ BMI jemals unter der 10. Altersperzentile oder bei Erwachsenen &lt; 17,5 kg/m<sup>2</sup></li> <li>→ derzeitiges Untergewicht (BMI &lt; 10. Altersperzentile oder bei Erwachsenen &lt; 18,5 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>→ derzeitige Adipositas (BMI &gt; 97. Altersperzentile oder bei Erwachsenen &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>→ auffälliges Essverhalten (Diät, Essattacken, Erbrechen)</li> </ul>

Hinsichtlich der Untersuchung der Patientinnen gab es zwei Untersuchungsgruppen:

- 1.) acAN – Patientinnen im akuten Untergewicht mit BMI < 10. Altersperzentile bzw. < 17,5 kg/m<sup>2</sup>
- 2.) recAN – langzeitgewichtsrehabilitierte Patientinnen nach Erreichen und Beibehalten des Normalgewichts mit BMI > 10. Altersperzentile bzw. > 18,5 kg/m<sup>2</sup> über mind. 3 Monate

Insgesamt wurden 60 aktuelle und gewichtsrehabilitierte Patientinnen einbezogen, von denen 44 zum Zeitpunkt T1 (acAN) und 15 zum Zeitpunkt T3 (recAN) untersucht wurden. Die beiden Gruppen setzten sich jedoch aus unterschiedlichen Patientinnen zusammen, sodass sie als unverbundene Stichproben zu betrachten sind. Zusätzlich wurden an einer Berliner Schule sowie durch Informationshandzettel 47 gesunde Kontrollprobandinnen gewonnen, die der Gruppe acAN als Querschnittsuntersuchung gegenübergestellt wurden.

## 2.2. Diagnostische Instrumente

### 2.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Diagnosesicherung bzw. -ausschluss erfolgte anhand des Strukturierten Inventar für Anorektische und Bulimische Essstörungen zur Expertenbeurteilung (SIAB-EX) auf das im folgenden Kapitel näher eingegangen wird. Zusätzlich dazu erfolgte die Befragung des gesamten Studienkollektivs hinsichtlich unserer Ein- und Ausschlusskriterien mithilfe eines eigens dafür entwickelten Fragebogens, der die Probandinnen u.a. hinsichtlich ihres aktuellen und früheren Essverhaltens, ihres Körperbildes und eventueller gewichtsregulierender Maßnahmen befragte.

Außerdem wurden zum Untersuchungszeitpunkt Größe und Gewicht der Teilnehmerinnen bestimmt und auf eine Dezimalstelle gerundet. Die Berechnung des BMI erfolgte daraufhin mithilfe der Formel:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht in kg} / (\text{Körperlänge in m})^2.$$

Für unsere jugendlichen Patientinnen und Probandinnen bot der BMI jedoch kein adäquates Maß für eine Korrelationsanalyse, da der altersabhängige BMI in unserem Studienkollektiv nicht ausreichend die Abweichung von der restlichen Population darstellte. Daher wurde für jeden Studienteilnehmer der sogenannte BMI-SDS-Wert berechnet, der Standard Deviation Score des BMI, der angibt, um die wievielfache Standardabweichung der BMI einer Person von dem Medianwert der entsprechenden Altersgruppe abweicht. Dies geschieht unter Anwendung der drei alters- und geschlechtsspezifischen Parameter **L** (eine spezielle „Box-Cox-Power-Daten-Transformation“), **M** (Median) und **S** (Variationskoeffizient) analog zur Perzentilenberechnung (Cole, 1990) nach folgender Formel:

$$\text{SDS}_{\text{LMS}} = [\text{BMI}/\text{M}(t)]^{\text{L}(t)} - 1/\text{L}(t)\text{S}(t),$$

wobei  $M(t)$ ,  $L(t)$  und  $S(t)$  die altersentsprechenden Werte darstellen.

Die Berechnung der Perzentilen und SDS-Werte erfolgte über den online-Rechner des Labor Limbach in Heidelberg (Hemmelmann, Brose et al., 2010; Kromeyer-Hauschild, Wabitsch et al., 2001).

### 2.2.2 Standardisiertes Interview

Zur Diagnosesicherung bzw. -ausschluss erfolgte die Befragung aller Studienteilnehmerinnen anhand des Strukturierten Inventar für Anorektische und Bulimische Essstörungen zur Expertenbeurteilung (SIAB-EX). Dieses 87 Items umfassende Experteninterview beruht auf den Diagnosekriterien der ICD-10 und des DSM-IV. Damit kann das gesamte Spektrum der Essstörungen (Anorexia nervosa, Bulimia nervosa, Binge-Eating Disorder) für zwei Zeiträume erfasst werden:

- 1) Für die letzten 3 Monate vor der Untersuchung (aktuell)
- und
- 2) Für den Zeitraum von der Pubertät bis drei Monate vor der Untersuchung (lifetime).

Erfasst werden die Zeiträume dabei mit insgesamt sechs Subskalen: (I) Körperbild und Schlankheitsstreben, (II) generelle Psychopathologie, (III) Sexualität und soziale Integration, (IV) Bulimische Symptome, (V) Gegensteuernde Maßnahmen, Fasten, Substanzmissbrauch und (VI) atypische Essattacken. Die Items sind dabei von 0 (trifft gar nicht zu) bis 4 (sehr stark/sehr häufig) skaliert. Insgesamt stellt der SIAB durch gute Interrater-Reliabilität und Konstruktvalidität ein sehr gutes diagnostisches Instrument dar (Fichter & Quadflieg, 2001; Fichter, Herpertz et al., 1998).

### 2.2.3 Standardisierter Fragebogen

Als Instrument zur Erfassung der Dimension und der individuellen Ausprägung essstörungsspezifischer Symptome wurde jeder Patientin und Probandin zum Untersuchungszeitpunkt der Eating Disorder Inventory - 2 (EDI-2) vorgelegt. Dieser Selbsteinschätzungsbogen ist in standardisierter Form auch in deutscher Sprache verfügbar (Thiel, Jacobi et al., 1997) und umfasst elf Subskalen, u.a. Schlankheitsstreben, Bulimie, Unzufriedenheit mit der eigenen Figur, Minderwertigkeitsgefühle, Perfektionismus, Misstrauen gegenüber anderen, Unsicherheit in der Wahrnehmung von Gefühlen und Angst vor dem Erwachsenwerden. Er ist als objektives Standardverfahren mit guter Reliabilität (Rathner & Waldherr, 1997; Thiel & Paul, 2006) sehr gut für die Differenzierung zwischen Jugendlichen mit und ohne Essstörung geeignet (Salbach-Andrae, Schneider et al., 2010).

## **2.3. Untersuchungsmethoden**

### **2.3.1 Blutentnahmen**

Die Blutentnahme aller Studienteilnehmerinnen erfolgte morgens bis 10 Uhr im nüchternen Zustand. Der Zeitpunkt der Blutentnahme bei den stationären Patientinnen wurde auf spätestens 2 Wochen nach der stationären Aufnahme festgelegt, um eine Gewichtszunahme >10% des Aufnahmegewichts zu vermeiden. Zusätzlich zu der Abnahme eines 9ml Serumröhrchens für die Visfatinbestimmung wurden ebenfalls zwei 9ml EDTA-Röhrchen für andere Untersuchungszwecke abgenommen.

Nach Abnahme des 9ml Serumröhrchens ohne Hämolyse wurde das Röhrchen für genau 30 Minuten ruhen gelassen, um die Gerinnungszeit abzuwarten. Anschließend wurden die Proben 15 min bei 700g bzw. 4000 U/min zentrifugiert und zu je 250µl in Eppendorfgefäße aliquotiert. Bis zum Transport in das Bestimmungslabor erfolgte die Lagerung bei -80°C. Zur Temperatursicherung während des Transports wurden die Proben auf Trockeneis versendet.

### **2.3.2 Bestimmung des Visfatin mittels ELISA**

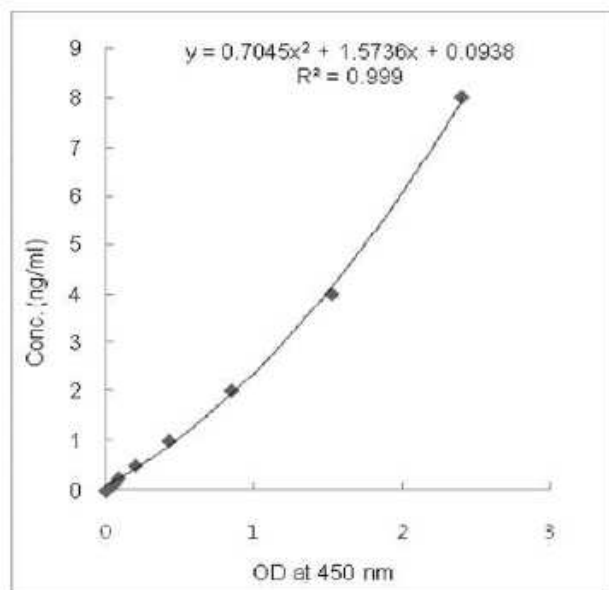
Die Bestimmung des Visfatin in den einzelnen Proben erfolgte mittels eines sogenannten Sandwich Enzyme Linked-Immunsorbent Assay (ELISA) zur quantitativen Bestimmung von Nicotinamid-Phosphoribosyltransferase (Nampt). Der ELISA-Test beruht auf den Prinzipien des Enzymimmunoassays (EIA), bei dem die Quantifizierung eines Antigens mittels einer Antigen-Antikörper-Reaktion von statten geht. Auf eine Mikrotiterplatte werden ein immobilisierter spezifischer Antikörper sowie die zu testende Probe (Antigen) gegeben. Dazu wird ein Antikörper-Enzym-Komplex, der den primären Antikörper bindet, und ein farbloses Substrat aufgetragen, sodass durch Katalyse des Enzymkonjugats ein blauer Farbstoff resultiert (Nelson & Cox, 2001). Der von uns verwendete Sandwich-ELISA, ein weiteres System, dient vor allem der Quantifizierung von Antigenen geringer Konzentration in komplexen Mischungen. Dabei wird mit der Immobilisierung eines spezifischen Antikörpers (Fangantikörper, catching antibody) in einer Mikrotiterplatte begonnen, das relevante gelöste Antigen gebunden und die nichtgebundenen Konstituenten ausgewaschen (Lottspeich & Zorbas, 1998). In unserem Fall wurde auf eine 96er Mikrotiterplatte ein präformierter Nampt-Antikörper aufgetragen, sodass sich durch die Reaktion mit dem dazugegebenen aufbereiteten Patientenserum eine quantitative Aussage zur



Konzentration des Visfatin/Nampt in der Probe treffen lässt. Mit der Bestimmung der Visfatinkonzentration in unseren Proben wurde das Labor der Uniklinik Magdeburg beauftragt. Zur Analyse wurde der Nampt (Visfatin/PBEF) (human) ELISA Kit der Firma AdipoGen verwendet.

### **Vorgehensweise bei der Bestimmung des Visfatin mittels Nampt (Visfatin/PBEF) (human) ELISA Kit**

Zu den bei 4°C aufbewahrten ELISA Platten wurden je 100µl der verschiedenen Standards und unverdünnten Patientenseren in die entsprechenden Vertiefungen (Wells) pipettiert, jeweils in doppelter Ausführung, um eine Doppelbestimmung durchzuführen. Die fertige Mikrotiterplatte wurde versiegelt und über Nacht bei 4°C inkubiert. Nach der Inkubationszeit wurden die bedeckten Wells aspiriert und mit 300µl Pufferlösung dreimal gewaschen. Als nächstes wurden 100µl eines Detektionsantikörpers hinzugefügt, für eine Stunde bei 37°C inkubiert und erneut dreimal mit je 300µl Pufferlösung gewaschen. Im nächsten Schritt wurden dann je 100µl Substratlösung hinzugegeben, für 10 Minuten in einem abgedunkelten Raum bei Raumtemperatur stehen gelassen und die Farbreaktion abgewartet. Gestoppt wurde die Reaktion mit je 100µl Stopplösung, wodurch die blaue Lösung eine gelbe Farbe annahm. Nun wurde innerhalb von 30 Minuten bei 450nm in einem ELISA Reader die optische Dichte (OD) gemessen und nach folgender Tabelle die Visfatinkonzentration berechnet: (Adipogen Inc., 2012).



Standard hNampt (ng/ml)	Optical Density (mean)
8	2.405
4	1.528
2	0.850
1	0.427
0.5	0.200
0.25	0.086
0.125	0.053
0	0

Abbildung 1 Standardkurve und – Tabelle (Adipogen Inc., 2012)

### **Eckdaten des Nampt (Visfatin/PBEF) (human) ELISA Kit**

Als Standardprotein wurde mit destilliertem Wasser verbundenes Human Nampt Standard (STD) verwendet. Das Detektionslimit für den für unsere Analysen verwendeten Tests liegt bei 30 pg/ml, die empfohlene Spanne zwischen 0,125ng/ml und 8 ng/ml. Der ELISA ist spezifisch für die Messungen von natürlichem und rekombinantem Human-Nampt. Es findet keine Kreuzreaktion mit humanem Adiponectin, humanem Resistin, humanem Vaspin, humanem RBP4, humanem GPX3, humanem Progranulin, humanem IL-33, humanem Clusterin, humanem ANGPTL3, humanem ANGPTL4, humanem ANGPTL6 oder Maus-RBP4 statt, die Kreuzreaktion mit Maus-Nampt bzw. Ratten-Nampt war mit 5% bzw. 15% schwach. Die Intraassay-Abweichung und die Interassay-Abweichungen wurden mit 2,31-9,11% bzw. 4,66-7,24% angegeben (Adipogen Inc., 2012).

#### **2.4. Statistische Analyse**

Die statistische Analyse erfolgte mithilfe des universellen Programmpakets SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) für Windows, Version 21. Aufgrund eines programminternen Fehlers erfolgten die Korrelations- und Regressionsanalysen mit SPSS für Windows Version 20.

