

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

DISSERTATION

Neurological Soft Signs bei Patientinnen mit Anorexia nervosa

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Klaus Goldhahn

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. U. Lehmkuhl
2. Prof. Dr. med. J. Gallinat
3. Prof. Dr. med. B. Herpertz-Dahlmann

Datum der Promotion: 29.01.2010

Inhaltsverzeichnis

1) Einleitung

| | | |
|------------|---|----|
| 1.1 | Anorexia nervosa (AN) | 05 |
| 1.1.1 | Definition, Epidemiologie und Pathogenese | 05 |
| 1.1.2 | Morphologische Hirnveränderungen bei Anorexia nervosa | 06 |
| 1.1.3 | Neuropsychologische Auffälligkeiten bei Anorexia nervosa | 09 |
| 1.2 | Neurological Soft Signs (NSS) | 11 |
| 1.2.1 | Motorische Areale im Gehirn | 12 |
| 1.2.2 | Definition Neurological Soft Signs | 12 |
| 1.3 | Untersuchung von Neurological Soft Signs | 12 |
| 1.3.1 | Neurological Soft Signs neurologischer Erkrankungen | 14 |
| 1.3.2 | Neurological Soft Signs psychiatrischer Erkrankungen | 14 |
| 1.4 | Forschungsstand Anorexia nervosa und Neurological Soft Signs | 15 |
| 1.5 | Fragestellung und Hypothesen | 17 |
| 1.5.1 | Haupthypothese | 17 |
| 1.5.2 | Nebenhypothese | 18 |

2) Methodik

| | | |
|------------|--|----|
| 2.1 | Studienkollektiv | 19 |
| 2.2 | Diagnostische Instrumente | 20 |
| 2.3 | Untersuchungsmethoden | 21 |
| 2.3.1 | Neurological Evaluation Scale (NES) | 21 |
| 2.3.2 | Zahlenverbindungstest (ZVT) | 23 |
| 2.3.3 | Manumotorik | 24 |
| 2.4 | Erfassung von Kovariablen der Manumotorik | 27 |
| 2.4.1 | Wortschatztest (WST) | 28 |
| 2.4.2 | Motorische Aktivitäten im Alltag | 28 |
| 2.4.3 | Händigkeit | 29 |
| 2.5 | Statistische Analyse | 29 |

3) Ergebnisse

| | | |
|------------|---|----|
| 3.1 | Merkmale der Stichprobe, Medikamente, Psychopathologie | 31 |
| 3.2 | Vergleich manumotorischer Kovariablen | 34 |
| 3.3 | Neurological Evaluation Scale (NES) | 35 |
| 3.4 | Zahlenverbindungstest (ZVT) | 38 |

| | | |
|--|--|----|
| 3.5 | Manumotorik | 39 |
| 3.5.1 | Versuch 1: schnelle Kreise zeichnen mit der dominanten Hand für 30 Sekunden | 40 |
| | a) explorative Datenanalyse | 40 |
| | b) Querschnittsstudie | 40 |
| | c) Längsschnittstudie | 41 |
| 3.5.2 | Versuch 2: schnelle Kreise zeichnen mit der dominanten Hand bei gleichzeitiger Betätigung eines Zählgerätes für 10 Sekunden | 42 |
| | a) explorative Datenanalyse | 42 |
| | b) Querschnittsstudie | 42 |
| | c) Längsschnittstudie | 43 |
| 3.5.3 | Versuche 3-17 | 43 |
| 3.6 | Korrelations- und Regressionsanalysen | 44 |
| 3.6.1 | Einfluss von Body Mass Index auf NES, ZVT, Manumotorik | 44 |
| 3.6.2 | Einfluss von Erkrankungsdauer auf NES und Manumotorik | 46 |
| 3.6.3 | Einfluss von Persönlichkeitsmerkmalen auf NES, ZVT und Manumotorik | 47 |
| 3.6.4 | Korrelation von NES und Manumotorik | 49 |
| | | |
| <u>4) Diskussion</u> | | |
| 4.1 | Zusammenfassung der Ergebnisse | 50 |
| | a) NES | 50 |
| | b) Manumotorik | 50 |
| | c) ZVT | 51 |
| | d) BMI | 51 |
| | e) Erkrankungsdauer | 52 |
| | f) Persönlichkeitsmerkmale | 52 |
| 4.2 | Interpretation der Ergebnisse | 52 |
| 4.3 | Neurological Soft Signs bei Anorexiepatientinnen in Assoziation zu bildmorphologischen Studien | 56 |
| 4.4 | Neurological Soft Signs bei Anorexiepatientinnen im Vergleich mit Studien anderer PatientInnengruppen | 59 |
| 4.5 | Limitationen | 63 |
| 4.6 | Ausblick | 65 |
| | | |
| <u>5) Zusammenfassung</u> | | 66 |
| <u>6) Literaturverzeichnis</u> | | 68 |
| <u>7) Danksagung</u> | | 77 |
| <u>8) Abkürzungsverzeichnis</u> | | 78 |
| <u>9) Abbildungslegende</u> | | 79 |
| <u>10) Eidesstattliche Erklärung</u> | | 82 |
| <u>11) Lebenslauf und Publikationsliste</u> | | 83 |

1) Einleitung

1.1 Anorexia nervosa (AN)

1.1.1 Definition, Epidemiologie und Pathogenese

Essstörungen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen des Jugend- und Erwachsenenalters mit schweren Folgen auf das körperliche, psychische und soziale Wohlbefinden von Millionen PatientInnen.

Der Begriff der Anorexia nervosa (AN), so genannte Magersucht, kommt aus dem Griechischen und bedeutet übersetzt nervlich bedingte Appetitlosigkeit. Sie weist eine der höchsten Sterblichkeitsraten aller psychiatrischen Störungen auf ¹. Früherkennung, umfassende Diagnostik, spezifische Behandlungseinrichtungen sowie eine umfassende Versorgungsplanung stellen derzeit große Herausforderungen für die öffentliche Gesundheitsversorgung dar.

Die ICD-10 und DSM-IV geben folgende Kriterien für die Diagnose einer AN an ^{2, 3}:

| <u>Kriterien der AN nach ICD-10 (F.50.0)</u> | <u>Kriterien der AN nach DSM-IV</u> |
|--|---|
| ⇒ Körpergewicht mindestens 15% unterhalb der Norm bzw. Body Mass Index $\leq 17,5$ | ⇒ Weigerung, das Minimum des für Alter und Größe normalen Körpergewichtes zu halten (< 85% des zu erwartenden Gewichtes) |
| ⇒ Gewichtsverlust ist selbst verursacht | ⇒ ausgeprägte Angst vor Gewichtszunahme |
| ⇒ Körperschemastörung und „überwertige“ Idee, zu dick zu sein | ⇒ Störung in der Wahrnehmung der eigenen Figur und des Körpergewichtes (Körperwahrnehmung ist hinsichtlich Gewicht, Größe oder Form gestört; im kachektischen Zustand Überzeugung, zu dick zu sein) |
| ⇒ endokrine Störung auf der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse | ⇒ Amenorrhoe bei postmenarchalen Frauen (Ausbleiben von mindestens 3 aufeinanderfolgenden Menstruationszyklen) |
| ⇒ bei Erkrankungsbeginn vor der Pubertät Störung der pubertären Entwicklung einschließlich des Wachstums, die nach Remission häufig reversibel ist | |

Die DSM-IV spezifiziert ferner 2 Subtypen der Anorexia nervosa, und zwar den restriktiven Typ, charakterisiert durch Nahrungsmittelrestriktion, keine regelmäßigen Essanfälle (sog. binge-eating) sowie keine regelmäßigen aktiven Verhaltensweisen für Gewichtsverlust (sog. purging behavior), und den aktiven Typ (binge-eating/purging type). Hier treten aktuell regelmäßig Essanfälle und aktive Verhaltensweisen für

Gewichtsverlust auf wie selbst herbeigeführtes Erbrechen/Abführen, Gebrauch von Appetitzüglern und Diuretika³.

