

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

DISSERTATION

Agouti-related Protein bei Patientinnen mit akuter und  
gewichtsrehabilitierter Anorexia nervosa

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

vorgelegt der

Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Valeska Merle

aus Hamburg

Datum der Promotion: 22.06.2014

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1. Abstract (englisch / deutsch)</b>	<b>1</b>
<b>2. Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>3</b>
<b>3. Anteilserklärung</b>	<b>4</b>
<b>4. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>)</b>	<b>5</b>
<b>5. Faksimile der Publikation</b>	<b>7</b>
<b>6. Lebenslauf der Promovendin</b>	<b>17</b>
<b>7. Publikationsliste</b>	<b>20</b>
<b>8. Danksagung</b>	<b>22</b>

## 1. ABSTRACT

**Background.** Appetite-regulating neuropeptides of the hypothalamus have been shown to play a crucial role in the regulation of hunger, satiety and energy homeostasis. Previous studies in patients with anorexia nervosa (AN) suggest an abnormal expression of these hormones, but the mechanisms of action are poorly understood. Within the melanocortin system, agouti-related protein (AGRP) acts as a powerful orexigenic peptide. It increases food intake and decreases energy expenditure in times of negative energy balance.

**Methods.** In this study we determined plasma AGRP levels in 75 patients with acute AN, 37 participants recovered from AN and 63 healthy control women. Thirty-three participants with acute AN were reassessed after short-term weight gain. Plasma AGRP and leptin levels were assessed by using enzyme-linked immunosorbent assay kits (ELISA).

**Results.** In long-term recovered AN patients plasma AGRP levels were similar to those in healthy controls. On the contrary, in patients with acute AN AGRP was elevated. Moreover, AGRP was inversely correlated with body mass index (BMI) and plasma leptin. In line with that, AGRP levels normalized during weight gain of longitudinally assessed AN patients.

**Conclusions.** Our results underline the significance of undernutrition and hypoleptinemia for the interpretation AGRP concentrations in peripheral blood plasma. They lend support to the hypothesis that abnormal AGRP plasma levels in AN patients reflect their undernutrition, rather than disease-specific traits.

## **ABSTRACT – deutsche Übersetzung**

**Hintergrund.** Neuropeptide des Hypothalamus spielen eine entscheidende Rolle bei der zentralen Regulation von Hunger, Sättigung und Energiehaushalt des menschlichen Organismus. Einige Studien mit Patientinnen mit Anorexia nervosa (AN) deuten darauf hin, dass eine zentrale Dysregulation dieser Hormone bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Krankheit beteiligt sein könnte, wobei die genauen Wirkmechanismen bislang noch nicht bekannt sind. Innerhalb des Melanocortin Systems des Hypothalamus fungiert das Agouti-related Protein (AGRP) als bedeutender orexigener Neurotransmitter. Bei Mangelernährung und Untergewicht steigert AGRP die Nahrungsaufnahme und senkt den Energieumsatz.

**Methodik.** In dieser Studie haben wir die AGRP-Konzentrationen im Blutplasma von 75 Patientinnen mit akuter AN untersucht, zudem im Plasma von 37 ehemals an AN erkrankten Patientinnen, die zum Untersuchungszeitpunkt wieder normalgewichtig waren, sowie im Plasma von 63 gesunden jungen Frauen. 33 der akut an AN erkrankten Patientinnen haben wir nach einer teilweisen Gewichtszunahme ein zweites Mal untersucht. AGRP- und Leptin-Konzentrationen wurden mithilfe von Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) Verfahren im Blutplasma der Studienteilnehmerinnen gemessen.

