

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

DISSERTATION

**Neuroendokrinologische Veränderungen
bei Patientinnen mit Anorexia nervosa**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -
Universitätsmedizin Berlin

von
Deike Weiss
aus Wriezen

Datum der Promotion: 25. Oktober 2013

Abstract

Patientinnen mit Anorexia nervosa weisen verschiedenste neuroendokrinologische Veränderungen auf. Unklar ist, wieweit diese vorbestehende oder durch die Erkrankung verursachte Veränderungen darstellen und inwieweit sie zur Aufrechterhaltung der Erkrankung beitragen.

Neben einem Einfluss auf den Energiehaushalt des Körpers beeinflusst das von Adipozyten produzierte Hormon Leptin auch unterschiedliche neuronale Netzwerke. So konnten wir zeigen, dass Patientinnen mit einem niedrigeren Leptinspiegel ein höheres Schlankheitsstreben verspürten, von vermehrten sexuellen Problemen berichteten sowie eine vermehrte Hyperaktivität angaben, auch wenn für den BMI korrigiert wurde. Somit konnten wir Daten aus früheren klinischen und tierexperimentellen Studien bestätigen. Hingegen konnten wir bisherige Berichte, welche einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Cortisolspiegel und vermehrter Hyperaktivität bei diesen Patientinnen darstellten, nicht reproduzieren.

Auch das Opioidsystem spielt eine wichtige Rolle im Ess- und Fütterverhalten. Zusätzlich nehmen Opioidliganden in Leukozyten eine immunmodulatorische Rolle ein. Preproenkephalin (ppE) und Proopiomelanocortin (POMC) sind Vorläuferproteine für zahlreiche Opioidliganden. Entgegen Untersuchungen im ZNS fand sich in unseren Untersuchungen bezüglich des Enkephalin-Vorläuferproteins ppE in Leukozyten kein Zusammenhang zu Nahrungsrestriktion und einem reduzierten Ernährungszustand. Wie im Tiermodell mit Enkephalinen vorbeschrieben zeigte sich jedoch eine negative Korrelation zu Stress, bei unseren Patienten in Form zusätzlich berichteter zwanghafter, depressiver oder ängstlicher Symptome. Denkbar, wenn auch spekulativ, wäre somit ein ppE-abhängiger Einfluss von psychischem Stress unabhängig vom Ernährungszustand auf die vorberichteten immunologischen Veränderungen bei Patientinnen mit Anorexia nervosa. Zudem konnten wir erstmals eine Hochregulation von ppE in Leukozyten durch Nikotinkonsum zeigen und ergänzen damit bisherige Untersuchungen in verschiedenen anderen Geweben.

Auch Spaltprodukte des POMC zeigten in früheren Studien eine veränderte Expression bei Patientinnen mit Anorexia nervosa. In der vorliegenden Untersuchung konnten wir eine vermehrte Expression von POMC bei untergewichtigen Patientinnen mit Anorexia nervosa, nicht jedoch bei gewichtsrehabilitierten ehemaligen Patientinnen nachweisen. Im Gegensatz zu früheren Studien im ZNS fand sich jedoch eine erhöhte Expression von POMC. Denkbar

ist eine Wirkung in der Aufrechterhaltung des Untergewichtes bei akuter AN oder auch eine kompensatorische Gegenregulation des peripheren Gewebes. Diese Veränderungen waren bereits nach kurzzeitiger Gewichtsrehabilitation rückläufig und fanden sich auch bei Langzeitgewichtsrehabilitierten Patientinnen nicht mehr. Wir gehen daher davon aus, dass diese Veränderungen Ausdruck der Unterernährung sind und keinem trait-Marker entsprechend.

Die Expression von Hormonen unterliegt unter anderem einer epigenetischen Regulation. In unseren Untersuchungen fand sich eine inverse Korrelation zwischen der Promotor-spezifischen DNA-Methylierung und der POMC-Expression.

Mit den vorliegenden Studien konnten wir einzelne Aspekte im Verständnis neuroendokriner Veränderungen bei Patientinnen mit Anorexia nervosa näher beleuchten und ergänzen.

Inhalt

Abstract.....	2
Abkürzungen.....	5
Einleitung und Zielstellung	6
Leptin.....	6
Opioidsystem.....	7
Methodik	9
Ergebnisse.....	11
Leptin.....	11
Opioidsystem.....	11
Diskussion	13
Leptin.....	13
Opioidsystem.....	13
Literaturverzeichnis.....	16
Publikationen mit Anteilserklärung.....	20
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen.....	22
Lebenslauf.....	57
Komplette Publikationsliste.....	58
Erklärung.....	60

Abkürzungen

acAN	akut untergewichtige Patientinnen mit Anorexia nervosa
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AN	Anorexia nervosa
ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
BMI	Body mass index
cDNA	complementary Desoxyribonucleinsäure
CpG	Cytosin-phosphatidyl-Guanin
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Version IV
EDI-2	Eating Disorder Inventory Version 2
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FSH	follikel stimulierendes Hormon
HCW	gesunde Kontrollprobanden (healthy control women)
LH	luteinisierende Hormon
MC3/4R	Melanokortin-Rezeptor 3/4
mRNA	messenger Ribonucleinsäure
PBMC	periphere mononukleäre Blutzellen
PCR	Polymerasekettenreaktion
POMC	Proopiomelanocortin
ppE	Preproenkephalin
recAN	gewichtsrehabilitierte ehemalige Patientinnen mit Anorexia nervosa
RNA	Ribonucleinsäure
SCL-90-R	Symptom Checklist 90 Revised
SDS	Standardabweichung (standard deviation score)
SIAB-EX	Experten-Version des Structured Interview of Anorexia Nervosa and Bulimic Syndromes
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
ZNS	Zentrales Nervensystem
α -MSH	α -Melanozyten stimulierendes Hormon

Einleitung und Zielstellung

Die Anorexia nervosa (AN) zählt mit einer Prävalenzrate von etwa 0,3% zu den häufigsten Essstörungen [1]. Betroffen sind vornehmlich Mädchen und junge Frauen im Alter von 14 bis 18 Jahren. Zu den Diagnosekriterien nach DSM IV gehören selbstverursachter Gewichtsverlust oder unzureichende altersentsprechende Gewichtszunahme, ein Körpergewicht unterhalb von 85% des zu erwartenden Gewichtes (Body Mass Index $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ bzw < 10 . Altersperzentile), eine Körperschemastörung sowie eine Störung der hypothalamisch-hypophysären Achse (Amenorrhoe).