Die Prävalenzrate der AN bei 15- bis 24- jährigen Frauen wird derzeit zwischen 0.3 und 1% geschätzt⁴. Ein Anstieg von Inzidenz- und Prävalenzraten in den letzten Jahrzehnten wird diskutiert⁴, gilt jedoch aufgrund unzureichender epidemiologischer Daten als nicht gesichert^{5,6}.

Im Hinblick auf den Krankheitsverlauf der AN werden derzeit Verlaufsdaten von 46.9% für Remission/Heilung, 33.5% für Symptomverbesserung, 20.8% für Chronifizierung und 5% für Mortalität angegeben⁶. Als Remission bzw. Heilung definiert dieser Review das Verschwinden der Kernsymptome der Anorexia nervosa nach ICD-10 bzw. DSM-IV, einschließlich einer Gewichtsrehabilitation, also einen Body Mass Index (BMI) oberhalb der 10. Altersperzentile. Als Symptomverbesserung wird eine positive Veränderung des Essverhaltens, Gewichtszunahme, Einsetzen der Menstruation oder Abnahme von Komorbiditäten verstanden.

Schwerwiegende Komplikationen werden für nahezu alle Organsysteme beschrieben, insbesondere kardiovaskulär im Sinne einer Bradykardie, Perikardergüsse und ventrikulärer Arrhythmien aufgrund von Elektrolytverschiebungen, gastrointestinal als Ösophagitis, Erosionen und Ulzera, hämatologisch als Leukopenie, Lymphozytose, Hypoglykämie und Hypercholesterinämie, skelettal als Osteoporose und pathologischen Frakturen und endokrin im Sinne eines hypothalamischen Hypogonadismus mit niedrigen LH und FSH Spiegeln^{7,8}.

Trotz einiger Fallberichte über neurologische Symptome bei AN-Patientinnen sowie der umschriebenen morphologischen Hirnveränderungen in Bildgebungsstudien werden neurologische Komplikationen in Übersichtsartikeln nicht erwähnt^{7,8}.

1.1.2 Morphologische Hirnveränderungen bei Anorexia nervosa

Bereits in den 50er Jahren wurden strukturelle Hirnveränderungen bei Anorexie in Form von Atrophiebefunden in post mortem Untersuchungen gefunden⁹.

20 Jahre später konnten computertomographische Untersuchungen (CT) bei Patientinnen mit Anorexia nervosa strukturelle Hirnveränderungen im Sinne einer cerebralen Atrophie aufzeigen¹⁰⁻¹². Spätere Analysen lokalisierten diese Auffälligkeiten erstmals spezifischer: Erweiterung der Seiten- und des 3. Ventrikels, Erweiterung

kortikaler Sulci und der Fissura longitudinalis cerebri sowie eine Verschiebung der Ventrikel/Hirnschicht-Verhältnisse zugunsten der Ventrikel^{13, 14}.

Neue bildgebende Verfahrenstechniken wie die Kernspintomographie (MRT), Positronenemissionstomographie (PET), Single-Photonenemissions-Computertomographie (SPECT) oder funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) ermöglichten in den letzten Jahren spezifischere morphologische Analysen:

Demnach wurden Liquorraumerweiterungen, vergrößerte Sulci sowie eine Verminderung des grauen und weißen Substanzanteils bei AN-Patientinnen im Vergleich zu normalgewichtigen Kontrollpersonen in zahlreichen Untersuchungen festgestellt¹⁵⁻¹⁹. Genauere Messungen der Ventrikelvolumina lokalisierten die Veränderungen vorwiegend im Bereich des supratentoriellen und extrazerebralsubarachnoidealen Liquorraums²⁰.

Inwieweit sich diese morphologischen Veränderungen nach Gewichtsrehabilitation zurückbilden und damit Anzeichen für Reversibilität bieten, ist aufgrund kontroverser Studienergebnisse bislang nicht eindeutig:

Im Vergleich von Patientinnen vor und nach Gewichtsrehabilitation zeigt sich, dass sich die Ventrikelvergrößerungen nach Gewichtszunahme signifikant zurückbilden^{16, 18, 21}. Auch bei Betrachtung der grauen und weißen Hirnschicht selbst zeigt sich in neueren Verfahrenstechniken der quantitativen CT-Analyse (fraktale Dimensionsberechnung) ein signifikanter Unterschied vor und nach Gewichtszunahme²².

Im Vergleich zwischen Gewichtsrehabilitierten und normalgewichtigen Kontrollpersonen stellten sich allerdings verschiedenartige Ergebnisse heraus: Teilweise unterscheiden sich Ventrikelvolumina nicht signifikant zwischen den Gruppen^{23, 24}. Auch der Anteil grauer und weißer Substanz zeigt in einer Studie bei Langzeitgewichtsrehabilitierten keine Unterschiede zwischen Kontrollpersonen und Gewichtsrehabilitierten²⁵. Andere longitudinale Untersuchungen weisen jedoch auch noch bei gewichtsrehabilitierten Patientinnen signifikant größere Ventrikelgrößen sowie Volumendefizite von grauer Substanz im Vergleich zu Kontrollpersonen nach^{18, 21}.

Inwieweit strukturelle cerebrale Veränderungen nach Gewichtsrehabilitation persistieren, kann daher letztlich heute noch nicht mit Sicherheit beantwortet werden²⁶.

Ebenso scheint die Durchblutung des Gehirns im Zustand des Untergewichtes bei AN verändert:

SPECT und fMRI-Verfahren verdeutlichen bei AnorexiepatientInnen Hypoperfusionszustände in zahlreichen Arealen des Temporal-^{27, 28}, Frontal-²⁹ und Parietallappens^{28, 29}. Ferner werden ebenfalls Durchblutungsstörungen in an der Bewegung beteiligten Hirnarealen festgestellt: Nucleus caudatus³⁰ als Teil der Basalganglien, anteriores Cingulum³¹ und Mesencephalon²⁴.

Im Gegensatz dazu konnte eine japanische SPECT-Studie bei 14 Anorexiepatientinnen eine Hyperperfusion im Bereich von Amygdala und Hippocampus feststellen. Diese Patientinnen zeigten zusätzlich eine Minderdurchblutung im medialen präfrontalen Cortex sowie im anterioren Gyrus cingulum. Diskutiert wird in diesem Zusammenhang eine Dysfunktion neuronaler Netzwerke, die möglicherweise zu einer Hyperaktivität im Hippocampus führt³¹.

