

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Psychophysiologische Reizverarbeitung und Komorbidität von Magersuchtpatientinnen im  
Langzeitverlauf**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dipl.-Psych. Laurence Erdur

aus Hamburg

Datum der Promotion: 16.06.2018

## Inhaltsverzeichnis

Abstrakt .....	3
Abstract .....	4
Einführung.....	4
Hypothesen/Fragestellungen .....	7
Methoden.....	7
Ergebnisse .....	9
Diskussion .....	11
Literaturverzeichnis.....	15
Eidesstattliche Versicherung .....	19
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen .....	19
Publikation 1.....	21
Publikation 2.....	31
Publikation 3.....	44
Lebenslauf .....	50
Publikationsliste .....	52
Danksagung .....	54

## Abstrakt

Die Anorexia nervosa (AN) ist eine psychosomatische Erkrankung, die durch anhaltendes Untergewicht und eine hohe Chronifizierungsrate gekennzeichnet ist. Eine gestörte affektive Reaktivität wird als bedeutsam für den Verlauf und die Entstehung von AN diskutiert. In Publikation 1 untersuchten wir die affektive Reaktivität von AN-Patientinnen in unterschiedlichen Erkrankungsstadien mit Hilfe des Startle-Paradigmas. Hierzu setzten wir visuelle Stimuli aus dem *International Affective Picture System* sowie Standardfotos von Nahrung und Frauenkörpern ein. N=64 Probandinnen nahmen an der Studie teil (17 mit akuter AN, 16 mit chronischer AN, 15 mit langzeitremittierter AN, 16 gesunde Kontrollen). Wir untersuchten die subjektive Bewertung der visuellen Stimuli sowie die elektromyographische Startle-Reaktion (EMG). Probandinnen mit akuter und chronischer AN zeigten subjektiv gleiche Reaktionen wie Kontrollprobandinnen, wiesen aber eine geringere Startle-Reaktivität bei affektiven Stimuli auf. Die Nahrungs- und Körperbilder bewerteten AN-Patientinnen als unangenehmer und ängstiger als gesunde Kontrollen. Remittierte AN-Probandinnen zeigten keine veränderte Startle Reaktion. Wir beobachteten somit inkompatible subjektive und psychophysiologische Reaktionen auf affektive und störungsspezifische Reize. Dies trägt zur Verbesserung des Verständnisses biologischer Veränderungen im Verlauf von AN bei. In Publikation 2 untersuchten wir den Einfluss einer stationären psychosomatischen Intervention auf psychische Belastung und auf Herzratenvariabilität (HRV). Hierzu wurden 146 unselektierte Patienten bei Aufnahme und bei Entlassung hinsichtlich Ängstlichkeit, Depressivität, allgemeiner Symptombelastung und HRV untersucht. Patientinnen mit AN oder Bulimia nervosa (BN) wiesen bereits bei Aufnahme eine höhere HRV im *low frequency* Bereich sowie einen höheren *low frequency/high frequency ratio* auf als alle anderen Diagnosegruppen. Die Ergebnisse der übrigen Patientinnen zeigten, dass stationäre Behandlung zwar die psychische Belastung positiv beeinflusste, sich jedoch keinerlei positive Veränderungen der Herzratenvariabilität ergaben. Patientinnen mit AN/BN sollten in HRV Studien separat von anderen psychosomatischen Patienten betrachtet werden, da bei diesen eine Verbesserung der psychischen Symptomatik nicht notwendigerweise eine Verbesserung autonomer Funktionen bedeutet. Interventionen, die sich positiv auf psychodiagnostische und psychophysiologische Bereiche auswirken, sind wünschenswert. In Publikation 3 untersuchten wir den Einfluss des Vorliegens einer somatischen Komorbidität bei AN auf die Mortalität im Langzeitverlauf. Hierzu holten wir Information über den Vitalstatus von N=100 ehemals stationär behandelten Patientinnen über das Einwohnermeldeamt ein. Hiervon waren neun Patientinnen verstorben, wovon sechs eine somatische Komorbidität aufwiesen. Mit einer Cox Regression konnte das Vorliegen einer somatischen Komorbidität als signifikanter Prädiktor der Mortalität ermittelt werden. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Patientinnen mit somatischer Komorbidität eine deutlich schlechtere Langzeitprognose haben. Ein hohes Maß an interdisziplinärer Zusammenarbeit ist erforderlich, um diese spezielle Gruppe zu behandeln.

## **Abstract**

Anorexia nervosa (AN) is a severe psychosomatic disorder with persisting underweight and a high risk for chronicity. In our first publication, we investigated the question whether altered affective responses represent states a state in current AN, or whether they may represent stable traits. We applied a startle reflex paradigm in 17 patients with acute AN, 16 patients with chronic AN, 15 participants with AN in long-term recovery and 16 healthy controls. We applied pictures from the International Affective Picture System and standardized pictures with food/female bodies. Pictures were accompanied by an aversive acoustic noise and we recorded electromyography startle responses (EMG). We measured subjective ratings of valence (pleasant-unpleasant) and anxiety to all stimuli. Participants with acute and chronic AN reported the same subjective valence and anxiety ratings to affective stimuli as healthy controls, but showed less startle reactivity. They also showed higher subjective ratings of anxiety and rated body and food pictures as more unpleasant than healthy controls. However, their startle response was unaltered. Recovered AN participants showed startle reactions “in between” those of healthy controls and currently ill AN patients. Psychophysiological methods may be useful to attain an integrative view on the long-term course of AN. In publication two, we investigated effects of an inpatient multimodal psychosomatic treatment on both heart rate variability (HRV) and psychological distress. We measured HRV and self-reported psychological distress at admission and at discharge in 146 psychosomatic patients. Patients diagnosed with AN or Bulimia nervosa (BN) displayed higher low frequency HRV and a higher low frequency/high frequency HRV ratio on admission than patients of other diagnostic groups. For patients of other diagnostic groups, psychological distress was reduced after inpatient psychosomatic treatment, but HRV was not improved after treatment. Data of patients with AN/BN should be analyzed separately, as a reduction on psychological parameters may not imply an improvement in autonomic functions. In our third publication, we investigated mortality in the long-term course of 100 patients with AN. We focused on a subgroup of AN patients who displayed a somatic comorbidity, as this subgroup was often excluded in former studies. Out of 100 patients, nine patients had died. Six of the deceased patients displayed a somatic comorbidity. In a Cox Regression Model, somatic comorbidity was a significant predictor of mortality. We conclude that this specific group requires intense and integrative care. Larger studies would be needed to detect possible deficits in the health care system.

## **Einführung**

Die Anorexia Nervosa (AN) ist eine schwerwiegende psychosomatische Erkrankung, die überwiegend Frauen betrifft (Männer:Frauen: 1:8) und die sich meist im Jugendalter bzw. jungen Erwachsenenalter manifestiert. In Industrieländern liegt die Lebenszeitprävalenz in der weiblichen Allgemeinbevölkerung bei etwa 1% (1). AN ist gekennzeichnet durch selbsterbeigeführtes Untergewicht (BMI<17,5), einer Körperschemastörung, einer endokrinen Störung (meist Amenorrhoe), sowie einer ausgeprägten Angst vor Gewichtszunahme (2) (WHO ICD-10). Etwa die Hälfte der Betroffenen erreicht eine Vollremission, ca. ein Drittel der Patientinnen eine Teilremission, während die Krankheit in etwa 20% der Fälle schwer

chronifiziert (3). Erste Remissionen zeigen sich in der Regel nach frühestens 5-6 Jahren Krankheitsdauer (1). In einer Metaanalyse mit 25 Studien und 12.189 Patienten wurde bei einem durchschnittlichen *Follow-up* Intervall von 14,2 Jahren eine standardisierte Mortalitätsrate (SRM) von 5,86 errechnet (4). Vor allem der chronische Krankheitsverlauf scheint mit einer erhöhten Mortalität einherzugehen, wobei ein überwiegender Teil der Todesfälle auf direkte Folgen der Unterernährung und ein geringerer Anteil auf Suizid als Todesursache zurückzuführen ist (1). Die Ursachen von AN sind nach gegenwärtigem Stand der Forschung multifaktoriell: sowohl genetische (5), neurobiologische (1) sowie entwicklungs- und umweltbezogene Faktoren (6) spielen eine Rolle.

Die Konzeptualisierung und Interpretation klinischer Studien zu AN bringen besondere Herausforderungen mit sich. Zum einen stellt sich die Frage, inwieweit spezifisch beobachtbare Merkmale während einer akuten AN Korrelate des Untergewichts sind oder eher krankheitsunabhängige Merkmale darstellen (*hen or egg, state or trait*). So konnte in den vielfach zitierten „Minnesota-Hunger Studien“ (7) gezeigt werden, dass junge gesunde Männer unter experimenteller Hungerdiät Merkmale von AN aufweisen (z.B. Bewegungsdrang, gedankliche Einengung auf Essen, Zwanghaftigkeit). Mit dieser Frage beschäftigt sich die erste Studie anhand der affektiven Reizverarbeitung (8). Hier untersuchten wir die affektive Reaktivität von AN-Patientinnen im akuten, chronifizierten und vollremittierten Krankheitsstadium. Kaye und Bailer (9) greifen in ihrem neurobiologischen Modell zu AN die Tatsache auf, dass Essen bei Patienten mit AN eine affektive Bedeutung hat (Essen: anxiogen, Nicht Essen: anxiolytisch). In ihrem Modell gehen die Autoren davon aus, dass bei AN ein hyperaktives *top down* System auf kortikaler Ebene die affektiven Prozesse auf subkortikaler Ebene (*bottom up*) unterdrückt. Dieses Modell wird häufig zur Erklärung der beobachteten Emotionsregulationsstörung bei AN (10) herangezogen. Umstritten ist jedoch, ob dieses neurobiologische Muster eine biologische Vulnerabilität von AN-Patienten darstellt (*trait*) oder eher Folge der anhaltenden Mangelernährung darstellt (*state*) ((11-13)). Psychophysiologische Methoden wie das Startle-Paradigma stellen eine gute und objektive Möglichkeit dar, autonome affektive Prozesse zu erfassen (14, 15). Diesem Paradigma liegt die biologische Orientierungsreaktion zu Grunde: Typischerweise werden Probanden mit einem aversiven Reiz (meist akustisch) konfrontiert, der den defensiven Schreckreflex (Lidschluss) auslöst. Die Intensität des Reflexes wird durch emotionale Zustände moduliert, welche meist über visuelles Stimulusmaterial (Fotos) erzeugt werden: So zeigt sich bei Gesunden durch positive Emotionsinduktion eine verminderte Schreckreaktion („appetitiv“), bei negativer Emotionsinduktion ein verstärkter Startle („aversiv“). Durch die Stärke der Schreckreaktion in Abhängigkeit vom Stimulusmaterial lassen sich somit (quasi-) experimentell Rückschlüsse auf die emotionale Verarbeitung ziehen. Zum Zeitpunkt der Studie lagen vier Studien vor, die die Startle-Reaktionen bei AN untersuchten (16-19) und zum Teil widersprüchliche Ergebnisse zeigten. AN-Patientinnen in Remission sind bislang nicht mit der Startle-Methode untersucht worden. Daher untersuchten wir in unserer Studie Startle-Reaktivität bei akut erkrankten, chronifizierten und vollremittierten AN-Patientinnen und verglichen die Reaktionen mit denen gesunder Kontrollprobandinnen.

