

Aus dem  
Charité Centrum 17 für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin  
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und  
Jugendalters  
Direktorin: Professor Dr. med. Ulrike Lehmkuhl

# **Habilitationsschrift**

## **Neurobiologie der Anorexia Nervosa**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Experimentelle Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des  
Kindes- und Jugendalters

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Stefan Ehrlich**

Eingereicht: 8. Februar 2010

Dekanin: Professor Dr. med. A. Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Professor Dr. med. B. Herpertz-Dahlmann, Aachen
2. Gutachter: Professor Dr. med. A. Warnke, Würzburg

## Inhaltsverzeichnis

0. Abkürzungen .....	4
1. Einleitung .....	5
1.1. Das Krankheitsbild der Anorexia Nervosa .....	5
1.2. Das Zentrale Nervensystem bei Anorexia Nervosa .....	6
1.3. Neurotransmitter bei Anorexia Nervosa .....	6
1.4. Endokrinologie der Gewichtsregulation bei Anorexia Nervosa .....	7
1.5. State- und Trait-Marker - Implikationen für das Studiendesign .....	9
2. Eigene Arbeiten .....	12
2.1. Integrität von Nerven- und Gliazellen bei Anorexia Nervosa .....	12
Ehrlich S, Burghardt R, Weiss D, Salbach-Andrae H, Craciun EM, Goldhahn K, Klapp BF, Lehmkühl U (2008), Glial and neuronal damage markers in patients with anorexia nervosa. <i>J Neural Transm</i> 115: 921-7	
Ehrlich S, Salbach-Andrae H, Weiss D, Burghardt R, Goldhahn K, Craciun EM, Franke L, Uebelhack R, Klapp BF, Lehmkühl U (2008), S100B in underweight and weight-recovered patients with anorexia nervosa. <i>Psychoneuroendocrinology</i> 33: 782-8	
Ehrlich S, Salbach-Andrae H, Eckart S, Merle JV, Burghardt R, Pfeiffer E, Franke L, Uebelhack R, Lehmkühl U, Hellweg R (2009), Serum brain-derived neurotrophic factor and peripheral indicators of the serotonin system in underweight and weight-recovered adolescent girls and women with anorexia nervosa. <i>J Psychiatry Neurosci</i> 34: 323-9	
2.2. Biologische Marker I - Serotonerges System bei Anorexia Nervosa .....	18
Ehrlich S, Franke L, Scherag S, Burghardt R, Schott R, Schneider N, Brockhaus S, Hein J, Uebelhack R, Lehmkühl U (2010), The 5-HTTLPR polymorphism, platelet serotonin transporter activity and platelet serotonin content in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. <i>Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci</i> : 260(6):483-90	
Ehrlich S, Franke L, Schott R, Salbach-Andrae H, Pfeiffer E, Lehmkühl U, Uebelhack R (2008), Platelet monoamine oxidase activity in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. <i>Pharmacopsychiatry</i> 41: 226-31	
Ehrlich S, Franke L, Schneider N, Salbach-Andrae H, Schott R, Craciun EM, Pfeiffer E, Uebelhack R, Lehmkühl U (2009), Aromatic amino acids in weight-recovered females with anorexia nervosa. <i>Int J Eat Disord</i> 42: 166-72	
2.3. Biologische Marker II – Endokrinologie und Epigenetik bei Anorexia Nervosa .....	24

Ehrlich S, Weiss D, Burghardt R, Infante-Duarte C, Brockhaus S, Muschler MA, Bleich S, Lehmkuhl U, Frieling H (2010), Promoter specific DNA methylation and gene expression of POMC in acutely underweight and recovered patients with anorexia nervosa. *J Psychiatr Res*: 44(13):827-33

2.4. Endokrinologie und Psychopathologie bei Anorexia Nervosa – die pleiotrope Wirkung von Leptin .....27

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

Ehrlich S, Burghardt R, Schneider N, Hein J, Weiss D, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Salbach-Andrae H (2009), Leptin and its associations with measures of psychopathology in patients with anorexia nervosa. *J Neural Transm* 116: 109-15

3. Diskussion.....32

4. Zusammenfassung .....36

5. Literaturangaben .....39

Danksagung .....48

## 0. Abkürzungen

5-HIAA	5-Hydroxyindol-Essigsäure
5-HT	Serotonin, 5-Hydroxitryptamin
5-HTT	Serotonintransporter
acAN	AN-Patientinnen im akuten Zustand (acute)
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
AGRP	Agouti-related protein
AN	Anorexia nervosa
BMI	Body-Mass-Index
CART	Cocaine amphetamine regulated transcript
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
CT	Computertomographie
DSM-IV	Diagnostic and statistic manual of disease, Edition IV
EDI-2	Eating Disorder Inventory-2
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GFAP	Gliafibrilläres Säureprotein
HCW	gesunde Mädchen/Frauen (healthy control women)
HPA	Hypophysen-Hypothalamus-Nebennieren-Achse
IQ	Intelligenzquotient
MAO	Monoaminoxidase
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
NPY	Neuropeptid Y
NSE	Neuronenspezifische Enolase
partAN	partiell bzw. „Kurzzeit“ – gewichtsrehabilitierte AN Patientin
PBMC	periphere mononukleären Zellen
PCR	polymerase chain reaction
PET	Positronenemissionstomographie
POMC	Preopiomelanocortin-Precursor-Protein
recAN	gewichtsrehabilitierten AN-Patientinnen (recovered)
SCL-90-R	Symptomcheckliste von L. R. Derogatis
SIAB	Strukturiertes Inventar für Anorektische und Bulimische Essstörungen
SIH	Semistarvations-induzierte Hyperaktivität
SPECT	Single-Photonenemissions-Computertomographie
TRP	Tryptophan
ZNS	Zentrales Nervensystem
$\alpha$ -MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon alpha
MCH	Melanozyten-konzentrierendes Hormon

## **1. Einleitung**

### **1.1. Das Krankheitsbild der Anorexia Nervosa**

Essstörungen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen des Jugend- und Erwachsenenalters. Sie führen zu schweren Beeinträchtigungen der körperlichen, psychischen und sozialen Entwicklung und mindern die Lebensqualität von Millionen Patientinnen (Mond et al., 2005).

Das Krankheitsbild der Anorexia Nervosa (AN) ist durch einen selbst verursachten bedeutsamen Gewichtsverlust oder eine unzureichende altersentsprechende Gewichtszunahme, die mit der überwertigen Idee einhergeht, trotz Untergewicht zu dick zu sein (so genannte Körperschemastörung), gekennzeichnet. Untergewicht ist bei Erwachsenen als Body-Mass-Index (BMI) von  $<17,5 \text{ kg/m}^2$  und bei Kindern und Jugendlichen als ein BMI  $<10$ . Altersperzentile definiert (Herpertz-Dahlmann et al., 2005). Für die Diagnosestellung ist weiterhin eine ausgeprägte Angst vor einer Gewichtszunahme und das Vorliegen einer endokrinen Störung, in der Regel in Form einer Amenorrhoe, erforderlich (1994; 2005). Das DSM-IV unterscheidet zwei Subtypen, den restriktiven Typ, welcher sich durch eine konsistent verringerte Nahrungsaufnahme auszeichnet, und den aktiven Typ (binge-eating/purging type) mit regelmäßigen Essanfällen und so genannten „aktiven“ Maßnahmen zur Gewichtsreduktion wie z.B. selbst herbeigeführtes Erbrechen/Abführen, Gebrauch von Appetitzüglern und Diuretika (1994).

Die Prävalenzrate der AN bei jungen Frauen ist epidemiologischen Studien zufolge im 20. Jahrhundert leicht angestiegen (Lucas et al., 1999) und liegt derzeit bei 0,3% (Hoek, 2006). Das Lebenszeitrisko, an AN zu erkranken, beträgt im Allgemeinen 0,18%. Bei Individuen mit einem Verwandten ersten Grades mit AN steigt es auf 2,69%. Zwillingsstudien ergaben eine Konkordanzrate (Prozentsatz der Zwillingspaare, die beide an der Erkrankung leiden) von 0,1 für zweieiige und von 0,71 für eineiige Zwillinge. Zusammengenommen weisen diese Ergebnisse auf eine hohe erbliche Komponente bei der Ätiologie der AN hin (Hinney et al., 2004).

Langzeitstudien des Krankheitsverlaufes bei AN gehen von Verlaufsraten von 47% für Remission/Heilung, 33% für Symptomverbesserung, 20% für Chronifizierung (Steinhausen, 2002) angenommen. Mit ca. 5% ist die Mortalität eine der höchsten unter allen psychiatrischen Erkrankungen (Steinhausen, 2009). Teilweise schwerwiegende somatische Komplikationen wurden für nahezu alle Organsysteme beschrieben. Sie betreffen v.a. das kardiovaskuläre, gastrointestinale und das Immunsystem, den Elektrolythaushalt und den Knochenaufbau (Ehrlich et al., 2006; Katzman, 2005).

## 1.2. Das Zentrale Nervensystem bei Anorexia Nervosa

Bereits in den 1950er Jahren wurden strukturelle Hirnveränderungen bei AN in post mortem Untersuchungen beschrieben (Martin, 1958). Mittlerweile sind strukturelle Hirnveränderungen im Sinne einer zerebralen Atrophie bei Patientinnen mit akuter AN durch Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) gut belegt. Untergewichtige AN Patientinnen zeigen vergrößerte Ventrikel und Sulci, eine verringerte Dicke des Kortex und verringerte Volumina der grauen und weißen Substanz (Hentschel et al., 1995; Katzman et al., 1996; Kerem and Katzman, 2003; Kornreich et al., 1991). Das Ausmaß der atrophischen Veränderungen korreliert mit dem Gewichtsverlust (Artmann et al., 1985; Fleta Zaragoza et al., 2005). Darüber hinaus geben magnetresonanztomographische (MRS) Untersuchungen Anhalt für einen gestörten neuronalen Metabolismus bei akuter AN (Frank et al., 2004). Diese Veränderungen neuronaler Metaboliten waren mit einer gestörten neurokognitiven Leistungsfähigkeit verbunden (Ohrmann et al., 2004).

Viele dieser morphologischen und funktionellen Veränderungen zeigen eine Tendenz zur Besserung bei Gewichtszunahme. Aufgrund kontroverser Studienergebnisse ist jedoch bislang unklar, ob es zu einer vollständigen Rückbildung kommt (Kerem and Katzman, 2003). Einige longitudinale Untersuchungen konnten auch noch bei gewichtsrehabilitierten AN Patientinnen signifikant größere Ventrikelvolumina sowie Volumendefizite von grauer Substanz im Vergleich zu Kontrollpersonen nachweisen (Katzman et al., 1997; Lambe et al., 1997). Untersuchungen von Langzeit-Gewichtsrehabilitierten AN Patientinnen mit Positronenemissionstomographie (PET) und Single-Photonenemissions-Computertomographie (SPECT) geben Anhalt für fortbestehende funktional relevante Hirnveränderungen (Bailer et al., 2005; Kaye et al., 2005; Rastam et al., 2001).

## 1.3. Neurotransmitter bei Anorexia Nervosa

Neben strukturellen und funktionellen Aberrationen im Zentralen Nervensystem (ZNS) belegen zahlreiche Studien Veränderungen im Serotonin- und Dopaminhaushalt bei AN (Kaye et al., 2009). Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ist einer der wichtigsten Neurotransmitter im ZNS und beeinflusst u.a. die Gewichtsregulation und das Essverhalten (Blundell et al., 1995; Halford and Blundell, 2000). Im Zustand der Malnutrition ist bei AN-Patienten ein Serotoninmangel beschrieben worden, der wahrscheinlich auf einen Mangel an Tryptophan (dem Präkursor für die Serotoninsynthese) zurückzuführen ist (Anderson et al., 1990; Attia et al., 2005). Im Gegensatz dazu gibt es bei und nach der Gewichtsnormalisierung Hinweise auf einen hyperserotoninergen Zustand. So ist im Zustand des Normalgewichts u.a. die Konzentration von

5-Hydroxyindol-Essigsäure (5-HIAA, Abbauprodukt des Serotonins) im Liquor von ehemaligen AN Patientinnen erhöht (Bulik et al., 1991; Kaye et al., 1991). Hinweise auf erhöhte Serotonin-Werte korrelieren mit AN-typischen meist lebenslang persistierenden Charaktermerkmalen wie Perfektionismus, Rigidität und Zwanghaftigkeit (La Via et al., 2000).

Genetische Assoziationsstudien geben weitere Hinweise für eine Rolle des Serotoninsystems. Der für die Wiederaufnahme des Serotonins verantwortliche präsynaptische Serotonintransporter (5-HTT) spielt eine Schlüsselrolle in der Regulation des Serotoninhaushaltes. Ein funktioneller Polymorphismus (5-HTTLPR) in der Promoterregion des 5-HTT ist vermutlich signifikant mit AN assoziiert (Gorwood, 2004).

#### 1.4. Endokrinologie der Gewichtsregulation bei Anorexia Nervosa

Die zentrale Schaltstelle für die Appetit- und Gewichtsregulation ist der Hypothalamus (Abbildung 1). In den verschiedenen Kerngebieten des Hypothalamus, v.a. dem Nucleus arcuatus, dem Nucleus paraventricularis und dem lateralen und ventromedialen Hypothalamus wird die Nahrungsaufnahme durch die Interaktion einer Vielzahl verschiedener Neuropeptide gesteuert. Dabei spielen das Neuropeptid Y (NPY), das „Agouti-related protein“ (AGRP), das Melanozyten-stimulierende Hormon alpha ( $\alpha$ -MSH; aus POMC, dem Preopiomelanocortin-Precursor-Protein), ein auch über Drogen aktiviertes Protein (CART; cocaine amphetamine regulated transcript), das Melanozyten-konzentrierende Hormon (MCH) und die Orexine eine besondere Rolle. Aus der Peripherie wird das gesamte Interaktionssystem über Neuropeptide wie Ghrelin und Leptin rückgekoppelt (Barsh and Schwartz, 2002; Gao and Horvath, 2008).

