

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

DISSERTATION

Neurological Soft Signs in Stadien der Anorexia nervosa

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Andrea Oskamp

aus Berlin

Datum der Promotion: 23. Juni 2013

In Gedenken an meine Eltern †

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1	Essstörungen - Definition und Bedeutung.....	5
1.2	Anorexia nervosa (AN).....	7
1.2.1	Definition, Klassifikation .....	7
1.2.2	Epidemiologie, Ätiologie, Verlauf .....	8
1.2.3	Somatische Veränderungen und psychische Komorbidität.....	8
1.2.4	Hirnmorphologische und neuropsychologische Veränderungen .....	9
1.2.5	Reversibilität der cerebralen Veränderungen.....	11
1.3	Neurological Soft Signs (NSS).....	13
1.3.1	Definition.....	13
1.3.2	Untersuchungsmethoden.....	14
1.3.3	NSS in Klinik und Forschung.....	15
1.3.4	Forschungsstand - Neurological Soft Signs bei Anorexia nervosa ..	16
1.4	Herleitung der Fragestellung und Hypothesen.....	18
<b>2</b>	<b>Methoden</b> .....	<b>21</b>
2.1	Studienkollektiv.....	21
2.2	Diagnostische Instrumente .....	23
2.2.1	Anamnese und klinische Untersuchung.....	23
2.2.2	Standardisiertes Interview.....	24
2.2.3	Standardisierter Fragebogen .....	24
2.3	Untersuchungsmethoden.....	25
2.3.1	Manumotorik (MM) .....	25
2.3.2	Neurological Evaluation Scale (NES) .....	29
2.3.3	Zahlenverbindungstest (ZVT).....	31
2.4	Einfluss von Kovariablen auf manumotorische Parameter.....	32
2.4.1	Lebensalter.....	32
2.4.2	Verbale Intelligenz.....	32
2.4.3	Motorische Aktivität im Alltag.....	33
2.4.4	Händigkeit.....	33
2.5	Statistische Analyse .....	34
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>36</b>
3.1	Kurzfristig Gewichtsrehabilitierte .....	36
3.1.1	Beschreibung des Studienkollektivs T1 - T2 .....	36
3.1.2	Ergebnisse der Manumotorik-Analyse, T1 – T2.....	40
3.1.3	Ergebnisse der Neurological Evaluation Scale (NES), T1 – T2 .....	44
3.1.4	Ergebnisse des Zahlenverbindungstests (ZVT), T1 – T2.....	45
3.1.5	Korrelations- und Regressionsanalysen .....	47
3.2	Langfristig Gewichtsrehabilitierte .....	54
3.2.1	Beschreibung des Studienkollektivs T1 vs. T3 .....	54
3.2.2	Ergebnisse der Manumotorik-Analyse, T1 vs. T3.....	56
3.2.3	Ergebnisse der Neurological Evaluation Scale (NES), T1 vs. T3 .....	58
3.2.4	Ergebnisse des Zahlenverbindungstests (ZVT), Z1 vs. T3.....	59
3.2.5	Korrelationen.....	59
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>60</b>
4.1	Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse .....	60
4.1.1	Manumotorik.....	60
4.1.2	NES.....	62
4.1.3	ZVT .....	64

## Inhaltsverzeichnis

4.1.4	EDI-2 .....	67
4.2	Beantwortung der Fragestellung, Schlussfolgerungen .....	69
4.2.1	Warum sind die Ergebnisse nicht einheitlich? .....	71
4.2.2	Passen die Ergebnisse zu bildmorphologischen Studien? .....	72
4.2.3	Warum sind Untersuchungen dieser Art wichtig? .....	73
4.3	Limitationen .....	74
4.4	Ausblick .....	76
5	Zusammenfassung .....	77
6	Abkürzungsverzeichnis .....	79
7	Abbildungsverzeichnis .....	80
8	Literaturverzeichnis.....	82
	Eidesstattliche Versicherung.....	92
	Danksagung .....	93
	Lebenslauf.....	94

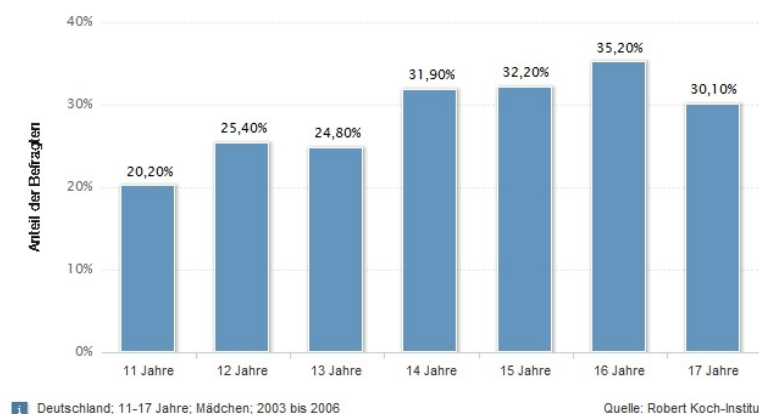
# 1 Einleitung

## 1.1 Essstörungen - Definition und Bedeutung

Essstörungen sind multifaktoriell bedingte psychosomatische Erkrankungen mit Suchtcharakter, die von einem gestörten Verhältnis zur Nahrungsaufnahme und zum eigenen Körper gekennzeichnet sind. Bei der Entstehung spielen häufig seelisch belastende Konflikte eine Rolle, auf die die Betroffenen mit verändertem Essverhalten reagieren. Unter dem Begriff „Essstörung“ werden verschiedene Krankheitsbilder subsumiert, die häufig fließend ineinander übergehen und die mit erheblichen somatischen, psychischen und oft auch sozialen Konsequenzen behaftet sind (Schweiger and Sipos 2006; Hölling and Schlack 2007). Die Bekanntesten sind die Magersucht (Anorexia nervosa, AN), die Ess- / Brechsucht (Bulimia nervosa, BN) und Episoden von Essattacken ohne gewichtsregulierende Gegenmaßnahmen, die häufig mit einer Adipositas einhergehen (Binge Eating Disorder, BED).

Essstörungen zählen im Kindes- und Jugendalter zu den häufigsten chronischen Gesundheitsproblemen (Fairburn and Harrison 2003; Herpertz-Dahlmann, Hebebrand et al. 2012). Der Erkrankungsgipfel liegt in der späten Adoleszenz. Den Ergebnissen des Kinder- und Jugendgesundheitsveys (Hölling and Schlack 2007) zufolge zeigen mehr als ein Fünftel (21,9 %) der Kinder zwischen 11 und 17 Jahren Symptome einer Essstörung. Dabei waren Mädchen mit 28,9 % hochsignifikant häufiger betroffen als Jungen (15,2 %).

Häufigkeit von Hinweisen auf Essstörungen bei Mädchen von 11 bis 17 Jahren



© Statista 2012

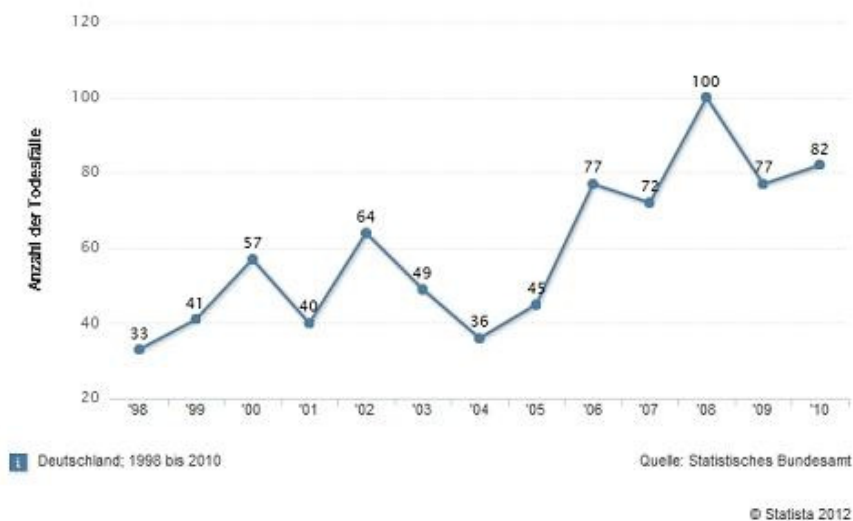
Abbildung 1

## Einleitung

Aufgrund der teils schwerwiegenden Auswirkungen von Essstörungen auf die körperliche und seelische Gesundheit sowie der psychosozialen Folgen für die Entwicklung und den schulischen bzw. beruflichen Werdegang stellen Essstörungen eine beachtliche gesundheits- und sozialpolitische Herausforderung dar. Für das Gesundheitssystem entsteht durch direkte Kosten und Folgekosten eine erhebliche Belastung (Krauth, Buser et al. 2002).

Obwohl das Bewusstsein für Essstörungen seit den 80er Jahren gewachsen ist und sowohl das Diagnosespektrum als auch mögliche Behandlungsstrategien dank zunehmender Erkenntnisse verbessert werden konnten (Keel and Brown 2010), ist die Letalität dieses Krankheitsspektrums insgesamt nicht rückläufig. Folgende Abbildung zeigt für die Jahre 1998 bis 2010 die Anzahl der Todesfälle in Deutschland, die direkt auf Essstörungen zurückzuführen sind.

Todesfälle aufgrund von Essstörungen in Deutschland in den Jahren 1998 bis 2010



**Abbildung 2**

Multizentrische Forschung beschäftigt sich intensiv mit Ätiologie-, Verlaufs- und Therapiestudien, um ein umfassenderes Verständnis für dieses ernst zu nehmende Krankheitsbild zu erlangen und die Heilungsrate bei essgestörten Patienten weiter zu verbessern. Mit der Entwicklung einer gemeinsamen S3 - Leitlinie (Leitlinie höchster Entwicklungsstufe) wurden in Studien gewonnene Erkenntnisse systematisch ausgewertet und ein Konsens zur Diagnostik und Therapie der Essstörungen gebildet.

Sie sollen als Standard für eine effektive und angemessene Patientenversorgung in Deutschland dienen (AWMF-online 12/2011).

## 1.2 Anorexia nervosa (AN)

### 1.2.1 Definition, Klassifikation

Erste Beschreibungen der Anorexia nervosa (AN) stammen aus dem Jahre 1694, als Richard Morton seine Beobachtungen als „nervous consumption“ („nervöse Auszehrung“) umschrieb (Bhanji 1985) und auf nervlich bedingte Appetitlosigkeit zurückführte. Heute sind in der ICD-10 (World-Health-Organization 1991, Vers. 2012) und dem amerikanischen Klassifikationsschema DSM-IV-TR (American-Psychiatric-Association 2000) spezifische Kriterien für die Diagnose einer AN genannt, die jedoch in der Literatur kontrovers diskutiert werden (Hebebrand and Bulik 2011).

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

ICD-10	DSM-IV-TR
<p><b>F 50.0</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körpergewicht mindestens 15 % unterhalb der Norm, bzw. Body-Mass-Index <math>\leq 17,5 \text{ kg/m}^2</math></li> <li>• Der Gewichtsverlust ist selbst verursacht</li> <li>• Körperschemastörung: „überwertige“ Idee zu dick zu sein</li> <li>• Endokrine Störung auf der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse</li> <li>• Bei Erkrankungsbeginn vor der Pubertät: Störung der pubertären Entwicklung einschließlich des Wachstums</li> </ul> <p><b>F 50.00</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AN <u>ohne</u> aktive Maßnahmen zur Gewichtsabnahme; kein Erbrechen, Abführmittelmissbrauch o. Ä.</li> </ul> <p><b>F 50.01</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AN <u>mit</u> aktiven Maßnahmen zur Gewichtsabnahme; selbstinduziertes Erbrechen, Diuretikabusus o. Ä.</li> </ul>	<p><b>307.1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weigerung das Minimum des für Alter und Körpergröße normalen Körpergewichts zu halten; dauerhafter Gewichtsverlust, Gewicht <math>&lt; 85 \%</math> des zu erwartenden Gewichtes</li> <li>• Ausgeprägte Ängste vor einer Gewichtszunahme</li> <li>• Körperwahrnehmungsstörung, Überbewertung von Gewicht und Figur, Leugnen des Schweregrades des Untergewichts</li> <li>• Amenorrhoe bei postmenarchalen Frauen</li> </ul> <p><b>Restriktiver Typ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur Nahrungsmittelrestriktion</li> <li>• Keine Essanfälle</li> <li>• Kein Erbrechen, Laxanzien o. Ä.</li> </ul> <p><b>Binge-purging-Typ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Essanfälle („binge-eating“)</li> <li>• Regelmäßige Gegenmaßnahmen; Erbrechen, Abführen o. Ä. („purging behaviour“)</li> </ul>

### **1.2.2 Epidemiologie, Ätiologie, Verlauf**

Die AN ist mit 0,5 % der Betroffenen die dritthäufigste chronische Erkrankung bei adolescenten Mädchen (Nicholls and Viner 2005). Die Punktprävalenz wird zwischen 0,3 und 1 % geschätzt. Die Inzidenz wird überwiegend als konstant mit 8 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen/Jahr angegeben (Hoek 2006) und ist am höchsten in der Gruppe der 10- bis 19-jährigen, wobei der Erkrankungsgipfel bei 14 Jahren liegt (Herpertz-Dahlmann and Hebebrand 2008).

Ätiologisch wird für die AN ein multifaktorielles Geschehen mit genetisch bedingter Vulnerabilität angenommen (Herpertz-Dahlmann and Hebebrand 2008).

Die Therapieansätze sind multimodal und umfassen unter Einbeziehung der Familie die somatische Rehabilitation und die individuelle psychotherapeutische Behandlung. Die Behandlungsempfehlungen sind im Ergebnis bislang unzureichend validiert und Gegenstand weiterführender Forschung (Strober and Johnson 2012).

Der Verlauf der AN ist variabel. Heilungsraten werden zwischen 46 % (Steinhausen 2009) und 70 % (Herpertz-Dahlmann, Müller et al. 2001) angegeben. Ein chronischer Verlauf wird bei 20 % beobachtet (Steinhausen 2009).

62 % der Anorexie-Kranken wechseln im Verlauf der AN-Erkrankung vom restriktiven- zum binge-purge Subtyp. Vermutlich aufgrund der hypoglykämischen Zustände kommt es zunehmend zu Heißhunger und daraus resultierende Essattacken (Eddy, Keel et al. 2002; Tenconi, Lunardi et al. 2006); etwa ein Fünftel der Betroffenen entwickeln als sog. „cross-over“ innerhalb der ersten fünf Jahre eine Bulimie (Tozzi, Thornton et al. 2005).

Die AN zeigt die höchste Mortalitätsrate der Essstörungen (Arcelus, Mitchell et al. 2011). Das Sterberisiko ist mit rund 10 % gegenüber dem der Normalbevölkerung ca. zehnfach erhöht und liegt damit etwa dreimal höher als bei anderen psychischen Erkrankungen. Die häufigste Todesursache sind medizinische Komplikationen oder Suizide.

### **1.2.3 Somatische Veränderungen und psychische Komorbidität**

Medizinische Komplikationen bei AN sind ausgeprägt und zahlreich (Katzman 2005). Sie betreffen nicht nur das gastrointestinale System, die Elektrolyte und das Blutbild, sondern beeinträchtigen auch das kardiovaskuläre System, den Knochenstoffwechsel und den Hormonhaushalt. Neben den morphologischen Auffälligkeiten der körperlichen



Statur kommt es zu Veränderungen an Haut und Haaren der Patienten (Herpertz-Dahlmann 2009).

Häufig liegt eine Komorbidität mit anderen psychischen Erkrankungen vor. Auffällig sind das Auftreten von Depressionen, Zwangssymptomen, Angststörungen und Suchterkrankungen. Dabei ist die Beziehung dieser Störungen untereinander komplex und der Zusammenhang von Ursache und Folge bislang nicht abschließend geklärt. Eine besondere Bedeutung scheint Angsterkrankungen, vor allem in Form sozialer Phobien zuzukommen, die der Essstörung in vielen Fällen vorausgehen (Kaye, Bulik et al. 2004; Swinbourne, Hunt et al. 2012). Zwanghafte Verhaltensweisen wie Essrituale und Perfektionismus werden als typische Persönlichkeitsmerkmale anorektischer Patienten angesehen. Auch nach Langzeit-Gewichtsrehabilitation sind diese Auffälligkeiten nachweisbar (Halmi, Sunday et al. 2000; Herpertz-Dahlmann, Müller et al. 2001).

### **1.2.4 Hirnmorphologische und neuropsychologische Veränderungen**

Zu den häufigsten frühen Folgen der AN gehören Veränderungen der Gehirnstruktur und -funktion (Kerem and Katzman 2003).

Bildgebende Verfahren wie Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRT) bei anorektischen Patienten im Akutstadium der Erkrankung zeigen im Vergleich zu normalgewichtigen Kontrollpersonen Erweiterungen der Ventrikel und der kortikalen Sulci mit Zunahme der Liquormenge und eine Verminderung von weißer und vor allem grauer Substanz (Kornreich, Shapira et al. 1991; Castro-Fornieles, Bargallo et al. 2009). Dieses Phänomen wird als Pseudoatrophia cerebri bezeichnet und zeigt eine deutliche Assoziation zur Veränderung des Körpergewichts bzw. zur Schwere der Erkrankung (Hentschel, Schmidbauer et al. 1995; Mühlau, Gaser et al. 2007). Dabei konnte eine positive Korrelation zwischen dem Verlust an grauer Substanz der betroffenen Hirnregionen (v.a. rechter inferiorer Parietalkortex) und psychopathologischen Auffälligkeiten, wie z.B. Körperschemastörungen und dem Zwang zur Magerkeit, gefunden werden (Joos, Kloppel et al. 2010).

Funktionelle Bildgebungsstudien unter Einsatz von Positronenemissionstomographie (PET), Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) konnten zudem Funktionsveränderungen in Bereichen des frontalen, parietalen und cingulären Kortex zeigen, die für Störungen des visuellen Systems, der Aufmerksamkeit, der Emotionen, des Belohnungs- und des

## Einleitung

Körper-Schema-Systems verantwortlich sein könnten (Frank, Bailer et al. 2004; Pietrini, Castellini et al. 2010). In der Magnetresonanz-Spektroskopie (MRSI) zeigt sich eine Belastung des cerebralen Stoffwechsels als Konzentration von Metaboliten, wie Glutamat und N-Acetylaspartat (Blasel, Pilatus et al. 2012), die mit Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert sind (Ohrmann, Kersting et al. 2004).

Insgesamt gilt die Beeinträchtigung kognitiver Funktionen bei AN als gesichert (Duchesne, Mattos et al. 2004; Roberts, Tchanturia et al. 2010). Besondere Beachtung finden Aufmerksamkeit, Gedächtnis, visuelle Wahrnehmung, Lernfähigkeit und psychomotorische Geschwindigkeit.

Inwieweit diese mit den jeweiligen strukturellen Veränderungen assoziiert sind und in welchem Umfang eine Verbesserung der kognitiven Funktionen im Verlauf erwartet werden kann, ist unklar (Katzman, Christensen et al. 2001; Bühren, Holtkamp et al. 2008).

Zahlreiche endokrinologische Veränderungen ebenso wie die Einflüsse durch Neurotransmitter müssen in ihrer Interaktion und Bedeutung noch verstanden werden und sind Gegenstand laufender Forschung (Kaye 2008; Hasan and Hasan 2011). So scheint beispielsweise die Überexpression von Dopamin-Rezeptoren Einfluss auf die Pathogenese der Erkrankung auszuüben (Frank, Bailer et al. 2005). Störungen des Serotoninstoffwechsels werden mit Dysregulation des Appetits, Angst- und Zwangsstörungen sowie Beeinträchtigungen der Impulskontrolle in Zusammenhang gebracht (Walter 2008; Lee and Lin 2009).

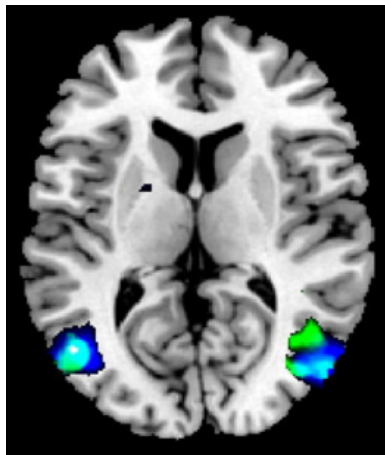
Hohe Kortisolspiegel im Hungerzustand sind wiederum mit morphologischen Hirnauffälligkeiten assoziiert und normalisieren sich in der Regel nach Gewichtsrehabilitation (Gold, Gwirtsman et al. 1986; Katzman, Lambe et al. 1996; Chui, Christensen et al. 2008).

Im Rahmen von SPECT-Untersuchungen wurden bei AN-Patientinnen im akuten Untergewicht Störungen der cerebralen Durchblutung sowohl als Hypoperfusion (präfrontaler Kortex, cingulärer Gyrus) als auch als Hyperperfusion (Thalamus, Amygdala-Hippocampus) gefunden (Naruo, Nakabeppu et al. 2001; Takano, Shiga et al. 2001). Die Veränderungen der cingulären Aktivität werden in Korrelation zu den bei AN häufig vorhandenen Emotionsstörungen, der sog. Alexithymie („Gefühlsblindheit“) gesehen (Miyake, Okamoto et al. 2009). Zudem werden auch die bereits genannten kognitiven Störungen auf eine partielle Minderdurchblutung zurückgeführt (Lask, Gordon et al. 2005).

## Einleitung

Die Assoziation zwischen strukturellen Hirnveränderungen und dem krankheitstypischen Merkmal der Körperschemastörung wurde in einer Studie des Grönemeyer-Instituts Bochum mittels Voxel-based-Morphometrie (VBM) untersucht. Die Aufnahmen im Kernspintomografen zeigten deutlich verminderte graue Substanz in der für die Verarbeitung von Körperbildern zuständigen Hirnregion (Extrastriate Body Area-EBA).

### Aktivierung im EBA Verlust der grauen Substanz bei AN (weiß)



**Abbildung 3** AN-Gruppe (grün), Kontrollen (blau), Overlap (hellblau)

Andere Untersuchungen führen das veränderte Körperbild eher auf Veränderungen im posterioren parietalen Kortex oder dem Bereich der Insula zurück (Berlucchi and Aglioti 2010). Dysfunktionen im fronto-striato-thalamischen Schaltkreis werden als hirnfunktionelles Korrelat zu rigiden Verhaltensweisen und kognitiver Inflexibilität gesehen (Zastrow, Kaiser et al. 2009)

Nicht zuletzt konnten auch in Elektroenzephalogramm-Untersuchungen (EEG) Zusammenhänge zwischen kortikaler Dysfunktion und psychopathologischen Befunden gezeigt werden (Jauregui-Lobera 2012).

### **1.2.5 Reversibilität der cerebralen Veränderungen**

Ob die cerebralen Veränderungen als Ursache bzw. Teil der Erkrankung im Sinne einer neurobiologischen Vulnerabilität (sog. Trait-Marker) oder als Folge des anhaltenden Hungerzustandes (sog. State-Marker) anzusehen sind, ist nicht hinreichend geklärt (Hay and Sachdev 2011; Oltra Cucarella, Espert Tortajada et al. 2011).

## Einleitung

Das führt zur Frage, ob und in welchem Umfang sich die Veränderungen nach Gewichtszunahme zurückbilden oder persistieren. Wobei Letzteres sowohl als Trait-Marker als auch im Sinne einer irreversiblen Schädigung etwa durch Zelluntergang verstanden werden kann.

Einige Autoren berichten von einer Persistenz struktureller Veränderungen trotz erfolgter Gewichtszunahme (Katzman, Zipursky et al. 1997; Lambe, Katzman et al. 1997).

Besonders betroffen scheint auch hier die reduzierte graue Substanz zu sein (Mühlau, Gaser et al. 2007). In zahlreichen anderen Untersuchungen konnte dagegen ein Rückgang der morphologischen Veränderungen gezeigt werden (Hentschel, Schmidbauer et al. 1995; Golden, Ashtari et al. 1996; Kingston, Szmukler et al. 1996; Swayze, Andersen et al. 1996; Swayze, Andersen et al. 2003; Wagner, Greer et al. 2006), der sogar die grundsätzlich stärker betroffene graue Substanz betrifft (Castro-Fornieles, Bargallo et al. 2009).

Die Auffälligkeiten bezüglich der Gehirnperfusion normalisieren sich einigen Untersuchungen an langzeit-gewichtsrehabilitierten Patientinnen zufolge (Frank, Bailer et al. 2007), andere zeigen zumindest partielle Normalisierung (Rastam, Bjure et al. 2001; Kojima, Nagai et al. 2005; Komatsu, Nagamitsu et al. 2010).

Die Dopamin- und Serotonin-Aktivität scheint sich im Gegensatz zu einigen anderen betroffenen Hormonen wie z.B. Leptin und CRH (Corticotropin-releasing Hormone) nicht zu regulieren (Kaye 2008).

Mithilfe von EEG-Untersuchungen konnte eine Teilnormalisierung der Hirnfunktionen gezeigt werden (Hatch, Madden et al. 2010; Hatch, Madden et al. 2011).

Bezüglich der neuropsychologischen Auffälligkeiten scheint es eher weniger Veränderung bei Gewichtszunahme zu geben. Die mit mentaler Rigidität assoziierte verminderte kognitive Flexibilität zeigt sich bei Untersuchungen an Langzeit-Gewichtsrehabilitierten unverändert (Tchanturia, Morris et al. 2004).

Bühren und Kollegen kommen in ihrer Übersichtsarbeit zur Entwicklung neuropsychologischer Defizite bei AN im Kindes- und Jugendalter ebenfalls zu dem Schluss, dass es sich insbesondere in den Bereichen der selektiven Aufmerksamkeit um persistierende Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit zu handeln scheint (Bühren, Holtkamp et al. 2008). Auch Tenconi und Kollegen sahen in ihrer Studie keine Veränderung der beeinträchtigten kognitiven Flexibilität und der zentralen Kohärenz im Verlauf der Langzeit-Gewichtszunahme und nehmen diese Faktoren

deshalb als mögliche endophänotypische Merkmale (Trait-Marker) der AN an (Tenconi, Santonastaso et al. 2010).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die kontroversen Studienergebnisse zur Kausalität, Reversibilität der morphologischen Veränderungen und Normalisierung der Hirnfunktionen bislang keine abschließende Beantwortung dieser Fragen zulassen.

Während einzelne Studien persistierende Befunde trotz erfolgreicher Gewichtsrehabilitation beschreiben, geht die Mehrzahl der Autoren jedoch zumindest von einer Teilnormalisierung aus (Neumärker, Bzafka et al. 2000; Chui, Christensen et al. 2008; Hay and Sachdev 2011).

### **1.3 Neurological Soft Signs (NSS)**

#### **1.3.1 Definition**

Neurological Soft Signs bezeichnen in Abgrenzung zu ausgeprägten lokalisierbaren Schädigungen des Nervensystems („Hard Signs“) diskrete neurologische Normabweichungen, die im Alltagsverhalten keine groben Auffälligkeiten zeigen, unspezifische zerebrale Dysfunktionen reflektieren und bislang als Indikatoren für eine diffuse Hirnschädigung gelten. Sie umfassen subtile Veränderungen im Bereich der motorischen Koordination, sensorischen Integration und dem Ablauf komplexer motorischer Aufgaben (Heinrichs and Buchanan 1988).

Erste Versuche, betroffene Hirnareale zu identifizieren, deuten entsprechend auf eine Beteiligung von Strukturen mit motorischer (Motorkortex, Basalganglien) und sensorischer Funktion (Thalamus, somatosensorischer Kortex) hin (Dazzan, Morgan et al. 2003; Heuser, Thomann et al. 2011; Hirjak, Wolf et al. 2012). Dabei wurde in Untersuchungen mit schizophrenen Patienten eine Assoziation zwischen vermehrten NSS und regional verminderter grauer Substanz gezeigt (Dazzan, Morgan et al. 2003; Kong, Bachmann et al. 2011). Diese Beobachtung konnte bei einer Untersuchung mit gesunden Probanden bestätigt werden. Bei einer weiteren Studie mit schizophrenen Patienten konnte ein Zusammenhang zwischen NSS und morphologischen Veränderungen des Corpus callosum gezeigt werden, was die Annahme einer gestörten Koordination zwischen den beiden Hemisphären zulässt (Bersani, Quartini et al. 2011).

Eine Untersuchung zum Einfluss von Neurological Soft Signs auf kognitive Prozesse ergab mit zunehmenden NSS eine deutliche Beeinträchtigung der exekutiven

Aufmerksamkeit (Steuerung von Selektionsprozessen für zielgerichtetes Handeln) und der Gedächtnisfunktionen (Chan, Wang et al. 2009).