Weiterhin stellt sich häufig die Frage, inwieweit die zumeist an Normalgewichtigen standardisierten Parameter zur Verlaufsmessung von AN überhaupt geeignet sind. Mit dieser Frage beschäftigt sich die zweite Studie anhand von Herzratenvariabilität (HRV). Die Herzratenvariabilität (HRV) ist definiert als Variation der Abstände zwischen zwei Herzschlägen (20). Sie stellt ein vielfach eingesetztes Forschungsmittel u.a. zur Untersuchung der Adaptivität des autonomen Nervensystems an innere und äußere Reize dar (21). Bzgl. psychischer Erkrankungen wie Depression und Angststörungen (22) sowie funktionellen Störungen (23) konnten mittlerweile zahlreiche Studien eine erniedrigte HRV zeigen. Studien zu HRV bei Essstörungen weisen mehrheitlich, wenn auch nicht konsistent, auf eine erhöhte HRV bei AN und Bulimia nervosa (BN) hin (24-26). Mazurak et al. (23) kommen auf der Basis eines systematischen Reviews mit N=20 Studien zu dem Schluss, dass weitere Daten benötigt werden, um Ergebnisse zu HRV bei AN interpretieren zu können. Die hier vorliegende Studie (27) untersuchte primär die Fragestellung, ob eine multimodale stationäre psychosomatische Behandlung Auswirkungen auf die HRV (prä-post Vergleich) hat. Aufgrund der heterogenen Datenlage zu AN und BN bzgl. HRV verglichen wir als Nebenfragestellung (in der Publikation nicht aufgeführt) Patientinnen mit AN und BN mit psychosomatischen Patienten ohne AN oder BN.

Die Heterogenität hinsichtlich psychischer und körperlicher Komorbidität innerhalb der Population mit AN hat zur Folge, dass einzelne Subgruppen in größeren Studien aus methodischen Gründen häufig ausgeschlossen werden. In der dritten Studie (28) untersuchten wir daher den Krankheitsverlauf von Patientinnen mit somatischer Komorbidität im Hinblick auf den Langzeitverlauf im Rahmen einer 21-Jahres Katamnese an stationär psychosomatisch behandelten Patientinnen mit AN. Zahlreiche somatische Komplikationen von AN sind bekannt, die Westmoreland (29) in ihrem Review systematisch aufführt: insbesondere kardiale Auffälligkeiten wie die typische Sinusbradykardie aber auch Perikardergüsse sind häufig; es bestehen endokrinologische Störungen, nicht selten mit der Folge einer Osteoporose; Blutveränderungen wie Thrombozytopenie und Leukopenie sind vielfach beschrieben worden; im Rahmen der Wiederernährung kann es aufgrund der verlangsamten Verdauung im schlimmsten Fall zum akuten Abdomen kommen, weiterhin besteht die Gefahr eines *Refeeding* Syndroms. Auch eine Hirnathrophie ist zu beobachten. Neben diesen Komplikationen existiert jedoch auch eine Gruppe somatisch kranker AN-Patientinnen, die neben AN unter einer eigenständigen somatischen Erkrankung leiden, wie z.B. Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (30), Diabetes mellitus Typ 1 (31) oder Asthma bronchiale (32). Da bislang vorwiegend Einzelfallberichte zu dieser speziellen Gruppe von AN-Patientinnen vorliegen und diese Gruppe aus größeren Studien meist ausgeschlossen wird überprüfen wir, welche Bedeutung eine somatische, behandlungsbedürftige körperliche Erkrankung für den Verlauf von AN hat.

## Hypothesen/Fragestellungen

Fragestellung: Gibt es Veränderungen in der psychophysiologischen Reizverarbeitung im Krankheitsverlauf?

Hypothese 1: Langzeitremittierte Patientinnen zeigen gleiche Startle-Muster wie akut kranke AN-Patientinnen.

Hypothese 2: AN-Patientinnen zeigen unabhängig vom Krankheitsstatus eine verminderte Startle-Modulation.

Hypothese 3: Die Herzratenvariabilität ist bei Patientinnen mit AN und BN höher als bei psychosomatischen Patienten mit anderen Störungsbildern.

Fragestellung: Hat die somatische Komorbidität eine Bedeutung für den Krankheitsverlauf?

Hypothese 4: Patientinnen mit AN und somatischer Komorbidität haben ein höheres Mortalitätsrisiko als Patientinnen mit AN ohne somatische Komorbidität.

## Methoden

In unserer ersten Studie schlossen wir insgesamt N=72 Teilnehmerinnen ein. Diese verteilten sich auf vier Gruppen: 18 Patientinnen hatten eine AN im akuten Stadium (ANa; <5 Jahre Krankheitsdauer); 18 Patientinnen hatten eine AN im chronifizierten Stadium (ANc  $\geq$  5 Jahre); 18 Patientinnen hatten eine gesicherte Lebenszeitdiagnose AN und waren seit mindestens 5 Jahren voll remittiert (ANrec); 18 Teilnehmerinnen hatten keine derzeitige oder frühere Essstörung sowie keine andere psychische Erkrankung (HC). Die Einteilung erfolgte standardisiert mit dem Strukturierten Inventar für Anorektische und Bulimische Essstörungen (SIAB) (33). Ausschlusskriterien waren Seh- oder Hörstörungen sowie psychopharmakologische Medikation. Die Probandinnen wurden über die Studie aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung. Da es in N=8 Fällen zu technischen Störungen kam, konnten N=64 Messungen ausgewertet werden (8). Wir verwendeten die standardisierten emotionalen visuellen Stimuli aus dem *International Affective Picture Systems (IAPS)* (34) und wählten die Bilder in Anlehnung an frühere Startle-Studien aus (16). Dies bedeutet, dass jeweils 18 Bilder aus den Kategorien positiv, aversiv und neutral ausgewählt wurden (insg. 54 Bilder). Weiterhin verwendeten wir störungsspezifische Stimuli (18 Fotos jeweils von Nahrung und Frauenkörpern), die ebenfalls in früheren Studien zum Einsatz kamen und als etabliert gelten. Wir präsentierten einen aversiven akustischen Reiz per Kopfhörer und leiteten das Elektromyogramm (EMG) am musculus orbicularis ooculi mit einer Oberflächenelektrode ab. Die Stimuli wurden mit der Software *E-Prime* auf einem Flachbildschirm präsentiert und die EMG Reaktionen per *Bluetooth*-Verbindung (Nexus) an die Aufzeichnungssoftware (DasyLab) übermittelt. Als Auswertungssoftware verwendeten wir CLIP 2.0.0. Weitere technische Details sind der Publikation (8) zu entnehmen. Die Messungen fanden zwischen 14 und 17 Uhr statt, Probandinnen wurden gebeten eine Stunde zuvor nicht mehr zu essen, kein Koffein zu sich zu nehmen und nicht zu rauchen. Zu Beginn der Untersuchung wurden der aktuelle Hunger, der Drang zu Essen, Stressempfinden und Erregungsstatus auf einer

visuellen Analogskala erfasst. Im Anschluss wurden die Teilnehmerinnen in das Experiment eingeführt, die Elektroden wurden aufgeklebt und die Kopfhörer aufgesetzt. Um die Unvorhersehbarkeit des akustischen Reizes zu erhöhen, wurden lediglich 2/3 aller Bilder mit akustischem Reiz in zufälliger, fixierter Reihenfolge präsentiert. Im Anschluss wurden die Probandinnen gebeten, alle 90 Bilder hinsichtlich der Dimension Valenz (angenehm-unangenehm) und Angst (ängstigend-nicht ängstigend) auf einer visuellen Analogskala (0-1000) zu bewerten. Die Teilnehmerinnen erhielten eine Aufwandsentschädigung von 30,00 Euro. Die Rohdaten wurden logarithmiert (natürlicher Logarithmus (ln)) und mit einer Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung (4x3 Design für affektive Stimuli, 4x2 Design für störungsspezifische Stimuli) analysiert. Da Alter und Psychopathologie signifikant mit der Startle-Reaktion korreliert waren, wurden diese Variablen als feste Kovariaten ins Modell aufgenommen (ANCOVA). Wir bestimmten weiterhin die Effektstärke  $\eta^2$ . Die Datenanalyse erfolgte mit SPSS® 22.0.

In der zweiten Studie untersuchten wir N=146 Patientinnen und Patienten, die zwischen August 2008 und September 2009 stationär psychosomatisch am Campus Benjamin Franklin behandelt wurden. Im Durchschnitt waren die Patienten 45,7 Jahre alt, 70,5% (N=103) waren weiblich, 29,5% (N=53) waren männlich. In N=18 Fällen lag eine Essstörung als Hauptdiagnose vor (N=12), hiervon in N=4 Fällen eine AN, in N=8 Fällen eine BN und in N=6 Fällen eine Binge Eating Störung. In der Publikation (27) wurden die N=12 Fälle mit AN oder BN ausgeschlossen, weil sie auffällige Ausgangswerte zeigten. Sie sollen an dieser Stelle in die Analyse einbezogen werden, um kardiovaskuläre psychophysiologische Reizmuster bei Essstörungspatienten darzustellen. Alle Patienten erhielten bei Aufnahme ein EKG, hier zeigte sich in allen Fällen ein Sinusrhythmus. HRV wurde innerhalb der ersten drei Tage nach Aufnahme (t1) sowie innerhalb der letzten drei Tage vor Entlassung (t2) gemessen. Hierzu verwendeten wir den Polar® *Heart Rate Monitor* („Polaruhr“, Polar RS800CX), wobei die Patienten zu Beginn der Messung jeweils eine fünfminütige Ruhephase hatten, um sich an die Umgebung zu gewöhnen. Die Datenerhebung und Analyse begann anschließend während einer fünfminütigen Phase mit kontrollierter Atmung, in der den Patienten mit einer Frequenz von 12/Minute ein akustisches Signal zum Ein- und Ausatmen gegeben wurde. Artefakte wurden mit der Polar *Precision Performance*® ermittelt, Datensätze mit mehr als 30 Artefakten wurden nicht in die Auswertung mit einbezogen. Die Datenanalyse wurde mit Kubios HRV Version 2.0 (35) durchgeführt. Wir analysierten die gebräuchlichsten Kennwerte der HRV entsprechend der Vorgaben der *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology* (20) (zeitbezogen: *root mean square of successive differences* (rmssd); frequenzbezogen: *high frequency* (HF), *low frequency* (LF) sowie *low high frequency ratio* (LF/HF)). Die Patienten erhielten zu t1 und t2 die *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS (36)) sowie die Symptomcheckliste SCL90-R (37). Die Rohwerte der HRV wurden logarithmiert (ln), um eine Normalverteilung zu erreichen. Die Datenauswertung erfolgte mit SPSS 21.0®. Da es sich um eine deskriptive Beobachtungsstudie ohne Kontrollgruppe handelt, wurden klassische statistische Kennwerte verwendet (Mittelwert,



Standardabweichung, Prozente, Minimum/Maximum etc.). Für die Veränderung zwischen t1 und t2 wurde bei den Patienten ohne AN oder BN (AN/BN) eine Varianzanalyse mit Messwiederholung gerechnet. Aufgrund der geringen Stichprobengröße von Patientinnen mit AN/BN mit N=4 fehlenden Messungen zur Entlassung (*drop-out* aufgrund von Therapieabbruch) wird der Verlauf in dieser Gruppe hier nur deskriptiv dargestellt. Für die Unterschiede zum Aufnahmezeitpunkt zwischen AN/BN und der in der Publikation dargestellten Stichprobe wendeten wir an dieser Stelle den parameterfreien *Mann-Whitney U-Test*.