Dennoch scheint auch das limbische System, ein wichtiger Funktionsbereich für Gedächtnisbildung, Aufmerksamkeit, vegetatives Nervensystem und Antriebssteuerung von Bewegungen, im Sinne einer Volumenreduktion^{32, 33} betroffen zu sein.

Inwieweit hirmorphologische Veränderungen mit neuronaler Dysfunktion oder Zelluntergang einhergehen, ist bislang unklar:

Zum Teil zeigen AN-Patientinnen in magnetresonanztomographischen Untersuchungen verminderte Spiegel cerebraler Stoffwechselprodukte. Die Aminosäure N-Acetylaspartat (NAA) wird in Mitochondrien intakter Neuronen synthetisiert. Unter oxidativem Stress, mitochondrialer Dysfunktion und Umstellung von aerober zu anaerober Glykolisierung kommt es zu einer Abnahme der NAA-Konzentration. Demnach kann NAA als indirekter Marker für neuronale Funktionalität interpretiert werden³⁴. Patientinnen mit Anorexia nervosa zeigen verminderte NAA-Spiegel im Präfrontalkortex³⁵. Eine Korrelation von NAA mit verminderter Fähigkeit für geteilte Aufmerksamkeitsleistungen konnte ebenfalls entdeckt werden³⁴.

Andere Untersuchungen weisen keinen klaren Gruppenunterschied zwischen Anorexiepatientinnen und Kontrollen in der Konzentration einzelner cerebraler Stoffwechselprodukte wie NAA auf^{36, 37}. Unveränderte NAA-Spiegel werden hier sogar in dem Sinne interpretiert, dass es nicht zu einem neuronalen Zelluntergang kommt³⁶. Dies stützt die These einer so genannten Pseudoatrophie, einer vollständig reversiblen Volumenreduktion³⁸.

Trotzdem können neuronale Umbauprozesse bei AN-Patientinnen nicht ausgeschlossen werden, wenn weitere cerebrale Stoffwechselprodukte Berücksichtigung finden:

Cholin, als Vorläufer des Lecithins und Acetylcholins, wird derzeit als bedeutender Marker von Auf-, Um- und Abbauprozessen im Gehirn gedeutet. Eine Erhöhung des Cholinsignals bzw. cholinenthaltener Quotienten kann als anorexieassoziierte gesteigerte Verstoffwechslung cerebraler Membranstrukturen interpretiert werden ³⁶.

In einigen Studien zeigen Anorexiepatientinnen veränderte Verhältnisse zwischen Cholin/Phosphokreatinin ³⁶ und NAA/Cholin ^{36, 39}. Diskutiert werden diese Ergebnisse als erhöhter Membrankatabolismus durch osmotische Druckveränderungen und als abnormaler Membranturnover in den Myelinscheiden ^{34, 36, 39}.

Aktuell werden ebenso Proteine als Marker für cerebrale Abbauprozesse diskutiert. Die in Astrozyten vorkommenden Proteine Neuronenspezifische Enolase (NSE) und Gliafibrilläres Säureprotein (GFAP) konnten bei PatientInnen mit neurodegenerativen Erkrankungen, cerebralen Ischämien und Hirntraumata in erhöhten Serumkonzentrationen festgestellt werden ⁴⁰. Allerdings zeigt sich in einer aktuellen Studie kein Gruppenunterschied zwischen AN-Patientinnen und Kontrollen ⁴¹. Mithilfe des derzeitigen Forschungsstandes kann daher die Frage eines neuronalen Zellunterganges noch nicht hinreichend beantwortet werden.

1.1.3 Neuropsychologische Auffälligkeiten bei Anorexia nervosa

Obwohl bereits in den 80er Jahren Zusammenhänge zwischen CT-Befunden und der Schwere und Schnelligkeit des Gewichtsverlustes bei AN-Patientinnen gefunden wurden ¹⁴, konnten kognitive Defizite und CT-Veränderungen zunächst nicht in Zusammenhang gebracht werden ⁴².

Der systematische Review von Duchesne ⁴³ fasst den derzeitigen Forschungsstand über die Neuropsychologie bei AN-Patientinnen zusammen. Er unterteilt kognitive Funktionen in die Bereiche Aufmerksamkeit, Gedächtnisbildung, visuelle Wahrnehmung/visuell-räumliche und visuell-konstruktive Fertigkeiten, Exekutivfunktionen, mathematisches Denkvermögen, verbale Funktionen und Lernfähigkeit. Defizite manifestieren sich dabei vor allem in der psychomotorischen Geschwindigkeit ^{16, 34, 44-47}, gemessen mit dem sog. „Trail making test“ oder „Digit Symbol test“, sowie in anhaltenden Aufmerksamkeitsleistungen ^{42, 44}.

Beide Instrumente messen Aufmerksamkeitsleistungen, kognitive Flexibilität sowie kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit.

Weiterhin scheinen visuell-räumliche und visuell-konstruktive Fertigkeiten ^{16, 44, 46} bei den betroffenen PatientInnen herabgesetzt. Diese verbessern sich signifikant bei einigen Patientenpopulationen nach Gewichtszunahme ⁴⁶. In einer anderen Studie konnte dies nicht belegt werden ¹⁶.

Im Bereich der psychomotorischen Geschwindigkeit und Aufmerksamkeit bestehen in gleicher Weise sowohl Anzeichen für eine Verbesserung nach mindestens 10% Gewichtszunahme ¹⁶, als auch Hinweise für persistierende Defizite ^{46, 47}: Eine aktuelle englische Untersuchung zeigte zwischen akuten und ehemaligen, für mindestens 1 Jahr gewichtsrehabilitierten Anorexiepatientinnen keine signifikante Verbesserung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, gemessen mit dem „Trail making test“ ⁴⁷.

Inwieweit kognitive Defizite sekundäre Folge des Untergewichts bzw. der Mangelernährung (=state-related), oder gar primäre/genetische Aspekte der Anorexia nervosa darstellen (=trait-related), kann ebenfalls bislang nicht hinreichend beantwortet werden.

Korrelationen zwischen Aufmerksamkeitsleistungen und Body Mass Index (BMI) ³⁵ oder mit cerebralen Stoffwechselprodukten wie NAA ³⁴ legen die Vermutung nahe, dass Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit Folgewirkung des Untergewichtes sind. Ebenso sprechen Interventionsstudien mit länger andauernder Nahrungsmittelrestriktion bei Gesunden, welche in kognitiven Defiziten resultierte ⁴⁸, für eine state-related-Veränderung, also als sekundäre Folge der Anorexia nervosa.

Indessen scheint die Persistenz der Einschränkungen auch nach Gewichtsrehabilitation eher als „trait-related-Aspekt“ ⁴⁷, oder aber auch im Sinne eines irreversiblen neuronalen Zellunterganges interpretierbar.