Auch die Ergebnisse der Laboranalysen wurden in SPSS importiert. Bei der Auswahl statistischer Verfahren wurden die Voraussetzungen hinsichtlich Skalenniveaus und Verteilung stets beachtet. Als Kennwerte der Verteilung wurden der Median, Mittelwert,

Minimum und Maximum sowie die Standardabweichung angegeben. Die Prüfung auf Normalverteilung der vorliegenden Daten erfolgte mittels explorativer Datenanalyse unter Darstellung eines Histogramms und der Durchführung des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests mit der Signifikanzkorrektur nach Lilliefors. Dem Ergebnis entsprechend wurde in unserem Fall bei nicht normalverteilten Daten und unverbundenen Stichproben zum Gruppenvergleich der nicht-parametrische Mann-Whitney-Test eingesetzt. Zur Auswertung der Ergebnisse wurde mithilfe des Levene-Tests die Varianzhomogenität geprüft.

Bei der Analyse und dem Vergleich der verschiedenen Gruppen wurden Mehrfachtestungen gleicher Art durchgeführt, also mehrere Signifikanztests an denselben Daten derselben Stichprobe. Würde man das konventionelle Signifikanzniveau von 5% in diesem Falle beibehalten, könnte es durch die Mehrfachtestungen zu einer sogenannten Alphafehler-Kumulierung kommen, also dem erhöhten Auftreten von Zufallssignifikanzen. Aus diesem Grund wurde eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt, bei der das konventionelle 5%-Signifikanzniveau durch die Anzahl der durchgeführten Tests geteilt wird, in unserem Fall also  $0,05 / 3 = 0,017$ . Das Signifikanzniveau für jeden Vergleich wurde also auf 0,017 festgelegt. Um einen eventuellen Zusammenhang und dessen Ausmaß zwischen den Visfatingkonzentrationen bzw. der erstellten Ratio und den Einflussfaktoren Alter, BMI, SDS, Leptin und den EDI-Skalen darzustellen, wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Bei grundsätzlich fehlender Normalverteilung erfolgte die Analyse mittels Rangkorrelation nach Spearman rho. Diese Analyse berechnet einen sogenannten Korrelationskoeffizienten (r). Dieser liegt zwischen -1 und +1 und gibt die Stärke des linearen Zusammenhangs zwischen den Variablen an. Ein Wert von +1 steht dabei für eine positive Korrelation, -1 demnach für eine negative Korrelation und ein Wert von 0 gibt an, dass es keinen linearen Zusammenhang zwischen den Variablen gibt.

Die ebenfalls ausgegebene Signifikanz prüft in diesem Zusammenhang die Nullhypothese  $H_0$ , also die Hypothese, dass die beiden Variablen in der Grundgesamtheit nicht miteinander korrelieren.

Zur Veranschaulichung der Daten wurde jeweils ein Streudiagramm erstellt und eine Regressionsgerade eingezeichnet. Das dabei angegebene Bestimmtheitsmaß  $R^2$  ist das Quadrat des Korrelationskoeffizienten und ein Maß dafür, wie viel Prozent der Streuung durch die untersuchte Beziehung erklärt werden können.

Aufgrund der fehlenden Normalverteilung der Daten erfolgte die Berechnung mithilfe der Rangkorrelation nach Spearman-rho.

Da unsere Patienten zum größten Teil jugendlich waren und der BMI daher bei ihnen kein ausreichend korrektes Maß darstellt, erfolgte die Berechnung einer Ratio aus den Visfatinkonzentrationen und den BMI-SDS-Werten der Patientinnen und Probandinnen. Da die SDS-Werte erwartungsgemäß zum Teil im deutlich negativen Bereich lagen und damit die Ergebnisse bei Berechnung eines Quotienten verfälschen würden, führten wir eine offset-Korrektur durch. Dabei wurde der kleinste vorhandene SDS-Wert genommen (in unserem Fall -6,5) aufgerundet (auf 7) und dann diese Zahl auf alle anderen Werte aufaddiert, sodass alle Werte im positiven Bereich liegen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Beschreibung des Studienkollektivs

##### 3.1.1 Patientinnen im akuten Untergewicht (acAN)

Insgesamt konnten wir 44 Patientinnen zwischen 14 und 28 Jahren im akuten Untergewicht in unsere Studie einschließen. Drei Patientinnen wurden ausgeschlossen, da ihre Visfatinwerte über der dreifachen Standardabweichung lagen und eine Verfälschung der Ergebnisse durch Ausreißerwerte vermieden werden sollte. Das gleiche geschah mit einer Patientin, deren BMI-SDS-Wert so gering war, dass auch hier eine Verfälschung der Ergebnisse andernfalls nicht hätte ausgeschlossen werden können. Von unseren 44 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen wurde bei 33 Patientinnen mithilfe des SIAB die Diagnose einer restriktiven Anorexie gestellt, die restlichen 11 Patientinnen erhielten die Diagnose eines Binge-purging-Typ der Anorexie. Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden 10 Patientinnen stationär in der Abteilung für Psychosomatik der Charité Campus Mitte behandelt, 25 Studienteilnehmerinnen waren stationäre Patientinnen der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters Charité Campus Virchow-Klinikum, 7 Patientinnen wurden ambulant behandelt und 2 Patientinnen waren gewichtsrehabilitierte Patientinnen, die sich zur Verlaufsuntersuchung jedoch erneut im akuten Untergewicht und mit der Diagnose einer akuten Anorexie (laut SIAB) präsentierten. Bei 11 Patientinnen konnten psychische Komorbiditäten beobachtet werden: 7 Patientinnen mit Depression oder Dysthymie, 3 Patientinnen mit einer Zwangsstörung (davon 2 zusätzlich zu einer Depression/Dysthymie), 2 Patientinnen litten unter einer Persönlichkeitsstörung und eine unter einer Posttraumatischen Belastungsstörung.

Bei 36 der 44 Patientinnen konnten zusätzlich Leptinwerte erhoben werden (MW  $\pm$  SD: 1,28  $\mu$ g/l  $\pm$  2,12). Nur bei 8 der 44 konnten explorativ noch Glukosewerte gefunden werden, die zwischen 46 und 128 mg/dl lagen (MW  $\pm$  SD: 76,38  $\pm$  26,32). Die Abnahme dieser Werte erfolgte morgens im nüchternen Zustand. Zur Einschätzung der individuellen Ausprägung der Erkrankung wurde allen Patientinnen der EDI-Fragebogen vorgelegt. Aufgrund des Fehlens einzelner Fragebögen, beispielsweise durch fehlendes

oder unkorrektes Ausfüllen der Fragebögen, konnten jedoch nur die EDIs von 30 Patientinnen in die Korrelationsanalysen einbezogen werden.

Da die Doppelbestimmung des Visfatin vom Hersteller empfohlen wird, mussten insgesamt 15 Proben verdünnt werden. 10 dieser Proben hatten eine Füllmenge  $<200\mu\text{l}$ , sodass nach 1:1-Verdünnung noch eine Doppelbestimmung durchgeführt werden konnte. Die restlichen 5 Proben enthielten weniger als  $100\mu\text{l}$  Patientenserum, sodass nur eine Einfachbestimmung möglich war.

### **3.1.2 Gewichtsrehabilitierte Patientinnen (recAN)**

In diese Gruppe konnten wir 15 Patientinnen einschließen, von denen 13 gewichtsrehabilitierte Patientinnen der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Charité Campus Virchow-Klinikum, und 2 gewichtsrehabilitierte Patientinnen der Klinik für Psychosomatik der Charité Campus Mitte waren. Alle 15 Studienteilnehmerinnen hatten laut SIAB keine akute Anorexie, es lag jedoch bei 5 Patientinnen eine Depression oder Dysthymie vor (bei einer der Patientinnen zusätzlich auch noch eine Zwangsstörung), eine Patientin litt an einer Angststörung. Die Patientinnen waren zwischen 16 und 29 Jahren alt (MW: 20,8 Jahre). In dieser Gruppe konnten zu unserem Untersuchungszeitpunkt zusätzlich bei 14 von 15 Patientinnen Leptinwerte erhoben werden (MW  $\pm$  SD:  $13,85\ \mu\text{g/l} \pm 14,56$ ). In dieser Gruppe waren EDIs von 12 Patientinnen vorhanden und konnten in die Korrelationsanalysen einbezogen werden. Zur Doppelbestimmung des Visfatin mussten vier Proben 1:1 verdünnt werden. Davon gelang bei einer Probe ( $<200\mu\text{l}$ ) eine Doppelbestimmung, bei den anderen drei Proben ( $<100\mu\text{l}$ ) reichte das vorhandene Material nur für eine Einfachbestimmung.

### **3.1.3 Kontrollprobandinnen (HCW)**

47 Probandinnen zwischen 14 und 26 Jahren wurden als gesunde Vergleichsprobanden in unsere Studie einbezogen. Eine Probandin wurde ebenso wie die drei akut anorektischen Patientinnen aufgrund eines Visfatinmesswertes oberhalb der dreifachen Standardabweichung nachträglich ausgeschlossen, um eine Verfälschung der Ergebnisse zu vermeiden und eine Annäherung an eine Normalverteilung zu erreichen. Bei allen Probandinnen lag laut SIAB keine Anorexie und auch keine andere psychische Erkrankung vor. Bei 45 der 47 Probandinnen wurde ebenfalls ein Leptinwert erhoben (MW  $\pm$  SD:  $13,1\mu\text{g/l} \pm 8,78$ ).

Da weniger als 200 µl Serum zur Verfügung standen, musste bei 7 Probandinnen eine 1:1-Verdünnung der Serumprobe durchgeführt werden, um die ideale Doppelbestimmung des Visfatin durchzuführen. Bei 6 Probandinnen standen sogar weniger als 100 µl Serum zur Verfügung, sodass mit einer 1:1-Verdünnung nur eine Einfachbestimmung durchgeführt werden konnte.

### 3.2. Vergleich der Versuchsgruppen untereinander

#### 3.2.1 Vergleich der Patientinnen mit restriktiver und Binge-purge-Anorexie

Tabelle 4 Deskriptive Statistik: Vergleich der Patientinnen mit restriktiver und Binge-purge-Anorexie

Merkmal	AN-R (restriktive Anorexia nervosa) n = 33	AN-B/P (Binge-Purge Anorexia nervosa) n = 11	Signifikanz (p) <sup>a</sup>
<b><u>Alter</u></b> Minimum Maximum Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD)	<b><u>Jahre</u></b> 14,11 28,01 17,69 ± 3,48	<b><u>Jahre</u></b> 15,06 28,85 18,87 ± 4,02	
<b><u>Body Mass Index (BMI)</u></b> Minimum Maximum Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD)	<b><u>kg/m<sup>2</sup></u></b> 12,4 17,58 15,31 ± 1,30	<b><u>kg/m<sup>2</sup></u></b> 12,75 16,94 15,26 ± 1,29	0,881
<b><u>BMI-Standard Deviation Score (SDS<sub>LMS</sub>)</u></b> Minimum Maximum Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD)	-6,5 -1,4 -3,01 ± 1,08	-6,5 -1,58 -3,31 ± 1,45	0,551
<b><u>Visfatin</u></b> Minimum Maximum Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD)	<b><u>ng/ml</u></b> 0,14 2,47 0,99 ± 0,63	<b><u>ng/ml</u></b> 0,43 1,52 0,96 ± 0,33	0,616

Fortsetzung Tabelle 4

Merkmal	AN-R (restriktive Anorexia nervosa) n = 33	AN-B/P (Binge-Purge Anorexia nervosa) n = 11	Signifikanz (p) <sup>a</sup>
<b><u>VISF/SDS</u></b> Minimum Maximum Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD)	<b><u>ng/ml/kg/m<sup>2</sup></u></b> 0,03 4,94 0,39 ± 0,83	<b><u>ng/ml/kg/m<sup>2</sup></u></b> 0,09 1,06 0,34 ± 0,26	0,249
<b><u>Leptin</u></b> Minimum Maximum Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD)	<b>n = 27</b> 0,067 9,799 1,50 ± 2,39	<b>n = 9</b> 01,2 2,04 0,61 ± 0,65	0,391
<b><u>EDI-Skalen</u></b> Schlankheitsstreben Bulimie Unzufriedenheit mit der eigenen Figur Minderwertigkeitsgefühle Perfektionismus Misstrauen gegenüber anderen Unsicherheit in der Gefühlswahrnehmung Angst vor dem Erwachsenwerden	<b>n = 22</b> <b><u>MW ± SD</u></b> 27,91 ± 8,61 12,41 ± 5,83 37,50 ± 9,56 35,28 ± 8,66 20,50 ± 5,53 23,14 ± 5,71 31,50 ± 6,86 27,36 ± 5,11	<b>n = 8</b> <b><u>MW ± SD</u></b> 34,50 ± 7,41 18,38 ± 6,35 43,00 ± 11,55 39,13 ± 11,70 23,38 ± 6,82 26,63 ± 8,19 34,00 ± 10,46 26,13 ± 7,02	0,06 0,015 0,139 0,398 0,259 0,335 0,796 0,371

a Mann-Whitney-U-Test bei ungepaarten Stichproben

In der Normalverteilungsprüfung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests zeigte sich nur für das Alter und die Ratio VISF/SDS eine Normalverteilung. Daher erfolgte der statistische Vergleich für alle Merkmale mittels Mann-Whitney-U-Test für ungepaarte Stichproben. Im Ergebnis zeigte sich in keinem der von uns geprüften Merkmale ein Unterschied zwischen Patientinnen mit restriktiver oder Binge-purge-Anorexie. Einzig in den EDI-Subskalen „Schlankheitsstreben“ (p = 0,06) und „Bulimie“ (p = 0,015) zeigten sich Unterschiede, die zwar nicht signifikant wurden, jedoch als statistischer Trend gewertet werden können. Ein statistisch signifikanter Unterschied im Visfatin oder der BMI-SDS-gekoppelten Ratio konnte nicht nachgewiesen werden (p = 0,616 bzw. p = 0,249).



