

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

DISSERTATION

**Objektive Erfassung körperlicher Aktivitätsmuster und
ihre Bedeutung für die Veränderung des Body Mass
Index im Rahmen der stationären Therapie von
Patientinnen mit Anorexia Nervosa**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Celine Sina Lehmann

aus Berlin

Datum der Promotion: 06.03.2020

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis.....	3
2. Abstract	4
2.1 Englisch	4
2.2 Deutsch.....	4
3. Einleitung.....	6
4. Material und Methoden	9
5. Ergebnisse.....	13
6. Diskussion	16
7. Literaturverzeichnis.....	21
8. Eidesstattliche Versicherung	24
9. Auszug aus der Journal Summary List	26
10. Druckexemplar der Publikation.....	27
11. Lebenslauf	40
12. Publikationsliste	41
13. Danksagung	42

1. Abkürzungsverzeichnis

ABA	Activity-based anorexia
AN	Anorexia nervosa
BIA	Bioelektrische Impedanz-Analyse
BMI	Body Mass Index
FFM	Fat Free Mass / fettfreie Masse
FM	Fat Mass / Fettmasse
GSR	Galvanic Skin Response / Galvanische Hautreaktion
HC	Healthy controls / gesunde Kontrollen
LPA	Light intensity physical activity / leichte körperliche Aktivität
MET	Metabolic equivalent of task / metabolisches Äquivalent
MPA	Moderate intensity physical activity / moderate körperliche Aktivität
PA (°)	Phase angle / Phasenwinkel
PA	Physical activity / körperliche Aktivität
SWA	SenseWear-Armband
VLPA	Very light intensity physical activity / sehr leichte körperliche Aktivität
VPA	Vigorous intensity physical activity / starke körperliche Aktivität

2. Abstract

2.1 Englisch

Increased physical activity (PA) affects outcomes in patients with anorexia nervosa (AN). To objectively assess PA patterns of hospitalized AN patients in comparison with healthy, outpatient controls (HC), and to analyze the effect of PA on body mass index (BMI) change in patients with AN, we measured PA in 50 female patients with AN (median age = 25 years, range = 18-52 years; mean BMI = 14.4 ± 2.0 kg/m²) at the initiation of inpatient treatment and in 30 female healthy controls (median age = 26 years, range = 19-53 years; mean BMI = 21.3 ± 1.7 kg/m²) using the SenseWear™ armband. Duration of inpatient stay and weight at discharge were abstracted from medical records. Compared with controls, AN patients spent more time in very light intensity physical activity (VLPA) (median VLPA = 647 vs. 566 min/day, $p = 0.004$) and light intensity physical activity (LPA) (median LPA = 126 vs. 84 min/day, $p < 0.001$) and less time in moderate intensity physical activity (MPA) (median MPA = 82 vs. 114 min/day, $p = 0.022$) and vigorous physical activity (VPA) (median VPA = 0 vs. 16 min/day, $p < 0.001$). PA and BMI increase were not associated in a linear model, and BMI increase was mostly explained by lower admission BMI and longer inpatient stay. In a non-linear model, an influence of PA on BMI increase seemed probable (jack knife validation, $r^2 = 0.203$; $p < 0.001$). No direct association was observed between physical inactivity and BMI increase in AN. An altered PA pattern exists in AN patients compared to controls, yet the origin and consequences thereof deserve further investigation.

2.2 Deutsch

Ein erhöhtes körperliches Aktivitätsverhalten (PA) beeinflusst den klinischen Behandlungserfolg bei Patienten mit Anorexia Nervosa (AN). Aktivitätsparameter von 50 weiblichen AN-Patientinnen (medianes Alter = 25 Jahre, Range = 18-52 Jahre; Mittelwert BMI = $14,4 \pm 2,0$ kg/m²) zu Beginn der stationären Therapie sowie von 30 weiblichen, gesunden Kontrollpersonen (medianes Alter = 26 Jahre, Range = 19-53 Jahre; Mittelwert BMI = $21,3 \pm 1,7$ kg/m²) wurden objektiv mittels des SenseWear™ Armbandes erfasst und verglichen. Weiterhin untersuchten wir den Einfluss des Bewegungsverhaltens auf die Veränderung des Body Mass Index (BMI) der AN-Patientinnen. Klinische Parameter wie Aufenthaltsdauer und Entlassungsgewicht wurden aus Arztbriefen entnommen. Verglichen zu den Kontrollen verbrachten die

AN-Patientinnen mehr Zeit mit sehr leichter körperlicher Aktivität (VLPA) (mediane VLPA = 647 vs. 566 min/Tag, $p = 0,004$) und leichter körperlicher Aktivität (LPA) (mediane LPA = 126 vs. 84 min/Tag, $p < 0,001$) und weniger Zeit mit moderater körperlicher Aktivität (MPA) (mediane MPA = 82 vs. 114 min/Tag, $p = 0,022$) und starker körperlicher Aktivität (VPA) (mediane VPA = 0 vs. 16 min/Tag, $p < 0,001$). In einem linearen Modell zeigten körperliche Aktivität und BMI-Zunahme keinen Zusammenhang und die BMI-Zunahme war hauptsächlich durch einen geringen Aufnahme-BMI und eine längere Aufenthaltsdauer erklärbar. In einem nichtlinearen Modell zeigte sich ein wahrscheinlicher Einfluss der körperlichen Aktivität auf die BMI-Zunahme (Jack Knife Validierung, $r^2 = 0,203$; $p < 0,001$). Keine direkte Assoziation konnte zwischen körperlichen Inaktivitätsparametern und BMI-Zunahme bei AN festgestellt werden. Ein verändertes Aktivitätsmuster bei AN-Patientinnen verglichen zu Kontrollen besteht, dennoch bedarf es weiterer Untersuchungen bezüglich dessen Herkunft und Konsequenzen.

3. Einleitung

Anorexia nervosa (AN), eine ernstzunehmende psychiatrische Erkrankung mit den Kennzeichen des selbstinduzierten Hungerns, einer massiven Überbewertung der eigenen Figur und des Körpergewichts [1] sowie einer daraus resultierenden starken Unterernährung [2], betrifft heutzutage 1 von 100 Mädchen und Frauen [3]. Neben dem Vorliegen einer typischen Essstörungssymptomatik wird schon lange das Ausüben von übermäßiger und zwanghafter körperlicher Aktivität (PA) als kritischer Faktor im Krankheitsgefüge der AN postuliert [1]. In diesen Zusammenhang werden Folgen wie eine erforderliche erhöhte Energiezufuhr zur Gewichtszunahme, schlechtere Therapieerfolge, längere stationäre Aufenthaltsdauern und die vermehrte Entwicklung psychischer Komorbiditäten gesetzt [4].

Bereits 1967 nahm sich eine Studie [5] zur Aufgabe, den Zusammenhang zwischen erhöhter körperlicher Aktivität und einer Reduktion in der Nahrungsaufnahme unter Verwendung eines Tiermodelles zu untersuchen. Der Versuch beinhaltete den Vergleich zweier Gruppen von Ratten, die beide einem reduzierten Nahrungsplan ausgesetzt waren, wovon jedoch nur eine Gruppe permanenten Zugang zu einem Laufrad hatte [6, 7]. Während die Ratten ohne Laufrad trotz induzierten Hungerns ihr Körpergewicht hielten, reduzierten die Ratten mit Zugang zum Laufrad unter Ausübung von verstärkter körperlicher Betätigung ihre Nahrungsaufnahme eigens bis zum letalen Ausgang weiter [6, 7]. Diese Beobachtung der durch Hungern induzierten Hyperaktivität verlieh dem Tiermodell schließlich den Namen ABA (activity-based anorexia) und gilt bis heute als Modell für die Reproduzierbarkeit des AN-typischen Aktivitätsverhaltens [6]. Allerdings scheint die Übertragbarkeit jenes Versuches auf das Krankheitsgeschehen des Menschen limitiert, da es Tiermodellen nicht möglich ist, die vielfachen Eigenschaften einer psychischen Erkrankung darzustellen [6]. So ist es beispielsweise unmöglich, die für die AN typische selbst motivierte Kalorienrestriktion in Tieren zu induzieren oder Charakteristika wie Körperschemastörungen oder Bewegungen zum Zwecke der Gewichts- oder Figurkontrolle miteinzubeziehen [6, 8].

Schätzungen zufolge, welche sich auf Untersuchungen des Aktivitätsverhaltens von AN-Patientinnen stützen, kann dennoch bei ca. 30-80 % der Betroffenen ein erhöhtes Aktivitätsaufkommen beobachtet werden [9, 10]. Eine Grundlage für die Berechnungen bildeten hierbei auch subjektive Einschätzungen

seitens der AN-Patientinnen. Durch Befragungen im Rahmen einer Studie berichteten diese von einem erhöhten Aktivitätsaufkommen ihrerseits, waren jedoch unter objektiver Bewertung ähnlich aktiv wie gesunde Kontrollen [11]. Innerhalb eines anderen Settings hingegen neigten die Patientinnen dazu, ihre körperliche Aktivität zu unterschätzen womöglich aufgrund eines veränderten Verständnisses für Aktivität [12]. Die Aussagekraft und Verlässlichkeit subjektiver Messmethoden ist daher anzuzweifeln und die Anwendung objektiver Messmethoden wird zunehmend gefordert.

Entsprechend erstellte eine weitere Studie vor ein paar Jahren einen Vergleich zwischen existierenden objektiven Messmethoden sowie den daraus gewonnenen Aktivitätsdaten bei AN [13]. Die Untersuchung von 20 Studien lieferte in diesem Zusammenhang das Ergebnis, dass die Akzelerometrie eine valide Methode darstellt, um die PA bei AN-Patienten zu quantifizieren [13]. In drei [14-16] der untersuchten Studien fand hierbei das SenseWear-Armband, ein biaxiales Akzelerometer mit integrierten Sensoren, Verwendung und lieferte unter anderem das Ergebnis, dass die AN-Patientinnen zu stationärem Therapiebeginn mehr Zeit für Aktivitäten moderater bis starker Intensität aufwendeten als die gesunden Kontrollen [14]. Messungen, die sich auf die Verwendung eines schuhbasierten Aktivitätsmonitors stützten, wiesen hingegen eine erhöhte sitzende Aktivität bei dem AN-Patientenkollektiv nach [17] und geben somit Anlass für weitere Aktivitätsmessungen auch unter Miteinbeziehung der Bereiche niedrigschwelliger Intensitätsniveaus. Auch die Rolle der körperlichen Inaktivität im Krankheitsgefüge der AN könnte in diesem Zuge sowie in Anbetracht der Ergebnisse einer anderen Studie weiter präzisiert werden; als Nebenergebnis zeigte sich dort ein signifikanter Zusammenhang zwischen Liegedauer und Schrittzahl in einer Gruppe von 61 untersuchten AN Patientinnen [18]. Zur genauen Charakterisierung des Bewegungsverhaltens bei AN bedarf es allerdings neben der objektiven Erfassung der Aktivitätsparameter auch einer offiziellen, validen Terminologie für die verschiedenen PA-Level wie beispielsweise sitzendem Verhalten, leichter sowie moderater bis starker PA bei AN [13], um eine Vergleichbarkeit der Messdaten zu gewährleisten.

In diesen Kontext lassen sich die Untersuchungen und Ergebnisse unserer Publikation [19] einfügen, die es sich zum Ziel nahm, das Aktivitätsverhalten und dessen Auswirkungen auf die BMI-Änderung bei erwachsenen AN-Patientinnen im

stationären Setting detailliert und unter Miteinbeziehung körperlicher Inaktivitätsparameter, einer gesunden Kontrollgruppe sowie Verwendung einer objektiven Messmethode zu betrachten.

4. Material und Methoden

Studiendesign. Die vorliegende Publikation entstand im Rahmen zweier, zuvor von der Ethikkommission bewilligter Studien (Nr. EA2/034/14 und EA1/114/10). Als Grundlage diente eine im Zeitraum zwischen 2011 und 2016 in der Medizinischen Klinik für Psychosomatik der Charité-Universitätsmedizin Berlin erhobene Datenbank, die zum Zwecke der Vollständigkeit der Daten zu einem kleineren Datensatz zur Erstellung der Publikation eingegrenzt wurde.

Studienpopulation. Der verwendete Datensatz beinhaltet Daten von 50 weiblichen, erwachsenen Anorexie-Patientinnen zwischen 18-52 Jahren, die zu Beginn ihrer stationären Therapie nach schriftlicher Einwilligung in die Studien eingeschlossen wurden. Als Einschlusskriterien galten dabei: die Erfüllung der ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision) Kriterien für das Vorliegen einer restriktiven, aktiven oder atypischen AN sowie ein Body Mass Index (BMI) < 17,5 kg/m². Ein Alter von unter 18 Jahren, das Vorliegen einer Schwangerschaft oder eine diagnostizierte psychotische Episode wurden als Ausschlusskriterien formuliert.

Die Messungen der Vergleichsgruppe erfolgten zwischen 2015 und 2016 in der Medizinischen Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Vorausgegangen war die schriftliche Einwilligung aller 30 weiblichen, normalgewichtigen, gesunden Kontrollen (HC), die sich in ähnlichem Alter zu den Patientinnen befanden und zumeist dem klinischen Personal und Bekanntenkreis entstammten. Als Einschlusskriterium galt ein BMI zwischen 18,5 und 25 kg/m². Ausschlusskriterien waren: bekannte medizinische oder psychiatrische Erkrankungen sowie das Vorliegen jeglicher Umstände mit Auswirkung auf das Bewegungsverhalten.