Auch wenn letztlich pathophysiologische Ursachen für die beschriebenen Einschränkungen derzeit nicht hinreichend belegt werden können, gelten neuropsychologische Einschränkungen bei Anorexiepatientinnen als gesichert ⁴⁹.

1.2 Neurological Soft Signs (NSS)

1.2.1 Motorische Areale im Gehirn

Cerebrale Areale, welche in der Entstehung von Neurological Soft Signs eine Rolle spielen könnten, konzentrieren sich auf primärmotorische, prämotorische, supplementär motorische und prä-supplementär motorische Regionen der Hirnrinde.

Dabei übernimmt nach derzeitigem Forschungsstand der Gyrus praecentralis primärmotorische Aufgaben. Nicht einzelne Muskeln sondern vielmehr funktionelle Muskelgruppen sind hier bestimmten Arealen zugeordnet. Daher kommt es bei Schädigung des Gyrus praecentralis zur Störung der Feinmotorik. Die neuronale Verteilung der Muskelgruppen entspricht dem so genannten Homunkulus (lat. „Menschlein“) mit extrem großen Händen und Gesicht, da besonders feinen Bewegungen (Hand, Lippen) größere Areale in der Großhirnrinde zugeordnet sind⁵⁰.

Rostral gelegen erstrecken sich der prämotorische Kortex, der supplementär motorische Kortex (SMA) und prä-supplementär motorische Kortex (Pre-SMA).

Der prämotorische Kortex (lateralen Anteil der Area 6 nach Brodmann) ist verantwortlich für die Bewegungsplanung und Abstimmung bzw. korrekte Aneinanderreihung einzelner Bewegungskomponenten.

Die SMA (Area 3 nach Brodmann) besitzt anatomisch reziproke Verbindungen zum primär motorischen Kortex und zum Rückenmark, sowie Afferenzen vom prämotorischen Kortex und aus der kaudalen cingulären Zone (CCZ)^{51, 52}. Ihr werden funktionell vor allem prämotorische Aufgaben bei komplexen Bewegungen zugeschrieben. Insbesondere bei der Verknüpfung einzelner Anteile einer Bewegungssequenz scheint die SMA bedeutenden Anteil zu haben⁵³.

Die Pre-SMA (medialer Anteil der Area 6 nach Brodmann) besitzt dagegen anatomisch lediglich Verbindungen zum präfrontalen Kortex und zur rostralen cingulären Zone (RCZ). Funktionell werden ihr vor allem kognitive, sensorische sowie motivationale Bewegungsanteile zugeschrieben^{51, 52}.

Der Gyrus cinguli scheint in Assoziation zu Verbindungen mit den genannten motorischen Arealen ebenfalls motorische Funktionen zu übernehmen:

Während die kaudale cinguläre Zone (CCZ) bereits bei einfachen motorischen Aufgaben aktiviert wird, konnten sowohl motorische als auch kognitive Funktionen der rostralen cingulären Zone (RCZ) aufgrund hoher interindividueller anatomischer

Variabilität bislang nicht hinreichend gesichert werden ⁵². Neuere Untersuchungen an Affen zeigen allerdings, dass die rostrale cinguläre Zone eine bedeutende Rolle bei der Auswahl bzw. Planung von Bewegungsmustern zu spielen scheint ⁵⁴.

1.2.2 Definition Neurological Soft Signs

Neurologische Zeichen werden in so genannte „Hard Signs“ (übersetzt harte Zeichen) und „Soft Signs“ (übersetzt weiche Zeichen) unterteilt. Harte Zeichen stützen sich auf lokalisierbare Schädigungen des Nervensystems, beispielsweise Abnormitäten der Hirnnerven, pathologische Reflexe, Reflexdifferenzen, Beeinträchtigungen der Motilität sowie Sensibilitätsstörungen. „Weiche“ bzw. „diskrete“ Zeichen werden vielmehr als Negativdefinition in Abgrenzung zu „harten“ Zeichen verstanden. Sie gelten dem entgegen als Indikatoren einer diffusen Hirnfunktionsschädigung, welche den Betroffenen in aller Regel nicht bewusst ist. Vielmehr spiegeln sie Störungen fein abgestimmter und integrativer Leistungen des ZNS wider. In ihrer ursprünglichen Definition reflektierten sie dabei normdeviante Leistungen motorischer und sensorischer Aufgaben bei fehlender lokalisierbarer neurologischer Störung ⁵⁵. In der angloamerikanischen Terminologie findet sich eine Vielzahl von Begriffen wie „Soft“, „Subtle“, „Minor“, „Nonfocal“ oder „Nonspecific“ Signs. International hat sich dennoch das Adjektivum „Soft“ durchsetzen können ⁵⁶ und findet heutzutage im deutschen Sprachgebrauch allgemeingültige Anwendung ⁵⁷⁻⁵⁹.

Beispiele für Neurological Soft Signs sind Rechts-Links-Konfusion, kontralateral assoziierte Spiegelbewegungen sowie eine Beeinträchtigung der motorischen Koordinationsfähigkeit.

1.3 Untersuchung von Neurological Soft Signs

Neurologische und psychiatrische Erkrankungen gehen mit diskreten motorischen Störungen einher ^{57, 60-70}. Eines der ersten Untersuchungsinstrumente für die standardisierte und psychometrische Erfassung von Neurological Soft Signs (NSS) wurde 1989 bei Schizophreniepatienten mit der so genannten Neurological Evaluation Scale (NES) eingeführt ⁶⁰. Dabei wurden NSS in folgende Funktionsbereiche eingeteilt: Sensorische Integration (Stereognosie, Extinktion), Motorische Koordination (Diadochokinese, Finger-Daumen-Oppositon), Sequenzierung komplexer

Bewegungsabfolgen (Ozeretzki-Test) sowie sonstige Neurological Soft Signs (Tremor, Spiegelbewegungen, frühkindliche Reflexe)⁶⁰ (*Tabelle 2*).

Später entwickelte Instrumente sind Heidelberger Neurologische Soft Signs Skala (HNSS)⁵⁹, Cambridge Neurological Inventory (CNI)⁷¹ und die Subtle Motor Signs Scale (SMS-Skala)⁷². Diese standardisierten Untersuchungsinstrumente unterscheiden sich sowohl in Art und Anzahl der Test-Items bei der Befunderhebung als auch in der Erfüllung testtheoretischer Gütekriterien. Eine Validierung mittels apparativer Messverfahren steht bisher noch aus.

Die klinische Untersuchung für die Erfassung von NSS erscheint aufgrund niedriger Raten von Spezifität und Interrater-Reliabilität ungenau⁷³. Computerisierte Verfahren für die Quantifizierung motorischer Störungen scheinen geeigneter, da sie als untersucherunabhängiger und objektiver eingeschätzt werden⁷³.