In der dritten Studie untersuchten wir im Rahmen einer retrospektiven Analyse Krankenakten von allen zwischen 1979 und 2010 stationär psychosomatisch behandelten Patientinnen mit AN (am Campus Benjamin Franklin). 169 Patientinnen erfüllten die diagnostischen Kriterien einer AN. Hiervon war es in N=100 Fällen möglich, Informationen über den Status (Verstorben/Lebend) vom Einwohnermeldeamt einzuholen. Zum Zeitpunkt der Behandlung (t1) waren die Patientinnen im Durchschnitt M=26,2 (SD=9,3) Jahre alt, hatten einen durchschnittlichen *Body Mass Index* (BMI) von M=15,2 (SD=2,1) und wiesen in 43,8% (N=74) der Fälle den restriktiven Subtyp einer AN auf. Zu t1 war die durchschnittliche Krankheitsdauer M=6,3 (M=7,6) Jahre. Für diese Stichprobe der nachbeobachteten Patientinnen betrug das durchschnittliche *follow-up* Intervall M=20,9 Jahre (SD=4,8). Zur statistischen Anwendung kamen klassisch deskriptive statistische Kennwerte (Mittelwert, Standardabweichung, Minimum/Maximum); Gruppenvergleiche (somatische Komorbidität vs. keine somatische Komorbidität) wurden mit dem T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Die Prädiktion von somatischer Komorbidität für den Verlauf wurde eine Cox Regressionsanalyse mit schrittweiser Aufnahme von Prädiktoren durchgeführt. Das Signifikanzniveau lag bei  $p < 0,05$ . Die Analyse wurde mit SPSS® 19.0 durchgeführt.

## Ergebnisse

Die Ergebnisse der ersten Studie zeigten, dass die affektiven Stimuli wurden von allen vier Gruppen hinsichtlich der Valenz nicht signifikant unterschiedlich bewertet wurden: aversive Stimuli wurden als unangenehmer als neutrale bewertet, positive Stimuli als angenehmer als neutrale Stimuli. Analog zeigten sich ein höheres Angstniveau in allen Gruppen bei aversiven Reizen als bei neutral/positiven Reizen, sowie ein niedrigeres Angstniveau bei positiven gegenüber negativen Reizen. Über alle Stimuluskategorien zeigte sich ein höheres Angstniveau bei ANa und ANc im Vergleich zu HC. Bei den affektiven Stimuli zeigte sich eine signifikant unterschiedliche bildbezogene Startle-Reaktivität zwischen den Gruppen (Gruppe X Stimulus Interaktionseffekt). Während HC Probandinnen den etablierten Anstieg von Startle-Intensität von positiv über neutral zu negativ zeigten, wiesen die anderen drei Gruppen keine signifikante Veränderung des Startle-Niveaus bezogen auf die Stimuluskategorie auf. Der Vergleich von HC und ANc wurde hier signifikant, HC vs ANa zeigte einen statistischen Trend, HC vs ANrec war nicht signifikant. HC-Probandinnen schätzten im Gegensatz zu ANa, ANc und ANrec Nahrungsbilder als angenehmer als neutrale Bilder ein, während die anderen drei Gruppen

Nahrungsbildern eine niedrigere Valenz zugeschrieben. ANa und ANc wiesen höhere Angstratings in Bezug auf Nahrung auf, die sich signifikant von ANrec und HC unterschieden. ANrec und HC unterschieden sich in dieser Dimension nicht signifikant voneinander. Sowohl bei den Nahrungs- als auch Körperbildern zeigte sich keinerlei veränderte Startle-Modulation im Vergleich mit neutralen Bildern innerhalb oder zwischen den Gruppen. Es zeigte sich keinerlei Interaktionseffekt.

Für die zweite Studie können die Stichprobencharakteristika der Patientinnen und Patienten ohne AN/BN können der Publikation (27) (Tabelle 1, p. 25) entnommen werden. Im Vergleich hierzu waren Patienten mit AN/BN erwartungsgemäß signifikant jünger (in Jahren:  $M=32,1$ ,  $SD=13,7$ ,  $p=0,001$ ), waren in 100% der Fälle weiblichen Geschlechts, hatten einen niedrigeren *Body Mass Index* (BMI) (AN/BN: mittlerer BMI  $M=18,6$ ,  $SD=3,3$ ,  $p<0,000$ ) und bekamen weniger häufig Antidepressiva ( $\chi^2=4,8$ ,  $p=0,03$ ). Bei Patienten mit AN/BN zeigten sich bei Aufnahme signifikant höhere Werte für die low frequency Domäne (LF) und als statistische Tendenz höhere Werte im LF/HF Ratio (vgl. Tabelle). Alle anderen Parameter unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Depressivität, der Ängstlichkeit oder der allgemeinen Symptomschwere (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: HRV und psychische Belastung bei Patienten mit (N=12) und ohne (N=135) AN/BN

	Ohne AN/BN*	Mit AN/BN	p
<b>LF</b>	4,02 (1,06)	5,15 (0,93)	0,003
<b>HF</b>	3,23 (1,44)	3,74 (1,66)	ns
<b>LF/HF</b>	0,85 (1,19)	1,43 (1,32)	0,058
<b>RMSSD</b>	2,81 (0,69)	3,20 (0,70)	ns
<b>HADS Depressivität</b>	9,85 (5,18)	11,60 (5,40)	ns
<b>HADS Ängstlichkeit</b>	10,72 (3,84)	10,70 (4,57)	ns
<b>SCL-90R GSI</b>	64,52 (13,67)	71,09 (10,78)	ns

\*entsprechend Publikation (27) Tabelle 2, p. 26

Bei Patienten ohne AN/BN konnte während der im Durchschnitt  $21,8 \pm 7,3$  Tage dauernden Therapie eine signifikante Verbesserung der Ängstlichkeit, Depressivität sowie der allgemeinen Symptombelastung von t1 zu t2 erreicht werden. Im Gegensatz dazu fand sich keine Veränderung der frequenzbezogenen HRV-Kennwerte zwischen t1 und t2 bei Patienten ohne AN/BN. Der HRV-Kennwert rrmssd lag in der Gesamtgruppe, entgegen der Erwartungen, bei t2 niedriger als bei t1. Bei Patientinnen mit AN/BN veränderte sich die Ängstlichkeit nicht signifikant während des Aufenthalts (Ängstlichkeit bei Aufnahme:  $M=10,7$ , bei Entlassung:  $9,6$ ,  $p=0,3$ ), hinsichtlich der Depressivität zeigte sich statistisch ein leichter Trend (bei Aufnahme:  $M=11,60$ , bei Entlassung:  $M=11,55$ ,  $p=0,07$ ), ebenso bei der allgemeinen Symptombelastung (bei Aufnahme:  $71,1$ , bei Entlassung:  $67,3$ ,  $p=0,08$ ). Es zeigten sich keinerlei statistische Veränderungen in den HRV-Kennwerten zwischen Aufnahme und Entlassung.

In der dritten Publikation lag zu t1 bei N=41 Patientinnen (24,3%) eine somatische Komorbidität vor. In N=13 Fällen war dies assoziiert mit AN (u.a. Osteoporose, Niereninsuffizienz, Duodenitis), in N=26 Fällen lag eine somatische Komorbidität unabhängig von AN vor (u.a. Diabetes mellitus typ 1, Asthma bronchiale, chronisch entzündliche Darmerkrankung). N=2 Patientinnen wiesen Komorbiditäten in Zusammenhang mit einer anderen psychischen Erkrankung auf (Hepatitis bei Alkoholerkrankung; Abszesse bei artifizieller Störung). Patientinnen mit AN und somatischer Komorbidität waren zu t1 älter ( $p=0,006$ ), hatten einen späteren Beginn von AN ( $p<0,000$ ), und wurden länger stationär in unserer Klinik behandelt ( $p=0,05$ ) als Patientinnen ohne somatische Komorbidität. Von den 100 nachuntersuchten Patientinnen waren N=9 Patientinnen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung verstorben. Hiervon wiesen N=6 eine somatische Komorbidität auf. Als Prädiktoren in die Cox Regression wurden aufgenommen: Alter bei t1, Behandlungsdauer, BMI bei Aufnahme, BMI Veränderung während der Behandlung, Krankheitsdauer bei t1, Alter bei Erkrankungsbeginn, psychiatrische Komorbidität, Substanzgebrauch, Subtyp AN (restriktiv/*purging*), somatische Komorbidität. Das Vorliegen einer somatischen Komorbidität zeigte sich in diesem Modell als einziger signifikanter Prädiktor ( $B=2,32$ ,  $p=0,04$ ).

### Diskussion

Wir untersuchten subjektive und psychophysiologische Reaktionen auf affektive und störungsspezifische Reize bei akut erkrankten und langzeitremittierten AN-Patientinnen im Vergleich mit gesunden Probandinnen. Wir konnten zeigen, dass AN-Probandinnen unabhängig vom Krankheitsstatus einen *mismatch* bzgl. der subjektiven und psychophysiologischen Reaktion auf affektive Stimuli aufweisen. Während die Probandinnen mit AN (akut, chronisch und remittiert) affektive Stimuli subjektiv ähnlich einschätzen wie Gesunde, bleibt die entsprechende psychophysiologische Reaktion auf diese Reize aus. Es findet sich in der AN-Gruppe unabhängig vom Krankheitsstatus eine verminderte Startle-Modulation. Zwischen den Gruppen unterschieden sich ANc vs. HC signifikant, bei ANa zeigte sich ein Trend, bei ANrec war der Intergruppenunterschied nicht signifikant. Bezüglich störungsspezifischer Reize zeigte sich subjektiv eine höhere Ängstlichkeit bei allen AN-Gruppen verglichen mit nicht Betroffenen, jedoch schlug sich auch dies nicht in einer psychophysiologisch hierzu kompatiblen Reaktion nieder. In unserer Studie wurde somit gezeigt, dass subjektive und objektivierbare Reizreaktionen bei Patientinnen mit AN (aktuell oder früher) nicht übereinstimmen, im Sinne eines Ausbleibens einer adaptiven Startle-Reaktion. Zum anderen scheint der Krankheitsstatus einen moderierenden Einfluss auf die Startle-Reaktivität zu haben: Der Unterschied zwischen ANrec und HC wurde nicht mehr signifikant, deutlich von HC unterschieden sich vor allem die „schwer Kranken“ chronifizierte Patientinnen von Gesunden. Langzeitremittierte schienen eine Art „Zwischenposition“ einzunehmen. Somit wurden unsere Hypothesen zum Teil bestätigt. Unterschiedliche spezifischere Muster (Hypothese 1) deuten sich deskriptiv an, wurden jedoch statistisch nicht signifikant.