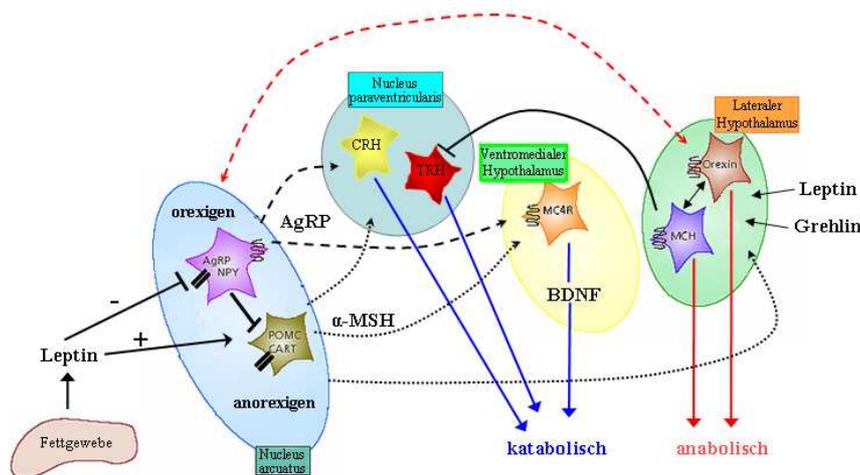


Abbildung 1: Appetit- und Gewichtsregulation in den verschiedenen Kerngebieten des Hypothalamus. Stimulierende Effekte sind mit herkömmlichen Pfeilen, inhibierende Effekte mit stumpfen Pfeilen gekennzeichnet. MC4R = Melanocortin-Rezeptor 4. Abbildung in Anlehnung an Flier, 2004.

Leptin ist ein kürzlich entdecktes Hormon, das von Fettzellen synthetisiert und von diesen in den Blutkreislauf sezerniert wird (Abbildung 1). Der Leptinserumspiegel korreliert mit dem BMI und dem prozentualen Anteil der Fettmasse am Gesamtkörpergewicht (Hebebrand et al., 2007). Bei Mäusen führen Mutationen im Leptin- bzw. im Leptinrezeptorgen zu Hyperphagie, Verdoppelung bis Verdreifachung des Körpergewichts, Hypothermie, Diabetes und Infertilität. Durch die exogene Applikation von Leptin lassen sich sämtliche Symptome der „obese“-Maus erfolgreich therapieren. Mutationen in den betreffenden Genen beim Menschen resultieren ebenfalls in Hyperphagie, extremer Adipositas und Infertilität (Farooqi and O'Rahilly, 2009).

Da bereits kurzfristiges Fasten zu einem Abfall der Leptinspiegel führt (Boden et al., 1996), ist anzunehmen, dass die reduzierte Leptinsynthese ein Signal an den Hypothalamus und möglicherweise auch an periphere Organsysteme darstellt, sich auf eine potentiell drohende Semistarvation einzustellen.

Bei Patientinnen mit akuter AN sind die Leptin-Serumspiegel stark supprimiert (Hebebrand et al., 2007). Damit einher geht die stark verminderte Sekretion primärer und sekundärer Geschlechtshormone und eine Aktivierung der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennieren-Achse (HPA) (Krassas, 2003). Trotz stark supprimierter Leptinspiegel praktizieren Patientinnen mit AN eine extreme Einschränkung der Energiezufuhr. Zu diskutieren ist hier einerseits die kognitive bzw. psychische Übersteuerung dieses „Hungersignals“, andererseits könnte beispielsweise eine Dysfunktion sekundärer Hormone oder Signalkaskaden zu einem Zusammenbruch der Energiehomöostase führen. Interessanterweise geben erste Daten von Patientinnen mit AN Hinweise auf Veränderungen der Sekretion von AGRP (Moriya et al., 2006) und weiterer appetitregulierender Hormone aus dem Hypothalamus und Verdauungstrakt (Monteleone et al., 2008).

Nun liegt es nahe zu vermuten, dass bestimmte Symptome oder Charakteristika ihre Ursache in veränderten Hormon- oder Neurotransmitterspiegeln haben. Schon Anfang des 20. Jahrhunderts interessierte sich der deutsche Psychiater Ernst Kretschmer (1888-1964) für Zusammenhänge zwischen Psychopathologie und Körpergewicht (Kretschmer, 1921). Neuere Studien konnten zeigen, dass jugendliche Patienten mit Zwangsstörungen unabhängig vom Geschlecht gehäuft untergewichtig sind (Henninghausen et al., 1999). Ebenso gilt dies für männliche Jugendliche mit schizoider Persönlichkeitsstörung oder Asperger-Syndrom (Hebebrand et al., 1997). Bei untergewichtigen Studentinnen und übergewichtigen Frauen fand sich im Sinne der Hypothese eine negative Korrelation zwischen Serumleptinspiegeln und „Kognitiver Kontrolle“ (Adami et al., 2002; d'Amore et al., 2001; Haas et al., 2005; von Prittwitz et al., 1997).

### 1.5. State- und Trait-Marker – Implikationen für das Studiendesign

Im Rahmen des biopsychosozialen Modells geht man heute allgemein davon aus, dass einer erhöhten Vulnerabilität für Essstörungen und der Aufrechterhaltung solcher Erkrankungen auch neurobiologische Ursachen zu Grunde liegen (Treasure and Campbell, 1994). Dennoch ist unser Verständnis dieser Prädispositionen und der daraus resultierenden neuroendokrinen Veränderungen äußerst begrenzt.

Eines der wichtigsten Ziele in der modernen psychiatrischen Forschung ist die Suche nach biologischen Markern. Im 20. Jahrhundert wurde der Begriff „Biomarker“ ausschließlich für genetische Marker genutzt. Der Bedeutung des Begriffs erfuhr im Laufe der letzten Jahre jedoch eine erhebliche Erweiterung, um der Vielzahl von biologischen Befunden bei psychiatrischen Erkrankungen eine Definition zuzuschreiben. Krankheitsspezifische biologische Marker (oder kurz: Biomarker) werden heute als charakteristische biologische Merkmale, die objektiv gemessen werden und auf einen krankhaften Prozess im Körper hinweisen können, definiert. Neben krankheitsspezifischen gibt es auch andere Biomarker, z. B. therapiespezifische. Bei einem Biomarker kann es sich um Genprodukte, z.B. bestimmte Proteine wie Enzyme oder um ganze Zellen handeln. Auch komplexe Organfunktionen oder charakteristische Veränderungen ganzer biologischer Strukturen werden als Biomarker herangezogen (Schmitz, 2008). Idealerweise haben diese Marker eine enge Beziehung zur Pathophysiologie, Pathogenese oder Ätiologie der untersuchten Erkrankung (Hoes, 1986). Sie können potentiell zur Abschätzung des Erkrankungsrisikos, zur Diagnosestellung oder Prognoseeinschätzung herangezogen werden.

Unter den krankheitsspezifischen Biomarkern werden so genannte State- von Trait-Markern differenziert. Unter State-Markern versteht man zustands- bzw. zeitabhängige Variablen, die nur während, aber nicht vor und/oder nach der Krankheitsepisode nachweisbar sind. Trait-Marker sind hingegen lebenslang beobachtbare Merkmale, die hinsichtlich ihrer Ausprägung variieren können und möglicherweise mit einer erhöhten Vulnerabilität für bestimmte Erkrankungen einhergehen. Die Identifikation von State- und Trait-Markern ist ein wichtiger Schritt hin zum Verstehen der Ätiologie einer psychiatrischen Erkrankung. Für die AN ist letzteres sowie die Einschätzung von Erkrankungsrisiko und Erkrankungsverlauf bzw. –prognose von besonderer Bedeutung.

Wie oben diskutiert, sind bei akuter AN eine Vielzahl hirmorphologischer und neuroendokriner Veränderungen beschrieben. Meist bleibt jedoch unklar, ob es sich hier um sekundäre Phänomene des Hungerzustandes, und somit State-Marker, oder um tatsächlich krankheitsprädisponierende Phänomene handelt. Um einer Antwort auf diese generelle Frage

näher zu kommen, basieren alle hier durchgeführten Studien auf einem besonderen Design (Abbildung 2).

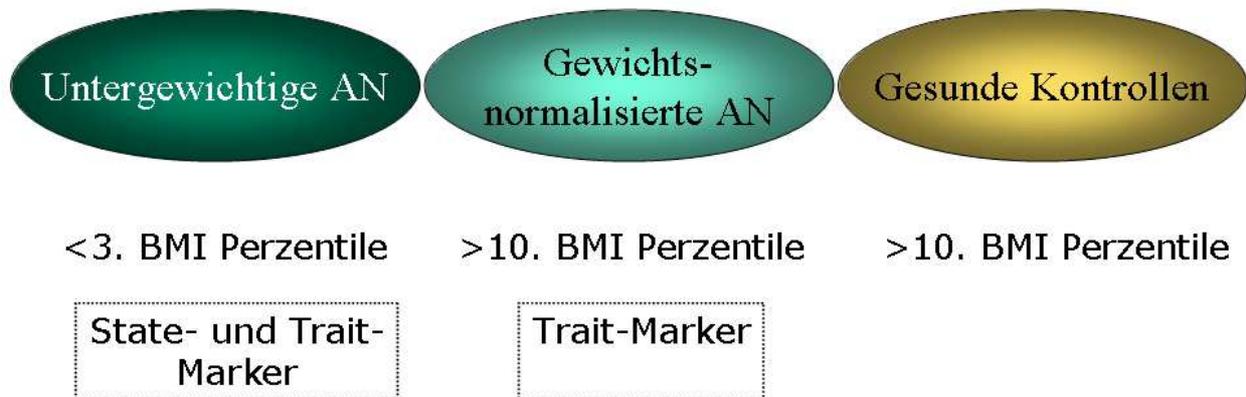


Abbildung 2: Studiendesign der Querschnittstudie (copyright S. Ehrlich)

Neben gesunden Mädchen und jungen Frauen (nachfolgend als HCW bezeichnet; „healthy control women“) und AN-Patientinnen im akuten (untergewichtigen) Zustand (nachfolgend als acAN bezeichnet; „acute AN“) wurden gewichtsrehabilitierte AN-Patientinnen (nachfolgend als recAN bezeichnet; „recovered AN“) untersucht. Gewichtsrehabilitation wurde definiert als ein BMI  $>18.5 \text{ kg/m}^2$  (oder ein BMI  $>10$ . Altersperzentile bei Jugendlichen) für mindestens drei Monate, normale Menstruation und normales Essverhalten (insbesondere keine Essattacken).

Zusätzlich wurden acAN Patientinnen im Verlauf (Longitudinal-Studie) erneut untersucht. Dazu mussten diese mindestens 10% ihres Gewichtes bei der Erstuntersuchung zugenommen haben. Diese Patientinnen sind somit partiell bzw. „Kurzzeit“ – gewichtsrehabilitiert (nachfolgend als partAN bezeichnet)

Die Diagnose (einer typischen AN) oder der Ausschluss von Essstörungen (für HCW) erfolgte bei allen Teilnehmerinnen (14-29 Jahre) anhand der Expertenversion des Strukturierten Inventars für anorektische und bulimische Essstörungen (SIAB-EX) (Fichter and Quadflieg, 1999). Essstörungsspezifische Psychopathologie wurde mit dem Eating Disorder Inventory (EDI-2) Symptom Checklist (SCL-90-R) (Franke, 2002) erhoben. Ausschlusskriterien sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1. Ausschlusskriterien

für Patientinnen und Probandinnen	für Patientinnen
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kein Einverständnis</li> <li>- derzeitiges Alter unter 14 Jahren bzw. über 29,9 Jahre</li> <li>- IQ &lt; 85</li> <li>- derzeitiger Drogen- oder Alkoholabusus</li> <li>- psychiatrische Erkrankungen (HCW)</li> <li>- akute oder chronische neurologische, entzündliche oder metabolische Erkrankung</li> <li>- Schwangerschaft und Stillzeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnose einer atypischen Anorexia nervosa</li> <li>- jemals Diagnose Bulimia nervosa</li> <li>- regelmäßiges „binge eating“ (objektive Essanfälle mind. 1x/Woche über 3 Monate)</li> <li>- Diagnose: hirnorganisches Psychosyndrom, Schizophrenie, psychotische Erkrankungen, bipolare Störung</li> <li>- in den letzten 6 Wochen Einnahme von Psychopharmaka</li> </ul>

Unsere Analysen zur Validierung dieses Studiendesigns (Schneider et al., 2010) zeigten, dass, verglichen mit HCW, acAN Patientinnen signifikant höhere Werte auf allen EDI-2 und SCL-90-R Skalen hatten. Auch gegenüber recAN Teilnehmerinnen waren die Werte der acAN Patientinnen auf allen Skalen, bis auf die EDI-2 Subskala „Perfektionismus“, signifikant erhöht, während sich recAN und HCW nicht voneinander unterschieden. Perfektionismus wurde als Trait-Marker, insbesondere für die restriktive Form der AN bereits beschrieben (Halmi et al., 2000; Nilsson et al., 2008; Steiner and Lock, 1998). Im longitudinalen Arm der Studie zeigten die partAN Patientinnen (n=25) abnehmende Symptomausprägungen. Die allgemeine Psychopathologie (SCL-90-R Werte) hatte sich gegenüber Kontrollen bereits normalisiert, aber die mittels EDI-2 erhobene essstörungsspezifische Psychopathologie war noch immer signifikant erhöht. Diese Patientengruppe liegt somit zwischen acAN und recAN und bietet die Chance, Daten über den Verlauf der Gewichtsrehabilitation zu gewinnen. Mit Hilfe dieses Studiendesigns, insbesondere der recAN Gruppe lassen sich insofern (akute) sekundäre Effekte der Malnutrition weitestgehend ausschließen.