Im Rahmen der Erkrankung treten multiple somatische Veränderungen auf [2]. So weisen Patientinnen mit AN beispielsweise erhöhte Cortisol-Spiegel sowie Auffälligkeiten des Immunsystems, wie zum Beispiel Leukozytopenie, Neutropenie, vermindertes Serumkomplement sowie eine veränderte Antikörper-Verteilung [3-8] auf. Die Mortalitätsrate der Erkrankung liegt bei etwa 5 % [9].

Bisherige Studien zeigten eine genetische Suszeptibilität der Erkrankung [10]. Darüber hinaus wird auch neurobiologischen Faktoren eine Rolle in der Vulnerabilität gegenüber Essstörungen und der Aufrechterhaltung der Erkrankung zugeschrieben [11].

Leptin

Leptin ist ein Hormon, das von Adipozyten produziert wird [12]. Es wirkt im Hypothalamus und vermittelt über einen komplexen Kreislauf verschiedener Neuropeptide (Agouti-related Protein, Neuropeptid Y, Proopiomelanocortin usw.) das Hunger- und Sättigungsgefühl. Darüber hinaus beeinflusst Leptin verschiedene andere Regelkreise, wie z.B. die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse [13]

Eine Leptin-Defizienz führt sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen zu einer Hyperphagie mit Adipositas und Infertilität. Durch die exogene Applikation von Leptin ließen sich diese Symptome im Tiermodell behandeln [14, 15].

Es besteht eine proportionale positive Beziehung von Leptin zum Body mass index (BMI), entsprechend sind die Leptin-Spiegel bei Patientinnen mit AN deutlich erniedrigt [16].

Patientinnen mit AN weisen häufig eine körperliche Hyperaktivität auf [17]. Im Tiermodell der AN als auch bei erkrankten Patientinnen konnte ein Zusammenhang zum Leptinspiegel gezeigt werden [18, 19]. Im Mausmodell führte eine Behandlung mit Leptin zur Normalisierung der körperlichen Aktivität [20]. Auch die Gabe von corticotropin releasing

Faktor-Antagonisten hatte einen vergleichbaren Effekt [21, 22].

Frühere Studien konnten zeigen, dass eine bestimmte Höhe des Leptinspiegels für die sexuelle Reifung und Fruchtbarkeit erforderlich ist [16]. Auch das sexuelle Interesse und die sexuelle Aktivität wurden im Tierexperiment durch Leptin beeinflusst [23]. Patientinnen mit AN weisen nicht nur eine Störung der hypothalamisch-hypophysären Achse und eine damit einhergehende Amenorrhoe auf, häufig ist auch das sexuelle Interesse bei diesen Patientinnen stark reduziert [24].

Trotz der starken Korrelation von Leptin und BMI ist eine Varianz des Leptinspiegels bei gleichem BMI beschrieben. Wir untersuchten den Einfluss der Varianz des Leptinspiegels auf psychopathologische Besonderheiten, Hyperaktivität und das Auftreten sexueller Probleme.

Opioidsystem

Das Opioidsystem spielt eine wichtige Rolle für das Ess- und Fütterverhalten. Unterschieden werden neben den verschiedenen Opioidrezeptoren (μ , κ , δ) auch unterschiedliche Liganden. Zu den endogenen Opioiden zählen die Endorphine, welche aus dem Proopiomelanocortin (POMC) gebildet werden sowie die Enkephaline, welche aus dem Prähormon Preproenkephalin (ppE) entstehen.

PpE, welches unter anderem in Opioidliganden wie Met- und Leu-Enkephalin gespalten wird, zeigte in Tierstudien eine Assoziation zu Nahrungsreduktion und Stress [25-28]. Eine Expression von ppE ist nicht nur im ZNS sondern auch in Leukozyten nachweisbar [29-31]. Vor allem für Met-Enkephalin ist eine Rolle als Zytokin beschrieben. Es beeinflusst unter anderem die T- und B-Zell-Proliferation und -Aktivierung, die Antikörperproduktion, Chemotaxis, Phagozytose in Neutrophilen und Makrophagen [32]. Da pro-inflammatorische Zytokine auch zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme führen [33], besteht auch im Hinblick auf Essstörungen wie die Anorexia nervosa ein erhöhtes Interesse.

Wir untersuchten den Einfluss von Malnutrition, Stress sowie Nikotin-Konsum auf die Expression von ppE in Leukozyten.

POMC und seine Spaltprodukte, insbesondere das α -Melanozytenstimulierende Hormon (α -MSH), führen durch die Aktivierung von Melanokortin-Rezeptoren im Hypothalamus (MC3R und MC4R) zu einer Unterdrückung von Hunger und Nahrungsaufnahme [34-36]. Umgekehrt zeigen POMC-knockout-Mäuse ebenso wie Patienten mit einer Mutation im POMC-Gen eine

Neigung zu extremer Adipositas [37, 38]. Die Expression von POMC wird unter anderem durch Leptin stimuliert [34, 39].

Frühere klinische Studien lassen eine gestörte Regulation von POMC-Spaltprodukten bei Patientinnen mit Anorexia nervosa vermuten [40].

POMC wird auch in Leukozyten exprimiert, die entsprechenden Spaltprodukte werden sezerniert [41, 42] und üben eine Funktion in der Immunmodulation aus [43]. In peripheren mononukleären Zellen wurden verschiedene Splice-Varianten der POMC mRNA nachgewiesen [44]. Am Häufigsten findet sich eine verkürzte Form, welcher die Anteile von Exon 1 und 2 fehlen [45, 46]. Diese verkürzte Form (im Folgenden POMC Exon3 genannt), wird weder sezerniert noch in eigentliche Proteine umgeschrieben – die genaue Funktion ist unklar [47, 48].

Neuesten Studien zufolge unterliegt die Expression von POMC auch einer epigenetischen Regulation, besonderes Interesse liegt hier auf der Methylierung in der Promotor-Region des POMC-Gens [49]. Dieses Methylierungsmuster wird nur zum Teil vererbt (Imprinting), unterliegt jedoch auch unterschiedliche Umweltfaktoren wie Stress, Rauchen und Ernährung [50-53].

Vor diesem Hintergrund bestimmten wird die POMC-Expression sowie die Abhängigkeit dieser von der POMC-Promotor-Gen-Methylierung bei Patientinnen mit AN im Vergleich zu HCW. Zusammenhänge zu somatischen (BMI, Leptin) und psychopathologischen Parametern wurden untersucht.

Methodik

Wir untersuchten stark untergewichtige Patientinnen mit AN (acAN), gewichtsrehabilitierte Patientinnen, die zu einem früheren Zeitpunkt wegen einer AN behandelt worden waren (recAN) sowie normalgewichtige gesunde Probandinnen (HCW).