### 3.2.2 Vergleich der akut Erkrankten mit den gesunden Kontrollprobandinnen

Tabelle 5 Deskriptive Statistik akut anorektischen Patienten mit der Kontrollgruppe

Merkmal	acAN n = 44	Gesunde Kontrollen n = 47	Signifikanz (p) <sup>a</sup>
<b><u>Diagnose</u></b> AN-R (restriktive AN) AN-B/P (Binge-purge AN)	<b><u>Anzahl</u></b> 33 11	<b><u>Anzahl</u></b> 0 0	
<b><u>Alter</u></b> Minimum Maximum Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD)	<b><u>Jahre</u></b> 14,11 28,85 17,98 ± 3,61	<b><u>Jahre</u></b> 14,07 25,93 18,35 ± 3,25	0,402
<b><u>Body Mass Index (BMI)</u></b> Minimum Maximum Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD) <b><u>BMI-Standard Deviation Score (SDS<sub>LMS</sub>)</u></b> Minimum Maximum Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD)	<b><u>kg/m<sup>2</sup></u></b> 12,4 17,58 15,29 ± 1,28  <b><u>-6,5</u></b> -1,4 -3,08 ± 1,17	<b><u>kg/m<sup>2</sup></u></b> 17,51 26,71 21,55 ± 2,06  <b><u>-3,0</u></b> -1,5 -0,39 ± 0,88	< 0,001      < 0,001
<b><u>Visfatin</u></b> Minimum Maximum Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD)	<b><u>ng/ml</u></b> 0,14 2,47 0,99 ± 0,57	<b><u>ng/ml</u></b> 0,23 2,94 0,95 ± 0,67	0,367
<b><u>VISF/SDS</u></b> Minimum Maximum Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD)	<b><u>ng/ml/kg/m<sup>2</sup></u></b> 0,03 4,94 0,37 ± 0,73	<b><u>ng/ml/kg/m<sup>2</sup></u></b> 0,03 0,45 0,14 ± 0,10	< 0,001

Fortsetzung Tabelle 5

<u>Merkmal</u>	<b>acAN n = 44</b>	<b>Gesunde Kontrollen n = 47</b>	<b>Signifikanz (p)<sup>a</sup></b>
<b><u>Leptin</u></b> Minimum Maximum Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD)	<b>n = 36</b> 0,067 9,799 2,12 ± 1,28	<b>n = 45</b> 0,64 32,89 13,1 ± 8,78	< 0,001
<b><u>EDI-Skalen</u></b> Schlankheitsstreben Bulimie Unzufriedenheit mit der eigenen Figur Minderwertigkeitsgefühle Perfektionismus Misstrauen gegenüber anderen Unsicherheit in der Gefühlswahrnehmung Angst vor dem Erwachsenwerden	<b>n = 30</b> <b><u>MW ± SD</u></b> 29,67 ± 8,70 14,00 ± 6,44 38,97 ± 10,22 36,30 ± 9,51 21,27 ± 5,92 24,07 ± 6,50 32,17 ± 7,86 27,03 ± 5,58	<b>n = 44</b> <b><u>MW ± SD</u></b> 16,18 ± 7,70 9,61 ± 2,88 25,29 ± 11,99 21,18 ± 6,92 16,53 ± 5,79 16,02 ± 4,59 20,34 ± 5,11 26,57 ± 24,20	< 0,001 0,003 < 0,001 < 0,001 0,001 < 0,001 < 0,001 0,006

a Mann-Whitney-U-Test bei ungepaarten Stichproben

Auch in dieser Gruppe konnten aufgrund des Fehlens einzelner Fragebögen nur 30 (bei den Erkrankten) bzw. 44 (bei den Kontrollen) EDI Fragebögen in unsere Analysen einbezogen werden. Entsprechend unserer Ein- und Ausschlusskriterien zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bzgl. BMI, BMI-SDS und EDI-Skalen. Bei Überprüfung der Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test signifikant ( $p < 0,001$ ), sodass wir zur statistischen Analyse den Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben eingesetzt haben. Beim Vergleich der beiden Gruppen zeigten sich im Mittel minimal höhere Visfatinwerte bei den Patientinnen mit Anorexie (MW = 0,99) als bei der gesunden Kontrollgruppe (MW = 0,95), allerdings ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ( $p=0,367$ ). Im Vergleich der Ratios VISF/SDS<sub>LMS</sub> zeigten sich im Mittel höhere Werte bei den erkrankten Patientinnen (MW = 0,37) als bei den gesunden Kontrollprobandinnen (MW = 0,14). Dieser Unterschied wurde mit einem p-Wert von  $< 0,001$  statistisch signifikant.



Fortsetzung Tabelle 6

<u>Merkmal</u>	<b>acAN</b> n = 44	<b>recAN</b> n = 15	<b>Signifikanz (p)<sup>a</sup></b>
<b><u>Leptin</u></b> Minimum Maximum Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD)	<b>n = 36</b> 0,067 9,799 2,12 ± 1,28	<b>n = 14</b> 2,97 52,38 13,85 ± 14,56	< 0,001
<b><u>EDI-Skalen</u></b> Schlankheitsstreben Bulimie Unzufriedenheit mit der eigenen Figur Minderwertigkeitsgefühle Perfektionismus Misstrauen gegenüber anderen Unsicherheit in der Gefühlswahrnehmung Angst vor dem Erwachsenwerden	<b>n = 30</b> <b><u>MW ± SD</u></b> 29,67 ± 8,70 14,00 ± 6,44 38,97 ± 10,22 36,30 ± 9,51 21,27 ± 5,92 24,07 ± 6,50 32,17 ± 7,86 27,03 ± 5,58	<b>n = 12</b> <b><u>MW ± SD</u></b> 16,42 ± 11,03 12,00 ± 6,02 23,42 ± 11,88 21,75 ± 8,87 19,25 ± 7,48 14,75 ± 5,07 21,58 ± 7,79 21,83 ± 7,40	0,001 0,37 <0,001 < 0,001 0,322 < 0,001 0,001 0,013

a Mann-Whitney-U-Test bei ungepaarten Stichproben

In der letzten Vergleichsgruppe waren nur 30 (akut Kranke) bzw. 12 (ehemals Kranke) EDI-Fragebögen vorhanden, sodass die Vergleiche nicht für alle Patienten durchgeführt werden konnten. In der Kolmogorov-Smirnov-Analyse auf Normalverteilung zeigte sich eine statistische Signifikanz ( $p < 0,001$ ), sodass bei nicht bestehender Normalverteilung die statistischen Analysen mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt wurden.

Im Vergleich der Visfatinwerte der akut kranken Patientinnen im Vergleich zu den gewichtsrehabilitierten Patientinnen zeigten sich bei den akut untergewichtigen Patientinnen im Mittel zwar geringere Visfatinlevel, das Signifikanzniveau zeigte jedoch mit  $p = 0,195$  allenfalls einen statistischen Trend. Auch in der Analyse der Ratio VISF/SDS wurde das statistische Signifikanzniveau verpasst ( $p = 0,085$ ).

### **3.3. Korrelations- und Regressionsanalysen**

Wie eingangs erwähnt, stellt sich die Frage, ob und in wieweit der BMI bzw. dessen Standardabweichung von der altersüblichen Norm ( $SDS_{LMS}$ ), das Leptin und die bei den Patienten erhobenen EDI-Skalen einen Einfluss auf das Visfatin ausüben. Dazu wurden Korrelationsanalysen durchgeführt.

Für die Zusammenhangsberechnung der EDI-Skalen mit dem Visfatin und der VISF/SDS-Ratio erfolgte aufgrund der Vielzahl mehrerer Variablen eine multiple Regressionsanalyse.

Die Testung sowie die Veranschaulichung mithilfe von Diagrammen und Regressionsgeraden erfolgten für die Untergruppen acAN, recAN und HCW.

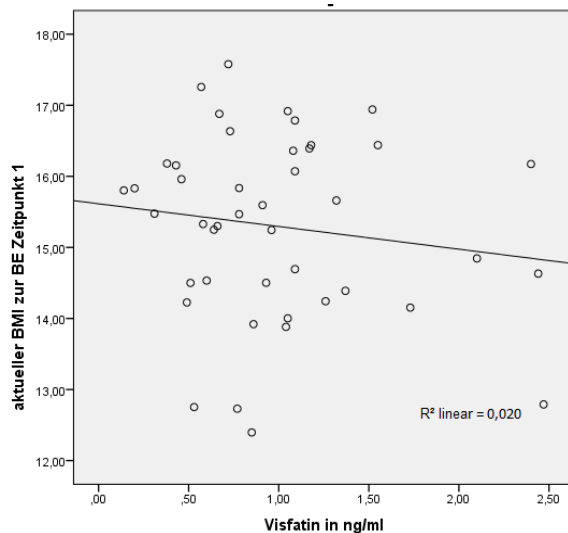
#### **3.3.1 Einfluss von BMI bzw. $SDS_{LMS}$ auf Visfatin**

Auch wenn, wie eingangs erläutert, der BMI für unsere jugendlichen Patientinnen kein geeignetes Medium für eine sichere Aussage über das Verhältnis von Körpergewicht und Körpergröße darstellt, wurden die Korrelationsanalysen jeweils mit dem BMI und dem  $SDS_{LMS}$  durchgeführt, um jedweden Zusammenhang darstellen zu können.

##### Einfluss von BMI auf Visfatin bei den akut Untergewichtigen

Die Korrelationsanalyse nach Spearman-rho ergab für den Zusammenhang zwischen BMI und Visfatin einen Korrelationskoeffizienten von  $r = -0,052$  ( $p = 0,739$ ). Damit handelt es sich bei dem Zusammenhang zwischen BMI und Visfatin in unseren Ergebnissen um eine sehr schwach negative, nicht statistisch signifikante Korrelation. Es ist demzufolge nicht von einem linearen Zusammenhang auszugehen.

Das  $R^2$  von 0,020 gibt dabei an, dass im Hinblick auf einen statistischen Zusammenhang nur 2% der gesamt aufgetretenen Streuung erklärbar sind, d.h. eine zunehmende Visfatinkonzentration wird zu 2% durch einen geringeren BMI erklärt.

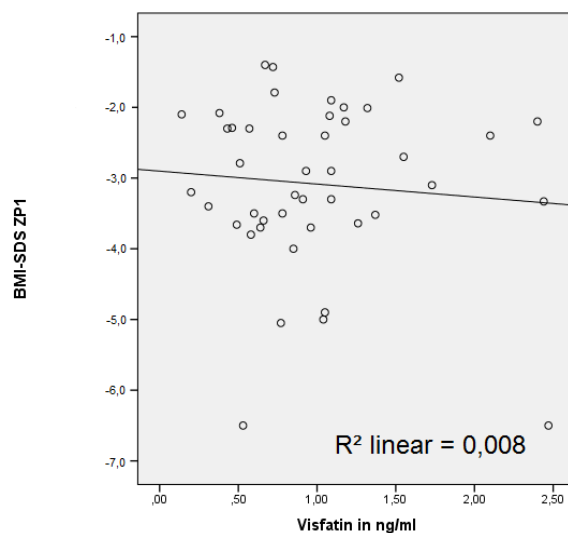


**Abbildung 2 Korrelation von BMI und Visfatin bei acAN**

### Einfluss von $SDS_{LMS}$ bei den akut Untergewichtigen

Die Korrelationsanalyse nach Spearman-rho ergab mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,032$  und einer Signifikanz von  $p = 0,836$  eine schwach positive Korrelation ohne statistische Signifikanz und damit ebenfalls keinen Hinweis auf einen statistischen Zusammenhang.

Das hier ausgegebene Bestimmtheitsmaß  $R^2$  von 0,008 lässt bei dieser Analyse nur 0,8% der verminderten Visfatinwerte durch eine Verminderung des  $SDS_{LMS}$  erklären.

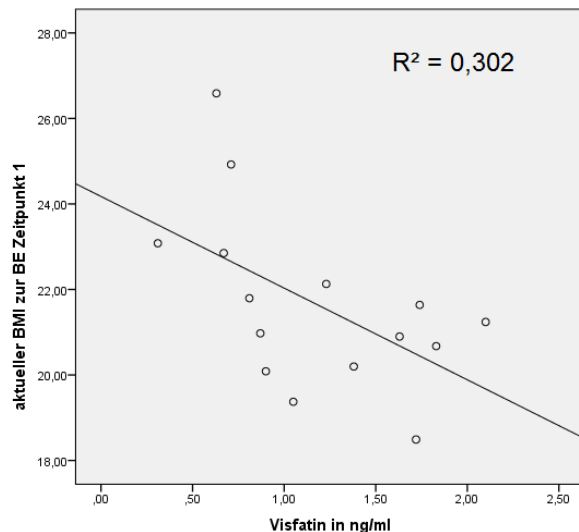


**Abbildung 3 Korrelation von  $SDS_{LMS}$  und Visfatin bei acAN**

### Einfluss von BMI auf Visfatin bei den Gewichtsrehabilitierten

Mithilfe der Korrelation nach Spearman-rho ergab sich ein Korrelationskoeffizient von  $r = -0,614$  ( $p = 0,015$ ) und damit eine mäßige negative Korrelation.

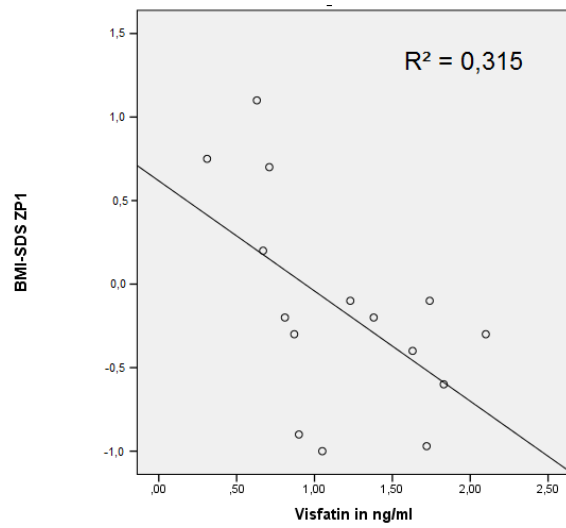
Dem Bestimmtheitsmaß  $R^2$  zufolge, lässt sich eine zunehmende Visfatinkonzentration zu 30,2% durch einen abnehmenden BMI erklären.