Als Erklärungsmodell für unseren Befund kann vor allem das Modell von Kaye und Bailer (2011) herangezogen werden. Diese beschreiben eine Dominanz höherer kognitiver *top-down* Prozesse bei AN-Patientinnen, durch die die affektive Reizverarbeitung auf subkortikaler Ebene *bottom-up* gehemmt wird. Dies würde die kohärente subjektive Bewertung der Stimuli erklären: AN-Patientinnen „verstehen“, dass z.B. ein aversives Bild unangenehm zu bewerten ist. Sie „wissen“ auch um ihre „Angst“ vor Nahrungsreizen, was sich möglicherweise in einer vor allem kognitiv dominierten Angst zeigt („Angstgedanken“), während sich im autonomen Nervensystem in unserem Paradigma kein Anhalt für eine affektive Angst („Angstgefühl“) zeigte. Des Weiteren spielt möglicherweise auch soziale Erwünschtheit eine Rolle. Wagner und Kollegen (38) diskutierten bereits 2007 Ergebnisse neuropsychologischer Aufgaben (*Guessing Game Task*) bei langzeitremittierten AN-Patientinnen. Hier wurde mit funktioneller Bildgebung (*fMRI*) gezeigt, dass ehemalige AN-Patientinnen im Vergleich zu Gesunden bei der Verarbeitung von „Gewinn“ und „Verlust“ veränderte Aktivierungsmuster in Teilen des Belohnungssystems aufwiesen. Ein ähnlicher Befund zeigte sich in der Startle-Untersuchung von Friederich et al. (16), der ein Ausbleiben von appetitiven Reaktionen auf positive visuelle Stimuli beobachtete. Verschiedene Arbeiten (11, 12, 39, 40) berichten bei der Anwendung des *Reading the Mind in the Eyes Task* ebenfalls von schwächeren Leistungen bei remittierten AN-Patientinnen verglichen mit Gesunden. In der Studie von Oldershaw (11) zeigte sich, ähnlich wie in unserer Untersuchung, dass langzeitremittierte AN-Probandinnen eine „Zwischenposition“ einnehmen: Sie können emotionale Reize zwar weniger gut verarbeiten als Gesunde, aber besser verarbeiten als akut erkrankte AN-Patientinnen. Dies könnte bedeuten, dass möglicherweise eine biologische Vulnerabilität zu Grunde liegt in dem Sinne, dass AN-Patientinnen eher unabhängig vom Krankheitsstatus Schwierigkeiten haben, emotionale Reize zu verarbeiten. Dies könnte im Verlauf der Krankheit durch die Unterernährung deutlicher verstärkt werden.

Grundsätzlich können unsere Befunde die Hypothese eines generalisiert veränderten Belohnungssystems nicht mit Sicherheit stützen. So merkten z.B. Reichel et al. (17) an, dass das Stimulusmaterial für AN-Patientinnen ausreichend salient sein müsse: Die Kollegen setzten in ihrer Startle-Untersuchung Bilder von ausgemergelten Körpern („ProAna“) ein und konnten hiermit bei Jugendlichen mit AN appetitive Reaktionen erzeugen. Bezogen auf den Mismatch zwischen „subjektiver“ und objektiver Reaktion erscheinen uns die Befunde unsere Studie eindeutiger. Dieser Befund war unabhängig vom Krankheitsstatus. Dies könnte durch die Dominanz kognitiver gegenüber emotionaler Prozesse erklärt werden.

Unsere Studie unterliegt Limitationen: Das Querschnittsdesign erlaubt keine Rückschlüsse über den prospektiven Verlauf von AN. Möglicherweise stellt unsere Untergruppe von langzeitremittierten AN-Patientinnen eine sehr spezifische Subgruppe dar, die nicht vergleichbar mit unserer Stichprobe akut Erkrankter ist. Weiterhin ist die Heterogenität der Gruppen bzgl. klinischer Variablen zu nennen, die in unserem Design lediglich statistisch kontrolliert werden konnte. Weiterhin ist auf eine insgesamt geringe Stichprobengröße zu verweisen. Positiv hervorzuheben ist jedoch auch die Untersuchung einer

Patientengruppe in Langzeitremission, die bei einer hohen Chronifizierungsrate von AN in unserem Katamneseklientel bereit war, an dieser zusätzlichen Untersuchung teilzunehmen. Diese Subgruppe wurde in unserer *follow-up* Untersuchung standardisiert und gründlich untersucht, so dass in diesen N=15 Fällen tatsächlich von einer symptomatischen Vollremission auszugehen ist. Bei der Interpretation von Studien an ehemals Erkrankten ist allerdings zu berücksichtigen, dass trotz Remission möglicherweise neurobiologische Spätfolgen bestehen können (sog. *Scarring* („Vernarbung“)) (1)

Zusammenfassend gehen wir anhand unserer Daten davon aus, dass trotz symptomatischer Remission zwischen den ehemaligen AN-Patientinnen und Gesunden ohne AN Vorgeschichte Unterschiede bestehen. Eine Inkompatibilität bzgl. subjektiver und psychophysiologischer Reizverarbeitung scheint unabhängig von der Erkrankung weiterhin zu bestehen. Das hat eine Bedeutung für therapeutische Überlegungen, die sich mit der Rückfallprophylaxe beschäftigen und müsste in prospektiven Langzeituntersuchungen repliziert werden.

Weiterhin beobachteten wir bei Patientinnen mit AN/BN bereits initial bei Aufnahme höhere HRV-Werte in der LF sowie in der Tendenz im LF/HF *ratio*. Dies spricht für eine erhöhte sympathische Aktivität sowie für eine verminderte vagale Aktivität im Vergleich zu psychosomatischen Patienten anderer Diagnosegruppen. Bei Patienten ohne AN/BN fand sich in der Studie zwar eine deutliche Verringerung psychologischer Belastung (Ängstlichkeit, Depressivität, allgemeine Symptombelastung), jedoch keine Verbesserung der autonomen Adaptationsfähigkeit operationalisiert als HRV. Bezüglich eines HRV-Parameters (rmssd) fand sich sogar ein niedrigerer Wert bei Entlassung als bei Aufnahme. Dies steht in Widerspruch zu Studien, die eine erhöhte HRV im Anschluss an eine psychotherapeutische Intervention fanden (41, 42), wobei diese im ambulanten Setting stattfanden. Lomb (43) führte ebenfalls eine Untersuchung im stationären Setting durch und fand ebenso eine Verbesserung in den Bereich der psychischen Symptomatik, während sich bezogen auf die HRV keinerlei Veränderungen zeigten. Somit scheinen möglicherweise stationäre psychotherapeutische Interventionen zwar gut geeignet in Bezug auf die symptomatische Belastung zu sein, können jedoch die oft vorhandenen vegetativen Dysfunktionen nicht signifikant beeinflussen. Zu berücksichtigen wäre hier auch die Frage, ob die Tatsache der bevorstehenden Entlassung möglicherweise ein zusätzlicher „Stressor“ sein könnte, welcher kurzfristig zu einer Verschlechterung autonomer Funktionen führt. Bei Patientinnen mit AN/BN beobachteten wir bereits initial bei Aufnahme höhere HRV-Werte in der LF sowie in der Tendenz im LF/HF *ratio*. Dies spricht für eine erhöhte sympathische Aktivität sowie für eine verminderte vagale Aktivität im Vergleich zu psychosomatischen Patienten anderer Diagnosegruppen. Zusammengefasst zeigten sich in der hier untersuchten Subgruppe von Patientinnen mit AN/BN im Vergleich zu Patienten mit anderen psychosomatischen Erkrankungen Hinweise auf eine erhöhte sympathische Aktivität (LF Frequenz) sowie eine verminderte vagale Aktivität (LF/HF) bei diesen Patienten. Wie in der Publikation dargestellt (27) zeigten sich hinsichtlich der Diagnose bei Patienten ohne AN/BN keinerlei Unterschiede in den HRV-Kennwerten. Als potentielle Einflussfaktoren auf veränderte HRV-Werte bei Patienten mit AN/BN diskutiert Wu (44) die oft beobachteten

Veränderungen der Herzrate (meist Bradykardie, aber auch Tachykardien), Ängstlichkeit, BMI/Gewicht, Elektrolytverschiebungen bei *purging*-Verhalten sowie eine häufig erhöhte physische Aktivität. Aufgrund der geringen Stichprobengröße in unserer Studie sowie des naturalistischen Designs lassen sich aus unserer Beobachtung keinerlei Rückschlüsse auf potentielle Einflussfaktoren ableiten. Insgesamt sind unsere Daten zur HRV bei AN/BN nur eingeschränkt interpretierbar. Unsere Daten deuten darauf hin, wie auch bereits von anderen Autoren formuliert, dass Patientinnen mit AN/BN in Bezug auf autonome Funktionen eine spezifische Gruppe darstellen (24) und in Studien an psychosomatischen Patienten separat betrachtet werden sollten.

In Rahmen unseres Langzeit-*follow-ups* konnten wir zeigen, dass etwa  $\frac{1}{4}$  (24,3%) der Patientinnen einer stationär behandelten AN-Stichprobe an einer relevanten, behandlungsbedürftigen somatischen Komorbidität leidet. Die Komorbiditäten waren zu einem geringeren Teil (7,7%) direkt in Zusammenhang mit AN, zu einem größeren Teil unabhängig von AN (15,4%). Am häufigsten beobachteten wir internistische Erkrankungen. Patientinnen mit somatischer Komorbidität waren im Durchschnitt bei der Behandlung älter, hatten einen späteren Erkrankungsbeginn und mussten länger stationär behandelt werden. In früheren Langzeitstudien konnten diese genannten Charakteristika unter anderen als Prädiktoren eines ungünstigen Verlaufs gezeigt werden (45, 46). Von 100 nachuntersuchten Patientinnen waren nach 21 Jahren neu verstorben; hiervon wiesen sieben eine somatische Komorbidität auf. Im Rahmen einer Cox Regression konnte das Vorliegen einer somatischen Komorbidität als signifikanter Prädiktor für Mortalität ermittelt werden.