AcAN wurde mit Hilfe der Experten-Version des Structured Interview of Anorexia Nervosa and Bulimic Syndromes (SIAB-EX) nach den Kriterien des DSM IV diagnostiziert. Als Gewichtskriterium wurde ein Gewicht unterhalb der 3. BMI-Altersperzentile bzw. unter einem BMI von 17,5 bei volljährigen Patientinnen festgelegt. Nach Erreichen einer Gewichtszunahme von mindestens 10% des Ausgangsgewichtes erfolgte bei einem Teil der acAN-Patientinnen eine erneute Blutentnahme, sofern zwischenzeitlich keine andere Essstörung entwickelt worden war oder andere Ausschlusskriterien erfüllt wurden (partielle Gewichtsrehabilitation).

Für eine genauere Charakterisierung der Studienkollektivs sei auf die einzelnen Publikationen verwiesen.

Neben einer ausführlichen Anamnese erfolgte eine klinische Untersuchung mit Bestimmung von Körpergewicht und Größe. Es wurden der BMI, die altersentsprechende BMI-Perzentile sowie die BMI-Standardabweichung (BMI-SDS) berechnet.

Zusätzlich wurden verschiedene psychologische Testverfahren angewandt. Zur Bestimmung essstörungsspezifischer Symptome wurde neben dem SIAB-EX [54] der Eating Disorder Inventory (EDI-2) genutzt. Der SIAB-EX erhält zusätzlich Subskalen zur Bestimmung sexueller Probleme sowie der körperliche Aktivität. Mit Hilfe der Symptom Checklist 90 Revised (SCL-90-R, [55]) erfolgte eine Einschätzung genereller psychopathologischer Auffälligkeiten.

Es erfolgte eine morgendliche Nüchternblutentnahme (7.30-9.30 Uhr). Hieraus wurden Serum sowie Plasma gewonnen und bis zur weiteren Verarbeitung bei -80°C gefroren. Cortisol wurde im Plasma mittels Radio-Immuno-Assay (Dia Sorin), Leptin (Milipore) im Blutplasma mittels ELISA bestimmt. Es wurden jeweils Doppelwerte gemessen.

Periphere mononukleäre Blutzellen (PBMC) wurden mittels Dichtegradient gewonnen und in flüssigem Stickstoff kryokonserviert. Zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte hieraus die RNA-Extraktion mit einem handelsüblichen Kit (RNeasy-Isolation-Kit, Quiagen). Kontaminierende

DNA wurde mit dem RNase-free Dnase-Set (Quiagen) entfernt. Für die Analysen der Genexpressionen wurde die Gesamt-RNA zunächst mittels Reverser Transkription in cDNA umgeschrieben. Die Bestimmung der relativen RNA-Expression von POMC und ppE wurde schließlich mittels quantitativer Real-Time PCR (ABI PRISM 7000, Applied Biosystems) mit Exon-überspannenden Primerpaaren im Vergleich zu Beta-Aktin durchgeführt. Die relative Quantifizierung erfolgte schließlich mit Hilfe des Real-time-PCR Miner Algorithmus [56].

Genomische DNA wurde mit einem handelsüblichen Kit (Quiagen) aus Vollblut isoliert. Die Bisulfit-Sequenzierung des POMC-Promotor-Genes erfolgte durch das Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Erlangen. Es erfolgte eine Bestimmung der DNA-Methylierung des gesamten POMC-Promotor Genes sowie einzelner Cluster innerhalb des Promotors.

Für eine detaillierte Beschreibung der Methodik sei auf die entsprechenden Publikationen verwiesen.

Ergebnisse

Die Patientengruppen unterschieden sich in allen Studienteilen hinsichtlich des BMI sowie dem Leptin-Spiegel mit jeweils deutlich niedrigeren Werten für die Gruppe der acAN. Diese Gruppe wies zudem signifikant höhere Werte in allen Fragebögen zur essstörungsspezifischen sowie generellen Psychopathologie auf. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich zwischen recAN und HCW.

Leptin

Der Leptin-Spiegel war bei Patientinnen mit acAN deutlich erniedrigt, unterschied sich jedoch zwischen recAN und HCW nicht signifikant. Leptin korrelierte signifikant mit dem BMI bzw. dem BMI-SDS. Patientinnen mit acAN wiesen einen erhöhten Cortisolspiegel auf. Patientinnen mit AN mit niedrigerem Leptin-Spiegel bei gleichem BMI berichteten von einem vermehrten Schlankeitsstreben („drive for thinness“, EDI-2 Subskala). Für die Unzufriedenheit mit dem eigenen Körper („body dissatisfaction“, EDI-2 Subskala) fand sich dieser Effekt nicht.

Erwartungsgemäß berichteten acAN über vermehrte sexuelle Probleme. Darüber hinaus berichteten jedoch Patientinnen mit niedrigerem Leptinspiegel bei gleichem BMI über ein größeres Ausmaß sexueller Probleme.

Eine vermehrte Hyperaktivität, entsprechend den Angaben des SIAB-EX, fand sich bei acAN, jedoch nicht bei recAN oder HCW. Dabei war Hyperaktivität negativ mit Leptin, nicht jedoch mit Cortisol assoziiert. Dieser Effekt blieb auch nach Kontrolle für den BMI bestehen. Andere Einflussfaktoren wurden nicht gefunden.

Opioidsystem

Die Expression von ppE unterschied sich in den untersuchten Gruppen nicht. Weiterhin konnte kein Zusammenhang zum Grad der Unterernährung oder zu essstörungsspezifischen Symptomen nachgewiesen werden. Für Patientinnen mit Anorexia nervosa fand sich jedoch eine signifikante Korrelation zwischen der Expression von ppE und zwanghaften, depressiven sowie ängstlichen Symptomen (nach SCL-90-R).

Weiterhin war die Expression von ppE in der Gruppe der Raucher signifikant höher als in der Gruppe der Nichtraucher. Dabei war auch die durchschnittliche Menge der gerauchten Zigaretten pro Tag positiv mit der ppE-Expression korreliert. Es fanden sich keine

signifikanten Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern im Hinblick auf BMI, Leptinspiegel oder der Ausprägung psychopathologischer Symptome.

Aufgrund dieses Effektes wurden die genannten Gruppenanalysen erneut nach Ausschluss aller Raucher (insgesamt 15 Teilnehmer, davon 3 acAN, 9 recAN sowie 3 HCW) durchgeführt, ohne dass sich Unterschiede zur vorausgegangenen Analyse zeigten.