### 1.3.2 Untersuchungsmethoden

#### a) Test-Skalen

Zur klinischen Erfassung der diskreten neurologischen Störungen werden standardisierte psychometrisch evaluierte Tests verwendet. Die wichtigsten standardisierten Untersuchungsinstrumente sind:

- die Neurological Evaluation Scale -NES- (Buchanan and Heinrichs 1989)
- die Heidelberger Neurologische Soft Sign Skala -HNSS- (Schröder, Niethammer et al. 1991)
- das Cambridge Neurological Inventory -CNI- (Chen, Shapleske et al. 1995)
- die Subtle Motor Signs Scale -SMS- (Jahn 1999)
- die Brief Motor Scale -BMS- (Jahn, Cohen et al. 2006)

Beurteilt werden dabei v.a. die Subskalen: motorische Koordination und komplexe motorische Aufgaben. Die genannten Tests unterscheiden sich erheblich hinsichtlich des Umfangs ihrer Subskalen und der Erfüllung testtheoretischer Gütekriterien und sind bislang nicht mittels apparativer Messverfahren validiert (Mergl and Hegerl 2005).

#### b) Kinematische Analysen

Aufgrund insgesamt ungünstiger Interrater-Reliabilität und Spezifität klinischer Untersuchungen bieten sich untersucherunabhängigere computerisierte Verfahren für die Quantifizierung motorischer Störungen an. Ein validiertes Verfahren mit hoher Test-Retest-Stabilität ist die als Manumotorik bezeichnete Analyse der Hand- und Schreibbewegungen (Teulings and Thomassen 1979; Marquardt and Mai 1994; Mergl, Tigges et al. 1999). Hierbei werden mit einem Digitalisierungstablett zweidimensionale Bewegungen mithilfe eines zum Schreiben und Zeichnen verwendeten Spezialstiftes objektiv, reliabel und sensitiv erfasst. Aus diesen Aufzeichnungen können computergestützt kinematische Parameter wie Geschwindigkeit und Beschleunigung ausgewertet werden.

Anwendungsmöglichkeiten für dieses Verfahren liegen u.a. im objektiven Nachweis motorischer Störungen bei Erkrankungen der Basalganglien wie Morbus Parkinson (Eichhorn, Gasser et al. 1996) und Chorea Huntington (Phillips, Bradshaw et al. 1994),

aber auch zum Nachweis feinmotorischer Beeinträchtigungen bei Patienten mit Schizophrenie (Jahn, Cohen et al. 1995) oder Alzheimerscher Erkrankung (Schröter, Mergl et al. 2003). Auch die verlangsamte und unregelmäßige Schreibbewegung im Sinne einer psychomotorischen Hemmung bei depressiven Patienten konnte mittels digitalisiertem Schreibtablett quantifiziert werden (Mergl, Juckel et al. 2004).

Der Einsatz eines digitalisierten Schreibtablets mit kinematischer Datenauswertung dient auch der Erfassung unerwünschter Nebenwirkungen medikamentöser Therapien, z.B. der Tremoranalyse bei Lithiumgaben, der Charakterisierung von Antidepressiva, Neuroleptika und Alzheimer-Medikamenten (Juckel, Mergl et al. 2005).

Eine weitere Form objektiver kinematischer Messmethoden ist die zur Untersuchung psychiatrischer Patienten eingesetzte standardisierte Analyse der unwillkürlichen, emotional induzierten Mimik (Juckel, Mergl et al. 2005). Auch hier werden die gemessenen mimischen Aktivitäten mithilfe einer integrierten Computersoftware weiter analysiert.

### **1.3.3 NSS in Klinik und Forschung**

Zahlreiche Studien im Bereich der Neurologie und Psychiatrie haben neurologische Veränderungen in Form „softer“ Zeichen zum Inhalt und untersuchen diese sowohl im Vergleich zu gesunden Probanden als auch in deren weiterem Verlauf.

Am umfangreichsten ist diesbezüglich die Studienlage bei Schizophreniepatienten, bei denen die Prävalenz von NSS mit etwa 50-65 % angegeben wird (Bersani, Quartini et al. 2011). Untersuchungen naher Familienangehöriger von Schizophreniepatienten zeigen ebenfalls erhöhte NSS und stützen somit die Theorie eines familiären Endophänotyps, also einer genetischen Beeinflussung der neurologischen Krankheitskorrelate (Chan, Xu et al. 2010; Neelam, Garg et al. 2011).

Auftreten und Ausprägung neurologischer Soft Signs variieren je nach Art, Ausmaß und Stadium einer gesundheitlichen Belastung, können aber auch bei Gesunden nachgewiesen werden.

Während die Prävalenz z.B. bei Zwangsstörungen auf etwa 62 % geschätzt wird (Mergl and Hegerl 2005), variieren die Angaben zum Auftreten von NSS bei Gesunden in Studien zwischen 0 und 50 % (Dazzan, Morgan et al. 2006).

Martins und Lauterbach zeigten in ihrer Untersuchung an gesunden Heranwachsenden den physiologischen Verlauf des Auftretens von NSS als ein Merkmal beschleunigter

## Einleitung

neurologischer Entwicklung in der Pubertät. Erst eine Persistenz darüber hinaus wird als Hinweis auf ein vulnerables Nervensystem mit evtl. assoziierten psychiatrischen oder neurologischen Beeinträchtigungen gedeutet (Martins, Lauterbach et al. 2008).

Vermehrtes Auftreten von NSS bei Kindern wird u.a. mit kognitiven- und motorischen Störungen sowie Hyperaktivität in Verbindung gebracht (Fellick, Thomson et al. 2001).

**Tabelle 2**     \_Ausgewählte Studien zu Neurological Soft Signs (NSS)

<b>NSS bei psychiatrischen Erkrankungen</b>	<b>NSS bei neurologischen und somatischen Erkrankungen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schizophrenie (Buchanan and Heinrichs 1989; Chan, Xu et al. 2010)</li> <li>• Schizotypische Persönlichkeitsstörung (Theleritis, Vitoratou et al. 2012)</li> <li>• Zwangsstörungen (Mergl and Hegerl 2005)</li> <li>• Antisoziale Persönlichkeitsstörung (Lindberg, Tani et al. 2004)</li> <li>• Affektive Störungen (Nasrallah, Tippin et al. 1983; Negash, Kebede et al. 2004)</li> <li>• ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-, Hyperaktivitätsstörung) (Pasini and D'Agati 2009)</li> <li>• Autismus (Jones and Prior 1985)</li> <li>• Aspergersyndrom (Mayoral, Merchán-Naranjo et al. 2010)</li> <li>• Kinder mit Tourette-Syndrom (Semerci 2000)</li> <li>• Morbus Alzheimer (Seidl, Thomann et al. 2009)</li> <li>• Alkoholabhängigkeit (Keenan, O'Donnell et al. 1997)</li> <li>• Cannabisabhängigkeit (Dervaux, Bourdel et al. 2010)</li> <li>• Bei chronischer PTSD (posttraumatische Belastungsstörung) (Gurvits, Lasko et al. 1993)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Low birth weight children (Hertzog 1981; Breslau, Chilcoat et al. 2000)</li> <li>• Kinder mit frühkindlicher Mangelernährung (Galler, Ramsey et al. 1984)</li> <li>• Kinder mit Lernschwäche (Rie, Rie et al. 1978)</li> <li>• Kinder nach Kopfverletzungen (Bortner, Hertzog et al. 1972)</li> <li>• Kinder mit Schlaganfallrisiko bei Sichelzellanämie (Mercuri, Faundez et al. 1995)</li> <li>• Kinder mit Lippen-, Gaumenspalten (Conrad, Canady et al. 2008)</li> <li>• Kinder mit Amalgam-Exposition (Lauterbach, Martins et al. 2008)</li> <li>• Kinder opiatabhängiger Eltern (Wilson, Pine et al. 2003)</li> <li>• Marker für das Auftreten von Infektionskrankheiten und Epilepsie (Leask, Done et al. 2002)</li> <li>• Marker für das Auftreten von Mikroembolien nach kardiopulmonaler Bypass-OP (Pugsley, Klinger et al. 1994)</li> <li>• Multiple Sklerose (Erasmus, Sarno et al. 2001)</li> <li>• Williams-Beuren-Syndrom (Tavano, Gagliardi et al. 2010)</li> <li>• Beteiligung d. Nervensystems bei HIV (Di Michele, Bolino et al. 1991)</li> </ul>

### 1.3.4 Forschungsstand - Neurological Soft Signs bei Anorexia nervosa

Neurologische Veränderungen im Zusammenhang mit AN rücken zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses. Dazu gehören neben den oben genannten auch allgemeine



## Einleitung

neurologische Komplikationen wie neuromuskuläre Schwäche, periphere Neuropathien, Ataxien, Krampfanfälle, Sehstörungen und Synkopen (Patchell, Fellows et al. 1994).

Auffälligkeiten im Sinne „softer“ neurologischer Zeichen sind bei AN bislang nicht hinreichend untersucht. Zudem widersprechen sich die wenigen vorliegenden Studien in wichtigen Teilen ihrer Ergebnisse. Während die meisten Autoren von gesicherter Beeinträchtigung im Bereich kognitiver Funktionen wie Aufmerksamkeit, Konzentration und psychomotorischer Verarbeitungsgeschwindigkeit ausgehen, fanden andere diesbezüglich keine Unterschiede zu Gesunden (Pieters, Maas et al. 2004; Roberts, Tchanturia et al. 2010).

Eine der wenigen Untersuchungen zu motorischen Defiziten bei Anorexie-Kranken konnte eine beeinträchtigte motorische Hemmung zeigen, deren Ursache in einer möglichen Fehlfunktion im Bereich des motorischen Kortex, der Basalganglien und/oder des anterioren Cingulums angenommen wird (Galimberti, Martoni et al. 2011). Die in mehreren Studien dokumentierte Dysdiadochokinese wird als Ausdruck einer angeborenen Unreife bzw. Anomalie des Zentralnervensystems gedeutet und scheint unabhängig vom Untergewicht ein möglicher Hinweis auf ein schlechteres psychosoziales Outcome zu sein (Gillberg, Råstam et al. 1994).

Im sensorischen Bereich zeigten sich in mehreren Untersuchungen haptische Wahrnehmung, Stereognosie und propriozeptive Integration gestört (Grunwald, Ettrich et al. 2002; Case, Wilson et al. 2012).

Bei bis dahin fehlenden standardisierten Untersuchungen zur Erfassung neurologischer Soft Signs, hat die Arbeitsgruppe „Neurobiologie der Anorexia nervosa“ in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters am Campus Virchow der Charité-Universitätsmedizin Berlin entsprechende Testverfahren zusammengestellt und die Untersuchungen an Anorexiepatientinnen seit 2007 systematisch und im Vergleich zu gesunden Kontrollen durchgeführt.

Dabei konnten bereits erste Ergebnisse präsentiert werden (Goldhahn 2010):

- 1.) Anorexiepatientinnen im akuten Untergewicht zeigten in der Neurological Evaluation Scale (NES) signifikant mehr Fehlerpunkte und somit Neurological Soft Signs (NSS) als gesunde Probandinnen.
- 2.) Dabei korrelierte der BMI negativ mit der Höhe der Fehlerpunkte.
- 3.) Die NSS spiegelten sich besonders im motorischen Bereich, vor allem bei der Ausführung komplexer Bewegungsabfolgen wieder.

- 4.) Bei der Untersuchung der Manumotorik wurden zwei Versuche von den Patientinnen signifikant langsamer durchgeführt als von den Kontrollpersonen.
- 5.) Anorexiepatientinnen zeigten im Zahlenverbindungstest gegenüber den gesunden Kontrollen eine signifikant langsamere psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit.
- 6.) Bei Gewichtszunahme nahm diese Geschwindigkeit hochsignifikant zu.

Zusammenfassend bestätigte sich die Hypothese, dass Patientinnen mit Anorexia nervosa gegenüber vergleichbaren gesunden Probandinnen vermehrte Neurological Soft Signs aufweisen.

Die Beeinträchtigung zeigte sich vor allem im Bereich des motorischen Systems und der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit.

### **1.4 Herleitung der Fragestellung und Hypothesen**

Patientinnen mit Anorexia nervosa zeigen morphologische und funktionelle cerebrale Veränderungen. Mehrere Untersuchungen sowie die genannte Eingangsstudie unserer Forschungsgruppe (Goldhahn 2010) beschrieben bei Anorexiepatientinnen vermehrte neurologische Soft Signs im Vergleich zu gesunden Probandinnen.

Diese Auffälligkeiten sind besonders im Bereich des motorischen Systems, vor allem bei komplexen motorischen Aufgaben zu beobachten.

Von maßgeblichem Interesse ist, ob diese Zeichen als eine Folge der Erkrankung bzw. des Hungerzustandes zu werten sind, die sich nach Gewichtszunahme zurückbilden bzw. als Ausdruck einer irreversiblen Schädigung persistieren oder ob sie endophänotypischen (Trait-) Merkmalen entsprechen, die im Sinne einer vorbestehenden neuropsychologischen Vulnerabilität im Verlauf der Erkrankung (respektive Gesundheit) weitgehend stabil bleiben.

Als Beitrag zu dieser klinisch und prognostisch wichtigen Fragestellung untersucht die vorliegende Arbeit die Ausprägung und die möglichen Veränderungen neurologischer Soft Signs in verschiedenen Stadien der Anorexie-Erkrankung.

Untersucht und miteinander verglichen werden Patientinnen zu drei Zeitpunkten der Erkrankung (vgl. 2.1): im akuten Untergewicht (T1), bei kurzfristiger (T2)- sowie bei anhaltender Gewichtsrehabilitation (T3).

## Einleitung

Wegen der höheren Fallzahl steht dabei die Betrachtung der kurzfristig gewichtsrehabilitierten Vergleichsgruppe (T2) im Mittelpunkt der Untersuchung.

Die Untersuchungsmethoden orientieren sich zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit an denen unserer Eingangsstudie:

- Graphomotorik-Untersuchung am Schreibtablett
- Standardisierter Evaluationsbogen zu Neurological Soft Signs (NES)
- Zahlenverbindungstest (ZVT)

### Haupthypothese

► Nach Gewichtszunahme (mind. 10 % des Ausgangsgewichtes) zeigen Anorexie-Patientinnen weniger Neurological Soft Signs als im akuten Untergewicht.

Ein wichtiges Ergebnis unserer Eingangsstudie am Graphiktablett war die bei Patientinnen im Untergewicht signifikant ( $p=0,005$ ) langsamere Bearbeitung einer komplex motorischen Aufgabe gegenüber den Kontrollen. Dementsprechend wurde dieser Versuch für die vorliegende Vergleichsbetrachtung ausgewählt (Manumotorik-Aufgabe Nr.02 (vgl. Tab. 4).

► Es wird erwartet, dass die ausgewählte komplex motorische Aufgabe Nr. 02 am Schreibtablett von Patientinnen nach Gewichtszunahme schneller ausgeführt wird als im Stadium des Untergewichts.

### Statistisch ausgedrückt:

Gegenüber der statistischen Nullhypothese  $H_0$  („nichts ändert sich“) wird die Bestätigung der Alternativhypothese  $H_A$  („das Ergebnis ändert sich“) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5 \%$  (Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ ) erwartet -bzw. nach Bonferroni-Adjustierung mit  $\alpha = 1,67 \%$  (vgl. 2.5).

### **Nebenhypothesen**

Auch in der Neurological Evaluation Scale (NES) wurden in unserer Pilotstudie bei untergewichtigen Anorexiepatientinnen hochsignifikant mehr Soft Signs gefunden, als bei gesunden Versuchspersonen ( $p=0,001$ ).

Entsprechend der Haupthypothese wird auch für diese Untersuchung im Verlauf der Gewichtsrehabilitation eine Verbesserung erwartet.

Die psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit der untergewichtigen Patientinnen zeigte sich in unserer Eingangsstudie hochsignifikant verlangsamt ( $p<0,001$ ).

Es wird erwartet, dass es mit Gewichtszunahme zu einer Normalisierung dieser Beeinträchtigung kommt.

Die Gewichtszunahme und das Beibehalten eines Normalgewichtes werden als wesentlicher Teil des Gesundungsprozesses bei Anorexia nervosa angesehen.

Der zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt eingesetzte Selbsteinschätzungsfragebogen zur Ausprägung psychopathologischer Merkmale soll der zusätzlichen Beurteilung der Krankheits- bzw. Gesundungsdynamik dienen.

Es wird erwartet, dass sich die Ausprägungen der krankheitstypischen Merkmale, v.a. „Schlankheitsstreben“, „Unzufriedenheit mit der eigenen Figur“ und „Perfektionismus“ mit anhaltender Gewichtsrehabilitation verringern.

## 2 Methoden

### 2.1 Studienkollektiv

In die Untersuchung eingeschlossen wurden insgesamt 70 Mädchen und junge Frauen im Alter zwischen 12 und 28 Jahren mit der gesicherten Diagnose einer Anorexia nervosa. Die jugendlichen Teilnehmerinnen waren zum Zeitpunkt der Untersuchung entweder aktuelle Patientinnen oder ehemalige Patientinnen der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum. Die erwachsenen Patientinnen wurden bei Diagnosestellung in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik, Standort Mitte, Charité-Universitätsmedizin Berlin behandelt.

Insgesamt wurden bei den 70 Patientinnen 96 Testungen durchgeführt (Untersucher Goldhahn n=40, Untersucherin Oskamp n=56), die im Zeitraum zwischen Januar 2007 bis Februar 2011 nach ausführlicher Aufklärung und schriftlichem Einverständnis durch die Teilnehmerinnen und ggf. deren Sorgeberechtigte durchgeführt wurden. Die Studie wurde 2006 von der Ethikkommission der Charité genehmigt.

**Einschlusskriterien** für alle Patientinnen waren:

- 1) Body Mass Index (BMI) < 17,5 kg/m<sup>2</sup> bzw. bei Jugendlichen unter 18 Jahren alters- und geschlechtsbezogene BMI-Perzentile < 10 (Hebebrand, Casper et al. 2004; Herpertz-Dahlmann and Hebebrand 2008)
- 2) Klinisch und durch Testverfahren (nach ICD-10 / DSM-IV) gesicherte Diagnose einer Anorexia nervosa

**Ausschlusskriterien** wurden wie folgt festgelegt und bei allen Patientinnen geprüft:

- 1) Fehlende Einwilligung der Patientinnen bzw. der Sorgeberechtigten
- 2) Derzeitiges Alter < 12 Jahren bzw. > 29,9 Jahren
- 3) Keine typische Anorexia nervosa, regelmäßiges Binge-eating (objektive Essanfälle mind. 1x/ Woche über drei Monate) oder jemals die Diagnose einer Bulimia nervosa
- 4) Zum Untersuchungszeitpunkt bestehende Adipositas (BMI > 30 bzw. > 97. Altersperzentile)
- 5) Schwangerschaft oder Stillzeit

## Methoden

- 6) Zum Untersuchungszeitpunkt bestehende akute oder chronisch entzündliche, autoimmune, neurologische oder metabolische Erkrankung
- 7) Diagnose einer Psychose, Demenz, bipolaren Störung oder eines hirnganischen Psychosyndroms
- 8) Sonstige Erkrankungen, die sich auf Appetit, Essverhalten oder Körpergewicht auswirken
- 9) Einnahme von Psychopharmaka (Ausnahme SSRI) innerhalb der letzten sechs Wochen
- 10) Bestehender Drogen- oder Alkoholabusus, Cannabis-Konsum innerhalb der letzten zwei Wochen, mehrmaliger Konsum „harter Drogen“ (Heroin, Cocain) in der Vergangenheit
- 11) Teilnehmerinnen mit klinisch symptomatischer Anämie
- 12) IQ < 85, wurde bei Besuch von Realschule oder Gymnasium als ausgeschlossen betrachtet

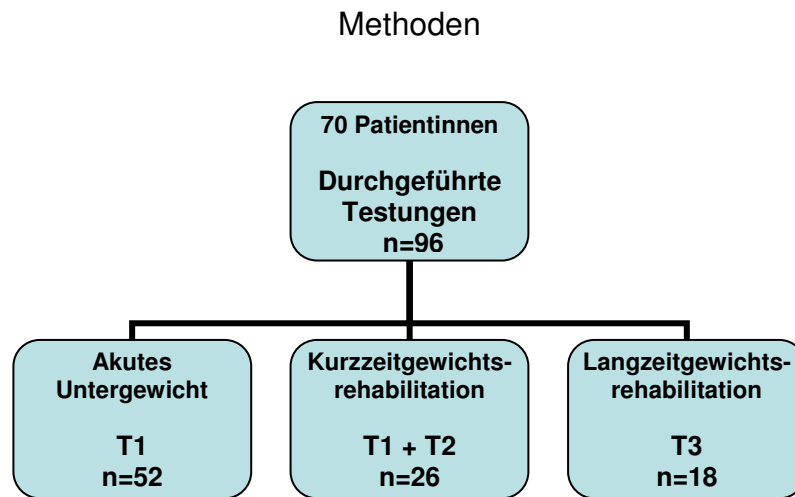
Es gab **drei Untersuchungszeitpunkte:**

- 1.) **T1:** im „akuten Untergewicht“, d.h. BMI < 10. Perzentile, bzw < 17,5 kg/m<sup>2</sup>
- 2.) **T2:** nach „Kurzzeit-Gewichtsrehabilitation“, d.h. bei einer Gewichtszunahme von mind. 10 % des Ausgangsgewichts
- 3.) **T3:** nach „Langzeit-Gewichtsrehabilitation“, d.h. nach Erreichen und Beibehalten des Normalgewichts (BMI >18,5 bzw. > 10. Altersperzentile) seit mind. drei Monaten

Berücksichtigt wurden insgesamt 96 Testungen, davon 52 bei Patientinnen im akuten Untergewicht (T1).

Von diesen konnten 26 Patientinnen nach einer Kurzzeit-Gewichtsrehabilitation von mind. 10% (T2) erneut untersucht werden. Die Ergebnisse dieser identischen Verlaufspatientinnen (n = 26) wurden als abhängige Stichprobe verglichen und im Sinne einer prospektiven Längsschnitt-, Kohortenstudie betrachtet.

Zusätzlich waren 18 Untersuchungen bei Patientinnen nach Langzeit-Gewichtsrehabilitation (T3) möglich. Diese wurden als Querschnittuntersuchung der nicht-identischen Vergleichsgruppe T1 (akut Untergewichtige) gegenübergestellt.



**Abbildung 4** Studienkollektiv / Aufteilung der Untersuchungszeitpunkte

Daraus ergaben sich **zwei Untersuchungsarme:**

- 1.) Längsschnittuntersuchung T1 – T2 (n=26)
- 2.) Querschnittuntersuchung T1 vs T3 (n= 52 vs.18)

## 2.2 Diagnostische Instrumente

### 2.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Alle Patientinnen wurden hinsichtlich der Einschluss- und Ausschlusskriterien mithilfe eines dafür entwickelten Anamnesebogens befragt und untersucht.

Aktuelle Körpergröße und Körpergewicht zum Untersuchungszeitpunkt wurden bestimmt, auf eine Dezimalstelle nach dem Komma gerundet und der Body Mass Index nach der Formel  $BMI = \text{Gewicht in kg} / (\text{Körpergröße in m})^2$  berechnet. Für die Teilnehmerinnen unter 18 Jahren wurde die alters- und geschlechtsbezogene BMI-Perzentile ermittelt.

Zur genaueren Einordnung und Beurteilung der BMI-Individualwerte innerhalb der Referenzgruppe wurde für jede Patientin zu jedem Untersuchungszeitpunkt der Standard-Deviation-Score für den BMI berechnet. Er gibt an, um das wievielfache einer Standardabweichung der individuelle BMI bei gegebenem Alter und Geschlecht ober- oder unterhalb des BMI-Medianwertes liegt.

Unter Anwendung der drei altersspezifischen Parameter L (eine spezielle „Box-cox-power“-Daten-Transformation), M (Median) und S (Variationskoeffizient) erfolgt die

## Methoden

Berechnung nach der Formel  $SDSLMS = [BMI/M(t)]^{L(t)} - 1/L(t)S(t)$  analog zur Perzentilenberechnung (Cole 1990).

Perzentilenangaben und SDS-Werte für die Jugendlichen wurden über das online-Angebot der „Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kinder- und Jugendalter“ [www.mybmi.de](http://www.mybmi.de) ermittelt (Kromeyer-Hauschild, Wabitsch et al. 2001).

Die Berechnung für die erwachsenen Studienteilnehmer erfolgte über den online-Rechner des Labor Limbach in Heidelberg [http://www.labor-limbach.de/BMI-Perzentile-und.549.0.html?&no\\_cache=1](http://www.labor-limbach.de/BMI-Perzentile-und.549.0.html?&no_cache=1) (Hemmelmann, Brose et al. 2010).

### 2.2.2 Standardisiertes Interview

#### Strukturiertes Inventar für Anorektische und Bulimische Essstörungen zur Expertenbeurteilung (SIAB-EX)

Der SIAB-EX dient der Erfassung des gesamten Spektrums der Essstörungssymptome und weist diese den spezifischen Essstörungen (AN, BN, BED) zu. Zudem wird die Erfassung einiger häufig mit Essstörungen assoziierter Symptome (Ängste, Zwänge, Depressionen, Substanzmissbrauch) ermöglicht. Das umfassende Untersuchungsinstrument basiert auf den Diagnosekriterien des DSM-IV und der ICD-10, beinhaltet 87 Items und bezieht Ausschlusskriterien, zusätzliche Erkrankungen und jeweilige Medikation mit ein.

Die Symptome werden jeweils für zwei Zeiträume erfasst: 1. für die letzten drei Monate vor dem Interview („aktuell“) und 2. für den Zeitraum seit der Pubertät bis zum Zeitpunkt drei Monate vor dem Interview („Lebenszeit“).

Der SIAB-EX zeigt insgesamt eine befriedigend konvergente und diskriminante Konstruktvalidität, sowie eine gute Interrater-Reliabilität (Fichter, Herpertz et al. 1998; Fichter and Quadflieg 2001). Das Inventar stellt somit ein bedeutendes diagnostisches Instrument dar und wurde zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt bei allen Patientinnen zur Diagnosesicherung eingesetzt.

### 2.2.3 Standardisierter Fragebogen

#### Eating Disorder Inventory – 2 (EDI-2)

Dieser Selbsteinschätzungsfragebogen zur essstörungsspezifischen Psychopathologie ist als Weiterentwicklung der ersten Version des EDI (Garner, Olmstead et al. 1983;



Garner 1991) ebenfalls in deutscher Sprache in standardisierter Form verfügbar (Thiel, Jacobi et al. 1997). Er umfasst mit elf Subskalen (z.B. „Schlankheitsstreben“, „Perfektionismus“, „Angst vor dem Erwachsenwerden“, „Soziale Unsicherheit“, „Impulsregulation“) die bei Patientinnen mit Anorexia und Bulimia nervosa charakteristischen psychopathologischen Auffälligkeiten. Der Test bietet eine gute Reliabilität (Rathner and Waldherr 1997; Thiel and Paul 2006) und zeigt sich bezüglich seiner psychometrischen Gütekriterien auch bei Jugendlichen als hinreichend reliabel und valide, so dass er gut zur Differenzierung zwischen Jugendlichen mit und ohne Essstörung geeignet ist (Salbach-Andrae, Schneider et al. 2010).

Dieses objektive Standardverfahren ist sowohl ergänzend für die Eingangsdagnostik als auch zur Veränderungsmessung im Verlauf geeignet und wurde allen Patientinnen zum jeweiligen Untersuchungstermin vorgelegt.

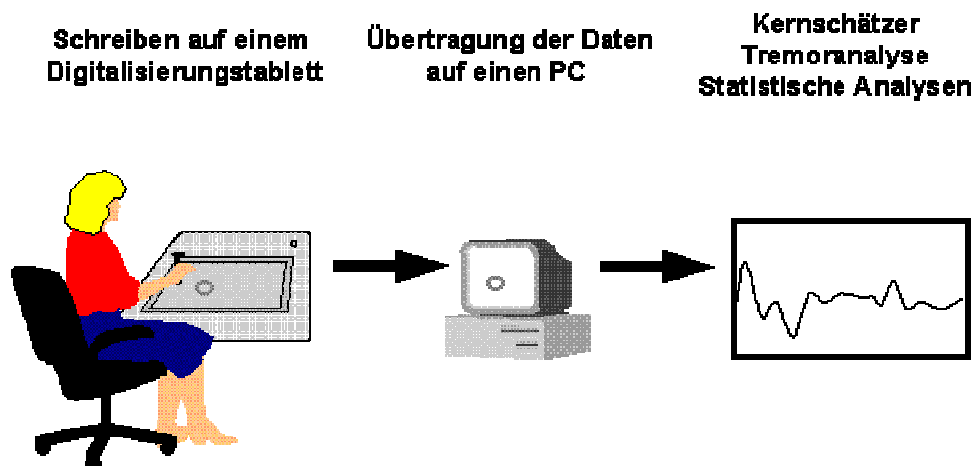
## **2.3 Untersuchungsmethoden**

### **2.3.1 Manumotorik (MM)**

Als zentrale Untersuchungsmethode wurde zur objektiven, standardisierten, sowie quantitativen Erfassung diskreter motorischer Störungen im Bereich zweidimensionaler Handbewegungen mit jeder Patientin zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt eine computergestützte Analyse unter Einsatz eines Digitalisierungstabletts durchgeführt. Die Möglichkeiten dieses in der Neurologie und Neuropsychologie bereits etablierten Verfahrens (auch „Graphomotorik“ genannt) werden seit Mitte der 90er Jahre zunehmend auch in der Psychiatrie genutzt (Mergl, Tigges et al. 2000). So wurde das verwendete Programm CS-Win ursprünglich zur Diagnostik und Therapiekontrolle cerebral bedingter Schreibstörungen entwickelt (Mai and Marquardt 2003).