Die Behandlung von somatischen Erkrankungen bei AN stellt klinisch immer wieder eine große Herausforderung dar. Die Weigerung der Patienten, eine hilfreiche Behandlung überhaupt anzunehmen, wurde vielfach beschrieben (47) und ist Teil der AN-Pathologie. Das gleichzeitige Behandeln einer somatischen Grunderkrankung und AN stellt hohe Anforderungen an Interdisziplinarität im Medizinalsystem dar. Möglicherweise trägt diese besondere Herausforderung in der Versorgung auch zu der schlechteren Prognose bei. Bei internistischen Erkrankungen, die ihrerseits im weitesten Sinne die Themen Körperlichkeit oder Nahrungsaufnahme berühren wäre auch denkbar, dass das Vorliegen einer AN erst spät erkannt wird, was der Krankheitsverleugnung bei AN entsprechen würde. Auch angesichts des in unserer Stichprobe beobachteten vergleichsweise höheren Alters/späteren Beginns von AN sind Behandler möglicherweise nur schwer in der Lage, das Vorliegen einer Essstörung frühzeitig zu erkennen. Aufgrund des retrospektiven Designs, der kleinen und selektierten Stichprobe und der nicht erhobenen Todesursachen der Patientinnen sind unsere Ergebnisse nur eingeschränkt interpretierbar und lassen keine kausalen Rückschlüsse zu. Auch ist die Einteilung von Komorbidität in abhängig/unabhängig von AN scheint angesichts neuerer Daten, die eine möglicherweise bestehende gemeinsame Pathogenese vor allem auf immunologischer Basis postulieren (48, 49), vorläufig. Dennoch scheint diese spezifische Untergruppe nicht ausreichend gut versorgt und die deutlich schlechtere Prognose möglicherweise therapeutisch veränderbar. Um dieses zu überprüfen müssten weitere multizentrische Beobachtungsstudien mit größeren Stichproben durchgeführt werden.

## Literaturverzeichnis

1. Zipfel S, Giel KE, Bulik CM, Hay P, Schmidt U. Anorexia nervosa: aetiology, assessment, and treatment. *The Lancet Psychiatry*. 2015;2(12):1099-111.
2. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH. ICD 10, Internationale Klassifikation psychischer Störungen. 9. Auflage, Verlag Hans Huber 2014.
3. Steinhausen HC. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *The American journal of psychiatry*. 2002;159(8):1284-93.
4. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality Rates in Patients With Anorexia Nervosa and Other Eating Disorders A Meta-analysis of 36 Studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(7):724-31.
5. Brandys MK, de Kovel CG, Kas MJ, van Elburg AA, Adan RA. Overview of genetic research in anorexia nervosa: The past, the present and the future. *The International journal of eating disorders*. 2015;48(7):814-25.
6. Jacobi C, Hayward C, de Zwaan M, Kraemer HC, Agras WS. Coming to terms with risk factors for eating disorders: application of risk terminology and suggestions for a general taxonomy. *Psychological bulletin*. 2004;130(1):19-65.
7. KEYS A. The residues of malnutrition and starvation. *Science*. 1950;112(2909):371-3.
8. Erdur L, Weber C, Zimmermann-Viehoff F, Rose M, Deter HC. Affective Responses in Different Stages of Anorexia Nervosa: Results from a Startle-reflex Paradigm. *Eur Eat Disord Rev*. 2017;25(2):114-22.
9. Kaye WH, Bailer UF. Understanding the neural circuitry of appetitive regulation in eating disorders. *Biological psychiatry*. 2011;70(8):704-5.
10. Brockmeyer T, Holtforth MG, Bents H, Kammerer A, Herzog W, Friederich HC. Starvation and emotion regulation in anorexia nervosa. *Comprehensive psychiatry*. 2012;53(5):496-501.
11. Oldershaw A, Hambrook D, Tchanturia K, Treasure J, Schmidt U. Emotional theory of mind and emotional awareness in recovered anorexia nervosa patients. *Psychosom Med*. 2010;72(1):73-9.
12. Harrison A, Tchanturia K, Treasure J. Attentional bias, emotion recognition, and emotion regulation in anorexia: state or trait? *Biological psychiatry*. 2010;68(8):755-61.
13. Frank GK. Altered brain reward circuits in eating disorders: chicken or egg? *Current psychiatry reports*. 2013;15(10):396.
14. Grillon C, Baas J. A review of the modulation of the startle reflex by affective states and its application in psychiatry. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2003;114(9):1557-79.
15. Lang PJ, Davis M. Emotion, motivation, and the brain: reflex foundations in animal and human research. *Progress in brain research*. 2006;156:3-29.

16. Friederich HC, Kumari V, Uher R, Riga M, Schmidt U, Campbell IC, Herzog W, Treasure J. Differential motivational responses to food and pleasurable cues in anorexia and bulimia nervosa: a startle reflex paradigm. *Psychol Med.* 2006;36(9):1327-35.
17. Reichel VA, Schneider N, Grunewald B, Kienast T, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Kort A. "Glass fairies" and "bone children": adolescents and young adults with anorexia nervosa show positive reactions towards extremely emaciated body pictures measured by the startle reflex paradigm. *Psychophysiology.* 2014;51(2):168-77.
18. Bellodi L, Martoni RM, Galimberti E, Cavallini MC. Low baseline startle in anorexia nervosa patients. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry.* 2013;40:26-9.
19. Racine SE, Forbush KT, Wildes JE, Hagan KE, Pollack LO, May C. Voluntary emotion regulation in anorexia nervosa: A preliminary emotion-modulated startle investigation. *J Psychiatr Res.* 2016;77:1-7.
20. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European heart journal.* 1996;17(3):354-81.
21. Thayer JF, Åhs F, Fredrikson M, Sollers JJ, Wager TD. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2012;36(2):747-56.
22. Kemp AH, Quintana DS. The relationship between mental and physical health: insights from the study of heart rate variability. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology.* 2013;89(3):288-96.
23. Mazurak N, Seredyuk N, Sauer H, Teufel M, Enck P. Heart rate variability in the irritable bowel syndrome: a review of the literature. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society.* 2012;24(3):206-16.
24. Mazurak N, Enck P, Muth E, Teufel M, Zipfel S. Heart rate variability as a measure of cardiac autonomic function in anorexia nervosa: a review of the literature. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association.* 2011;19(2):87-99.
25. Peschel SKV, Feeling NR, Vögele C, Kaess M, Thayer JF, Koenig J. A systematic review on heart rate variability in Bulimia Nervosa. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2016;63:78-97.
26. Mazurak N, Stein J, Kipphan S, Muth ER, Teufel M, Zipfel S, Encke P. Heart rate variability in anorexia nervosa and the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility.* 2011;23(11):e470-e8.
27. Zimmermann-Viehoff F, Thayer J, Bergt J, Weber CS, Erdur L, Richter S, Deter HC. Heart Rate Variability during Inpatient Psychosomatic Treatment - A Naturalistic Observational Study. *Z Psychosom Med Psychother.* 2016;62(1):20-31.



28. Erdur L, Kallenbach-Dermutz B, Lehmann V, Zimmermann-Viehoff F, Köpp W, Weber C, Deter HC. Somatic comorbidity in anorexia nervosa: First results of a 21-year follow-up study on female inpatients. *BioPsychoSocial medicine*. 2012;6(1):4.
29. Westmoreland P, Krantz MJ, Mehler PS. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia. *The American journal of medicine*. 2016;129(1):30-7.
30. Bayle FJ, Bouvard MP. Anorexia nervosa and Crohn's disease dual diagnosis: a case study. *Eur Psychiatry*. 2003;18(8):421-2.
31. Colton P, Olmsted M, Daneman D, Rydall A, Rodin G. Disturbed eating behavior and eating disorders in preteen and early teenage girls with type 1 diabetes: a case-controlled study. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1654-9.
32. Wilson GE, Evans CC. Cor pulmonale due to untreated asthma in a young woman with coexistent anorexia nervosa. *Respir Med*. 1995;89(9):631-3.
33. Fichter M, Quadflieg N. Das Strukturierte Interview für Anorektische und Bulimische Ess-Störungen nach DSM-IV und ICD-10 zur Expertenbeurteilung (SIAB-EX) und dazugehöriger Fragebogen zur Selbsteinschätzung (SIAB-S). *Verhaltenstherapie*. 2001;11(4):314-25.
34. Lang PJ. The emotion probe. *Studies of motivation and attention*. *The American psychologist*. 1995;50(5):372-85.
35. Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2004;76(1):73-81.
36. Herrmann C, Buss U. Vorstellung und Validierung einer deutschen Version der "Hospital Anxiety and Depression Scale" (HAD-Skala) : Ein Fragebogen zur Erfassung des psychischen Befindens bei Patienten mit körperlichen Beschwerden. *Diagnostica*. 1994;40(2):143-54.
37. Klaghofer R, Brähler E. Die Symptom-Checkliste von Derogatis (SCL-90-R). Deutsche Version von G. H. Franke (1995) (PSYNDEXshort). *Diagnostica*. 2002;48(1):55-7.
38. Wagner A, Aizenstein H, Venkatraman VK, Fudge J, May JC, Mazurkewicz L, Frank GK, Bailer UF, Fischer L, Putnam K, Kaye WH. Altered reward processing in women recovered from anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*. 2007;164(12):1842-9.
39. Tchanturia K, Davies H, Harrison A, Fox JR, Treasure J, Schmidt U. Altered social hedonic processing in eating disorders. *The International journal of eating disorders*. 2012;45(8):962-9.
40. Oldershaw A, Hambrook D, Stahl D, Tchanturia K, Treasure J, Schmidt U. The socio-emotional processing stream in Anorexia Nervosa. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2011;35(3):970-88.
41. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Electrophysiology (1996): Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use*. *Circulation* 93, 1043–1065.
42. Diveky T, Prasko J, Kamaradova D, Grambal A, Latalova K, Silhan P, Obereigneru R, Salinger J, Opavsky J, Tonhajzerova I. Comparison of heart rate variability in patients with panic disorder during cognitive behavioral therapy program. *Psychiatria Danubina*. 2013;25(1):62-7.

43. Lomb J, Kleiber C, Herrmann-Lingen C. [Stability of mental stress-induced hemodynamic and autonomic reaction despite successful treatment for psychosomatic disorder]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2015;65(2):58-65.
44. Wu Y, Nozaki T, Inamitsu T, Kubo C. Physical and psychological factors influencing heart rate variability in anorexia nervosa. *Eating and weight disorders : EWD.* 2004;9(4):296-9.
45. Fichter MM, Quadflieg N. Mortality in eating disorders - results of a large prospective clinical longitudinal study. *The International journal of eating disorders.* 2016;49(4):391-401.
46. Zipfel S, Lowe B, Reas DL, Deter HC, Herzog W. Long-term prognosis in anorexia nervosa: lessons from a 21-year follow-up study. *Lancet.* 2000;355(9205):721-2.
47. Vandereycken W, Van Humbeeck I. Denial and concealment of eating disorders: a retrospective survey. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association.* 2008;16(2):109-14.
48. Raevuori A, Haukka J, Vaarala O, Suvisaari JM, Gissler M, Grainger M, Linna MS, Suoakas JT. The increased risk for autoimmune diseases in patients with eating disorders. *PLoS One.* 2014;9(8):e104845.
49. Wotton CJ, James A, Goldacre MJ. Coexistence of eating disorders and autoimmune diseases: Record linkage cohort study, UK. *The International journal of eating disorders.* 2016;49(7):663-72.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Laurence Erdur, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

### **Psychophysiologische Reizverarbeitung und Komorbidität von Magersuchtpatientinnen im Langzeitverlauf**

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 den ausgewählten Publikationen 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

Laurence Erdur

### **Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen**

Laurence Erdur hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**Publikation 1:** Laurence Erdur, Cora Weber, Frank Zimmermann-Viehoff, Matthias Rose, Hans-Christian Deter: Affective Responses in Different Stages of Anorexia Nervosa: Results from a Startle-reflex Paradigm. *European Eating Disorders Review*, 2017.