Patientinnen mit acAN wiesen eine deutlich höhere Expression des funktionellen POMC mRNA-Transkripts auf als recAN und HCW, während sich die Expression der verkürzten Form (POMC Exon 3) sowie die mittlere Promotor-DNA-Methylierung nicht unterschieden. Die mittlere POMC-Promotor-Methylierung hatte keinen Einfluss auf die Expression von POMC mRNA. Die Methylierung einzelner CpG Residuen an der Bindungsstelle des E2F Transkriptionsfaktors war hingegen negativ mit der Expression der funktionellen POMC mRNA assoziiert. Die Expression des funktionellen POMC mRNA-Transkripts war signifikant mit dem Leptin-Spiegel assoziiert, jedoch nicht mit dem BMI. Auch fand sich kein Zusammenhang zwischen der POMC-Expression und dem Plasma-Cortisol-Spiegel.

In der longitudinalen Beobachtung zeigte sich bei Patientinnen mit acAN nach Zunahme von mindestens 10% des Ausgangsgewichtes ein Abfall der Expression des funktionellen POMC-mRNA-Transkripts auf Werte, die denen der HCW entsprechen, bei gleichzeitig signifikantem Anstieg nicht nur des BMI sondern auch des Leptin-Spiegels.

Bei 9 acAN, 8 recAN sowie 7 HCW war kein funktionelles POMC mRNA-Transkript nachweisbar. Die verkürzte Form des POMC war bei allen Probanden nachweisbar.

In einer weiteren Studie wurde der Einfluss von Unterernährung und Rauchen auf die POMC promotor-spezifische DNA-Methylierung untersucht. Weder Diagnose noch Ernährungszustand, definiert durch BMI-SDS und Leptinspiegel, hatten hierbei einen Einfluss. Raucher zeigten jedoch eine deutlich verminderte DNA-Methylierung verglichen mit Nicht-Rauchern, die Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten korrelierte negativ mit dem Maß der DNA-Methylierung.

Diskussion

Leptin

Patientinnen mit AN berichten häufig über sexuelle Probleme. Eine Langzeitstudie konnte darüber hinaus eine schlechtere Prognose der Erkrankung bei Patientinnen mit vermehrten sexuellen Problemen nachweisen [57]. Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass Hamster unter Nahrungsrestriktion ein vermindertes Paarungsverhalten aufweisen. Es ist bekannt, dass Leptin die Freisetzung von FSH und LH stimuliert [58, 59], außerdem stimulieren Androgene und Östrogene die Leptinsekretion in den Adipozyten [60, 61]. Wurde im Tiermodell parallel zur Nahrungsrestriktion Leptin verabreicht, wurde dieser Effekt aufgehoben. Unsere Daten lassen einen Einfluss von Leptin auf das Auftreten sexueller Probleme auch beim Menschen vermuten.

Unsere Ergebnisse mit Nachweis eines statistischen Zusammenhanges zwischen dem Ausmaß der Hyperaktivität und dem Leptinspiegel bestätigen ebenfalls frühere tierexperimentelle [20] und klinische [19, 62] Untersuchungen. Auch in unserem Patientenkollektiv konnten wir bei acAN erhöhte Cortisolspiegel nachweisen, im Gegensatz zu einer anderen klinischen Studie [63] ergab sich jedoch kein Anhalt für einen Zusammenhang zum Ausmaß der Hyperaktivität. Auch zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Hyperaktivität und anderen essstörungsspezifischen oder allgemein-psychopathologischen Symptomen entsprechend dem EDI-2 oder der SCL-90-R. Somit kann Hyperaktivität nicht nur als ein Parameter in der Krankheitsschwere betrachtet werden, sondern scheint eine darüber hinausgehende Bedeutung zu haben.

Anzumerken ist, dass in unserer Studie lediglich die Häufigkeit körperlicher Betätigung und die subjektive Belastung, die bei Unterbrechung dieser entsteht, gemessen wurden. Viele Patientinnen verspüren jedoch eine innere Unruhe und führen ständige kleine Bewegungen durch, ohne diese bewusst wahrzunehmen. Auch dies sind Zeichen von Hyperaktivität und sollten in Folgestudien einbezogen werden.

Opioidsystem

Während Nahrungsrestriktion im Tiermodell zu einer verminderten Expression von ppE in verschiedenen Bereichen des Gehirns führte, zeigte sich bei akut untergewichtigen Patientinnen mit Anorexia nervosa kein Unterschied in der Expression von ppE in PBMC im

Vergleich zu normal ernährten gesunden Kontrollen. Anzunehmen ist eine unterschiedliche Bedeutung von ppE in diesen Geweben. Während ppE-abhängige Peptide im zentralen Nervensystem als Neurotransmitter fungieren, kommt ihnen in Leukozyten die Rolle von Zytokinen zu [32]. Bezüglich einer veränderten Zytokin-Ausschüttung ist die Datenlage bisher sehr heterogen [3-5, 8, 33].

Zudem ist die Unterernährung von Patienten mit Anorexia nervosa nicht mit Restriktionsexperimenten gleichzusetzen, da die Patientinnen zumeist nicht alle Nahrungskomponenten gleichermaßen reduzieren (häufig Reduktion von Kohlenhydrat- und Fettaufnahme bei relativ höherer Protein- und Vitamin-Zufuhr) [64].

Weiterhin zeigten sich eine Assoziation von ppE mit psychologischen Symptomen, welche als ein Maß für psychischen Stress betrachtet werden können. Ein Einfluss von Stress auf das Immunsystem ist lange bekannt [65-67], auch konnte im Tiermodell bereits ein Zusammenhang zu ppE-abhängigen Peptiden nachgewiesen werden [27, 68]. Erstmals konnten wir diese Beziehung auch am Menschen darstellen.

Während ein Zusammenhang zwischen Nikotin und der Expression von ppE bzw. ppE-abhängigen Peptiden im ZNS sowie peripheren Geweben wie Nebennierenmark, Milz und Herz bereits bekannt war [69, 70], konnten wir dies nun analog in PBMC demonstrieren. Es ist bekannt, dass Raucher ein gestörtes Immunsystem aufweisen [71], ein Zusammenhang mit ppE-abhängigen Peptiden wäre dabei denkbar.