**Ergebnisse.** Die AGRP-Konzentrationen im Blutplasma der ehemaligen, zum Untersuchungszeitpunkt normalgewichtigen AN-Patientinnen waren vergleichbar mit den AGRP-Konzentrationen der gesunden Kontroll-Gruppe, wohingegen die AGRP-Spiegel der akut Erkrankten signifikant erhöht waren. Die AGRP-Spiegel normalisierten sich mit der Gewichtszunahme der akut erkrankten AN-Patientinnen. Darüberhinaus zeigte AGRP eine negative Korrelation mit Indikatoren für Unterernährung (Body Mass Index und Plasma-Leptin-Konzentrationen).

**Schlussfolgerung.** Unsere Ergebnisse spiegeln in erster Linie die Bedeutung von Untergewicht und erniedrigten Leptin-Konzentrationen für die Interpretation der AGRP-Spiegel im peripheren Blutplasma wider. Sie deuten darauf hin, dass erhöhte AGRP-Konzentrationen bei AN-Patientinnen am ehesten als Zeichen der negativen Energiebilanz zu werten sind und nicht als krankheitsspezifisches Charakteristikum.

## 2. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Julia Valeska Merle, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Agouti-related Protein bei Patientinnen mit akuter und gewichtsrehabilitierter 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.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der unten stehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin angegeben ist.

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

Berlin, den 14.08.2013

---

Julia Valeska Merle

### 3. ANTEILSERKLÄRUNG

Die Promovendin hatte folgenden Anteil an der vorgelegten Publikation:

Merle JV, Haas V, Burghardt R, Döhler N, Schneider N, Lehmkuhl U, Ehrlich S.  
*Agouti-related protein in patients with acute and weight-restored anorexia nervosa.* Psychological Medicine 2011; 41(10):2183-92.  
Impact Factor 5.587

**Gesamtanteil der Promovendin: 85 Prozent**

Beitrag der Promovendin im Einzelnen:

1. Aufstellung der Forschungsfrage: 50 Prozent
2. Literaturrecherche: 100 Prozent
3. Festlegung des Forschungsdesigns und des meth. Ansatzes: 50 Prozent
  
4. Mitwirkung bei der Erhebung der Primärdaten: 80 Prozent
  - *Patientinnenrekrutierung: 50 Prozent*
  - *Körperliche Untersuchung und Durchführung psychologischer Testverfahren: 50 Prozent*
  - *Aufbau, Korrektur und Aktualisierung der Datenbank: 50 Prozent*
  - *Experimentelle Messungen im Labor (Leptin- und AGRP-Messungen mittels ELISA): 95 Prozent*
  
5. Statistische Datenanalyse: 95 Prozent
6. Gestaltung und Schreiben des Manuskriptes: 95 Prozent

Berlin, den 14.08.2013

---

Julia Valeska Merle

**ISI Web of Knowledge**<sup>SM</sup>

Journal Citation Reports<sup>®</sup>

[WELCOME](#) [HELP](#)

2012 JCR Science Edition

**Journal Summary List**

[Journal Title Changes](#)

Journals from: **subject categories PSYCHIATRY** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by: **Impact Factor** [SORT AGAIN](#)

Journals 1 - 20 (of 135)

◀◀ [1|2|3|4|5|6|7] ▶▶▶

Page 1 of 7

[MARK ALL](#) [UPDATE MARKED LIST](#)