## **2. Eigene Arbeiten**

### **2.1. Integrität von Nerven- und Gliazellen bei Anorexia Nervosa**

Aus den Ausführungen in der Einleitung (Kapitel 1.2.) ergibt sich die Frage, ob es im Zustand des Untergewichts zu einer „Pseudoatrophie“ des Gehirns (z.B. verursacht durch Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebungen (Swayze et al., 2003)) oder zu einer „echten“ Atrophie kommt. Eine „echte“ Atrophie kann mit der Schädigung oder dem Untergang von neuronalen und glialen Zellen einhergehen.

Das spezifisch in Astrozyten vorkommende Gliafibrilläre Säureprotein (GFAP) konnte bei Patienten mit degenerativen (Herrmann and Ehrenreich, 2003; Wallin et al., 1996) oder entzündlichen (Malmestrom et al., 2003; Rosengren et al., 1994; Trysberg et al., 2003) Erkrankungen des ZNS, cerebralen Ischämien und Hirntraumata (Herrmann et al., 2000; Vos et al., 2004) sowie bei Autismus (Rosengren et al., 1992) in erhöhten Konzentrationen im Serum oder Liquor festgestellt werden. Neuronenspezifische Enolase (NSE), ein Enzym des Zytosols in Neuronen wird ebenfalls als Marker für neuronale Schädigungen verwendet (Boesenberg-Grosse et al., 2006; DeGiorgio et al., 1995; Herrmann et al., 2001; Wunderlich et al., 2006). Gewebe- und Serum NSE ist erhöht bei Schizophrenie (Burbaeva and Zaiko, 1987; Medina-Hernandez et al., 2007), kann aber auch unspezifisch von Tumoren produziert werden (Cooper, 1994).

Entsprechend wurden erhöhte GFAP und NSE Werte bei Patientinnen mit acAN erwartet. Diese Hypothese konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. GFAP und NSE Plasmakonzentrationen (gemessen mittels ELISA) in der Gruppen der acAN Patientinnen (n=43) und HCW (n=50) waren nicht unterschiedlich und blieben im Verlauf der Gewichtsrehabilitation stabil (Ehrlich et al., 2008a).

Ehrlich S, Burghardt R, Weiss D, Salbach-Andrae H, Craciun EM, Goldhahn K, Klapp BF,  
Lehmkuhl U (2008), Glial and neuronal damage markers in patients with anorexia nervosa.  
*J Neural Transm* 115: 921-7

S100B ist ein weiteres ZNS-Markerprotein (Heizmann et al., 2002). Neben den bereits für GFAP und NSE erwähnten Zuständen wurden auch bei neuropsychiatrischen Erkrankungen wie z.B. Down-Syndrom, Alzheimer, Schizophrenie und Tourette-Syndrom erhöhte Serum- und/oder Liquorkonzentrationen gefunden (Rothermundt et al., 2004; Sen and Belli, 2007).

Wir bestimmten S100B Protein im Serum (mittels eines Immunolumineszenz Assays) von 34 Patienten mit acAN, 19 recAN und 35 HCW (Ehrlich et al., 2008c). Aufgrund erster Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Energiestoffwechsel (Netto et al., 2006) und S100B erhoben wir auch die Plasmakonzentration der essentiellen Aminosäure Tryptophan (TRP) als Marker für akute Nahrungsrestriktion (Attia et al., 2005). Es ergab sich kein Gruppenunterschied für S100B Serumkonzentrationen. Auch bei Patientinnen mit sehr niedrigem BMI oder Leptinspiegel (gemessen im Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA) waren S100B Konzentrationen eher erniedrigt (nicht statistisch signifikant) als erhöht und verschiedene Verlaufsuntersuchungen ergaben keine Veränderungen. Allerdings war S100B positiv mit TRP Plasmakonzentrationen assoziiert und der Anstieg an Plasma TRP nach Gewichtszunahme korrelierte positiv mit einem (minimalen) Anstieg an S100B.

Ehrlich S, Salbach-Andrae H, Weiss D, Burghardt R, Goldhahn K, Craciun EM, Franke L, Uebelhack R, Klapp BF, Lehmkuhl U (2008), S100B in underweight and weight-recovered patients with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 33: 782-8

Zusammenfassend ergab sich erneut kein Anhalt auf neuronale oder gliale Schädigung. Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass ausreichende TRP Spiegel wichtig für die S100B Synthese sein könnten. Zeitgleich mit unserer Studie publizierte Untersuchungen mit sowohl anorektischen, schlanken als auch adipösen Probanden konnten sogar Korrelationen zum BMI nachweisen (Holtkamp et al., 2008; Steiner et al., 2009). Insofern muss vermutet werden, dass S100B ein nicht ganz spezifischer Marker für Schädigungsprozesse im Hirn ist (Kleine et al., 2003).

Ein weiterer interessanter Marker für neuronale Prozesse ist BDNF (brain-derived neurotrophic factor). BDNF gehört zu den Neurotrophinen. Neurotrophine sind kleine basische Proteine mit einem Molekulargewicht von etwa 13 kDa, die als körpereigene Signalstoffe fungieren. BDNF kann die Differenzierung sowie das Überleben oder gar die Regeneration von Nervenzellen beeinflussen (Lewin and Barde, 1996; Thoenen, 1991). Es gibt Hinweise, dass BDNF die Differenzierung serotonerger Neurone moduliert und das serotonerge System die BDNF Expression begünstigt (Martinowich and Lu, 2008). Außerdem moduliert BDNF die Entwicklung stabiler Langzeitpotenzierung und somit Lernprozesse (Allen and Dawbarn, 2006) und scheint Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme zu unterdrücken (Lebrun et al., 2006).

Vorbefunde zu BDNF bei Essstörungen sind widersprüchlich. Erniedrigte Werte wurden sowohl bei AN (Monteleone et al., 2005; Monteleone et al., 2004; Nakazato et al., 2003; Nakazato et al., 2006) als auch bei Adipositas (El-Gharbawy et al., 2006) gefunden.

In unserer Studie (33 acAN, 20 recAN und 33 HCW) fanden wir erhöhte BDNF Serumspiegel in der recAN Gruppe, jedoch keine Zusammenhänge zu (im Thrombozytenmodell) gemessenen serotonergen Markern (Ehrlich et al., 2009e). BDNF Spiegel waren mit Leptin korreliert. Erhöhte BDNF Spiegel in ehemaligen AN Patientinnen könnten entweder Ausdruck später ZNS-Reparaturprozesse sein oder als Trait-Marker für AN verstanden werden. Tierexperimentelle Daten sprechen für eine anorexigene Wirkung von BDNF (Chourbaji et al., 2004; Kernie et al., 2000; Lyons et al., 1999; Rios et al., 2001).

Ehrlich S, Salbach-Andrae H, Eckart S, Merle JV, Burghardt R, Pfeiffer E, Franke L, Uebelhack R, Lehmkuhl U, Hellweg R (2009), Serum brain-derived neurotrophic factor and peripheral indicators of the serotonin system in underweight and weight-recovered adolescent girls and women with anorexia nervosa. *J Psychiatry Neurosci* 34: 323-9

## 2.2. Biologische Marker I - Serotonerges System bei Anorexia Nervosa

Serotonerge Parameter wie die Kinetik der Serotoninaufnahme durch den 5-HTT oder Serotoninabbau durch Monoaminoxidasen können stellvertretend an Thrombozyten im peripheren Blut untersucht werden. Der humane Thrombozyten-5-HTT ist identisch mit dem ZNS-5-HTT und wird durch dasselbe Gen codiert (Lesch et al., 1993). Der neuronale Serotonintransport korreliert mit dem in Thrombozyten (Rausch et al., 2005).

Die Ergebnisse zweier älterer Pilot-Studien ergaben keine Unterschiede zwischen den kinetischen Parametern der Serotoninaufnahme ( $V_{max}$ ,  $K_m$ ) in Blutplättchen von untergewichtigen AN-Patientinnen (n=15) im Vergleich zu Kontrollen (Weizman et al., 1986; Zemishlany et al., 1987). Bis dato existierten keine publizierten Arbeiten über eine mögliche Veränderung dieser Parameter nach Gewichtsrehabilitation und über eine Korrelation mit genetischen Daten. Aus molekularbiologischen Studien ist bekannt, dass das S-Allel des 5-HTTLPR Polymorphismus mit einer erniedrigten 5-HTT Proteinexpression verbunden ist (Murphy et al., 2004). Studien im ZNS führten zu unterschiedlichen Ergebnissen (Heinz et al., 2000; Jacobsen et al., 2000; Willeit et al., 2001).

Wir bestimmten verschiedene serotonerge Marker ( $V_{max}$ ,  $K_m$ , Serotoningehalt) in den Thrombozyten von 58 acAN, 36 recAN und 58 HCW (Ehrlich et al., 2009c) mittels radioaktiv markiertem Serotonin ( $[^{14}C]$ -5-HT/5-HT). Zusätzlich wurde der oben genannte 5-HTTLPR Genotyp erhoben. Die mittleren  $V_{max}$  und  $K_m$  Werte waren bei recAN signifikant erhöht, jedoch nicht verändert (gegenüber HCW) bei acAN. Der 5-HTTLPR Genotyp zeigte keine Beziehung zu den funktionellen Serotonin Parametern.

Ehrlich S, Franke L, Scherag S, Burghardt R, Schott R, Schneider N, Brockhaus S, Hein J, Uebelhack R, Lehmkuhl U (2010), The 5-HTTLPR polymorphism, platelet serotonin transporter activity and platelet serotonin content in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*: 260(6):483-90

Eine erhöhte Serotoninaufnahme bei recAN könnte als Anpassung an dauerhafte Veränderungen des Serotoninsystems bei recAN verstanden werden. Weitere Studien mit robusten Langzeituntersuchungen werden zeigen, ob es sich hier um einen Trait-Marker handeln könnte. Der fehlende Zusammenhang zwischen 5-HTTLPR Genotyp und Serotoninaufnahme (im Thrombozytenmodell) steht in Übereinstimmung mit einer Vielzahl von Studien an gesunden Probanden und psychiatrisch Erkrankten (Mellerup et al., 2001; Patkar et al., 2004; Pivac et al., 2009; Preuss et al., 2000).

Bei einem Folgeprojekt mit einer kooperierenden Arbeitsgruppe konnte in einer genetischen Assoziationsstudie eine Verbindung zwischen dem restriktiven AN Subtyp und einem funktionellen Polymorphismus (rs1176744) im Gen des 5-HT<sub>3</sub> Rezeptor hergestellt werden (Hammer et al., 2009). Dieser Rezeptor ist an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt (Hammer et al., 1990). Untersuchungen zu Korrelationen mit kinetischen Parametern der Serotoninaufnahme stehen noch aus.

Der Abbau von Serotonin im synaptischen Spalt erfolgt mittels Desaminierung durch das mitochondriale Enzym Monoaminoxidase (MAO, insbesondere MAO-A). Niedrige MAO Enzymaktivität (z.B. gemessen im Thrombozyten-Modell) gilt als Marker für Persönlichkeitsmerkmale und psychiatrische Symptome (Oreland, 2004; Ruchkin et al., 2005). In neueren Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass Rauchen die MAO Aktivität stark beeinträchtigen kann (Fowler et al., 2003; Oreland et al., 1981). Dieser Konfounder wurde in vielen früheren Arbeiten nicht berücksichtigt. Die Datenlage zur MAO Aktivität bei AN ist heterogen und basiert auf Studien mit einer kleinen Anzahl unzureichend charakterisierter Patienten (Biederman et al., 1986; Biederman et al., 1984; Diaz-Marsa et al., 2000; Hassanyeh and Marshall, 1991; Podar et al., 2007).

Unsere Untersuchung in 59 acAN, 35 recAN und 59 HCW (mittels Radioimmunoassay und [<sup>14</sup>C]-2-Phenylethylamin als Substrat) ergab ähnliche Werte für acAN und HCW, jedoch signifikant erniedrigte MAO-B Aktivität bei recAN Patientinnen (Ehrlich et al., 2008b). In der Gesamtgruppe der AN waren BMI und Leptin signifikant negativ mit MAO-B korreliert.

Ehrlich S, Franke L, Schott R, Salbach-Andrae H, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Uebelhack R (2008), Platelet monoamine oxidase activity in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. *Pharmacopsychiatry* 41: 226-31

Wie schon in der oben dargestellten Studie (Ehrlich et al., 2009c) zeigt sich hier abermals, wie wichtig es ist, zwischen akuten und ehemaligen Patienten zu unterscheiden, nämlich den Effekt des Untergewichtes zu berücksichtigen. Ob eine erniedrigte MAO-B tatsächlich als Vulnerabilitätsmarker verstanden werden kann, muss verifiziert werden.

Dies ist besonders wichtig in Anbetracht der Ergebnisse aus unserer Studie zur Verfügbarkeit aromatischer Aminosäuren im Blut von 32 acAN, 32 recAN und 32 HCW (Ehrlich et al., 2009d). Die essentielle Aminosäure TRP passiert die Blut-Hirn-Schranke und wird mittels TRP Hydroxylase in Serotonin umgewandelt (Yanagida et al., 2001). In Übereinstimmung mit früheren Studien war TRP (und auch Tyrosin und Phenylalanin) bei acAN Patientinnen gegenüber HCW erniedrigt (Askenazy et al., 1998; Attia et al., 2005; Demitrack et al., 1995; Hassanyeh and Marshall, 1991; Kaye et al., 2003; Schreiber et al., 1991). Jedoch war TRP (und Phenylalanin) auch bei recAN Patientinnen erniedrigt. Wir vermuteten, dass recAN Patientinnen trotz eines normalen Körpergewichts im häuslichen Rahmen dennoch eine von Gesunden abweichende Auswahl (und vielleicht auch Menge) an Nahrungsmitteln zu sich nehmen.