Patientinnen mit acAN wiesen höhere POMC-mRNA-Spiegel auf, als recAN und HCW, nach partieller Gewichtsrehabilitierung zeigte sich eine Normalisierung. Einige Spaltprodukte von POMC (α -MSH, ACTH) wirken stark anorexigen [36], denkbar ist somit eine Wirkung von POMC in der Aufrechterhaltung der Symptomatik bei Patientinnen mit acAN. Im Gegensatz dazu wurde in früheren Studien im ZNS niedrigere Spiegel von POMC und POMC-Spaltprodukten nachgewiesen [40]. Somit könnten unsere Daten auch eine Gegenregulation als Teil der Kommunikation zwischen Immunsystem und neuroendokrinem System bzw. einem Kompensationsmechanismus peripherer POMC-Produktion bei Mangel an hypothalamischen POMC darstellen [72, 73]. Ein ähnlicher Effekt ist bei Ratten nach Hypophysektomie beschreiben.

Gleichzeitig stellt sich eine Normalisierung nach Gewichtsrehabilitierung dar, so dass von einer Assoziation mit Nahrungsrestriktion und Untergewicht und nicht von einem trait-Marker der Anorexie auszugehen ist.

Patientinnen mit acAN weisen eine Unterernährung auf. Es ist bekannt, dass u.a. Folinsäure-Spiegel im Blut auch nach kurzfristiger Gewichtszunahme vermindert bleiben bei erhöhten Homozysteinspiegeln. Folinsäure spielt eine Rolle in der Generierung von Methylgruppen. Frühere Studien konnten eine verminderte globale DNA-Methylierung bei acAN-Patienten zeigen [74]. Insbesondere die vermehrte Methylierung von Promotor-Genen kann zu einer verminderten Gen-Transkription und somit einer verminderten Verfügbarkeit von mRNA und dem resultierenden Protein führen. Entgegen dieser Daten fanden wir in unserer Studie keinen Zusammenhang zwischen Unterernährung, ausgedrückt durch Patientengruppe, BMI und Leptin-Level, und mittlerer POMC-Promotor-Gen-Methylierung. Die Methylierung einzelner CpG Residuen an der Bindungsstelle des E2F Transkriptionsfaktors war hingegen negativ mit der Expression der funktionellen POMC mRNA assoziiert. Die Methylierung dieser Region blockiert das Binden bestimmter Transkriptionsfaktoren [75]; bereits Newell-Price [49] zeigten einen Einfluss dieser Region auf die Regulation der extra-hypophysären Expression von POMC.

Der Einfluss von Nikotin-Konsum auf die DNA-Methylierung bestätigt frühere Befunde bei anderen Genen [76].

Es ist auch bekannt, dass early life Stress sowie intrauterine Faktoren (mütterlicher Tabak-Konsum) die DNA-Methylierung beeinflussen. Denkbar ist somit auch eine verminderte DNA-Methylierung des POMC Promotor-Genes als Vulnerabilitätsfaktor für eine spätere Nikotinabhängigkeit. Aufgrund des Querschnittscharakters der vorliegenden Arbeit kann hierzu keine Aussage gemacht werden, hierzu sollten im Weiteren Längsschnittstudien erfolgen.

Bisher gibt es keine Untersuchungen zur Vergleichbarkeit des DNA-Methylierungsmuster in unterschiedlichen Geweben eines Individuums. Somit kann von der DNA-Methylierung in Leukozyten, wie sie in dieser Arbeit bestimmt wurde, nicht zwingend auf die DNA-Methylierung im ZNS gefolgert werden.

Zu beiden Arbeiten ist anzumerken, dass lediglich die mRNA-Konzentration, nicht jedoch das jeweilige Prohormon und seine Spaltprodukte gemessen wurden. Auch die Translation sowie anschließende Spaltungsvorgänge unterliegen unterschiedlichen Einflussfaktoren, so dass von der mRNA-Konzentration nicht zwingend auf das daraus resultierende Protein geschlossen werden kann.

Zusammenfassend konnten wir mit den vorliegenden Studien einzelne Aspekte im Verständnis neuroendokriner Veränderungen bei Patientinnen mit Anorexia nervosa, insbesondere im Hinblick auf die Bedeutung von Leptin und Proopiomelanocortin, näher beleuchten und ergänzen.

Literaturverzeichnis

1. Hoek, H.W., *Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders*. Curr Opin Psychiatry, 2006. **19**(4): p. 389-94.
2. Katzman, D.K., *Medical complications in adolescents with anorexia nervosa: a review of the literature*. Int J Eat Disord, 2005. **37** Suppl: p. S52-9; discussion S87-9.
3. Allende, L.M., et al., *Immunodeficiency associated with anorexia nervosa is secondary and improves after refeeding*. Immunology, 1998. **94**(4): p. 543-51.
4. Nova, E., et al., *Cytokine production by blood mononuclear cells from in-patients with anorexia nervosa*. Br J Nutr, 2002. **88**(2): p. 183-8.
5. Kahl, K.G., et al., *Cytokine mRNA expression patterns in the disease course of female adolescents with anorexia nervosa*. Psychoneuroendocrinology, 2004. **29**(1): p. 13-20.
6. Kim, Y. and A.F. Michael, *Hypocomplementemia in anorexia nervosa*. J Pediatr, 1975. **87**(4): p. 582-5.
7. Marcos, A., E. Nova, and A. Montero, *Changes in the immune system are conditioned by nutrition*. Eur J Clin Nutr, 2003. **57** Suppl 1: p. S66-9.
8. Marcos, A., et al., *Nutritional status and immunocompetence in eating disorders. A comparative study*. Eur J Clin Nutr, 1993. **47**(11): p. 787-93.
9. Steinhausen, H.C., *Outcome of eating disorders*. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2009. **18**(1): p. 225-42.
10. Hinney, A., et al., *Genetic risk factors in eating disorders*. Am J Pharmacogenomics, 2004. **4**(4): p. 209-23.
11. Treasure, J. and I. Campbell, *The case for biology in the aetiology of anorexia nervosa*. Psychol Med, 1994. **24**(1): p. 3-8.
12. Zhang, F., et al., *Leptin: structure, function and biology*. Vitam Horm, 2005. **71**: p. 345-72.
13. Wauters, M., et al., *Associations of leptin with body fat distribution and metabolic parameters in non-insulin-dependent diabetic patients: no effect of apolipoprotein E polymorphism*. Metabolism, 2000. **49**(6): p. 724-30.
14. Farooqi, I.S. and S. O'Rahilly, *Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis*. Am J Clin Nutr, 2009. **89**(3): p. 980S-984S.
15. Montague, C.T., et al., *Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans*. Nature, 1997. **387**(6636): p. 903-8.
16. Hebebrand, J., et al., *The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications*. Mol Psychiatry, 2007. **12**(1): p. 23-35.
17. Casper, R.C., *The 'drive for activity' and "restlessness" in anorexia nervosa: potential pathways*. J Affect Disord, 2006. **92**(1): p. 99-107.
18. Hebebrand, J., et al., *Hyperactivity in patients with anorexia nervosa and in semistarved rats: evidence for a pivotal role of hypoleptinemia*. Physiol Behav, 2003. **79**(1): p. 25-37.
19. Holtkamp, K., et al., *Physical activity and restlessness correlate with leptin levels in*