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data <sup>i</sup>						Eigenfactor <sup>®</sup> Metrics <sup>i</sup>	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor <sup>®</sup> Score	Article Influence <sup>®</sup> Score
<input type="checkbox"/>	1	MOL PSYCHIATR	1359-4184	12686	14.897	13.985	3.879	116	5.3	0.04251	5.082
<input type="checkbox"/>	2	AM J PSYCHIAT	0002-953X	42730	14.721	14.396	2.574	108	>10.0	0.06283	5.538
<input type="checkbox"/>	3	ARCH GEN PSYCHIAT	0003-990X	37412	13.772	14.466	2.488	125	>10.0	0.06176	5.643
<input type="checkbox"/>	4	BIOL PSYCHIAT	0006-3223	37840	9.247	9.773	2.131	251	7.0	0.09593	3.484
<input type="checkbox"/>	5	WORLD PSYCHIATRY	1723-8617	1193	8.974	6.413	2.429	21	5.0	0.00377	1.975
<input type="checkbox"/>	6	NEUROPSYCHOPHARMACOL	0893-133X	19882	8.678	7.796	1.802	248	6.0	0.05770	2.688
<input type="checkbox"/>	7	SCHIZOPHRENIA BULL	0586-7614	11606	8.486	8.934	1.699	136	6.3	0.03187	3.008
<input type="checkbox"/>	8	PSYCHOTHER PSYCHOSOM	0033-3190	2761	7.230	5.825	1.269	26	7.4	0.00523	1.577
<input type="checkbox"/>	9	J AM ACAD CHILD PSY	0890-8567	16470	6.970	7.148	2.010	96	>10.0	0.02781	2.639
<input type="checkbox"/>	10	BRIT J PSYCHIAT	0007-1250	21472	6.606	7.112	1.872	117	>10.0	0.03257	2.428
<input type="checkbox"/>	11	J PSYCHIATR NEUROSCI	1180-4882	2253	6.242	6.473	1.647	34	5.2	0.00696	2.157
<input type="checkbox"/>	12	J CLIN PSYCHIAT	0160-6689	17639	5.812	5.639	0.726	157	8.1	0.03325	1.775
<input type="checkbox"/>	13	INT J NEUROPSYCHOPH	1461-1457	4003	5.641	5.092	0.805	123	3.9	0.01374	1.479
<input type="checkbox"/>	14	PSYCHOL MED	0033-2917	16680	5.587	6.148	0.913	230	8.6	0.03588	2.234
<input type="checkbox"/>	15	J CHILD PSYCHOL PSYC	0021-9630	12841	5.422	6.235	0.976	127	8.5	0.02630	2.304
<input type="checkbox"/>	16	PSYCHONEUROENDOCRINO	0306-4530	9603	5.137	5.926	1.091	198	5.9	0.02423	1.764
<input type="checkbox"/>	17	J NEUROL NEUROSUR PS	0022-3050	23923	4.924	5.144	1.690	187	>10.0	0.03881	1.820
<input type="checkbox"/>	18	ACTA PSYCHIAT SCAND	0001-690X	11048	4.857	4.625	1.000	98	>10.0	0.01408	1.399
<input type="checkbox"/>	19	CNS DRUGS	1172-7047	3177	4.826	4.638	0.629	70	5.5	0.00878	1.384
<input type="checkbox"/>	20	BIPOLAR DISORD	1398-5647	4345	4.621	5.481	0.744	90	5.2	0.01278	1.587

[MARK ALL](#) [UPDATE MARKED LIST](#)

Journals 1 - 20 (of 135)

◀◀ [1|2|3|4|5|6|7] ▶▶▶

Page 1 of 7

**ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>**

**Journal Citation Reports<sup>®</sup>**

[WELCOME](#) [? HELP](#)

2012 JCR Science Edition

**Journal Summary List**

[Journal Title Changes](#)

Journals from: **subject categories PSYCHIATRY** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by: **Eigenfactor<sup>®</sup> Score** [SORT AGAIN](#)

Journals 1 - 20 (of 135)

◀◀◀ [1|2|3|4|5|6|7] ▶▶▶

Page 1 of 7

[MARK ALL](#) [UPDATE MARKED LIST](#)