Ehrlich S, Franke L, Schneider N, Salbach-Andrae H, Schott R, Craciun EM, Pfeiffer E, Uebelhack R, Lehmkuhl U (2009), Aromatic amino acids in weight-recovered females with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 42: 166-72

### 2.3. Biologische Marker II – Endokrinologie und Epigenetik bei Anorexia Nervosa

Wie in der Einleitung beschrieben, gibt es Anhalt für Veränderungen von verschiedenen neuroendokrinen Parametern bei AN. Für ein Verständnis der Neurobiologie der AN und die Identifikation von biologischen Markern ist deshalb die Untersuchung des Neuroendokriniums bei AN von zentraler Bedeutung. Die Ergebnisse der an erster Stelle dargestellten Studie sind derzeit im Druck, die der danach beschriebenen Arbeit jedoch noch nicht veröffentlicht. Aufgrund der Wichtigkeit dieser Erkenntnisse (und der hohen Wahrscheinlichkeit, dass eine Publikation der zweiten Arbeit in den nächsten Monaten erfolgen wird) möchte ich diese hier kurz darstellen.

Die aus der proteolytischen Spaltung von Proopiomelanocortin (POMC) entstehenden Peptidhormone  $\alpha$ -MSH sowie (nach neuesten Erkenntnissen) auch ACTH führen durch die Aktivierung von Melanokortin-Rezeptoren im Hypothalamus (MC3R und MC4R) zu einer starken Unterdrückung von Hunger und Nahrungsaufnahme (Baltatzi et al., 2008; Barsh and Schwartz, 2002; Schulz et al., 2009). POMC knock-out Mäuse werden adipös (Slominski et al., 2005). Die Expression von POMC wird durch Leptin gesteuert (Barsh and Schwartz, 2002); auf molekularer Ebene erfolgt die Regulation nicht zuletzt auch durch epigenetische Mechanismen wie z.B. die Methylierung von CpG Residuen in der Promoterregion des POMC Gens (Newell-Price et al., 2001). Aufgrund Diät-bedingter Veränderungen im C1-Stoffwechsel (Folsäuremangel und Hyperhomozysteinämie) sind Veränderungen in der DNA Methylierung bei AN besonders relevant (Yi et al., 2000).

In unserer Studie bestimmten wir die Expression von zwei verschiedenen POMC mRNAs (real-time PCR) sowie die DNA Methylierung (Bisulfit-Sequenzierung) im POMC Promotor in peripheren mononukleären Zellen (PBMC) von 31 acAN, 30 recAN und 30 HCW (Ehrlich et al., 2010). Die Expression der funktionell relevanten langen POMC mRNA war signifikant mit Leptin korreliert und bei acAN Patientinnen gegenüber recAN und HCW signifikant erhöht. Die DNA-Methylierung hingegen war in allen drei Gruppen gleich, korrelierte jedoch positiv mit dem Symptom Schlankheitsstreben. Die Methylierung einzelner CpG Residuen an der Bindungsstelle des E2F Transkriptionsfaktors war negativ mit der Expression der langen POMC mRNA assoziiert.

Erhöhte POMC und somit  $\alpha$ -MSH und ACTH Expression im Hungerzustand könnten die verringerte Nahrungsaufnahme bei AN begünstigen. Da sich die Auffälligkeiten mit Gewichtsrehabilitation normalisierten (siehe auch Longitudinalstudie), scheint es sich hier eher um ein sekundäres Phänomen der Malnutrition zu handeln. Allerdings ist unklar, ob die Regulation in PBMC der Regulation im Hypothalamus entspricht. Die Diskrepanzen zwischen

Methylierung und Expression sind möglicherweise durch expotentielle Effekte bei der Transkription zu begründen.

Ehrlich S, Weiss D, Burghardt R, Infante-Duarte C, Brockhaus S, Muschler MA, Bleich S, Lehmkuhl U, Frieling H (2010), Promoter specific DNA methylation and gene expression of POMC in acutely underweight and recovered patients with anorexia nervosa. *J Psychiatr Res*: 44(13):827-33

Agouti-related Protein (AGRP) ist ein endogener Antagonist (inverse agonist) von  $\alpha$ -MSH (siehe auch Abbildung 1) und hat eine stark orexigene (d.h. Nahrungsaufnahme fördernde) Wirkung (Ilnytska and Argyropoulos, 2008). Leptin inhibiert die Sekretion von AGRP (Ebihara et al., 1999). Daten aus tierexperimentellen Studien lassen vermuten, dass die AGRP Konzentration im Plasma die AGRP Sekretion im ZNS widerspiegelt (Li et al., 2000). Japanische Wissenschaftler (Moriya et al., 2006) konnten eine Erhöhung von peripherem AGRP bei Patientinnen mit acAN zeigen. Unklar blieb jedoch, ob dies eine Folge der Malnutrition darstellt oder auch bei recAN Patientinnen auftritt.

In unserer Studie (Merle et al., 2010) bestimmten wir Plasma AGRP Spiegel mittels ELISA bei 84 acAN, 40 recAN und 70 HCW. AGRP war bei acAN, nicht jedoch recAN gegenüber HCW signifikant erhöht. Es bestand eine negative Korrelation mit BMI und Leptin und die Plasmaspiegel bei acAN normalisierten sich nach Kurzzeitgewichtsrehabilitation (partAN, n=37)

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die veränderten AGRP Spiegel bei acAN eng mit dem Ernährungsstatus korrelieren, jedoch eher keinen Trait-Marker darstellen. Diese Hypothese wird durch Studien an gesunden Probanden gestützt. Fasten über Nacht oder mehrere Tage führte auch hier zu erhöhten AGRP Spiegeln (Hoggard et al., 2004; Shen et al., 2002).

#### 2.4. Endokrinologie und Psychopathologie bei Anorexia Nervosa – die pleiotrope Wirkung von Leptin

Es kann vermutet werden, dass veränderte Hormon- und Neurotransmitterspiegel sich nicht nur auf Nahrungsaufnahme und Gewicht, sondern auch auf andere Verhaltensweisen auswirken und ggf. mit psychiatrischen Symptomen assoziiert sind (siehe Kapitel 1.4.). In Übereinstimmung mit dieser Hypothese wird der Leptin-Rezeptor nicht nur im Hypothalamus, sondern auch im Hippokampus, Zerebellum, der Amygdala und im Hirnstamm exprimiert (Elmqvist et al., 1998).

Körperliche Hyperaktivität, ein häufiges und charakteristisches Symptom bei Patientinnen mit akuter AN (Casper, 2006) ist vermutlich mit peripheren Leptinspiegeln (invers) assoziiert. Dies konnte sowohl im Tiermodell der AN – der so genannten „Semistarvations-induzierten Hyperaktivität“ als auch bei Patientinnen gezeigt werden (Hebebrand et al., 2003; Holtkamp et al., 2006). Eine Behandlung von SIH-Mäusen mit Leptin verhindert die exzessive körperliche Aktivität und somit weiteren Gewichtsverlust (Exner et al., 2000).

Möglicherweise kann SIH jedoch auch durch die Applikation von Corticotropin-releasing Hormon (CRH) Antagonisten (Kawaguchi et al., 2005; Rivest and Richard, 1990) oder Adrenalektomie (Hebebrand et al., 2003) abgeschwächt werden. Cortisol ist sowohl bei acAN Patientinnen (Lo Sauro et al., 2008) als auch bei SIH - Ratten (Burden et al., 1993) erhöht.

In unserer Studie (Ehrlich et al., 2009a) an 36 acAN Patienten, 27 recAN Patienten und 44 HCW sollte getestet werden, ob peripheres Leptin, Cortisol (bestimmt mittels ELISA und Radioimmunoassay) oder beide Hormone die Hyperaktivität (statistisch) erklären können. Wir fanden Hyperaktivität (gemessen mit dem SIAB-EX) in acAN jedoch nicht in recAN Teilnehmerinnen. Hyperaktivität in acAN Patientinnen war negativ mit Leptin nicht jedoch mit Cortisol assoziiert. Alter und andere Symptome beeinflussten den Zusammenhang nicht.

Unsere Ergebnisse bestätigen die tierexperimentellen (Exner et al., 2000) und klinischen (Holtkamp et al., 2006; Holtkamp et al., 2003) Vorbefunde. Trotz erhöhter Cortisolspiegel bei acAN ergaben sich, im Gegensatz zu einer anderen klinischen Studie mit limitierter Stichprobengröße (Klein et al., 2007) keinerlei Zusammenhänge mit körperlicher Aktivität. Bei Ratten ist der Zusammenhang zwischen CRH und Aktivität stark von Umwelteinflüssen (bekannt/neu) abhängig (Sutton et al., 1982).

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

Die berühmte Minnesota Hunger-Studie zeigte enge Zusammenhänge zwischen depressiven Symptomen sowie stark verringertem sexuellen Interesse und Malnutrition (Keys et al., 1950). Es ist mittlerweile bekannt, dass eine bestimmte Höhe des Leptinspiegels für die sexuelle Reifung (u.a. Menarche) und Fruchtbarkeit (u.a. Mensis) erforderlich ist (Hebebrand et al., 2007). Neue tierexperimentelle Daten lassen vermuten, dass unabhängig von den körperlichen Voraussetzungen Leptin das sexuelle Interesse und die sexuelle Aktivität beeinflusst (Schneider et al., 2007). Sowohl sexuelle Entwicklung, Fertilität als auch sexuelles Interesse sind bei Patientinnen mit AN stark beeinträchtigt (Raboch and Faltus, 1991).

Wir untersuchten die Zusammenhänge zwischen Leptin, psychiatrischen Symptomen und sexuellem Interesse (gemessen mit dem SIAB-EX) in 57 acAN und 77 HCW (Ehrlich et al., 2009b). Erwartungsgemäß zeigten Patientinnen mehr Psychopathologie und weniger sexuelles Interesse. Strukturgleichungsmodelle (Pfadmodelle) ergaben, dass acAN Patientinnen mit einem höheren Schlankeitsstreben (gemessen per EDI-2) trotz gleichem BMI niedrigere Leptinspiegel haben. Des Weiteren waren erniedrigte Leptinspiegel (wiederum bei gleichem BMI) mit einem erniedrigten sexuellen Interesse assoziiert. Explorative Analysen zeigten eine inverse Korrelation zwischen Leptin und depressiven Symptomen (SCL-90-R).

Im Sinne eines klinisch-translationalen Ansatzes bietet unsere Studie Hinweise für ähnliche Leptin-vermittelte Mechanismen beim Menschen wie bei Nagetieren: Unabhängig vom BMI beeinflusst Leptin das sexuelle Interesse (Schneider et al., 2007). Zusammenhänge zwischen Leptin und Schilddrüsenhormonen könnten die Assoziationen zu depressiven Symptomen erklären (Nakai et al., 1999; Wauters et al., 2000). Leptin selbst hat vermutlich antidepressive Wirkungen (Lu et al., 2006).

Ehrlich S, Burghardt R, Schneider N, Hein J, Weiss D, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Salbach-Andrae H (2009), Leptin and its associations with measures of psychopathology in patients with anorexia nervosa. *J Neural Transm* 116: 109-15

### 3. Diskussion

Aus den hier beschriebenen Untersuchungen lassen sich mehrere Schlussfolgerungen zur Neurobiologie der AN ableiten. Diese betreffen insbesondere (1) die zerebrale (Pseudo)Atrophie bei akuter AN, (2) neurobiologische Marker für AN und (3) die pleiotrope Wirkung von Leptin.

(1) Unsere Studien zu neuronalen Markern (Ehrlich et al., 2008a; Ehrlich et al., 2009e; Ehrlich et al., 2008c) geben wenig Anhalt für einen massiven Untergang von Nerven- oder Gliazellen als Erklärung für atrophische Hirnveränderungen bei akut untergewichtigen AN. Alternative Erklärungsansätze beinhalten:

- a) Flüssigkeitsverschiebungen vom Intrazellulär- in den Extrazellulärraum aufgrund eines erniedrigten kolloid-osmotischen Druckes.
- b) Dehydration und
- c) Erniedrigte ZNS Proteinbiosynthese und dadurch bedingter Verlust an Volumen oder bzw. eine verzögerte Synaptogenese.

Hypothesen (a) und (b) erscheinen unwahrscheinlich. Im Gegensatz zu anderen Formen der Malnutrition kommen erniedrigte Serumproteinpiegel bei AN selten vor (Swenne, 2004). Wenn Dehydration die Ursache wäre, müssten die atrophischen Veränderungen schnell reversibel sein. Dies ist jedoch nicht der Fall (Kerem and Katzman, 2003). Hypothese (c) ist im Einklang mit histopathologischen Befunden (Schonheit et al., 1996) und den neuroendokrinen Aberrationen bei akuter AN. Von besonderer Bedeutung sind hier sicher die Veränderungen der Sekretion von Somatotropin und Insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (engl. Insulin-like growth factors), Hypothyreoidismus sowie Hypoleptinaemie (Gianotti et al., 2002). Es konnte gezeigt werden, dass die therapeutische Behandlung von leptindefizienten Mäusen und Patienten mit rekombinantem Leptin zu einer Erhöhung des Hirngewichts und der grauen Hirnsubstanz führt (Ahima et al., 1999; Matochik et al., 2005).