- patients with adolescent anorexia nervosa*. Biol Psychiatry, 2006. **60**(3): p. 311-3.
20. Exner, C., et al., *Leptin suppresses semi-starvation induced hyperactivity in rats: implications for anorexia nervosa*. Mol Psychiatry, 2000. **5**(5): p. 476-81.
 21. Kawaguchi, M., et al., *Dorsomedial hypothalamic corticotropin-releasing factor mediation of exercise-induced anorexia*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2005. **288**(6): p. R1800-5.
 22. Rivest, S. and D. Richard, *Involvement of corticotropin-releasing factor in the anorexia induced by exercise*. Brain Res Bull, 1990. **25**(1): p. 169-72.
 23. Schneider, J.E., et al., *Food deprivation and leptin prioritize ingestive and sex behavior without affecting estrous cycles in Syrian hamsters*. Horm Behav, 2007. **51**(3): p. 413-27.
 24. Raboch, J. and F. Faltus, *Sexuality of women with anorexia nervosa*. Acta Psychiatr Scand, 1991. **84**(1): p. 9-11.
 25. Kim, E.M., et al., *Chronic food restriction and acute food deprivation decrease mRNA levels of opioid peptides in arcuate nucleus*. Am J Physiol, 1996. **270**(5 Pt 2): p. R1019-24.
 26. Pratt, W.E. and A.E. Kelley, *Striatal muscarinic receptor antagonism reduces 24-h food intake in association with decreased preproenkephalin gene expression*. Eur J Neurosci, 2005. **22**(12): p. 3229-40.
 27. Saravia, F., et al., *Differential response to a stress stimulus of proenkephalin peptide content in immune cells of naive and chronically stressed rats*. Neuropeptides, 1998. **32**(4): p. 351-9.
 28. Shavit, Y., et al., *Opioid peptides mediate the suppressive effect of stress on natural killer cell cytotoxicity*. Science, 1984. **223**(4632): p. 188-90.
 29. Kamphuis, S., et al., *T helper 2 cytokines induce preproenkephalin mRNA expression and proenkephalin A in human peripheral blood mononuclear cells*. J Neuroimmunol, 1997. **79**(1): p. 91-9.
 30. Kuis, W., et al., *Differential processing of proenkephalin-A by human peripheral blood monocytes and T lymphocytes*. J Clin Invest, 1991. **88**(3): p. 817-24.
 31. Rosen, H., et al., *Regulated expression of proenkephalin A in normal lymphocytes*. J Immunol, 1989. **143**(11): p. 3703-7.
 32. Salzet, M., D. Vieau, and R. Day, *Crosstalk between nervous and immune systems through the animal kingdom: focus on opioids*. Trends Neurosci, 2000. **23**(11): p. 550-5.
 33. Corcos, M., et al., *Involvement of cytokines in eating disorders: a critical review of the human literature*. Psychoneuroendocrinology, 2003. **28**(3): p. 229-49.
 34. Barsh, G.S., L. He, and T.M. Gunn, *Genetic and biochemical studies of the Agouti-attractin system*. J Recept Signal Transduct Res, 2002. **22**(1-4): p. 63-77.
 35. Baltatzi, M., et al., *Neuropeptide Y and alpha-melanocyte-stimulating hormone: interaction in obesity and possible role in the development of hypertension*. Int J Clin Pract, 2008. **62**(9): p. 1432-40.
 36. Schulz, C., et al., *Endogenous ACTH, not only alpha-melanocyte-stimulating hormone, reduces food intake mediated by hypothalamic mechanisms*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010. **298**(2): p. E237-44.
 37. Krude, H., et al., *Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans*. Nat Genet, 1998. **19**(2): p. 155-7.
 38. Slominski, A., et al., *Preservation of eumelanin hair pigmentation in proopiomelanocortin-deficient mice on a nonagouti (a/a) genetic background*.

- Endocrinology, 2005. **146**(3): p. 1245-53.
39. Cowley, M.A., et al., *Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus*. Nature, 2001. **411**(6836): p. 480-4.
 40. Kaye, W.H., et al., *Reduced cerebrospinal fluid levels of immunoreactive pro-opiomelanocortin related peptides (including beta-endorphin) in anorexia nervosa*. Life Sci, 1987. **41**(18): p. 2147-55.
 41. Lyons, P.D. and J.E. Blalock, *The kinetics of ACTH expression in rat leukocyte subpopulations*. J Neuroimmunol, 1995. **63**(2): p. 103-12.
 42. Rajora, N., et al., *alpha-MSH production, receptors, and influence on neopterin in a human monocyte/macrophage cell line*. J Leukoc Biol, 1996. **59**(2): p. 248-53.
 43. Brzoska, T., et al., *Alpha-melanocyte-stimulating hormone and related tripeptides: biochemistry, antiinflammatory and protective effects in vitro and in vivo, and future perspectives for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases*. Endocr Rev, 2008. **29**(5): p. 581-602.
 44. Stephanou, A., et al., *Characteristics and kinetics of proopiomelanocortin mRNA expression by human leucocytes*. Brain Behav Immun, 1991. **5**(4): p. 319-27.
 45. Jeannotte, L., et al., *Tissue-specific activity of the pro-opiomelanocortin gene promoter*. Mol Cell Biol, 1987. **7**(11): p. 4058-64.
 46. Lacaze-Masmonteil, T., et al., *Characterization of proopiomelanocortin transcripts in human nonpituitary tissues*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1987. **84**(20): p. 7261-5.
 47. Clark, A.J., et al., *In vitro and in vivo analysis of the processing and fate of the peptide products of the short proopiomelanocortin mRNA*. Mol Endocrinol, 1990. **4**(11): p. 1737-43.
 48. Rees, D.A., et al., *Loss of ACTH expression in cultured human corticotroph macroadenoma cells is consistent with loss of the POMC gene signal sequence*. Mol Cell Endocrinol, 2002. **189**(1-2): p. 51-7.
 49. Newell-Price, J., P. King, and A.J. Clark, *The CpG island promoter of the human proopiomelanocortin gene is methylated in nonexpressing normal tissue and tumors and represses expression*. Mol Endocrinol, 2001. **15**(2): p. 338-48.
 50. Biliya, S. and L.A. Bulla, Jr., *Genomic imprinting: the influence of differential methylation in the two sexes*. Exp Biol Med (Maywood), 2010. **235**(2): p. 139-47.
 51. Weaver, I.C., et al., *Epigenetic programming by maternal behavior*. Nat Neurosci, 2004. **7**(8): p. 847-54.
 52. Hillemacher, T., et al., *Global DNA methylation is influenced by smoking behaviour*. Eur Neuropsychopharmacol, 2008. **18**(4): p. 295-8.
 53. Brait, M., et al., *Association between lifestyle factors and CpG island methylation in a cancer-free population*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009. **18**(11): p. 2984-91.
 54. Fichter, M.M., et al., *Structured Interview for Anorexic and Bulimic disorders for DSM-IV and ICD-10: updated (third) revision*. Int J Eat Disord, 1998. **24**(3): p. 227-49.
 55. Schmitz, N., et al., *The Symptom Check-List-90-R (SCL-90-R): a German validation study*. Qual Life Res, 2000. **9**(2): p. 185-93.
 56. Zhao, S. and R.D. Fernald, *Comprehensive algorithm for quantitative real-time polymerase chain reaction*. J Comput Biol, 2005. **12**(8): p. 1047-64.
 57. Fichter, M.M., N. Quadflieg, and S. Hedlund, *Twelve-year course and outcome predictors of anorexia nervosa*. Int J Eat Disord, 2006. **39**(2): p. 87-100.
 58. McCann, S.M., et al., *Hypothalamic control of FSH and LH by FSH-RF, LHRH, cytokines, leptin and nitric oxide*. Neuroimmunomodulation, 1998. **5**(3-4): p. 193-202.
 59. Yu, W.H., et al., *Role of leptin in hypothalamic-pituitary function*. Proc Natl Acad Sci