#### **Technisches Prinzip der Manumotorik**

Schreib- bzw. Zeichenbewegungen der zu untersuchenden Person werden mithilfe eines graphischen Tablett, das an einen Computer angeschlossen wird, registriert, gespeichert und kinematisch u.a. bezüglich Geschwindigkeits- und Beschleunigungsverläufen sowie Schreibdruck analysiert. Dazu wird ein speziell für diese kinematische Analyse entwickeltes Verfahren eingesetzt („nonparametrische Kernschätzung“), das systembedingte räumliche Fehler filtert und reduziert (Marquardt and Mai 1994).



**Abbildung 5** Schema des Untersuchungsablaufs

Die Datenregistrierung erfolgt mittels eines kugelschreiberähnlichen kabellosen Stiftes beim Schreiben auf dem jeweiligen in das Tablett eingespannten Aufgabenblatt. Währenddessen wird durch ein induktives Messverfahren (Veränderung des elektromagnetischen Feldes) der Ort der Schreibspitze mit einer räumlichen Auflösung von ca. 0,05 mm und einer zeitlichen Auflösung von 200 Hz registriert. Dies ermöglicht auch bei den Halte- und Tremoraufgaben, bei denen die Stiftspitze dicht (bis ca. 1,5 cm) über das Tablett gehalten werden muss, die korrekte Übermittlung der Signale.

Für die Auswertung der Signale durch die CS-Software werden die Ortskurvenkoordinaten einschließlich Geschwindigkeit und Beschleunigung in zeitliche Segmente, sog. „Strokes“ zerlegt. Ein Stroke ist definiert als Distanz zwischen zwei Extremwerten (Minimum/Maximum) bezogen auf den jeweiligen Bewegungsabschnitt. Beim Zeichnen eines Kreises werden dementsprechend zwei aufeinanderfolgende Strokes ermittelt: zwei Halbkreise bzw. Auf- und Abstrich, die jeweils einem Stroke entsprechen.

Ein wichtiger Schwerpunkt der Analyse ist die Beurteilung der Automation einer Bewegung. Der Grad der Automation erlaubt eine Unterscheidung zwischen gestörter oder bewusst kontrollierter Bewegung gegenüber einer flüssigen automatisierten Handbewegung und wird über die Anzahl der Richtungswechsel der Geschwindigkeit bestimmt. Dabei gilt: je weniger Richtungswechsel innerhalb der Bewegung ausgeführt werden, desto höher ist das Ausmaß der Automation. Idealerweise beträgt die Anzahl

## Methoden

der Richtungswechsel der Geschwindigkeit genau 1 pro Bewegungsabschnitt; also „NIV (number of velocity inversions) = 1“, was bedeutet, dass die Bewegungsreplikationen absolut identisch sind. Eine Abweichung von diesem Wert ( $NIV \geq 2$ ) wird als eine Störung des Automationsgrades der Handbewegung interpretiert (Eichhorn, Gasser et al. 1996).

Mit dem CS-Programm können bis zu 53 manumotorische Parameter bestimmt werden. Zur gewünschten Vergleichbarkeit dieser Arbeit mit den Ergebnissen von Goldhahn wurden die zu untersuchenden Manumotorikvariablen in dieser Arbeit analog zu den von ihm mittels Faktorenanalyse ermittelten drei Parametern gewählt: Geschwindigkeit, Segmentlänge, Automationsgrad (Goldhahn 2010).

**Tabelle 3** Bedeutung der drei untersuchten Manumotorik-Variablen

<b>MANUMOTORIK-VARIABLE</b>	<b>KERNBEREICH</b>	<b>BEDEUTUNG</b>
<b>Stroke Frequenz [Hz]</b>	Geschwindigkeit	Frequenz der konsekutiven Auf- und Abstriche (Strokes)
<b>Mittlere Segmentlänge [mm]</b>	Länge	Länge eines solchen Bewegungsabschnitts (Stroke)
<b>% der Segmente NIV = 1</b>	Automation	Prozentsatz der Bewegungsabschnitte (Strokes), die genau 1 Richtungswechsel der Geschwindigkeit (Inversion) pro Bewegungsabschnitt aufweisen; idealerweise 100 % für eine voll-automatisierte Bewegung

## Durchführung der Manumotorik – Untersuchung

Für die Datenregistrierung wurde das Wacom Intuos2 Grafiktablett eingesetzt. Die Computer-Analyse erfolgte mithilfe des Programmes CSWin 1.2, Version 2008, Firma MedCom, München, <http://www.medicalcomputing.de>.

Für die Untersuchungen wurde auf die Einhaltung möglichst gleicher Bedingungen in einem ruhigen Raum geachtet. Das an den Computer angeschlossene Graphiktablett lag plan auf einem ausreichend großen Tisch vor der sitzenden Patientin auf, so dass eine bequeme Schreibhaltung eingenommen werden konnte. Zum Verständnis der Aufgaben wurden die Versuchsteilnehmerinnen aufgefordert, die Instruktion jeweils laut vorzulesen. Nach anschließender und im Wortlaut stets gleichlautender Wiederholung wesentlicher Aufgabenmerkmale durch die Versuchsleiterin (z.B. „so schnell und fließend wie möglich“) bearbeiteten die Versuchspersonen jeweils 17 verschiedene Aufgaben in gleichbleibender Reihenfolge. Dabei wurde das Beibehalten einer aufrechten natürlichen Sitzposition beachtet.

Für jede Aufgabe wurde das dazugehörige Aufgabenblatt mit den Instruktionen und den entsprechenden Hilfslinien für die Schriftprobe eingelegt. Da die Schreibspitze auf der Tablett-Oberfläche keine sichtbaren Spuren hinterlässt, hatten die Probandinnen dementsprechend keine direkte visuelle Kontrolle über ihre Zeichnung bzw. ihr Schriftbild.

**Tabelle 4** Manumotorik-Aufgaben und Instruktionen (verkürzt)

Nr.	Aufgabe	Instruktionen
01	Übereinanderliegende konzentrische Kreise, dominante Hand	Zwischen zwei Linien für 30 s übereinanderliegende Kreise zeichnen- so schnell und fließend wie möglich
02	Übereinanderliegende konzentrische Kreise, dominante Hand, bei Distraction	Für 10 s wie Aufg.01, dabei jedoch mit der nichtdominanten Hand gleichzeitig so schnell wie möglich Klicken eines Kugelschreibers
03	Archimedische Spirale, dominante Hand	Zwischen zwei Linien möglichst genau eine archimedische Spirale (Schneckenhaus) von außen nach innen zeichnen

## Methoden

04	Satz schreiben	Den Satz „Der Ball rollt ins Tor“ auf eine vorgegebene Linie schreiben
05	Unterschrift	Auf einer vorgegeben Linie unterschreiben
06	Wellenlinien, dominante Hand	Von einem vorgegebenen Punkt aus möglichst regelmäßig und flüssig eine Wellenlinie zeichnen
07-10	Nebeneinanderliegende „a“s verschiedener Größe: 7 klein, 8 mittel, 9 groß, 10 sehr groß	Entspannt und flüssig drei Buchstaben „aaa“, in Schreibrift zwischen zwei vorgegebene Linien zeichnen
11	Übereinanderliegende konzentrische Kreise, nicht dominante Hand	Wie Aufgabe 01- jedoch mit nicht dominanter Hand
12	Archimedische Spirale, nicht dominante Hand	Wie Aufgabe 03- jedoch mit nicht dominanter Hand
13	Haltetremor, dominante Hand	Mit gestrecktem Arm den Stift ca. 5 mm über einem vorgegebenen Punkt auf dem Blatt halten ohne es zu berühren
14	Intentionstremor, rechte Hand	Mit gestrecktem Arm den Stift zwischen zwei Punkten in einer gedachten Linien ca. 5 mm über dem Blatt führen ohne es zu berühren
15	Haltetremor, nicht dominante Hand	Wie Aufgabe 13- jedoch mit nicht dominanter Hand
16	Intentionstremor, linke Hand	Wie Aufgabe 14- jedoch mit linker Hand
17	Wellenlinien, nicht dom. Hand	Wie Aufgabe 06- jedoch mit nicht dominanter Hand

### 2.3.2 Neurological Evaluation Scale (NES)

Der standardisierte Fragebogen wurde bereits 1989 zur Untersuchung neurologischer Auffälligkeiten bei Schizophreniepatienten entwickelt und psychometrisch überprüft (Buchanan and Heinrichs 1989).

## Methoden

Er enthält 26 Items mit den Subskalen:

- sensorische Integration
- motorische Koordination
- Sequenzierung komplexer Bewegungsabfolgen
- andere neurologische Soft Signs

**Tabelle 5** Itemzuordnung zu Subskalen des Neurological Evaluation Scale (NES)

<b>Subskala / Funktionsbereich</b>	<b>Items</b>
<b>Sensorische Integration</b>	Audio-visuelle Integration Stereognosie* Graphästhesie * Extinktion (Gesicht-Hand-Test) Rechts-Links-Konfusion
<b>Motorische Koordination</b>	Tandem Walk Diadochokinese* Finger-Nase-Test*
<b>Sequenzierung komplexer Bewegungsabfolgen</b>	Faust-Ring-Test* Faust-Kante-Handfläche Test* Ozeretzki-Test Rhythmus Tapping Test
<b>Andere neurologische Soft Signs</b>	Romberg, Adventitious Overflow* Tremor beim Romberg* Gedächtnis (sofort, nach 5 min, nach 10 min) Finger-Daumen-Opposition + Spiegel-Bewegung* Synkinesie, Konvergenz, Blick-Impersistenz* Glabella-, Schnauz-, Greif-, Saugreflex

\* Versuch wird auf beiden Seiten (re / li) durchgeführt

Dabei erfolgt die Prüfung bei 14 Aufgaben sowohl links- als auch rechtsseitig und ermöglicht so eine seitendifferenzierte Aussage.

Die Vorteile dieser Skala werden in der hohen Interraterreliabilität gesehen (Jahn 1999). Zudem werden dem Untersucher explizite Bewertungskriterien vorgegeben, mithilfe derer die jeweilige Aufgabe mit 0, 1 oder 2 Fehlerpunkten gewertet wird.

Dabei entspricht:

- eine „0“ keiner nennenswerten Abweichung,
- eine „1“ einer geringen, aber erkennbaren Auffälligkeit und
- eine „2“ einer starken Beeinträchtigung.

Die einzelnen Fehlerpunkte werden abschließend zum Gesamt-Skalenwert addiert.

Der NES wurde bei jeder Patientin unserer Stichprobe zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt durchgeführt. Die Testungen erfolgten zur Verringerung einer untersucherabhängigen Ergebnisstreuung bis Oktober 2008 und von da ab erneut stets durch die gleiche Person. Der einzige Untersucherwechsel im Oktober 2008 wurde intensiv vorbereitet und die Testungen anfangs gemeinsam gestaltet, um die Beurteilungskriterien im Wesentlichen vergleichbar zu halten.

### **2.3.3 Zahlenverbindungstest (ZVT)**

Mit hoher Zuverlässigkeit und weitgehend unabhängig von Alter und Bildungsstand der Versuchsperson dient der ZVT der Beurteilung der kognitiven Leistungsgeschwindigkeit (Oswald and Roth 1987; 2.Aufl.).

Diese auch als visuelle Wahrnehmungs- oder Bearbeitungsgeschwindigkeit bezeichnete Fähigkeit gilt als wesentlicher Bestandteil der allgemeinen Intelligenz (Vernon 1993).

Das Verfahren ist an den englischsprachigen „Trail-Making-Test-A (TMT)“ angelehnt, einem der am häufigsten eingesetzten neuropsychologischen Untersuchungsinstrumente zur Erfassung der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit, kognitiven Flexibilität und Ausführungsfunktionen (Sanchez-Cubillo, Perianez et al. 2009; Tischler and Petermann 2010).

Der Test wurde bei allen Patientinnen zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt durchgeführt. Nach ausführlicher Anleitung und Probelauf bei zwei Übungsaufgaben, sollten mithilfe eines Stiftes die auf vier Matrizen (A – D) jeweils unterschiedlich angeordneten Ziffern von 1 bis 90 durchgehend und möglichst schnell in aufsteigender Reihenfolge verbunden werden. Die Zeit zur jeweiligen Bearbeitung wurde mit der Stoppuhr gemessen, notiert und der Mittelwert der vier ermittelten Werte bestimmt.

## **2.4 Einfluss von Kovariablen auf manumotorische Parameter**

Bei Untersuchungen an gesunden Probanden haben sich motorische Parameter als besonders sensitiv gegenüber dem Einfluss von Alter, verbaler Intelligenz und den Präferenzen motorischer Aktivitäten im Alltag gezeigt (Mergl, Tigges et al. 2000).

Zum Vermeiden verfälschter Ergebnisse durch diese Einflüsse wurde für die vorliegende Arbeit auf die Ausgeglichenheit der entsprechenden Variablen in den Vergleichsgruppen geachtet.

### **2.4.1 Lebensalter**

Aufgabenunabhängig ist ein ausgeprägter Alterseffekt bezüglich Geschwindigkeit, Frequenz und Beschleunigung sowie Schreibdruck und Automation feststellbar. Ab einem Alter von ca. 30 Jahren zeigen sich z.B. eine Verlangsamung der Handbewegung und eine abnehmende Automation.

Dieser Effekt wurde mit dem o.g. Ausschlussgrund „Alter >29,9Jahre“ berücksichtigt.

### **2.4.2 Verbale Intelligenz**

Als weiterer relevanter Einflussfaktor wird die sprachliche Intelligenz angesehen, die bei stärkerer Ausprägung auf ein höheres Bildungsniveau hinweist, das mit schnellerem sowie regelmäßigerem Schreiben und Zeichnen verbunden ist (Juckel, Mergl et al. 2005).

Aus diesem Grunde wurden anlässlich der jeweils ersten Untersuchung mithilfe des Wortschatztestes (WST) bei jeder Patientin eine Einschätzung des verbalen Intelligenzniveaus und die Beurteilung des Sprachverständnisses vorgenommen.

### **Wortschatztest (WST)**

Dieser zuverlässige und validierte Test dient der Diagnostik in der klinischen Psychologie, Psychiatrie und Neuropsychologie, aber auch der schnellen Abschätzung des verbalen IQ bei klinischen und epidemiologischen Studien (Schmidt and Metzler 2000). Er besteht aus 42 Aufgaben zur Wiedererkennung von Wörtern. Jede Aufgabe enthält ein Zielwort, das vom Probanden erkannt und markiert werden soll, und fünf Distraktoren (Phantasiewörter). Die Aufgaben sind zeilenweise in der Reihenfolge steigender Schwierigkeit angeordnet.



Nach Instruktion mit Beispielaufgabe und der Aufforderung bei Nichterkennen des gesuchten Wortes nicht zu „raten“, hatten die Versuchsteilnehmerinnen beliebig Zeit die Aufgabe zu bearbeiten.

Die Summe der korrekt gelösten Aufgaben wurde als Rohpunktwert notiert.

### **2.4.3 Motorische Aktivität im Alltag**

Vermehrte grobmotorische Tätigkeit im Alltag (z.B. schwere körperliche Arbeit oder Kraftsport) ist mit geringerer Geschwindigkeit beim Schreiben und Zeichnen sowie verminderter Automation der Handbewegungen assoziiert (Mergl, Tigges et al. 1999).

Zum Berücksichtigen dieser möglichen Einflussvariablen wurde beim gesamten Studienkollektiv die Präferenz der alltäglichen motorischen Tätigkeiten mithilfe eines Fragebogens erfasst. Dabei wurden die Schreibzeit pro Tag und regelmäßig verrichtete feinmotorische- sowie kraftaufwendige Tätigkeiten abgefragt und differenziert.

### **2.4.4 Händigkeit**

Auf die Bewegungsabläufe beim Schreiben und Zeichnen hat die Händigkeit nur einen geringen Einfluss (Mergl, Tigges et al. 1999; Rueckriegel, Blankenburg et al. 2008).

Jedoch wurde zum Ermitteln der dominanten Hand vor der ersten Manumotorik-Untersuchung die deutsche Version des Edinburgh Handedness Inventory eingesetzt (Oldfield 1971). Dieser Fragebogen beinhaltet 10 Items (z.B. Halten von Schere, Zahnbürste, Besen, etc), die bezüglich der bevorzugten bzw. gleichwertigen Benutzung der Hände abgefragt werden.

Daraus konnte der Lateralitätsquotient ermittelt werden:

$$\text{Lateralitätsquotient} = \frac{n \text{ rechts} - n \text{ links}}{n \text{ links} + n \text{ rechts}}$$

Bei ausschließlicher Benutzung der rechten Hand beträgt der Lateralitätsquotient +100, ausschließliche Linkshändigkeit ergibt den Wert -100. Bei Beidhändigkeit ergibt sich ein Lateralitätsquotienten von 0.

### 2.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte grundsätzlich mithilfe des universellen Programmpaketes für statistische Analysen SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) für Windows Version 17.0 (Nie, Hull et al. 1975).

Die Ergebnisse aus der CS-Win-Analyse wurden als dBASE-Format ebenfalls in SPSS importiert.

Es kamen deskriptive und interferenzstatistische Verfahren zur Anwendung. Dazu wurden zur Auswahl des jeweiligen statistischen Verfahrens die Voraussetzungen im Hinblick auf Skalenniveau und Verteilung beachtet.

Je nach Art der zu beschreibenden Variablen (nominal-, ordinal-, intervallskaliert) wurden als Kennwerte der Verteilung der Median, die 25.- bzw. 75. Perzentilen, Mittelwerte mit Minimum, Maximum und Standardabweichung angegeben.

Die Überprüfung der Normalverteilung erfolgte mittels explorativer Datenanalyse unter Darstellung eines Histogramms sowie Durchführung des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests mit der Signifikanzkorrektur nach Lilliefors. Dem Ergebnis entsprechend wurden parametrische (Daten normalverteilt) bzw. nicht-parametrische (Daten nicht normalverteilt) Verfahren ausgewählt.

Für die bei den Verlaufspatientinnen durchgeführten Gruppenvergleiche (T1-T2) wurden die Tests für verbundene Stichproben eingesetzt: der parametrische t-Test für verbundene Stichproben bzw. der nicht-parametrische Wilcoxon-Test. Für die Gegenüberstellung der beiden nicht identischen Vergleichsgruppen (T1 vs. T3) erfolgte die Analyse mittels Mann-Whitney-Test (nicht-parametrisch) bzw. bei Normalverteilung mit dem t-Test für unverbundene Stichproben.

Zur Auswertung der t-Test-Ergebnisse wurde mithilfe des Levene-Tests die Varianzhomogenität überprüft.

Bei der Analyse der ausgewählten Manumotorik-Aufgabe wurden drei kinematische Parameter betrachtet (Länge, Geschwindigkeit, Automationsgrad).

Werden „Mehrfachtestungen gleicher Art“ – also einzelne Signifikanztests an denselben Daten derselben Stichprobe durchgeführt, wird beim Beibehalten des konventionellen 5 %-Signifikanzniveaus das Auftreten von Zufallssignifikanzen unzulässig erhöht. Zum Vermeiden dieser Alphafehler-Kumulierung wird im Rahmen der sog. „Bonferroni-Korrektur“ das 5 %-Signifikanzniveau durch die Anzahl der durchgeführten Tests geteilt.

## Methoden

Im vorliegenden Fall mithin  $0,05 / 3 = 0,017$ . Das Signifikanzniveau für jeden Einzelvergleich wurde also auf 0,017 festgelegt.

Für die Nebenergebnisse aus NES und ZVT, bei denen zudem jeweils nur eine Zielvariable pro Methode betrachtet wurde, ist das Signifikanzniveau von 0,05 beibehalten worden.

Die Prüfung auf statistische Signifikanz erfolgte stets zweiseitig.

Zur Darstellung des Ausmaßes evtl. Zusammenhänge zwischen den Test-Ergebnissen (MM, NES, ZVT) und dem Einflussfaktor Körpergewicht sowie dem Einfluss der EDI-Skalen wurden Korrelationsanalysen durchgeführt.

Für intervallskalierte und normalverteilte Variablen wurde die Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson, bei fehlender Normalverteilung die Rangkorrelation nach Spearman Rho angewendet.

Diese Tests berechnen den sog. Korrelationskoeffizienten, der die Stärke des linearen Zusammenhangs zwischen zwei Variablen in einer zwischen -1 und +1 liegenden Maßzahl auszudrücken versucht. Der lineare Zusammenhang ist umso stärker, je größer der Betrag des Koeffizienten ist. Ein positiver Wert weist dabei auf einen positiven Zusammenhang hin, ein negativer Wert kennzeichnet dementsprechend eine negative Korrelation. Der Wert Null zeigt an, dass nicht von einem linearen Zusammenhang auszugehen ist.

Die für diese Betrachtung ausgegebene Signifikanz prüft die Hypothese, die beiden Variablen seien in der Grundgesamtheit nicht miteinander korreliert.

Um evtl. Hinweise auf nicht-lineare Zusammenhänge zu erhalten wurden zusätzlich zur jeweiligen Fragestellung Streudiagramme angefertigt und die Regressionsgerade bestimmt.

Das angegebene Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) ist das Quadrat des Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) und gibt in erster Näherung an, wie viel Prozent der Streuung durch die untersuchte Beziehung erklärt werden.

Der Einfluss der mittels EDI-2 bestimmten psychopathologischen Merkmale („Einflussvariablen“) auf die Testergebnisse („Zielvariablen“) wurde durch multivariable schrittweise lineare Regressionsanalyse überprüft. Das dabei berechnete Bestimmtheitsmaß beschreibt den Gesamtzusammenhang zwischen Einflussvariablen und Zielvariablen. Durch die schrittweise Selektion wird nur die Variable ins Modell aufgenommen, die den größten Anteil an der Erklärung der Zielvariablen hat.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Kurzfristig Gewichtsrehabilitierte Längsschnittuntersuchung T1 – T2

Zur Beurteilung der Entwicklung bzw. Rückbildung neurologischer Auffälligkeiten im Krankheitsverlauf wurden aufgrund der größeren Stichprobe primär die Ergebnisse der Verlaufspatientinnen nach Kurzzeit-Gewichtsrehabilitation gegenüber dem akuten Untergewicht betrachtet und in den Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit gesetzt.

##### 3.1.1 Beschreibung des Studienkollektivs T1 - T2

Insgesamt konnten 26 Patientinnen sowohl im akuten Untergewicht (T1) als auch nach kurzfristiger Gewichtszunahme um mind. 10 % des Ausgangsgewichtes (T2) untersucht werden. Davon hatten 23 Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung die Diagnose einer restriktiven Anorexie, 3 zeigten ein „binge-purge“-Verhalten (z.B. Essanfälle und provoziertes Erbrechen).

Die Verlaufsuntersuchung (T2) erfolgte nach durchschnittlich 8,37 Monaten, wobei ein Großteil der Testungen (40,3%) bereits nach weniger als 3 Monaten durchgeführt werden konnte (s. Tab. und Abb. 6).

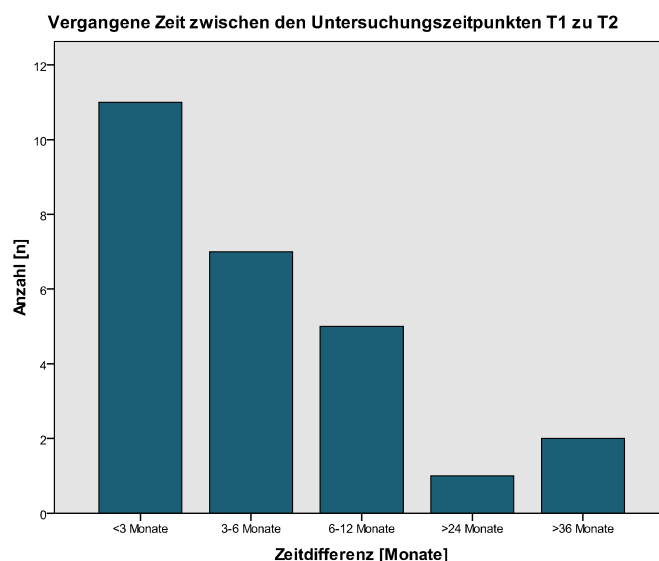


Abbildung 6 Zeitdifferenz zwischen den Untersuchungszeitpunkten T1 zu T2

## Ergebnisse

Da das Wiederholungsintervall für die SIAB-Testung bei Fortbestehen der Diagnosekriterien bis zu sechs Monate beträgt, war eine Wiederholung des SIAB-EX in vielen Fällen nicht erforderlich. Bei den wegen größerem Zeitintervall durchgeführten Tests bestätigte sich die Eingangsdiagnose.

Die vorausgesetzte Gewichtszunahme von mind. 10 % zum 2. Untersuchungszeitpunkt zeigte sich als hochsignifikant. (s. Tab. 6).

Im Wortschatztest (WST) wurden durchschnittlich 26 Begriffe zutreffend erkannt.

Zwei der Mädchen (12 und 13 Jahre alt) erzielten bei diesem für eine Altersgruppe ab 16 Jahren validierten Test jeweils nur einen Rohpunktwert von 10. Da für diese Altersgruppe keine Normwerte vorliegen, bei Grundschulern ein vergleichsweise geringerer Wortschatz zu erwarten ist und beide Mädchen im Anschluss an den stationären Aufenthalt erfolgreich ein Gymnasium besuchten, führten diese Ergebnisse nicht zum nachträglichen Ausschluss.

Bei der Untersuchung der Händigkeit mit dem Edinburgh Handedness Inventory zeigte sich ein deutliches Überwiegen der Rechtshändigkeit. Keine der Probandinnen bevorzugte die linke Hand, eine Patientin war beidhändig (Lateraliätsquotient = 0). Bezüglich der motorischen Prävalenzen im Alltag ergab sich für die feinmotorischen Tätigkeiten wie Musizieren oder Handarbeiten eine ausgeglichene Verteilung innerhalb den abgefragten Skalen.

Kraftaufwendige Tätigkeiten wurden eher seltener angegeben (s. Tab. 6).

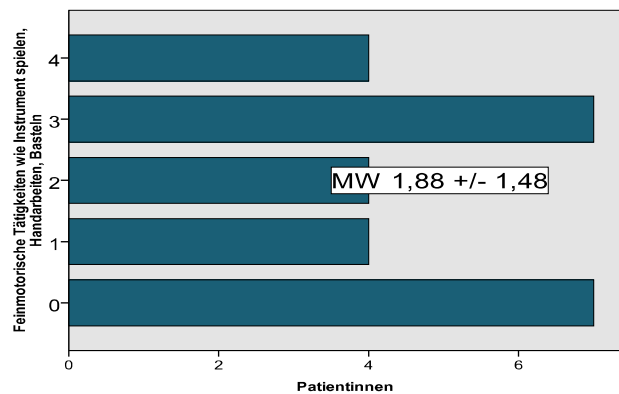
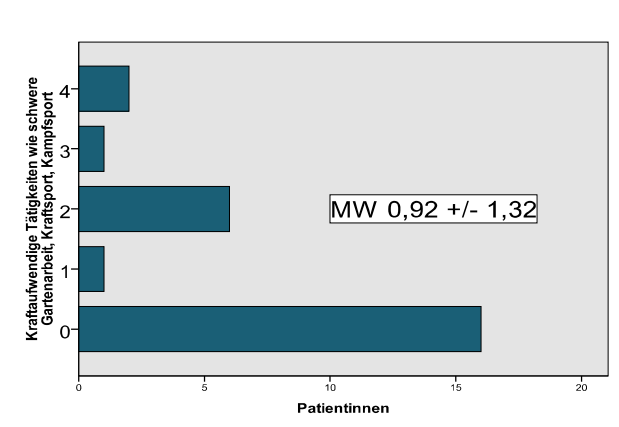
Die tägliche Schreibzeit wurde von 42,3 % der Befragten mit mehr als 80 Minuten täglich angegeben. Nur 3,8 % schrieben durchschnittlich weniger als 20 min am Tag.