**Abbildung 4 Korrelation von BMI und Visfatin bei recAN**

#### Einfluss von $SDS_{LMS}$ auf Visfatin bei den Gewichtsrehabilitierten

Bei der Frage bezüglich einer linearen Korrelation zwischen  $SDS_{LMS}$  und Visfatin bei den gewichtsrehabilitierten Patientinnen ergab sich in der Analyse nach Spearman-rho ein Korrelationskoeffizient von  $r = -0,605$  ( $p = 0,017$ ) und damit ebenfalls eine mittlere negative Korrelation. In diesem Fall können bei einem Bestimmtheitsmaß von  $R^2 = 0,315$  31,5% der gesamt aufgetretenen Streuung durch einen statistischen Zusammenhang erklärt werden.



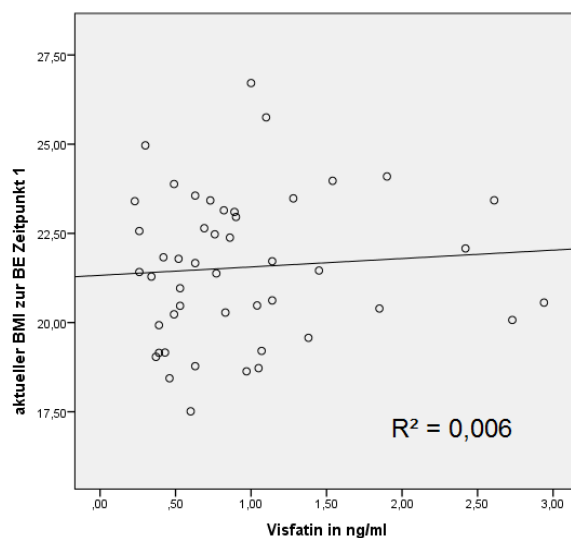
**Abbildung 5 Korrelation von  $SDS_{LMS}$  und Visfatin bei den gewichtsrehabilitierten Patientinnen**



### Einfluss von BMI auf Visfatin bei den gesunden Kontrollprobandinnen

Die Korrelationsanalyse nach Spearman-rho ergab für die Prüfung eines Zusammenhangs von BMI und Visfatinkonzentration bei gesunden Kontrollprobandinnen einen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,125$  ( $p = 0,404$ ) und zeigt damit eine nicht signifikante schwach positive Korrelation.

Das in diesem Zusammenhang ausgegebene Bestimmtheitsmaß  $R^2$  von 0,006 gibt an, dass in diesem Fall nur 0,6% der erhöhten Visfatinwerte durch eine Erhöhung des BMI erklärt werden können.



**Abbildung 6 Korrelation von BMI und Visfatin bei den HCW**

### Einfluss von $SDS_{LMS}$ auf Visfatin bei den gesunden Kontrollprobandinnen

Der unter Anwendung der Korrelationsanalyse nach Spearman-rho errechnete Korrelationskoeffizient von  $r = 0,038$  ( $p = 0,802$ ) spricht auch unter Berücksichtigung von  $R^2 = 2,694 \text{ E-}4$  ( $= 2,694 \cdot 10^{-4} = 0,0002694$ ) gegen einen statistischen Zusammenhang.

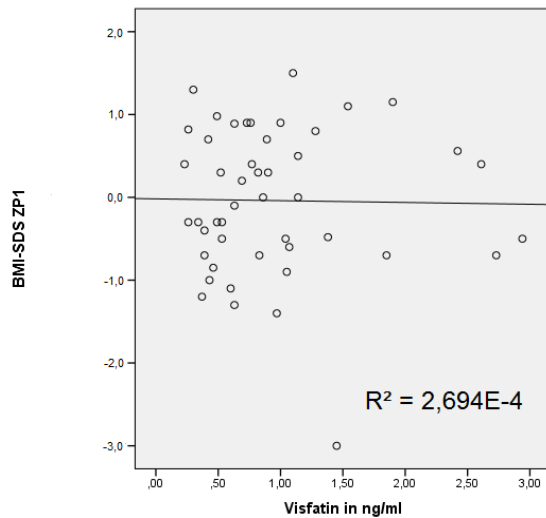


Abbildung 7 Korrelation von  $SDS_{LMS}$  und Visfatin bei den HCW

### 3.3.2 Einfluss von Leptin auf Visfatin

#### Einfluss von Leptin auf Visfatin bei den akut Untergewichtigen

Auch der Einfluss des Leptins auf das Visfatin wurde mithilfe der Korrelation nach Spearman-rho geprüft. Der dabei ausgegebene Korrelationskoeffizient in der Gruppe der akut untergewichtigen Patientinnen betrug  $r = 0,02$  ( $p = 0,910$ ), was als nicht vorhandene Korrelation gewertet werden kann.

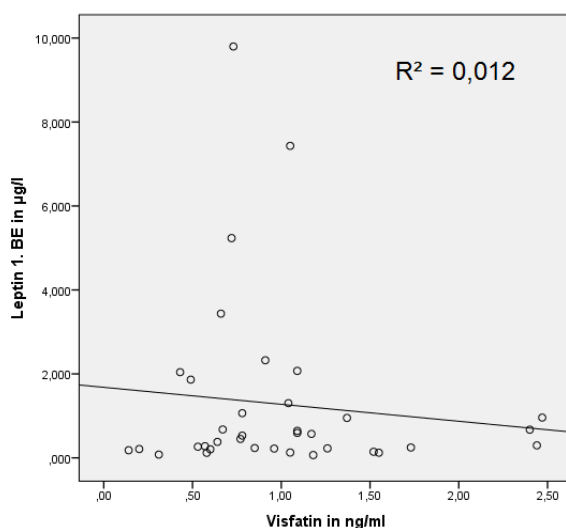
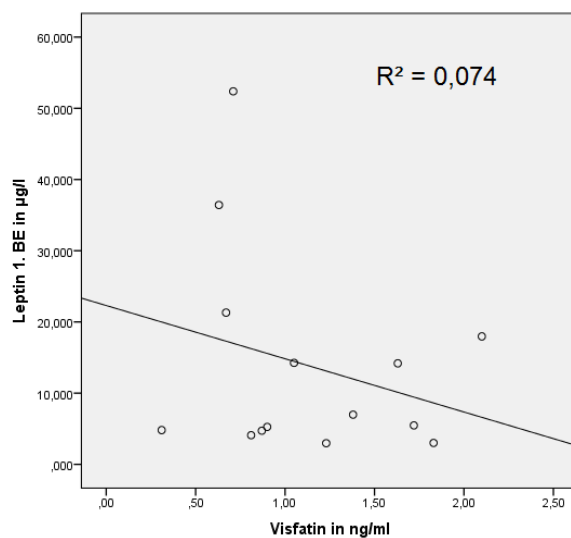


Abbildung 8 Korrelation von Leptin und Visfatin bei den acAN

#### Einfluss von Leptin auf Visfatin bei den Gewichtsrehabilitierten

Die Korrelationsanalyse nach Spearman-rho ergab für die Prüfung eines Zusammenhangs von Leptin und Visfatinkonzentration bei den gewichtsrehabilitierten Probandinnen einen Korrelationskoeffizienten von  $r = -0,226$  ( $p = 0,436$ ). Die schwach negative Korrelation wird jedoch nicht statistisch signifikant, sodass nicht von einem Zusammenhang ausgegangen werden kann.

Das in diesem Zusammenhang ausgegebene Bestimmtheitsmaß  $R^2$  von 0,074 stützt diese Vermutung ebenfalls.



**Abbildung 9 Korrelation von Leptin und Visfatin bei den recAN**

#### Einfluss von Leptin auf Visfatin bei den gesunden Kontrollprobandinnen

Bei der Betrachtung des Einflusses von Leptin auf die Visfatinkonzentrationen bei den gesunden Kontrollprobandinnen konnte eine schwach positive, jedoch nicht statistisch signifikante Korrelation gezeigt werden ( $r = 0,18$ ,  $p = 0,236$ ), wobei die Variable Visfatin nur zu 0,4% durch das Leptin erklärt wird.

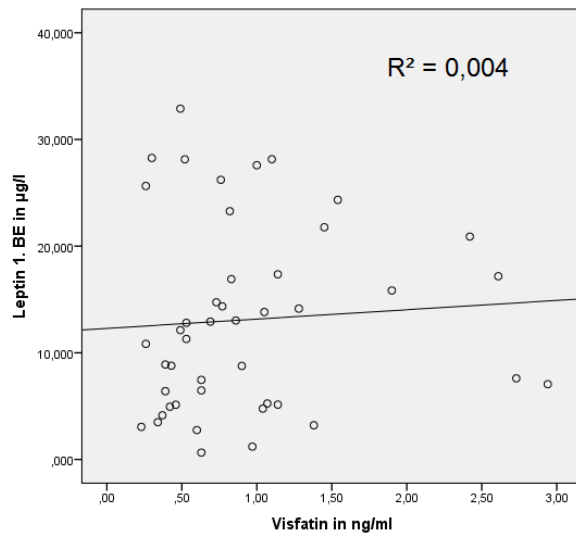
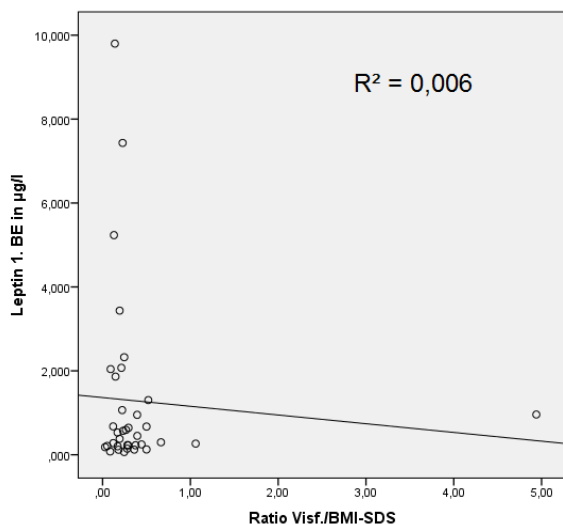


Abbildung 10 Korrelation von Leptin und Visfatin bei den HCW

### 3.3.3 Einfluss von Leptin auf Ratio VISF/SDS

#### Einfluss von Leptin auf die Ratio Visfatin/SDS<sub>LMS</sub> bei den akut Untergewichtigen

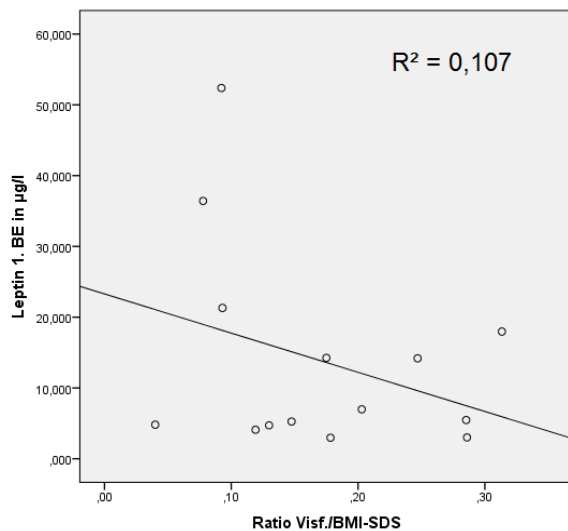
Bei einem Korrelationskoeffizienten von  $r = -0,063$  ( $p = 0,714$ ) ist nicht von einem statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Variablen Leptin und VISF/SDS auszugehen. Das Bestimmtheitsmaß  $R^2 = 0,006$  zeigt dazu auch einen sehr geringen Prozentsatz, der die Streuung durch einen linearen Zusammenhang erklären würde.



**Abbildung 11 Korrelation von Leptin und Ratio bei den acAN**

#### Einfluss von Leptin auf VISF/SDS bei den Gewichtsrehabilitierten

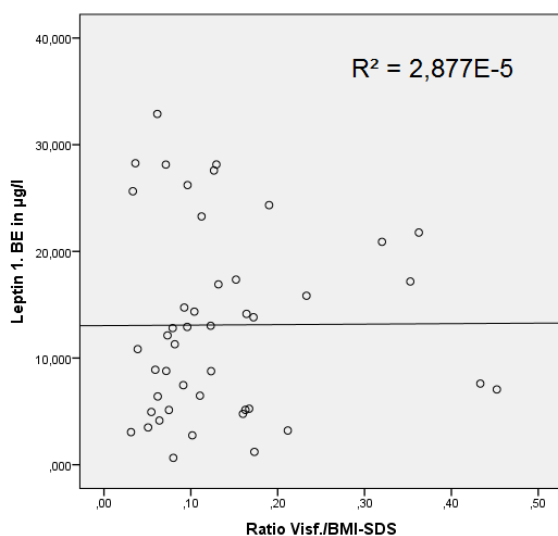
Bei einem Korrelationskoeffizienten von  $r = -0,235$  ( $p = 0,418$ ) zeigt sich zwar eine schwach negative Korrelation, jedoch kann diese aufgrund fehlender statistischer Signifikanz allenfalls als Trend gewertet werden.



**Abbildung 12** Korrelation von Leptin und Ratio bei den recAN

### Einfluss von Leptin auf VISF/SDS bei den gesunden Kontrollprobandinnen

Bei  $r = 0,081$  ( $p = 0,597$ ) konnte kein Hinweis auf einen linearen Zusammenhang gefunden werden.



**Abbildung 13** Korrelation von Leptin und Ratio bei den HCW

### **3.3.4 Einfluss von EDI-Skalen auf Visfatin**

#### Einfluss von EDI-Skalen auf Visfatin bei den akut Untergewichtigen

Um den Einfluss der erhobenen EDI-Skalen auf die Visfatinkonzentrationen zu überprüfen, wurde eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt. Bei der Überprüfung der Korrelationen zeigten sich mit Korrelationskoeffizienten  $r = -0,063 - 0,036$  ( $p = 0,019 - 0,522$ ) keine Hinweise auf einen linearen Zusammenhang zwischen dem Visfatin und einer oder mehrerer der überprüften EDI-Skalen.