Konzeption der Studie, Literaturrecherche, Rekrutierung von Patientinnen und Kontrollprobandinnen, Datenerhebung, Messungen im psychophysiologischen Labor, Datenaufbereitung und Datenanalyse, durchführen der deskriptiven Analysen sowie der Kovarianzanalyse mit Messwiederholung,

Manuskripterstellung (100%) inklusive Erstellen der Grafiken und Tabellen, Einreichung und Überarbeitung im peer-review Verfahren.

**Publikation 2:** Frank Zimmermann-Viehoff, Julian Thayer, Juliane Bergt, Cora Weber, Steffen Richter, Hans-Christian Deter: Heart Rate Variability during Inpatient Psychosomatic Treatment - A Naturalistic Observational Study. Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, 2016.

Beitrag zur Konzeption und Planung der Studie, Rekrutierung der Probandinnen und Probanden, Beteiligung an Datenanalyse (HRV bezogen auf einzelne Diagnosegruppen), Beteiligung an Manuskripterstellung (Ergebnisteil) und Überarbeitung des Manuskripts.

**Publikation 3:** Laurence Erdur, Bettina Kallenbach-Dermutz, Vicky Lehmann, Frank Zimmermann-Viehoff, Cora Weber, Hans-Christian Deter. Somatic comorbidity in anorexia nervosa: First results of a 21-year follow-up study on female inpatients. BioPsychoSocial Medicine, 2012.

Zusammenstellung des Datensatzes, Beschaffung der Krankenakten, Auswertung der Krankenakten und Erstellen der Studiendatenbank, Dateneingabe, Beschaffung der Follow-up Informationen beim Einwohnermeldeamt, Kontaktieren der ehemaligen Patientinnen, Datenanalyse inklusive Cox Regression, Manuskripterstellung (100%), Einreichung und Überarbeitung im peer-review Verfahren.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift der Doktorandin

---

## **Publikation 1**

<https://doi.org/10.1002/erv.2502>





















## **Publikation 2**

<https://doi.org/10.13109/zptm.2016.62.1.20>





























RESEARCH

Open Access

# Somatic comorbidity in anorexia nervosa: First results of a 21-year follow-up study on female inpatients

Laurence Erdur<sup>1\*</sup>, Bettina Kallenbach-Dermutz<sup>1</sup>, Vicky Lehmann<sup>2</sup>, Frank Zimmermann-Viehoff<sup>1</sup>, Werner Köpp<sup>1</sup>, Cora Weber<sup>1</sup> and Hans-Christian Deter<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** Anorexia nervosa is a severe psychosomatic disease with somatic complications in the long-term course and a high mortality rate. Somatic comorbidities independent of anorexia nervosa have rarely been studied, but pose a challenge to clinical practitioners. We investigated somatic comorbidities in an inpatient cohort and compared somatically ill anorexic patients and patients without a somatic comorbidity. In order to evaluate the impact of somatic comorbidity for the long-term course of anorexia nervosa, we monitored survival in a long-term follow-up.

**Method:** One hundred and sixty-nine female inpatients with anorexia nervosa were treated at the Charité University Medical Centre, Campus Benjamin Franklin, Berlin, between 1979 and 2011. We conducted retrospective analyses using patient's medical and psychological records. Information on survival and mortality were required through the local registration office and was available for one hundred patients. The mean follow-up interval for this subgroup was  $m = 20.9$  years ( $sd = 4.7$ ,  $min = 13.3$ ,  $max = 31.6$ ,  $range = 18.3$ ). We conducted survival analysis using cox regression and included somatic comorbidity in a multivariate model.

**Results:**  $N = 41$  patients (24.3%) showed a somatic comorbidity,  $n = 13$  patients (7.7%) showed somatic comorbidities related to anorexia nervosa and  $n = 26$  patients (15.4%) showed somatic comorbidities independent of anorexia nervosa,  $n = 2$  patients showed somatic complications related to other psychiatric disorders. Patients with a somatic comorbidity were significantly older ( $m = 29.5$ ,  $sd = 10.3$  vs  $m = 25.0$ ,  $sd = 8.7$ ;  $p = .006$ ), showed a later anorexia nervosa onset ( $m = 24.8$ ,  $sd = 9.9$  vs.  $m = 18.6$ ,  $sd = 5.1$ ;  $p < .000$ ) and a longer duration of treatment in our clinic ( $m = 66.6$ ,  $sd = 50.3$  vs.  $m = 50.0$ ,  $sd = 47$ ;  $p = .05$ ) than inpatients without somatic comorbidity. Out of 100 patients, 9 patients (9%) had died, on average at age of  $m = 37$  years ( $sd = 9.5$ ). Mortality was more common among inpatients with somatic comorbidity ( $n = 6$ , 66.7%) than among inpatients without a somatic disease ( $n = 3$ , 33.3%;  $p = .03$ ). Somatic comorbidity was a significant coefficient in a multivariate survival model ( $B = 2.32$ ,  $p = .04$ ).

**Conclusion:** Somatic comorbidity seems to be an important factor for anorexia nervosa outcome and should be included in multivariate analyses on the long-term course of anorexia nervosa as an independent variable. Further investigations are needed in order to understand in which way anorexia nervosa and a somatic disease can interact.

**Keywords:** anorexia nervosa, long-term course, somatic comorbidity, mortality

\* Correspondence: [Laurence.erdur@charite.de](mailto:Laurence.erdur@charite.de)

<sup>1</sup>Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Charité Universitätsmedizin, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany  
 Full list of author information is available at the end of the article

## Background

Anorexia nervosa is a severe psychosomatic disease with a lifetime prevalence of 1.2%-2.2% [1]. The Standardized Mortality Ratio (SRM) for anorexia nervosa is 5.9, as recently published meta-analyses showed [2]. Thus, anorexia nervosa is the psychosomatic disease with the highest rate of mortality. Severe somatic complications related to poor outcome of anorexia nervosa (eg. osteoporosis, renal insufficiency) have been observed in the long-term course [3,4]. These somatic complications result from the anorexia inherent symptoms, such as permanent underweight, amenorrhoea or purging behaviour. However, little is known about the course of illness in patients who suffer from a somatic disease independent from anorexia nervosa, such as chronic internal diseases like diabetes mellitus or inflammatory bowel diseases. This subgroup of anorexic patients is mostly excluded in empirical follow-up studies in order to create homogeneous samples. Apart from case reports [5-7], we found only one empirical study in which this specific subgroup of patients was mentioned [8] which reported a very poor long-term prognosis and a high mortality rate. In clinical practice, these patients require intensive and integrative care where interacting effects of the somatic and psychosomatic disease constitute a major challenge for therapeutic interventions.

Summing up the existing case reports on anorexia nervosa patients with a comorbid somatic disease, the following possible mechanisms of interaction can be derived:

- Anorexia nervosa patients often show low compliance and denial of illness [9]. This might also complicate the treatment of a somatic disease (e. g. Asthma, [10])
- Anorexia nervosa symptoms, such as permanent underweight, influence the immune system and lead to frequent infections (e. g. Tuberculosis; [11])
- The psychological (mal-) adaptation to the onset of a somatic disease can trigger the development of anorexia nervosa (e. g. Diabetes mellitus type one; [12])
- A somatic disease related to weight changes or alterations in food intake can "hide" a comorbid eating disorder (e. g. Crohn's disease; [7])
- Somatic complications resulting from anorexia nervosa aggravate the course of a somatic disease (e. g. Lupus erythematoses; [6])

Until now, it is not clear which role somatic comorbidity plays in the long-term course of anorexia nervosa, since it is not known which somatic diseases most frequently co-occur with anorexia nervosa and if there are

specific features for these patients. Therefore, we investigated basic clinical characteristics and somatic comorbidity of anorexic inpatients during psychosomatic therapy and monitored survival and mortality in a long-term follow-up.

## Method

### Sample

One hundred and sixty-nine consecutive female inpatients with a consensus diagnosis of anorexia nervosa according to DSM-IV criteria were treated between 1979 and 2010 at the psychosomatic department of the Charité University Medical Centre, Campus Benjamin Franklin, Berlin. The mean age was  $m = 6.2$  years ( $sd = 9.3$ ), the mean body mass index (BMI) at admission was  $m = 15.2$  ( $sd = 2.1$ ).  $N = 90$  patients (53.3%) showed the purging and  $n = 74$  (43.8%) the restrictive anorexia nervosa subtype. The mean duration of illness at first presentation in our clinic was  $m = 6.3$  years ( $sd = 7.6$ ).

### Treatment

All patients followed the same psychosomatic treatment, focusing on acute psychological and somatic stabilization: Beside internal medical diagnostic and therapeutic measurements for stabilization of weight and eating behaviour, and p.e. normalization of electrolytes, we applied individual and group therapy, art therapy, concentrative movement therapy, and relaxation. On average, the treatment took  $m = 54.2$  days ( $sd = 48.2$ ).

### Instruments

We conducted retrospective analyses using differentiated medical and psychological records of the patients from the beginning of inpatient treatment ( $T_0$ ). Medical data included somatic comorbidities, medication, blood test results, and standardized measurements of weight and height. Psychological records provided data on duration and onset of illness, socio-demographic data and psychiatric comorbidity.

### Assessment of mortality

Data on mortality were required through the appropriate registration office between 2010 and 2011 ( $T_1$ ). At time of publication, data on  $N = 100$  patients was available. The mean follow-up interval for this sample was  $m = 20.9$  years ( $sd = 4.8$ ).

### Statistical analysis

We conducted parametric tests such as the Students T-Tests for independent samples or the Chi<sup>2</sup>-Test for nominal scaled data. For mortality, we conducted survival analysis using cox regression and included somatic comorbidity as an independent variable in a multivariate

model using stepwise inclusion of parameters (inclusion criterion  $p < .05$ ). Calculations were done with SPSS 19.0. Coefficients are considered significant if the respective p-values are less than  $\alpha = 0.05$ .

#### Ethical approval

The study was approved by the local ethical committee of the Charité University Medical Centre, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany (application number EA4/073/08).