Bereits um die Jahrhundertwende entwickelte man apparative Instrumente für die Registrierung von Bewegungsabläufen. 1899 wurde die Kraepelinsche Schriftwaage zur Erfassung von Druck und Kraft bei Schreibbewegungen manischer und depressiver PatientInnen eingesetzt und registrierte einen verminderten Druck beim Schreiben sowie Mikrographie in den Patientengruppen⁷⁴. Die methodische Weiterentwicklung durch Steinwachs⁷⁵ und Kretschmer⁷⁶ führte zu einer genaueren Schreibdruckkurvenregistrierung. Schließlich stieß die Einführung computergestützter Verfahren zur Analyse von Hand-⁷⁷ und Schreibbewegungen⁷⁸, der so genannten Manumotorik, auf wachsendes Interesse. In der Neurologie wurde sie zunächst eingesetzt, um Schreibleistungen während der Rehabilitationsphase zu quantifizieren. Später wurde die Manumotorik auch in der Psychiatrie eingesetzt, um motorische Nebenwirkungen der Neuroleptikatherapie zu erfassen.

Eine Studie an 59 gesunden ProbandInnen validierte das Verfahren der Manumotorik schließlich⁷³. Großen Einfluss auf Geschwindigkeit, Automation (*Tabelle 4*) und Variabilität von Schreibbewegungen haben demnach Alter, verbale Intelligenz und alltägliche fein- und grobmotorische Aktivitäten.

Geschlecht, Persönlichkeit und Händigkeit waren dagegen geringer mit manumotorischen Parametern assoziiert⁷³.

1.3.1 Neurological Soft Signs neurologischer Erkrankungen

Zunächst wurde die Analyse von Handbewegungen für die Quantifizierung des Tremors verwendet^{79, 80}. Das Schreibtablett erwies sich als sensitive Methode, um Schreibtremor zu quantifizieren. Für den Haltetremor wurden signifikante Korrelationen zwischen Alter und Tremorfrequenz ermittelt⁷⁹.

In den letzten Jahren wurde das Verfahren der Manumotorik vor allem in den Patientenkollektiven der Parkinson- und Alzheimer-Erkrankung eingesetzt.

Sowohl AlzheimerpatientInnen als auch PatientInnen mit mild cognitive impairment (MCI, Initialstadium der Alzheimererkrankung) zeigten Einschränkungen in Feinmotorik und Regelmäßigkeit der Bewegungen⁷⁰ sowie Mikrographie und verlangsamte Geschwindigkeiten in der manumotorischen Analyse⁶⁴. Dagegen wurden unter Behandlung mit dem Alzheimermedikament Donepezil feinere und regelmäßige Bewegungen festgestellt⁶⁶. Dies stellte sich jedoch lediglich als statistische Tendenz dar⁶⁶.

ParkinsonpatientInnen wiesen ebenso im Vergleich zu Kontrollen Defizite in Geschwindigkeits- und Automationsparametern (*Tabelle 4*) auf⁶². Ferner erfasste man Störungen von Schreibbewegungen wie eine erhöhte Bewegungsvariabilität bei Chorea-Huntington-PatientInnen mithilfe der manumotorischen Analyse⁶⁹. Dieses Messinstrument zeigte bei der Untersuchung ataktischer Symptome bei PatientInnen mit Multipler Sklerose eine hohe Reliabilität⁶³. Sensitivität und Spezifität der Manumotorik für die detaillierte Messung der MS-Symptome waren vergleichbar mit bereits eingesetzten Methoden⁶³.

1.3.2 Neurological Soft Signs psychiatrischer Erkrankungen

Im Bereich der Psychiatrie sind Neurological Soft Signs am umfangreichsten bei SchizophreniepatientInnen untersucht worden. Bereits 1988 entdeckten Buchanan und Heinrichs in den Bereichen sensorische Integration, motorische Koordination und Sequenzierung komplexer Bewegungsabfolgen signifikant mehr Neurological Soft Signs bei Schizophrenieerkrankten im Vergleich zu Kontrollen⁶⁰. Aktuellere Studien konnten die Präsenz von NSS in dieser Patientengruppe bestätigen^{58, 61}.

Des Weiteren fand man eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Alter bei Erkrankungsbeginn und dem Ausmaß von NSS⁶¹.

Auch in der Manumotorik erzielten SchizophreniepatientInnen in den Parametern von Automation, Geschwindigkeit und Variabilität signifikant schlechtere Ergebnisse^{65, 81, 82}. Die Schreibbewegungsanalyse bei PatientInnen mit einer Depression ergab eine höhere intraindividuelle Variabilität der Geschwindigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe⁶⁸. Demnach variierten depressive PatientInnen die Geschwindigkeit innerhalb eines Versuches häufiger als Gesunde. Die Wiederholungsgenauigkeit einer Bewegung schien somit beeinträchtigt.

Pharmakologische Effekte auf die Feinmotorik werden ebenso durch manumotorische Parameter detailliert abgebildet:

Die mit Reboxetin (NARI) behandelte Patientengruppe erzielte bessere Ergebnisse in Bezug auf Geschwindigkeitsparameter als die mit Citalopram (SSRI) behandelte⁸³.

Für die Zwangserkrankung wird in einem Übersichtsartikel von Mergl eine Prävalenzrate für NSS von etwa 62% geschätzt⁵⁷. In der Manumotorik stellten sich Mikrographie sowie langsamere Geschwindigkeiten bei den Schreibaufgaben heraus⁶⁷. Dies alles verdeutlicht die Existenz von Neurological Soft Signs in zahlreichen psychischen Störungen wie der Schizophrenie, Depression und Zwangserkrankung. Insgesamt erwies sich die Manumotorik als geeignete Methode zur objektiven und standardisierten Abbildung psychomotorischer Störungen^{84, 85}.

1.4 Forschungsstand Anorexia nervosa und Neurological Soft Signs

Laut unseres Kenntnisstandes ist die Erforschung motorischer Beeinträchtigungen bei AnorexiepatientInnen noch immer Neuland. Insbesondere die Erfassung von Neurological Soft Signs wurde bisher nicht standardisiert mit klinischen Untersuchungsskalen wie der NES oder computerisierten Verfahren wie der Manumotorik durchgeführt.

Fein- und grobmotorische Fähigkeiten, Koordination, Tremor, Händigkeit und Spiegelbewegungen zeigten in einer aktuellen schwedischen Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen Anorexiepatientinnen und Kontrollen⁸⁶.

Dagegen scheinen klinische Untersuchungen von Anorexiepatientinnen Anzeichen und Hinweise für neurologische Symptomatik zu bieten. So wurde beispielsweise eine beeinträchtigte Diadochokinese beobachtet^{86, 87}. Allerdings zeigte sich dieses Symptom in einer schwedischen Fallzusammenstellung von 51 Patientinnen nicht in Korrelation zum BMI⁸⁷. Trotzdem wird die Dysdiadochokinese als mögliche Hirnreifungsstörung

bzw. als eine funktionelle Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems bei Anorexiepatientinnen diskutiert.

Eine aktuelle neuropsychologische Untersuchung bei Anorexiepatientinnen stellte bei der Anwendung des Digit Symbol Testes eine verbesserte Leistung in kognitiven Anteilen, jedoch eine herabgesetzte Leistung in motorischen Anteilen des Testes fest ⁸⁸.