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data <sup>i</sup>						Eigenfactor <sup>®</sup> Metrics <sup>i</sup>	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor <sup>®</sup> Score	Article Influence <sup>®</sup> Score
<input type="checkbox"/>	1	BIOL PSYCHIAT	0006-3223	37840	9.247	9.773	2.131	251	7.0	0.09593	3.484
<input type="checkbox"/>	2	AM J PSYCHIAT	0002-953X	42730	14.721	14.396	2.574	108	>10.0	0.06283	5.538
<input type="checkbox"/>	3	ARCH GEN PSYCHIAT	0003-990X	37412	13.772	14.466	2.488	125	>10.0	0.06176	5.643
<input type="checkbox"/>	4	NEUROPSYCHOPHARMACOL	0893-133X	19882	8.678	7.796	1.802	248	6.0	0.05770	2.688
<input type="checkbox"/>	5	MOL PSYCHIATR	1359-4184	12686	14.897	13.985	3.879	116	5.3	0.04251	5.082
<input type="checkbox"/>	6	SCHIZOPHR RES	0920-9964	16157	4.590	4.974	0.490	343	6.1	0.04006	1.459
<input type="checkbox"/>	7	J NEUROL NEUROSUR PS	0022-3050	23923	4.924	5.144	1.690	187	>10.0	0.03881	1.820
<input type="checkbox"/>	8	PSYCHOPHARMACOLOGY	0033-3158	24104	4.061	4.285	0.816	385	9.0	0.03699	1.223
<input type="checkbox"/>	9	PSYCHOL MED	0033-2917	16680	5.587	6.148	0.913	230	8.6	0.03588	2.234
<input type="checkbox"/>	10	J AFFECT DISORDERS	0165-0327	14622	3.295	3.856	0.652	512	6.1	0.03524	1.133
<input type="checkbox"/>	11	J CLIN PSYCHIAT	0160-6689	17639	5.812	5.639	0.726	157	8.1	0.03325	1.775
<input type="checkbox"/>	12	BRIT J PSYCHIAT	0007-1250	21472	6.606	7.112	1.872	117	>10.0	0.03257	2.428
<input type="checkbox"/>	13	SCHIZOPHRENIA BULL	0586-7614	11606	8.486	8.934	1.699	136	6.3	0.03187	3.008
<input type="checkbox"/>	14	ADDICTION	0965-2140	13194	4.577	4.948	1.321	243	7.2	0.03039	1.681
<input type="checkbox"/>	15	DRUG ALCOHOL DEPEN	0376-8716	10805	3.141	3.951	0.514	319	6.3	0.02896	1.297
<input type="checkbox"/>	16	J AM ACAD CHILD PSY	0890-8567	16470	6.970	7.148	2.010	96	>10.0	0.02781	2.639
<input type="checkbox"/>	17	J CHILD PSYCHOL PSYC	0021-9630	12841	5.422	6.235	0.976	127	8.5	0.02630	2.304
<input type="checkbox"/>	18	PSYCHONEUROENDOCRINO	0306-4530	9603	5.137	5.926	1.091	198	5.9	0.02423	1.764
<input type="checkbox"/>	19	PSYCHIAT RES	0165-1781	10065	2.456	2.829	0.309	440	7.7	0.02295	0.880
<input type="checkbox"/>	20	J PSYCHIATR RES	0022-3956	9754	4.066	4.544	0.562	226	9.3	0.02098	1.457

[MARK ALL](#) [UPDATE MARKED LIST](#)

Journals 1 - 20 (of 135)

◀◀◀ [1|2|3|4|5|6|7] ▶▶▶

Page 1 of 7

Merle JV, Haas V, Burghardt R, Döhler N, Schneider N, Lehmkuhl U, Ehrlich S.

*Agouti-related protein in patients with acute and weight-restored*

*anorexia nervosa.* Psychol Med 2011;41(10):2183-92.