Hypothese (c) wird durch mehrere unserer Studienergebnisse gestützt:

- (i) Die von uns beobachtete verminderte Korrelation zwischen Alter und Plasma GFAP bei akuter AN. Eine Assoziation von GFAP mit dem Alter bei Gesunden ist vermutlich Ausdruck einer Astrozytenreifung und Differenzierung (Hansen et al., 1987; Nichols et al., 1993), die bei Malnutrition beeinträchtigt ist.
- (ii) Die positive Korrelation von S100B mit der Aminosäure TRP. Eine verminderte Verfügbarkeit dieser essentiellen Aminosäure könnte die Synthese von S100, das

nach neuesten Erkenntnissen auch peripher exprimiert wird (Steiner et al., 2009), beeinträchtigen.

- (iii) Die erhöhte BDNF Konzentration bei ehemaligen AN Patientinnen könnte Ausdruck eines regenerativen Prozesses bei bzw. nach Gewichtsrehabilitation sein (Nockher and Renz, 2005).

(2) Angesichts dieser Vielzahl an malnutritionsassoziierten Veränderungen erscheint es besonders wichtig, bei AN State- von Trait-Markern zu unterscheiden (siehe auch Kapitel 1.5.). Das Design fast aller hier beschriebener Studien war speziell darauf ausgerichtet. Unsere Untersuchungen zu Leptin und zur Psychopathologie bei akuten und ehemaligen AN Patientinnen bestätigten die Nützlichkeit und Anwendbarkeit dieses Studiendesigns. Ehemalige Patientinnen hatten nicht nur einen normalen BMI sondern auch normale Leptinspiegel und sowohl allgemeinspsychiatrische als auch essstörungsspezifische Symptom-Ratings, die sich nicht von Gesunden, jedoch deutlich von Patientinnen mit akuter AN unterschieden (Schneider et al., 2010).

Unsere Arbeiten zum serotonergen System bei AN ergaben unauffällige Befunde für Patientinnen mit akuter AN (außer TRP Spiegel), aber deutlich veränderte Parameter bei ehemaligen Patientinnen. Bei diesen waren die kinetischen Parameter der Serotoninaufnahme im Thrombozytenmodell signifikant erhöht (Ehrlich et al., 2009c) und die MAO-B Aktivität signifikant erniedrigt (Ehrlich et al., 2008b). Zusammen mit den Ergebnissen aus dem longitudinalen Arm der Studie (erhöhte 5-HT Konzentration nach Gewichtszunahme), vielfältigen Vorbefunden aus Liquor-Studien bzw. Studien mit bildgebenden Verfahren (Kaye, 2008; Kaye et al., 2005) und genetischen Untersuchungen (Gorwood, 2004; Hammer et al., 1990) verdichten sich die Hinweise auf eine Störung des serotonergen Systems als Vulnerabilitätsmarker bei AN. Die dargestellten Ergebnisse sind durchaus vereinbar mit der Hypothese eines hyperserotonergen Zustandes bei ehemaligen AN Patientinnen. Allerdings lassen sich auch bei langzeitgewichtsrehabilitierten AN die Einflüsse eventuell leicht veränderter Essgewohnheiten nicht völlig ausschließen (Ehrlich et al., 2009d). Die genauen pathophysiologischen Mechanismen der Dysregulation im hochkomplexen serotonergen System bedürfen noch weiterer intensiver Forschung, insbesondere mit bildgebenden Verfahren.

Im endokrinen System dagegen ergab sich kaum Anhalt für Trait-Marker der AN. Wir fanden keine Unterschiede in der epigenetischen Regulation von POMC (als Proxy von  $\alpha$ -MSH, ACTH) und die Veränderungen der POMC und AGRP Expression konnten nur im untergewichtigen Stadium nachgewiesen werden und korrelierten eng mit BMI und Leptin (Ehrlich et al., 2010; Merle et al., 2010). Überraschenderweise war POMC in PBMC jedoch im

untergewichtigen Zustand erhöht. Einige Spaltprodukte von POMC ( $\alpha$ -MSH, ACTH) wirken stark anorexigen und könnten so eventuell zur Aufrechterhaltung des Untergewichtes bei akuter AN beitragen. Ein Zustand, in dem sowohl anorexigene (POMC) als auch orexigene (AGRP) Signale verstärkt sind, kann als „mixed signalling“ verstanden werden. Arbeiten zu anderen appetitregulierenden Hormonen, insbesondere aus dem Darmsystem, stützen diese Hypothese (Inui, 2001). So sind das orexigen wirkende Hormon Grehlin (Jimerson and Wolfe, 2004) und die anorexigen wirkenden Hormone Cholezystokinin und Peptid YY bei akuter AN ebenfalls gleichzeitig erhöht (Prince et al., 2009).

Tierexperimentelle Arbeiten (Bergendahl et al., 1992; Brady et al., 1990; Kim et al., 1996; McShane et al., 1993) bzw. eine Pilotstudie mit Liquorproben (Kaye et al., 1987) dagegen fanden eine Reduktion der (hypothalamischen) POMC (und somit  $\alpha$ -MSH) Expression bei erniedrigten Leptinspiegeln. Eine alternative Erklärung unserer Ergebnisse könnte deshalb auch sein, dass ein Mangel an hypothalamischem POMC im untergewichtigen Zustand durch die POMC Expression in der Peripherie ausgeglichen wird (Rosenberger et al., 2003). Solche Kompensationsmechanismen wurden nach Exzision der Hypophyse bei Ratten beschrieben (Heijnen et al., 1991) und sind im Sinne eines „crosstalks“ zwischen Immunsystem und Neuroendokrinium denkbar (Steinman, 2004).

Möglicherweise kann auch die von uns gefundene Erhöhung von BDNF bei gewichtsrehabilitierten AN Patientinnen (Ehrlich et al., 2009e) in diesem Zusammenhang gesehen werden. BDNF<sup>+/-</sup> Mäuse (ein Allel ausgeschaltet) zeigen Hyperphagie, Hyperleptinaemie und eine altersabhängige Gewichtszunahme (Chourbaji et al., 2004; Kernie et al., 2000; Lyons et al., 1999; Rios et al., 2001). Diese Symptome können durch eine Behandlung mit BDNF unterdrückt werden (Kernie et al., 2000). Dauerhafte Überexpression von BDNF im Hypothalamus könnte einen Vulnerabilitätsmarker für Nahrungsrestriktion darstellen. Genetische Polymorphismen im BDNF Gen sind mit AN assoziiert worden (Mercader et al., 2007; Ribases et al., 2003; Ribases et al., 2005). Diese Spekulationen müssten jedoch durch weitere Studien am Menschen und im Tiermodell überprüft werden.

(3) Leptin (siehe Kapitel 1.4.) ist ein einfach zu messendes Hormon, das (abzüglich kurzfristiger Schwankungen nach Nahrungsaufnahme) gute Rückschlüsse auf die Ernährungssituation von essgestörten Patientinnen erlaubt. Eine Einführung in die klinische Praxis ist absehbar (Hebebrand et al., 2007; Muller et al., 2009). Unsere Daten zeigen, dass Leptin vermutlich pleiotrope Wirkungen vermittelt. Erniedrigte Leptinspiegel sind eng mit der für die AN typischen Hyperaktivität verbunden (Ehrlich et al., 2009a). Des Weiteren ergeben sich

Assoziationen mit depressiven Symptomen und dem Verlust des sexuellen Interesses (Ehrlich et al., 2009b). Die pleiotrope Wirkung von Leptin spiegelt sich gut in der Expression von Leptinrezeptoren in verschiedenen Gehirnarealen wieder (Elmqvist et al., 1998). Die Auswirkungen von Leptin auf die Gehirnmorphologie, Gehirnfunktion und insbesondere auf die kognitive Leistungsfähigkeit müssen noch besser (beim Menschen) untersucht werden (Harvey, 2007; Harvey et al., 2006). Unser klinisch-translatinaler Ansatz erlaubte es uns, aus Tiermodellen bekannte Phänomene (Exner et al., 2000; Lu et al., 2006; Schneider et al., 2007) in Patienten nachzuweisen.

#### 4. Zusammenfassung

Im Rahmen des biopsychosozialen Modells geht man heute allgemein davon aus, dass neurobiologische Faktoren wesentlich zu einer erhöhten Vulnerabilität für Essstörungen und der Aufrechterhaltung solcher Erkrankungen beitragen (Treasure and Campbell, 1994). In der vorliegenden Arbeit werden drei Aspekte der Neurobiologie der Anorexia Nervosa (AN) näher beschrieben.

(1) Im Zustand des akuten Untergewichtes sind bei vielen AN Patientinnen sekundäre Hirnveränderungen im Sinne einer zerebralen Atrophie und eines gestörten neuronalen Metabolismus nachweisbar. Diese Veränderungen gehen mit einer verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit einher (Kerem and Katzman, 2003). Es ist bisher unklar, ob diese Phänomene durch eine Schädigung oder den Untergang neuronaler und glialer Zellen verursacht werden. Unsere Untersuchungen zu Markern (Ehrlich et al., 2008a; Ehrlich et al., 2009e; Ehrlich et al., 2008c) neuronaler Schädigungs- (GFAP, NSE, S100) und Regenerationsprozesse (BDNF) geben wenig Anhalt für einen massiven Untergang von Nerven- oder Gliazellen als Erklärung für atrophische Hirnveränderungen bei akut untergewichtigen Patientinnen mit AN. Keines der erwähnten Proteine war bei Patientinnen mit akuter AN erhöht. Die wahrscheinlichste Ursache für die (Pseudo-)Atrophie ist eine erniedrigte ZNS-Proteinbiosynthese. Die von uns beobachtete verminderte Korrelation zwischen Alter und Plasma GFAP bei akuter AN und die positive Korrelation von S100B mit der Verfügbarkeit der essentiellen Aminosäure Tryptophan stützen diese Annahme.

(2) Eines der wichtigsten Ziele in der modernen psychiatrischen Forschung ist die Suche nach biologischen Markern. Unter den krankheitsspezifischen Biomarkern werden so genannte State- von Trait-Markern differenziert. Unter State-Markern versteht man zustandsabhängige Variablen, die nur während aber nicht vor und/oder nach der Krankheitsepisode nachweisbar sind. Trait-Marker sind hingegen lebenslang beobachtbare Merkmale, die mit einer erhöhten Vulnerabilität für bestimmte Erkrankungen einhergehen. Da es angesichts einer Vielzahl an Malnutritions-assoziierten Veränderungen bei AN besonders wichtig erscheint State- von Trait-Markern zu unterscheiden, beinhaltete das Studiendesign aller beschriebenen Arbeiten eine Untersuchung von AN Patientinnen im akut untergewichtigen Zustand und von ehemaligen, jetzt gewichtrehabilitierten, AN Patientinnen.

Unsere Arbeiten zum serotonergen System bei AN ergaben unauffällige Befunde für Patientinnen mit akuter AN (außer Tryptophanspiegel), jedoch deutlich veränderte Parameter bei ehemaligen Patientinnen. Bei diesen waren die kinetischen Parameter der Serotoninaufnahme im Thrombozytenmodell signifikant erhöht (Ehrlich et al., 2009c) und die MAO-B Aktivität signifikant erniedrigt (Ehrlich et al., 2008b). Zusammen mit den Vorbefunden aus Liquor-Studien bzw. Studien mit bildgebenden Verfahren (Kaye, 2008; Kaye et al., 2005) und genetischen Untersuchungen (Gorwood, 2004; Hammer et al., 1990) verdichten sich die Hinweise auf eine Störung des serotonergen Systems als Vulnerabilitätsmarker bei AN. Die dargestellten Ergebnisse sind vereinbar mit der Hypothese eines hyperserotonergen Zustandes bei gewichtsrehabilitierten AN Patientinnen. Allerdings lassen sich auch bei Langzeit-gewichtsrehabilitierten AN die Einflüsse eventuell leicht veränderter Essgewohnheiten nicht ausschließen (Ehrlich et al., 2009d). Die genauen pathophysiologischen Mechanismen der Dysregulation im hochkomplexen serotonergen System bedürfen noch weiterer intensiver Forschung, insbesondere mit bildgebenden Verfahren.

Im neuroendokrinen System dagegen ergab sich kein Anhalt für Trait-Marker der AN. Wir untersuchten die epigenetische Regulation und Plasmaspiegel von appetitregulierenden Hormonen bei akuten und ehemaligen AN Patientinnen sowie gesunden jungen Frauen. Es konnten keine Unterschiede in der promotor-spezifischen DNA-Methylierung von POMC (als Proxy von  $\alpha$ -MSH, ACTH) gefunden werden. Die Veränderungen der POMC und AGRP Expression waren nur im untergewichtigen Stadium nachweisbar, korrelierten eng mit BMI und Leptin und normalisierten sich bei Genesung (Ehrlich et al., 2010). Überraschenderweise war POMC jedoch im untergewichtigen Zustand erhöht. Dies könnte möglicherweise zur Aufrechterhaltung des Untergewichtes bei akuter AN beitragen und kann im Rahmen der „mixed signalling“ Hypothese verstanden werden (Inui, 2001).

(3) Leptin ist ein Hormon, das von Fettzellen synthetisiert und von diesen in den Blutkreislauf sezerniert wird. Der Leptinserumspiegel korreliert mit dem BMI und erlaubt Rückschlüsse auf die Ernährungssituation von essgestörten Patientinnen (Hebebrand et al., 2007). Mutationen im Leptin- bzw. im Leptinrezeptorgen führen zu Hyperphagie, Adipositas und Infertilität (Farooqi and O'Rahilly, 2009). Reduzierte Leptinspiegel signalisieren dem Hypothalamus und weiteren Hormonregelkreisen, sich auf eine potentiell drohende Semistarvation einzustellen (Muller et al., 2009). Unsere Daten zeigen, dass Leptin pleiotrope Wirkungen vermittelt. Erniedrigte Leptinspiegel sind eng mit der für die AN typischen körperlichen Hyperaktivität verbunden (Ehrlich et al., 2009a). Des Weiteren ergeben sich Assoziationen mit

depressiven Symptomen und dem Verlust des sexuellen Interesses (Ehrlich et al., 2009b). Unser klinisch-translatinaler Ansatz erlaubte es uns, aus Tiermodellen bekannte Phänomene (Exner et al., 2000; Lu et al., 2006; Schneider et al., 2007) in Patienten zu nachzuweisen.