**Tabelle 7 Regressionsanalyse der EDI-Skalen und Visfatin bei den acAN**

<u>EDI-Skalen</u>	<u>Regressionskoeffizient r</u>	<u>Signifikanz p</u>
Schlankheitsstreben	-0,051	0,22
Bulimie	0,036	0,080
Unzufriedenheit mit der eigenen Figur	0,031	0,061
Minderwertigkeitsgefühle	0,031	0,149
Perfektionismus	-0,063	0,019
Misstrauen gegenüber anderen	0,015	0,475
Unsicherheit in der Gefühlswahrnehmung	-0,013	0,522
Angst vor dem Erwachsenwerden	-0,038	0,132

Einfluss von EDI-Skalen auf Visfatin bei den Gewichtsrehabilitierten

Das Gleiche gilt für die Überprüfung der Zusammenhänge bei den gewichtsrehabilitierten Patientinnen bei denen der Korrelationskoeffizient r zwischen - 0,033 und 0,03 lag ( $p = 0,738 - 0,999$ ).

**Tabelle 8 Regressionsanalyse der EDI-Skalen und Visfatin bei den recAN**

<u>EDI-Skalen</u>	<u>Regressionskoeffizient r</u>	<u>Signifikanz p</u>
Schlankheitsstreben	0,000	0,999
Bulimie	-0,001	0,991
Unzufriedenheit mit der eigenen Figur	-0,033	0,738
Minderwertigkeitsgefühle	-0,009	0,924
Perfektionismus	-0,009	0,924
Misstrauen gegenüber anderen	-0,019	0,844
Unsicherheit in der Gefühlswahrnehmung	0,030	0,741
Angst vor dem Erwachsenwerden	0,009	0,919

Einfluss von EDI-Skalen auf Visfatin bei den gesunden Kontrollprobandinnen

Auch bei den gesunden Teilnehmerinnen konnten wir mit Korrelationskoeffizienten von  $r = -0,077 - 0,042$  ( $p = 0,05 - 0,771$ ) keinen Hinweis auf einen statistischen Zusammenhang zwischen einer oder mehreren der erhobenen EDI-Skalen und dem Visfatinspiegel finden.

Tabelle 9 Regressionanalysen der EDI-Skalen und Visfatin bei den HCW

<u>EDI-Skalen</u>	<u>Regressionskoeffizient r</u>	<u>Signifikanz p</u>
Schlankheitsstreben	0,042	0,063
Bulimie	-0,077	0,076
Unzufriedenheit mit der eigenen Figur	-0,007	0,572
Minderwertigkeitsgefühle	-0,007	0,749
Perfektionismus	0,032	0,064
Misstrauen gegenüber anderen	-0,038	0,087
Unsicherheit in der Gefühlswahrnehmung	0,007	0,771
Angst vor dem Erwachsenwerden	0,008	0,050

### 3.3.5 Einfluss von EDI-Skalen auf Ratio

#### Einfluss von EDI-Skalen auf VISF/SDS bei den akut Untergewichtigen

Um den Einfluss einer oder mehrerer mit dem EDI erhobenen Parameter auf die Ratio des VISF/SDS zu überprüfen, wurde auch hier eine multiple Regressionsanalyse genutzt. Bei Korrelationskoeffizienten von  $r = -0,059 - 0,053$  ( $p = 0,115 - 0,554$ ) kann nicht von einem linearen Zusammenhang ausgegangen werden.

Tabelle 10 Regressionsanalysen der EDI-Skalen und Ratio bei den acAN

<u>EDI-Skalen</u>	<u>Regressionskoeffizient r</u>	<u>Signifikanz p</u>
Schlankheitsstreben	-0,038	0,267
Bulimie	0,053	0,115
Unzufriedenheit mit der eigenen Figur	0,025	0,339
Minderwertigkeitsgefühle	0,051	0,144
Perfektionismus	-0,059	0,156
Misstrauen gegenüber anderen	0,020	0,554
Unsicherheit in der Gefühlswahrnehmung	-0,046	0,168
Angst vor dem Erwachsenwerden	-0,041	0,311



Einfluss von EDI-Skalen auf VISF/SDS bei den Gewichtsrehabilitierten

Die durchgeführten Korrelationsanalysen ( $r = -0,006 - 0,003$ ,  $p = 0,434 - 0,991$ ) ergaben keinen statistischen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen den untersuchten Parametern.

**Tabelle 11 Regressionsanalysen der EDI-Skalen und Ratio bei den recAN**

<u>EDI-Skalen</u>	<u>Regressionskoeffizient r</u>	<u>Signifikanz p</u>
Schlankheitsstreben	0,000	0,434
Bulimie	-0,001	0,958
Unzufriedenheit mit der eigenen Figur	-0,006	0,690
Minderwertigkeitsgefühle	0,000	0,990
Perfektionismus	0,000	0,938
Misstrauen gegenüber anderen	-0,001	0,958
Unsicherheit in der Gefühlswahrnehmung	0,003	0,927
Angst vor dem Erwachsenwerden	0,001	0,927

Einfluss von EDI-Skalen auf VISF/SDS bei den gesunden Kontrollprobandinnen

Das Gleiche gilt für die Ergebnisse der entsprechenden Korrelationsanalysen bei den gesunden Kontrollen, bei denen Korrelationskoeffizienten  $r$  zwischen  $-0,010$  und  $0,006$  errechnet wurden ( $p = 0,026 - 0,938$ ).

**Tabelle 12 Regressionsanalysen der EDI-Skalen und Ratio bei den HCW**

<u>EDI-Skalen</u>	<u>Regressionskoeffizient r</u>	<u>Signifikanz</u>
Schlankheitsstreben	0,005	0,167
Bulimie	-0,010	0,121
Unzufriedenheit mit der eigenen Figur	-0,001	0,680
Minderwertigkeitsgefühle	0,000	0,938
Perfektionismus	0,006	0,026
Misstrauen gegenüber anderen	-0,005	0,173
Unsicherheit in der Gefühlswahrnehmung	-0,002	0,676
Angst vor dem Erwachsenwerden	0,001	0,058

## 4. Diskussion

### 4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Dem Adipozytokin Visfatin wurde in vielfachen Publikationen eine Rolle im Fettstoffwechsel zugesprochen. Forschungsergebnisse, die erhöhte Visfatinspiegel bei übergewichtigen Kindern, bzw. eine Reduktion der Visfatinspiegel bei Gewichtsabnahme zeigen, werfen die Frage auf, ob man auch im Rahmen der massiven Unterernährung bei einer Anorexia nervosa veränderte Visfatinspiegel finden kann. Im Mittelpunkt dieser Arbeit stand daher die Frage, ob das Adipozytokin Visfatin bei Patientinnen mit Anorexia nervosa im akuten Untergewicht vermindert ist. Entsprechend unserer Haupthypothese wurde erwartet, dass im Vergleich zu gesunden Kontrollen und gewichtsrehabilitierten Patientinnen signifikant verminderte Visfatinkonzentrationen bei diesen Patientinnen gezeigt werden können.

Diese Hypothese konnte nicht bestätigt werden.

Unsere untersuchten Patientinnen zeigten sogar im Mittel minimal höhere Visfatinwerte ( $0,99 \text{ ng/ml} \pm 0,57$ ) im Vergleich zu den gesunden Kontrollen ( $0,95 \text{ ng/ml} \pm 0,67$ ), jedoch niedrigere im Vergleich zu den gewichtsrehabilitierten Patientinnen ( $1,17 \text{ ng/ml} \pm 0,53$ ), allerdings wurde dieser Unterschied statistisch keineswegs signifikant.

a) *Visfatin*: Im Vergleich mit den Gesunden und Gewichtsrehabilitierten konnte kein signifikant vermindertes Visfatin bei den akut untergewichtigen Patientinnen gefunden werden.

Auch im Vergleich der beiden Subtypen der Anorexie, restriktive Anorexie und Binge-purge Anorexie, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden.

Die ersten und bislang einzigen, die auch einen Unterschied in der Ratio Visfatin/BMI untersuchten, waren *Ziora et al.* 2012. Dies liefert eine vom Körpergewicht der Patienten unabhängige Ratio, mit der die tatsächliche Visfatinproduktion des Fettgewebes eingeschätzt und zwischen den Gruppen verglichen werden kann. Da unsere Patienten jedoch zum größten Teil jugendlich waren und der BMI daher bei ihnen kein ausreichend korrektes Medium darstellt, erfolgte die Berechnung der Ratio

aus den Visfatinkonzentrationen und den BMI-SDS-Werten der Patientinnen und Probandinnen.

*b) Ratio VISF/SDS* Im Vergleich der Visfatin-Ratios zwischen den Gruppen konnten signifikant höhere Ratios bei den akut anorektischen Patientinnen als bei den gesunden Kontrollen gefunden werden.

Die Ratios der gesunden Kontrollprobandinnen lagen signifikant unter denen der Patientinnen mit AN. Wir sehen diese Nebenhypothese dementsprechend als bestätigt an.

Im Vergleich der akut erkrankten mit den gewichtsrehabilitierten Probandinnen zeigte sich jedoch nur eine statistische Tendenz, die das Signifikanzniveau verpasste.

Bezugnehmend auf vorherige Veröffentlichungen wurde von uns sowohl eine eventuelle Korrelation der Visfatinlevel der Probandinnen mit dem BMI, als auch dem BMI-SDS untersucht.

*c) BMI bzw. BMI-SDS:* Eine negative Korrelation zwischen BMI, bzw. BMI-SDS und Visfatin konnte nur bei den gewichtsrehabilitierten Patientinnen nachgewiesen werden.

Sowohl bei den AN-Patientinnen als auch bei den gesunden Kontrollprobandinnen zeigte sich keine Korrelation zwischen BMI oder BMI-SDS und dem Visfatin.

Die Nebenhypothese, dass das Visfatin mit dem BMI oder dem BMI-SDS korreliert, konnte also nicht bestätigt werden.

Die Rolle des Leptins in der Neurobiologie wurde bereits in Kapitel 1.2.2 dargelegt. Bei Studien an übergewichtigen Patienten wurde bislang noch kein Zusammenhang zwischen Leptin und Visfatin gefunden. Nach unserem Kenntnisstand sind wir die ersten, die untersuchen, ob sich die für das Adipozytokin Leptin dargelegten Veränderungen im Rahmen einer AN auch auf das Visfatin übertragen lassen. Daher wurden Korrelationsanalysen für einen Zusammenhang zwischen Leptin und Visfatin durchgeführt. Auch mit dem Verständnis, dass es sich bei einer eventuellen Korrelation

zwischen diesen beiden Adipozytokinen um eine Scheinkorrelation handeln könnte, die durch vermindertes Produktionsgewebe oder ähnliche Mechanismen hervorgerufen wird, könnte ein solcher Zusammenhang weitere Aufschlüsse über die Rolle des Visfatin in der Neurobiologie der Anorexie geben.

Da von Ehrlich und Burghardt 2009 ebenfalls ein Zusammenhang zwischen Leptin und bestimmten Ausprägungen im EDI (speziell der Subskala Schlankheitsstreben) hergestellt wurde, ist eine Überprüfung eines solchen Zusammenhangs mit dem Visfatin ein naheliegender Schritt, der das Verständnis der Rolle des Visfatin in diesem komplexen System verbessern soll.

d) *Leptin:* Weder für Visfatin noch für VISF/SDS konnte eine Korrelation mit Leptin gezeigt werden.

e) *EDI-Skalen:* Mit keiner der von uns erhobenen EDI-Skalen konnte eine Korrelation mit Visfatin oder VISF/SDS aufgezeigt werden.

Die Nebenhypothese über eine Korrelation zwischen Visfatin und Leptin konnte mit unseren Ergebnissen also nicht bestätigt werden, ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen den Visfatinkonzentrationen und EDI-Skalen hergestellt werden.

## **4.2. Interpretation der Ergebnisse**

### **4.2.1 Passen die Ergebnisse zu bisherigen Studien?**

Untersuchungen zu der Rolle des Visfatin im Rahmen der komplexen Ätiologie und Pathogenese der Anorexia nervosa gibt es bislang erst sehr selten. Nur zwei Studien haben sich mit diesem konkreten Thema bislang beschäftigt. *Dostalova et al.* 2008 und *Ziora et al.* 2012 hatten jedoch widersprüchliche Ergebnisse. *Dostalova et al.* haben bei einer ausgesprochen kleinen Fallzahl (10 Patientinnen mit AN, 10 Patientinnen mit BN und 20 Kontrollprobandinnen) zwar auch BN-Patientinnen mit einbezogen, jedoch zeigte sich hinsichtlich der Visfatinlevel kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen. Das gleiche Ergebnis zeigte unsere Studie, da auch wir keine signifikante Verminderung der Visfatinlevel von Patientinnen mit Anorexie nachweisen konnten.

Bei *Ziora et al.* zeigten sich jedoch bei einer deutlich größeren Untersuchungsgruppe (87 Patientinnen mit AN, 17 Patientinnen mit einer nicht näher spezifizierten Essstörung (NOS), 30 übergewichtige und 61 gesunde Kontrollprobandinnen) bei den untergewichtigen Patientinnen verminderte Visfatinlevel sowie damit korrespondierend erhöhte Konzentrationen bei den übergewichtigen Probandinnen. Zusätzlich zeigten sie signifikante Unterschiede zwischen den Visfatin/BMI-Ratios der akut kranken und gesunden Probandengruppe. Wir führten diese Berechnung mithilfe der VISF/SDS-Ratio durch und zeigten ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen. Unsere Ergebnisse spiegeln damit also die aktuelle Datenlage zum Teil wieder, zeigen aber auch Widersprüche zu bisherigen Studien. Eventuelle Gründe dafür sollen im Folgenden erörtert werden.