Patientencharakteristika. Medizinische Informationen der AN-Patientinnen wie Erkrankungsdauer, Komorbiditäten sowie Aufnahme- und Entlassungsmedikation wurden den entsprechenden Arztbriefen entnommen.

Anthropometrische Messungen. Körpergröße und -gewicht wurden mittels standardisierter Messgeräte ermittelt. Die Körpergröße der Patientinnen wurde mit 0,5 cm Genauigkeit per Stadiometer (Seca 220 Stadiometer, Vogel & Halke, Hamburg, Deutschland) gemessen [15]. Eine kalibrierte digitale Personenwaage

(Seca 771, Vogel & Halke, Hamburg, Deutschland) wurde mit 0,1 kg Genauigkeit zur Ermittlung des Körpergewichtes eingesetzt [15]. Die Messungen erfolgten morgens zwischen 7 und 8 Uhr, unter nüchternen Bedingungen und in Unterwäsche. Die Gewichtsmessung der Kontrollen erfolgte nach einer Nüchternheitsperiode von mindestens 2 h unter Verwendung einer Stuhlwaage (MCB300K100M, KERN & Sohn GmbH, Balingen, Deutschland), die Größe wurde mittels eines Stadiometers detektiert (Seca 242, Vogel & Halke, Hamburg, Deutschland). Der BMI wurde wie folgt berechnet: $BMI = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße}^2 \text{ (m)}$.

Bioelektrische Impedanz Analyse. Als Bestandteil der klinischen Messungen wurde bei den Patientinnen eine Bioelektrische Impedanz-Analyse (BIA) mittels Nutriguard-M (Data Input, Darmstadt, Deutschland; Elektroden: Bianostic-AT, Data Input) durchgeführt. Als Messgerät bei den Kontrollen diente Biacorus RX 4004 (MEDICAL HealthCare GmbH, Karlsruhe, Deutschland; Elektroden: BIA Classic Tabs, Medical HealthCare GmbH, Karlsruhe, Deutschland).

Die BIA macht sich die jeweils anderen Eigenschaften der verschiedenen Körpergewebe bezüglich ihrer elektrischen Leitfähigkeit zu Nutze. Je zwei Elektroden an Hand und Fuß der dominanten Seite leiten einen geringen Wechselstrom mit Frequenzen von 5 - 100 kHz und konstanter Stromstärke von 0,8 mA durch den Körper des Patienten und ermöglichen die Ermittlung von elektrischen Widerständen [20]. Unter Verwendung dieser ermittelten Werte und populationsbasierter Formeln bestimmt die Body Comp Software (Version 9.0, Professional Scientific, Medical Health Care GmbH, Karlsruhe, Deutschland) u.a. die fettfreie Masse (FFM) und den Körperfettanteil (FM) [20]. Der Phasenwinkel (PA) spiegelt als weiterer Messwert die Integrität der Zellmembran wider und ermöglicht Rückschlüsse auf den Gesundheitszustand des Organismus [21].

Die Messungen der Patientinnen und Kontrollen erfolgten nach einer mindestens zweistündigen Nüchternheitsperiode und nach einer Äquilibrationsperiode in liegender Position von mindestens 10 Minuten. Die BIA wurde nach den Empfehlungen und Vorgaben des Herstellers durchgeführt.

Körperliche Aktivitätsmessung. Die Messung der körperlichen Aktivität erfolgte bei den AN-Patientinnen unmittelbar nach ihrer stationären Aufnahme und Einschluss in die Studie. Hierzu wurde mittels eines SenseWear-Armbandes (SWA; SenseWear™ PRO3 Armband; BodyMedia, Inc., Pittsburgh, PA, USA) kontinuierlich deren Aktivität über 3 Tage (Freitag bis Sonntag) aufgezeichnet. Während dieser Messung durften

die Patientinnen ihrem gewohnten Bewegungsverhalten nachgehen [15]. Ein vom Band aufgezeichneter Tag wurde in die Datenanalyse miteinbezogen, wenn die Mindesttragedauer 20 h und 30 min/Tag betrug [15]. Die Aktivitätsmessung der gesunden Kontrollgruppe erfolgte in deren häuslicher Umgebung und unter Verwendung des SenseWear™ Pro3 oder des SenseWear™ MF Armbandes, welche laut des Herstellers in ihrer Sensortechnologie und Datenanalyse als vergleichbar gelten.

Das SWA ist ein drahtloser Körpermonitor, der eine kontinuierliche physiologische Messung der körperlichen Aktivität außerhalb des Labors ermöglicht [22]. Dazu verfügt es über 5 Sensoren, die folgende Parameter messen: den Wärmestrom, die galvanische Hautreaktion (GSR), die Hauttemperatur, die armbandnahe Temperatur und die Bewegung in zwei Achsen [23]. Letzteres dient sowohl der Erfassung der Bewegung des oberen Arms als auch der Position des Körpers im Raum [22]. Die Sensoren machen es außerdem möglich zu unterscheiden, ob eine Bewegung durch die Fortbewegung in einem Fahrzeug oder durch körperliche Betätigung zustande kommt [22]. Unter Verwendung einer auf Algorithmen basierenden Software (SenseWear™ Software, Version 8.0, BodyMedia, Inc., Pittsburgh, PA, USA) des SWA-Herstellers wurden die gesammelten Rohdaten der 5 Sensoren sowie Charakteristika des Trägers (Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, Raucher/ Nicht-Raucher und Händigkeit) [24] schließlich bei verschiedenen metabolischen Äquivalenzwerten (MET) analysiert. Der MET-Wert repräsentiert dabei eine von Zeit, Körpergewicht und Geschlecht unabhängige, standardisierte Größe [23]. Ein MET entspricht definitionsgemäß 1 kcal/h/kg Körpergewicht und spiegelt den Energieverbrauch [25] sowie die Intensität [23] einer spezifischen körperlichen Aktivität wider. Folglich reicht seine Spannweite von 1,0 METs in Ruhe [25] und 1,1 METs beim Autofahren, über 2-4 METs bei Ausübung von Hausarbeit [23] bis hin zu 20 METs bei Ausübung von Hochleistungssport [23].

Auf Grundlage dieser Kenntnisse und unter Verwendung der MET-Kategorisierung vorheriger Studien [14, 25, 26] auf dem Forschungsgebiet der AN erstellten wir eine detaillierte MET-Einteilung zur genauen Betrachtung der körperlichen Aktivität unserer Probandinnen in unterschiedlichen Intensitätsstufen. Diese beinhaltete folgende sechs Kategorien: Den Energieverbrauch unter Ruhebedingungen (MET-Werte ≤ 1 MET), sehr leichte körperliche Aktivität (VLPA)

(MET-Werte $\geq 1,1$ und $\leq 1,8$), leichte körperliche Aktivität (LPA) (MET-Werte $> 1,8$ und < 3), moderate körperliche Aktivität (MPA) (MET-Werte ≥ 3 und < 6 METs) und starke körperliche Aktivität (VPA) (aufgeteilt in ≥ 6 und ≤ 9 METs sowie > 9 METs).

Statistische Analyse. Die statistischen Berechnungen erfolgten in Zusammenarbeit mit einem Statistiker und unter Verwendung der R Version 3.4.2, R Core Team 2017. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisches Signifikanzniveau festgelegt. Bei Vorliegen einer Gaußschen Normalverteilung wurden die zu vergleichenden Daten unter Anwendung des t-Tests ausgewertet, nicht normalverteilte Variablen wurden mit dem Wilcoxon-Test untersucht. Zur Analyse verschiedener Kategorien wurde der Fisher's exact test herangezogen. Normalverteilte Daten wurden als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) dargestellt, konnte eine Normalverteilung abgelehnt werden erfolgte die Darstellung als Medianwert (25./75. Perzentile) oder absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit in %). Univariate und multivariate lineare Modelle wurden angewendet, um einen möglichen Zusammenhang zwischen BMI-Änderung und potentiellen Prädiktoren herauszufinden. Zudem erfolgte die Berechnung eines Regressionsbaumes sowie die Verwendung der Jackknife-Methode für eine komplexere statistische Analyse des Datensatzes.

5. Ergebnisse

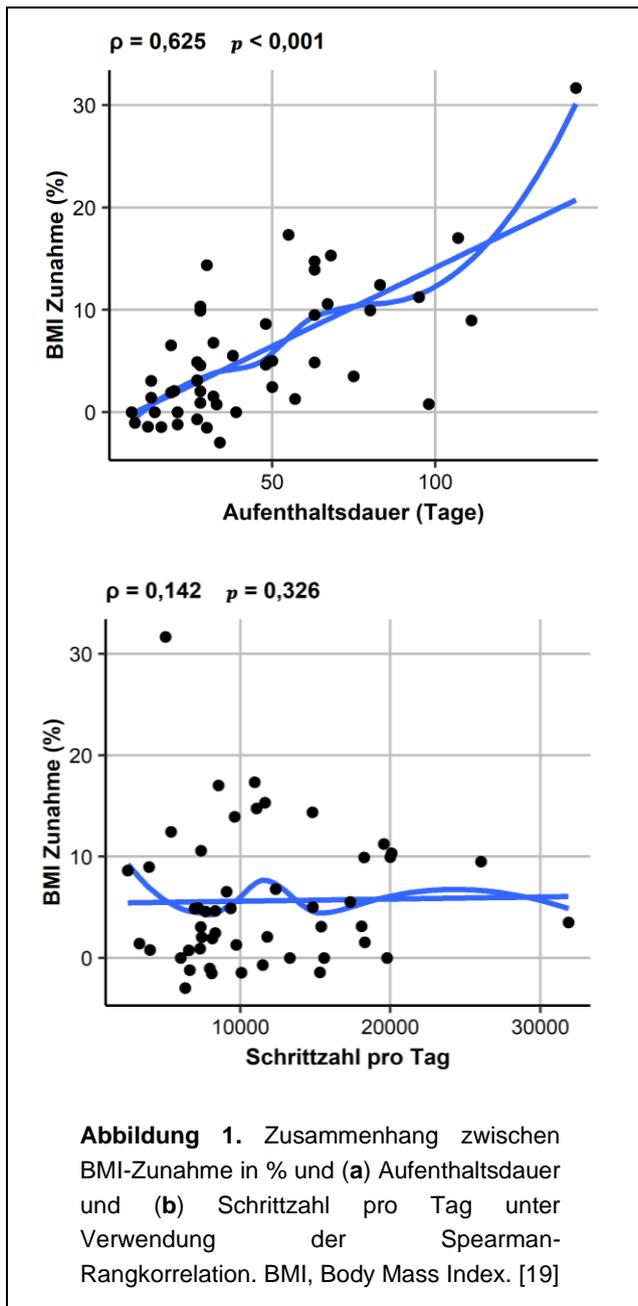
Die AN-Patientinnen bewegten sich mehr bei niedrigschwelligem Aktivitätsniveau und verbrachten weniger Zeit mit starker körperlicher Aktivität. Die Aktivitätsdaten der 50 stationären AN-Patientinnen und 30 ambulanten Kontrollen lieferten Hinweise auf ein ähnliches Bewegungsverhalten beider Gruppen bezüglich der getätigten durchschnittlichen Schrittzahl ($p = 0,854$) sowie der zurückgelegten täglichen Distanz ($p = 0,769$; Tabelle 1). Unterschiede zeigten sich jedoch bei der Betrachtung der Dauer in verschiedenen Aktivitätslevel. Während sich die AN-Patientinnen vermehrt bei sehr niedrigen ($p = 0,004$) und niedrigen ($p < 0,001$) Aktivitätsniveaus bewegten, verbrachten die gesunden Kontrollen im Vergleich dazu mehr Zeit in Ruhe ($p < 0,001$) sowie mit Aktivitäten moderater Intensität ($p < 0,022$) und starker Intensität zwischen 6-9 METs ($p < 0,001$; Tabelle 1).

Tabelle 1. Körperliche Aktivität und Unterteilung in verschiedene MET-Kategorien bei Patientinnen mit Anorexia Nervosa zu Beginn der Aufnahme und bei der gesunden Kontrollgruppe [19]

Messparameter	Anorexia Nervosa Aufnahme (n = 50)	Kontrollen (n = 30)	p
Körperliche Aktivität			
Schrittzahl pro Tag	11,305 ± 6064 (2479–31,876)	11,098 ± 3973 (6507–22,948)	0,854
Gesamtstrecke (km/Tag)	10,2 ± 5,5 (2,3–25,2)	9,8 ± 4,0 (4,6–19,2)	0,769
Metabolisches Äquivalent (METs/ Tag)	1,40 (1,40/1,60)	1,70 (1,50/1,80)	<0,001
Liegedauer (min/Tag)	483 (443/527)	500 (440/560)	0,348
Schlafdauer (min/Tag)	427 (375/457)	408 (363/484)	0,842
PA ≤ 1 METs Dauer (min/Tag)	496 (448/536)	588 (502/643)	<0,001
VLPA 1,1 – 1,8 METs Dauer (min/Tag)	647 (569/703)	566 (499/631)	0,004
LPA 1,8 – 3 METs Dauer (min/Tag)	126 (92/188)	84 (71/108)	<0,001
MPA 3 – 6 METs Dauer (min/Tag)	82 (44/130)	114 (79/165)	0,022
VPA 6 – 9 METs Dauer (min/Tag)	0 (0/3)	16 (8/35)	<0,001
VPA > 9 METs Dauer (min/Tag)	0,0 (0,0/0,0)	0,0 (0,0/3,2)	0,063

Daten werden präsentiert als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) oder als Median (25./75. Perzentile). LPA, leichte körperliche Aktivität; MET, metabolisches Äquivalent; MPA, moderate körperliche Aktivität; PA, körperliche Aktivität; VLPA, sehr leichte körperliche Aktivität; VPA, starke körperliche Aktivität.