Trotzdem in den beschriebenen Arbeiten einzelne Aspekte zur Neurobiologie der Anorexia Nervosa näher beleuchtet werden konnten, ist unser Verständnis von Prädispositionen und den daraus resultierenden psychoneuroendokrinen Veränderungen und sekundären Komplikationen äußerst begrenzt. Die genauen pathophysiologischen Mechanismen der Dysregulation in hochkomplexen Regulationssystemen (z.B. serotonerges System, appetitregulierende Hormone) bedürfen noch weiterer intensiver Forschung.

## 5. Literaturangaben

- (1994), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition (DSM-IV)*. Washington D.C.: American Psychiatric Association
- (2005), *The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)* World Health Organization (WHO)
- Adami G, Campostano A, Cella F, Ferrandes G (2002), Serum leptin level and restrained eating: study with the Eating Disorder Examination. *Physiol Behav* 75: 189-92
- Ahima RS, Bjorbaek C, Osei S, Flier JS (1999), Regulation of neuronal and glial proteins by leptin: implications for brain development. *Endocrinology* 140: 2755-62
- Allen SJ, Dawbarn D (2006), Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. *Clin Sci (Lond)* 110: 175-91
- Anderson IM, Parry-Billings M, Newsholme EA, Fairburn CG, Cowen PJ (1990), Dieting reduces plasma tryptophan and alters brain 5-HT function in women. *Psychol Med* 20: 785-91
- Artmann H, Grau H, Adelmann M, Schleiffer R (1985), Reversible and non-reversible enlargement of cerebrospinal fluid spaces in anorexia nervosa. *Neuroradiology* 27: 304-12
- Askenazy F, Candito M, Caci H, Myquel M, Chambon P, Darcourt G, Puech AJ (1998), Whole blood serotonin content, tryptophan concentrations, and impulsivity in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 43: 188-95
- Attia E, Wolk S, Cooper T, Glasofer D, Walsh BT (2005), Plasma tryptophan during weight restoration in patients with anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 57: 674-8
- Bailer UF, Frank GK, Henry SE, Price JC, Meltzer CC, Weissfeld L, Mathis CA, Drevets WC, Wagner A, Hoge J, Ziolko SK, McConaha CW, Kaye WH (2005), Altered brain serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [carbonyl<sup>11</sup>C]WAY-100635. *Arch Gen Psychiatry* 62: 1032-41
- Baltatzi M, Hatzitolios A, Tziomalos K, Iliadis F, Zamboulis C (2008), Neuropeptide Y and alpha-melanocyte-stimulating hormone: interaction in obesity and possible role in the development of hypertension. *Int J Clin Pract* 62: 1432-40
- Barsh GS, Schwartz MW (2002), Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. *Nat Rev Genet* 3: 589-600
- Bergendahl M, Wiemann JN, Clifton DK, Huhtaniemi I, Steiner RA (1992), Short-term starvation decreases POMC mRNA but does not alter GnRH mRNA in the brain of adult male rats. *Neuroendocrinology* 56: 913-20
- Biederman J, Baldessarini RJ, Harmatz JS, Rivinus TM, Arana GW, Herzog DB, Schildkraut JJ (1986), Heterogeneity in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 21: 213-6
- Biederman J, Rivinus TM, Herzog DB, Ferber RA, Harper GP, Orsulak PJ, Harmatz JS, Schildkraut JJ (1984), Platelet MAO activity in anorexia nervosa patients with and without a major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 141: 1244-7
- Blundell JE, Lawton CL, Halford JC (1995), Serotonin, eating behavior, and fat intake. *Obes Res* 3 Suppl 4: 471S-476S
- Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I (1996), Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 3419-23
- Boesenberg-Grosse C, Schulz-Schaeffer WJ, Bodemer M, Ciesielczyk B, Meissner B, Krasnianski A, Bartl M, Heinemann U, Varges D, Eigenbrod S, Kretzschmar HA, Green A, Zerr I (2006), Brain-derived proteins in the CSF: do they correlate with brain pathology in CJD? *BMC Neurol* 6: 35
- Brady LS, Smith MA, Gold PW, Herkenham M (1990), Altered expression of hypothalamic neuropeptide mRNAs in food-restricted and food-deprived rats. *Neuroendocrinology* 52: 441-7
- Bulik CM, Epstein LH, McKee M, Kaye W (1991), Drug use in women with bulimia and anorexia nervosa. *NIDA Res Monogr* 105: 462-3
- Burbaeva G, Zaiko SD (1987), [Concentration of neuron- and non-neuron-specific enolase isoenzymes in different structures of the brains of mentally healthy subjects and schizophrenic patients]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 87: 104-9
- Burden VR, White BD, Dean RG, Martin RJ (1993), Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is elevated in rats with activity-based anorexia. *J Nutr* 123: 1217-25

- Casper RC (2006), The 'drive for activity' and "restlessness" in anorexia nervosa: potential pathways. *J Affect Disord* 92: 99-107
- Chourbaji S, Hellweg R, Brandis D, Zorner B, Zacher C, Lang UE, Henn FA, Hortnagl H, Gass P (2004), Mice with reduced brain-derived neurotrophic factor expression show decreased choline acetyltransferase activity, but regular brain monoamine levels and unaltered emotional behavior. *Brain Res Mol Brain Res* 121: 28-36
- Cooper EH (1994), Neuron-specific enolase. *Int J Biol Markers* 9: 205-10
- d'Amore A, Massignan C, Montera P, Moles A, De Lorenzo A, Scucchi S (2001), Relationship between dietary restraint, binge eating, and leptin in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25: 373-7
- DeGiorgio CM, Correale JD, Gott PS, Ginsburg DL, Bracht KA, Smith T, Boutros R, Loskota WJ, Rabinowicz AL (1995), Serum neuron-specific enolase in human status epilepticus. *Neurology* 45: 1134-7
- Demitrack MA, Heyes MP, Altemus M, Pigott TA, Gold PW (1995), Cerebrospinal fluid levels of kynurenine pathway metabolites in patients with eating disorders: relation to clinical and biochemical variable. *Biol Psychiatry* 37: 512-20
- Diaz-Marsa M, Carrasco JL, Hollander E, Cesar J, Saiz-Ruiz J (2000), Decreased platelet monoamine oxidase activity in female anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 101: 226-30
- Ebihara K, Ogawa Y, Katsuura G, Numata Y, Masuzaki H, Satoh N, Tamaki M, Yoshioka T, Hayase M, Matsuoka N, Aizawa-Abe M, Yoshimasa Y, Nakao K (1999), Involvement of agouti-related protein, an endogenous antagonist of hypothalamic melanocortin receptor, in leptin action. *Diabetes* 48: 2028-33
- Ehrlich S, Burghardt R, Schneider N, Broecker-Preuss M, Weiss D, Merle JV, Craciun EM, Pfeiffer E, Mann K, Lehmkuhl U, Hebebrand J (2009a), The role of leptin and cortisol in hyperactivity in patients with acute and weight-recovered anorexia nervosa. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*
- Ehrlich S, Burghardt R, Schneider N, Hein J, Weiss D, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Salbach-Andrae H (2009b), Leptin and its associations with measures of psychopathology in patients with anorexia nervosa. *J Neural Transm* 116: 109-15
- Ehrlich S, Burghardt R, Weiss D, Salbach-Andrae H, Craciun EM, Goldhahn K, Klapp BF, Lehmkuhl U (2008a), Glial and neuronal damage marker in patients with anorexia nervosa. *J Neural Transm* Mar 4 [Epub ahead of print]
- Ehrlich S, Franke L, Scherag S, Burghardt R, Schott R, Schneider N, Brockhaus S, Hein J, Uebelhack R, Lehmkuhl U (2009c), The 5-HTTLPR polymorphism, platelet serotonin transporter activity and platelet serotonin content in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*
- Ehrlich S, Franke L, Schneider N, Salbach-Andrae H, Schott R, Craciun EM, Pfeiffer E, Uebelhack R, Lehmkuhl U (2009d), Aromatic amino acids in weight-recovered females with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 42: 166-72
- Ehrlich S, Franke L, Schott R, Salbach-Andrae H, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Uebelhack R (2008b), Platelet monoamine oxidase activity in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. *Pharmacopsychiatry* 41: 226-31
- Ehrlich S, Querfeld U, Pfeiffer E (2006), Refeeding oedema : an important complication in the treatment of anorexia nervosa. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15: 241-3
- Ehrlich S, Salbach-Andrae H, Eckart S, Merle JV, Burghardt R, Pfeiffer E, Franke L, Uebelhack R, Lehmkuhl U, Hellweg R (2009e), Serum brain-derived neurotrophic factor and peripheral indicators of the serotonin system in underweight and weight-recovered adolescent girls and women with anorexia nervosa. *J Psychiatry Neurosci* 34: 323-9
- Ehrlich S, Salbach-Andrae H, Weiss D, Burghardt R, Goldhahn K, Craciun EM, Franke L, Uebelhack R, Klapp BF, Lehmkuhl U (2008c), S100B in underweight and weight-recovered patients with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 33: 782-8
- Ehrlich S, Weiss D, Burghardt R, Infante-Duarte C, Brockhaus S, Muschler MA, Bleich S, Lehmkuhl U, Frieling H (2010), Promoter specific DNA methylation and gene expression of POMC in acutely underweight and recovered patients with anorexia nervosa. *J Psychiatr Res* (in revision)
- El-Gharbawy AH, Adler-Wailes DC, Mirch MC, Theim KR, Ranzenhofer L, Tanofsky-Kraff M, Yanovski JA (2006), Serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in lean and overweight children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3548-52

- Elmquist JK, Bjorbaek C, Ahima RS, Flier JS, Saper CB (1998), Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *J Comp Neurol* 395: 535-47
- Exner C, Hebebrand J, Remschmidt H, Wewetzer C, Ziegler A, Herpertz S, Schweiger U, Blum WF, Preibisch G, Heldmaier G, Klingenspor M (2000), Leptin suppresses semi-starvation induced hyperactivity in rats: implications for anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 5: 476-81
- Farooqi IS, O'Rahilly S (2009), Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *Am J Clin Nutr* 89: 980S-984S
- Fichter M, Quadflieg N (1999), *SIAB. Strukturiertes Inventar für Anorektische und Bulimische Essstörungen nach DSM-IV und ICD-10* Bern: Huber
- Fleta Zaragoza J, Jimenez Vidal A, Velilla Picazo M, Gonzalez Castro G, Pina Leita I, Olivares Lopez JL (2005), [Anorexia nervosa and cerebral atrophy in adolescents]. *Med Clin (Barc)* 124: 571-2
- Flier JS (2004), Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 116: 337-50
- Fowler JS, Logan J, Wang GJ, Volkow ND (2003), Monoamine oxidase and cigarette smoking. *Neurotoxicology* 24: 75-82
- Frank GK, Bailer UF, Henry S, Wagner A, Kaye WH (2004), Neuroimaging studies in eating disorders. *CNS Spectr* 9: 539-48
- Franke G (2002), SCL-90-R. Symptom-Checkliste von L. R. Derogatis-Deutsche Version. *Beltz Test GMBH, Göttingen*
- Gao Q, Horvath TL (2008), Neuronal control of energy homeostasis. *FEBS Lett* 582: 132-41
- Gianotti L, Lanfranco F, Ramunni J, Destefanis S, Ghigo E, Arvat E (2002), GH/IGF-I axis in anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 7: 94-105
- Gorwood P (2004), Eating disorders, serotonin transporter polymorphisms and potential treatment response. *Am J Pharmacogenomics* 4: 9-17
- Haas V, Onur S, Paul T, Nutzinger DO, Bosy-Westphal A, Hauer M, Brabant G, Klein H, Muller MJ (2005), Leptin and body weight regulation in patients with anorexia nervosa before and during weight recovery. *Am J Clin Nutr* 81: 889-96
- Halford JC, Blundell JE (2000), Separate systems for serotonin and leptin in appetite control. *Ann Med* 32: 222-32
- Halmi KA, Sunday SR, Strober M, Kaplan A, Woodside DB, Fichter M, Treasure J, Berrettini WH, Kaye WH (2000), Perfectionism in anorexia nervosa: variation by clinical subtype, obsessionality, and pathological eating behavior. *Am J Psychiatry* 157: 1799-805
- Hammer C, Kapeller J, Ende M, Fischer C, Hebebrand J, Hinney A, Friedel S, Gratacos M, Estivill X, Fichter M, Fernandez-Aranda F, Ehrlich S, Rappold G, Niesler B (2009), Functional variants of the serotonin receptor type 3A and B gene are associated with eating disorders. *Pharmacogenet Genomics* 19: 790-9
- Hammer VA, Gietzen DW, Beverly JL, Rogers QR (1990), Serotonin<sub>3</sub> receptor antagonists block anorectic responses to amino acid imbalance. *Am J Physiol* 259: R627-36
- Hansen LA, Armstrong DM, Terry RD (1987), An immunohistochemical quantification of fibrous astrocytes in the aging human cerebral cortex. *Neurobiol Aging* 8: 1-6
- Harvey J (2007), Leptin: a diverse regulator of neuronal function. *J Neurochem* 100: 307-13
- Harvey J, Solovyova N, Irving A (2006), Leptin and its role in hippocampal synaptic plasticity. *Prog Lipid Res* 45: 369-78
- Hassanyeh F, Marshall EF (1991), Measures of serotonin metabolism in anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 84: 561-3
- Hebebrand J, Exner C, Hebebrand K, Holtkamp C, Casper RC, Remschmidt H, Herpertz-Dahlmann B, Klingenspor M (2003), Hyperactivity in patients with anorexia nervosa and in semistarved rats: evidence for a pivotal role of hypoleptinemia. *Physiol Behav* 79: 25-37
- Hebebrand J, Henninghausen K, Nau S, Himmelmann GW, Schulz E, Schafer H, Remschmidt H (1997), Low body weight in male children and adolescents with schizoid personality disorder or Asperger's disorder. *Acta Psychiatr Scand* 96: 64-7
- Hebebrand J, Muller TD, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B (2007), The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications. *Mol Psychiatry* 12: 23-35
- Heijnen CJ, Kavelaars A, Ballieux RE (1991), Beta-endorphin: cytokine and neuropeptide. *Immunol Rev* 119: 41-63