#### **4.2.2 Welche Rolle spielt die Untersuchungsmethode?**

Die Bestimmung unserer Visfatinkonzentrationen erfolgte mit einem ELISA. Im Gegensatz dazu erfolgte die Bestimmung bei *Dostalova et al.* und *Ziora et al.* mittels eines EIA (Enzymimmunoassay).

Bei dem EIA wird im Gegensatz zu dem ELISA nur mit einem Antikörper gearbeitet. Die meisten uns vorliegenden Studien nutzen dafür ein Set der Phoenix Europe GmbH, Karlsruhe, Germany, das mit einem polyklonalen Hasen-Antikörper gegen ein C-terminales Peptid arbeitet. In dem von uns verwendeten Set für den ELISA der Firma AdipoGen Inc., Seoul, Korea, wurde ein monoklonaler immobilisierter Antikörper sowie ein polyklonaler Visfatin-Fangantikörper verwendet (Körner, Garten et al., 2007). Doch nicht nur bei den Untersuchungen von Patientinnen mit Anorexie gehen die Methoden auseinander. So zeigten zum Beispiel *Manco et al.* 2007 erhöhte Visfatinkonzentrationen bei übergewichtigen Probanden im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, wobei sie einen Plasma-EIA verwendeten. *Pagano et al.* kamen 2006 zu einem entgegengesetzten Ergebnis (Visfatin bei gesunden Kontrollen höher als bei Übergewichtigen), jedoch mit der gleichen Methode. *Auguet et al.* 2013 und *Terra et al.* 2012 benutzten beide einen Serum-ELISA und zeigten erhöhte Visfatinkonzentrationen bei übergewichtigen Patienten, ebenso wie *Berndt et al.* 2005 mithilfe eines Plasma-EIAs. *Körner et al.* jedoch konnten 2007 mit dem gleichen Serum-ELISA keinen Unterschied zwischen ihren normal- und übergewichtigen Probanden feststellen. *Chen et al.* 2006 und *Dogru et al.* 2007 wiederum verwendeten Serum-ELISAs und konnten signifikant erhöhte Visfatinkonzentrationen bei Diabetikern zeigen.

Im direkten Vergleich der Untersuchungsmethoden EIA, RIA und ELISA an identischen Patientenproben zeigte sich, dass der ELISA der spezifischste und daher geeignetste Test für die Bestimmung des Visfatins darstellt (Körner, Garten et al., 2007), weshalb wir uns für die Testung mit diesem Verfahren entschieden hatten.

#### **4.2.3 Kann von einem Zusammenhang zwischen BMI bzw. Menge an viszeralem Fett und Visfatin ausgegangen werden?**

In unseren Untersuchungen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem BMI bzw. BMI-SDS und den Visfatinkonzentrationen. Auch dahingehend sind die bisher veröffentlichten Daten alles andere als einheitlich. Zum einen zeigte sich an Untersuchungen mit diabetischen bzw. übergewichtigen Patienten kein Zusammenhang zwischen BMI und Visfatin (Dogru, Sonmez et al., 2007; Haider, Holzer et al., 2006; Terra, Auguet et al., 2012; Zahorska-Markiewicz, Olszanecka-Glinianowicz et al., 2007), zum anderen wurden positive Korrelationen dargestellt (Choi, Kim et al., 2007; Fukuhara, Matsuda et al., 2005; Pagano, Pilon et al., 2006). Auch eine negative Korrelation wurde beschrieben (Chen, Li et al., 2007). Aber auch innerhalb der einzelnen Untersuchungen zeigten sich Unterschiede in den Korrelationen, z.B. stellten *Ziora et al.* 2012 eine signifikante positive Korrelation bei Patienten mit normalem BMI dar, bei Übergewichtigen jedoch eine negative.

Dabei muss jedoch immer bedacht werden, dass bis auf letztgenannte, alle aufgeführten Studien an übergewichtigen Patienten mit oder ohne Gewichtsverlust durchgeführt wurden. Die Übertragung auf die massive und chronische Unterernährung bei der Anorexie wäre daher auch bei einheitlichen Ergebnissen nur unter Vorbehalt möglich, da die Pathomechanismen bei Diabetes mellitus und Übergewicht verglichen mit denen der Anorexia nervosa sehr unterschiedlich sind. Um unsere Werte unabhängig vom Körpergewicht der Probandinnen vergleichen zu können, haben wir dem Beispiel von *Ziora et al.* folgend aus den Visfatinwerten und den offset-korrigierten SDS-Werten die Ratio VISF/SDS berechnet und zwischen den Gruppen verglichen. Dabei wurde bei der Betrachtung der akut kranken Patientinnen und der gesunden Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt, der wiederum einen Zusammenhang von BMI und Visfatin wahrscheinlich macht. Bei der Betrachtung der Gewichtsrehabilitierten konnte dieser Unterschied im Vergleich zu den acAN jedoch nur als statistischer Trend gezeigt werden.

Bei den gewichtsrehabilitierten Patientinnen mit Anorexie scheint die Anlagerung des Körperfettes bei Gewichtszunahme vorwiegend viszeral statt subkutan stattzufinden (Mayer, Klein et al., 2009; Zamboni, Armellini et al., 1997). Das würde exakt dem Hauptproduktionsort des Visfatin entsprechen und würde bedeuten, dass die Werte deutlicher ansteigen müssten. Wahrscheinlich kann dieses Ergebnis jedoch auf unsere geringe Fallzahl bei den recAN zurückgeführt werden. Außerdem konnten wir nicht objektiv prüfen, ob sich bei unseren gewichtsrehabilitierten Patientinnen tatsächlich das viszerale Fett vermehrt hatte. Dafür wären bildgebende Verfahren wie ein zum Beispiel von *Fukuhara et al.* durchgeführtes CT nötig, welches uns jedoch nicht zur Verfügung stand.

#### **4.2.4 Können die bisherigen Ergebnisse zu Übergewicht bzw. Gewichtsverlust und Visfatin auf die Anorexia nervosa übertragen werden?**

Bis auf die zwei erwähnten Pilotstudien, basieren alle bisherigen Ergebnisse auf Untersuchungen an Patienten mit Adipositas und Diabetes mellitus. Die Übertragung derartiger Ergebnisse auf die Anorexia nervosa sollte also nur unter großem Vorbehalt erfolgen. Hinzu kommt, dass ein Zusammenhang zwischen dem Gewichtsverlust und einer Änderung der Visfatinspiegel noch nicht als erwiesen angesehen werden kann. So führte eine Reduktion des BMI in einigen Studien zwar zu einer Verminderung der Visfatinspiegel (Choi, Kim et al., 2007; Haider, Schindler et al., 2006), andere Untersuchungen zeigten allerdings keinen (Krzyzanowska, Mittermayer et al., 2006) bzw. einen inversen Zusammenhang (García-Fuentes, García-Almeida et al., 2007) zwischen diesen beiden Variablen.

Jedoch darf auch an diesem Punkt nicht vergessen werden, dass Ergebnisse, die im Rahmen eines Gewichtsverlusts bei Adipositas erzielt wurden, nicht mit der extremen Unterernährung bei unseren magersüchtigen Probandinnen gleichgesetzt werden dürfen.

Ein weiterer Punkt, der in diesem Zusammenhang bedacht werden muss, ist, dass die gemessenen zirkulierenden Visfatinspiegel nicht immer akkurat das lokale Visfatinniveau widerspiegeln (Dolezalova, Lacinova et al., 2007; Dostalova, Kunesova et al., 2006). Es kann daher auch bei uns nicht ausgeschlossen werden, dass die zirkulierende Menge des Adipokins zwar nahezu unverändert erscheint, die lokale Wirkung an den Adipozyten jedoch durchaus durch die Erkrankung beeinflusst wird (Dostálová, Sedláčková et al., 2009).

#### 4.2.5 Welche Rolle spielen Insulin und der Glukosestoffwechsel?

Eventuell kann in dem Zusammenspiel von Glukosestoffwechsel und Visfatin eine Erklärung für die bislang deutlich uneinheitlichen Ergebnisse hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen Gewichtsverlust oder BMI und Visfatin gefunden werden.

Anscheinend wirkt Visfatin als potenter Regulator der Insulinsekretion (Revol, Körner et al., 2007). So zeigten beispielsweise *Garcia-Fuentes et al.* 2007, dass das Visfatin bei Übergewichtigen nur dann erhöht ist, wenn gleichzeitig ein erhöhter Glukosespiegel vorliegt. Auch ein Zusammenhang zwischen erhöhten Visfatinspiegeln und verminderten Insulinspiegeln bei Patienten mit Diabetes mellitus wurde schon mehrfach gezeigt und kann als Kompensation der in diesem Zusammenhang verminderten Insulinspiegel gesehen werden (Chen, Chung et al., 2006; Kang, Song et al., 2010; López-Bermejo, Chico-Julià et al., 2006; Ziora, Oświęcimiska et al., 2012). Die Reduktion der Insulinlevel kann sogar als Prädiktor für eine Veränderung des Visfatinniveaus bei Übergewichtigen während des Gewichtsverlusts betrachtet werden (Haider, Schindler et al., 2006) und auch dass die zirkulierenden Visfatinlevel von Hyperglykämie erhöht und von exogener Hyperinsulinämie oder Somatostatininfusion supprimiert werden, zeigte sich in bisherigen Untersuchungen (Haider, Schaller et al., 2006).

Im Rahmen der Anorexia nervosa kommt es ebenfalls zu Veränderungen im Glukose- und Insulinstoffwechsel. Derzeitig wird davon ausgegangen, dass unbehandelte Anorexiepatientinnen supprimierte Insulinkonzentrationen zeigen, um in Verbindung mit der extrem restriktiven Nahrungsaufnahme vor Hypoglykämien geschützt zu sein (Priolella, Muscogiuri et al., 2011).

Auch wenn oder gerade weil wir keine Insulin- und nur sehr wenig Glukosewerte bei unseren Probandinnen erhoben haben, müssen wir also bei der Interpretation unserer Ergebnisse beachten, dass die im Verhältnis höheren Visfatinwerte bei den akuten Patientinnen durchaus Resultat eines Kompensationsmechanismus im Rahmen der massiven Unterernährung sein könnten.

Gibt es einen Zusammenhang zwischen den Visfatinwerten und bestimmten EDI-Skalen?

Unseren Ergebnissen zufolge konnte bei keiner der Untersuchungsgruppen ein Zusammenhang zwischen einer der EDI-Skalen und den Visfatinwerten bzw. der Ratio VISF/SDS gefunden werden. Nach unserem Kenntnisstand sind wir die ersten, die



einen solchen Zusammenhang untersucht haben, jedoch konnten *Ehrlich et al.* 2009 in ihren Untersuchungen bei Patientinnen mit Anorexie einen Zusammenhang zwischen geringen Leptinleveln und besonders ausgeprägten Auffälligkeiten in der EDI-Subskala „Schlankheitsstreben“ aufzeigen. Die Fragen in dieser Subskala beziehen sich vor allem auf die starke gedankliche Fixierung auf Gewicht, Diäten und Angst vor einer Gewichtszunahme (Rathner & Waldherr, 1997). Somit zeigen Patientinnen mit hohen Werten in dieser Skala ein ausgeprägter restriktives Essverhalten, was infolge dessen zu stärker supprimierten Leptinkonzentrationen führte (Ehrlich, Burghardt et al., 2009). In unseren Untersuchungen konnte jedoch keine signifikante Verminderung der Visfatinwerte bei Probandinnen mit Anorexie im Vergleich zu gesunden bzw. gewichtsrehabilitierten Probandinnen festgestellt werden. Eine Aussage darüber zu treffen, ob verminderte Visfatinwerte mit besonderen Auffälligkeiten in den EDI-Skalen einhergehen, ist daher schwer. Allerdings konnte auch in Korrelation mit den sich durchaus signifikant unterscheidenden VISF/SDS-Ratios nicht einmal eine Tendenz in Richtung eines linearen Zusammenhangs gesehen werden.

Leider konnte nur eine sehr geringe Anzahl an EDI-Fragebögen in unsere Analysen mit einbezogen werden. Da keine Zuordnung der EDIs zu bestimmten Patientinnen bzw. deren Visfatinwerten erfolgte, wurden die Analysen auf die Gesamtheit des Patientenkollektivs bezogen. Ob einzelne Probandinnen mit besonders niedrigen Visfatinwerten möglicherweise besonders ausgeprägte Verhaltensmuster in den EDIs zeigten, konnte für den Einzelfall also nicht bestimmt werden.

#### **4.3. Limitationen**

Bezüglich unserer Ergebnisse müssen bei unseren Schlussfolgerungen einige Dinge berücksichtigt werden.

In erster Linie ist dabei die verhältnismäßig geringe Fallzahl zu nennen. Vor allem bei den gewichtsrehabilitierten Probandinnen konnten wir nur 15 Testpersonen einschließen. Das bedeutet, dass das Ergebnis unserer Korrelationsanalysen und Vergleiche zufällig bedingt sein kann, vor allem, wenn, wie in unserem Fall, das Signifikanzniveau nicht erreicht wird. Dass wir keinen Unterschied in den Visfatinwerten nachweisen konnten, könnte also in einem sogenannten  $\beta$ -Fehler begründet sein.

Auch die Tatsache, dass wir bei den akuten und gewichtsrehabilitierten Patientinnen nur unverbundene Stichproben zur Verfügung hatten, kann einen Einfluss auf unsere Ergebnisse haben. So hätte man bei Patientinnen, die generell ein eher niedriges Visfatinniveau haben, auch im Verlauf möglicherweise niedrigere Level getestet. Damit wäre ein Vergleich unter Umständen aussagekräftiger geworden, da bei unabhängigen Variablen individuelle Unterschiede im generellen Visfatinniveau nicht aufgezeigt werden können.