- U S A, 1997. **94**(3): p. 1023-8.
60. Wabitsch, M., et al., *Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents*. J Clin Invest, 1997. **100**(4): p. 808-13.
 61. Kristensen, K., S.B. Pedersen, and B. Richelsen, *Regulation of leptin by steroid hormones in rat adipose tissue*. Biochem Biophys Res Commun, 1999. **259**(3): p. 624-30.
 62. Holtkamp, K., et al., *Elevated physical activity and low leptin levels co-occur in patients with anorexia nervosa*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(11): p. 5169-74.
 63. Klein, D.A., et al., *Physical activity and cortisol in anorexia nervosa*. Psychoneuroendocrinology, 2007. **32**(5): p. 539-47.
 64. Misra, M., et al., *Nutrient intake in community-dwelling adolescent girls with anorexia nervosa and in healthy adolescents*. Am J Clin Nutr, 2006. **84**(4): p. 698-706.
 65. Khansari, D.N., A.J. Murgo, and R.E. Faith, *Effects of stress on the immune system*. Immunol Today, 1990. **11**(5): p. 170-5.
 66. Wood, P.G., et al., *Enhancement of antigen-specific humoral and cell-mediated immunity by electric footshock stress in rats*. Brain Behav Immun, 1993. **7**(2): p. 121-34.
 67. Frick, L.R., et al., *Chronic restraint stress impairs T-cell immunity and promotes tumor progression in mice*. Stress, 2009. **12**(2): p. 134-43.
 68. Shavit, Y., S. Caldecott-Hazard, and J.C. Liebeskind, *Activating endogenous opioid systems by electroconvulsive shock or footshock stress inhibits recurrent kindled seizures in rats*. Brain Res, 1984. **305**(2): p. 203-7.
 69. Isola, R., et al., *Met-enkephalin and preproenkephalin mRNA changes in the striatum of the nicotine abstinence mouse*. Neurosci Lett, 2002. **325**(1): p. 67-71.
 70. Van Loon, G.R., K. Pierzchala, and A.A. Houdi, *Nicotine-induced alterations in peripheral tissue concentrations of native and cryptic Met- and Leu-enkephalin*. Neuropeptides, 1991. **19**(1): p. 35-41.
 71. Huttunen, R., T. Heikkinen, and J. Syrjanen, *Smoking and the outcome of infection*. J Intern Med, 2011. **269**(3): p. 258-69.
 72. Rosenberger, P., et al., *Decreased proopiomelanocortin mRNA in lymphocytes of chronic alcoholics after intravenous human corticotropin releasing factor injection*. Alcohol Clin Exp Res, 2003. **27**(11): p. 1693-700.
 73. Steinman, L., *Elaborate interactions between the immune and nervous systems*. Nat Immunol, 2004. **5**(6): p. 575-81.
 74. Frieling, H., et al., *Global DNA hypomethylation and DNA hypermethylation of the alpha synuclein promoter in females with anorexia nervosa*. Mol Psychiatry, 2007. **12**(3): p. 229-30.
 75. Di Fiore, B., et al., *Cytosine methylation transforms an E2F site in the retinoblastoma gene promoter into a binding site for the general repressor methylcytosine-binding protein 2 (MeCP2)*. Nucleic Acids Res, 1999. **27**(14): p. 2852-9.
 76. Soma, T., et al., *Nicotine induces the fragile histidine triad methylation in human esophageal squamous epithelial cells*. Int J Cancer, 2006. **119**(5): p. 1023-7.

Publikationen mit Anteilserklärung

- Ehrlich S, Walton E, Roffmann JL, Weiss D, Puls I, Doehler N, Burghardt R, Lehmkuhl U, Hillemacher T, Muschler M, Frieling H. Smoking but not malnutrition influences promoter specific DNA-methylation of the POMC gene in patients with anorexia nervosa an healthy controls.

Can J Psychiatry. 2012 Mar;57(3):168-176. (Impact factor 2010: 2,497)

20%: Isolierung der DNA, Bestimmung von Leptin, Beurteilung von Fragebögen zur Psychopathologie

- Ehrlich S, Weiss D, Burghardt R, Infante-Duarte C, Brockhaus S, Muschler MA, Bleich S, Lehmkuhl U, Frieling H. Promotor specific DNA methylation and gene expression of POMC in acutely underweight and recovered patients with anorexia nervosa.

J Psychiatr Res. 2010 Oct;44(13):827-33. (Impact factor 2010: 3,827)

45%: Beteiligung an dem Entwurf des Studienprotokolls, Bestimmung von POMC-Expression und Leptin, Isolierung der DNA, Beurteilung von Fragebögen zur Psychopathologie, Beteiligung an Datenauswertungen und statistischer Analysen sowie Schreiben des Manuskripts.