#### Results

##### Somatic comorbidity

Somatic comorbidity at  $T_0$  was present in  $N = 41$  patients (24.3%).  $N = 13$  patients (7.7%) showed somatic comorbidities related to anorexia nervosa, predominantly internal diseases ( $n = 9$ ).  $N = 26$  patients (15.4%), showed somatic comorbidities independent of anorexia nervosa, also most frequently in the field of internal medicine ( $n = 9$ ).  $N = 2$  patients showed somatic complications related to other psychiatric disorders (one case with abscesses due to an artificial disorder and one case with hepatitis resulting from chronic alcohol abuse). Somatic comorbidities are presented in table 1.

##### Specific features of anorexia nervosa inpatients with and without somatic comorbidity

At  $T_0$ , anorexia nervosa inpatients with somatic comorbidity were significantly older ( $m = 29.5$ ,  $sd = 10.3$ ) than inpatients without a somatic comorbidity ( $m = 25.0$ ,  $sd = 8.7$ ;  $p = .006$ ), showed a later anorexia nervosa onset ( $m = 24.8$ ,  $sd = 9.9$  vs.  $m = 18.6$ ,  $sd = 5.1$ ;  $p < .000$ ) and a longer duration of treatment in our clinic ( $m = 66.6$ ,  $sd = 50.3$  vs.  $m = 50.0$ ,  $sd = 47$ ;  $p = .05$ ). No differences were observed with regard to BMI at admission, BMI change during treatment or duration of anorexia nervosa before presentation in our clinic. Education status did not differ between groups, nor did psychiatric comorbidity. No differences were observed for frequencies of anorexia nervosa subtype. See table 2 for detailed statistics.

##### Mortality

At time of publication, data on 100 patients treated between 1979 and 1997 was available. Out of these 100 patients, 9 patients (9%) had died. Age of death was  $m = 37.0$  years ( $sd = 9.5$ , range 19.6 - 46.6 years), and the interval between end of treatment in our department and death was  $m = 7.9$  years ( $sd = 7.2$ ). One patient died shortly after discharge (the patient refused to continue the psychosomatic treatment and left our clinic against medical advice; see Köpp et al. for a detailed case report [13]). Mortality was significantly more common among inpatients with somatic comorbidity ( $n = 6$ ,

**Table 1 Somatic comorbidities in N = 169 female inpatients with anorexia nervosa**

Somatic comorbidities related to anorexia nervosa			
	n	%	
Internal Medicine	9	5.3	Nephropathie (1) Renal insufficiency (2) Sinus Tachycardia (1) Mitral valve prolapse (1) Endocarditis (1) Alimentary gastritis (1) Ileus (1), Duodenitis (1)
Dentistry	1	0.6	Multiple Dental Destructions (1)
Orthopaedy	3	1.8	Osteoporosis (3)
Total	13	7.7	
Somatic comorbidities independent of anorexia nervosa			
	n	%	
Internal Medicine	13	7.7	Asthma (3) COPD (1) Diabetes mellitus Type 1 (2) EBV Infection (1) Ulcera ventriculi (1) Inflammatory Bowel Diseases (3) Thalassemia (1) Nephrolithiasis (1)
Dermatology	7	4.1	Atopy (2) Eczema (1) Urticaria (1) Tinea pedis (1) Keratosi (1) Psoriasis (1)
Gynaecology	1	0.6	Polycystic Ovary Syndrome (1)
Haematology	2	1.2	Breast Cancer (1) Anal Cancer (1)
Neurology	1	0.6	Epilepsy (1)
Othopaedy	3	1.8	Comminuted Fracture (1) Scoliosis (1) Hip Dysplasia (1)
Total	26	15.4	
Somatic comorbidities related to (other) psychiatric disorders			
	n	%	
Surgery	1	0.6	Abscesses (Artificial Disorder)
Internal Medicine	1	0.6	Hepatitis (toxic, related to alcohol abuse)
Total	2	1.2	
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>24.3</b>	

66.7%) than among inpatients without a somatic disease ( $n = 3$ , 33.3%;  $p = .03$ ). Mortality was also associated with higher frequencies of substance abuse ( $n = 4$ , 44.4% vs.  $n = 11$ , 13.3%;  $p = .02$ ; laxative use is not included). No differences with regard to age at  $T_0$ , onset of illness, purging behaviour, BMI at admission or weight gain during treatment were observed. See table 3 for detailed statistics and Figure 1 for results of the survival analyses.



**Table 2 Specific features of anorexia nervosa inpatients with and without somatic comorbidity**

		<b>m</b>	<b>sd</b>	<b>p</b>
Age at admission (T <sub>0</sub> )	AN* with somatic comorbidity	29.5	10.3	.006**
	AN without somatic comorbidity	25.0	8.7	
Duration of treatment (days)	AN with somatic comorbidity	66.6	50.3	.05*
	AN without somatic comorbidity	50.0	47.0	
BMI at admission (T <sub>0</sub> )	AN with somatic comorbidity	14.8	1.8	ns
	AN without somatic comorbidity	15.3	2.1	
BMI change during treatment	AN with somatic comorbidity	0.7	1.2	ns
	AN without somatic comorbidity	0.6	0.9	
Age at onset of AN	AN with somatic comorbidity	24.8	9.9	< .000***
	AN without somatic comorbidity	18.6	5.1	
Duration of AN (T <sub>0</sub> )	AN with somatic comorbidity	5.1	6.6	ns
	AN without somatic comorbidity	6.7	7.8	
<u>Subtype of AN</u>				
restrictive	AN with somatic comorbidity	17	41.5%	ns
	AN without somatic comorbidity	57	46.3%	
purging	AN with somatic comorbidity	24	58.5%	
	AN without somatic comorbidity	66	53.7%	
<u>Psychiatric comorbidity</u>				
Depressive disorders	AN with somatic comorbidity	11	39.3%	ns
	AN without somatic comorbidity	28	45.2%	
Anxiety disorders	AN with somatic comorbidity	6	21.4%	ns
	AN without somatic comorbidity	12	19.4%	
OCD**	AN with somatic comorbidity	4	14.3%	ns
	AN without somatic comorbidity	5	7.9%	
Personality Disorders	AN with somatic comorbidity	3	27.3%	ns
	AN without somatic comorbidity	7	43.8%	
Substance Abuse	AN with somatic comorbidity	5	17.2%	ns
	AN without somatic comorbidity	10	16.1%	
Total	AN with somatic comorbidity	16	38.1%	ns
	AN without somatic comorbidity	33	26.0%	

\*AN: Anorexia nervosa

\*\*OCD: Obsessive Compulsive Disorder

In a survival analysis using cox regression, somatic comorbidity proved to be significant ( $B = 2.32$ ,  $p = .04$ ) and was included as the only significant coefficient variable in a significance model ( $\text{Chi}^2 = 6.6$ ,  $p = .02$ ) using stepwise inclusion of eleven parameters (excluded: age at T<sub>0</sub>, duration of treatment, BMI at T<sub>0</sub>, BMI gain during treatment, onset of anorexia nervosa, duration of anorexia nervosa at T<sub>0</sub>, psychiatric comorbidity, substance abuse, type of anorexia nervosa restrictive/purging).

## Discussion

In our clinical study on 169 female anorexia nervosa inpatients, we found 24.3% of the patients with a comorbid somatic disease. These diseases were partly related

(7.7%) and more frequently unrelated (15.4%) to anorexia nervosa. For both subgroups, internal diseases were observed most frequently. Overall, diverse somatic comorbidities from different medical fields were reported. Somatically ill anorexia nervosa patients showed higher age at the time of treatment, a later onset of anorexia nervosa and had a longer duration of treatment. Mortality was observed in nine of one hundred patients and was significantly higher in somatically ill patients. The relationship between mortality and somatic comorbidity was also statistically shown in a survival analysis, revealing somatic comorbidity as a significant coefficient.

The small sample of deceased anorexia nervosa inpatients did not allow us to conduct more sophisticated

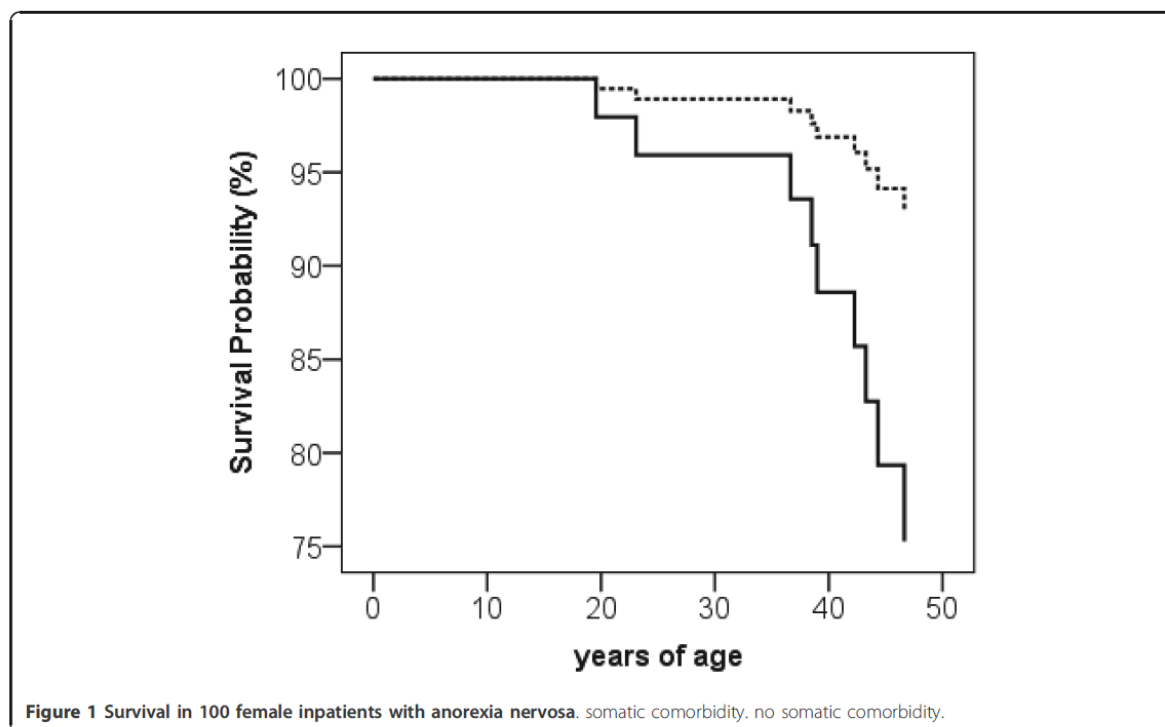
**Table 3 Specific features of N = 100 anorexia nervosa inpatients in a 21-year follow-up (N = 91 alive and N = 9 deceased)**

		m	sd	p
Age at admission (T <sub>0</sub> )	Alive	23.5	5.7	ns
	Deceased	29.0	9.0	
Duration of treatment (days)	Alive	75.7	40.7	ns
	Deceased	60.3	50.1	
BMI at admission (T <sub>0</sub> )	Alive	14.9	1.9	ns
	Deceased	15.8	2.4	
BMI change during treatment	Alive	0.8	1.1	ns
	Deceased	0.3	1.7	
Age at onset of anorexia nervosa	Alive	19.4	4.6	ns
	Deceased	26.0	10.1	
Duration of anorexia nervosa (T <sub>0</sub> )	Alive	3.8	4.2	ns
	Deceased	3.8	2.7	
Purging Behaviour	N		%	
	Alive	58	67.4%	ns
Psychiatric comorbidity	Deceased	7	87.5%	
	Alive	43	47.8%	ns
Substance abuse	Deceased	6	66.7%	
	Alive	11	13.3%	.02*
Somatic comorbidity	Deceased	4	44.4%	
	Alive	25	27.8%	.03*
	Deceased	6	66.7%	
	Alive			

statistical analyses, such as regression analyses or survival analyses. The interpretation and generalization of our results is limited. No information on the causes of death was available for us. Therefore, we cannot draw confident causal conclusions between the observed correlation of mortality and somatic comorbidity.