Da wir den Zusammenhang zwischen Visfatin und Anorexie und damit auch indirekt mit der Menge an (v.a. viszeralem) Fettgewebe untersucht haben, muss natürlich auch die Dauer und Ausprägung der Erkrankung berücksichtigt werden. In unsere Untersuchungen wurde jedoch die Krankheitsdauer nicht mit einbezogen. Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Krankheitsausprägung und -dauer, einer verminderten Menge an viszeralem Fettgewebe und damit auch massiven Verringerung und Adaptation der endokrinologischen Funktionen kann nicht ausgeschlossen werden, also ist auch ein Einfluss dessen auf die Visfatinlevel möglich. Zum anderen sind auch Patientinnen mit einem sehr ausgeprägten Krankheitsverlauf, extremem Gewichtsverlust und damit eventuell deutlicher verminderten Visfatinkonzentrationen unter Umständen nicht zu einer Teilnahme an unserer Studie bereit gewesen (Selektions-Bias).

Hinzu kommt auch, dass das viszerale Fett nicht den einzigen Produktionsort des Visfatin darstellt, da dieses auch u.a. in Muskelgewebe gefunden werden kann (Samal, Sun et al., 1994). Da diese im Rahmen der Magersucht von starken katabolen Prozessen betroffen sind, kann die verhältnismäßig hohe Visfatinkonzentration bei den acAN durch Untergang der Muskel- und Fettzellen mit konsekutiver Visfatinfreisetzung zustande kommen.

Die Blutentnahme der akuten Patientinnen erfolgte im Verlauf von zwei Wochen nach ihrer stationären Aufnahme. Eine bereits erfolgte Gewichtszunahme innerhalb dieses Zeitraums könnte schon zu einem „Auffüllen“ der stark atrophierten Adipozyten geführt haben und damit die Ergebnisse der Visfatinniveaus verfälschen.

Zudem war in einigen der Proben nicht ausreichend Serum vorhanden um noch eine Zweifachbestimmung durchzuführen, einige mussten verdünnt werden. Trotz hoher Reliabilität und Sensitivität des Tests ist nicht auszuschließen, dass durch die teilweise Einzelbestimmung der Proben ungenaue Ergebnisse entstanden sind.

Zuletzt muss noch erwähnt werden, dass das Ausfüllen der EDIs durch die Patientinnen ein subjektives Verfahren ist, das durch fehlende Anstrengung und Motivation der Probandinnen zu einem verfälschten Ergebnis führen kann.

#### **4.4. Ausblick**

Die vorliegenden Ergebnisse liefern Hinweise darauf, dass das Visfatin im Rahmen der Anorexia nervosa eine Rolle spielen könnte. Zusätzlich ist ein wissenschaftlicher Artikel aus Teilen dieser Dissertation durch die Arbeitsgemeinschaft von Prof. Dr. med. Stefan Ehrlich der Carl-Gustav-Carus-Universität Dresden in Revision.

Dennoch fehlt es an weiterführenden Studien, um diese Ergebnisse zu sichern und die genaue Rolle des Visfatins noch besser verstehen zu können.

- ➔ Wichtig ist dabei eine möglichst große Stichprobenmenge.
- ➔ Mit Hilfe bildgebender Verfahren kann die Menge an viszeralem Fettgewebe genauer evaluiert werden und daraus Schlussfolgerungen über den Zusammenhang mit Visfatin gezogen werden.
- ➔ Eine Longitudinalstudie mit verbundenen Stichproben könnte Unterschiede in den individuellen Visfatinniveaus aufzeigen und den Verlauf im Rahmen der Gewichtsrehabilitation beleuchten.

## 5. Abkürzungsverzeichnis

5-HT = 5-Hydroxytryptophan

acAN = akute Anorexia nervosa

AN = Anorexia nervosa

AN-B/P = Anorexia nervosa vom Binge-purge-Typ

AN-R = restriktive Anorexia nervosa

BED = Binge-eating Disorder

BMI = Body Mass Index

BN = Bulimia nervosa

DSM-IV = Diagnostic and statistical Manual of mental Disorders, 4. Auflage

DSM-5 = Diagnostic and statistical Manual of mental Disorders, 5. Auflage

EDI = Eating Disorder Inventory

EIA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay

ELISA = Sandwich Enzyme Linked-Immunosorbent Assay

HCW = Healthy control weight (gesunde Kontrollgruppe)

ICD-10 = International Classification of Diseases

MAO = Monoaminoxidase

MW  $\pm$  SD = Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

NAD = Nicotinamidadenindinukleotid

Nampt = Nicotinamid-Phosphoribosyltransferase

PBEF = Pre-B-cell colony-enhancing-factor

recAN = gewichtsrehabilitierte/ehemalige Anorexia nervosa

SCF = Stem cell factor

SDS = Standard Deviation Score

SIAB-EX = Strukturiertes Inventar für Anorektische und Bulimische Essstörungen

SPSS = Statistical Package for the Social Sciences

SSRI = Selektive Serotonin Reuptake Inhibitor

STD = Human Nampt Standard

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Standardkurve und – Tabelle (Adipogen Inc., 2012).....	23
Abbildung 2 Korrelation von BMI und Visfatin bei acAN.....	35
Abbildung 3 Korrelation von SDS <sub>LMS</sub> und Visfatin bei acAN.....	35
Abbildung 4 Korrelation von BMI und Visfatin bei recAN.....	36
Abbildung 5 Korrelation von SDS <sub>LMS</sub> und Visfatin bei den gewichtsrehabilitierten Patientinnen.....	37
Abbildung 6 Korrelation von BMI und Visfatin bei den HCW.....	38
Abbildung 7 Korrelation von SDS <sub>LMS</sub> und Visfatin bei den HCW.....	39
Abbildung 8 Korrelation von Leptin und Visfatin bei den acAN.....	39
Abbildung 9 Korrelation von Leptin und Visfatin bei den recAN.....	40
Abbildung 10 Korrelation von Leptin und Visfatin bei den HCW.....	41
Abbildung 11 Korrelation von Leptin und Ratio bei den acAN.....	42
Abbildung 12 Korrelation von Leptin und Ratio bei den recAN.....	43
Abbildung 13 Korrelation von Leptin und Ratio bei den HCW.....	43

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Diagnosekriterien für Anorexia nervosa nach ICD-10 und DSM-IV .....	6
Tabelle 2 Risikofaktoren für Anorexia und Bulimia nervosa .....	8
Tabelle 3 Ausschlusskriterien .....	18
Tabelle 4 Deskriptive Statistik: Vergleich der Patientinnen mit restriktiver und Binge-purge-Anorexie .....	28
Tabelle 5 Deskriptive Statistik akut anorektischen Patienten mit der Kontrollgruppe ....	30
Tabelle 6 Deskriptive Statistik: Vergleich der akut Erkrankten mit den gewichtsrehabilitierten Patientinnen .....	32
Tabelle 7 Regressionsanalyse der EDI-Skalen und Visfatin bei den acAN .....	44
Tabelle 8 Regressionsanalyse der EDI-Skalen und Visfatin bei den recAN .....	44
Tabelle 9 Regressionanalysen der EDI-Skalen und Visfatin bei den HCW .....	45
Tabelle 10 Regressionsanalysen der EDI-Skalen und Ratio bei den acAN.....	45
Tabelle 11 Regressionsanalysen der EDI-Skalen und Ratio bei den recAN .....	46
Tabelle 12 Regressionsanalysen der EDI-Skalen und Ratio bei den HCW .....	46

## 8. Literaturverzeichnis

1. Adipogen Inc. (2012). MANUAL Nampt (Visfatin/PBEF) (human) ELISA Kit (Vol. Version 2 (20-March-2012)): Adipogen, Inc.
2. American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR (Vol. Fourth Edition Text Revision). Washington DC: American Psychiatric Association.
3. American Psychiatric Association. (2013). DSM-5 Development <http://www.dsm5.org/Documents/Eating%20Disorders%20Fact%20Sheet.pdf> Retrieved 11.11.2014
4. Anderluh MB, Tchanturia K, Rabe-Hesketh S & Treasure J. (2003). Childhood obsessive-compulsive personality traits in adult women with eating disorders: defining a broader eating disorder phenotype. *Am J Psychiatry*, 160, 242-247.
5. Arak S, Dobashi K, Kubo K, Kawagoe R, Yamamoto Y, Kawada Y, Asayama K & Shirahata A. (2008). Plasma visfatin concentration as a surrogate marker for visceral fat accumulation in obese children. *Obesity (Silver Spring)*, 16(2), 384-388.
6. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J & Nielsen S. (2011). Mortality Rates in Patients With Anorexia Nervosa and Other Eating Disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 68 (7), 724-731.
7. Arner P. (2006). Visfatin--a true or false trail to type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.*, 91(1), 28-30.
8. Auguet T, Terra X, Porras JA, Orellana-Gavaldà JM, Martinez S, Aguilar C, Lucas A, Pellitero S, Hernández M., Del Castillo D & Richart C. (2013). Plasma visfatin levels and gene expression in morbidly obese women with associated fatty liver disease. *Clin Biochem*, 46(3), 202-8
9. Berndt J, Klötting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, Stumvoll M & Blüher M. (2005). Plasma Visfatin Concentrations and Fat Depot-Specific mRNA Expression in Humans. *Diabetes*, 54(10), 2911-2916.
10. Blundell JE, Lawton C & Halford JC. (1995). Serotonin, eating behavior, and fat intake. *Obes Res.*, 3(4), 471-476.
11. Chen CC, Li TC, Li CI, Liu CS, Lin WY, Wu MT, Lai MM & Lin CC. (2007). The relationship between visfatin levels and anthropometric and metabolic

- parameters: association with cholesterol levels in women. *Metabolism*, 56(9), 1216-1220.
12. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ & Lee YJ. (2006). Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.*, 91(1), 295-299.
  13. Choi KM, Kim JH, Cho GJ, Baik SH, Park HS & Kim SM. (2007). Effect of exercise training on plasma visfatin and eotaxin levels. *Eur J Endocrinol.*, 157(4), 437-442.
  14. Cole T. (1990). The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur J Clin Nutr*, 44(1), 45-60.
  15. Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Medizin und Psychotherapie DGPM. (2010). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Essstörungen. Retrieved 11.07.2013, AWMF online
  16. Díaz-Marsá M, Carrasco JL, Hollander E, César J & Saiz-Ruiz J. (2000). Decreased platelet monoamine oxidase activity in female anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand*, 101(3), 226-230.
  17. Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Genc H, Erdem G, Gok M, Bingol N, Kilic S, Ozgurtas T & Bingol S. (2007). Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract.*, 76(1), 24-29.
  18. Dolezalova R, Lacinova Z, Dolinkova M, Kleiblova P, Haluzikova D, Housa D, Papezova H & Haluzik M. (2007). Changes of endocrine function of adipose tissue in anorexia nervosa: comparison of circulating levels versus subcutaneous mRNA expression. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 67(5), 674-678.
  19. Dostalova I, Kunesova M, Duskova J, Papezova H & Nedvidkova J. (2006). Adipose tissue resistin levels in patients with anorexia nervosa. *Nutrition*, 22(10), 977-983.
  20. Dostálová I, Sedláčková D, Papezová H, Nedvídková J & Haluzík M. (2009). Serum Visfatin Levels in Patients with Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Physiol. Res*, 58, 903-907.
  21. Eddy KT, Keel PK, Dorer DJ, Delinsky SS, Franko DL & Herzog DB. (2002). Longitudinal comparison of anorexia nervosa subtypes. *International Journal of Eating Disorders*, 31(2), 191-201.



22. Ehrlich S, Burghardt R, Schneider N, Hein J, Weiss D, Pfeiffer E, Lehmkuhl U & Salbach-Andrae H. (2009). Leptin and its associations with measures of psychopathology in patients with anorexia nervosa. *J Neural Transm*, 116, 109-115.
23. Ehrlich S, Franke L, Schott R, Salbach-Andrae H, Pfeiffer E, Lehmkuhl U & Uebelhack R. (2008). Platelet monoamine oxidase activity in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. *Pharmacopsychiatry*, 41, 226-231.
24. Fichter M & Quadflieg N. (2001). The structured interview for anorexic and bulimic disorders for DSM-IV and ICD-10 (SIAB-EX): reliability and validity. *European Psychiatry*, 16(1), 38-48.
25. Fichter MM, Herpertz S, Quadflieg N & Herpertz-Dahlmann B. (1998). Structured Interview for Anorexic and Bulimic disorders for DSM-IV and ICD-10: updated (third) revision. *International Journal of Eating Disorders*, 24(3), 227-249.
26. Föcker M, Timmesfeld N, Scherag S, Bühren K, Langkamp M, Dempfle A, Sheridan EM, de Zwaan M, Fleischhaker C, Herzog W, Egberts K, Zipfel S, Herpertz-Dahlmann B & Hebebrand J. (2011). Screening for anorexia nervosa via measurement of serum leptin levels. *J Neural Transm*, 118(4), 571-578.
27. Franko DL, Keshaviah A, Eddy KT, Krishna M, Davis MC, Keel PK & Herzog DB. (2013). A longitudinal investigation of mortality in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*, 170(8), 917-925.
28. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y & Shimomura I (2005). Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effect of insulin. *Science*, 307, 426-430.
29. García-Fuentes E, García-Almeida JM, García-Arnés J, García-Serrano S, Rivas-Marín J, Gallego-Perales JL, Rojo-Martínez G, Garrido-Sánchez L, Bermudez-Silva FJ, Rodríguez de Fonseca F & Soriguer F. (2007). Plasma visfatin concentrations in severely obese subjects are increased after intestinal bypass. *Obesity (Silver Spring)*, 15(10), 2391-2395.
30. Gillberg C. (1983). Low dopamine and serotonin levels in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*, 140(7), 948-949.