1994 wurden sogar neurologische Komplikationen in 47 von 100 Anorexiepatientinnen im Sinne neuromuskulärer Schwäche (43%), peripherer Neuropathien (13%), von Krampfanfällen (5%), Diplopien (4%) sowie Synkopen (4%) festgestellt ⁸⁹. In einer weiteren Studie zur elektrophysiologischen Untersuchung zeigte sich dagegen nur ein statistischer Trend für erhöhte periphere Neuropathien von AnorexiepatientInnen im Vergleich zu Gesunden ⁹⁰.

Einzelne Falldarstellungen berichten über Patientinnen mit Ataxien bei cerebellärer Atrophie ^{91, 92} und allgemeiner neuromyopathischer Schwäche aufgrund von Vitamin C-Mangel ⁹³. Schwere neurologische Komplikationen wie die centrale pontine Myelinolyse, einer Demyelinisierung innerhalb der Pons aufgrund schneller Elektrolytverschiebungen, wurden bei einzelnen PatientInnen nach exzessiver Wassereinnahme oder Diuretikaabusus sowie iatrogen nach schnellen Elektrolytausgleichsversuchen beobachtet ⁹⁴.

Sensorische Beeinträchtigungen bei Anorexiepatientinnen wurden in mehreren aktuellen Studien festgestellt ⁹⁵⁻⁹⁸. Dabei schien insbesondere die Stereognosie, das Ertasten bei geschlossenen Augen von komplexen, nicht alltäglichen Objekten, bei Patientinnen mit Anorexia nervosa beeinträchtigt zu sein.

Der aktuelle Forschungsstand lässt vermuten, dass neurologische Symptome in einer breiteren PatientInnengruppe im Sinne von NSS wahrscheinlich sind.

Die derzeit vorhandenen Studien zeigen dennoch kontroverse Ergebnisse.

Eine systematische und standardisierte Untersuchung fehlt bislang.

1.5 Herleitung der Fragestellung und Hypothesen

1.5.1 Haupthypothese

Patientinnen mit Anorexia nervosa zeigen die beschriebenen morphologischen und funktionellen Hirnveränderungen. Einige dieser Auffälligkeiten befinden sich in an der Motorik beteiligten Hirnarealen. Dennoch ist die derzeitige Studienlage über die motorische Funktionalität bei Anorexiepatientinnen kontrovers und unzureichend.

Neurological Soft Signs können mit standardisierten klinischen bzw. objektiv computerisierten Verfahren wie der Manumotorik untersucht werden. Diese wurden in Patientenkollektiven mit Schizophrenie, Depression und Zwangserkrankung bereits zur Erfassung von NSS angewendet. Bei Patientinnen mit Anorexia nervosa wurden diese Instrumente trotz der festgestellten Hirnveränderungen bisher nicht eingesetzt.

In Assoziation zu den beschriebenen Hirnveränderungen haben wir die Hypothese aufgestellt, dass Patientinnen mit Anorexia nervosa zum Zeitpunkt des Untergewichtes signifikant mehr Neurological Soft Signs aufweisen als eine nach Alter und verbalen Intelligenzquotienten (Verbal-IQ) gematchte Kontrollstichprobe (Querschnittsstudie).

Diese Neurological Soft Signs lassen sich unserer Hypothese nach mit den Instrumenten der NES sowie mithilfe der Manumotorik auf der Grundlage von Geschwindigkeits- und Automationsparametern messen und quantifizieren.

Ebenfalls vermuten wir im Hinblick auf die beschriebenen neuropsychologischen Untersuchungen bei Patientinnen eine reduzierte psychomotorische Geschwindigkeit, welche wir mit dem Zahlenverbindungstest erfassen.

Wir haben drei Kernelemente für die Untersuchung von Neurological Soft Signs sowie der Psychomotorik ausgewählt:

1. Neurological Evaluation Scale (NES)
2. Manumotorik
3. Zahlenverbindungstest (ZVT)

Nach Gewichtszunahme der Patientinnen (Longitudinalstudie) gehen wir in Assoziation der Reversibilität von Hirnveränderungen bei Anorexiepatientinnen von einer Rückbildung von Neurological Soft Signs aus.

1.5.2 Nebenhypothesen

Wir erwarten, dass NSS positiv mit der Erkrankungsdauer und negativ mit dem Body Mass Index korrelieren. Bei beiden Faktoren vermuten wir einen Einfluss auf den Schweregrad der Hirnveränderungen bzw. auf die neuronale Funktionalität, welche möglicherweise in deutlicheren Beeinträchtigungen in der Bewegungsautomation in der manumotorischen Analyse resultiert.

PatientInnen mit der Diagnose einer Depression verdeutlichten eine erhöhte Bewegungsvariabilität, also eine geringe Wiederholungsgenauigkeit von Bewegungen. PatientInnen mit Zwangserkrankungen zeigten signifikant langsamere Geschwindigkeiten in der Manumotorik.

Deshalb gehen wir davon aus, dass Anorexiepatientinnen mit depressiver und zwanghafter Symptomatik deutlich auffälligere Manumotorikwerte erzielen werden.

Zur Einschätzung dieser Symptomatik haben wir zusätzlich die Selbstbeurteilungsinstrumente Eating Disorder Inventory (EDI-2) und Symptom Checklist 90-R (SCL-90-R) im gesamten Studienkollektiv eingesetzt.

2) Methodik

2.1 Studienkollektiv

Unsere Studie umfasst einen Querschnitts- und einen Längsschnittarm. In der Querschnittsstudie haben wir Patientinnen mit der Diagnose einer Anorexia nervosa und gesunde Kontrollprobandinnen untersucht und eine nach Alter und Verbal-IQ gematchte Stichprobe zusammengestellt. Im Längsschnittteil der Untersuchung haben wir jene Patientinnen erneut getestet, welche mindestens 10% ihres Ausgangs-BMI zugenommen haben. Alle Teilnehmerinnen sind im Zeitraum von Anfang Oktober 2006 bis Ende Dezember 2007 rekrutiert und untersucht worden. Adoleszente Patientinnen bis zu einem Alter von 18 Jahren wurden in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Charité rekrutiert. Des Weiteren haben wir ebenfalls erwachsene Anorexiopatientinnen in der Klinik für Psychosomatik der Charité in die Studie einschließen können. Gesunde Kontrollprobandinnen wurden an einer Berliner Schule sowie durch Informationshandzettel geworben. Alle Personen haben an der Untersuchung freiwillig teilgenommen. Die Studie ist 2006 von der Ethikkommission der Berliner Charité genehmigt worden.

Einschlusskriterien für alle Patientinnen waren:

1. alters- und geschlechtsbezogene Body Mass Index-Perzentile < 3 bzw. bei Erwachsenen BMI < 17.5 kg/m²
2. die aktuelle Diagnose einer restriktiven und/oder einer binge/purge-Anorexia nervosa nach dem Strukturierten Inventar für Anorektische und Bulimische Essstörungen (SIAB-EX) ⁹⁹.