Die stationäre BMI-Zunahme war hauptsächlich erklärbar durch einen niedrigen Aufnahme-BMI und eine längere Aufenthaltsdauer.

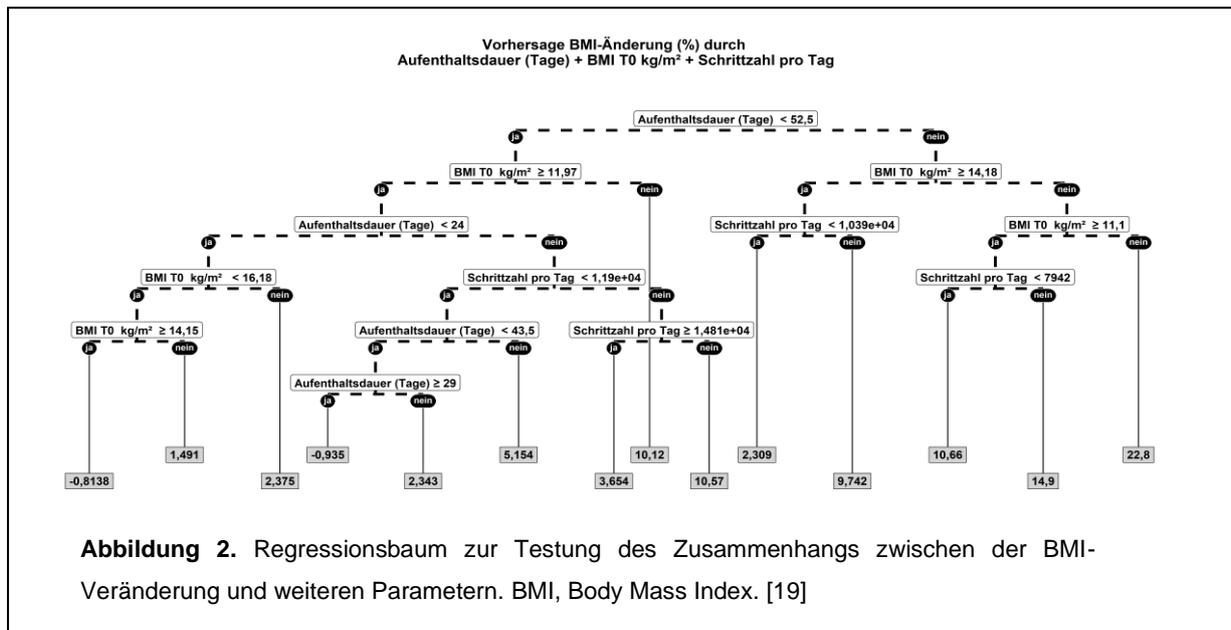


In einer univariaten Regressionsanalyse wurde die prozentuale BMI-Zunahme der AN-Patientinnen als abhängige Variable gegen eine Reihe von potentiellen prädiktiven Faktoren als unabhängige Parameter (Aufenthaltsdauer, Phasenwinkel, Aufnahme-BMI, Schrittzahl, zurückgelegte Distanz, Aktivität bei verschiedenen MET Intensitäten, Schlafdauer, Liegedauer) getestet. Es zeigte sich, dass lediglich die Parameter Aufenthaltsdauer ($r = 0,154$; $p < 0,001$), Phasenwinkel ($r = -2,95$; $p = 0,002$) und Aufnahme-BMI ($r = -1,99$; $p < 0,001$) signifikante Faktoren für die prozentuale BMI-Zunahme darstellten (Abbildung 1).

Multivariate Analysen ergaben eine negative Assoziation zwischen Schlafdauer und BMI-Zunahme. Der Vergleich von Schlafdauer und

Liegedauer zwischen den AN-Patientinnen und den Kontrollen ergab keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 1). Auch die Verwendung einer univariaten Analyse zeigte keinen signifikanten Einfluss der Inaktivitätsparameter auf die prozentuale BMI-Zunahme. Lediglich in einem multivariaten Modell konnte ein geringfügiger Zusammenhang zwischen dem Parameter Schlafdauer und der BMI-Zunahme nachgewiesen werden, dieser stellte sich jedoch entgegen unserer Erwartungen als negative Korrelation dar ($r = -0,011$; $p = 0,019$).

Eine hohe Schrittzahl und die Zeit in leichter körperlicher Aktivität konnten nur in einem non-linearen, komplexeren statistischen Modell als potentielle Prädiktoren für eine geringere stationäre BMI-Zunahme identifiziert werden. Die Berechnung eines Regressionsbaumes (Abbildung 2) erbrachte das Ergebnis, dass die Parameter Aufenthaltsdauer, Aufnahme-BMI und Schrittzahl relevante prädiktive Faktoren für die prozentuale BMI-Zunahme darstellten.



Die zusätzliche Berechnung des Importance Scores für die genannten drei Variablen (Aufenthaltsdauer = 1026; Aufnahme-BMI = 822; Schrittzahl = 453) ließ ebenfalls einen zumindest geringen Einfluss der körperlichen Aktivität, repräsentiert durch die Schrittzahl, auf die prozentuale BMI-Zunahme erkennen. Weitere statistische Analysen zeigten zudem einen zur Schrittzahl vergleichbaren Einfluss der leichten körperlichen Aktivität (LPA Importance Score = 562) auf die prozentuale BMI-Zunahme.

6. Diskussion

Die geschilderten Studienergebnisse verweisen auf das Vorliegen eines veränderten Bewegungsverhaltens der AN-Patientinnen, welches sich von dem der gesunden Kontrollgruppe in unserem Studiensetting unterschied. Zusammenfassend ließ sich ein erhöhtes Bewegungskommen der Patientinnen bei niedrigschwelligem Aktivitätsniveau beobachten, jedoch eine geringere Betätigung in stärkeren Aktivitätslevel. Beide Beobachtungen wurden zuvor bereits in zwei anderen Studien [14, 17], obgleich jedoch unabhängig voneinander, beschrieben und geben Anlass für die Vermutung, dass das Bewegungsverhalten zumindest im stationären Setting eine besondere Stellung im Krankheitsmechanismus der AN einnimmt.

Als ursächlich für ein vermehrtes Aktivitätsaufkommen bei den AN-Patientinnen werden zum Einen der übermäßige Wunsch einer stetigen Gewichtsabnahme [27, 28] sowie Bewegung zum Zwecke der Emotionsregulation [9, 29] gesehen. Der Aspekt, dass viele Patientinnen durch die teilweise jahrelange und starke Gewichtsabnahme zu schwach sind, sich übermäßig körperlich zu bewegen, könnte dabei möglicherweise das Ausweichen auf Aktivitäten niedriger Intensitätsniveaus erklären. Weiterhin wird versucht in den Untersuchungen zum Bewegungsverhalten bei AN auch komplexere biologische Mechanismen zu berücksichtigen. Es wird zum Einen vermutet, dass der negative Energiehaushalt der Patientinnen Auslöser für einen angeborenen Instinkt sein könnte, der letztlich in die Suche nach Essen und somit in ein erhöhtes Aktivitätsaufkommen resultiert [30, 31]. Durch Tiermodelle wie ABA gerieten andererseits Veränderungen im Hormonhaushalt und in diesem Zusammenhang das Vorliegen niedriger Plasmaspiegel des durch Adipozyten sezernierten Leptins in den Fokus, mitverantwortlich für das veränderte Bewegungsverhalten bei AN zu sein. So lieferte eine Studie das Ergebnis, dass Ratten, welche ein durch Hungern induziertes hyperaktives Verhalten aufwiesen, durch die Verabreichung von Leptin in ihrem Bewegungsverhalten normalisiert und gerettet werden konnten [32]. Seither erscheint die Existenz solcher ähnlicher biologischer Mechanismen bei AN-Patientinnen vor allem in Hinblick auf den Faktor der PA Beeinflussung durch Hypoleptinämie als wahrscheinlich, weshalb die Durchführung einer Leptin-Administration zum Zwecke der Reduzierung vermehrter körperlicher Aktivität bei Fällen mit akuter AN erwogen wird [33].

Besonderer Betrachtung bedarf es bei der Suche nach beeinflussenden Faktoren auf das Bewegungsverhalten bei AN auch dem jeweiligen Untersuchungssetting. Es stellt sich hierbei die Frage, inwieweit das oftmals immer noch in vielen Kliniken praktizierte Bewegungsverbot für AN-Patientinnen mitursächlich für ein erhöhtes Bewegungsaufkommen sein kann. Möglicherweise könnte die ursprüngliche therapeutische Intention, den Energieverbrauch und die Gewichtsabnahme der Patientinnen auf Station durch Bewegungseinschränkungen zu drosseln, Auslöser für eine aufkommende Bewegungssteigerung im niedrighwelligen Intensitätsbereich und einen daraus resultierenden weiteren Gewichtsverlust bei den Patientinnen sein. Trotzdem die Patientinnen in unserer Studie durch die klinischen Verhältnisse nicht in ihrem Aktivitätsverhalten beschränkt wurden, bleibt es auch hier fraglich, ob sie unter ambulanten Bedingungen ein ähnliches Bewegungsverhalten aufgewiesen hätten wie im Rahmen unserer Untersuchungen oder ob das von uns beobachtete vermehrte Bewegungsaufkommen im niedrighwelligen Intensitätsniveau erst durch das stationäre Setting getriggert wurde. Hinweise auf die Entstehung solch provozierten Bewegungsverhalten liefern Beobachtungen im Rahmen 24-stündiger Stoffwechselfmessungen übergewichtiger Probanden, welche sich laut der Autoren trotz der Verordnung eines Bewegungsverbotes in den Kammern vermehrt spontan bewegten [34]. Die Betrachtung des gewählten Studiensettings, also die Gegenüberstellung von stationären und ambulanten AN-Patientinnen, stellt somit einen wichtigen Aspekt für künftige Forschungsansätze dar – so würde es sich anbieten, die Bewegungsmuster auch von ambulanten AN-Patientinnen mit denen der gesunden Kontrollgruppe zu vergleichen. Weiterhin könnte eine Miteinbeziehung von körperlicher Aktivität in die Therapie der Erkrankung möglicherweise zu einer Normalisierung des Bewegungsverhaltens stationärer Patientinnen sowie zu positiven Auswirkungen hinsichtlich des Krankheitsverlaufs führen.

In diesen Kontext lassen sich die Ergebnisse einer Metaanalyse setzen, welche sich mit Aktivitätsinterventionen im stationären Setting der AN und dessen Auswirkungen auf das Essstörungsmanagement beschäftigte [35]. Interessanterweise brachten überwachte Bewegungsprogramme in neun untersuchten Studien keine Nachteile auf die anthropometrischen Messdaten der Patienten, in zwei Studien wurden sogar Verbesserungen hinsichtlich des Körpergewichts [36], BMI, prozentualen Körperfettes und fettfreier Masse erzielt [37].

Weiterhin konnten durch die Bewegungsinterventionen, ungeordnete Gedanken bezüglich des Essens und der körperlichen Aktivität [36, 38] reduziert werden. Die Art der angewendeten Interventionen wies durch die Verwendung von Krafttraining, Yoga als auch aeroben und anaeroben Trainingsmethoden jedoch eine große Heterogenität auf und bedarf in diesem Kontext weiterer Beachtung. Ng et al. [35] kamen dennoch zu der Schlussfolgerung, dass die Miteinbeziehung von kontrollierter PA in klinische Behandlungsprogramme der AN als unbedenklich, wenn nicht sogar gewinnbringend erachtet werden kann, es künftig jedoch allgemeingültiger Richtlinien diesbezüglich bedarf.

Auf welcher Grundlage solche künftigen PA-Richtlinien bei AN basieren könnten, zeigte 2014 bereits eine kanadische Studie durch Erstellung einer sogenannten PA-Risikoklassifizierung [39]. Mittels eines Protokolls wurden die Kriterien Vitalparameterinstabilität, prozentuales ideales Körpergewicht und das Vorliegen von exzessiver PA unter Jugendlichen AN-Patientinnen bewertet und so deren individuelle Gefährdung durch PA ermittelt [39]. Die Zuteilung einer Patientin in die Gruppe mit hohem, moderatem oder niedrigem Risiko sollte schließlich die Grundlage für das Aussprechen allgemeingültiger PA-Empfehlungen, wie die anfängliche Verordnung von Bettruhe bei Hochrisikopatienten oder eigenständiges Bewegen bei geringer Intensität und kurzer Dauer bei Niedrigrisikopatienten, bilden [39]. Trotzdem die Autoren postulierten, dass es für die endgültige Festlegung von klinischen PA-Empfehlungen bei AN einer weiteren Absprache verschiedener Experten und Fachrichtungen bedarf [39], bildet die genannte Studie eine erste Annäherung an die Überarbeitung bisher bestehender Therapieempfehlungen in Hinblick auf die Miteinbeziehung des Aspekts der PA, welche bislang in den unterschiedlichen, internationalen Leitlinien zur Behandlung der AN nicht oder nicht einheitlich geregelt ist [3].