## Ergebnisse

**Tabelle 6** Deskriptive Statistik: Beschreibung der Vergleichsgruppen T1-T2

Merkmal	Patientinnen zum Zeitpunkt T1 n = 26	Patientinnen zum Zeitpunkt T2 n = 26	Differenz / Signifikanz zwischen den Zeitpunkten
<b>Diagnose</b> nach SIAB-EX bei Erstuntersuchung	<u>Anzahl (n)</u>		
Restriktive Anorexia nervosa ( <b>AN-R</b> )	23		
Binge-Purge Anorexia nervosa ( <b>AN-BP</b> )	3		
<b>Alter</b>	<u>Jahre</u>	<u>Jahre</u>	<u>Zeitdifferenz (Monate)</u>
Minimum (Min)	12,50	12,73	2,07
Maximum (Max)	25,39	28,35	39,36
Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD)	16,11 ± 2,67	16,81 ± 3,37	8,37 ± 11,28
<b>Body-Mass-Index (BMI)</b>	<u>Kg / m<sup>2</sup></u>	<u>Kg / m<sup>2</sup></u>	<u>Signifikanz (p)<sup>a</sup></u>
Minimum (Min)	10,26	16,79	
Maximum (Max)	16,79	21,90	< 0,001
Mittelwert (MW ± SD)	14,58 ± 1,29	17,43 ± 1,28	
<b>BMI-Standard-Deviation Score (SDSLMS)</b>			
Minimum (Min)	-9,70	-4,60	
Maximum (Max)	-1,99	-0,55	< 0,001
Mittelwert (MW ± SD)	-3,27 ± 1,46	-1,54 ± 0,81	
<b>Wortschatztest (WST)</b>	<u>Rohpunktwert</u>		
Minimum (Min)	10		
Maximum (Max)	35		
Mittelwert (MW ± SD)	26,42 ± 7,02		
<b>Händigkeit</b>	<u>Anzahl (n)</u>		
rechts-dominant	25		
links-dominant	0		
beidhändig	1		
Lateraliätsquotient	81,31 ± 23,29		

## Ergebnisse

<p><b>Feinmotorische Tätigkeiten</b></p> <p>regelmäßig &gt;5h/Wo (4)</p> <p>regelmäßig bis 5h/Wo (3)</p> <p>regelmäßig bis 1h/Wo (2)</p> <p>derzeit unregelmäßig (1)</p> <p>gar nicht (0)</p>	 <p style="text-align: center;">MW 1,88 +/- 1,48</p>		
<p><b>Kraftaufwendige Tätigkeiten</b></p> <p>regelmäßig &gt;5h/Wo (4)</p> <p>regelmäßig bis 5h/Wo (3)</p> <p>regelmäßig bis 1h/Wo (2)</p> <p>derzeit unregelmäßig (1)</p> <p>gar nicht (0)</p>	 <p style="text-align: center;">MW 0,92 +/- 1,32</p>		
<p><b>EDI-2 Skalen (n = 23)</b></p> <p>Schlankheitsstreben</p> <p>Bulimie</p> <p>Unzufriedenheit mit der eigenen Figur</p> <p>Minderwertigkeitsgefühle</p> <p>Perfektionismus</p> <p>Misstrauen gegenüber anderen</p> <p>Unsicherheit in der Gefühlswahrnehmung</p> <p>Angst vor dem Erwachsenwerden</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>MW ± SD</u></b></p> <p>27,91 ± 10,08</p> <p>12,43 ± 7,17</p> <p>36 ± 9,85</p> <p>33,61 ± 8,77</p> <p>19,35 ± 6,94</p> <p>21,22 ± 5,15</p> <p>29,87 ± 8,20</p> <p>26 ± 5,20</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>MW ± SD</u></b></p> <p>25,09 ± 9,65</p> <p>10,70 ± 4,80</p> <p>35,48 ± 9,50</p> <p>31,67 ± 6,57</p> <p>18,30 ± 6,92</p> <p>20,96 ± 5,94</p> <p>26,52 ± 7,89</p> <p>25,30 ± 3,89</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>Signifikanz (p)<sup>b</sup></u></b></p> <p>0,069</p> <p>0,109</p> <p>0,731</p> <p>0,246</p> <p>0,384</p> <p>0,821</p> <p>0,067</p> <p>0,511</p>

a Wilcoxon Test bei gepaarten Stichproben

b T-Test bei gepaarten Stichproben

Für den Gruppenvergleich der EDI-2 Fragebögen konnten wegen Fehlens einzelner Fragebögen nur 23 Verlaufsmessungen berechnet werden.

Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest wurde bei Überprüfung der Normalverteilung der Ergebnisse nicht signifikant. Daher erfolgte der statistische Vergleich mit dem parametrischen t-Test für zwei abhängige Stichproben.

## Ergebnisse

Im Ergebnis zeigten die Patientinnen zum zweiten Untersuchungszeitpunkt in jeder der abgefragten psychopathologischen Skalen eine geringere Ausprägung, die jedoch unterhalb des Signifikanzniveaus blieb. Am deutlichsten im Sinne eines statistischen Trends wurden die Veränderungen bei den Skalen „Schlankheitsstreben“ ( $p = 0,069$ ) und „Unsicherheit in der Gefühlswahrnehmung“ ( $p = 0,067$ ).

### 3.1.2 Ergebnisse der Manumotorik-Analyse, T1 – T2

Gemäß der formulierten Haupthypothese und zur Vergleichbarkeit mit der vorangegangenen Goldhahn-Studie wurde die komplex-motorische Aufgabe Nr. 02 der Manumotorik-Untersuchung ausgewertet:

„Für 10 Sekunden mit der dominanten Hand schnelle übereinanderliegende Kreise zeichnen, bei gleichzeitig schnellstmöglichem Klicken der anderen Hand mit einem Kugelschreiber“.

Weil die Normalverteilung nicht durchgängig bestätigt werden konnte, wurde zum statistischen Vergleich der beiden Untersuchungszeitpunkte der nicht-parametrische Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben herangezogen. Verglichen wurden die drei wie oben beschrieben festgelegten Parameter (s. 2.3.1 und Tab. 3):

Segmentlänge, Automationsgrad und Geschwindigkeit.

Zur besseren Vergleichbarkeit werden im Folgenden Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) zusätzlich zum Median angegeben.

#### Segmentlänge und Automationsgrad

Weder die Segmentlänge noch der Automationsgrad der Bewegung zeigten im Verlauf eine maßgebliche Veränderung. Während die minimalen Veränderungen bei der Segmentlänge in keiner Richtung eindeutig interpretierbar sind, zeigen die Ergebnisse der Automationsvariablen eine geringfügige Verbesserung des Automationsgrades (s. Tab. 7 und 8).



## Ergebnisse

**Tabelle 7** Deskriptive Statistik, n = 26  
Mittlere Segmentlänge (DS\_MI) und Automationsgrad (%NIV = 1)

MM-Aufgabe Nr.02	DS_MI [mm] T1	DS_MI [mm] T2	% NIV = 1 T1	% NIV = 1 T2
<b>Mittelwert</b>	10,94	10,67	92,37	93,54
<b>SD</b>	± 2,69	± 1,43	± 17,99	± 8,81
<b>Minimum</b>	5,34	7,95	9,68	70,37
<b>Maximum</b>	19,37	14,58	100,00	100,00
<b><u>Perzentile</u></b>				
<b>25.</b>	9,42	9,52	91,45	90,61
<b>50. (Median)</b>	10,57	10,74	98,05	98,10
<b>75.</b>	12,09	11,31	99,11	100,00

**Tabelle 8** Statistik für Wilcoxon-Test, n = 26  
Mittlere Segmentlänge (DS\_MI) und Automationsgrad (%NIV = 1)

MM-Aufgabe Nr.02	DS_MI.T1 vs. DS_MI.T2	%NIV = 1.T1 vs. %NIV = 1.T2
<b><u>Ränge</u></b>		
Negative (T2 < T1)	10	11
Positive (T2 > T1)	12	8
Bindungen (T2 = T1)	4	7
<b>Wilcoxon z-Wert</b>	0,211	0,543
<b>Signifikanz, p</b>	0,833	0,587

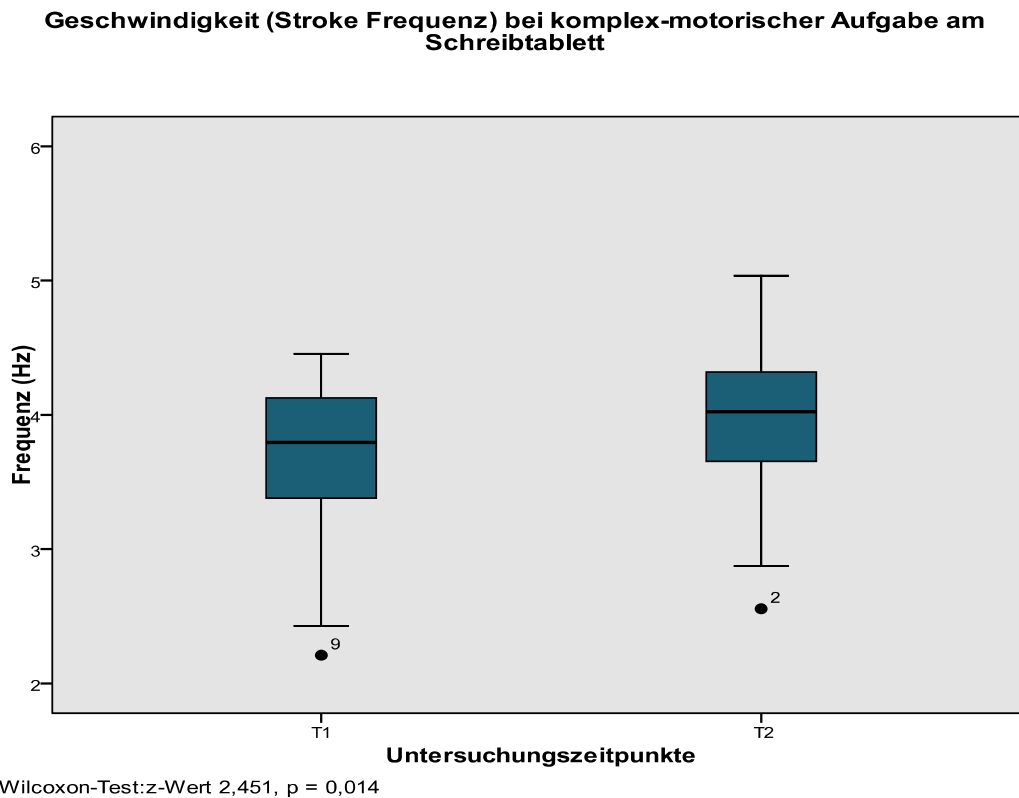
### Geschwindigkeit

Bezüglich der Geschwindigkeit wurde bei 17 von 26 Patientinnen eine Erhöhung der Frequenz beobachtet. Der Mittelwert der Frequenz (Hz) erhöhte sich dabei von  $3,71 \pm 0,58$  auf  $4,05 \pm 0,63$ ;  $p=0,014$  (s. Abb.7).

Eine Abnahme der Geschwindigkeit zeigten 5 Patientinnen und in 4 Fällen gab es keine Veränderung.

## Ergebnisse

Die statistische Auswertung mithilfe des Wilcoxon-Tests ergab unter Beachtung der Bonferroni-Korrektur ( $p=0,0167$ ) eine signifikante Erhöhung der Geschwindigkeit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1,4 %.



**Abbildung 7** Veränderung der manumotorischen Geschwindigkeit nach Gewichtszunahme

### Weitere Ergebnisse der Manumotorik-Untersuchung

In unserer Eingangsstudie zeigte sich bei Patientinnen ebenfalls eine langsamere Bearbeitung im Bereich der Versuche Nr. 07 und 09 zum flüssigen Schreiben kleiner bzw. mittlerer „aaa“ als statistischer Trend ( $p = 0,087$  bzw.  $0,091$ ).

Deshalb wurde auch dieser Aufgabenkomplex im Stadium der Gewichtszunahme betrachtet.

Im Ergebnis zeigten die Patientinnen zum 2. Untersuchungstermin bei allen drei Versuchsteilen eine Zunahme der Stroke-Frequenz und damit der Geschwindigkeit bei der Ausführung der Aufgaben (s. Tab. 9 und 10).

## Ergebnisse

Dabei ergibt sich unter Beachtung der Bonferroni-Korrektur (Signifikanzniveau bei drei Aufgabenteilen mit 0,0167 festgelegt) für das Schreiben der mittelgroßen „aaa“ eine signifikante Verbesserung ( $p = 0,013$ ) und für die kleinen „aaa“ zeichnet sich ein deutlicher statistischer Trend zur Geschwindigkeitszunahme ab ( $p = 0,034$ ).

**Tabelle 9** Deskriptive Statistik,  $n = 26$   
Geschwindigkeit (FREQ) beim Schreiben von „aaa“

Test	FREQ [Hz] 07 kleine „aaa“		FREQ [Hz] 08 mittlere „aaa“		FREQ [Hz] 09 große „aaa“	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2
<b>Mittelwert</b>	2,06	2,19	1,77	1,96	1,62	1,70
<b>SD</b>	0,51	0,45	0,55	0,52	0,44	0,40
<b>Minimum</b>	1,05	1,17	0,87	1,03	0,88	0,86
<b>Maximum</b>	3,10	2,92	2,89	2,85	2,51	2,47
<b><u>Perzentile</u></b>						
<b>25.</b>	1,69	1,80	1,36	1,65	1,29	1,49
<b>50. (Median)</b>	2,03	2,29	1,70	1,91	1,64	1,71
<b>75.</b>	2,45	2,50	2,03	2,39	1,82	2,00

**Tabelle 10** Statistik für Wilcoxon-Test,  $n = 26$   
Geschwindigkeit (FREQ) beim Schreiben von „aaa“

Tests	FREQ.07.T1 / T2	FREQ.08.T1 / T2	FREQ.09.T1 / T2
<b><u>Ränge</u></b>			
Negative (T2 < T1)	7	6	7
Positive (T2 > T1)	17	16	15
Bindungen (T2 = T1)	2	4	4
<b>Wilcoxon z-Wert</b>	2,114	2,484	1,834
<b>Signifikanz</b>	0,034	0,013	0,067

Nebenbefundlich ergab sich bei der Bearbeitung der mittelgroßen „aaa“ eine signifikante Zunahme des Automationsgrades:

$$\% \text{ NIV} = 1: \text{MW } 61,47 \pm 22,44 \text{ vs. } 70,63 \pm 21,82, [p = 0,008].$$

### 3.1.3 Ergebnisse der Neurological Evaluation Scale (NES), T1 – T2

Da die Durchführung des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests mit Signifikanzkorrektur nach Lilliefors keine Normalverteilung der Testergebnisse zeigte, wurde auch hier der Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben durchgeführt.

Dabei ergaben sich für die Verlaufsmessung durchschnittlich weniger Fehlerpunkte als bei der Erstuntersuchung, wobei sich jedoch nur 50 % (n=13) der Patientinnen verbesserten, während 34,6 % (n=9) sogar mehr Fehlerpunkte erzielten als im akuten Untergewicht. Das Ergebnis blieb dementsprechend mit  $p = 0,483$  erheblich unter dem Signifikanzniveau (s. Tab.11 und 12).

**Tabelle 11** Deskriptive Statistik, n = 26  
NES-Gesamtfehlerpunktzahl

Zeitpunkt	T1	T2
<b>Mittelwert</b>	5,42	5,0
<b>SD</b>	3,86	5,03
<b>Minimum</b>	1	0
<b>Maximum</b>	14	23
<b>Perzentile</b>		
<b>25.</b>	2,75	1,00
<b>50. (Median)</b>	4,00	3,50
<b>75.</b>	7,00	6,25

**Tabelle 12** Statistik für Wilcoxon-Test, n = 26  
Veränderung der Gesamtfehlerpunktzahl bei Gewichtszunahme

Zeitpunkt	T1 - T2
<b>Ränge</b>	
Negative (T2 < T1)	13
Positive (T2 > T1)	9
Bindungen (T2 = T1)	4
<b>Wilcoxon z-Wert</b>	0,701
<b>Signifikanz, p</b>	0,483

## Ergebnisse

Bei Betrachtung der **NES-Subskalen** ergaben sich nur minimale Unterschiede.

Auch im (komplex-)motorischen Aufgabenbereich, der in der Goldhahn-Studie im Vergleich zu Gesunden am deutlichsten abwich, fanden sich lediglich geringfügige Mittelwert-Verbesserungen ohne Signifikanz (s.Tab.13).

**Tabelle 13** NES-Fehlerpunkte in den Subskalen motorische Koordination und komplexe Bewegungsabfolgen

<b>NES-Fehlerpunkte</b>	<b>T1 [MW ± SD]</b>	<b>T2 [MW ± SD]</b>	<b>Signifikanz [p]</b>
<b>Motorische Koordination</b>	0,58 ± 0,90	0,31 ± 0,62	0,154
<b>Komplexe Bewegungsabfolgen</b>	2,04 ± 1,95	1,69 ± 1,72	0,596

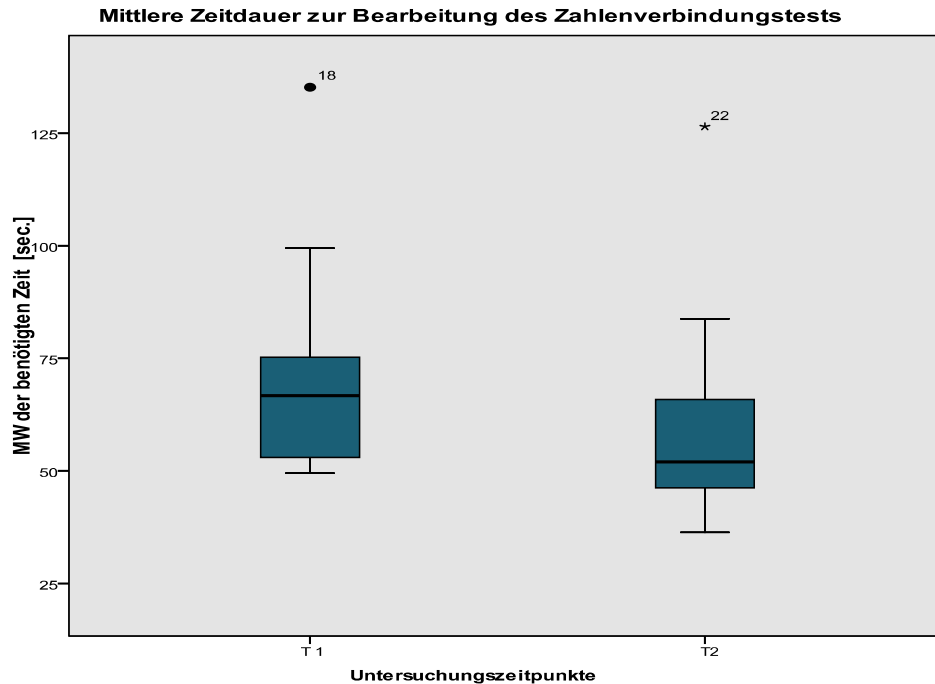
### 3.1.4 Ergebnisse des Zahlenverbindungstests (ZVT), T1 – T2

Bei der Verlaufsuntersuchung erfolgte die Bearbeitung des ZVT hochsignifikant schneller als bei der Erstuntersuchung:

Zeit [s]: MW 68,55 ± 18,52 (T1) zu 58,37 ± 18,51, [p < 0,001].

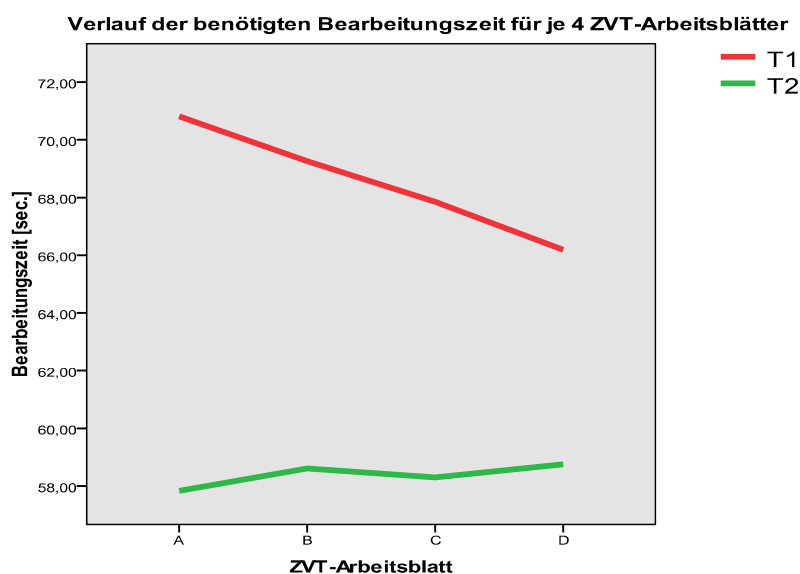
Von 26 Versuchsteilnehmerinnen verbesserten 23 ihre durchschnittliche Bearbeitungszeit, die übrigen 3 waren insgesamt langsamer (s. Abb.8). In beiden Gruppen gab es je einen statistischen Ausreißer (Patientin Nr. 18 bzw. Nr. 22).

## Ergebnisse



**Abbildung 8** Geschwindigkeitszunahme bei Bearbeitung des ZVT

Die Ergebnisse der beiden Untersuchungszeitpunkte unterschieden sich dabei auch auffallend hinsichtlich der Dynamik der Geschwindigkeit innerhalb der jeweiligen Untersuchung. Während die Arbeitsblätter A-D bei Erstuntersuchung mit jeweils zunehmender Geschwindigkeit bearbeitet wurden, blieben die Ergebnisse bei der Verlaufsuntersuchung relativ konstant mit eher minimal verlangsamter Tendenz (s. Abb.9).



**Abbildung 9** Vergleich der jeweils benötigten Zeit für die ZVT-Arbeitsbögen A-D

### 3.1.5 Korrelations- und Regressionsanalysen

Von Interesse ist, in wie weit die erfolgte Gewichtszunahme die Ergebnisse der manumotorischen Untersuchung sowie NES und ZVT beeinflusst.

Dazu wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Unter Anwendung der Produkt-Moment Korrelation nach Pearson wurde geprüft, ob ein linearer Zusammenhang zwischen den genannten Variablen besteht.

Für die nicht-normalverteilten Daten aus den Zahlenverbindungstests kam die Berechnung der Rangkorrelation nach Spearman Rho zur Anwendung.

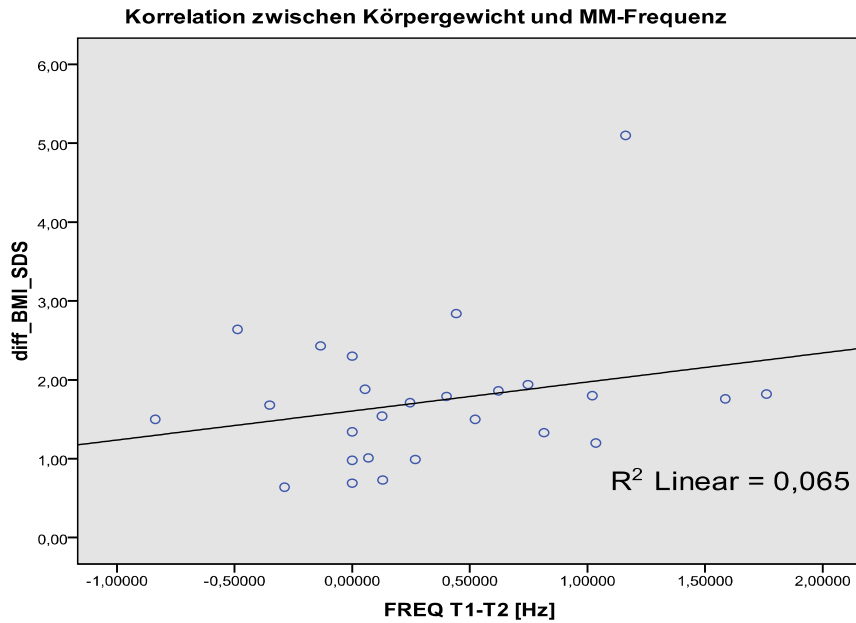
Obwohl sich bei einigen Berechnungen ein linearer Zusammenhang andeutet, konnte aufgrund der niedrigen Fallzahl bei den Korrelationsanalysen das Signifikanzniveau nicht erreicht werden. Daher wurde zur Veranschaulichung zusätzlich jeweils ein Streudiagramm erstellt, die Regressionsgerade eingezeichnet und das Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) angegeben.

Für den möglichen Einfluss der EDI-Skalen auf die Testergebnisse wurde eine schrittweise multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt und die dabei ermittelten signifikanten Variablen bezüglich ihrer Korrelation berechnet und als Diagramm dargestellt.

#### A) Einfluss von Gewichtsveränderung auf die Geschwindigkeit im MM-Test

Die Korrelationsanalyse nach Pearson ergab mit dem berechneten Koeffizienten  $r = 0,255$ , [ $p=0,209$ ] eine nicht signifikante, schwach positive Korrelation zwischen der Gewichtszunahme und der Geschwindigkeit bei der manumotorischen Untersuchung. Es ist demzufolge nicht von einem linearen Zusammenhang auszugehen. Das Bestimmtheitsmaß  $R^2 = 0,065$  gibt zudem an, dass in diesem Fall nur 6,5 % der gesamten aufgetretenen Streuung (Varianz) im Hinblick auf einen statistischen Zusammenhang erklärt werden können. Die Frequenzsteigerung zum Zeitpunkt T2 wird demnach statistisch nur zu 6,5 % durch die Gewichtszunahme erklärt.

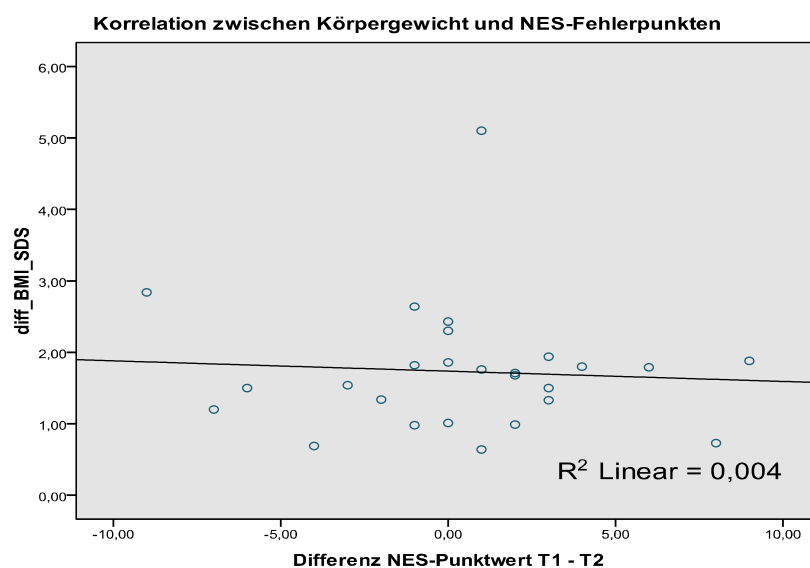
## Ergebnisse



**Abbildung 10a** Korrelation der Differenzen von BMI und Geschwindigkeit T1-T2

### B) Einfluss von Gewichtsveränderung auf NES-Fehlerpunkte

Der unter Anwendung der Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson errechnete Korrelationskoeffizient  $r = -0,067$ ,  $[p=0,745]$  spricht gegen einen linearen Zusammenhang zwischen der Gewichtszunahme und der Abnahme der durchschnittlichen NES-Fehlerpunkte. Hier wird durch das Bestimmtheitsmaß angegeben, dass die veränderte Fehlerpunktzahl statistisch nur zu 0,4 % durch die Gewichtszunahme erklärt wird.