<http://dx.doi.org/10.1017/S0033291711000365>

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

## 7. PUBLIKATIONSLISTE

1. Merle JV, Haas V, Burghardt R, Döhler N, Schneider N, Lehmkuhl U, Ehrlich S. *Agouti-related protein in patients with acute and weight-restored anorexia nervosa*. Psychol Med 2011;41(10):2183-92.  
**Psychological Medicine, Impact Factor: 5.587**
2. Ehrlich S, Leopold K, Merle JV, Theophil I, Haag W, Lautenschlager M, Schaefer M. *Trajectories of agouti-related protein and leptin levels during antipsychotic-associated weight-gain in patients with schizophrenia*. J Clin Psychopharmacol 2012;32(6):767-72.  
**Journal of Clinical Psychopharmacology, Impact Factor: 3.513**
3. Jensen KB, Kosek E, Wicksell R, Kemani M, Olsson G, Merle JV, Kadetoff D, Ingvar M. *Treatment with Cognitive Behavioral Therapy increases pain evoked activation in the prefrontal cortex in Patients suffering from chronic pain*. Pain 2012;153(7):1495-503. Erratum in: Pain 2012;153(9):1982.  
**Pain, Impact Factor: 5.644**
4. Sarrar L, Ehrlich S, Merle JV, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Schneider N. *Cognitive Flexibility and Agouti-related protein in adolescent patients with anorexia nervosa*. Psychoneuroendocrinology 2011;36(9)1396-406.  
**Psychoneuroendocrinology, Impact Factor: 5.137**
5. Schneider N, Salbach-Andrae H, Merle JV, Hein J, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Ehrlich S. *Psychopathology in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa*. Eat Weight Disord 2009;14(4):e205-11.  
**Eating and Weight Disorders – Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity, Impact Factor: 0.527**
6. Ehrlich S, Salbach-Andrae H, Eckart S, Merle JV, Burghardt R, Pfeiffer E, Franke L, Uebelhack R, Lehmkuhl U, Hellweg R. *Serum brain-derived neurotrophic factor and peripheral indicators of the serotonin system in*

*underweight and weight-recovered adolescent girls and women with anorexia nervosa.* J Psychiatry Neurosci 2009;34(4):323-9.

**Journal of Psychiatry & Neuroscience, Impact Factor: 6.242**

7. Ehrlich S, Burghardt R, Schneider N, Broecker-Preuss M, Weiss D, Merle JV, Craciun EM, Pfeiffer E, Mann K, Lehmkuhl U, Hebebrand J. *The role of leptin and cortisol in hyperactivity in patients with acute and weight recovered anorexia nervosa.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2009;33(4):658-62.

**Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, Impact Factor: 3.552**

## **8. DANKSAGUNG**

Ich möchte an dieser Stelle allen Personen danken, die dazu beigetragen haben, dass ich mich mit dem Thema der Dissertation so intensiv beschäftigen konnte.

Besonderer Dank gebührt meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Stefan Ehrlich für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe „Neurobiologische Faktoren bei Anorexia nervosa“ und die Überantwortung des hochinteressanten Themas. Die Zusammenarbeit habe ich stets als sehr motivierend und produktiv erlebt. Ganz besonders danke ich ihm für seine umfassende und konstruktiv-kritische Unterstützung und seine stete kompetente fachliche Begleitung, die er mir trotz seiner Belastung in Klinik und Forschung in der Betreuung der Dissertation jederzeit entgegenbrachte.

Ebenso danke ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Ulrike Lehmkuhl für die Bereitstellung der Infrastruktur und die Unterstützung des Forschungsprojektes.

Großer Dank gebührt ebenfalls den vielen weiteren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Forschungsprojektes für die sehr gute und konstruktive Zusammenarbeit. Hervorheben möchte ich Frau Dr. Verena Haas, die mich mit vielen wertvollen Anregungen auf dem Weg zur endgültigen Umsetzung der Publikation begleitet hat.

Schließlich und von Herzen danke ich meinem Lebensgefährten Herrn Tilman Peters für seine wertvolle Unterstützung, seine Geduld und sein stets aufmunterndes Naturell.

Nicht zuletzt gebührt Dank meinen Eltern Susanne und Klaus-Albrecht Merle, die mir meine Ausbildung ermöglicht haben und dabei ebenfalls bisweilen Geduld bewiesen. Ihnen widme ich diese Arbeit.

Danke.