Entscheidend scheinen im Kontext des Therapieverlaufs und der Gewichtszunahme, Faktoren des stationären Aufenthalts zu sein wie in unserem Fall die Länge des Aufenthalts sowie der Aufnahme-BMI der Patientinnen. Obgleich beide Parameter teilweise durch organisatorische Gegebenheiten der jeweiligen Klinik, wie beispielsweise Entlassung bei fehlender Gewichtszunahme, mitbedingt sein mögen, nehmen sie als einzige signifikante Vorhersagefaktoren für die BMI-Zunahme der AN-Patientinnen in unserer Studie eine wichtige Stellung ein.

Entgegen unserer Erwartungen konnten wir keinen linearen Zusammenhang zwischen Parametern körperlicher Inaktivität, gemeint sind Liege- und Schlafdauer der AN-Patientinnen, und deren Gewichtszunahme detektieren. Interessanterweise zeigte sich bei der Anwendung einer multivariaten Analyse jedoch, dass eine geringere Schlafdauer eher in eine BMI-Zunahme bei den AN-Patientinnen resultierte. Ob diesem Ergebnis Faktoren wie Stress sowie damit einhergehende Schlafstörungen mit resultierender Gewichtszunahme zugrunde lagen oder ob man es in den Zusammenhang mit Studienergebnissen zur Adipositas setzen kann, in denen gezeigt wurde, dass eine kurze Schlafdauer mit einer erhöhten Nahrungsaufnahme und entsprechender Gewichtszunahme assoziiert war [40], bedarf jedoch weiterer Klärung.

Unsere getätigten Ergebnisse beinhalten weiterhin, dass die PA, repräsentiert durch eine hohe Schrittzahl sowie die Dauer in leichter PA, lediglich unter Anwendung eines explorativen statistischen Modells einen negativen Einfluss auf die BMI-Zunahme der AN-Patientinnen zeigte. Obgleich dieser Einfluss bei unseren Berechnungen als gering zu erachten war, hätte er durch Bestätigung in weiteren Studien ebenfalls einen bedeutenden Einfluss auf den künftigen Umgang mit PA bei der Therapie der AN. Künftige Studien könnten sich dabei auch dem Problem der Vergleichbarkeit der Aktivitätsdaten stationärer AN-Patientinnen zu denen der ambulanten Kontrollgruppe widmen, welches auch im Rahmen unseres Studiensettings eine Limitation der Ergebnisse darstellte. Dennoch erscheint die Verbesserung jener Umstände als schwer lösbar. Zwar wäre eine stationäre Kontrollgruppe eventuell besser vergleichbar mit den AN-Patientinnen, würde jedoch möglicherweise die Gefahr von bestehenden Erkrankungen mit Einfluss auf das Bewegungsverhalten mit sich bringen.

Da unser stationäres Studiensetting lediglich einen Ausschnitt des klinischen Umgangs mit AN abbildet, sich von dem anderer Kliniken unterscheidet und wir uns bei unserer Forschung auf die Untersuchung erwachsener AN-Patientinnen fokussiert haben, muss der Einfluss von PA auf das Krankheitsgeschehen der AN ebenfalls weiter quantifiziert werden. Es gilt herauszufinden, wodurch das Bewegungsverhalten sowie die Aktivität in verschiedenen Aktivitätsniveaus bestimmt werden könnten; Biologische bzw. verhaltensassoziierte Faktoren wie endokrine Regelkreise, die Ernährung, Körperzusammensetzung sowie psychische Determinanten, z.B. der Wunsch nach Gewichtsabnahme oder Anspannung, könnten

möglicherweise für eine individuelle Varianz zum Beispiel im niedrigen Aktivitätsniveau verantwortlich sein. Auch die Betrachtung verschiedener Altersstufen sowie der Vergleich zwischen jugendlichen und erwachsenen AN-Patientinnen könnte mögliche Unterschiede im Bewegungsverhalten einzelner Patientenuntergruppen offenlegen. Ein Miteinbeziehen all dieser Faktoren in zukünftigen Studien könnte das Verständnis über den Faktor Bewegung im Krankheitsgefüge der AN verbessern und bereits bestehende Therapieempfehlungen diesbezüglich präzisieren oder bestätigen.

7. Literaturverzeichnis

1. Gianini, L.M., Klein, D.A., Call, C., Walsh, B.T., Wang, Y., Wu, P., and Attia, E., *Physical activity and post-treatment weight trajectory in anorexia nervosa*. *Int J Eat Disord*, 2016. **49**(5): p. 482-9.
2. Haas, V., Riedl, A., Hofmann, T., Nischan, A., Burghardt, R., Boschmann, M., and Klapp, B., *Bioimpedance and bioimpedance vector analysis in patients with anorexia nervosa*. *Eur Eat Disord Rev*, 2012. **20**(5): p. 400-5.
3. Moola, F.J., Gairdner, S.E., and Amara, C.E., *Exercise in the care of patients with anorexia nervosa: A systematic review of the literature*. *Mental Health and Physical Activity*, 2013. **6**(2): p. 59-68.
4. Achamrah, N., Coeffier, M., and Dechelotte, P., *Physical activity in patients with anorexia nervosa*. *Nutr Rev*, 2016. **74**(5): p. 301-11.
5. Routtenberg, A. and Kuznesof, A.W., *Self-starvation of rats living in activity wheels on a restricted feeding schedule*. *J Comp Physiol Psychol*, 1967. **64**(3): p. 414-21.
6. Kim, S.F., *Animal models of eating disorders*. *Neuroscience*, 2012. **211**: p. 2-12.
7. Wu, H., van Kuyck, K., Tambuyzer, T., Luyten, L., Aerts, J.-M., and Nuttin, B., *Rethinking Food Anticipatory Activity in the Activity-Based Anorexia Rat Model*. *Scientific Reports*, 2014. **4**: p. 3929.
8. Liz. *Models of Anorexia Nervosa: A Few Insights from Our Animal Cousins*. 2014 15.02.2014; Available from: <https://www.scienceofeds.org/2014/02/15/models-of-anorexia-nervosa-a-few-insights-from-our-animal-cousins/>.
9. Kostrzewa, E., van Elburg, A.A., Sanders, N., Sternheim, L., Adan, R.A., and Kas, M.J., *Longitudinal changes in the physical activity of adolescents with anorexia nervosa and their influence on body composition and leptin serum levels after recovery*. *PLoS One*, 2013. **8**(10): p. e78251.
10. Rizk, M., Lalanne, C., Berthoz, S., Kern, L., Group, E., and Godart, N., *Problematic Exercise in Anorexia Nervosa: Testing Potential Risk Factors against Different Definitions*. *PLoS One*, 2015. **10**(11): p. e0143352.
11. Keyes, A., Woerwag-Mehta, S., Bartholdy, S., Koskina, A., Middleton, B., Connan, F., Webster, P., Schmidt, U., and Campbell, I.C., *Physical activity and the drive to exercise in anorexia nervosa*. *Int J Eat Disord*, 2015. **48**(1): p. 46-54.
12. Bratland-Sanda, S., Sundgot-Borgen, J., Ro, O., Rosenvinge, J.H., Hoffart, A., and Martinsen, E.W., *"I'm not physically active - I only go for walks": physical activity in patients with longstanding eating disorders*. *Int J Eat Disord*, 2010. **43**(1): p. 88-92.
13. Gummer, R., Giel, K.E., Schag, K., Resmark, G., Junne, F.P., Becker, S., Zipfel, S., and Teufel, M., *High Levels of Physical Activity in Anorexia Nervosa: A Systematic Review*. *Eur Eat Disord Rev*, 2015. **23**(5): p. 333-44.
14. El Ghoch, M., Calugi, S., Pellegrini, M., Milanese, C., Busacchi, M., Battistini, N.C., Bernabe, J., and Dalle, G.R., *Measured physical activity in anorexia nervosa: features and treatment outcome*. *Int J Eat Disord*, 2013. **46**(7): p. 709-712.
15. Hofmann, T., Elbelt, U., Ahnis, A., Kobelt, P., Rose, M., and Stengel, A., *Irisin Levels are Not Affected by Physical Activity in Patients with Anorexia Nervosa*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014. **4**: p. 202.

16. Klein, D.A., Mayer, L.E., Schebendach, J.E., and Walsh, B.T., *Physical activity and cortisol in anorexia nervosa*. *Psychoneuroendocrinology*, 2007. **32**(5): p. 539-47.
17. Belak, L., Gianini, L., Klein, D.A., Sazonov, E., Keegan, K., Neustadt, E., Walsh, B.T., and Attia, E., *Measurement of fidgeting in patients with anorexia nervosa using a novel shoe-based monitor*. *Eat Behav*, 2017. **24**: p. 45-48.
18. Stengel, A., Haas, V., Elbelt, U., Correll, C.U., Rose, M., and Hofmann, T., *Leptin and Physical Activity in Adult Patients with Anorexia Nervosa: Failure to Demonstrate a Simple Linear Association*. *Nutrients*, 2017. **9**(11).
19. Lehmann, C.S., Hofmann, T., Elbelt, U., Rose, M., Correll, C.U., Stengel, A., and Haas, V., *The Role of Objectively Measured, Altered Physical Activity Patterns for Body Mass Index Change during Inpatient Treatment in Female Patients with Anorexia Nervosa*. *J Clin Med*, 2018. **7**(9).
20. *Geräte, Software und Seminare zur Bioelektrischen Impedanz Analyse BIA*. Data Input GmbH; Available from: <http://www.data-input.de/bia/deutsch/startseite.php>
21. Bosy-Westphal, A., Danielzik, S., Dorhofer, R.P., Later, W., Wiese, S., and Muller, M.J., *Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index*. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2006. **30**(4): p. 309-16.
22. Andre, D., Pelletier, R., Farringdon, J., Safier, S., Talbott, W., Stone, R., Vyas, N., Trimble, J., Wolf, D., Vishnubhatla, S., Boehmke, S., Stivoric, J., and Teller, A. *The Development of the SenseWear® armband, a Revolutionary Energy Assessment Device to Assess Physical Activity and Lifestyle*. BodyMedia, Inc. All rights reserved 2006 2006.
23. *Das Armband Kompendium, Aktivitätsmonitoring und Lebensstilanalyse mit dem Bodymedia Sensewear Armband.*, in *SMT medical technology GmbH&Co. KG, Würzburg*. 2006.
24. Gastin, P.B., Cayzer, C., Dwyer, D., and Robertson, S., *Validity of the ActiGraph GT3X+ and BodyMedia SenseWear Armband to estimate energy expenditure during physical activity and sport*. *J Sci. Med. Sport*, 2017.
25. *Physical Activity Guidelines for Americans*, in *United States Department of Health and Human Services*. 2008.
26. Scheers, T., Philippaerts, R., and Lefevre, J., *Patterns of physical activity and sedentary behavior in normal-weight, overweight and obese adults, as measured with a portable armband device and an electronic diary*. *Clin. Nutr*, 2012. **31**(5): p. 756-764.
27. Carrera, O., Adan, R.A., Gutierrez, E., Danner, U.N., Hoek, H.W., van Elburg, A.A., and Kas, M.J., *Hyperactivity in anorexia nervosa: warming up not just burning-off calories*. *PLoS One*, 2012. **7**(7): p. e41851.
28. Eckert, E.D., Gottesman, I.I., Swigart, S.E., and Casper, R.C., *A 57-YEAR FOLLOW-UP INVESTIGATION AND REVIEW OF THE MINNESOTA STUDY ON HUMAN STARVATION AND ITS RELEVANCE TO EATING DISORDERS*. *Archives of Psychology*, 2018. **2**(3).
29. Bratland-Sanda, S., Sundgot-Borgen, J., Ro, O., Rosenvinge, J.H., Hoffart, A., and Martinsen, E.W., *Physical activity and exercise dependence during inpatient treatment of longstanding eating disorders: an exploratory study of excessive and non-excessive exercisers*. *Int J Eat Disord*, 2010. **43**(3): p. 266-73.
30. Sternheim, L., Danner, U., Adan, R., and van Elburg, A., *Drive for activity in patients with anorexia nervosa*. *Int J Eat Disord*, 2015. **48**(1): p. 42-5.