31. Haas V, Onur S, Paul T, Nutzinger DO, Bosy-Westphal A, Hauer M, Brabant G, Klein H & Müller MJ. (2005). Leptin and body weight regulation in patients with anorexia nervosa before and during weight recovery. *Am J Clin Nutr*, 81(4), 889-896.
32. Haider DG, Holzer G, Schaller G, Weghuber D, Widhalm K, Wagner O, Kapiotis S & Wolzt M. (2006). The adipokine visfatin is markedly elevated in obese children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 43, 548-549.
33. Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A & Wolzt M. (2006). The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia*, 49(8), 1909-1914.
34. Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Woltz M & Ludvik B. (2006). Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91, 1578-1581.
35. Haleem D. (2012). Serotonin neurotransmission in anorexia nervosa. *Behav Pharmacol*, 23(5-6), 478-495.
36. Hallman J, Sakurai E & Oreland L. (1990). Blood platelet monoamine oxidase activity, serotonin uptake and release rates in anorexia and bulimia patients and in healthy controls. *Acta Psychiatr Scand*, 81(1), 73-77.
37. Hebebrand J, Müller TD, Holtkamp K & Herpertz-Dahlmann B. (2007). The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications. *Mol Psychiatry*, 12, 23-35.
38. Hemmelmann C, Brose S, Vens M, Hebebrand J & Ziegler A. (2010). Perzentilen des Body-Mass-Index auch für 18- bis 80-Jährige? Daten der Nationalen Verzehrsstudie II, *Dtsch Med Wochenschr*, 135, 848-852.  
<http://www.labor-limbach.de/BMI-Perzentile-und.549.0.html>
39. Herpertz-Dahlmann B, Müller B, Herpertz S, Heussen N, Hebebrand J & Remschmidt H. (2001). Prospective 10-year follow-up in adolescent anorexia nervosa--course, outcome, psychiatric comorbidity, and psychosocial adaptation. *J Child Psychol Psychiatry*, 42(5), 603-612.
40. Herpertz-Dahlmann B & Hebebrand J. (2008). *Entwicklungspsychiatrie - Biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen: Essstörungen*, Schattauer, 2. Auflage, S. 835-864.
41. Hoek H. (2006). Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Curr Opin Psychiatry*, 19(4), 389-394.

42. Hölling H & Schlack R. (2007). Essstörungen im Kindes- und Jugendalter - Erste Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz*, 50, 794-799.
43. Imai S. (2009). Nicotinamide phosphoribosyltransferase (Namt): a link between NAD biology, metabolism, and diseases. *Curr Pharm Des*, 15(1), 20-28.
44. Kang YS, Song HK, Lee MH, Ko GJ & Cha DR. (2010). Plasma concentration of visfatin is a new surrogate marker of systemic inflammation in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.*, 89(2), 141-149.
45. Kaye W. (2008). Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiol Behav*, 94, 121-135.
46. Kaye W, Bulik CM, Thornton LM, Barbarich N & Masters K. (2004). Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*, 161(12), 2215-2221.
47. Kaye WH, Fudge JL & Paulus M. (2009). New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nat Rev Neurosci.*, 10(8), 573-584.
48. Kaye WH, Gwirtsman HE, George DT, Jimerson DC & Ebert MH. (1988). CSF 5-HIAA concentrations in anorexia nervosa: reduced values in underweight subjects normalize after weight gain. *Biol Psychiatry*, 23(1), 102-105.
49. Körner A, Garten A, Blüher M, Tauscher R, Kratzsch J & Kiess W. (2007). Molecular characteristics of serum visfatin and differential detection by immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab.*, 92(12), 4783-4791.
50. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnson D, Korte W, Remer T, Schaefer F, Wittchen HU, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A & Hebebrand J. (2001). Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 149, 807-818.
51. Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, Rahman R, Haider D, Shnawa N & Schernthaner G. (2006). Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)*, 110(5), 605-609.
52. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Krugluger W, Kopp HP & Schernthaner G. (2006). Increase in visfatin after weight loss induced by gastroplastic surgery. *Obesity (Silver Spring)*, 14(11), 1886-1889.

53. Leibowitz S. (1990). The role of serotonin in eating disorders. *Drugs*, 39(3), 33-48.
54. Leoni MC, Pizzo D & Marchi A. (2010). Adipocytokines: potential biomarkers for childhood obesity and anorexia nervosa. *Minerva Pediatr.*, 62(2), 171-178.
55. López-Bermejo A, Chico-Julià B, Fernàndez-Balsells M, Recasens M, Esteve E, Casamitjana R, Ricart W & Fernández-Real JM. (2006). Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration. *Diabetes*, 55(10), 2871-2875.
56. Lottspeich F & Zorbas H. (1998). *Bioanalytik*. Spektrum Akademischer Verlag, S. 98-100.
57. Maeda N, Shimomura I & Kishida K. (2002). Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med.*, 8(7), 731-737.
58. Manco M, Fernandez-Real JM, Equitani F, Vendrell J, Valera Mora ME, Nanni G, Tondolo V, Calvani M, Ricart W, Castagneto M & Mingrone G. (2007). Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 92(2). 483-90
59. Martos-Moreno GA, Kratzsch J, Körner A, Barrios V, Hawkins F, Kiess W & Argente J. (2011). Serum visfatin and vaspin levels in prepubertal children: effect of obesity and weight loss after behavior modifications on their secretion and relationship with glucose metabolism. *Int J Obes (Lond)*, 35(10), 1355-1362.
60. Mayer LE, Klein DA, Black E, Attia E, Shen W, Mao X, Shungu DC, Punyanita M, Gallagher D, Wang J, Heymsfield SB, Hirsch J, Ginsberg HN & Walsh BT. (2009). Adipose tissue distribution after weight restoration and weight maintenance in women with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr*, 90(5), 1132-1137.
61. Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A & Katulski K. (2013). Long-term consequences of anorexia nervosa. *Maturitas*, 75(3), 215-220.
62. Méquinion M, Langlet F, Zgheib S, Dickson S, Dehouck B, Chauveau C & Viltart O. (2013). Ghrelin: central and peripheral implications in anorexia nervosa. *Frontiers in Endocrinology*, 4.
63. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB & O'Rahilly S. (1997). Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, 387, 903-908.

64. Monteleone P & Maj M. (2013). Dysfunctions of leptin, ghrelin, BDNF and endocannabinoids in eating disorders: beyond the homeostatic control of food intake. *Psychoneuroendocrinology*, 38(3), 312-330.
65. Nelson D & Cox M. (2001). *Lehninger Biochemie* (Vol. 3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage): Springer Verlag, S. 242-243.
66. Nicholls D & Viner R. (2005). Eating disorders and weight problems. *BMJ*, 330, 950-953.
67. Niedźwiedzka B, Jagielska G, Bartoszewicz Z, Kondracka A, Brzozowska A & Karowicz-Bilińska A. (2013). Assessment of neuropeptide Y, leptin and leptin-receptor concentrations in teenagers suffering from anorexia nervosa. *Ginekol Pol.*, 84(4), 268-276.
68. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R, Milan G, Rossato M, Federspil G & Vettor R. (2006). Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*, 91(8), 3165-3170.
69. Patrick L. (2002). Eating disorders: a review of the literature with emphasis on medical complications and clinical nutrition. *Altern Med Rev*, 7(3), 184-202.
70. Prioletta A, Muscogiuri G, Sorice GP, Lassandro AP, Mezza T, Policola C, Salomone E, Cipolla C, Della Casa S, Pontecorvi A & Giaccari A. (2011). In anorexia nervosa, even a small increase in abdominal fat is responsible for the appearance of insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 75(2), 202-206.
71. Rathner G & Waldherr K. (1997). Eating Disorder Inventory-2: Eine deutschsprachige Validierung mit Normen für weibliche und männliche Jugendliche. *Klin Psychol Psychiatr Psychother*, 45.
72. Revollo JR, Grimm AA & Imai S. (2007). The regulation of nicotinamide adenine dinucleotide biosynthesis by Nampt/PBEF/visfatin in mammals. *Curr Opin Gastroenterol*, 23(2), 164-170.
73. Revollo JR, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, Dasgupta B, Sasaki Y, Wolberger C, Townsend RR, Milbrandt J, Kiess W & Imai S. (2007). Nampt/PBEF/visfatin regulates insulin secretion in  $\beta$  cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab.*, 6(5), 363-375.
74. Richards JG, Saura J, Luque JM, Cesura AM, Gottowik J, Malherbe P, Borroni E & Gray J. (1998). Monoamine oxidases: from brain maps to physiology and transgenics to pathophysiology. *J Neural Transm*, 52, 173-187.

75. Romacho T, Sánchez-Ferrer CF & Peiró C. (2013). Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact. *Mediators Inflamm.*
76. Rubinow DR, Schmidt PJ & Roca CA. (1998). Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biol Psychiatry*, 44(9), 839-850.
77. Safer DL & Arnow KD. (2012). Suprathreshold duloxetine for treatment-resistant depression, anorexia nervosa binge-purging type, and obsessive-compulsive disorder: a case report. *Innov Clin Neurosci*, 9(3), 13-16.
78. Salbach-Andrae H, Schneider N, Bürger A, Pfeiffer E, Lehmkuhl U & Holzhausen M. (2010). Psychometric properties of the Eating Disorder Inventory (EDI-2) in adolescents. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 38(3), 219-228.
79. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S & McNiece I. (1994). Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol*, 14(2), 1431-1437.
80. Sethi J. (2007). Is PBEF/visfatin/Nampt an authentic adipokine relevant to the metabolic syndrome? *Curr Hypertens Rep*, 9(1), 33-38.
81. Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS & Goldstein JL. (1999). Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature*, 401(6748), 73-76.
82. Steinhausen H. (2002). The Outcome of Anorexia Nervosa in the 20th Century. *Am J Psychiatry*, 159, 1284-1293.
83. Steinhausen H. (2009). Outcome of eating disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 18(1), 225-242.
84. Stephens JM & Vidal-Puig AJ. (2006). An update on visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor, an ubiquitously expressed, illusive cytokine that is regulated in obesity. *Curr Opin Lipidol*, 17(2), 128-131.
85. Sullivan P. (1995). Mortality in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*, 152(7), 1073-1074.
86. Terra X, Auguet T, Agüera Z, Quesada IM, Orellana-Gavaldà JM, Aguilar C, Jiménez-Murcia S, Berlanga A, Guiu-Jurado E, Menchón JM, Fernández-Aranda F & Richart C. (2013). Adipocytokine levels in women with anorexia nervosa. Relationship with weight restoration and disease duration. *Int J Eat Disord*.
87. Terra X, Auguet T, Quesada I, Aguilar C, Luna AM, Hernández M, Sabench F, Porrás JA, Martínez S, Lucas A, Pellitero S, Llutart J, del Castillo D & Richart C. (2012). Increased levels and adipose tissue expression of visfatin in morbidly

- obese women: the relationship with pro-inflammatory cytokines. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 77(5), 691-698.
88. Thiel A, Jacobi C, Horstmann S, Paul T, Nutzinger DO & Schüssler G. (1997). [A German version of the Eating Disorder Inventory EDI-2]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 47(9-10), 365-376.
89. Thiel A & Paul T. (2006). Test–retest reliability of the Eating Disorder Inventory 2. *Journal of Psychotomatic Research*, 61(4), 567-569.
90. Tozzi F, Thornton LM, Klump KL, Fichter MM, Halmi KA, Kaplan AS, Strober M, Woodside DB, Crow S, Mitchell J, Rotondo A, Mauri M, Cassano G, Keel P, Plotnicov KH, Pollice C, Lilenfeld LR, Berrettini WH, Bulik CM & Kaye WH. (2005). Symptom fluctuation in eating disorders: correlates of diagnostic crossover. *American Journal of Psychiatry*, 162(4), 732-740.
91. World-Health-Organization. (Version 2013, 09.11.2012). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision Version 2013. <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamtl2013/block-f50-f59.htm>. Retrieved 15.08.2013
92. Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J, Kocełak P, Semik-Grabarczyk E, Holecki M, Dabrowski P & Skorupa A. (2007). Serum concentration of visfatin in obese women. *Metabolism*, 56, 1131-1134.
93. Zamboni M, Armellini F, Turcato E, Todisco P, Gallagher D, Dalle Grave R, Heymsfield S & Bosello O. (1997). Body fat distribution before and after weight gain in anorexia nervosa. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 21(1), 33-36.
94. Ziora K, Oświęcimska J, Świętochowska E, Ziora D, Stojewska M, Suwała A, Ostrowska Z, Gorczyca P, Klimacka-Nawrot E, Lukas W & Błońska-Fajfrowska B. (2012). Assessment of serum visfatin levels in girls with anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 76(4), 514-519.

## Erklärung an Eides Statt

Ich, Johanna Frisch, geb. Döpman, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Rolle des Visfatin in der Neurobiologie der Anorexia nervosa“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift



## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Publikationsliste

### Publikation 1:

Schott R, Franke L, Burghardt R, Doepmann J, Roessner V, Lehmkuhl U, Ehrlich S.;  
Relationships between platelet MAO-B activity and personality styles in acute and  
weight-recovered young patients with anorexia nervosa, *Pharmacopsychiatry*, 2013

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Mitarbeit beim Verfassen des Papers

## **Danksagung**

Ein besonderer Dank gilt allen Patientinnen und Probandinnen für ihre Bereitschaft zur Teilnahme an unseren Untersuchungen.

An erster Stelle bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. Dipl-Psych. Ulrike Lehmkuhl (Direktorin der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum) für die Möglichkeit zum Durchführen dieser Studie und die zügige Begutachtung meiner Arbeit.

Ich bedanke mich bei meinem Betreuer Dr. med. Roland Burghardt (inzwischen Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Klinikum Frankfurt/Oder) für die hilfsbereite und angenehme Atmosphäre, sowie die motivierende, helfende und geduldige Unterstützung in allen Phasen der Entstehung dieser Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei Hr. Prof. Dr. med. Stefan Ehrlich (geschäftsführender Oberarzt, Zentrum für Essstörungen der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie der Universitätsklinik Carl Gustav Carus Dresden) und Frau Maria Seidel M.Sc. (Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Bereich Angewandte Entwicklungsneurowissenschaften, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie der Universitätsklinik Carl Gustav Carus Dresden), die mir bei jeder Problematik und Fragestellung zu jeder Zeit fachlich und mit einem offenen Ohr zur Seite standen.

Für die statistische Beratung danke ich Dipl-Math. Klaus Lenz (Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin).

Ein letzter Dank meiner Familie und meinen Freunden für ihre allzeit ermunternde Unterstützung.