Folgende Ausschlusskriterien wurden mithilfe eines Anamnesebogens für alle Teilnehmerinnen geprüft und waren für das gesamte Studienkollektiv bindend:

Tabelle 1: Ausschlusskriterien

| |
|---|
| <p><u>Ausschlusskriterien für Patientinnen und Probandinnen</u></p> <ul style="list-style-type: none">→ kein Einverständnis der Patientin/Probandin→ kein Einverständnis der Kindeseltern, wenn unter 18. LJ.→ derzeitiges Alter unter 12 Jahren bzw. über 29,9 Jahre→ IQ < 85 (geprüft bei Hauptschulbesuch)→ derzeitiger Drogenkonsum oder Alkoholabusus→ mehrmaliger Missbrauch „harter Drogen“ in der Vorgeschichte→ zum Untersuchungszeitpunkt akute neurologische oder metabolische Erkrankung→ Erkrankungen, die sich auf Gewicht oder Essverhalten auswirken (z.B. Diabetes) |
| <p><u>spezielle Ausschlusskriterien für Patientinnen</u></p> <ul style="list-style-type: none">→ Diagnose einer atypischen Anorexia nervosa→ jemals offizielle Diagnose Bulimia nervosa→ regelmäßiges „binge eating“ (objektive Essanfänge mind. 1x/Woche über 3 Monate)→ Diagnose organisches Hirnsyndrom, Demenz, Schizophrenie, Psychose, bipolare Störung→ in den letzten 6 Wochen Einnahme von Psychopharmaka (Ausnahme SSRI) |
| <p><u>spezielle Ausschlusskriterien für Probandinnen</u></p> <ul style="list-style-type: none">→ jegliche psychiatrische Erkrankung aktuell oder in der Vorgeschichte→ BMI jemals unter der 10. Altersperzentile oder bei Erwachsenen < 17.5 kg/m²→ derzeitiges Untergewicht (BMI unter 10. Altersperzentile; bei Erwachsenen < 18.5)→ derzeitige Adipositas (BMI über 97. Altersperzentile; bei Erwachsenen > 30)→ auffälliges Essverhalten (Diät, Essattacken, Erbrechen) |

2.2 Diagnostische Instrumente

Diagnosesicherung bei Patientinnen und Diagnoseausschluss bei Probandinnen erfolgten mit dem Strukturierten Inventar für Anorektische und Bulimische Essstörungen, dem so genannten SIAB-EX⁹⁹. Es besteht aus einem 87 Fragen umfassenden Experteninterview zur Erfassung des gesamten Spektrums der Essstörungssymptome nach ICD-10 und DSM-IV (Anorexia nervosa, Bulimia nervosa, nicht näher bezeichnete Essstörung einschließlich Binge Eating Disorder), welche für zwei Zeiträume erfasst werden:

1. für die letzten drei Monate vor der Untersuchung und
2. für die Zeitspanne seit der Pubertät bis drei Monate vor dem Interview (life-time).

Zusätzlich haben wir zur mehrdimensionalen Beschreibung der spezifischen Psychopathologie folgende zwei Selbstbeurteilungsinstrumente bei allen Teilnehmerinnen eingesetzt:

Die deutschsprachige Übersetzung des Eating Disorder Inventory 2 (EDI-2)¹⁰⁰ gab uns mithilfe der Skalen Schlankheitsstreben, Bulimie, Unzufriedenheit mit der eigenen Figur,

Minderwertigkeitsgefühle, Perfektionismus, Misstrauen gegenüber anderen, Unsicherheit in der Wahrnehmung von Gefühlen sowie Angst vor dem Erwachsenwerden genaueren Aufschluss über die spezifische Dimension der Essstörung.

Die Symptom-Checkliste von L.R. Derogatis (SCL-90-R) ¹⁰¹ umfasst 90 Items in neun Skalenbereichen: Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität/Feindseligkeit, Phobische Angst, Paranoides Denken und Psychotizismus. Sie diene der Erfassung der subjektiv empfundenen Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Symptome innerhalb eines Zeitraumes von sieben Tagen.

Für das gesamte Studienkollektiv wurden Größe und Gewicht bestimmt und auf eine Dezimalstelle nach dem Komma gerundet. Die Errechnung des Body Mass Index erfolgte nach der Formel: BMI = Gewicht in kg/(Größe in m)².

Für die Korrelationsanalysen können BMI-Werte selbst nicht verwendet werden, da diese altersabhängig sind und somit innerhalb unserer Stichprobe kein adäquates Maß für die Abweichung vom Norm-BMI repräsentieren.

Daher wurden für jede Patientin und Kontrollperson so genannte BMI-SDS Werte berechnet. Diese spiegeln ein Maß wider, inwieweit der BMI vom Norm-BMI in der entsprechenden Altersgruppe abweicht. Mittels der drei altersspezifischen Parameter Box-cox-power-Transformation (L), Median (M) und Variationskoeffizienten (S) erfolgt analog zur Perzentilenberechnung die Bestimmung der BMI-SDS (Standard Deviation Scores) Werte nach folgender Formel:

$$SDS_{LMS} = [BMI/M(t)]^{L(t)} - 1 / L(t)S(t) \quad 102, 103$$

M(t), L(t), S(t) sind die altersentsprechenden Werte jeder einzelnen Versuchsteilnehmerin. BMI-SDS Werte wurden für die Korrelationsanalysen benutzt.

2.3 Untersuchungsmethoden

2.3.1 Neurological Evaluation Scale (NES)

Für die standardisierte klinische Erfassung von Neurological Soft Signs bei Anorexiepatientinnen haben wir die 1989 entwickelte Neurological Evaluation Scale (NES) ⁶⁰ eingesetzt. Sie ist eines der ersten standardisierten und psychometrisch überprüften Untersuchungsinstrumente zur klinischen Einschätzung diskreter neurologischer Zeichen und beinhaltet 26 Items (*Tabelle 2*), davon 14 mit sowohl links-

als auch rechtsseitiger Prüfung. Letztere ermöglichen eine seitenbezogene Differenzierung.

Unter funktionalen Gesichtspunkten wurde die Einteilung in die Bereiche Sensorische Integration, Motorische Koordination und Sequenzierung komplexer Bewegungsfolgen vorgenommen. Die Leistung eines Probanden wird in jedem Item mit drei möglichen Punktwerten kodiert:

0=keine Abnormität; 1=geringe, aber definitive Abnormität, 2=starke Beeinträchtigung.

Für jede Aufgabe existieren eine explizite Beschreibung und Kriterien, mit welcher Punktzahl zwischen 0 und 2 der Proband bewertet werden soll.

Beispielsweise entsprechen bei Finger-Daumen-Opposition:

- a) 0 Punkte: keine größere Unterbrechung der Bewegung oder nicht mehr als ein Fehler;
- b) 1 Punkt keine größere Unterbrechung oder zwei bis drei Fehler;
- c) 2 Punkte größere Unterbrechung bzw. vier oder mehr Fehler.

Die Summe aller Aufgabenwerte ergibt einen Gesamtskalenwert mit einer möglichen Streubreite von 0 bis 40.

Für die NES werden hohe Interrater-Reliabilitäten von $0.88 \leq r_s \leq 0.99$ angegeben ¹⁰⁴.

In unserer Stichprobe wurden alle Patientinnen und Probandinnen von einer Person untersucht, um eine vom Beobachter abhängige Ergebnisstreuung zu vermeiden.