31. Adan, R.A., Hillebrand, J.J., Danner, U.N., Cardona Cano, S., Kas, M.J., and Verhagen, L.A., *Neurobiology driving hyperactivity in activity-based anorexia*. *Curr Top Behav Neurosci*, 2011. **6**: p. 229-50.
32. Hebebrand, J., Muller, T.D., Holtkamp, K., and Herpertz-Dahlmann, B., *The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications*. *Mol Psychiatry*, 2007. **12**(1): p. 23-35.
33. Holtkamp, K., Herpertz-Dahlmann, B., Mika, C., Heer, M., Heussen, N., Fichter, M., Herpertz, S., Senf, W., Blum, W.F., Schweiger, U., Warnke, A., Ballauff, A., Remschmidt, H., and Hebebrand, J., *Elevated physical activity and low leptin levels co-occur in patients with anorexia nervosa*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(11): p. 5169-74.
34. Ravussin, E., Lillioja, S., Anderson, T.E., Christin, L., and Bogardus, C., *Determinants of 24-hour energy expenditure in man. Methods and results using a respiratory chamber*. *J Clin Invest*, 1986. **78**(6): p. 1568-78.
35. Ng, L.W., Ng, D.P., and Wong, W.P., *Is supervised exercise training safe in patients with anorexia nervosa? A meta-analysis*. *Physiotherapy*, 2013. **99**(1): p. 1-11.
36. Calogero, R.M. and Pedrotty, K.N., *The practice and process of healthy exercise: an investigation of the treatment of exercise abuse in women with eating disorders*. *Eat Disord*, 2004. **12**(4): p. 273-91.
37. Tokumura, M., Yoshida, S., Tanaka, T., Nanri, S., and Watanabe, H., *Prescribed exercise training improves exercise capacity of convalescent children and adolescents with anorexia nervosa*. *Eur J Pediatr*, 2003. **162**(6): p. 430-1.
38. Carei, T.R., Fyfe-Johnson, A.L., Breuner, C.C., and Brown, M.A., *Randomized controlled clinical trial of yoga in the treatment of eating disorders*. *J Adolesc Health*, 2010. **46**(4): p. 346-51.
39. Scott, L. and Van Blyderveen, S., *Physical activity recommendations for adolescents with anorexia nervosa: An existing protocol based on physical activity risk*. *Mental Health and Physical Activity*, 2014. **7**(3): p. 163-170.
40. Wu, Y., Zhai, L., and Zhang, D., *Sleep duration and obesity among adults: a meta-analysis of prospective studies*. *Sleep Med*, 2014. **15**(12): p. 1456-62.

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Celine Sina Lehmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Objektive Erfassung körperlicher Aktivitätsmuster und ihre Bedeutung für die Veränderung des Body Mass Index im Rahmen der stationären Therapie von Patientinnen mit 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) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Celine Sina Lehmann

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Top Journal Publikation:

Celine S. Lehmann, Tobias Hofmann, Ulf Elbelt, Matthias Rose, Christoph U. Correll, Andreas Stengel, Verena Haas. The Role of Objectively Measured, Altered Physical Activity Patterns for Body Mass Index Change during Inpatient Treatment in Female Patients with Anorexia Nervosa. Journal of Clinical Medicine. 2018 Sep 18. 7(9).

Beitrag im Einzelnen:

Etablierung und Durchführung der Studienmessungen im Rahmen der von der Schweizerischen Anorexia Nervosa Stiftung geförderten Studie, Rekrutierung von Patientinnen, Vorbereitung der Aktivitätsmessungen und Datenauswertung, Datendokumentation für künftige Forschungsarbeiten, Organisation und Durchführung von Folge-Messterminen, im Rahmen des letzteren eigenständige Durchführung der BIA-Messungen, Mithilfe bei Rekrutierung und Messung der Kontrollpersonen in der Medizinischen Klinik für Psychosomatik der Charité-Universitätsmedizin Berlin über einen Zeitraum von 2 Jahren (2015-2017). Im Rahmen der Publikation enge Zusammenarbeit mit einem Statistiker und die daraus

folgende eigenständige Erstellung der publizierten Tabellen 1, 2 und 3. Selbstständiges Durchforsten der Arztbriefe zur Informationserlangung über Medikation und Komorbiditäten des Patientenkollektivs, folglich eigenständiges Erstellen der ergänzenden Tabelle S1. Repräsentation der ersten Forschungsergebnisse der Schweizerischen Anorexia Nervosa Stiftung auf dem Psychosomatikkongress 2017 in Berlin. Schlussendlich selbstständiges Verfassen der Publikation.

Unterschrift der Doktorandin

9. Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“MEDICINE, GENERAL and INTERNAL”**
 Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 154 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	332,830	79.258	0.702000
2	LANCET	233,269	53.254	0.435740
3	JAMA-JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION	148,774	47.661	0.299960
4	BMJ-British Medical Journal	109,303	23.259	0.150320
5	JAMA Internal Medicine	11,840	19.989	0.076280
6	ANNALS OF INTERNAL MEDICINE	53,689	19.384	0.099140
7	Nature Reviews Disease Primers	1,559	16.071	0.007250
8	Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle	2,207	12.511	0.005180
9	PLOS MEDICINE	24,232	11.675	0.058710
10	BMC Medicine	12,000	9.088	0.041600
11	MAYO CLINIC PROCEEDINGS	13,828	7.199	0.025970
12	Cochrane Database of Systematic Reviews	62,332	6.754	0.167260
12	JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE	10,327	6.754	0.016070
14	CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL	14,191	6.210	0.016510
15	Journal of Clinical Medicine	1,673	5.583	0.005320
16	AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE	25,399	5.117	0.026830
17	Translational Research	3,416	4.880	0.009000
18	ANNALS OF FAMILY MEDICINE	4,711	4.540	0.011480
19	MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA	11,255	4.227	0.013820
20	AMERICAN JOURNAL OF PREVENTIVE MEDICINE	20,455	4.127	0.039330

10. Druckexemplar der Publikation

Article

The Role of Objectively Measured, Altered Physical Activity Patterns for Body Mass Index Change during Inpatient Treatment in Female Patients with Anorexia Nervosa

Celine S. Lehmann ^{1,2}, Tobias Hofmann ¹, Ulf Elbelt ^{1,3}, Matthias Rose ¹,
Christoph U. Correll ^{2,4,5}, Andreas Stengel ^{1,6,*} and Verena Haas ^{2,*}

¹ Center for Internal Medicine and Dermatology, Department of Psychosomatic Medicine, Charité-Universitätsmedizin Berlin, 12200 Berlin, Germany; celine-sina.lehmann@charite.de (C.S.L.); Tobias.Hofmann@charite.de (T.H.); Ulf.Elbelt@charite.de (U.E.); Matthias.Rose@charite.de (M.R.)

² Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité-Universitätsmedizin Berlin, 13353 Berlin, Germany; correll@northwell.edu

³ Center for Internal Medicine with Gastroenterology and Nephrology, Division for Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Charité-Universitätsmedizin Berlin, 12200 Berlin, Germany

⁴ Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY 11549, USA

⁵ Department of Psychiatry, The Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY 11004, USA

⁶ Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Medical University Hospital Tübingen, 72076 Tübingen, Germany

* Correspondence: Andreas.Stengel@charite.de (A.S.); verena.haas@charite.de (V.H.);
Tel: +49-30-450-653-588 (A.S.); +49-30-450-566-399 (V.H.)

† These authors contributed equally to the manuscript.

Received: 23 August 2018; Accepted: 12 September 2018; Published: 18 September 2018



Abstract: Increased physical activity (PA) affects outcomes in patients with anorexia nervosa (AN). To objectively assess PA patterns of hospitalized AN patients in comparison with healthy, outpatient controls (HC), and to analyze the effect of PA on Body Mass Index (BMI) change in patients with AN, we measured PA in 50 female patients with AN (median age = 25 years, range = 18–52 years; mean BMI = 14.4 ± 2.0 kg/m²) at the initiation of inpatient treatment and in 30 female healthy controls (median age = 26 years, range = 19–53 years; mean BMI = 21.3 ± 1.7 kg/m²) using the SenseWear™ armband. Duration of inpatient stay and weight at discharge were abstracted from medical records. Compared with controls, AN patients spent more time in very light-intensity physical activity (VLPA) (median VLPA = 647 vs. 566 min/day, $p = 0.004$) and light-intensity physical activity (LPA) (median LPA = 126 vs. 84 min/day, $p < 0.001$) and less time in moderate-intensity physical activity (MPA) (median MPA = 82 vs. 114 min/day, $p = 0.022$) and vigorous physical activity (VPA) (median VPA = 0 vs. 16 min/day, $p < 0.001$). PA and BMI increase were not associated in a linear model, and BMI increase was mostly explained by lower admission BMI and longer inpatient stay. In a non-linear model, an influence of PA on BMI increase seemed probable (jack knife validation, $r^2 = 0.203$; $p < 0.001$). No direct association was observed between physical inactivity and BMI increase in AN. An altered PA pattern exists in AN patients compared to controls, yet the origin and consequences thereof deserve further investigation.

Keywords: accelerometry; eating disorders; motor restlessness; physical inactivity

1. Introduction

The role of increased physical activity (PA) for the onset and maintenance of anorexia nervosa (AN) is increasingly recognized. Being associated with a longer duration of inpatient treatment [1] and higher rates of a chronic outcome [2] as well as drop-out from treatment [3], increased PA can be regarded as a significant factor in the persistence of the disease [4]. However, high level PA is addressed insufficiently by current research [5]. As a consequence, a deeper understanding of the mechanisms underlying altered PA in AN as well as for the development of suitable therapeutic strategies to manage PA during weight restoration efforts are urgently warranted to improve outcomes for patients with AN.

Elevated levels of physical activity have been observed in 30–80% of patients suffering from AN [6,7], with this high range probably resulting from varying methods of PA measurement [8]. When assessed with subjective measurement tools including exercise questionnaires, patients reported higher total PA in comparison with a control group, yet simultaneous objective PA assessment using actigraphy yielded similar PA levels [9], suggesting that self-report overestimated PA in patients with AN and that objective assessments are needed to obtain accurate results. In addition, PA behavior is complex and has multiple dimensions; therefore, objective quantification of PA targets different components. Previous studies on objectively assessed PA in AN have yielded mixed results, with some reporting no differences in time spent in moderate to vigorous and daytime PA [10], or fidgeting [8], while others reported increased moderate to vigorous PA duration [3] and seated non-exercise PA [11] between AN inpatients and controls.

In a previous study [12], we focused on a potential link between high PA in AN and hypoleptinemia using a multisensor body monitor (Sensewear™ armband) for objective PA detection in hospitalized adults with AN. Results indicated that the use and interpretation of accelerometry, employed to objectively assess PA in AN patients, needs to be developed further and should also include parameters of physical inactivity. Building on the previous findings based on simple step count, the present study focused on a more detailed analysis of an expanded set of objectively measured PA patterns and intensities in adult females with AN, including inactivity parameters and adding a comparison to normal weight controls. We aimed to investigate the relationship between different PA patterns and BMI increase during inpatient treatment. We hypothesized that during inpatient treatment (I), hospitalized adult AN patients show increased low intensity PA in comparison with healthy controls, (II) increased low-level PA and BMI increase are inversely related, and (III) physical inactivity and BMI increase are directly related.

2. Subjects and Methods

2.1. Study Population

We enrolled 50 female adults with AN who were admitted to the Department of Psychosomatic Medicine at Charité—Universitätsmedizin Berlin for inpatient treatment of AN between 2011 and 2016. Patient inclusion criteria were: A diagnosis of AN according to ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision), restrictive, purging or atypical type, as well as a BMI < 17.5 kg/m². Exclusion criteria were: age <18 years, current pregnancy or a diagnosed psychotic episode. Information about the duration of the illness, comorbidities as well as medication at the beginning and end of the treatment program were retrieved from anamnestic data and medical reports. Between 2015 and 2016, we also recruited 30 sex-matched and similar aged normal weight healthy controls (HC), consisting mostly of clinical staff and relatives thereof. A BMI between 18.5 and 25 kg/m² served as inclusion criteria. Exclusion criteria were: Any known major medical or psychiatric disease and any condition with significant influence on PA. All participants gave written informed consent, and the study was approved by the institutional ethics committee of the Charité—Universitätsmedizin Berlin.

2.2. Anthropometry

Weight of all patients was measured to the nearest 0.1 kg via a digital scale (Seca 771, Vogel & Halke, Hamburg, Germany) and height to the nearest 0.5 cm via a stadiometer (Seca 220 Stadiometer, Vogel & Halke, Hamburg, Germany) [13]. Measurements took place in the morning between 7 and 8 a.m. after overnight fasting and in underwear. Weight of the controls was measured after a 2-h fast using a chair scale (MCB300K100M, KERN & Sohn GmbH, Balingen, Germany) and height was measured using a stadiometer (Vogel & Halke). BMI was calculated as kg/m².

2.3. Bioelectrical Impedance Analysis

Whole-body bioimpedance was measured by Nutriguard-M (Data Input, Darmstadt, Germany; electrodes: Bianostic-AT, Data Input) as part of the patients' clinical measurements. For bioimpedance analysis (BIA) of the normal-weight controls Biacorus RX 4004 (MEDICAL HealthCare GmbH, Karlsruhe, Germany; Electrodes: BIA ClassicTabs, Medical HealthCare GmbH, Karlsruhe, Germany) was used. Patients and controls were weighed after fasting for at least 2 h, voiding and an equilibration period in a supine position. The equilibration period of both AN patients and controls lasted at least 10 min. BIA was carried out in accordance to the manufacturer's instructions, and body composition was calculated with Body Comp software (Version 9.0, Professional Scientific, Medical Health Care GmbH, Karlsruhe, Germany).

2.4. PA Assessment

PA was measured in AN patients after inpatient admission and inclusion into the study. Using a portable armband device (SenseWear™ PRO3 armband; BodyMedia, Inc., Pittsburgh, PA, USA), PA was continuously detected over a 3-day period (Friday to Sunday). During the time of PA detection, the study population was not restricted regarding their daily physical activity [13]. A day was included into data analysis if the armband had been worn for at least 20.5 h [13]. Measurements of controls took place while they stayed in their usual environment and by using the SenseWear™ PRO3 or the SenseWear™ MF armband. According to a statement of the manufacturer from 15 March 2011, the Sensewear Pro 3 and MF models were shown to be functionally equivalent in terms of sensor technology and data analysis (manufacturers statement on equivalency available on request).