- Weiss D, Infante-Duarte C, Salbach-Andrae H, Burghardt R, Hamann I, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Ehrlich S. Preproenkephalin Expression in peripheral blood mononuclear cells of acutely underweight and recovered patients with anorexia nervosa.

Neuropsychobiology. 2010 Jul 14; 62(3):151-157. (Impact factor 2010: 2,567)

75%: Beteiligung an dem Entwurf des Studienprotokolls, Durchführung sämtlicher Experimente, Beurteilung von Fragebögen zur Psychopathologie, Datenauswertungen und statistischer Analysen, Schreiben des Manuskripts, Einreichung der Arbeit und

Bearbeitung der Reviewer Fragen.

- Ehrlich S, Burghardt R, Klinkowski N, Weiss D, Hein J, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Salbach-Andrae S. Leptin and its associations with measures of psychopathology in patients with anorexia nervosa.
J Neural Transm. 2009 Jan;116(1):109-15. (Impact factor 2009: 2,259)

20%: Bestimmung von Leptin, Beurteilung von Fragebögen zur Psychopathologie

- Ehrlich S, Burghardt R, Schneider N, Broecker-Preuss M, Weiss D, Merle J, Craciun E, Pfeiffer E, Mann K, Lehmkuhl U, Hebebrand J. The role of leptin and cortisol in hyperactivity in patients with acute and weight-recovered anorexia nervosa.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009 Jun 15;33(4):658-62. (Impact factor 2009: 2,823)

20%: Bestimmung von Leptin, Beurteilung von Fragebögen zur Psychopathologie

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Ehrlich S, Walton E, Roffmann JL, Weiss D, Puls I, Doehler N, Burghardt R, Lehmkuhl U, Hillemacher T, Muschler M, Fieling H. Smoking but not malnutrition influences promoter specific DNA-methylation of the POMC gene in patients with anorexia nervosa an healthy controls.

Can J Psychiatry. 2012 Mar;57(3):168-176. (Impact factor 2010: 2,497)

Ehrlich S, Weiss D, Burghardt R, Infante-Duarte C, Brockhaus S, Muschler MA, Bleich S, Lehmkuhl U, Frieling H. Promotor specific DNA methylation and gene expression of POMC in acutely underweight and recovered patients with anorexia nervosa.

J Psychiatr Res. 2010 Oct;44(13):827-33. (Impact factor 2010: 3,827)

Weiss D, Infante-Duarte C, Salbach-Andrae H, Burghardt R, Hamann I, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Ehrlich S. Preproenkephalin Expression in peripheral blood mononuclear cells of acutely underweight and recovered patients with anorexia nervosa.

Neuropsychobiology. 2010 Jul 14; 62(3):151-157. (Impact factor 2010: 2,567)

Ehrlich S, Burghardt R, Klinkowski N, Weiss D, Hein J, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Salbach-Andrae S. Leptin and its associations with measures of psychopathology in patients with anorexia nervosa.

J Neural Transm. 2009 Jan;116(1):109-15. (Impact factor 2009: 2,259)

Ehrlich S, Burghardt R, Schneider N, Broecker-Preuss M, Weiss D, Merle J, Craciun E, Pfeiffer E, Mann K, Lehmkuhl U, Hebebrand J. The role of leptin and cortisol in hyperactivity in patients with acute and weight-recovered anorexia nervosa. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Jun 15;33(4):658-62. (Impact factor 2009: 2,823)

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

ZEITSCHRIFTEN

1. Ehrlich S, Walton E, Roffmann JL, Weiss D, Puls I, Doehler N, Burghardt R, Lehmkuhl U, Hillemacher T, Muschler M, Frieling H. Smoking but not malnutrition influences promoter specific DNA-methylation of the POMC gene in patients with anorexia nervosa and healthy controls. *Can J Psychiatry*. 2012 Mar;57(3):168-176.
2. Weiss D, Infante-Duarte C, Salbach-Andrae S, Burghardt R, Hamann I, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Ehrlich S. Preproenkephalin expression in peripheral blood mononuclear cells of acutely underweight and recovered patients with anorexia nervosa *Neuropsychobiology* 2010 Aug;62(3):151-7.
3. Ehrlich S, Weiss D, Burghardt R, Infante-Duarte C, Brockhaus S, Muschler M, Bleich S, Lehmkuhl U, Frieling H. Promoter specific DNA methylation and gene expression of POMC in acutely underweight and recovered patients with anorexia nervosa. *J Psychiatr Res*. 2010 Feb 20.
4. Ehrlich S, Burghardt R, Schneider N, Broecker-Preuss M, Weiss D, Merle J, Craciun E, Pfeiffer E, Mann K, Lehmkuhl U, Hebebrand J. The role of leptin and cortisol in hyperactivity in patients with acute and weight-recovered anorexia nervosa *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Jun 15;33(4):658-62.
5. Ehrlich S, Burghardt R, Klinkowski N, Weiss D, Hein J, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Salbach-Andrae S. Leptin and its associations with measures of psychopathology in patients with anorexia nervosa *J Neural Transm*. 2009 Jan;116(1):109-15.
6. Ehrlich S, Salbach-Andrae S, Weiss D, Burghardt R, Goldhahn K, Craciun E, Franke L, Uebelhack R, Klapp BF, Lehmkuhl U. S100B in underweight and weight-recovered patients with anorexia nervosa *Psychoneuroendocrinology*. 2008 Jul;33(6):782-788.
7. Ehrlich S, Burghardt R, Weiss D, Salbach-Andrae S, Craciun E, Goldhahn K, Klapp BF, Lehmkuhl U. Glial and neuronal damage markers in patients with anorexia nervosa *J Neural Transm*. 2008 Jun;115(6):921-7.

VORTRÄGE

Weiss D, Ehrlich S. Leptin beeinflusst Sexualität bei Patientinnen mit Anorexia nervosa *DGPPN Kongress 2008*

POSTERBEITRÄGE

Weiss D, Walsh S, Haffner D, Denecke J. Kongenitales bilaterales perisylvisches Syndrom mit familiärer Häufung *GNP Kongress 2011*

Weiss D, Walsh S, Haffner D, Nürnberg P, Denecke J. Pontozerebelläre Hypoplasie Typ II – Eine Kasuistik *NDGKJ Jahrestagung 2010*

Weiss D, Reulecke B, Walsh S, Haffner D, Denecke J. Pontine tegmental cap dysplasia: Kasuistik einer „neuen“ Erkrankung mit assoziierter kortikaler Fehlbildung *GNP Kongress 2010*

Erklärung

„Ich, Deike Weiss, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Neuroendokrinologische Veränderungen bei Patientinnen mit Anorexia nervosa“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“