The relatively high rate of somatically ill anorexia nervosa inpatients can be explained with the specific referral procedure to our university medical centre. Moreover, the intensive cooperation between our psychosomatic department and other units, such as the gastroenterological, neurological, and endocrinological departments, probably led to frequent referrals of patients with somatic illnesses.

Long-term mortality in anorexia nervosa has been intensively studied, and mortality rates vary together with the follow-up interval [2]. Data on the outcome of anorexia nervosa after more than 15 years is rare, and our follow-up interval of 21 years can be considered as relatively long. The observed mortality rate in our sample is in the range of mortality rates to be expected with regard to the existing literature. However, we cannot confirm the reported correlations of laxative use/purging behaviour, BMI, duration of illness/onset, and psychiatric comorbidity. We only can confirm the relationship between substance abuse and mortality, which has also often been described in former studies [2]. The reason





for this discrepancy is probably our small and specific sample.

To our knowledge, the present study is the first empirical sample that describes anorexia nervosa inpatients with a somatic comorbidity. The correlation with mortality might at least indicate a poor outcome for inpatients in this subsample, which confirms the clinical impression of medical practitioners treating anorexia nervosa patients. The relatively high co-occurrence of anorexia nervosa and somatic diseases in all medical fields is probably an issue that medical professionals are not overly aware of in clinical practice. Especially, in cases of patients where the somatic disease is associated with alterations in food intake and weight, such as inflammatory bowel diseases, medical professionals may not consider the possible existence of a comorbid anorexia nervosa. Moreover, we observed a high age and a late onset of anorexia nervosa in this subgroup, features that may not "fit" into the clinical idea medical practitioners have of the "typical" anorexic individual. The high rate of mortality in this group could reflect the "result" of this supposed problematic constellation.

To assure a good therapeutic outcome for anorexia nervosa patients with a somatic comorbidity, a high level of interdisciplinary treatment including all medical fields and early interventions by professionals in the field of psychosomatic medicine is needed. This group of patients might be at a specific risk for particularly poor long-term outcome. Further studies are needed to confirm these findings.

## Conclusion

Anorexia nervosa patients with a somatic comorbidity pose a challenge to medical professionals and might be at risk for poor long-term outcome. Further long-term studies on anorexia nervosa should include somatic comorbidity as an independent variable in a multivariate design.

## Author details

<sup>1</sup>Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Charité Universitätsmedizin, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany.

<sup>2</sup>Department of Medical Psychology and Neuropsychology, Centre of Research on Psychology in Somatic diseases (CoRPS), Tilburg University, Tilburg, The Netherlands.

## Authors' contributions

LE collected the data of former inpatients, required data on mortality and wrote the main parts of this manuscript; BKD was involved in the treatment of the described inpatients; VL carried out statistical analyses; WK was involved in drafting the manuscript; FZV and CW contributed to the interpretation of data; HCD designed the study. All authors approved to the final version of the manuscript.

## Competing interests

This study was founded by grants of the Christina-Barz-Stiftung (Stifterverband der deutschen Wissenschaft).

Received: 18 December 2011 Accepted: 2 February 2012  
Published: 2 February 2012

## References

1. Miller C, Golden N: An introduction to eating disorders: clinical presentation, epidemiology, and prognosis. *Nutr Clin Pract* 2010, **25**(Suppl 2):110-5.
2. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S: Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry* 2011, **68**(Suppl 7):724-31.
3. Deter H, Schellberg D, Köpp W, Friederich H, Herzog W: Predictability of a favorable outcome in anorexia nervosa. *Eur Psychiatry* 2005, **20**(Suppl 2):165-72.
4. Löwe B, Zipfel S, Buchholz C, Dupont Y, Reas D, Herzog W: Long-term outcome of anorexia nervosa in a prospective 21-year follow-up study. *Psychol Med* 2001, **31**(Suppl 5):881-90.
5. Zimmermann-Viehoff F, Weber C, Köpp W, Mannel M, Deter HC: Acute endocarditis in a patient with severe anorexia nervosa and autoaggressive behavior. *Psychosomatics* 2007, **48**(Suppl 5):446-7.
6. Bamberg P, Malhotra S, Kaur U, Chadda R, Deodhar S: Anorexia nervosa in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1987, **7**(Suppl 4):177-9.
7. Baylé F, Bouvard M: Anorexia nervosa and Crohn's disease dual diagnosis: a case study. *Eur Psychiatry* 2003, **18**(Suppl 8):421-2.
8. Deter H, Köpp W, Zipfel S, Herzog W: [Male anorexia nervosa patients in long-term follow-up]. *Nervenarzt* 1998, **69**(Suppl 5):419-26.
9. Vandereycken W, Van Hullebeek I: Denial and concealment of eating disorders: a retrospective survey. *Eur Eat Disord Rev* 2008, **16**(Suppl 2):109-14.
10. Wilson G, Evans C: Cor pulmonale due to untreated asthma in a young woman with coexistent anorexia nervosa. *Respir Med* 1995, **89**(Suppl 9):631-3.
11. Hotta M, Nagashima E, Takagi S, Itoda I, Numata T, Kobayashi N, Takano K: Two young female patients with anorexia nervosa complicated by *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Intern Med* 2004, **43**(Suppl 5):440-4.
12. Colton P, Olmsted M, Daneman D, Rydall A, Rodin G: Five-year prevalence and persistence of disturbed eating behavior and eating disorders in girls with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007, **30**(Suppl 11):2861-2.
13. Köpp W, Rost F, Kiesewetter S, Deter HC: The fatal outcome of an individual with anorexia nervosa and Sheehan's syndrome as a result of acute enterocolitis: a case report. *Int J Eat Disord* 2010, **43**(Suppl 1):93-6.

doi:10.1186/1751-0759-6-4

Cite this article as: Erdur et al: Somatic comorbidity in anorexia nervosa: First results of a 21-year follow-up study on female inpatients. *BioPsychoSocial Medicine* 2012 **6**:4.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
www.biomedcentral.com/submit



## **Lebenslauf**

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



## Publikationsliste

### Originalarbeiten

1. **Erdur L**, Weber C, Zimmermann-Viehoff F, Rose M, Deter HC. Affective Responses in Different Stages of Anorexia Nervosa: Results from a Startle-reflex Paradigm. *European Eating Disorders Review* 2017 Mar;25(2):114-122.
2. Nolte S\*, **Erdur L\***, Fischer HF, Rose M, Palmowski B. **Course of self-reported symptoms of 342 outpatients receiving medium- versus long-term psychodynamic psychotherapy** *BioPsychoSocial Medicine* 2016 Jul 29;10:23.  
\*geteilte Erstautorenschaft
3. Zimmermann-Viehoff F, Thayer J, Bergt J, Weber CS, **Erdur L**, Richter S, Deter HC. **Heart Rate Variability during Inpatient Psychosomatic Treatment - A Naturalistic Observational Study** *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie* 2016;62(1):20-31.
4. Zimmermann-Viehoff F, Wang HX; Kirkeeide R, Schneiderman N, **Erdur L**, Deter HC, Orth-Gomér K. **Women's Exhaustion and Coronary Artery Atherosclerosis Progression: The Stockholm Female Coronary Angiography Study.** *Psychosomatic Medicine* 2013 Jun 75 (5): 478-85
5. Bergander B, **Erdur L**, Kallenbach-Dermutz B, Deter HC. **Younger and older chronic somatoform pain patients in psycho-diagnostics, physician-patient relationship and treatment outcome.** *BioPsychoSocial Medicine* 2013 Feb 4;7(1):4.
6. **Erdur L**, Kallenbach-Dermutz B, Lehmann V, Zimmermann-Viehoff F, Köpp W, Weber C, Deter HC. **Somatic comorbidity in anorexia nervosa: First results of a 21-year follow-up study on female inpatients.** *BioPsychoSocial Medicine* 2012 Feb 2;6(1):4.

### Publizierte Kongressbeiträge (Abstracts)

1. Weber CS, Kalckhoff N, **Erdur L**, Thayer JF, Kopf A, König J, Rose, M. **Gender differences in heart rate variability in somatoform pain patients.** Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie 2017; 63(1): 113-114. (Meeting Abstract)
2. Weber CS, Bernardini J, Kalckhoff N, Ehinger K, **Erdur L**, Rose M. **Autonomic modulation in patients with somatoform disorder.** Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie 2016; 62(1): 97-98. (Meeting Abstract)
3. Deter HC, **Erdur L**, Bergander B. **Somatoform pain patients during psychosomatic inpatient treatment - A clinical observation study.** Journal of Psychosomatic Research 2015. 78(6): 598-598. (Meeting Abstract).
4. Deter HC, **Erdur L**, Rudat, M, Kallenbach-Dermutz, B. **EMG Startle Response in acute compared to chronic and recovered anorexia nervosa patients confronted with food and body shape stimuli.** Psychosomatic Medicine 2013. 75(3): A76-A76. (Meeting Abstract)
5. **Erdur L**, Deter HC, Kallenbach-Dermutz B, Rudat M. **Affective and cognitive coping in patients with Anorexia Nervosa.** Journal of Psychosomatic Research 2012. 72(6): 478-478. (Meeting Abstract)

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt als erstes meinem Doktorvater Herrn Prof. Hans-Christian Deter, zunächst für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit anzufertigen. Vor allem möchte ich mich bei ihm für die ausdauernde und inspirierende Unterstützung bedanken, die die Fertigstellung dieser Arbeit überhaupt ermöglicht hat. Außerdem möchte ich Herrn Prof. Matthias Rose für die Kontinuität und Begleitung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit danken. Herrn Dr. Immo Curio möchte ich für seine verlässliche Betreuung im psychophysiologischen Labor danken. Ein weiterer Dank gebührt den Teilnehmerinnen der Studie die bereit waren, mir ihre Erfahrungen mitzuteilen. Ich danke vor allem meiner Familie, die zu jeder Zeit an meiner Seite stand und mich liebevoll unterstützte.