The Sensewear armband is a multi-sensor device worn on the upper dominant arm which enables a continuous physiological PA detection [14] by measuring parameters such as heat flow, galvanic skin response (GSR), body temperature and near-body temperature [15]. An integrated two-axial accelerometer captures the movement of the upper arm as well as the position of the body [14]. The information captured by the five sensors and participant characteristics (age, sex, weight, height, smoker or non-smoker and handedness) [16] are integrated and analyzed by a proprietary software (SenseWear™ Software, Version 8.0, BodyMedia, Inc., Pittsburgh, PA, USA). This program is based upon algorithms of the manufacturer and able to analyze the collected raw data at different metabolic equivalent (MET) values. The latter represents a standardized indicator which is independent of time, body weight and sex [15]. One MET is equivalent to 1 kcal/h/kg body weight and serves as useful parameter to describe the energy expenditure [17] and intensity [15] of a specific activity. The MET value ranges from 1 MET while at rest [17] and 1.1 METs when driving in a car to 2–4 METs when doing housework [15], and can reach maximum values of 20 METs when doing excessive sports [15]. According to previous studies, we used six different MET categories to classify different activity intensities of PA within our AN and control group:

- A MET-value ≤ 1.0 was defined as the rate of energy expenditure while at rest [17].
- Activities with a MET-value ≤ 1.8 were considered as sedentary behavior [18].
- Thus, we concluded to form a new category ranging from ≥ 1.1 to ≤ 1.8 METs to describe very light-intensity physical activities (VLPA).
- Light-intensity physical activities (LPA) were defined as MET-values > 1.8 and < 3 [18].

- Moderate-intensity activities (MPA) were defined as ≥ 3 METs to < 6 METs [17,18].
- Vigorous-intensity activities (VPA) were divided firstly into MET-values ranging from ≥ 6 to ≤ 9 , and secondly into values > 9 METs [3].

2.5. Statistical Analysis

Based on a prior study of 11 AN patients and 10 HCs whose activity was measured with a shoe-based accelerometer at three time points: (I) while eating lunch, (II) filling out questionnaires, and (III) watching television for 1 h, power was sufficient with 19 analyzed individuals to demonstrate a significant difference in total PA levels ($df = 1.19$, $f = 5.68$, $p = 0.03$) [11]. However, we aimed to assess activity continuously for 3 days and parse the analyses into six different PA intensity levels, i.e., (I) at rest, (II) very light, (III) light, (IV) moderate, (V) vigorous and (VI) vigorous > 9 METs. Therefore, we assumed that at least four times more patients (i.e., $n = 44$) would be required to have sufficient power. For organizational purposes we capped HCs at $n = 30$ (assuming less heterogeneity among HCs); we increased the sample size of AN patients to $n = 50$.

A p -value of < 0.05 was set as the significance threshold. All variables were tested in a two-sided fashion. All data are presented as mean \pm standard deviation (SD) if following a normal distribution, otherwise as median (25th/75th percentile), or absolute frequency (relative frequency %). Quartiles were computed using R type 8 so that the resulting quantile estimates were approximately median-unbiased, regardless of the distribution. Data following a Gaussian distribution were analyzed by t -tests. Wilcoxon tests were applied for group differences for quantitative response variables not following a Gaussian distribution. Analyses for categories were performed by Fisher's exact test. To test the relationship between BMI change and various potential predictors, univariate and multivariate linear models were computed. A regression tree was computed, as this approach does not make assumptions on distributions or linearity. This machine learning technique computes a series of prediction thresholds to split a data set. Given our relatively small sample, splitting the data set into learning and test sets was not feasible; therefore, we applied a jack-knife procedure, classifying each subject based on a tree build from the remaining patients. Statistical analyses were computed using R version 3.4.2, R Core Team 2017.

3. Results

3.1. Characterization of the Study Population Including Medical Details, Comorbidities, Medications, and Body Composition

Table 1 shows the patients' demographic characteristics and body composition data upon hospital admission compared to the healthy control group. The two study groups did not significantly differ in age ($p = 0.057$). Body weight, BMI, body fat, and lean mass were significantly lower in patients with AN compared to controls (all: $p < 0.001$; Table 1). Regarding phase angle, i.e., the ratio of body cell mass to fat-free mass as an indicator of cellular health and integrity, AN patients had significantly lower values than controls ($p < 0.001$; Table 1).

Medical details, comorbidities, and current medications of the study populations are summarized in a supplemental table (Supplementary Table S1). Forty-eight percent of the patients were diagnosed with restrictive AN, 26% with purging AN, and 26% with atypical AN. In terms of comorbidities, AN patients had significantly more pericardial effusion ($p < 0.001$), episodes of depression ($p < 0.001$), and at least one comorbidity (AN = 96% vs. C = 33%, $p < 0.001$). No statistically significant differences existed for other medical disorders. In terms of medication, a significant difference between both groups existed only for psychopharmacological treatment, with none of the controls (C) but 16% of the AN patients receiving medication on admission ($p = 0.021$). No significant difference existed for oral contraceptives ($p = 0.052$), L-thyroxine ($p = 0.632$), or taking no medication (AN, 35% vs. C, 37%; $p = 1.000$).

Table 1. Demographic characteristics and bioimpedance data in patients with anorexia nervosa on admission and in the healthy control group.

Measurement Parameters	Anorexia Nervosa Baseline (n = 50)	Controls (n = 30)	p
Demographic parameters			
Age (years)	25 (21/30)	26 (23/35)	0.057
Weight (kg)	39.9 ± 6.6 (28.4–58.8)	60.5 ± 5.8 (51.2–71.9)	<0.001
Height (cm)	166 ± 7 (152–185)	169 ± 6 (159–180)	0.128
BMI (kg/m ²)	14.4 ± 2.0 (8.9–17.7)	21.3 ± 1.7 (18.8–25.0)	<0.001
Duration of illness (months)	72 (15/134)	N/A	
Body composition			
Phase angle (°)	4.5 (3.8/5.1)	5.9 (5.5/6.4)	<0.001
Fat mass (kg)	2.9 ± 2.7 (1–12.5)	16.0 ± 3.1 (11.3–22.5)	<0.001
Fat mass (%)	6.7 ± 5.2 (2.1–21.6)	26 ± 3 (21–32)	<0.001
Fat-free mass (kg)	37 ± 4 (27–46)	44 ± 3 (39–53)	<0.001
Fat-free mass (%)	93 ± 5 (78–98)	74 ± 3 (68–79)	<0.001

Data are expressed as mean ± SD (range) or as median (25th/75th percentile). BMI, Body Mass Index; N/A, not applicable; AN, anorexia nervosa.

3.2. Comparison of Physical Activity and MET Intensities

PA data and time spent in different levels of physical activity of 50 hospitalized AN patients compared to 30 ambulatory healthy controls are outlined in Table 2. Both groups engaged in similar levels of activity in terms of average steps and total distance per day. However, patients with AN had a greater range regarding the step count; 2479–31876 vs. 6507–22948 steps (Table 2). Significant differences were observed in daily average METs with patients presenting lower median values than controls. Patients with AN spent significantly more time in very low ($p = 0.004$) and low ($p < 0.001$) levels of PA than controls. Conversely, AN patients spent significantly less time in PA below the very low PA level ($p < 0.001$), in moderate ($p = 0.022$) as well as in 6–9 MET vigorous activity level ($p < 0.001$; Table 2). However, no significant differences were found for markers of physical inactivity: Both groups spent nearly the same duration of time on recumbency and sleep.

Table 2. Physical activity and the division into different MET cut-offs in patients with anorexia nervosa on admission and in the healthy control group.

Measurement Parameters	Anorexia Nervosa Baseline (n = 50)	Controls (n = 30)	p
Physical activity			
Number of steps per day	11,305 ± 6064 (2479–31,876)	11,098 ± 3973 (6507–22,948)	0.854
Total distance (km/day)	10.2 ± 5.5 (2.3–25.2)	9.8 ± 4.0 (4.6–19.2)	0.769
Metabolic equivalents (METs per day)	1.40 (1.40/1.60)	1.70 (1.50/1.80)	<0.001
Duration of recumbency (min/day)	483 (443/527)	500 (440/560)	0.348
Duration of sleep (min/day)	427 (375/457)	408 (363/484)	0.842
PA ≤ 1 METs duration (min/day)	496 (448/536)	588 (502/643)	<0.001
VLPA 1.1–1.8 METs duration (min/day)	647 (569/703)	566 (499/631)	0.004
LPA 1.8–3 METs duration (min/day)	126 (92/188)	84 (71/108)	<0.001
MPA 3–6 METs duration (min/day)	82 (44/130)	114 (79/165)	0.022
VPA 6–9 METs duration (min/day)	0 (0/3)	16 (8/35)	<0.001
VPA > 9 METs duration (min/day)	0.0 (0.0/0.0)	0.0 (0.0/3.2)	0.063

Data are expressed as mean ± SD (range) or as median (25th/75th percentile). LPA, light-intensity physical activity; MET, metabolic equivalent; MPA, moderate-intensity physical activity; PA, physical activity; VLPA, very light-intensity physical activity; VPA, vigorous-intensity physical activity.

3.3. BMI Change

Table 3 summarizes clinical outcome parameters of AN patients on admission and at discharge from inpatient treatment. On average, AN patients achieved a weight gain of $2.1 ± 2.3$ kg during the 32-day (25th percentile: 26 days; 75th percentile: 63 days) inpatient treatment program. The BMI

increased by $0.7 \pm 0.8 \text{ kg/m}^2$, which is equivalent to a BMI increase of 4%. The mean rate of weight gain in AN was 0.29 kg/week and ranged from -0.44 kg/week up to 1.35 kg/week . Seven (14%) out of the 50 AN patients lost weight during their inpatient stay.

Table 3. Clinical outcome parameters of patients with anorexia nervosa.

Measurement Parameters	Anorexia Nervosa Baseline (n = 50)	Anorexia Nervosa Discharge (n = 50)	p
Clinical outcome			
Weight (kg)	39.9 ± 6.6 (28.4–58.8)	42.0 ± 6.2 (31.4–59.7)	<0.001
Total weight gain (kg)	-	2.1 ± 2.3 (-1.4–9.6)	
BMI (kg/m ²)	14.4 ± 2.0 (8.9–17.7)	15.2 ± 1.8 (11.7–18.3)	<0.001
BMI increase (kg/ m ²)	-	0.7 ± 0.8 (-0.5–2.8)	
BMI increase (%)	-	4 (1/10)	

Data are expressed as mean \pm SD (range) or as median (25th/75th percentile); BMI, Body Mass Index.

3.4. Association between Physical Activity and Clinical Outcome

In an univariate regression analysis with BMI increase in % as the dependent variable and a range of potential predictive factors as independent variables (length of inpatient stay, phase angle, BMI on admission, steps, total distance, PA at different MET intensities, duration of sleep and recumbency), only length of inpatient stay ($r = 0.154$; $p < 0.001$), phase angle ($r = -2.95$; $p = 0.002$) and BMI on admission ($r = -1.99$; $p < 0.001$) were significant predictors (presented in Figure 1 with Spearman rank correlation). In a multivariable model, length of inpatient stay ($p < 0.001$) and BMI on admission ($p = 0.029$) remained significant predictors and duration of sleep became significant ($r = -0.0107$; $p = 0.019$) as well. In addition, for MPA a trend ($r = 0.0111$; $p = 0.089$) towards becoming a significant positive predictor of BMI increase was observed.

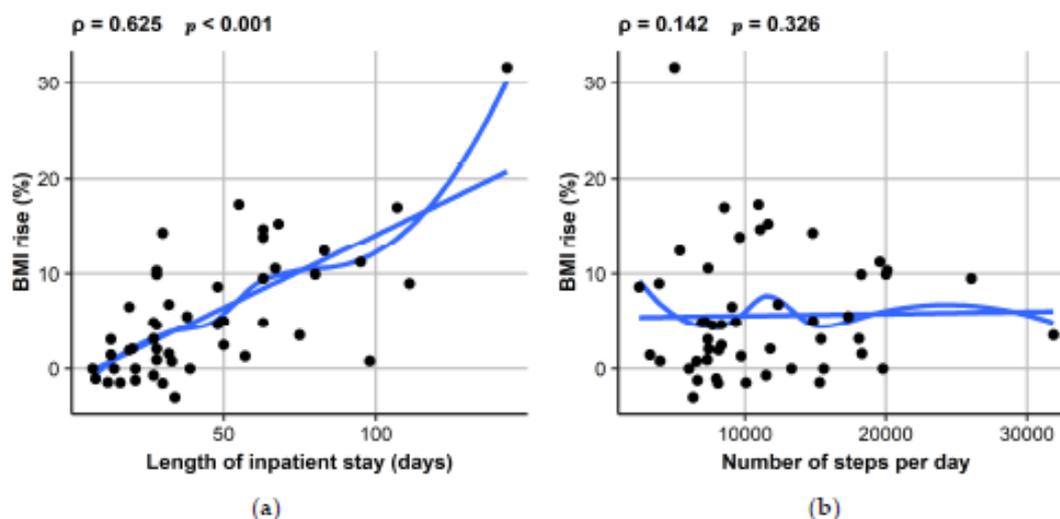


Figure 1. Associations between BMI increase in % and (a) length of inpatient stay and (b) number of steps per day applying Spearman rank correlation. BMI, Body Mass Index.

In an exploratory regression tree model (Figure 2), the following parameters were relevant predictors of percent BMI change: length of inpatient stay, BMI on admission, and number of steps.