- Heinz A, Jones DW, Mazzanti C, Goldman D, Ragan P, Hommer D, Linnoila M, Weinberger DR (2000), A relationship between serotonin transporter genotype and in vivo protein expression and alcohol neurotoxicity. *Biol Psychiatry* 47: 643-9
- Heizmann CW, Fritz G, Schafer BW (2002), S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci* 7: d1356-68
- Henninghausen K, Rischmuller B, Hesecker H, Remschmidt H, Hebebrand J (1999), Low body mass indices in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 99: 267-73
- Hentschel F, Schmidbauer M, Detzner U, Blanz B, Schmidt MH (1995), [Reversible changes in brain volume in anorexia nervosa]. *Z Kinder Jugendpsychiatr* 23: 104-12
- Herpertz-Dahlmann B, Hagenah U, Vloet T, Holtkamp K (2005), [Adolescent eating disorders]. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 54: 248-67
- Herrmann M, Curio N, Jost S, Grubich C, Ebert AD, Fork ML, Synowitz H (2001), Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 95-100
- Herrmann M, Ehrenreich H (2003), Brain derived proteins as markers of acute stroke: their relation to pathophysiology, outcome prediction and neuroprotective drug monitoring. *Restor Neurol Neurosci* 21: 177-90
- Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ (2000), Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke* 31: 2670-7
- Hinney A, Friedel S, Remschmidt H, Hebebrand J (2004), Genetic risk factors in eating disorders. *Am J Pharmacogenomics* 4: 209-23
- Hoek HW (2006), Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Curr Opin Psychiatry* 19: 389-94
- Hoes MJ (1986), Biological markers in psychiatry. *Acta Psychiatr Belg* 86: 220-41
- Hoggard N, Johnstone AM, Faber P, Gibney ER, Elia M, Lobley G, Rayner V, Horgan G, Hunter L, Bashir S, Stubbs RJ (2004), Plasma concentrations of alpha-MSH, AgRP and leptin in lean and obese men and their relationship to differing states of energy balance perturbation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61: 31-9
- Holtkamp K, Buhren K, Ponath G, von Eiff C, Herpertz-Dahlmann B, Hebebrand J, Rothermundt M (2008), Serum levels of S100B are decreased in chronic starvation and normalize with weight gain. *J Neural Transm* 115: 937-40
- Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B, Hebebrand K, Mika C, Kratzsch J, Hebebrand J (2006), Physical activity and restlessness correlate with leptin levels in patients with adolescent anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 60: 311-3
- Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B, Mika C, Heer M, Heussen N, Fichter M, Herpertz S, Senf W, Blum WF, Schweiger U, Warnke A, Ballauff A, Remschmidt H, Hebebrand J (2003), Elevated physical activity and low leptin levels co-occur in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5169-74
- Ilnytska O, Argyropoulos G (2008), The role of the Agouti-Related Protein in energy balance regulation. *Cell Mol Life Sci* 65: 2721-31
- Inui A (2001), Eating behavior in anorexia nervosa--an excess of both orexigenic and anorexigenic signalling? *Mol Psychiatry* 6: 620-4
- Jacobsen LK, Staley JK, Zoghbi SS, Seibyl JP, Kosten TR, Innis RB, Gelernter J (2000), Prediction of dopamine transporter binding availability by genotype: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 157: 1700-3
- Jimerson DC, Wolfe BE (2004), Neuropeptides in eating disorders. *CNS Spectr* 9: 516-22
- Katzman DK (2005), Medical complications in adolescents with anorexia nervosa: a review of the literature. *Int J Eat Disord* 37 Suppl: S52-9; discussion S87-9
- Katzman DK, Lambe EK, Mikulis DJ, Ridgley JN, Goldbloom DS, Zipursky RB (1996), Cerebral gray matter and white matter volume deficits in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Pediatr* 129: 794-803
- Katzman DK, Zipursky RB, Lambe EK, Mikulis DJ (1997), A longitudinal magnetic resonance imaging study of brain changes in adolescents with anorexia nervosa. *Arch Pediatr Adolesc Med* 151: 793-7

- Kawaguchi M, Scott KA, Moran TH, Bi S (2005), Dorsomedial hypothalamic corticotropin-releasing factor mediation of exercise-induced anorexia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288: R1800-5
- Kaye W (2008), Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiol Behav* 94: 121-35
- Kaye WH, Barbarich NC, Putnam K, Gendall KA, Fernstrom J, Fernstrom M, McConaha CW, Kishore A (2003), Anxiolytic effects of acute tryptophan depletion in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 33: 257-67; discussion 268-70
- Kaye WH, Berrettini WH, Gwirtsman HE, Chretien M, Gold PW, George DT, Jimerson DC, Ebert MH (1987), Reduced cerebrospinal fluid levels of immunoreactive pro-opiomelanocortin related peptides (including beta-endorphin) in anorexia nervosa. *Life Sci* 41: 2147-55
- Kaye WH, Frank GK, Bailer UF, Henry SE, Meltzer CC, Price JC, Mathis CA, Wagner A (2005), Serotonin alterations in anorexia and bulimia nervosa: new insights from imaging studies. *Physiol Behav* 85: 73-81
- Kaye WH, Fudge JL, Paulus M (2009), New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nat Rev Neurosci* 10: 573-84
- Kaye WH, Gwirtsman HE, George DT, Ebert MH (1991), Altered serotonin activity in anorexia nervosa after long-term weight restoration. Does elevated cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid level correlate with rigid and obsessive behavior? *Arch Gen Psychiatry* 48: 556-62
- Kerem NC, Katzman DK (2003), Brain structure and function in adolescents with anorexia nervosa. *Adolesc Med* 14: 109-18
- Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF (2000), BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *Embo J* 19: 1290-300
- Keys A, Brozek J, Henschel A, Mickelsen O, Taylor HL (1950), *The Biology of Human Starvation* University of Minnesota Press
- Kim EM, Welch CC, Grace MK, Billington CJ, Levine AS (1996), Chronic food restriction and acute food deprivation decrease mRNA levels of opioid peptides in arcuate nucleus. *Am J Physiol* 270: R1019-24
- Klein DA, Mayer LE, Schebendach JE, Walsh BT (2007), Physical activity and cortisol in anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 32: 539-47
- Kleine TO, Benes L, Zofel P (2003), Studies of the brain specificity of S100B and neuron-specific enolase (NSE) in blood serum of acute care patients. *Brain Res Bull* 61: 265-79
- Kornreich L, Shapira A, Horev G, Danziger Y, Tyano S, Mimouni M (1991), CT and MR evaluation of the brain in patients with anorexia nervosa. *AJNR Am J Neuroradiol* 12: 1213-6
- Krassas GE (2003), Endocrine abnormalities in Anorexia Nervosa. *Pediatr Endocrinol Rev* 1: 46-54
- Kretschmer E (1921), *Körperbau und Charakter* Berlin: Springer
- La Via MC, Gray N, Kaye WH (2000), Case reports of olanzapine treatment of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 27: 363-6
- Lambe EK, Katzman DK, Mikulis DJ, Kennedy SH, Zipursky RB (1997), Cerebral gray matter volume deficits after weight recovery from anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 54: 537-42
- Lebrun B, Bariohay B, Moyse E, Jean A (2006), Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and food intake regulation: a minireview. *Auton Neurosci* 126-127: 30-8
- Lesch KP, Wolozin BL, Murphy DL, Reiderer P (1993), Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. *J Neurochem* 60: 2319-22
- Lewin GR, Barde YA (1996), Physiology of the neurotrophins. *Annu Rev Neurosci* 19: 289-317
- Li JY, Finniss S, Yang YK, Zeng Q, Qu SY, Barsh G, Dickinson C, Gantz I (2000), Agouti-related protein-like immunoreactivity: characterization of release from hypothalamic tissue and presence in serum. *Endocrinology* 141: 1942-50
- Lo Sauro C, Ravaldi C, Cabras PL, Faravelli C, Ricca V (2008), Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and eating disorders. *Neuropsychobiology* 57: 95-115
- Lu XY, Kim CS, Frazer A, Zhang W (2006), Leptin: a potential novel antidepressant. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 1593-8
- Lucas AR, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd (1999), The ups and downs of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 26: 397-405
- Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, Coppola V, Reid SW, Bora SH, Wihler C, Koliatsos VE, Tessarollo L (1999), Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 15239-44

- Malmestrom C, Haghghi S, Rosengren L, Andersen O, Lycke J (2003), Neurofilament light protein and glial fibrillary acidic protein as biological markers in MS. *Neurology* 61: 1720-5
- Martin F (1958), [Pathology of neurological & psychiatric aspects of various deficiency manifestations with digestive & neuro-endocrine disorders: study of the changes of the central nervous system in 2 cases of anorexia in young girls (so-called mental anorexia).]. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 58: 816-30
- Martinowich K, Lu B (2008), Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 33: 73-83
- Matochik JA, London ED, Yildiz BO, Ozata M, Caglayan S, DePaoli AM, Wong ML, Licinio J (2005), Effect of leptin replacement on brain structure in genetically leptin-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2851-4
- McShane TM, Petersen SL, McCrone S, Keisler DH (1993), Influence of food restriction on neuropeptide-Y, proopiomelanocortin, and luteinizing hormone-releasing hormone gene expression in sheep hypothalami. *Biol Reprod* 49: 831-9
- Medina-Hernandez V, Ramos-Loyo J, Luquin S, Sanchez LF, Garcia-Estrada J, Navarro-Ruiz A (2007), Increased lipid peroxidation and neuron specific enolase in treatment refractory schizophrenics. *J Psychiatr Res* 41: 652-8
- Mellerup E, Bennike B, Bolwig T, Dam H, Hasholt L, Jorgensen MB, Plenge P, Sorensen SA (2001), Platelet serotonin transporters and the transporter gene in control subjects, unipolar patients and bipolar patients. *Acta Psychiatr Scand* 103: 229-33
- Mercader JM, Ribases M, Gratacos M, Gonzalez JR, Bayes M, de Cid R, Badia A, Fernandez-Aranda F, Estivill X (2007), Altered brain-derived neurotrophic factor blood levels and gene variability are associated with anorexia and bulimia. *Genes Brain Behav*
- Merle JV, Haas V, Burghardt R, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Ehrlich S (2010), Agouti-related protein in patients with acute and weight-recovered anorexia nervosa. (*manuscript in preparation*)
- Mond JM, Hay PJ, Rodgers B, Owen C, Beumont PJ (2005), Assessing quality of life in eating disorder patients. *Qual Life Res* 14: 171-8
- Monteleone P, Castaldo E, Maj M (2008), Neuroendocrine dysregulation of food intake in eating disorders. *Regul Pept* 149: 39-50
- Monteleone P, Fabrazzo M, Martiadis V, Serritella C, Pannuto M, Maj M (2005), Circulating brain-derived neurotrophic factor is decreased in women with anorexia and bulimia nervosa but not in women with binge-eating disorder: relationships to co-morbid depression, psychopathology and hormonal variables. *Psychol Med* 35: 897-905
- Monteleone P, Tortorella A, Martiadis V, Serritella C, Fuschino A, Maj M (2004), Opposite changes in the serum brain-derived neurotrophic factor in anorexia nervosa and obesity. *Psychosom Med* 66: 744-8
- Moriya J, Takimoto Y, Yoshiuchi K, Shimosawa T, Akabayashi A (2006), Plasma agouti-related protein levels in women with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 31: 1057-61
- Muller TD, Focker M, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B, Hebebrand J (2009), Leptin-mediated neuroendocrine alterations in anorexia nervosa: somatic and behavioral implications. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 18: 117-29
- Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP (2004), Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv* 4: 109-23
- Nakai Y, Hamagaki S, Kato S, Seino Y, Takagi R, Kurimoto F (1999), Leptin in women with eating disorders. *Metabolism* 48: 217-20
- Nakazato M, Hashimoto K, Shimizu E, Kumakiri C, Koizumi H, Okamura N, Mitsumori M, Komatsu N, Iyo M (2003), Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with eating disorders. *Biol Psychiatry* 54: 485-90
- Nakazato M, Hashimoto K, Yoshimura K, Hashimoto T, Shimizu E, Iyo M (2006), No change between the serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with anorexia nervosa before and after partial weight recovery. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30: 1117-21
- Netto CB, Conte S, Leite MC, Pires C, Martins TL, Vidal P, Benfato MS, Giugliani R, Goncalves CA (2006), Serum S100B protein is increased in fasting rats. *Arch Med Res* 37: 683-6
- Newell-Price J, King P, Clark AJ (2001), The CpG island promoter of the human proopiomelanocortin gene is methylated in nonexpressing normal tissue and tumors and represses expression. *Mol Endocrinol* 15: 338-48