**Abbildung 10b** Korrelation der Differenzen von BMI und NES-Fehlerpunkten T1-T2

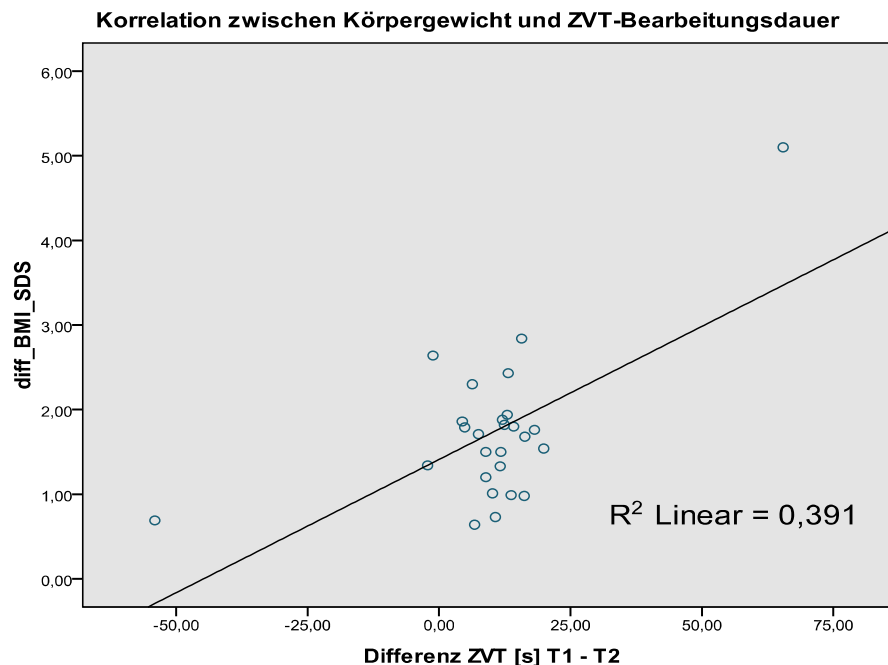


## Ergebnisse

### C) Einfluss von Gewichtsveränderung auf ZVT-Bearbeitungszeit

Mithilfe der Methode nach Spearman Rho ergab sich rechnerisch der Korrelationskoeffizient  $r = 0,217$ ,  $[p=0,287]$  und damit eine schwache positive Korrelation. Tendenziell bearbeiteten Patientinnen mit größerer Gewichtszunahme den ZVT bei der Verlaufsmessung schneller. Die fehlende Signifikanz ist am ehesten auf die geringe Stichprobengröße zurückzuführen.

Die statistisch hochsignifikante Geschwindigkeitszunahme bei der Bearbeitung der ZVTs lässt sich dem Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) zufolge um 39,1 % durch die Gewichtszunahme erklären.



**Abbildung 10c** Korrelation der Differenzen von BMI und ZVT-Bearbeitungszeit T1-T2

### D) Korrelation von MM- und NES-Ergebnissen

Eine weitere Fragestellung ist, in wieweit die Testergebnisse untereinander in Zusammenhang stehen. Die Korrelationsanalyse nach Spearman Rho ergab für den Zeitpunkt T2 keine statistische Korrelation zwischen der Frequenz (MM-Aufg.Nr.02) und der NES-Fehlerpunktzahl ( $r = 0,114$ ,  $p=0,581$ ).

Die Überprüfung des Zusammenhangs zwischen der genannten komplex-motorischen MM-Aufgabe und dem komplex-motorischen Aufgabenbereich im NES ergab ebenfalls keinen statistischen Zusammenhang ( $r = 0,093$ ,  $p=0,651$ ).

## Ergebnisse

### E) Korrelation von MM- und ZVT-Ergebnissen

Die Überprüfung nach Spearman Rho ergab keinen signifikanten Zusammenhang ( $r = -0,333$ ,  $p=0,097$ ).

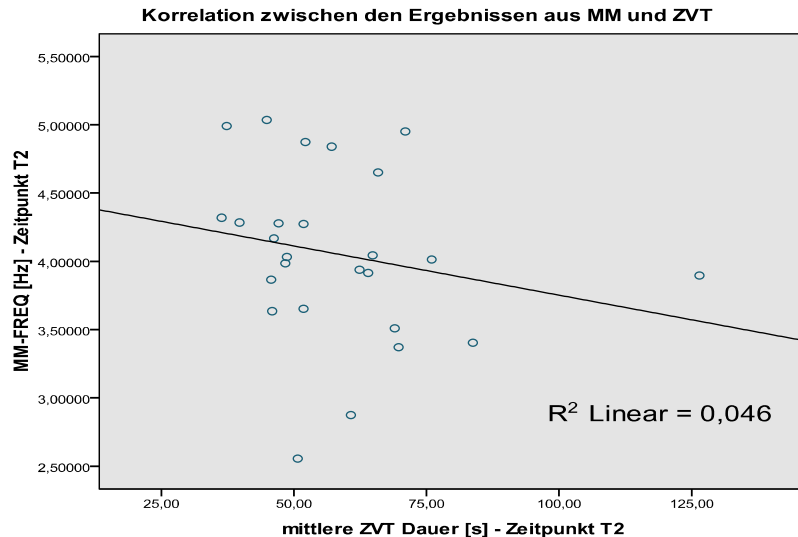


Abbildung 11a Korrelation zwischen den Bearbeitungszeiten von MM und ZVT

### F) Korrelation von NES- und ZVT-Ergebnissen

Die Überprüfung des linearen Zusammenhangs (Spearman Rho) weist auf eine geringe, nicht signifikante positive Korrelation hin ( $r = 0,221$ ,  $p=0,277$ ). Patientinnen mit hohen Fehlerpunktzahlen im NES bearbeiteten den ZVT mit einem Bestimmtheitsmaß von 19,8 % langsamer.

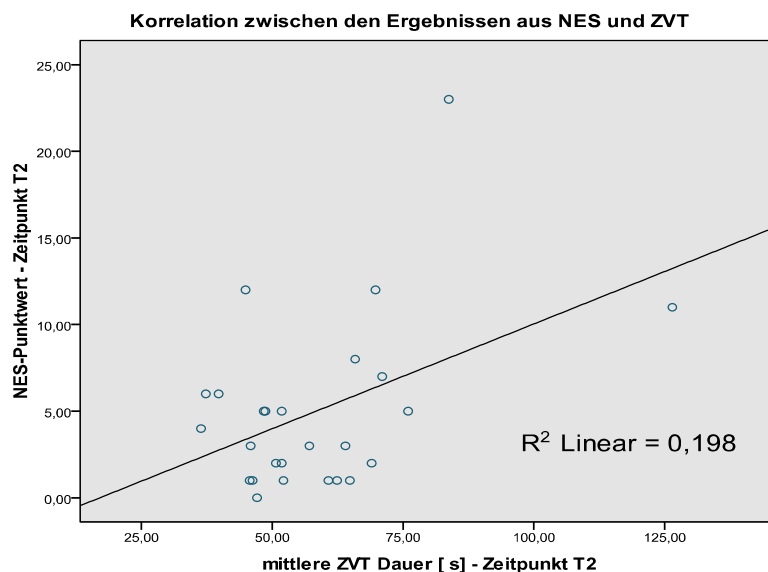


Abbildung 11b Korrelation zwischen NES-Fehlerpunkten und ZVT-Bearbeitungszeit

## Ergebnisse

### G) Einfluss der EDI-Skalen auf die Test-Ergebnisse

In der Studie von Goldhahn konnte für das akute Erkrankungsstadium ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Skala „Perfektionismus“ im EDI und den Ergebnissen aus NES und ZVT dargestellt werden.

Daher wurde auch für den Zeitpunkt T2 der Einfluss der für die Anorexia nervosa psychopathologischen Merkmale auf die Testergebnisse untersucht. Dazu wurde mit einer schrittweise linearen Regressionsanalyse überprüft, welche Skalenniveaus der EDI-2-Fragebögen Einfluss auf die Manumotorik, NES- und ZVT-Ergebnisse hatten.

Für den zweiten Messzeitpunkt ergaben sich dabei signifikante Zusammenhänge zwischen der EDI-Skala „Perfektionismus“ und den abhängigen Variablen:

- Frequenzveränderung am Schreibtablett  
(Regressionskoeffizient -0,035,  $p=0,031$ , s. Abb.12a)
- NES-Fehlerpunktzahl  
(Regressionskoeffizient -0,303,  $p=0,047$ , s. Abb.12b)

Für alle anderen Skalenniveaus wurde durch die Regressionsanalyse ein Zusammenhang ausgeschlossen.

Bei der Betrachtung des Einflusses von **Perfektionismus** auf die **Frequenzveränderung** zum Zeitpunkt T2 konnte eine mittlere negative Korrelation errechnet werden ( $r = -0,459$ ,  $p=0,027$ ), wobei die Variable Frequenzveränderung zu 20,2 % durch die Variable Perfektionismus erklärt wird.

Im Ergebnis fiel also die zum Zeitpunkt T2 beobachtete Geschwindigkeitszunahme am Schreibtablett bei höheren Perfektionismuswerten geringer aus.

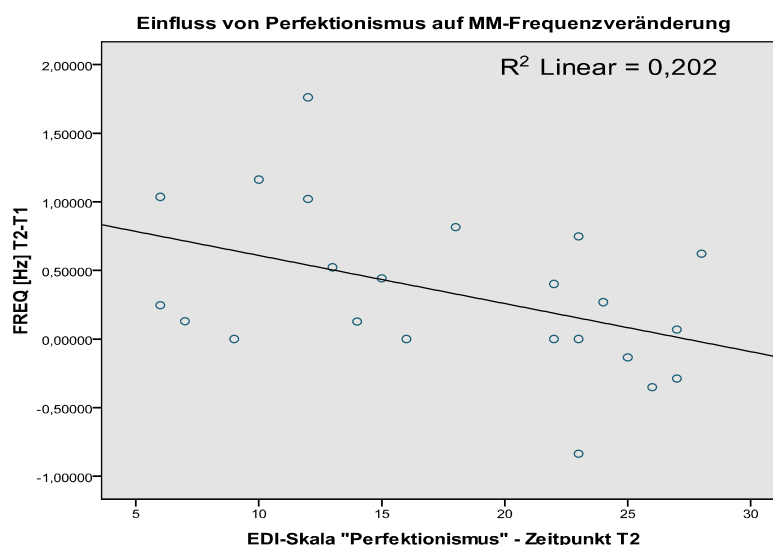


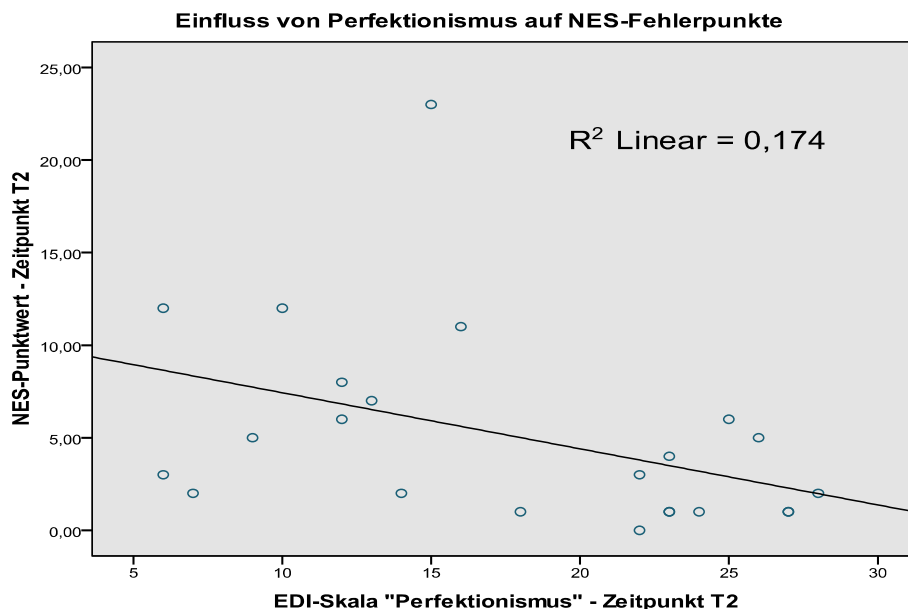
Abbildung 12 a Korrelation zwischen Perfektionismus und MM-Geschwindigkeit

## Ergebnisse

Für den Einfluss von Perfektionismus auf die zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt erreichte absolute Geschwindigkeit ergab sich keine nennenswerte Korrelation (0,05).

Für den Einfluss von **Perfektionismus** auf die **NES-Ergebnisse** ergab sich ein signifikanter Zusammenhang mit einer mittleren negativen Korrelation von  $r = -0,505$  ( $p=0,014$ ). Das Bestimmtheitsmaß für den linearen Zusammenhang wird mit  $R^2=0,174$  (17,4 %) angegeben (s. Abb. 12b).

Im Ergebnis zeigten also Probandinnen mit stärker ausgeprägtem Perfektionismus geringere NES-Fehlerzahlen.



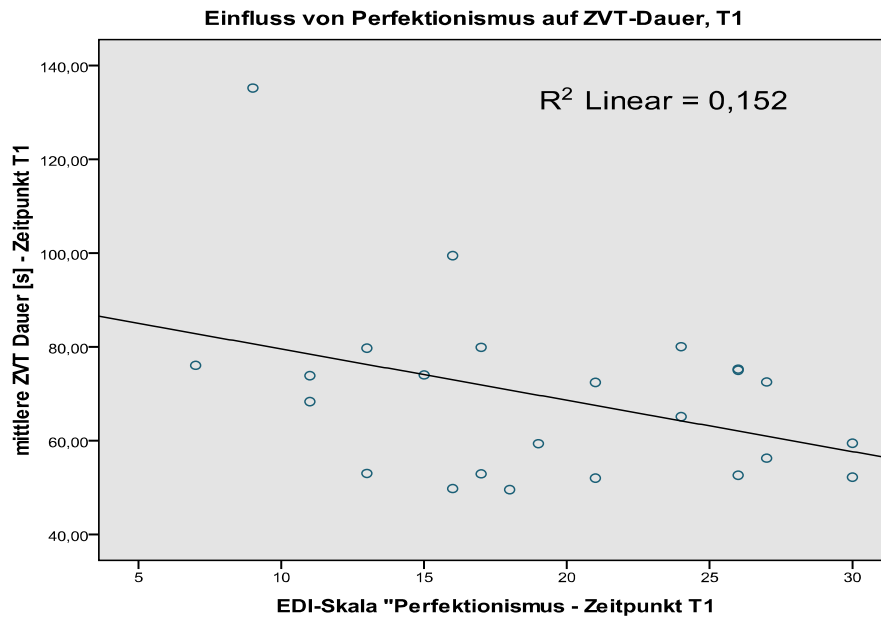
**Abbildung 12b** Korrelation zwischen Perfektionismus und NES-Fehlerpunkten

### H) Einfluss von Perfektionismus auf die ZVT-Ergebnisse

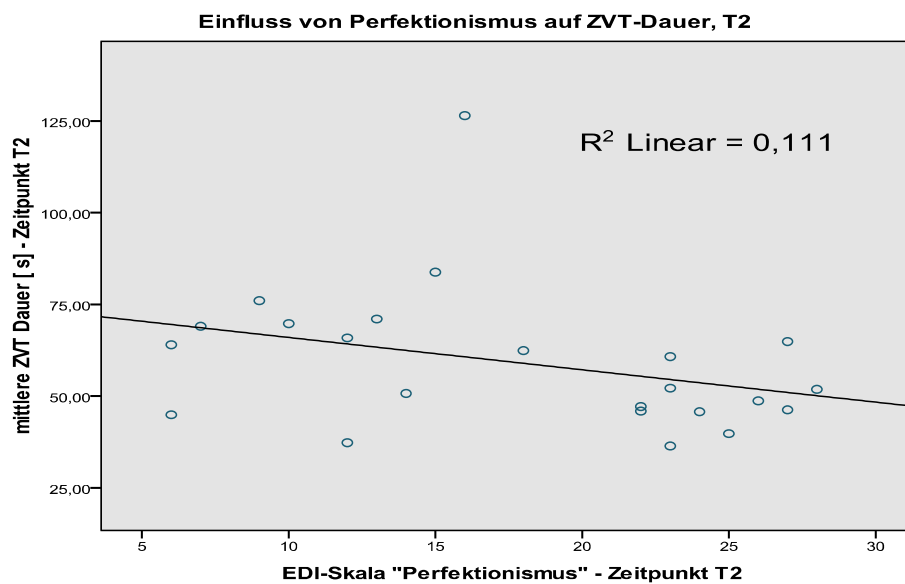
Im Gegensatz zum ersten Untersuchungszeitpunkt der Goldhahn-Studie konnte durch die Regressionanalyse für den zweiten Messzeitpunkt kein Zusammenhang zwischen Perfektionismus und ZVT-Ergebnissen bestätigt werden. Zum direkten Vergleich und zur Veranschaulichung wurde der Einfluss von Perfektionismus auf die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit im Verlauf dennoch geprüft und dargestellt.

## Ergebnisse

Demnach wurden an beiden Untersuchungszeitpunkten die ZVT-Aufgaben von Patientinnen mit höheren Perfektionismus-Werten tendenziell schneller bearbeitet (s. Abb.13 a + b).



**Abbildung 13a** Korrelation zwischen Perfektionismus und ZVT-Dauer zum Zeitpunkt T1



**Abbildung 13b** Korrelation zwischen Perfektionismus und ZVT-Dauer zum Zeitpunkt T2

## **3.2 Langfristig Gewichtsrehabilitierte Querschnittuntersuchung T1 vs. T3**

### **3.2.1 Beschreibung des Studienkollektivs T1 vs. T3**

Für diese beiden nicht identischen Vergleichsgruppen standen die Ergebnisse von 52 Patientinnen im akuten Untergewicht (T1) sowie von 18 langzeit-gewichtsrehabilitierten Patientinnen (BMI > 18,5, bzw. > 10.Perz, seit mind. 3 Monaten, T3) zu Verfügung.

Dabei entsprachen sich die beiden unabhängigen Vergleichsgruppen (kein signifikanter Unterschied) in den Merkmalen: Diagnose, Alter, (verbale) Intelligenz und motorische Präferenzen im Alltag, so dass ein Gruppenvergleich statistisch zulässig und ein individuelles Matching der Versuchsteilnehmerinnen nicht erforderlich war (s. Tab. 14).

Der Gruppenvergleich erfolgte mit statistischen Tests für unverbundene Stichproben, je nach Normalverteilungsannahme der Ergebnisse mit dem parametrischen t-Test oder dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test.

Body-mass-Index und SDSLMS unterschieden sich den Versuchsbedingungen entsprechend und waren bei den Patientinnen zum Zeitpunkt T3 hochsignifikant höher als bei der T1-Gruppe (s.Tab.14).

Das Alter [Jahre] lag im Mittel bei  $18.09 \pm 3,99$  (T1) vs.  $18,76 \pm 3,17$  (T3); die Ergebnisse des Wortschatztests (WST) beider Gruppen sind ebenfalls vergleichbar (MW  $27,54 \pm 6,49$  vs. MW  $27,39 \pm 3,68$ ).

Bei der Gegenüberstellung des Lateralitätsquotienten zeigte sich in Gruppe T3 eine anteilmäßig etwas häufigere Bevorzugung der linken Hand. Der Unterschied ist jedoch mit  $p = 0,477$  nicht signifikant (s. Tab. 14).

Bei der Differenzierung der motorischen Präferenzen im Alltag wurde in beiden Gruppen ein Überwiegen feinmotorischer gegenüber kraftaufwendiger Tätigkeiten angegeben. Weit mehr als die Hälfte der Befragten jeder Gruppe (65,4 % vs. 77,8 %) verneinte die Ausübung anstrengender körperlicher Betätigung oder Kraftsport. Für den Bereich Handarbeiten oder Musizieren wurde von 48 % (T1) vs. 61 % (T3) eine regelmäßige Ausübung beschrieben. Insgesamt gab es auch hier keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

## Ergebnisse

Die durchschnittliche Schreibzeit wurde in beiden Gruppen ebenfalls vergleichbar angegeben. Als Vielschreiber bezeichneten sich rund 28 % (T1) vs. 20 % (T3) der Probandinnen.

Eine tägliche Schreibzeit von weniger als 20 min wurde von 23 % (T1) vs. 17 % (T3) genannt.

**Tabelle 14** Deskriptive Statistik: Beschreibung der Vergleichsgruppen T1 vs. T3

<b>Merkmal</b>	<b>Patientinnen zum Zeitpunkt T1 n = 52</b>	<b>Patientinnen zum Zeitpunkt T3 n = 18</b>	<b>Signifikanz zwischen den Zeitpunkten</b>
<b>Diagnose</b> nach SIAB-EX bei Erstuntersuchung	<b><u>Anzahl (n)</u></b>	<b><u>Anzahl (n)</u></b>	
Restriktive Anorexia nervosa ( <b>AN-R</b> )	44	15	
Binge-Purge Anorexia nervosa( <b>AN-BP</b> )	8	3	
<b>AN-R / AN-BP</b>	Quotient 5,5	Quotient 5,0	
<b>Alter</b>	<b><u>Jahre</u></b>	<b><u>Jahre</u></b>	<b>p</b>
Minimum (Min)	12,50	14,33	0,290 <sup>a</sup>
Maximum (Max)	28,85	24,78	
Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD)	18,09± 3,99	18,76± 3,17	
<b>Body-Mass-Index (BMI)</b>	<b><u>Kg / m<sup>2</sup></u></b>	<b><u>Kg / m<sup>2</sup></u></b>	<b>p</b>
Minimum (Min)	10,26	17,74	<0,001 <sup>a</sup>
Maximum (Max)	17,28	25,30	
Mittelwert (MW ± SD)	14,86 ± 1,57	19,98± 1,87	
<b>BMI-Standard-Deviation Score (SDS<sub>LMS</sub>)</b>			
Minimum (Min)	-9,70	-1,40	<0.001 <sup>a</sup>
Maximum (Max)	-1,34	-0,05	
Mittelwert (MW ± SD)	-3,49 ± 1,66	-0,76 ± 0,42	
<b>Wortschatztest (WST)</b>	<b><u>Rohpunktwert</u></b>	<b><u>Rohpunktwert</u></b>	<b>p</b>
Minimum (Min)	10	17	0,303 <sup>a</sup>
Maximum (Max)	36	34	
Mittelwert (MW ± SD)	27,54 ± 6,49	27,39 ± 3,68	
<b>Händigkeit</b>	<b><u>Anzahl (n)</u></b>	<b><u>Anzahl (n)</u></b>	<b>p</b>
rechts-dominant	51	15	0,477 <sup>a</sup>
links-dominant	1	3	
beidhändig	0	0	
Lateralitätsquotient	80,81 ± 31,31	54,68 ± 72,98	

## Ergebnisse

<b>Feinmotorische Tätigkeiten</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>p</b>
regelmäßig >5h/Wo (4)	7	2	0,745 <sup>a</sup>
regelmäßig bis 5h/Wo (3)	13	7	
regelmäßig bis 1h/Wo (2)	5	2	
derzeit unregelmäßig (1)	12	1	
gar nicht (0)	15	6	
<b>Kraftaufwendige Tätigkeiten</b>			
regelmäßig >5h/Wo (4)	5	1	0,355 <sup>a</sup>
regelmäßig bis 5h/Wo (3)	4	1	
regelmäßig bis 1h/Wo (2)	7	2	
derzeit unregelmäßig (1)	2	0	
gar nicht (0)	34	14	
<b>EDI-2 Skalen</b>	<b>MW ± SD, n=50</b>	<b>MW ± SD, n=18</b>	<b>p<sup>b</sup></b>
Schlankheitsstreben	30,56 ± 9,30	22,56 ± 11,33	0,004
Bulimie	14,84 ± 7,09	12,61 ± 6,14	0,241
Unzufriedenheit mit der eigenen Figur	37,94 ± 11,21	32,56 ± 12,10	0,092
Minderwertigkeitsgefühle	36,56 ± 10,27	27,00 ± 9,98	0,001
Perfektionismus	21,86 ± 6,69	19,17 ± 6,29	0,142
Misstrauen gegenüber anderen	23,64 ± 6,61	17,56 ± 7,04	0,002
Unsicherheit in der Gefühlswahrnehmung	32,50 ± 9,11	21,94 ± 57,71	<0,001
Angst vor dem Erwachsenwerden	27,60 ± 6,93	24,78 ± 4,86	0,117

a Mann-Whitney-U bei unverbundenen Stichproben

b Mittelwertanalyse mittels t-Test für unverbundene Stichproben

Wegen einzelner fehlender Fragebögen konnten für den Zeitpunkt T1 nur 50 Ergebnisse zur EDI-Auswertung berücksichtigt werden.

Im Vergleich der EDI-2 Skalen wiesen die beiden Gruppen zum Teil erhebliche Unterschiede auf. Die Vergleichsgruppe mit dem seit mind. 3 Monaten anhaltenden Normalgewicht (T3) zeigte bei jedem Merkmal eine geringere Ausprägung. Signifikant deutlich wurde die Differenz bei den Skalen „Schlankheitsstreben“ (p=0,004), „Minderwertigkeitsgefühle“ (p=0,001), „Misstrauen gegenüber anderen“ (p=0,002) und „Unsicherheit in der Gefühlswahrnehmung“ (p<0,001).

### 3.2.2 Ergebnisse der Manumotorik-Analyse, T1 vs. T3

Die Analyse der ausgewählten komplex-motorischen Aufgabe Nr. 02 ergab keinen signifikanten Unterschied der drei untersuchten kinematischen Parameter (s.Tab.15).



## Ergebnisse

**Tabelle 15** Mann-Whitney-U-Test, T1 (n=52) vs. T3 (n=18)  
Mittlere Segmentlänge (DS\_MI) Automationsgrad (%NIV = 1),  
Frequenz (FREQ)

MM- Aufgabe Nr.02	DS_MI [mm]		% NIV=1		FREQ [Hz]	
	T1	T3	T1	T3	T1	T3
<b>Mittelwert</b>	10,54	11,01	94,09	91,17	3,67	3,72
<b>SD</b>	± 2,30	± 1,50	± 13,58	± 14,25	± 0,61	± 0,65
<b>Minimum</b>	5,34	8,17	9,68	55,17	2,21	2,86
<b>Maximum</b>	19,37	14,44	100,00	100,00	4,76	4,94
<b>Signifikanz p T1 vs. T3</b>	0,265		0,847		0,979	

### Weitere Ergebnisse der Manumotorik-Untersuchung (Mann-Whitney-U-Test)

A) Nachdem sich in Voruntersuchungen mehrmals Auffälligkeiten in der Bearbeitung der Aufgabengruppe „Schreiben von aaa“ gezeigt hatten, wurde dieser Aufgabenbereich auch für die Vergleichsuntersuchung T1 vs. T3 gesondert betrachtet. Dabei konnte zum Zeitpunkt T3 ein deutlich geringerer Automationsgrad beim Schreiben großer „aaa“ (Aufg. Nr. 10) beobachtet werden als in der Gruppe T1. Das Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht.

% NIV = 1: MW 52,41 ± 28,33 (T1) vs. 37,13 ± 24,46 (T3), [p=0,052]

B) In Anlehnung an die Haupthypothese, dass Aufgaben nach Gewichtszunahme schneller ausgeführt werden als im akuten Untergewicht, wurden auch für die übrigen Manumotorik-Aufgaben die jeweiligen Bearbeitungsgeschwindigkeiten explorativ gegenübergestellt.

Dabei ergab sich für die Aufgabe Nr. 04 („Satz schreiben“) ein deutlich signifikanter Unterschied:

FREQ [Hz]: MW 3,22 ± 0,65 (T1) vs. 3,70 ± 0,53 (T3), [p=0,003].

Nach Langzeit-Gewichtszunahme wurde die Aufgabe demnach signifikant schneller ausgeführt.

Die Aufgabe Nr. 11 („schnelle Kreise zeichnen, nicht-dominante Hand“) wurde dagegen von Vergleichsgruppe T1 schneller ausgeführt. Unter Beachtung der

## Ergebnisse

Bonferroni-Adjustierung blieb der Unterschied im Ergebnis jedoch nicht signifikant:

FREQ [Hz]: MW  $2,15 \pm 0,76$  (T1) vs.  $1,70 \pm 0,45$  (T3), [p=0,037].

C) Auch der Automationsgrad für diese Aufgabe Nr. 11 war bei den Versuchsteilnehmerinnen zum Zeitpunkt T3 geringer ausgeprägt. Die Differenz erreichte das festgesetzte Signifikanzniveau von 0,017 jedoch nicht:

% NIV = 1: MW  $61,38 \pm 30,17$  (T1) vs.  $45,32 \pm 26,88$  (T3), [p=0,054]

### 3.2.3 Ergebnisse der Neurological Evaluation Scale (NES), T1 vs. T3

Bei fehlender Normalverteilung erfolgte die statistische Vergleichsanalyse mittels Mann-Whitney-Test für zwei unabhängige Stichproben.

Es ergab sich lediglich ein geringer, nicht signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. Die Patientinnen nach Gewichtszunahme zeigten durchschnittlich 1,3 Fehlerpunkte weniger als die untergewichtige Vergleichsgruppe (s.Tab.16). Der Vergleich der NES-Subskalen zeigte ebenfalls keine relevanten Unterschiede.

**Tabelle 16** Gesamtfehlerpunktzahl im NES, T1 vs.T3

NES-Fehlerpunkte	Median	MW $\pm$ SD	Minimum	Maximum	Z	Signifikanz p
T1 n=52	5,0	$5,85 \pm 3,97$	1	16	0,948	0,343
T3 n=18	4,0	$4,56 \pm 2,94$	1	14		

### 3.2.4 Ergebnisse des Zahlenverbindungstests (ZVT), Z1 vs. T3

Die mittlere Dauer zur Bearbeitung des ZVT unterschied sich in beiden Gruppen hochsignifikant. Die gewichtsrehabilitierte Gruppe bearbeitete die Aufgaben im Mittel um fast 13 Sekunden schneller als die untergewichtigen Patientinnen (s.Tab.22).