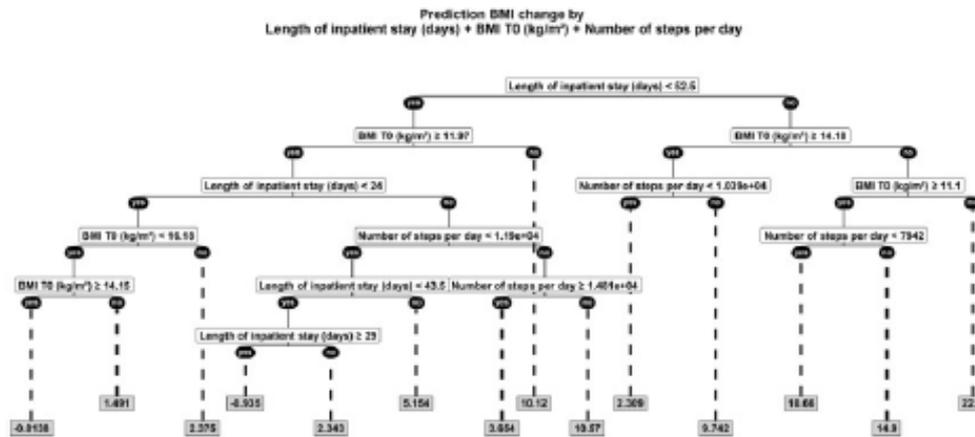


Figure 2. Regression tree for non-linear modelling to test the relation between BMI percent change and further parameters. BMI, Body Mass Index.

With this non-linear model, the association between actual and predicted BMI percent change could be predicted with an $r^2 = 0.81$ (Figure 3).

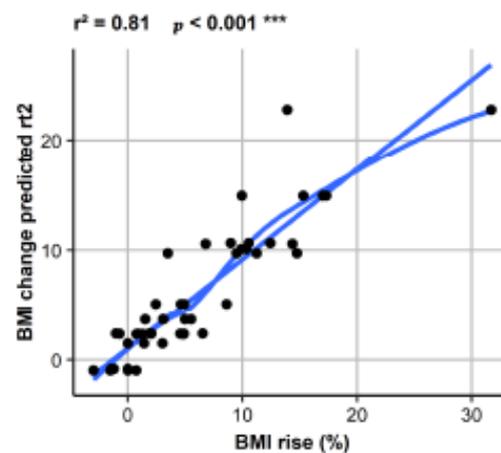


Figure 3. Non-linear model on predicted vs. measured BMI change. BMI, Body Mass Index.

Furthermore, validation of this prediction model by jack-knife analysis was successful ($r^2 = 0.203$; $p < 0.001$). The importance score for length of inpatient stay was 1026, for admission BMI 822, and for number of steps 453, potentially suggesting at least a small effect of PA measured as steps on % BMI increase. Applying these statistical procedures also for LPA as a parameter for low level activity, data yielded a similar value for r^2 for steps as well as an importance score of 562 for LPA, indicating also a slight effect of LPA on BMI change comparable in strength to that of steps.

4. Discussion

In our study, the following main results emerged: (1) Compared with healthy controls, AN patients spent more time engaging in light and less time engaging in vigorous intensity PA; (2) the patient’s BMI increase during inpatient treatment was largely predicted by low BMI on admission and longer duration of inpatient stay; (3) high step count and time in light-intensity PA only emerged as potential predictors of lower BMI increase in an exploratory and non-linear model; and (4) contrary to our assumption, the duration of sleep as a marker of physical inactivity was inversely associated with BMI increase.

Few studies have objectively measured low intensity PA in AN inpatients compared with healthy controls. Our findings demonstrating increased low intensity PA are consistent with a previous study using a shoe-based monitor [11]. Using the SenseWear armband, El Ghoch et al. [3] also observed that AN patients spent less time in high intensity PA, yet contrary to our findings time spent in light-intensity PA did not differ between groups and the patients showed a significantly higher moderate and vigorous PA duration. The division into two low intensity MET categories (1.1–1.8 and 1.8–3) in the present study as opposed to one category (1.1–3 METs) in the study by El Ghoch [3] may explain the different and more detailed results. Differences in time spent with moderate to vigorous PA might relate to varying approaches with respect to the restriction of PA on the wards or to practical opportunities to exercise in the environment outside the ward. The choice of different PA assessment tools should also be taken into account: When assessing PA with movement sensors, there was no difference in time spent on “fidgeting” (operationalized as “body position change counts”) between AN patients and controls [8]. Yet, the authors of that study mentioned problems with measurement technology consisting of several leads and wires, which might have affected compliance and PA behavior of the study participants.

A better understanding of the origin of distinct PA patterns in AN patients is warranted. Increased light PA in AN might be a consequence of negative energy balance resulting in a foraging response to increase PA to find food [19,20] or linked with a distinct phenotype characterized by disturbed energy homeostasis specifically associated with increased PA despite severe weight loss [6,21]. Further origins for increased light PA in AN might be an attempt of emotion regulation [6,22] or the desire to lose weight [4,23]. Interestingly, when interviewed 57 years after participating in the Minnesota starvation experiment in 1944/1945, the volunteer men did not report an increased drive for PA while starving [23]. To add to the complexity of altered PA in AN, the surrounding conditions during the time of PA assessment might play a considerable role. When obese volunteers were subjected to 24-h measurements of energy turnover within a metabolic chamber [24] for analysis of spontaneous PA, with exercise being prohibited within the chamber, the authors hypothesized that such forced reduction of voluntary exercise may have resulted in the partially observed increased engagement in spontaneous PA [25]. Similarly, in 16 healthy, male volunteers who underwent 8 weeks of experimental overfeeding, two-thirds of the increase in total daily energy expenditure was due to increased non-exercise activity thermogenesis (NEAT) [26]. Individual variation in NEAT accounted for the 10-fold differences in fat storage that occurred with overfeeding, suggesting that during positive energy balance, high activation of NEAT results in difficulties to gain weight for some individuals. The phenomenon of high NEAT and concomitantly energy needs of 4000 kcal/day to gain weight was recently documented in a case report of a young woman with AN at the end of therapy [27]. We believe that it is important for the tailoring of suitable PA interventions for AN patients to find an answer to the question whether increased low-level PA is an AN-specific phenotype that is linked with physiological processes during starvation and refeeding, or whether such PA behavior is related to restrictive treatment setting characteristics irrespective of AN, which may also be observable in other populations. Therefore, the current restrictive handling of PA during AN treatment may need to be reconsidered since an increase in low-level PA could provoke higher daily energy expenditure and might hinder weight recovery. Increased voluntary exercise could be accompanied by a decrease in spontaneous PA [25]. Concomitantly, Calogero et al. [28] investigated the effectiveness of an exercise program in patients with eating disorders, reporting on weight improvements through this intervention and concluding that patients in the exercise program may have been less likely to exercise secretly, whereas patients in the control group may have exercised unsupervised.

A low admission BMI was identified as a major determinant for BMI increase in AN. Resting energy expenditure proportionally declines with BMI [29], physiologically leading to a more rapid weight regain at the beginning of treatment. Longer inpatient stay also predicted BMI increase which may be at least in part explained by the rules in our adult treatment setting where patients were discharged if they continuously failed to meet the expected weight targets. On the other hand, patients

who stayed in treatment longer also had more time to gain weight. Since only a slight effect of PA on BMI increase was observed and only by conducting an exploratory analysis, the admission BMI and duration of stay had an overall much greater, independent and overriding predictive power on BMI increase in AN. Whether an association between PA and weight trajectory in AN can be detected may depend on certain study characteristics, i.e., measurement technique and time point of PA assessment. There was no association between (I) PA duration at different MET intensities and daily steps at inpatient discharge and BMI at 1-year follow up [30]; (II) PA level operationalized as the average acceleration in $m/s^2/min$ from both feet and BMI or rate of weight gain in AN patients admitted to an inpatient unit [11], and (III) time spent on feet at low-weight within 2 weeks of hospital admission or 1-month post-treatment discharge and 12 months BMI trajectory [8]. However, a longer on-feet duration at the inpatient weight restored time point was associated with a more rapid decrease in BMI over the 12 months following discharge [8]. Interestingly, a retrospective study applying questionnaires for PA assessment 6 months and 1 week prior to inpatient admission in 20 adolescents with AN found that an increase in PA—and not a decrease in food intake—was associated with the need for inpatient treatment [31]. These findings give rise to at least some effect of PA on the weight and illness trajectory of AN, and stress the need for further, systematic studies on this topic.

In the present study, no linear and direct associations between sleep duration and recumbency, conceptualized as physical inactivity parameters, and weight gain during AN treatment existed. Similarly, others could not find associations between sleep patterns and BMI [32], or between changes in sleep patterns and changes in BMI [33]. In the latter study, there was a significant direct association between baseline sleep time and BMI. In the present study, the contribution of sleep duration to variance of BMI increase was only of minor effect size. However, unexpectedly, in a multivariable model, the duration of sleep was inversely associated with BMI increase. In obesity, short sleep duration is known to be associated with increased food intake and excess body weight [34,35]. Whether this link also applies to patients with AN needs further investigation.

While we used objective PA assessments at standardized time points close to hospital admission, which are different from other studies that assessed PA across various stages of AN treatment [11], our findings also need to be interpreted within their limitations. Firstly, the validity of the SenseWear armband in severely underweight AN patients is unknown, and raw data and algorithms within the armband software are not accessible to researchers. Nonetheless, we consider this technology suitable for PA detection due to its easy handling compared to other devices [8] and the fact that multiple sensors enable the distinction between various types of PA, the recording of actual on-body time as well as time spent on sleep [14]. Second, whether our controls were of comparable socioeconomic background, and whether the wearing of the armband motivated them to work out more than usual remains unclear. Given that PA analysis was conducted between hospitalized AN patients and healthy controls within their everyday environment and thus in two very different settings, comparability of data may be argued. As a consequence, PA patterns of the patients in the present study may not be representative of other patients with AN under other types of care. However, finding a suitable control group for hospitalized patients is difficult, as healthy people are not hospitalized, and hospitalized patients for other reasons than AN are likely to suffer from a medical condition which affects PA patterns.

In conclusion, we found that AN patients spent more time engaging in light, and less time engaging in vigorous intensity PA than controls, and that the BMI increase during inpatient treatment was predicted by low admission BMI and longer inpatient treatment. Furthermore, high step count and time in light-intensity PA only emerged as potential predictors of lower BMI increase in an exploratory and non-linear model. This latter finding indicates that the effect of PA on the disease course of AN should be quantified and clarified further and that more complex models may need to be employed in future research on this topic. Since PA behavior is likely influenced by multiple factors including age, psychological and nutritional parameters, assessment of these potential modifiers in future studies may contribute to a better understanding of PA variability in AN.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2077-0383/7/9/289/s1>, Table S1: Medical details, comorbidities, and medication of study patients and the healthy controls.

Author Contributions: Data curation, C.S.L., T.H. and A.S.; Project administration, T.H., U.E., A.S. and V.H.; Writing—original draft, C.S.L.; Writing—review & editing, T.H., U.E., M.R., C.U.C., A.S. and V.H.

Funding: This work was supported by funding of the Swiss Anorexia Nervosa Foundation (Project Number 23-13) and Charité University Funding (UFF 89/441-176, A.S.).

Acknowledgments: We thank Andreas Busjahn for his support with the statistical analysis; Magdalena Brinkmann, Karin Johansson and Christina Hentzschel for their assistance with the organization of clinical assessments. We acknowledge support by Deutsche Forschungsgemeinschaft and Open Access Publishing Fund of Charité University Berlin.

Conflicts of Interest: Correll has been a consultant and/or advisor to or has received honoraria from: Alkermes, Allergan, Angelini, Gerson Lehrman Group, IntraCellular Therapies, Janssen/J&J, LB Pharma, Lundbeck, Medavante, Medscape, Merck, Neurocrine, Otsuka, Pfizer, ROVI, Servier, Sunovion, Takeda, and Teva. He has provided expert testimony for Bristol-Myers Squibb, Janssen, and Otsuka. He served on a Data Safety Monitoring Board for Lundbeck, ROVI and Teva. He received royalties from UpToDate and grant support from Janssen and Takeda. He is also a shareholder of LB Pharma.