- Nichols NR, Day JR, Laping NJ, Johnson SA, Finch CE (1993), GFAP mRNA increases with age in rat and human brain. *Neurobiol Aging* 14: 421-9
- Nilsson K, Sundbom E, Hagglof B (2008), A longitudinal study of perfectionism in adolescent onset anorexia nervosa-restricting type. *Eur Eat Disord Rev* 16: 386-94
- Nockher WA, Renz H (2005), Neurotrophins in clinical diagnostics: pathophysiology and laboratory investigation. *Clin Chim Acta* 352: 49-74
- Ohrmann P, Kersting A, Suslow T, Lalee-Mentzel J, Donges US, Fiebich M, Arolt V, Heindel W, Pfeleiderer B (2004), Proton magnetic resonance spectroscopy in anorexia nervosa: correlations with cognition. *Neuroreport* 15: 549-53
- Oreland L (2004), Platelet monoamine oxidase, personality and alcoholism: the rise, fall and resurrection. *Neurotoxicology* 25: 79-89
- Oreland L, Fowler CJ, Schalling D (1981), Low platelet monoamine oxidase activity in cigarette smokers. *Life Sci* 29: 2511-8
- Patkar AA, Berrettini WH, Mannelli P, Gopalakrishnan R, Hoehe MR, Bilal L, Weinstein S, Vergare MJ (2004), Relationship between serotonin transporter gene polymorphisms and platelet serotonin transporter sites among African-American cocaine-dependent individuals and healthy volunteers. *Psychiatr Genet* 14: 25-32
- Pivac N, Nedic G, Mustapic M, Babic A, Stipcevic T, Borovecki F, Hajnsek S, Muck-Seler D (2009), The lack of genotype-phenotype relationship between platelet serotonin concentration and serotonin transporter gene promoter polymorphism in healthy subjects. *Neurosci Lett* 462: 45-8
- Podar I, Jaanisk M, Allik J, Harro J (2007), Psychological traits and platelet monoamine oxidase activity in eating disorder patients: their relationship and stability. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31: 248-53
- Preuss UW, Soyka M, Bahlmann M, Wenzel K, Behrens S, de Jonge S, Kruger M, Bondy B (2000), Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism (5-HTTLPR), [3H]paroxetine binding in healthy control subjects and alcohol-dependent patients and their relationships to impulsivity. *Psychiatry Res* 96: 51-61
- Prince AC, Brooks SJ, Stahl D, Treasure J (2009), Systematic review and meta-analysis of the baseline concentrations and physiologic responses of gut hormones to food in eating disorders. *Am J Clin Nutr* 89: 755-65
- Raboch J, Faltus F (1991), Sexuality of women with anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 84: 9-11
- Rastam M, Bjure J, Vestergren E, Uvebrant P, Gillberg IC, Wentz E, Gillberg C (2001), Regional cerebral blood flow in weight-restored anorexia nervosa: a preliminary study. *Dev Med Child Neurol* 43: 239-42
- Rausch JL, Johnson ME, Li J, Hutcheson J, Carr BM, Corley KM, Gowans AB, Smith J (2005), Serotonin transport kinetics correlated between human platelets and brain synaptosomes. *Psychopharmacology (Berl)* 180: 391-8
- Ribases M, Gratacos M, Armengol L, de Cid R, Badia A, Jimenez L, Solano R, Vallejo J, Fernandez F, Estivill X (2003), Met66 in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) precursor is associated with anorexia nervosa restrictive type. *Mol Psychiatry* 8: 745-51
- Ribases M, Gratacos M, Fernandez-Aranda F, Bellodi L, Boni C, Anderlueh M, Cristina Cavallini M, Cellini E, Di Bella D, Erzegovesi S, Foulon C, Gabrovsek M, Gorwood P, Hebebrand J, Hinney A, Holliday J, Hu X, Karwautz A, Kipman A, Komel R, Nacmias B, Remschmidt H, Ricca V, Sorbi S, Tomori M, Wagner G, Treasure J, Collier DA, Estivill X (2005), Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body mass index: a family-based association study of eight European populations. *Eur J Hum Genet* 13: 428-34
- Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R, Lechan RM, Jaenisch R (2001), Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol Endocrinol* 15: 1748-57
- Rivest S, Richard D (1990), Involvement of corticotropin-releasing factor in the anorexia induced by exercise. *Brain Res Bull* 25: 169-72
- Rosenberger P, Muhlbauer E, Weissmuller T, Rommelspacher H, Sinha P, Wernecke KD, Finckh U, Rettig J, Kox WJ, Spies CD (2003), Decreased proopiomelanocortin mRNA in lymphocytes of chronic alcoholics after intravenous human corticotropin releasing factor injection. *Alcohol Clin Exp Res* 27: 1693-700

- Rosengren LE, Ahlsen G, Belfrage M, Gillberg C, Haglid KG, Hamberger A (1992), A sensitive ELISA for glial fibrillary acidic protein: application in CSF of children. *J Neurosci Methods* 44: 113-9
- Rosengren LE, Wikkelso C, Hagberg L (1994), A sensitive ELISA for glial fibrillary acidic protein: application in CSF of adults. *J Neurosci Methods* 51: 197-204
- Rothermundt M, Ponath G, Arolt V (2004), S100B in schizophrenic psychosis. *Int Rev Neurobiol* 59: 445-70
- Ruchkin VV, Kuposov RA, af Klinteberg B, Orelan L, Grigorenko EL (2005), Platelet MAO-B, personality, and psychopathology. *J Abnorm Psychol* 114: 477-82
- Schmitz G (2008), *Biomarker - Bedeutung für den medizinischen Fortschritt und Nutzenbewertung* Stuttgart: Schattauer
- Schneider JE, Casper JF, Barisich A, Schoengold C, Cherry S, Surico J, DeBarba A, Fabris F, Rabold E (2007), Food deprivation and leptin prioritize ingestive and sex behavior without affecting estrous cycles in Syrian hamsters. *Horm Behav* 51: 413-27
- Schneider N, Salbach-Andrae H, Merle JV, Hein J, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Ehrlich S (2010), Psychopathology in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* (in press)
- Schonheit B, Meyer U, Kuchinke J, Schulz E, Neumarker KJ (1996), Morphometrical investigations on lamina-V-pyramidal-neurons in the frontal cortex of a case with anorexia nervosa. *J Hirnforsch* 37: 269-80
- Schreiber W, Schweiger U, Werner D, Brunner G, Tuschl RJ, Laessle RG, Krieg JC, Fichter MM, Pirke KM (1991), Circadian pattern of large neutral amino acids, glucose, insulin, and food intake in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Metabolism* 40: 503-7
- Schulz C, Paulus K, Lobmann R, Dallman MF, Lehnert H (2009), Endogenous ACTH, not only {alpha}-Melanocyte Stimulating Hormone, Reduces Food Intake Mediated by Hypothalamic Mechanisms. *Am J Physiol Endocrinol Metab*
- Sen J, Belli A (2007), S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain? *J Neurosci Res* 85: 1373-80
- Shen CP, Wu KK, Shearman LP, Camacho R, Tota MR, Fong TM, Van der Ploeg LH (2002), Plasma agouti-related protein level: a possible correlation with fasted and fed states in humans and rats. *J Neuroendocrinol* 14: 607-10
- Slominski A, Plonka PM, Pisarchik A, Smart JL, Tolle V, Wortsman J, Low MJ (2005), Preservation of eumelanin hair pigmentation in proopiomelanocortin-deficient mice on a nonagouti (a/a) genetic background. *Endocrinology* 146: 1245-53
- Steiner H, Lock J (1998), Anorexia nervosa and bulimia nervosa in children and adolescents: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37: 352-9
- Steiner J, Schiltz K, Walter M, Wunderlich MT, Keilhoff G, Brisch R, Bielau H, Bernstein HG, Bogerts B, Schroeter ML, Westphal S (2009), S100B serum levels are closely correlated with body mass index: An important caveat in neuropsychiatric research. *Psychoneuroendocrinology*
- Steinhausen HC (2002), The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry* 159: 1284-93
- Steinhausen HC (2009), Outcome of eating disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 18: 225-42
- Steinman L (2004), Elaborate interactions between the immune and nervous systems. *Nat Immunol* 5: 575-81
- Sutton RE, Koob GF, Le Moal M, Rivier J, Vale W (1982), Corticotropin releasing factor produces behavioural activation in rats. *Nature* 297: 331-3
- Swayze VW, 2nd, Andersen AE, Andreasen NC, Arndt S, Sato Y, Ziebell S (2003), Brain tissue volume segmentation in patients with anorexia nervosa before and after weight normalization. *Int J Eat Disord* 33: 33-44
- Swenne I (2004), The significance of routine laboratory analyses in the assessment of teenage girls with eating disorders and weight loss. *Eat Weight Disord* 9: 269-78
- Thoenen H (1991), The changing scene of neurotrophic factors. *Trends Neurosci* 14: 165-70
- Treasure J, Campbell I (1994), The case for biology in the aetiology of anorexia nervosa. *Psychol Med* 24: 3-8
- Trysberg E, Nylen K, Rosengren LE, Tarkowski A (2003), Neuronal and astrocytic damage in systemic lupus erythematosus patients with central nervous system involvement. *Arthritis Rheum* 48: 2881-7
- von Prittwitz S, Blum WF, Ziegler A, Scharmann S, Remschmidt H, Hebebrand J (1997), Restrained eating is associated with low leptin levels in underweight females. *Mol Psychiatry* 2: 420-2

- Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, van Haaren M, Beems T, Zimmerman C, van Geel W, de Reus H, Biert J, Verbeek MM (2004), Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology* 62: 1303-10
- Wallin A, Blennow K, Rosengren LE (1996), Glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid of patients with dementia. *Dementia* 7: 267-72
- Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF (2000), Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 143: 293-311
- Weizman R, Carmi M, Tyano S, Apter A, Rehavi M (1986), High affinity [3H]imipramine binding and serotonin uptake to platelets of adolescent females suffering from anorexia nervosa. *Life Sci* 38: 1235-42
- Willeit M, Stastny J, Pirker W, Praschak-Rieder N, Neumeister A, Asenbaum S, Tauscher J, Fuchs K, Sieghart W, Hornik K, Aschauer HN, Brucke T, Kasper S (2001), No evidence for in vivo regulation of midbrain serotonin transporter availability by serotonin transporter promoter gene polymorphism. *Biol Psychiatry* 50: 8-12
- Wunderlich MT, Lins H, Skalej M, Wallesch CW, Goertler M (2006), Neuron-specific enolase and tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 108: 558-63
- Yanagida O, Kanai Y, Chairoungdua A, Kim DK, Segawa H, Nii T, Cha SH, Matsuo H, Fukushima J, Fukasawa Y, Tani Y, Taketani Y, Uchino H, Kim JY, Inatomi J, Okayasu I, Miyamoto K, Takeda E, Goya T, Endou H (2001), Human L-type amino acid transporter 1 (LAT1): characterization of function and expression in tumor cell lines. *Biochim Biophys Acta* 1514: 291-302
- Yi P, Melnyk S, Pogribna M, Pogribny IP, Hine RJ, James SJ (2000), Increase in plasma homocysteine associated with parallel increases in plasma S-adenosylhomocysteine and lymphocyte DNA hypomethylation. *J Biol Chem* 275: 29318-23
- Zemishlany Z, Modai I, Apter A, Jerushalmy Z, Samuel E, Tyano S (1987), Serotonin (5-HT) uptake by blood platelets in anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 75: 127-30

## **Danksagung**

Mein Dank geht an erster Stelle an Frau Prof. Dr. med. Ulrike Lehmkuhl, die mich stets aktiv gefördert hat und mir damit meinen akademischen Weg ermöglicht hat. Weiterhin danke ich Herrn Dr. Ernst Pfeiffer für seine fortwährend tatkräftige und pragmatische Unterstützung bei der Durchführung der in dieser Arbeit dargelegten Studien.

Ich danke auch der von mir gegründeten Arbeitsgruppe Neurobiologie der Anorexia Nervosa, insbesondere Herrn Dr. med. Burghardt, Frau Dr. rer. Verena Haas, Frau Deike Weiss, Frau Regina Schott, Herrn Klaus Goldhahn, Frau Julia. V. Merle, Frau Simone Brockhaus, Frau Andrea Oskamp, Herrn Nico Döhler, Herrn Gregor Sondergeld, Frau Anna-Lena Bierbaum sowie der Arbeitsgruppe Essstörungen, besonders Frau PD Dr. rer. medic. Harriet Salbach, Frau Dipl.-Psych. Nora Schneider, Herrn Dipl.-Psych. Tobias Bierbaum, Frau Dipl.-Psych. Claudia Thurn, ohne die diese Arbeit nicht entstanden wäre. Ich danke den Vorgenannten für die freundschaftliche Kooperation und für die Hilfe bei der Durchführung vieler Studien.

Mein Dank geht auch an meine Mentoren und Kooperationspartner Herrn Prof. Dr. med. Heinz, Herrn Prof. Dr. med. Rainer Hellweg, Herrn Prof. Dr. med. Ralf Uebelhack, Dr. med. Jakob Hein, Frau Dr. rer. nat. Leonora Franke, Herrn Prof. Dr. med. Burghard F. Klapp, Frau Dr. med. Eugenia-Maria Craciun, Frau Dr. rer. nat. Carmen Infante-Duarte, Herrn Prof. Dr. med. Johannes Hebebrand, Frau PD Frau Dr. rer. nat. Heike Hinney, Frau Dr. rer. nat. Susann Friedel, Herrn Prof. Dr. med. Helge Frieling, Herrn Dr. med. Marc Muschler, Frau Dr. rer. nat. Beate Niesler und Frau Dr. rer. nat. Henrike Maatz.

Ich danke den Patienten, die an den vielen Studien geduldig teilgenommen haben und ich danke meinen Eltern und meinen Freunden, für Beistand, Korrektur lesen und Ideen.