**Tabelle 17** Mittlere ZVT- Dauer [s], T1 vs.T3

	<b>Median</b>	<b>MW ± SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Z</b>	<b>Signifikanz p</b>
<b>T1 n=52</b>	66,26	68,11 ± 14,71	46,74	115,00	3,709	<0,001
<b>T3 n=18</b>	52,37	55,31 ± 9,73	43,63	75,70		

### 3.2.5 Korrelationen

Die unter 3.1.5 beschriebenen Analysen wurden analog auch für diesen Untersuchungszeitpunkt durchgeführt.

Die geringe Fallzahl der T3-Gruppe (n=18) steht jedoch einem aussagekräftigen Ergebnis entgegen. Es ergaben sich keine linearen Zusammenhänge zwischen dem Körpergewicht und den Testergebnissen (MM, NES, ZVT).

Auch die Berechnung der Zusammenhänge der jeweiligen Testergebnissen untereinander ergab keine statistisch relevanten Ergebnisse.

Die Skala „Perfektionismus“ des EDI-2 übte auf die erhobenen Testergebnisse keinen statistisch erkennbaren Einfluss aus.

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

#### 4.1.1 Manumotorik

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit steht die manumotorische Untersuchung der komplex-motorischen Aufgabe Nr. 02 („möglichst schnell übereinanderliegende Kreise zeichnen, mit Distraction“) am Schreibtablett bei Anorexie-Patientinnen nach Kurzzeit-Gewichtszunahme (vgl. 1.4). Der Haupthypothese entsprechend wurde erwartet, dass Patientinnen diese Aufgabe nach Gewichtszunahme schneller bearbeiten als im akuten Untergewicht.

Diese Hypothese konnte bestätigt werden.

Nach Kurzzeit-Gewichtszunahme von mind. 10% (T2) bearbeiteten die Patientinnen die Aufgabe signifikant ( $p=0,014$ ) schneller als im akuten Untergewicht (T1).

Als Nebenbefund konnte auch für die Aufgabe Nr. 08 („Schreiben von aaa“) eine signifikante Geschwindigkeitszunahme ( $p=0,013$ ), sowie eine signifikante Steigerung im Automationsgrad festgestellt werden ( $p=0,008$ ).

Diese Ergebnisse könnten als Hinweis verstanden werden, dass sich NSS mit Gewichtszunahme verringern. Dies entspricht aktuellen Studien, die von einer Normalisierung der neurologischen Funktionen nach Überwinden des Hungerszustands ausgehen (Hay and Sachdev 2011). Die lineare Korrelation zwischen Körpergewichtszunahme und manumotorischer Bearbeitungsgeschwindigkeit konnte jedoch statistisch nicht gesichert werden.

Abweichend von den Längsschnitt-Ergebnissen nach Kurzzeit-Gewichtszunahme (T2), zeigten sich bei der zusätzlich durchgeführten Querschnittsuntersuchung zwischen Patientinnen im akuten Untergewicht und Langzeit-Gewichtsrehabilitierten (T1 vs.T3) für die beiden genannten Aufgaben (Nr. 02 und 08) keine signifikanten Veränderungen. Eine Erklärung für dieses abweichende Ergebnis könnte die geringere Stichprobengröße zum Zeitpunkt T3 ( $n=18$ ) sein.

Eine andere Möglichkeit wäre ein sog. „Übungseffekt“, der bei Gruppe T2 aufgrund der kurzen Zeitdifferenz von durchschnittlich 8,37 Monaten zwischen den beiden Untersuchungen wirksam geworden sein könnte. Weil für die Wiederholungsmessungen keine gesunden Kontrollprobandinnen zum Vergleich erfasst wurden, kann ein Übungseffekt insgesamt nicht verlässlich ausgeschlossen werden, erscheint für diese ca. 10 Sekunden dauernden Aufgaben jedoch weniger wahrscheinlich.

Wahrscheinlicher ist ein Einfluss der anhaltenden therapeutischen Behandlung der Gruppe T2. Die Mehrheit der im Kurzzeit-Verlauf getesteten Patientinnen befand sich im Gegensatz zu Gruppe T3 zum Zeitpunkt der Untersuchung noch in (teil-)stationärer Behandlung.

Allerdings wurde die Aufgabe Nr. 04 („Satz schreiben“ - ohne die Anweisung dies möglichst schnell zu tun) durch die Gruppe der Langzeit-Gewichtsrehabilitierten (T3) im Vergleich zu Gruppe T1 signifikant schneller ausgeführt. Dies ist besonders interessant, weil eben diese Aufgabe in der beschriebenen Eingangsuntersuchung unserer Arbeitsgruppe (vgl. 1.3.4) von den akut untergewichtigen Patientinnen signifikant langsamer ausgeführt wurde als von den gesunden Probandinnen (Goldhahn 2010).

Nach kurzfristiger Gewichtsrehabilitation (T2) zeigte sich dieser Effekt noch nicht, so dass hier die anhaltende Gewichtsstabilisierung als Ursache für die Verbesserung in Frage kommt.

Eine andere denkbare Erklärung für das im Vergleich langsamere Schreiben bei der Erstuntersuchung könnte eine durch das niedrige Körpergewicht bedingte Muskelschwäche oder schnellere Ermüdung gegenüber der gesunden- bzw. langfristig gewichtsrehabilitierten Vergleichsgruppen sein (Kratz and Roessner 2003).

### **4.1.1.1 Einfluss von Perfektionismus auf MM-Ergebnisse**

Eine weitere mögliche Erklärung für die zuvor genannten Ergebnisse wäre die bei Anorexie-Patientinnen ausgeprägte Zwanghaftigkeit (Halmi, Tozzi et al. 2005), die bei fehlender Geschwindigkeitsinstruktion dazu veranlasst haben könnte, den Satz bewusst ordentlich und korrekt zu schreiben (Mavrogiorgou, Mergl et al. 2001). Offenbar neigen Patientinnen mit Zwangserkrankungen dazu, Versuche mit Geschwindigkeitsinstruktion schneller zu bearbeiten als gesunde Kontrollen, während Schreibproben ohne diese

## Diskussion

Anweisung vergleichsweise langsamer ausgeführt werden. Dafür werden perfektionistische Merkmale verantwortlich gemacht.

Korrespondierend dazu ergab die zum Erkennen des Einflusses psychopathologischer Merkmale durchgeführte Regressionsanalyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen der EDI-Skala „Perfektionismus“ und der Geschwindigkeit bei Ausführung der Aufgabe Nr. 02 („schnelle Kreise mit Distraction“). Die signifikante Zunahme der Geschwindigkeit zwischen Zeitpunkt T1 und T2 fiel bei hohen Perfektionismuswerten geringer aus.

Die zunächst einfache motorische Aufgabe wurde durch die zusätzliche Instruktion, mit der anderen Hand ebenfalls schnellstmöglich ein Zählgerät zu bedienen (Kugelschreiber-Klicken), zu einer komplexen Aufgabe. Dies erschwerte möglicherweise den Patientinnen die Kompensation durch Perfektionismus und führte zu Geschwindigkeitseinbußen. Bereits in unserer o.g. Eingangsstudie (vgl. 1.4.3) konnte gezeigt werden, dass AN-Patientinnen im direkten Vergleich zu gesunden Kontrollen bei dieser komplex-motorischen Aufgabe eine signifikant verringerte Bearbeitungsgeschwindigkeit erreichten (Goldhahn 2010).

Der begünstigende Einfluss von kognitiver Kompensation und Perfektionismus auf die Testergebnisse von AN-Patientinnen wird in verschiedenen Studien bestätigt (Strupp, Weingartner et al. 1986; Pieters, Maas et al. 2004; Friederich, Herzog et al. 2011).

Beim Gruppenvergleich T1 vs. T3 ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen Perfektionismus und der manumotorischen Geschwindigkeit. Möglicherweise ist der Einfluss von Perfektionismus auf Testergebnisse im akuten Krankheitszustand ausgeprägter und verringert sich im Verlauf. Dies könnte nach Überwindung des akuten Hungerzustandes als Teil der Gesundung oder als Einfluss therapeutischer Intervention zu interpretieren sein (vgl. 4.1.4.1).

### **4.1.2 NES**

Die NES-Verlaufstestungen ergaben für beide Untersuchungsarme keine signifikanten Ergebnisse. Die Fehlerpunktzahl unterschied sich auch nach Gewichtszunahme nicht signifikant von den Ergebnissen im akuten Untergewicht. Damit konnte die Eingangshypothese für diesen Untersuchungsteil nicht bestätigt werden.

Der vermutete Einfluss des Körpergewichts auf die NES-Fehlerzahl konnte statistisch nicht gesichert werden. Ebenso wenig fand sich eine Korrelation zwischen den Testergebnissen aus NES- und MM-Untersuchung für den komplex-motorischen Aufgabenbereich.

Die Ergebnisse widersprechen damit dem statistischen Trend zur Verbesserung der Testergebnisse nach Gewichtszunahme, der sich in unserer Eingangsstudie (Goldhahn 2010) an einer kleinere Stichprobe (n=10) zeigte. Während Goldhahn in seinem Vergleich zwischen AN-Patientinnen und gesunden Kontrollen zudem signifikante Gruppenunterschiede im Bereich der motorischen Koordination und der Sequenzierung komplexer Bewegungsabfolgen fand, zeigte sich in der vorliegenden Verlaufsuntersuchung auch in den Subklassen des NES, mit v.a. motorischen und komplex-motorischen Aufgaben, die erwartete Verbesserung nicht.

Eine signifikante Veränderung im Bereich der sensorischen Integration konnte in beiden Studien nicht nachgewiesen werden. Möglicherweise waren die Tests für das Registrieren subtiler sensorischer Einschränkungen nicht geeignet.

Im Gegensatz zur Haupthypothese dieser Arbeit und den unter 4.1.1 beschriebenen Ergebnissen der MM-Untersuchung könnte hier ein Hinweis auf anhaltende neurologische Defizite trotz Gewichtszunahme vorliegen. Dies entspräche den Ergebnissen verschiedener anderer Studien, die persistierende neurologische Defizite als Trait-Merkmal deuten (Bühren, Holtkamp et al. 2008; Tenconi, Santonastaso et al. 2010).

### **4.1.2.1 Einfluss von Perfektionismus auf NES-Ergebnisse**

Eine andere Möglichkeit für das unerwartete Resultat könnte der bereits erwähnte Einfluss von Perfektionismus auf die Ergebnisse kognitiver Tests sein (Friederich, Herzog et al. 2011).

Die Regressionsanalysen ergaben sowohl für den Untersuchungszeitpunkt T2 in der vorliegenden Untersuchung als auch für den Zeitpunkt T1 in der Goldhahn-Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der EDI-Skala „Perfektionismus“ und den NES-Fehlerpunkten. Patientinnen mit höheren Perfektionismuswerten zeigten in beiden Studien signifikant weniger Fehlerpunkte. Auf die NES-Ergebnisse zum Zeitpunkt T3

zeigte sich dieser Zusammenhang (ebenso wie bei den MM-Ergebnissen, s. 4.1.1.1) nicht mehr. Das passt zu Beobachtungen in anderen Studien, die Perfektionismus als krankheitstypisches Persönlichkeitsmerkmal sehen, das sich zwar auch nach Gewichtsrehabilitation nicht verliert, im akuten Untergewicht jedoch von besonderer Bedeutung ist (Herpertz-Dahlmann, Müller et al. 2001; Herpertz-Dahlmann 2009).

Unter der Annahme, dass Perfektionismus im akuten Untergewicht einen vergleichsweise größeren Einfluss auf die Testergebnisse ausübt als bei den Verlaufsuntersuchungen unter therapeutischem Einfluss (vgl. 4.1.4.1), wäre diesbezüglich sogar eine Verschlechterung der NES-Testergebnisse trotz Gewichtszunahme denkbar. Tatsächlich verbesserten den Ergebnissen zufolge nur 13 von 26 Patientinnen zum Zeitpunkt T2 ihr Testergebnis, während sich 9 verschlechterten.

Die beiden Effekte (Zunahme der Fehlerpunkte durch Abnahme von Perfektionismus vs. Abnahme der Fehlerpunkte durch Gewichtszunahme) könnten sich also im Ergebnis „aufgehoben“ und somit einem signifikanten Ergebnis entgegengestanden haben. In diesem Fall wäre auch für die NES-Untersuchung der erwartete Rückgang von neurologischen Soft Signs bei Gewichtszunahme trotz der im Ergebnis fehlenden statistischen Signifikanz nicht ausgeschlossen.

### 4.1.3 ZVT

Die aktuelle Untersuchung zeigte für die Kurzzeit-Verlaufspatientinnen (T2) eine hochsignifikante Zunahme der ZVT-Bearbeitungsgeschwindigkeit ( $p < 0,001$ ). Nach Gewichtszunahme waren die Patientinnen im Ergebnis durchschnittlich 10,8 s schneller als im akuten Untergewicht (T1).

Auch die Querschnittsuntersuchung ergab für die Gruppe der Langzeit-Gewichtsrehabilitierten (T3) mit durchschnittlich 12,8 s eine hochsignifikant schnellere Bearbeitungszeit gegenüber der Vergleichsgruppe (T1).

Die Ergebnisse bestätigen damit die Hypothese dieser Studie.

Sie bestätigen auch die Ergebnisse unserer Einstiegsstudie (Goldhahn 2010), die im ZVT für AN-Patientinnen im akuten Untergewicht eine signifikant langsamere Geschwindigkeit im Vergleich zu gesunden Kontrollen und eine ebenfalls signifikante Verbesserung nach Gewichtszunahme zeigen konnten.



## Diskussion

Demzufolge verbesserte sich nach Gewichtsrehabilitation die bei AN-Patientinnen im Hungerzustand reduzierte psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit, die als wichtiger Bestandteil der exekutiven Domäne kognitiver Flexibilität gesehen wird (Sanchez-Cubillo, Perianez et al. 2009; Friederich, Herzog et al. 2011). Die eingeschränkte kognitive Leistungsgeschwindigkeit könnte demnach als starvationsbedingtes State-Merkmal gedeutet werden.

In der Literatur finden sich zahlreiche Untersuchungen zu kognitiver Flexibilität („set-shifting“) v.a. bei erwachsenen Patientinnen mit Essstörung; siehe dazu Review und Metaanalyse von Roberts (Roberts, Tchanturia et al. 2007). Ausprägung und Entwicklung kognitiver Einschränkungen bei Heranwachsenden sind bislang weniger gut untersucht und zudem widersprüchlich interpretiert. Die genannte Goldhahn-Studie mit 36 Heranwachsenden konnte 2010 die für Erwachsene bekannten Einschränkungen bezüglich der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit mit signifikantem Unterschied zur Kontrollgruppe bestätigen. Dem stehen Studienergebnisse entgegen, die bei jugendlichen AN - Patientinnen keinerlei oder nur minimale Defizite in diesem Bereich aufzeigen konnten (Ninteman, Mandy et al. 2010; Bühren, Mainz et al. 2012; Shott, Filoteo et al. 2012). Als mögliche Begründung für diese Abweichung zu den Ergebnissen erwachsener Versuchspersonen werden die kürzere Krankheitsdauer und eine Unreife des präfrontalen Kortex angesehen (Bühren, Mainz et al. 2012).

Passend zu den vorliegenden Ergebnissen lassen einige Untersuchungen speziell für die kognitive Flexibilität eine auf die Akutphase des Hungerzustandes begrenzte Einschränkung vermuten (Bühren 2008), oder bringen sie mit passager erhöhten Serum-Kortisolspiegeln in Verbindung (Bühren, Mainz et al. 2012). Auch Pieters und Kollegen beschreiben die kognitiven Einschränkungen als State-Marker und sehen die Verbesserung als ein mögliches Resultat des anabolischen Prozesses während der Phase der ungewohnt hochkalorischen Nahrungszufuhr an (Pieters, Maas et al. 2004). Dieser Deutung steht allerdings die in der vorliegenden Studie beobachtete hochsignifikante höhere Geschwindigkeit auch bei den Langzeit-Gewichtsrehabilitierten (T3) entgegen, die die Phase der forcierten Gewichtszunahme bereits überschritten hatten.

Andere Autoren gehen dem entgegen von einer mit mentaler Rigidität assoziierten Einschränkung der kognitiven Flexibilität aus, die auch bei Gewichtsrehabilitation anhält (Tchanturia, Anderluh et al. 2004), sich unabhängig von Ernährungszustand und Körpergewicht auch bei gesunden Geschwistern von Anorexie-Kranken präsentiert und

somit als Trait-Marker angesehen werden kann (Tenconi, Santonastaso et al. 2010; Friederich, Herzog et al. 2011).

Bei der Gegenüberstellung der kontroversen Ergebnisse ist allerdings auch die jeweilige Testauswahl zur Beurteilung der kognitiven Flexibilität zu berücksichtigen. So gibt es Hinweise auf Ergebnis-Abweichungen zwischen den Testverfahren (Tchanturia, Anderluh et al. 2004; Galimberti, Martoni et al. 2011).

Als mögliche Einflussgrößen auf die vorliegenden Testergebnisse können auch hier stationäre therapeutische Betreuung oder ein Übungseffekt diskutiert werden. Der ZVT wurde während des stationären Aufenthalts zudem unregelmäßig auch für andere Forschungsprojekte eingesetzt, so dass die Untersuchungsgruppe T2 möglicherweise zusätzlich geübter darin war. Dagegen spricht jedoch das ebenfalls hochsignifikante Testergebnis zwischen den unverbundenen Vergleichsgruppen T1 vs. T3. Die Mehrzahl der untersuchten T3-Patientinnen war zum Untersuchungszeitpunkt nicht mehr in engmaschiger therapeutischer Betreuung. Für viele Patientinnen dieser Gruppe war der ZVT sogar gänzlich neu, weil sie erst für die Langzeit-Messung in das Studienkollektiv aufgenommen worden waren. Demnach ist der Einfluss der genannten Effekte auf die ZVT-Ergebnisse zumindest für die Vergleichsgruppe T3 weitgehend auszuschließen.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den ZVT-Ergebnissen und der Geschwindigkeit der MM-Testung sowie den NES-Fehlerpunkten ergab sich nicht.

### **4.1.3.1 Einfluss von Perfektionismus auf ZVT-Ergebnisse**

Die in dieser Studie durchgeführte Regressionsanalyse schloss einen statistischen Einfluss der EDI-Skala „Perfektionismus“ auf die ZVT-Ergebnisse nach Gewichtszunahme aus.

Dem entgegen konnte in der Goldhahn-Studie für die Patientinnen im akuten Untergewicht (T1) ein signifikanter Einfluss der EDI-Skala „Perfektionismus“ auf die Ergebnisse des ZVT festgestellt werden. Patientinnen mit hohen Perfektionismuswerten bearbeiteten den ZVT langsamer.

Bei deutlich verbesserter Bearbeitungsgeschwindigkeit nach Gewichtszunahme lässt sich also der Einfluss von Perfektionismus (trotz etwa gleichbleibender Ausprägung der EDI-Skala) statistisch nicht mehr nachweisen (vgl. 4.1.4.1).

Diese Beobachtung passt zu anderen Studienergebnissen, die für die Assoziation zwischen Perfektionismus und flexiblen Verhaltensweisen im Verlauf der Rehabilitation eine stadienunabhängige Perfektionismusausprägung (Trait) bei gleichzeitiger Verbesserung der kognitiven Flexibilität (State) nachwies und somit im Gegensatz zur gesunden Vergleichsgruppe keine direkte Korrelation zwischen diesen beiden Markern darlegen konnten (Friederich, Walther et al. 2011).

### 4.1.4 EDI-2

Dieser Selbsteinschätzungsfragebogen wurde zur Verlaufsbeurteilung der für die Anorexia nervosa typischen psychopathologischen Merkmale eingesetzt. Als Nebenhypothese wurde die Erwartung formuliert, dass sich die Ausprägung der abgefragten Skalen im Verlauf der Gewichtsrehabilitation vermindert.

Die Gegenüberstellung der jeweiligen EDI-Skalen zum Zeitpunkt T2 ergab für die Patientinnen nach Kurzzeit-Gewichtszunahme keine signifikante Abnahme gegenüber der Ausprägung im akuten Untergewicht (T1). Bei den Skalen „Schlankheitsstreben“ ( $p=0,069$ ) und „Unsicherheit in der Gefühlswahrnehmung“ ( $p=0,067$ ) zeigte sich zum Zeitpunkt T2 eine jeweils geringere Ausprägung im Sinne eines statistischen Trends.

Nach Langzeit-Gewichtsrehabilitation konnten jedoch signifikante Ergebnisse gesichert werden. Es zeigte sich gegenüber der T1-Vergleichsgruppe eine signifikant geringere Ausprägung bei den Skalen „Schlankheitsstreben“, „Minderwertigkeitsgefühl“, „Misstrauen gegenüber anderen“ und „Unsicherheit in der Gefühlswahrnehmung“.

Diese Ergebnisse bestätigen die eingangs formulierte Nebenhypothese nur teilweise. In Anlehnung an frühere Resultate unserer Arbeitsgruppe (Ehrlich, Franke et al. 2008) wurde der signifikante Rückgang bereits nach Kurzzeit-Gewichtszunahme (T2) erwartet. Bei der Interpretation der Resultate der vorliegenden Längsschnittuntersuchung ist die geringe Zeitdifferenz zwischen den beiden Messzeitpunkten T1 – T2 zu beachten. Bei einer durchschnittlichen Zeitdifferenz von 8,37 Monaten erfolgte die Verlaufstestung bei einem Großteil der Patientinnen (40,3%) schon nach weniger als 3 Monaten. Möglicherweise konnte nach so kurzer Zeit noch keine statistisch signifikante Verbesserung abgebildet werden.

Überraschenderweise zeigte sich die Skala „Unzufriedenheit mit der eigenen Figur“ auch nach Langzeitverlauf nicht signifikant verringert. Der durchschnittliche Skalenwert zeigte zwar eine deutliche Differenz (37,9 vs. 32,6 Punkte), blieb jedoch nicht

signifikant. Das kann als Hinweis auf anhaltende Persistenz krankheitstypischer Persönlichkeitsmerkmale in dieser Stichprobe gedeutet werden. Allerdings zeigen laut Perzentilen-Normtabelle zum EDI-2 (Paul and Thiel 2004) auch in der gesunden weiblichen Kontrollgruppe im Durchschnitt etwa 40% eine gleich oder sogar stärker ausgeprägte Unzufriedenheit, so dass diese Unzufriedenheit auch als alters- und geschlechtsspezifisch nicht ungewöhnlich betrachtet werden kann. Fast die Hälfte der gesunden jugendlichen Mädchen zwischen 11 und 17 Jahren gab bei einer Untersuchung des Robert-Koch-Instituts Unzufriedenheit mit dem Körpergewicht an (Hebebrand 2008).

Die Regressionsanalyse zur Erfassung des Einflusses der psychopathologischen Merkmale auf die erhobenen Testergebnisse ergab ausschließlich für die Skala „Perfektionismus“ einen signifikanten Zusammenhang.

### **4.1.4.1 EDI-Skala „Perfektionismus“**

Ein besonderes Interesse galt in dieser Untersuchung der Ausprägung von Perfektionismus, der als Ausdruck einer Symptomüberschneidung zwischen Zwangserkrankungen und Essstörungen angesehen wird (Halmi, Tozzi et al. 2005; Steinglass, Walsh et al. 2006) und dessen in Studien mehrfach belegter Einfluss auf die erhobenen Testergebnisse überprüft werden sollte (Strupp, Weingartner et al. 1986; Pieters, Maas et al. 2004; Friederich, Herzog et al. 2011). Dieser Einfluss wird durch das Ergebnis der Regressionsanalyse auch für die vorliegende Studie bestätigt.

Zudem gilt eine rigide, perfektionistische Persönlichkeitsstruktur als wichtiger prognostischer Faktor für das Outcome der AN, weil sie mit ungünstigem Verlauf bzw. Chronifizierung vergesellschaftet ist (Halmi, Sunday et al. 2000; Steinhausen 2002). Es liegen Ergebnisse vor, die bei hohem Perfektionismus-Score für ein schlechteres Langzeit-Outcome der Erkrankten sprechen (Bizeul, Sadowsky et al. 2001).

Von einigen Autoren wird „Perfektionismus“ sogar, ebenso wie „Minderwertigkeitsgefühl“, als Risikofaktor für eine spätere AN-Erkrankung oder zumindest als begünstigende prämorbid Auffälligkeit angesehen (Bulik, Tozzi et al. 2003; Kaye, Bulik et al. 2004; Herpertz-Dahlmann and Hebebrand 2008).

Obwohl die Korrelationsanalysen für die durchgeführten Verlaufsmessungen einen signifikanten Einfluss von Perfektionismus auf die Testergebnisse aus MM und NES zeigten, verringerte sich der durchschnittliche Punktwert der EDI-Skala „Perfektionismus“ nach Gewichtszunahme nicht signifikant. Die Mittelwerte nahmen nur minimal ab und lagen bei 18,3 (T2) bzw. 19,17 (T3) Punkten. Zum Vergleich lag der Mittelwert der von Goldhahn 2010 erfassten gesunden Kontrollgruppe bei 16,8 Punkten. Das entspricht dem in der Normtabelle des Manuals angegebenen 50. Perzentil für die weibliche Kontrollgruppe. Die in der vorliegenden Studie von den Verlaufspatientinnen erreichten Skalenwerte entsprachen demnach etwa dem 70. Perzentil der Normalstichprobe (Paul and Thiel 2004).

Dies korrespondiert mit der Beobachtung, dass es sich bei „Perfektionismus“ offenbar um ein Persönlichkeitsmerkmal der AN handelt, welches im Hungerzustand von besonderer Bedeutung ist, sich jedoch ebenso wie andere zwanghafte Symptome auch nach anhaltender Gewichtsrehabilitation weiter nachweisen lässt (Bastiani, Rao et al. 1995; Srinivasagam, Kaye et al. 1995; Halmi, Sunday et al. 2000; Herpertz-Dahlmann, Müller et al. 2001; Herpertz-Dahlmann 2009). Der vergleichsweise stärkere Einfluss von Perfektionismus im akuten Untergewicht lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass auch bei gesunden Personen durch einen Hungerzustand Zwangssymptome induziert werden (Keys, Brozek et al. 1950).

### **4.2 Beantwortung der Fragestellung, Schlussfolgerungen**

Um sich der Frage nach Ursache und / oder Konsequenz neurologischer Soft Signs bei Anorexie-Erkrankten zu nähern, wurde in der vorliegenden Arbeit das Ausmaß der Persistenz dieser Auffälligkeiten bei Gewichtsnormalisierung überprüft. Der Haupthypothese entsprechend wurde bei Patientinnen nach Gewichtszunahme eine Abnahme der minimalen neurologischen Auffälligkeiten (NSS) erwartet. Dazu wurde die Frage untersucht, ob die Patientinnen eine ausgewählte komplex-motorische Aufgabe am Schreibtablett bereits nach Kurzzeit-Gewichtsrehabilitation (T2) schneller ausführen, als im Hungerzustand (T1).

Im Ergebnis bestätigte sich diese Erwartung. Bei der Verlaufsmessung führten 17 von 26 Patientinnen die benannte Aufgabe schneller aus; dabei wurde ein Signifikanzwert von  $p = 0,014$  erreicht.

### Statistisch ausgedrückt:

Die Alternativhypothese  $H_A$  bestätigte sich gegenüber der Nullhypothese  $H_0$  mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 1,4 \%$ . Die Annahme, dass sich die Auffälligkeiten nach Gewichtszunahme verringern, ist demnach nur mit einer Wahrscheinlichkeit von  $1,4 \%$  falsch.

Nebenbefundlich kam es auch in anderen MM-Aufgaben zu teils signifikanten Verbesserungen in der Geschwindigkeit sowie im Automationsgrad.

Zusätzlich wurden weitere Tests zur Untersuchung der Nebenhypothesen durchgeführt. Die erwartete signifikante Verbesserung bei der NES-Testung blieb aus. Die Abnahme der NSS konnte hier nicht bestätigt werden.

Weiterhin wurde nach Gewichtsnormalisierung eine Zunahme der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit erwartet. Diese Hypothese konnte bestätigt werden. Der ZVT wurde nach Gewichtsnormalisierung hochsignifikant schneller bearbeitet als im akuten Untergewicht.

Die Annahme, dass sich typische psychopathologische Merkmale, v.a. „Schlankheitsstreben“, „Unzufriedenheit mit der eigenen Figur“ und „Perfektionismus“ mit anhaltender Gewichtsrehabilitation verringern, bestätigte sich nur teilweise. Während die EDI-Skala „Schlankheitsstreben“ (ebenso wie „Minderwertigkeitsgefühle“, „Misstrauen gegenüber anderen“ und „Unsicherheit in der Gefühlswahrnehmung“) nach Langzeitgewichtszunahme einen signifikanten Rückgang zeigte, konnte die Hypothese für „Unzufriedenheit mit der eigenen Figur“ und „Perfektionismus“ nicht bestätigt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen keinen einheitlichen Schluss über die Reversibilität der mit AN assoziierten neurologischen Auffälligkeiten zu.