References

1. Solenberger, S.E. Exercise and eating disorders: A 3-year inpatient hospital record analysis. *Eat. Behav.* **2001**, *2*, 151–168. [CrossRef]
2. Strober, M.; Freeman, R.; Morrell, W. The long-term course of severe anorexia nervosa in adolescents: Survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10–15 years in a prospective study. *Int. J. Eat. Disord.* **1997**, *22*, 339–360. [CrossRef]
3. El Ghoch, M.; Calugi, S.; Pellegrini, M.; Milanese, C.; Busacchi, M.; Battistini, N.C.; Bernabè, J.; Dalle Grave, R. Measured physical activity in anorexia nervosa: Features and treatment outcome. *Int. J. Eat. Disord.* **2013**, *46*, 709–712. [CrossRef] [PubMed]
4. Camera, O.; Adan, R.A.; Gutierrez, E.; Danner, U.N.; Hoek, H.W.; van Elburg, A.A.; Kas, M.J. Hyperactivity in anorexia nervosa: Warming up not just burning-off calories. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e41851. [CrossRef] [PubMed]
5. Gümmer, R.; Giel, K.E.; Schag, K.; Resmark, G.; Junne, F.P.; Becker, S.; Zipfel, S.; Teufel, M. High levels of physical activity in anorexia nervosa: A systematic review. *Eur. Eat. Disord. Rev.* **2015**, *23*, 333–344. [CrossRef] [PubMed]
6. Kostrzewa, E.; van Elburg, A.A.; Sanders, N.; Sternheim, L.; Adan, R.A.; Kas, M.J. Longitudinal changes in the physical activity of adolescents with anorexia nervosa and their influence on body composition and leptin serum levels after recovery. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e78251. [CrossRef] [PubMed]
7. Rizk, M.; Lalanne, C.; Berthoz, S.; Kern, L.; EVHAN Group; Godart, N. Problematic exercise in anorexia nervosa: Testing potential risk factors against different definitions. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0143352. [CrossRef] [PubMed]
8. Gianini, L.M.; Klein, D.A.; Call, C.; Walsh, B.T.; Wang, Y.; Wu, P.; Attia, E. Physical activity and post-treatment weight trajectory in anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.* **2016**, *49*, 482–489. [CrossRef] [PubMed]
9. Keyes, A.; Woerwag-Mehta, S.; Bartholdy, S.; Koskina, A.; Middleton, B.; Connan, F.; Webster, P.; Schmidt, U.; Campbell, I.C. Physical activity and the drive to exercise in anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.* **2015**, *48*, 46–54. [CrossRef] [PubMed]
10. Sauchelli, S.; Arcelus, J.; Sánchez, I.; Riesco, N.; Jiménez-Murcia, S.; Granero, R.; Gunnard, K.; Baños, R.; Botella, C.; de la Torre, R.; et al. Physical activity in anorexia nervosa: How relevant is it to therapy response? *Eur. Psychiatry* **2015**, *30*, 924–931. [CrossRef] [PubMed]
11. Belak, L.; Gianini, L.; Klein, D.A.; Sazonov, E.; Keegan, K.; Neustadt, E.; Walsh, B.T.; Attia, E. Measurement of fidgeting in patients with anorexia nervosa using a novel shoe-based monitor. *Eat. Behav.* **2017**, *24*, 45–48. [CrossRef] [PubMed]
12. Stengel, A.; Haas, V.; Elbelt, U.; Correll, C.U.; Rose, M.; Hofmann, T. Leptin and physical activity in adult patients with anorexia nervosa: Failure to demonstrate a simple linear association. *Nutrients* **2017**, *9*, 1210. [CrossRef] [PubMed]
13. Hofmann, T.; Elbelt, U.; Ahnis, A.; Kobelt, P.; Rose, M.; Stengel, A. Irisin levels are not affected by physical activity in patients with anorexia nervosa. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* **2014**, *4*, 202. [CrossRef] [PubMed]

14. Andre, D.; Pelletier, R.; Farrington, J.; Safier, S.; Talbott, W.; Stone, R.; Vyas, N.; Trimble, J.; Wolf, D.; Vishnubhatla, S.; et al. The Development of the SenseWear® Armband, a Revolutionary Energy Assessment Device to Assess Physical Activity and Lifestyle. BodyMedia Inc., 2006. Available online: http://1fw.dotfit.com/sites/63/templates/categories/images/1783/Dev_SenseWear_article.pdf (accessed on 23 August 2018).
15. Das Armband Kompendium. Available online: http://www.body-coaches.de/wp-content/uploads/Armband_Anleitung.pdf (accessed on 23 August 2018).
16. Gastin, P.B.; Cayzer, C.; Dwyer, D.; Robertson, S. Validity of the ActiGraph GT3X+ and BodyMedia SenseWear Armband to estimate energy expenditure during physical activity and sport. *J. Sci. Med. Sport* **2018**, *21*, 291–295. [CrossRef] [PubMed]
17. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Physical Activity Guidelines for Americans*; US Department of Health and Human Services: Washington, DC, USA, 2008; pp. 15–34.
18. Scheers, T.; Philippaerts, R.; Lefevre, J. Patterns of physical activity and sedentary behavior in normal-weight, overweight and obese adults, as measured with a portable armband device and an electronic diary. *Clin. Nutr.* **2012**, *31*, 756–764. [CrossRef] [PubMed]
19. Sternheim, L.; Danner, U.; Adan, R.; van Elburg, A. Drive for activity in patients with anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.* **2015**, *48*, 42–45. [CrossRef] [PubMed]
20. Adan, R.A.; Hillebrand, J.J.; Danner, U.N.; Cardona Cano, S.; Kas, M.J.; Verhagen, L.A. Neurobiology driving hyperactivity in activity-based anorexia. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* **2011**, *6*, 229–250. [PubMed]
21. Casper, R.C. Restless activation and drive for activity in anorexia nervosa may reflect a disorder of energy homeostasis. *Int. J. Eat. Disord.* **2016**, *49*, 750–752. [CrossRef] [PubMed]
22. Bratland-Sanda, S.; Sundgot-Borgen, J.; Rø, Ø.; Rosenvinge, J.H.; Hoffart, A.; Martinsen, E.W. Physical activity and exercise dependence during inpatient treatment of longstanding eating disorders: An exploratory study of excessive and non-excessive exercisers. *Int. J. Eat. Disord.* **2010**, *43*, 266–273. [CrossRef] [PubMed]
23. Eckert, E.D.; Gottesman, I.I.; Swigart, S.E.; Casper, R.C. A 57-year follow-up investigation and review of the Minnesota study on human starvation and its relevance to eating disorders. *Arch. Psychol.* **2018**, *2*, 3.
24. Ravussin, E.; Lillioja, S.; Anderson, T.E.; Christin, L.; Bogardus, C. Determinants of 24-hour energy expenditure in man. Methods and results using a respiratory chamber. *J. Clin. Investig.* **1986**, *78*, 1568–1578. [CrossRef] [PubMed]
25. Garland, T., Jr.; Schutz, H.; Chappell, M.A.; Keeney, B.K.; Meek, T.H.; Copes, L.E.; Acosta, W.; Drenowatz, C.; Maciel, R.C.; van Dijk, G.; et al. The biological control of voluntary exercise, spontaneous physical activity and daily energy expenditure in relation to obesity: Human and rodent perspectives. *J. Exp. Biol.* **2011**, *214*, 206–229. [CrossRef] [PubMed]
26. Levine, J.A.; Eberhardt, N.L.; Jensen, M.D. Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science* **1999**, *283*, 212–214. [CrossRef] [PubMed]
27. Haas, V.; Stengel, A.; Mähler, A.; Gerlach, G.; Lehmann, C.; Boschmann, M.; de Zwaan, M.; Herpertz, S. Metabolic barriers to weight gain in patients with anorexia nervosa: A young adult case report. *Front. Psychiatry* **2018**, *9*. [CrossRef] [PubMed]
28. Calogero, R.M.; Pedrotty, K.N. The practice and process of healthy exercise: An investigation of the treatment of exercise abuse in women with eating disorders. *Eat. Disord.* **2004**, *12*, 273–291. [CrossRef] [PubMed]
29. Haas, V.K.; Gaskin, K.J.; Kohn, M.R.; Clarke, S.D.; Müller, M.J. Different thermic effects of leptin in adolescent females with varying body fat content. *Clin. Nutr.* **2010**, *29*, 639–645. [CrossRef] [PubMed]
30. El Ghoch, M.; Calugi, S.; Pellegrini, M.; Chignola, E.; Dalle Grave, R. Physical activity, body weight, and resumption of menses in anorexia nervosa. *Psychiatry Res.* **2016**, *246*, 507–511. [CrossRef] [PubMed]
31. Higgins, J.; Hagman, J.; Pan, Z.; MacLean, P. Increased physical activity not decreased energy intake is associated with inpatient medical treatment for anorexia nervosa in adolescent females. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e61559. [CrossRef] [PubMed]
32. Delvenne, V.; Kerkhofs, M.; Appelboom-Fondu, J.; Lucas, E.; Mendlewicz, J. Sleep polygraphic variables in anorexia nervosa and depression: A comparative study in adolescents. *J. Affect. Disord.* **1992**, *25*, 167–172. [CrossRef]
33. El Ghoch, M.; Calugi, S.; Bernabè, J.; Pellegrini, M.; Milanese, C.; Chignola, E.; Dalle Grave, R. Sleep patterns before and after weight restoration in females with anorexia nervosa: A longitudinal controlled study. *Eur. Eat. Disord. Rev.* **2016**, *24*, 425–429. [CrossRef] [PubMed]

34. Wu, Y.; Zhai, L.; Zhang, D. Sleep duration and obesity among adults: A meta-analysis of prospective studies. *Sleep Med.* **2014**, *15*, 1456–1462. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Cappuccio, F.P.; Taggart, F.M.; Kandala, N.B.; Currie, A.; Peile, E.; Stranges, S.; Miller, M.A. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep* **2008**, *31*, 619–626. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2018 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Table S1. Medical details, comorbidities, and medication of study patients and the healthy controls.

	Anorexia nervosa (n=50)	Controls (n=30)	P
Medical details			
Length of inpatient stay (days)	32 (26 / 63)	NA	
Anorexia nervosa subtype			
restrictive	24 (48%)	NA	
purging	13 (26%)	NA	
atypical	13 (26%)	NA	
Comorbidities			
Missing data	0 (0%)	6 (20%)	
Pericardial effusion	13 (26%)	0 (0%)	<0.001
Episode of depression (moderately)	13 (26%)	0 (0%)	<0.001
Ascites	6 (12%)	0 (0%)	0.079
Selfharming behaviour	3 (6%)	0 (0%)	0.288
Osteopenia	5 (10%)	0 (0%)	0.151
Iron deficiency anaemia	1 (2%)	1 (3%)	1.000
Hashimoto's disease	1 (2%)	1 (3%)	1.000
Atopic dermatitis	1 (2%)	1 (3%)	1.000
Hip dysplasia	0 (0%)	1 (3%)	0.375
No comorbidities	2 (4%)	20 (67%)	<0.001
Medication on admission			
Missing data	1 (2%)	0 (0%)	
Oral contraceptives	13 (27%)	15 (50%)	0.052
Other contraceptives	0 (0%)	2 (7%)	0.141
Protein energy drink	1 (2%)	0 (0%)	1.000
Iron products	3 (6%)	0 (0%)	0.284
Psychopharmacological treatment	8 (16%)	0 (0%)	0.021
L-thyroxine	2 (4%)	2 (7%)	0.632
No medication	17 (35%)	11 (37%)	1.000
Medication at discharge			
Missing data	3 (6%)	NA	
Oral contraceptives	12 (26%)	NA	
Other contraceptives	0 (0%)	NA	
Protein energy drink	16 (34%)	NA	
Iron products	4 (9%)	NA	
Psychopharmacological treatment	18 (38%)	NA	
L-thyroxine	0 (0%)	NA	
No medication	6 (13%)	NA	

Data are expressed as mean \pm SD (range) or absolute frequency (relative frequency %). NA, not applicable.

11. Lebenslauf

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

12. Publikationsliste

1. **Celine S. Lehmann**, Tobias Hofmann, Ulf Elbelt, Matthias Rose, Christoph U. Correll, Andreas Stengel, Verena Haas. The Role of Objectively Measured, Altered Physical Activity Patterns for Body Mass Index Change during Inpatient Treatment in Female Patients with Anorexia Nervosa. *Journal of Clinical Medicine*. 2018 Sep 18. 7(9).
Journal Impact Factor: 5.583
2. Verena Haas, Andreas Stengel, Anja Mähler, Gabriele Gerlach, **Celine Lehmann**, Michael Boschmann, Martina de Zwaan, Stephan Herpertz. Metabolic Barriers to Weight Gain in Patients With Anorexia Nervosa: A Young Adult Case Report. *Frontiers in Psychiatry*. 2018 May 18. 9(199).
Journal Impact Factor: 2.857

13. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein Dank Prof. Dr. Andreas Stengel und Dr. oec. troph. Verena Haas, die mir eine Promotion in der Medizinischen Klinik für Psychosomatik ermöglicht und meine Promotionsarbeit betreut und begutachtet haben. Im Besonderen möchte ich hierbei auf die enge und konstruktive Zusammenarbeit mit Fr. Dr. Haas hinweisen; zu Beginn meiner Promotion unterstützte sie mich bei der Etablierung der stationären Studienmessungen und intensivierte mein Interesse für den Bereich der Psychosomatik durch wöchentlich stattfindende Kolloquiumstreffen und das Einbinden in Veranstaltungen wie den Deutschen Psychosomatikkongress.

Mein herzlicher Dank richtet sich ebenfalls an die Koautoren meiner Publikation „The Role of Objectively Measured, Altered Physical Activity Patterns for Body Mass Index Change during Inpatient Treatment in Female Patients with Anorexia Nervosa“; Ich danke PD Dr. Tobias Hofmann, PD Dr. Ulf Elbelt, Prof. Dr. Matthias Rose und Prof. Dr. Christoph U. Correll für die zügigen und hilfreichen Anregungen während des gesamten Einreichungsprozesses beim Journal of Clinical Medicine.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern Ilona Lehmann und Holger Ulbrich sowie bei dem Rest meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die während der gesamten Zeit meines Studiums und der Anfertigung meiner Dissertation stützend und mit offenem Ohr an meiner Seite standen. Ich danke euch dafür, dass ihr stets an mich geglaubt habt und jeden Tag meines Lebens durch eure Anwesenheit bereichert.