Die im Mittelpunkt der Arbeit stehende manumotorische Untersuchung zeigte eine signifikante Verbesserung, weshalb die eingeschränkte Geschwindigkeit im akuten Untergewicht als State-Marker gedeutet werden kann. Ob diese Verbesserung tatsächlich auf die Gewichtszunahme oder auf allgemeine körperliche bzw. psychische Rekonvaleszenz zurückzuführen ist, bleibt jedoch unbestätigt, denn es ergab sich statistisch keine signifikante Korrelation zwischen MM-Ergebnissen und Gewichtszunahme.

Die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung (NES) könnten auf stadienunabhängige Einschränkungen hinweisen, die sowohl Ausdruck einer schon vorher

bestehenden Vulnerabilität (Trait) als auch Hinweis auf eine irreversible Schädigung sein könnte. Dem entgegen steigerte sich die beeinträchtigte psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit nach Gewichtszunahme hochsignifikant und kann analog zu anderen Studien als auf die Akutphase des Hungerzustandes begrenzte Einschränkung im Sinne eines State-Markers gedeutet werden (Bühren, Holtkamp et al. 2008).

Die ausbleibende Normalisierung im Bereich psychopathologischer Auffälligkeiten kann als Hinweis gedeutet werden, dass der Gesundungsprozess der hier untersuchten Patientengruppe trotz Gewichtszunahme nicht im erwarteten Maße erfolgte. Für Merkmale aus dem Bereich der Zwang- und Angsterkrankungen sowie der sozialen Phobie ist deren komorbides Auftreten jedoch auch unabhängig vom Stadium der Essstörung bekannt. Die psychopathologischen Auffälligkeiten, die zum Teil schon vor Ausbruch der Essstörung bestehen und auch nach Überwinden der Essstörung weiter nachweisbar sind (Trait), werden als nosologisch eigenständige Erkrankungen gesehen, die jedoch den Verlauf der Essstörung maßgeblich beeinflussen und im Hungerzustand verstärkt zum Ausdruck kommen (Godart, Flament et al. 2000; O'Brien and Vincent 2003; Herpertz-Dahlmann and Hebebrand 2008; Swinbourne, Hunt et al. 2012).

### **4.2.1 Warum sind die Ergebnisse nicht einheitlich?**

Ebenso wie die Genese der AN als multifaktoriell angesehen wird und zahlreiche Faktoren auf Manifestation und Verlauf der Erkrankung einwirken, können auch die beobachteten neurologischen Soft Signs offenbar durch verschiedene Mechanismen verursacht werden. Dadurch lässt sich möglicherweise auch die unterschiedliche Entwicklung im Verlauf der Erkrankung erklären. Dabei verbessern sich die überwiegend durch die Hungersituation ausgelösten NSS (State-Marker), wie es für die komplex-motorische Aufgabe (MM) und die kognitive Flexibilität (ZVT) gezeigt werden konnte. Im Gegensatz dazu können sich durch genetische Faktoren, Komorbiditäten und Persönlichkeitsmerkmale beeinflusste NSS (Trait-Marker), wie es für die Studienergebnisse aus NES und EDI diskutiert werden kann, auch nach Gewichtszunahme nicht entscheidend zurückbilden und bleiben auch im weiteren Verlauf der Erkrankung nachweisbar.

Diese Erklärung passt zu ebenfalls kontroversen Ergebnissen anderer Studien zur Reversibilität neurologischer Auffälligkeiten (Hay and Sachdev 2011) und hirmorphologischer Veränderungen (Oltra Cucarella, Espert Tortajada et al. 2011) - vgl. auch 1.2.5. dieser Arbeit.

### **4.2.2 Passen die Ergebnisse zu bildmorphologischen Studien?**

Die Verbesserung der Verlaufspatientinnen bei der graphomotorischen Testung und der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit korrespondiert mit aktuellen Studien-Ergebnissen zu bildgebenden Verfahren, bei denen hirmorphologische und funktionelle Veränderungen in verschiedenen Stadien der Anorexie untersucht wurden. Nach Gewichtsnormalisierung konnte eine rasche Regeneration der betroffenen grauen Substanz nachgewiesen werden (Mainz, Schulte-Rüther et al. 2012). Dabei fanden Friederich und Kollegen eine vollständige Regeneration im Bereich des anterioren cingulären Kortex (ACC) und des supplementär motorischen Areals des Motorkortex (SMA) und deuteten die Veränderungen in diesen Bereichen als State-Marker (Friederich, Walther et al. 2011).

Die ausbleibende Verbesserung im NES könnte eine Erklärung in den weiteren Beobachtungen derselben Studie finden, in der sich subkortikalen Veränderungen (mit den motorischen Zentren Basalganglien und Kleinhirn) als unverändert zeigten und demzufolge als Trait-Marker angesehen wurden. Möglicherweise besteht ein funktioneller Zusammenhang zwischen den in der NES abgeforderten (komplex-) motorischen Leistungen und den als unverändert bezeichneten Hirnarealen.

Bei der Interpretation der Befunde bezüglich Ausprägung und Reversibilität von morphologischen und funktionellen Veränderungen im Gehirn ist die Unterscheidung zwischen Ursache und Resultat letztlich oft nicht eindeutig.

So kann sich z.B. reduzierte graue Masse ebenfalls durch kompensatorisch erhöhte Aktivität in diesem Bereich bemerkbar machen. Zudem ist das Gehirn plastisch und reagiert flexibel auf spezifische Stimulation. Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Teilnahme an einer Körperschema-Therapie die Regeneration der grauen Masse in der EBA (Extrastriate Body Area) positiv beeinflusst. Negative Emotionen, wie z.B. Furcht könnten im Umkehrschluss durch vermeidendes Verhalten im betroffenen Bereich den Verlust der grauen Masse begünstigen (Suchan, Busch et al. 2009).



### 4.2.3 Warum sind Untersuchungen dieser Art wichtig?

Die Anorexia nervosa ist trotz anhaltender Forschung und früher Intervention noch immer mit einer hohen Tendenz zur Chronifizierung und einer beachtlichen Mortalitätsrate behaftet.

Man weiß, dass neurobiologische Faktoren an der Krankheitsentstehung beteiligt sind und das Erkrankungsbild aufrechterhalten. Dabei beeinflussen sich neurobiologische, pathophysiologische und krankheitstypische psychischen Faktoren gegenseitig.

Noch immer sind wichtige Mechanismen und Interaktionen ungeklärt.

Untersuchungen dieser Art sind erforderlich, um tieferes Verständnis für das Zusammenspiel von Vulnerabilitätsmarkern, Risikostrukturen und Umwelteinflüssen zu erlangen.

Dies ermöglicht:

- Risiken frühzeitig zu erkennen
- Rechtzeitige, ggf. bereits prophylaktische Intervention
- Gezielte Therapieplanung
- Sicherheit bei der Beurteilung des Therapieverlaufs (z.B. Einschätzung der Patienten-Compliance)
- Zuverlässigere Prognose
- Förderung der mentalen Gesundheit der Betroffenen bereits im Hinblick auf das Erwachsenenalter

Die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse bestätigen wichtige evidenzbasierte Therapierempfehlungen zur AN, die multimodal ausgelegt sind, auf interdisziplinären Interventionen beruhen und in deren Mittelpunkt die Ernährungsnormalisierung, individuelle Psychotherapie sowie Motivations- und Verhaltenstraining unter Einbeziehung der Eltern stehen (Wunderer and Schnebel 2008; Herpertz-Dahlmann and Salbach-Andrae 2009). So wird durch die beschriebenen Ergebnisse u.a. das Erfordernis zu therapeutischer Berücksichtigung der persönlichen Rigidität und kognitiven Inflexibilität bei AN-Patientinnen bestätigt, wofür sich als geeignetes Therapieverfahren z.B. die Cognitive Remediation Therapie (CRT) anbietet (Tchanturia, Davies et al. 2008; Bühren, Mainz et al. 2012).

### 4.3 Limitationen

Die verhältnismäßig kleine Stichprobengröße für die Verlaufsmessungen begrenzt die statistische Aussagekraft der Studienergebnisse. Beispielsweise werden bei kleiner Fallzahl nur sehr starke Zusammenhänge in der Korrelationsanalyse deutlich und trotz errechneter mittlerer Korrelation wird das Signifikanzniveau nicht erreicht.

Die im Verlauf abnehmende Teilnehmerzahl ist v.a. auf nicht erfüllte Einschlusskriterien (Nichterreichen des erforderlichen Gewichtes, bzw. Verweigerung der Gewichtskontrolle) oder auf inzwischen vorliegende Ausschlusskriterien (bulimische Symptome, Medikamente) bei den Teilnehmerinnen zurückzuführen. Einige (ehemalige) Patientinnen verweigerten zudem die weitere Teilnahme. Als Gründe wurden v.a. Belastung durch die Therapiearbeit (T2) und Ablehnung einer erneuten Konfrontation mit der Erkrankung (T3) angegeben.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist diesbezüglich auch zu bedenken, dass durch die Ausschlusskriterien zum einen und die Verweigerung einiger Versuchspersonen zum anderen evtl. gerade die Patientinnen mit besonders ausgeprägtem Krankheitsverlauf nicht in Studie eingeschlossen werden konnten (Selektionsbias, Attrition Bias).

Nicht kalkulierbar bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Zeitpunkten T1 und T2 sind die bereits erwähnten Einflussfaktoren durch stationären Aufenthalt und Therapiemaßnahmen.(stationär vs. ambulant) Unzureichend erfassbar ist in dem Zusammenhang auch die tatsächliche Motivation der Patientinnen an einer ernsthaften Teilnahme. Es ist nicht auszuschließen, dass Testergebnisse beispielsweise durch fehlende Anstrengungsbereitschaft beeinflusst worden sind. Im Verlauf der Krankheit konnten bei vielen Patientinnen zudem wechselnde Stimmungen beobachtet werden, die u.a. zwischen ängstlicher Resignation und ablehnender Verweigerung variierten.

Die Tageszeit als möglicher Einflussfaktor auf das jeweilige Leistungsniveau blieb in der gesamten Untersuchung unberücksichtigt, könnte jedoch gerade bei den untersuchten minimalen neurologischen Abweichungen von Interesse sein.

## Diskussion

Die Erhebung der motorischen Präferenzen des Alltags ist in der durchgeführten Weise im Ergebnis nicht immer eindeutig. Trotz mehrfacher Erklärungen zeigten sich die Befragten unsicher in der Beantwortung der Fragen oder konnten sich an den Zeitraum vor stationärer Aufnahme nicht gut erinnern. Außerdem hätte dieser Teil der Befragung bei den Verlaufsuntersuchungen jeweils wiederholt werden müssen, da eine Änderung dieses Einflussfaktors, besonders bei langem Zeitintervall, durchaus möglich ist.

Trotz grundsätzlich hoher Testgüte (Objektivität, Reliabilität) des ausgewählten computerisierten manumotorischen Verfahrens werden dabei jedoch komplexe psychomotorische Abläufe und Interaktionen aufgrund weniger Handbewegungsaufgaben beurteilt und somit auf einen möglicherweise nicht immer repräsentativen Teil der Motorik reduziert.

Weitere Methodenkritik betrifft den Test zur Erfassung psychomotorischer Defizite (ZVT). Bei diesem Testverfahren wurde nur die Dauer zur Versuchsausführung ausgewertet. Fehler bei der Durchführung (z.B. Stift absetzen oder falsche Zahlenfolgen) wurden zwar notiert, blieben bei der Auswertung jedoch unberücksichtigt.

Die NES ist grundsätzlich ein vom Untersucher abhängiges Verfahren und birgt die Gefahr eines systematischen Fehlers durch subjektive Einflüsse. Die Beurteilung der Testleistung lässt dem Untersucher einen gewissen Ermessensspielraum und da eine Untersucher-Verblindung für diesen Test nicht möglich ist, könnte die Interaktion mit dem Probanden auf die Fehlerbewertung Einfluss nehmen (Detektionsbias).

Hinzu kommt, dass bei dieser Studie der Testleiterin bekannt war, um welchen Messzeitpunkt es sich handelt. Ein Versuchsleiterartefakt (sog. „Rosenthal-Effekt“) im Sinne einer auf die Versuchsperson projizierten Erwartung ist ebenfalls nicht auszuschließen.

Schlussendlich fehlt zur besseren Beurteilung aller Studienergebnisse der Vergleich mit einer entsprechenden gesunden Kontrollgruppe. Dadurch könnten u.a. auch die nicht auszuschließenden Übungseffekte verlässlicher beurteilt werden.

#### **4.4 Ausblick**

Um die komplexen Zusammenhänge und Wechselwirkungen zwischen neurologischen und neuropsychologischen Voraussetzungen und Veränderungen im Verlauf einer anorektischen Essstörung noch besser verstehen und die Interventionsmöglichkeiten dem Krankheitsverlauf anpassen zu können, sind weitere longitudinale Studien mit einer größeren Teilnehmerzahl und damit größerer statistischer Power erforderlich.

- In die Untersuchungen sollten Persönlichkeitsmerkmale, Therapieverläufe und Motivationstests mit einbezogen werden.
- Als wichtige Voraussetzung für die Interpretation der Ergebnisse wird der jeweilige Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe angesehen.
- Schlussendlich könnte die Integration von Befunden aus bildgebenden Verfahren einen sinnvollen Beitrag zur Beurteilung der Studienergebnisse leisten.

## 5 Zusammenfassung

### Einleitung

Anorexia nervosa (AN) ist eine bedeutsame multifaktoriell bedingte Essstörung, die mit zahlreichen somatischen Komplikationen vergesellschaftet ist und eine Tendenz zur Chronifizierung sowie eine deutlich erhöhte Sterberate aufweist. Patientinnen mit AN zeigen hirmorphologische, neuropsychologische und funktionelle Veränderungen, deren Interaktionen bei der Entstehung und im Verlauf der Erkrankung bislang nicht hinreichend verstanden sind. Erste Untersuchungen bestätigen für den akuten Hungerzustand ein vermehrtes Auftreten minimaler neurologischer Auffälligkeiten (sog. Neurological Soft Signs / NSS) und eine beeinträchtigte psychomotorische Leistungsgeschwindigkeit im Sinne einer kognitiven Inflexibilität. Für die Therapieplanung und Prognose der AN ist von Interesse, ob es sich bei den beobachteten Veränderungen um bereits vor Ausbruch der Erkrankung bestehende Abweichungen bzw. Vulnerabilitätsmarker (Trait-Marker) handelt oder ob die Veränderungen ein Resultat des erkrankungsbedingten Hungerzustandes sind (State-Marker).

### Fragestellung

Dazu befasst sich die vorliegende Arbeit mit der Frage, ob und in welchem Ausmaß sich die im akuten Untergewicht beobachteten NSS und die kognitiven Beeinträchtigungen im Laufe des Genesungsprozesses normalisieren. Erwartet wurden eine Abnahme der NSS nach Gewichtszunahme und der Rückgang krankheitstypischer psychopathologischer Merkmale.

### Methoden

Es wurden Patientinnen mit der Diagnose einer Anorexia nervosa (n=70) an drei verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung untersucht: akutes Untergewicht (T1, n=52), nach Kurzzeit-Gewichtszunahme um mind. 10% (T2, n=26) und nach Langzeit-Gewichtsnormalisierung (T3, n=18). Die Ergebnisse der Patientinnen zu den Untersuchungszeitpunkten T1 – T2 wurden als verbundene Stichprobe in Form einer Längsschnittuntersuchung betrachtet. Die Gegenüberstellung der beiden nichtidentischen Versuchsgruppen zu den Messzeitpunkten T1 vs. T3 erfolgte im Querschnittsdesign. Zu jedem Untersuchungs-Zeitpunkt wurde bei jeder Teilnehmerin die Diagnose bestätigt (SIAB-EX), die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und wichtige Merkmale der für Essstörungen spezifischen Psychopathologie festgestellt

## Zusammenfassung

(EDI-2). Zur Vergleichbarkeit wurden mögliche Einflussvariablen (Alter, Bildungsstand etc.) ermittelt und berücksichtigt. Die neurologischen Soft Signs wurden mit einer standardisierten graphomotorischen Untersuchung am Schreibtablett und mit der NES untersucht. Die psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit wurde mithilfe des ZVT ermittelt. Mit allen Untersuchungsergebnissen wurden statistische Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen durchgeführt.

### **Ergebnisse**

Nach Gewichtszunahme zeigten die Patientinnen bei der manumotorischen Testung (MM) bei mehreren Aufgaben eine signifikante Zunahme der Bearbeitungsgeschwindigkeit gegenüber den Messungen im akuten Untergewicht. Die zum Zeitpunkt T1 beeinträchtigte psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit (ZVT) verbesserte sich in beiden Untersuchungsarmen nach Überwinden des akuten Hungerzustandes hochsignifikant. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Testergebnissen und der Gewichtszunahme konnte jedoch statistisch nicht gesichert werden. Die neurologische Testung mit der NES zeigte keine signifikanten Verbesserungen. Auch die Ausprägung der psychopathologischen Merkmale nahm nicht im erwarteten Maße ab. Dabei zeigte sich für den Zeitpunkt T1 ein signifikanter Zusammenhang zwischen der durch Gewichtszunahme weitgehend unbeeinflussten EDI-Skala „Perfektionismus“ und den Testleistungen (MM, NES).

### **Schlussfolgerung und Ausblick**

Die vorliegenden Studienergebnisse zeigen für die MM und im ZVT eine Abnahme der NSS nach Gewichtszunahme, welche dementsprechend als hungerbedingte State-Marker gedeutet werden können. Die ausbleibende Verbesserung in der NES kann auf krankheitsspezifische NSS hinweisen (Trait-Marker), aber auch als Zeichen für eine irreversible Schädigung verstanden werden. Der Perfektionismus wurde literaturkonform als Persönlichkeits- (Trait-) Merkmal bei Patientinnen mit AN bestätigt, dem im Hungerzustand eine besondere Bedeutung zukommt. Zum besseren Verständnis des komplexen Zusammenspiels der beteiligten Faktoren zur Krankheitsentstehung und Aufrechterhaltung sind weitere longitudinale Studien mit größerer Teilnehmerzahl, entsprechenden gesunden Vergleichsgruppen und bildmorphologischer Kontrolle sinnvoll. Auf deren Grundlage können der Krankheitsdynamik angepasste Therapiekonzepte entwickelt, optimiert und die Prognose dieser folgenreichen Essstörung weiter verbessert werden.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

AN	Anorexia nervosa
AN-R	Restriktive Anorexia nervosa
AN-BP	Binge-Purge Anorexia nervosa
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftl. Medizinischen Fachgesellschaften
BED	Binge Eating Disorder
BMI	Body Mass Index
BN	Bulimia nervosa
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone
CT	Computertomographie
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4.Aufl., Textrevision
DS_MI	mittlere Segmentlänge
EBA	Extrastriate Body Area
EDI	Eating Disorder Inventory
EEG	Elektroenzephalogramm
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging
FREQ	Frequenz
ICD-10	International Classification of Diseases
MM	Manumotorik
MRSI	Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging
MW±SD	Mittelwert ± Standardabweichung
NES	Neurological Evaluation Scale
NIV	Number of Velocity Inversions (Anzahl der Geschwindigkeitswechsel)
NSS	Neurological Soft Signs
PET	Positronenemissionstomographie
SDS	Standard Deviation Score
SIAB-EX	Strukturiertes Inventar für Anorektische und Bulimische Essstörungen
SPECT	Single-photon Emission Computed Tomography
SSRI	Selektive Serotonin Reuptake Inhibitor
VBM	Voxel-Based Morphometrie
WST	Wortschatztest
ZVT	Zahlenverbindungstest

## 7 Abbildungsverzeichnis

- Abb.1:** Häufigkeit von Hinweisen auf Ess-Störungen bei Mädchen, 11 – 17 J. Deutschland 2003 – 2006, Quelle: Robert-Koch-Institut, Statista 2012, <http://de.statista.com/> Zugriff am 25.01.2012
- Abb.2:** Todesfälle aufgrund von Ess-Störungen, Deutschland 1998 – 2010  
Quelle: Statistisches Bundesamt  
Statista 2012, <http://de.statista.com/> Zugriff am 07.02.2012
- Abb.3:** Aktivierung der EBA (extrastriate body area):  
Scans gesunder Kontrollen (blau), AN-Patientinnen (grün),  
reduzierte graue Masse bei AN-Gruppe (weiß),  
überlappender Bereich der drei Gruppen (hellblau)  
(Suchan, Busch et al. 2009) Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier
- Abb.4:** Übersicht über die Anzahl der untersuchten Studienteilnehmerinnen  
zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt
- Abb.5:** Versuchsaufbau zur Manumotorik-Untersuchung  
<http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Psychiatrie-und-Psychotherapie/de/forschung/klneuroeegekg/schwerpunkte/index.html>  
Zugriff am 26.06.2012
- Abb.6:** Zeitdifferenz zwischen den Untersuchungszeitpunkten T1-T2 in Monaten
- Abb.7:** Veränderung der manumotorischen Geschwindigkeit bei komplex-  
motorischer Aufgabe nach Kurzzeit-Gewichtszunahme (T2),  
grafische Darstellung als Boxplot-Diagramm
- Abb.8:** Geschwindigkeitszunahme bei Bearbeitung des ZVT nach  
Kurzzeit-Gewichtszunahme (T2),  
grafische Darstellung als Boxplot-Diagramm
- Abb.9:** Verlauf der Bearbeitungszeiten der ZVT-Aufgaben A-D,  
vor und nach Kurzzeit-Gewichtszunahme (T1 –T2) im Vergleich



**Korrelationsanalysen als Punkt-Streudiagramme mit Regressionsgeraden**

- Abb.10a:** Gewichtszunahme, d.h. Differenz des Standard-BMI T1-T2 [diff\_BMI\_SDS], und Differenz der MM-Frequenz [Hz] T1-T2
- Abb.10b:** Gewichtszunahme [diff\_BMI\_SDS] und Differenz d. NES-Fehlerpunkte T1-T2
- Abb.10c:** Gewichtszunahme [diff\_BMI\_SDS] und Differenz der ZVT-Dauer [s], T1-T2
- Abb.11a:** MM-Frequenz [Hz] und ZVT-Dauer [s] zum Zeitpunkt T2
- Abb.11b:** NES-Fehlerpunktzahl und ZVT-Dauer [s] zum Zeitpunkt T2
- Abb.12a:** EDI-Skala „Perfektionismus“ T2 und Differenz der MM-Frequenz [Hz] T2
- Abb.12b:** EDI-Skala „Perfektionismus“ T2 und NES-Fehlerpunkte T2
- Abb.13a:** EDI-Skala „Perfektionismus“ T1 und ZVT-Dauer [s] T1
- Abb.13b:** EDI-Skala „Perfektionismus“ T2 und ZVT-Dauer [s] T2

## 8 Literaturverzeichnis

- American-Psychiatric-Association (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR: 4th Edition, American Psychiatric Publishing, Arlington.
- Arcelus, J., A. J. Mitchell, et al. (2011). "Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies." Arch Gen Psychiatry **68**(7): 724-31.
- AWMF-online. (12/2011). "S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Essstörungen." Retrieved 31.01.2012, from [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/051-026k\\_S3\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Esst%C3%B6rungen\\_2011-12\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-026k_S3_Diagnostik_Therapie_Esst%C3%B6rungen_2011-12_01.pdf).
- Bastiani, A. M., R. Rao, et al. (1995). "Perfectionism in anorexia nervosa." Int J Eat Disord **17**(2): 147-52.
- Berlucchi, G. and S. Aglioti (2010). "The body in the brain revisited." Experimental Brain Research **200**(1): 25-35.
- Bersani, G., A. Quartini, et al. (2011). "Neurological Soft Signs and Corpus Callosum morphology in schizophrenia." Neuroscience Letters **499**(3): 170-174.
- Bhanji, S. (1985). "Richard morton's account of "nervous consumption"." International Journal of Eating Disorders **Volume 4**(Issue 4): p 589-595.
- Bizeul, C., N. Sadowsky, et al. (2001). "The prognostic value of initial EDI scores in anorexia nervosa patients: a prospective follow-up study of 5-10 years." European Psychiatry **16**(4): 232-238.
- Blasel, S., U. Pilatus, et al. (2012). "Metabolic gray matter changes of adolescents with anorexia nervosa in combined MR proton and phosphorus spectroscopy." Neuroradiology.
- Bortner, M., M. E. Hertzog, et al. (1972). "Neurological signs and intelligence in brain-damaged children." The Journal of Special Education **6**(4): 325-333.
- Breslau, N., H. D. Chilcoat, et al. (2000). "Neurologic soft signs and low birthweight: their association and neuropsychiatric implications." Biological Psychiatry **47**(1): 71-79.
- Buchanan, R. W. and D. W. Heinrichs (1989). "The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia." Psychiatry Res **27**(3): 335-50.
- Bühren, K., K. Holtkamp, et al. (2008). "[Neuropsychological performance in anorexia and bulimia nervosa]." Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother **36**(6): 377-86; quiz 387-8.
- Bühren, K., V. Mainz, et al. (2012). "Cognitive flexibility in juvenile anorexia nervosa patients before and after weight recovery." J Neural Transm.
- Bulik, C. M., F. Tozzi, et al. (2003). "The relation between eating disorders and components of perfectionism." Am J Psychiatry **160**(2): 366-8.
- Case, L., R. Wilson, et al. (2012). "Diminished size-weight illusion in anorexia nervosa: evidence for visuo-proprioceptive integration deficit." Experimental Brain Research **217**(1): 79-87.
- Castro-Fornieles, J., N. Bargallo, et al. (2009). "A cross-sectional and follow-up voxel-based morphometric MRI study in adolescent anorexia nervosa." J Psychiatr Res **43**(3): 331-40.
- Chan, R. C., Y. Wang, et al. (2009). "Neurological soft signs and their relationships to neurocognitive functions: a re-visit with the structural equation modeling design." PLoS One **4**(12): e8469.

- Chan, R. C., T. Xu, et al. (2010). "Neurological soft signs in non-psychotic first-degree relatives of patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis." Neurosci Biobehav Rev **34**(6): 889-96.
- Chen, E. Y., J. Shapleske, et al. (1995). "The Cambridge Neurological Inventory: a clinical instrument for assessment of soft neurological signs in psychiatric patients." Psychiatry Res **56**(2): 183-204.
- Chui, H. T., B. K. Christensen, et al. (2008). "Cognitive Function and Brain Structure in Females With a History of Adolescent-Onset Anorexia Nervosa." Pediatrics **122**(2): e426-e437.
- Cole, T. J. (1990). "The LMS method for constructing normalized growth standards." European journal of clinical nutrition **44**(1): 45-60.
- Conrad, A. L., J. Canady, et al. (2008). "Incidence of neurological soft signs in children with isolated cleft of the lip or palate." Percept Mot Skills **106**(1): 197-206.
- Dazzan, P., K. D. Morgan, et al. (2006). "The structural brain correlates of neurological soft signs in healthy individuals." Cereb Cortex **16**(8): 1225-31.
- Dazzan, P., K. D. Morgan, et al. (2003). "The structural brain correlates of neurological soft signs in AESOP first-episode psychoses study." Brain **127**(Pt 1): 143-53.
- Dervaux, A., M. C. Bourdel, et al. (2010). "Neurological soft signs in non-psychotic patients with cannabis dependence." Addict Biol.
- Di Michele, V., F. Bolino, et al. (1991). "Neurological soft signs as predictors of central nervous system involvement in HIV-1 infection." Funct Neurol **6**(1): 43-8.
- Duchesne, M., P. Mattos, et al. (2004). "[Neuropsychology of eating disorders: a systematic review of the literature]." Rev Bras Psiquiatr **26**(2): 107-17.
- Eddy, K. T., P. K. Keel, et al. (2002). "Longitudinal comparison of anorexia nervosa subtypes."
- Ehrlich, S., L. Franke, et al. (2008). "Platelet Monoamine Oxidase Activity in Underweight and Weight-Recovered Females with Anorexia Nervosa." Pharmacopsychiatry **41**: 226-231.
- Eichhorn, T. E., T. Gasser, et al. (1996). "Computational analysis of open loop handwriting movements in Parkinson's disease: a rapid method to detect dopamimetic effects." Mov Disord **11**(3): 289-97.
- Erasmus, L.-P., S. Sarno, et al. (2001). "Measurement of ataxic symptoms with a graphic tablet: standard values in controls and validity in Multiple Sclerosis patients." Journal of Neuroscience Methods **108**(1): 25-37.
- Fairburn, C. G. and P. J. Harrison (2003). "Eating disorders." Lancet **361**(9355): 407-16.
- Fellick, J. M., A. P. J. Thomson, et al. (2001). "Neurological soft signs in mainstream pupils." Archives of Disease in Childhood **85**(5): 371-374.
- Fichter, M. and N. Quadflieg (2001). "The structured interview for anorexic and bulimic disorders for DSM-IV and ICD-10 (SIAB-EX): reliability and validity." European Psychiatry **16**(1): 38-48.
- Fichter, M. M., S. Herpertz, et al. (1998). "Structured interview for anorexic and bulimic disorders for DSM-IV and ICD-10: Updated (third) revision." International Journal of Eating Disorders **24**(3): 227-249.
- Frank, G. K., U. F. Bailer, et al. (2004). "Neuroimaging studies in eating disorders." CNS Spectr **9**(7): 539-48.
- Frank, G. K., U. F. Bailer, et al. (2005). "Increased dopamine D2/D3 receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [11c]raclopride." Biol Psychiatry **58**(11): 908-12.
- Frank, G. K., U. F. Bailer, et al. (2007). "Regional cerebral blood flow after recovery from anorexia or bulimia nervosa." Int J Eat Disord **40**(6): 488-92.

- Friederich, H.-C., W. Herzog, et al. (2011). Cognitive-Behavioral Flexibility in Anorexia Nervosa Behavioral Neurobiology of Eating Disorders, Springer Berlin Heidelberg. **6**: 111-123.
- Friederich, H.-C., S. Walther, et al. (2011). "Grey matter abnormalities within cortico- limbic-striatal circuits in acute and weight-restored anorexia nervosa patients." NeuroImage **59**(2): 1106-1113.
- Galimberti, E., R. M. Martoni, et al. (2011). "Motor inhibition and cognitive flexibility in eating disorder subtypes." Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry **36**(2): 307-312.
- Galler, J. R., F. Ramsey, et al. (1984). "The influence of early malnutrition on subsequent behavioral development. IV. Soft neurologic signs." Pediatr Res **18**(9): 826-32.
- Garner, D. M. (1991). Eating Disorder Inventory-2. Professional Manual, Psychological Assessment Resources (Odessa, Fla. P.O. Box 998, Odessa 33556)
- Garner, D. M., M. P. Olmstead, et al. (1983). "Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia." International Journal of Eating Disorders **2**(2): 15-34.
- Gillberg, C., M. Råstam, et al. (1994). "Anorexia nervosa: Physical Health And Neurodevelopment At 16 And 21 Years " Developmental Medicine & Child Neurology **36**(7): 567-575.
- Godart, N. T., M. F. Flament, et al. (2000). "Anxiety disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa: co-morbidity and chronology of appearance." European Psychiatry **15**(1): 38-45.
- Gold, P. W., H. Gwirtsman, et al. (1986). "Abnormal Hypothalamic - Pituitary - Adrenal Function in Anorexia Nervosa." New England Journal of Medicine **314**(21): 1335-1342.
- Golden, N. H., M. Ashtari, et al. (1996). "Reversibility of cerebral ventricular enlargement in anorexia nervosa, demonstrated by quantitative magnetic resonance imaging." J Pediatr **128**(2): 296-301.
- Goldhahn, K. (2010). "Neurological Soft Signs bei Patientinnen mit Anorexia nervosa." from [http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS\\_derivate\\_000000006730/dissertation\\_goldhahn.pdf?hosts=local](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000006730/dissertation_goldhahn.pdf?hosts=local).
- Grunwald, M., C. Ettrich, et al. (2002). "Angle paradigm: A new method to measure right parietal dysfunctions in anorexia nervosa." Archives of Clinical Neuropsychology **17**(5): 485-496.
- Gurvits, T. V., N. B. Lasko, et al. (1993). "Neurological status of Vietnam veterans with chronic posttraumatic stress disorder." The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences **5**(2): 183-188.
- Halmi, K., S. Sunday, et al. (2000). "Perfectionism in Anorexia Nervosa: Variation by Clinical Subtype, Obsessionality and Pathological Eating Behaviour." Am J Psychiatry **2000** **157**: p 1799-1805.
- Halmi, K. A., S. R. Sunday, et al. (2000). "Perfectionism in anorexia nervosa: variation by clinical subtype, obsessionality, and pathological eating behavior." Am J Psychiatry **157**(11): 1799-805.
- Halmi, K. A., F. Tozzi, et al. (2005). "The relation among perfectionism, obsessive-compulsive personality disorder and obsessive-compulsive disorder in individuals with eating disorders." International Journal of Eating Disorders **38**(4): 371-374.
- Hasan, T. F. and H. Hasan (2011). "Anorexia nervosa: a unified neurological perspective." Int J Med Sci **8**(8): 679-703.

- Hatch, A., S. Madden, et al. (2010). "Emotion brain alterations in anorexia nervosa: a candidate biological marker and implications for treatment." J Psychiatry Neurosci **35**(4): 267-74.
- Hatch, A., S. Madden, et al. (2011). "EEG in adolescent anorexia nervosa: impact of refeeding and weight gain." Int J Eat Disord **44**(1): 65-75.
- Hay, P. J. and P. Sachdev (2011). "Brain dysfunction in anorexia nervosa: cause or consequence of under-nutrition?" Curr Opin Psychiatry **24**(3): 251-6.
- Hebebrand, J. (2008). "The paradoxes of body weight." Dtsch Arztebl Int **105**(23): 404-5.
- Hebebrand, J. and C. M. Bulik (2011). "Critical appraisal of the provisional DSM-5 criteria for anorexia nervosa and an alternative proposal." Int J Eat Disord **44**(8): 665-78.
- Hebebrand, J., R. Casper, et al. (2004). "The need to revise the diagnostic criteria for anorexia nervosa." Journal of Neural Transmission **111**(7): 827-840.
- Heinrichs, D. W. and R. W. Buchanan (1988). "Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia." Am J Psychiatry **145**(1): 11-8.
- Hemmelmann, C., S. Brose, et al. (2010). "Perzentilen des Body-Mass-Index auch für 18- bis 80-Jährige? Daten der Nationalen Verzehrsstudie II." Dtsch Med Wochenschr 2010; **135**: 848-852.
- Hentschel, F., M. Schmidbauer, et al. (1995). "[Reversible changes in brain volume in anorexia nervosa]." Z Kinder Jugendpsychiatr **23**(2): 104-12.
- Herpertz-Dahlmann, B. (2009). "Adolescent Eating Disorders: Definitions, Symptomatology, Epidemiology and Comorbidity." Child and adolescent psychiatric clinics of North America **18**(1): 31-47.
- Herpertz-Dahlmann, B. and J. Hebebrand (2008). Entwicklungspsychiatrie- Biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen: Ess-Störungen, Schattauer, 2.Aufl., pp 835-864.
- Herpertz-Dahlmann, B., J. Hebebrand, et al. (2012). Essstörungen und Adipositas Handbuch der Psychopharmakotherapie, Springer Berlin Heidelberg: 1059-1066.
- Herpertz-Dahlmann, B., B. Müller, et al. (2001). "Prospective 10-year Follow-up in Adolescent Anorexia Nervosa—Course, Outcome, Psychiatric Comorbidity, and Psychosocial Adaptation." Journal of Child Psychology and Psychiatry **42**(5): 603-612.
- Herpertz-Dahlmann, B. and H. Salbach-Andrae (2009). "Overview of Treatment Modalities in Adolescent Anorexia Nervosa." Child and adolescent psychiatric clinics of North America **18**(1): 131-145.
- Hertzig, M. E. (1981). "Neurological 'Soft' Signs in Low-birthweight children." Developmental Medicine & Child Neurology **23**: 778-791.
- Heuser, M., P. A. Thomann, et al. (2011). "Neurological signs and morphological cerebral changes in schizophrenia: An analysis of NSS subscales in patients with first episode psychosis." Psychiatry Res **192**(2): 69-76.
- Hirjak, D., R. C. Wolf, et al. (2012). "Neurological soft signs and subcortical brain morphology in recent onset schizophrenia." J Psychiatr Res.
- Hoek, H. W. (2006). "Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders." Current Opinion in Psychiatry **19**(4): 389-394.
- Hölling, H. and R. Schlack (2007). "Essstörungen im Kindes- und Jugendalter." Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz **50**(5): 794-799.

- Jahn, T. (1999). Diskrete motorische Störungen bei Schizophrenie, Beltz/Psychologie Verlags Union:Weinheim.
- Jahn, T., R. Cohen, et al. (2006). "The Brief Motor Scale (BMS) for the assessment of motor soft signs in schizophrenic psychoses and other psychiatric disorders." Psychiatry Res **142**(2-3): 177-89.
- Jahn, T., R. Cohen, et al. (1995). "Untersuchung der fein- und grobmotorischen Dysdiadochokinese schizophrener Patienten:Methodenentwicklung und erste Ergebnisse einer compuergestützten Mikroanalyse " Zeitschrift für klinische Psychologie **24**(4): 300-315.
- Jauregui-Lobera, I. (2012). "Electroencephalography in eating disorders." Neuropsychiatr Dis Treat **8**: 1-11.
- Jones, V. and M. Prior (1985). "Motor imitation abilities and neurological signs in autistic children." Journal of Autism and Developmental Disorders **15**(1): 37-46.
- Joos, A., S. Kloppel, et al. (2010). "Voxel-based morphometry in eating disorders: correlation of psychopathology with grey matter volume." Psychiatry Res **182**(2): 146-51.
- Juckel, G., R. Mergl, et al. (2005). "[Kinematic movement analyses and their application in psychiatry]." Psychiatr Prax **32 Suppl 1**: S31-7.
- Katzman, D. K. (2005). "Medical complications in adolescents with anorexia nervosa: a review of the literature." Int J Eat Disord **37 Suppl**: S52-9; discussion S87-9.
- Katzman, D. K., B. Christensen, et al. (2001). "Starving the brain: structural abnormalities and cognitive impairment in adolescents with anorexia nervosa." Semin Clin Neuropsychiatry **6**(2): 146-52.
- Katzman, D. K., E. K. Lambe, et al. (1996). "Cerebral gray matter and white matter volume deficits in adolescent girls with anorexia nervosa." The Journal of pediatrics **129**(6): 794-803.
- Katzman, D. K., R. B. Zipursky, et al. (1997). "A Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study of Brain Changes in Adolescents With Anorexia Nervosa." Arch Pediatr Adolesc Med **151**(8): 793-797.
- Kaye, W. (2008). "Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa." Physiol Behav **94**(1): 121-35.
- Kaye, W., C. M. Bulik, et al. (2004). "Comorbidity of Anxiety Disorders With Anorexia and Bilimia Nervosa." Am J Psychiatry **161**: p 2215-2221.
- Keel, P. K. and T. A. Brown (2010). "Update on course and outcome in eating disorders." Int J Eat Disord **43**(3): 195-204.
- Keenan, E., C. O'Donnell, et al. (1997). "Severity of alcohol dependence and its relationship to neurological soft signs, neuropsychological impairment and family history." Acta Psychiatrica Scandinavica **95**(4): 272-276.
- Kerem, N. C. and D. K. Katzman (2003). "Brain structure and function in adolescents with anorexia nervosa." Adolesc Med **14**(1): 109-18.
- Keys, A., J. Brozek, et al. (1950). *The Biologie of Human Starvation Vols. I-II.* Minneapolis, MN, University of Minnesota Press.
- Kingston, K., G. Sz mukler, et al. (1996). "Neuropsychological and structural brain changes in anorexia nervosa before and after refeeding." Psychol Med **26**(1): 15-28.
- Kojima, S., N. Nagai, et al. (2005). "Comparison of regional cerebral blood flow in patients with anorexia nervosa before and after weight gain." Psychiatry Res **140**(3): 251-8.

- Komatsu, H., S. Nagamitsu, et al. (2010). "Regional cerebral blood flow changes in early-onset anorexia nervosa before and after weight gain." Brain and Development **32**(8): 625-630.
- Kong, L., S. Bachmann, et al. (2011). "Neurological soft signs and gray matter changes: a longitudinal analysis in first-episode schizophrenia." Schizophr Res **134**(1): 27-32.
- Kornreich, L., A. Shapira, et al. (1991). "CT and MR evaluation of the brain in patients with anorexia nervosa." AJNR Am J Neuroradiol **12**(6): 1213-6.
- Kratz, O. and V. Roessner (2003). "[Change in muscle strength in patients with anorexia nervosa during inpatient treatment--a pilot study]." Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother **31**(4): 277-84.
- Krauth, C., K. Buser, et al. (2002). "How high are the costs of eating disorders - anorexia nervosa and bulimia nervosa – for German society?" The European Journal of Health Economics **3**(4): 244-250.
- Kromeyer-Hauschild, K., M. Wabitsch, et al. (2001). "Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben." Monatsschrift Kinderheilkunde **149**:807-818.
- Lambe, E. K., D. K. Katzman, et al. (1997). "Cerebral Gray Matter Volume Deficits After Weight Recovery From Anorexia Nervosa." Arch Gen Psychiatry **54**(6): 537-542.
- Lask, B., I. Gordon, et al. (2005). "Functional neuroimaging in early-onset anorexia nervosa." Int J Eat Disord **37** **Suppl**: S49-51; discussion S87-9.
- Lauterbach, M., I. P. Martins, et al. (2008). "Neurological outcomes in children with and without amalgam-related mercury exposure." The Journal of the American Dental Association **139**(2): 138-145.
- Leask, S. J., D. J. Done, et al. (2002). "Adult psychosis, common childhood infections and neurological soft signs in a national birth cohort." The British Journal of Psychiatry **181**(5): 387-392.
- Lee, Y. and P. Y. Lin (2009). "Association between serotonin transporter gene polymorphism and eating disorders: a meta-analytic study." Int J Eat Disord **43**(6): 498-504.
- Lindberg, N., P. Tani, et al. (2004). "Neurological soft signs in homicidal men with antisocial personality disorder." European Psychiatry **19**(7): 433-437.
- Mai, N. and C. Marquardt (2003). CSWin- Computergestützte Analyse des Bewegungsablaufs beim Schreiben. Bedienungshandbuch, München: MedCom.
- Mainz, V., M. Schulte-Rüther, et al. (2012). "Structural Brain Abnormalities in Adolescent Anorexia Nervosa Before and After Weight Recovery and Associated Hormonal Changes." Psychosomatic Medicine.
- Marquardt, C. and N. Mai (1994). "A computational procedure for movement analysis in handwriting." Journal of Neuroscience Methods **52**(1): 39-45.
- Martins, I., M. Lauterbach, et al. (2008). "A longitudinal study of neurological soft signs from late childhood into early adulthood." Developmental medicine and child neurology **50**(8): 602-7.
- Mavrogiorgou, P., R. Mergl, et al. (2001). "Kinematic analysis of handwriting movements in patients with obsessive-compulsive disorder." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **70**(5): 605-612.
- Mayoral, M., J. Merchán-Naranjo, et al. (2010). "Neurological soft signs in juvenile patients with Asperger syndrome, early-onset psychosis, and healthy controls." Early Intervention in Psychiatry **4**(4): 283-290.

- Mercuri, E., J. C. Faundez, et al. (1995). "Neurological 'soft' signs may identify children with sickle cell disease who are at risk for stroke." European Journal of Pediatrics **154**(2): 150-156.
- Mergl, R. and U. Hegerl (2005). "[Neurological soft signs in patients with obsessive-compulsive disorder]." Fortschr Neurol Psychiatr **73**(9): 504-16.
- Mergl, R., G. Juckel, et al. (2004). "Kinematical analysis of handwriting movements in depressed patients." Acta Psychiatr Scand **109**(5): 383-91.
- Mergl, R., P. Tigges, et al. (2000). "[Digitized analysis of hand movements in psychiatry. Methods, clinical findings and perspectives]." Fortschr Neurol Psychiatr **68**(9): 387-97.
- Mergl, R., P. Tigges, et al. (1999). "Digitized analysis of handwriting and drawing movements in healthy subjects: methods, results and perspectives." J Neurosci Methods **90**(2): 157-69.
- Miyake, Y., Y. Okamoto, et al. (2009). "Neural correlates of alexithymia in response to emotional stimuli: a study of anorexia nervosa patients." Hiroshima J Med Sci **58**(1): 1-8.
- Mühlau, M., C. Gaser, et al. (2007). "Gray matter decrease of the anterior cingulate cortex in anorexia nervosa." Am J Psychiatry **164**(12): 1850-7.
- Naruo, T., Y. Nakabeppu, et al. (2001). "Decreases in blood perfusion of the anterior cingulate gyri in Anorexia Nervosa Restricters assessed by SPECT image analysis." BMC Psychiatry **1**: 2.
- Nasrallah, H. A., J. Tippin, et al. (1983). "Neurological soft signs in manic patients: A comparison with schizophrenic and control groups." Journal of Affective Disorders **5**(1): 45-50.
- Neelam, K., D. Garg, et al. (2011). "A systematic review and meta-analysis of neurological soft signs in relatives of people with schizophrenia." BMC Psychiatry **11**: 139.
- Negash, A., D. Kebede, et al. (2004). "Neurological soft signs in bipolar I disorder patients." Journal of Affective Disorders **80**(2-3): 221-230.
- Neumärker, K., W. Bzafka, et al. (2000). "Are there specific disabilities of number processing in adolescent patients with Anorexia nervosa? Evidence from clinical and neuropsychological data when compared to morphometric measures from magnetic resonance imaging." European Child & Adolescent Psychiatry **9**(0): S111-S121.
- Nicholls, D. and R. Viner (2005). "Eating disorders and weight problems." BMJ **2005**;330:950.
- Nie, N., C. Hull, et al. (1975). SPSS: statistical package for the social sciences, New York, Mc Graw-Hill.
- Ninteman, A., W. Mandy, et al. (2010). "Set-shifting ability in young people with restrictive eating disorders, Doctoral Thesis, University College London." Retrieved 07.06.2012.
- O'Brien, K. M. and N. K. Vincent (2003). "Psychiatric comorbidity in anorexia and bulimia nervosa: nature, prevalence, and causal relationships." Clinical Psychology Review **23**(1): 57-74.
- Ohrmann, P., A. Kersting, et al. (2004). "Proton magnetic resonance spectroscopy in anorexia nervosa: correlations with cognition." NeuroReport **15**(3): 549-553.
- Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory." Neuropsychologia **9**(1): 97-113.
- Oltra Cucarella, J., R. Espert Tortajada, et al. (2011). "Neuropsychology and anorexia nervosa. Cognitive and radiological findings." Neurologia.



- Oswald, W. D. and E. Roth (1987; 2.Aufl.). Der Zahlenverbindungstest (ZVT). Ein sprachfreier Intelligenz-Test zur Messung der "kognitiven Leistungsgeschwindigkeit", Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen.
- Pasini, A. and E. D'Agati (2009). "Pathophysiology of NSS in ADHD." World J Biol Psychiatry **10**(4 Pt 2): 495-502.
- Patchell, R. A., H. A. Fellows, et al. (1994). "Neurologic complications of anorexia nervosa." Acta Neurologica Scandinavica **89**(2): 111-116.
- Paul, T. and A. Thiel (2004). Eating Disorder Inventory-2, Deutsche Version. Göttingen, Hogrefe.
- Phillips, J. G., J. L. Bradshaw, et al. (1994). "Characteristics of handwriting of patients with Huntington's disease." Mov Disord **9**(5): 521-30.
- Pieters, G., Y. Maas, et al. (2004). "Differentiation of cognitive and motor aspects in a digit symbol substitution test in Anorexia nervosa patients, before and after weight restoration." Psychopathology **37**(5): 227-32.
- Pietrini, F., G. Castellini, et al. (2010). "Functional neuroimaging in anorexia nervosa: a clinical approach." Eur Psychiatry **26**(3): 176-82.
- Pugsley, W., L. Klinger, et al. (1994). "The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning." Stroke **25**(7): 1393-1399.
- Rastam, M., J. Bjure, et al. (2001). "Regional cerebral blood flow in weight-restored anorexia nervosa: a preliminary study." Dev Med Child Neurol **43**(4): 239-42.
- Rathner, G. and K. Waldherr (1997). "Eating Disorder Inventory-2: Eine deutschsprachige Validierung mit Normen für weibliche und männliche Jugendliche." Klin Psychol Psychiatr Psychother **45**.
- Rie, E. D., H. E. Rie, et al. (1978). "An analysis of neurological soft signs in children with learning problems." Brain and Language **6**(1): 32-46.
- Roberts, M. E., K. Tchanturia, et al. (2007). "A systematic review and meta-analysis of set-shifting ability in eating disorders." Psychol Med **37**(8): 1075-84.
- Roberts, M. E., K. Tchanturia, et al. (2010). "Exploring the neurocognitive signature of poor set-shifting in anorexia and bulimia nervosa." J Psychiatr Res **44**(14): 964-70.
- Rueckriegel, S. M., F. Blankenburg, et al. (2008). "Influence of age and movement complexity on kinematic hand movement parameters in childhood and adolescence." International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience **26**(7): 655-663.
- Salbach-Andrae, H., N. Schneider, et al. (2010). "[Psychometric properties of the Eating Disorder Inventory (EDI-2) in adolescents]." Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother **38**(3): 219-28.
- Sanchez-Cubillo, I., J. A. Perianez, et al. (2009). "Construct validity of the TrailMaking Test: Role of task-switch, working memory, inhibition/interference control and visuomotor abilities." Journal of the International Neuropsychological Society, Cambridge University Press. **15**: 438-450.
- Schmidt, K.-H. and P. Metzler (2000). Wortschatztest (WST), Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen.
- Schröder, J., R. Niethammer, et al. (1991). "Neurological soft signs in schizophrenia." Schizophrenia Research **6**(1): 25-30.
- Schröter, A., R. Mergl, et al. (2003). "Kinematic analysis of handwriting movements in patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, depression and healthy subjects." Dement Geriatr Cogn Disord **15**(3): 132-42.

- Schweiger, U. and V. Sipos (2006). Lehrbuch der Psychiatrie und Psychotherapie, Hrsg. Rupprecht/Hampel. München, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
- Seidl, U., P. A. Thomann, et al. (2009). "Neurological Soft Signs in Nursing Home Residents with Alzheimer's Disease." Journal of Alzheimer's Disease **18**(3): 525-532.
- Semerci, Z. B. (2000). "Neurological soft signs and EEG findings in children and adolescents with Gilles de la Tourette syndrome." Turk J Pediatr **42**(1): 53-5.
- Shott, M. E., J. V. Filoteo, et al. (2012). "Cognitive Set-Shifting in Anorexia Nervosa." European Eating Disorders Review: n/a-n/a.
- Srinivasagam, N. M., W. H. Kaye, et al. (1995). "Persistent perfectionism, symmetry, and exactness after long-term recovery from anorexia nervosa." Am J Psychiatry **152**(11): 1630-4.
- Steinglass, J. E., B. T. Walsh, et al. (2006). "Set shifting deficit in anorexia nervosa." Journal of the International Neuropsychological Society **12**(03): 431-435.
- Steinhausen, H. C. (2002). "The outcome of anorexia nervosa in the 20th century." Am J Psychiatry **159**(8): 1284-93.
- Steinhausen, H. C. (2009). "Outcome of eating disorders." Child Adolesc Psychiatr Clin N Am **18**(1): 225-42.
- Strober, M. and C. Johnson (2012). "The need for complex ideas in anorexia nervosa: Why biology, environment, and psyche all matter, why therapists make mistakes, and why clinical benchmarks are needed for managing weight correction." Int J Eat Disord **45**(2): 155-78.
- Strupp, B. J., H. Weingartner, et al. (1986). "Cognitive processing in anorexia nervosa. A disturbance in automatic information processing." Neuropsychobiology **15**(2): 89-94.
- Suchan, B., M. Busch, et al. (2009). "Reduction of gray matter density in the extrastriate body area in women with anorexia nervosa." Behavioural Brain Research **206**(1): 63-67.
- Swayze, V. W., 2nd, A. Andersen, et al. (1996). "Reversibility of brain tissue loss in anorexia nervosa assessed with a computerized Talairach 3-D proportional grid." Psychol Med **26**(2): 381-90.
- Swayze, V. W., 2nd, A. E. Andersen, et al. (2003). "Brain tissue volume segmentation in patients with anorexia nervosa before and after weight normalization." Int J Eat Disord **33**(1): 33-44.
- Swinbourne, J., C. Hunt, et al. (2012). "The comorbidity between eating disorders and anxiety disorders: Prevalence in an eating disorder sample and anxiety disorder sample." Aust N Z J Psychiatry **46**(2): 118-31.
- Takano, A., T. Shiga, et al. (2001). "Abnormal neuronal network in anorexia nervosa studied with I-123-IMP SPECT." Psychiatry Res **107**(1): 45-50.
- Tavano, A., C. Gagliardi, et al. (2010). "Neurological soft signs feature a double dissociation within the language system in Williams syndrome." Neuropsychologia **48**(11): 3298-3304.
- Tchanturia, K., M. B. Anderluh, et al. (2004). "Cognitive flexibility in anorexia nervosa and bulimia nervosa." J Int Neuropsychol Soc **10**(4): 513-20.
- Tchanturia, K., H. Davies, et al. (2008). "Neuropsychological task performance before and after cognitive remediation in anorexia nervosa: a pilot case-series." Psychological Medicine **38**: 1371-1373

## Literaturverzeichnis

- Tchanturia, K., R. G. Morris, et al. (2004). "Set shifting in anorexia nervosa: an examination before and after weight gain, in full recovery and relationship to childhood and adult OCPD traits." J Psychiatr Res **38**(5): 545-52.
- Tenconi, E., N. Lunardi, et al. (2006). "Predictors of Binge Eating in Restrictive Anorexia Nervosa Patients in Italy." The Journal of Nervous and Mental Disease **194**(9): 712-715 10.1097/01.nmd.0000235783.29257.b1.
- Tenconi, E., P. Santonastaso, et al. (2010). "Set-shifting abilities, central coherence, and handedness in anorexia nervosa patients, their unaffected siblings and healthy controls: exploring putative endophenotypes." World J Biol Psychiatry **11**(6): 813-23.
- Teulings, H.-L. H. M. and A. J. W. M. Thomassen (1979). "Computer-Aided Analysis of Handwriting Movements." Visible Language **13**(3): 218-31.
- Theheritis, C., S. Vitoratou, et al. (2012). "Neurological soft signs and psychometrically identified schizotypy in a sample of young conscripts." Psychiatry Research(0).
- Thiel, A., C. Jacobi, et al. (1997). "[A German version of the Eating Disorder Inventory EDI-2]." Psychother Psychosom Med Psychol **47**(9-10): 365-76.
- Thiel, A. and T. Paul (2006). "Test-retest reliability of the Eating Disorder Inventory 2." Journal of Psychosomatic Research **61**(4): 567-569.
- Tischler, L. and F. Petermann (2010). "Trail Making Test (TMT)." Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie **58**, 1 / **2010**: 79-81.
- Tozzi, F., L. M. Thornton, et al. (2005). "Symptom fluctuation in eating disorders: correlates of diagnostic crossover." Am J Psychiatry **162**(4): 732-40.
- Vernon, P. A. (1993). "Der Zahlen-Verbindungs-Test and other trail-making correlates of general intelligence." Personality and Individual Differences **14**(1): 35-40.
- Wagner, A., P. Greer, et al. (2006). "Normal brain tissue volumes after long-term recovery in anorexia and bulimia nervosa." Biol Psychiatry **59**(3): 291-3.
- Walter, K. (2008). "Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa." Physiology & Behavior **94**(1): 121-135.
- Wilson, J. J., D. S. Pine, et al. (2003). "Neurological soft signs and disruptive behavior among children of opiate dependent parents." Child Psychiatry Hum Dev **34**(1): 19-34.
- World-Health-Organization. (1991, Vers. 2012). "Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision" Retrieved 11.02.2012, from <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2012/block-f50-f59.htm>
- Wunderer, E. and A. Schnebel (2008). Interdisziplinäre Essstörungstherapie, Beltz Verlag, Weinheim und Basel.
- Zastrow, A., S. Kaiser, et al. (2009). "Neural Correlates of Impaired Cognitive-Behavioral Flexibility in Anorexia Nervosa." American Journal of Psychiatrie **166**(5): 608-616.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Andrea Oskamp versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Neurological Soft Signs in Stadien der Anorexia nervosa“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt allen untersuchten Patientinnen für ihre Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Studie.

Frau Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Ulrike Lehmkuhl (Direktorin der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum) als meiner Doktormutter danke ich für die Möglichkeit, Patientinnen dieser Klinik zu rekrutieren und für die zügige Begutachtung meiner Arbeit.

Ebenfalls danke ich meinem Betreuer Dr. Roland Burghardt (inzwischen Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Klinikum Frankfurt / Oder) für die Überlassung des Themas und die sowohl ermunternde als auch kritische Unterstützung in allen Phasen dieser Arbeit.

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

Stellvertretend für die Unterstützung meiner Familie sei cand. math. Robert Oskamp für das sorgfältige Korrekturlesen der Arbeit gedankt.

## **Lebenslauf**

Der Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version dieser Arbeit nicht veröffentlicht.