Tabelle 2: Itemzuordnung der Neurological Evaluation Scale (NES)

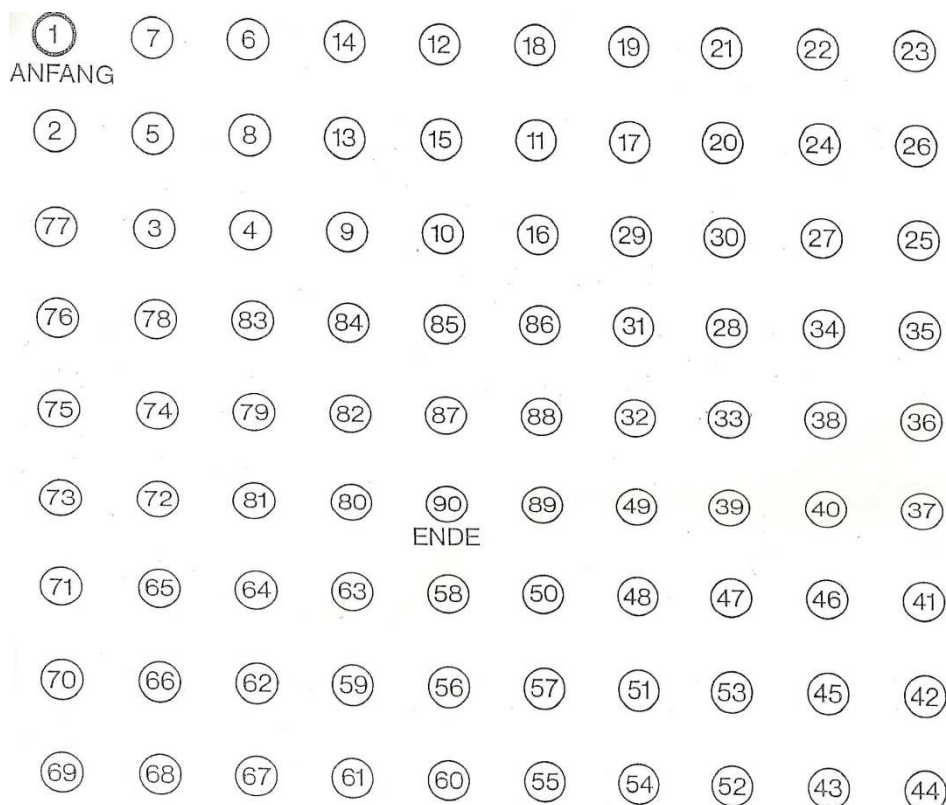
| Funktionsbereich | Items | beidhändig |
|--------------------------------|---|------------|
| Sensorische Integration | Audiovisuelle Integration (Klopfgeräusche einem notierten Rhythmus zuordnen) | nein |
| | Graphästhesie (3 Zahlen auf der Zeigefingerspitze bei geschlossenen Augen erkennen) | ja |
| | Stereognosie (3 Gegenstände bei geschlossenen Augen erkennen) | ja |
| | Extinktion (Gesicht-Hand-Test) | nein |
| | Rechts-Links-Konfusion | nein |
| Motorische Koordination | Tandem Walk (Seiltänzerengang) | nein |
| | Schnelle alternierende Bewegungen (Diadochokinese) | ja |
| | Finger-Daumen-Opposition, Finger-Nase-Test | ja |

| | | |
|--|--|------|
| Sequenzierung komplexer Bewegungsabfolgen | Faust-Ring-Test, Faust-Kante-Handfläche Test | ja |
| | Ozeretski-Test (Wechsel zwischen Faust und ausgesteckter Hand) | nein |
| | Rhythmusklappen nach verbaler Anweisung | nein |
| Andere | Romberg-Test, Adventitious Overflow | nein |
| | Tremor beim Romberg-Test | ja |
| | Gedächtnisleistung sofort, nach 5 und 10 Minuten (4 Begriffe merken) | nein |
| | Rhythmusklappen nach akustischer Vorgabe | nein |
| | Spiegelbewegungen (bei Finger-Daumen-Opposition) | ja |
| | Synkinesie, Konvergenz, Blick Impersistenz | ja |
| | Glabella-, Schnauz-, und Saugreflex | nein |
| Greifreflex | ja | |

2.3.2 Zahlenverbindungstest (ZVT)

Für die Messung und Beurteilung der kognitiven Leistungs- und Verarbeitungsgeschwindigkeit haben wir den Zahlenverbindungstest (ZVT) eingesetzt¹⁰⁵, welcher an die englischsprachige Version des so genannten Trail Making Test-A (TMT)¹⁰⁶ angelehnt ist. Das Verfahren des ZVT ist für Jugendliche und Erwachsene der Altersgruppen von 8 bis 60 Jahren validiert.

Abbildung 1: Matrize A des Zahlenverbindungstest



Es besteht aus 4 Zahlen-Matrizen mit jeweils 90 unterschiedlich angeordneten Ziffern. Aufgabe der Patientinnen und Probandinnen war es, diese mit einem flüssig schreibenden Kugelschreiber in aufsteigender Reihenfolge so schnell wie möglich zu verbinden. In allen 4 Matrizen war die zu bearbeitende Wegstrecke annähernd gleich lang. Die als nächste aufzusuchende Zahl befand sich stets in unmittelbarer Nachbarschaft zur aktuell erreichten Ziffer (*Abbildung 1*).

Nach verständlicher Erläuterung der Versuchsaufgaben und Vergewisserung, ob die Versuchsperson die Anweisung verstanden hat, wurde zum Kennenlernen der Technik jeweils ein Übungsblatt mit zwei Beispielen ausgefüllt. Anschließend bearbeiteten die Patientinnen bzw. Probandinnen alle 4 Testbögen (A-D) unmittelbar nacheinander, während vom Versuchsleiter die Bearbeitungszeit jeder einzelnen Matrize mit einer Stoppuhr gemessen und notiert wurde. Schließlich wurde der Mittelwert aus allen 4 gemessenen Zeiten ermittelt.

Obwohl die Testanweisung eine beliebige Reihenfolge der Matrizen zulässt, haben wir allen Versuchspersonen die gleiche Reihenfolge von A, B, C und zuletzt D vorgeschrieben, um eventuelle Ermüdungseffekte im Sinne einer steigenden Bearbeitungszeit der einzelnen Matrizen erfassen zu können.

2.3.3 Manumotorik

Für die objektive und standardisierte Erfassung von NSS haben wir zusätzlich zur NES das computerisierte Verfahren der so genannten Manumotorik benutzt. Diese ermöglicht die kinematische Analyse von Zeichen- und Schreibbewegungen. Dabei haben die Versuchspersonen auf einem Schreiblett 17 verschiedene Aufgaben absolviert; 12 mit der dominanten und 5 mit der nicht dominanten Hand (Erfassung der Händigkeit siehe 2.4.3). Für jeden dieser Versuche haben wir alle Versuchsteilnehmerinnen die gleiche Aufgabenstellung laut vorlesen lassen. Zusätzlich wurden detaillierte und für alle Versuchspersonen im Wortlaut gleich bleibende Instruktionen (z.B. so schnell und fließend wie möglich) wiederholt (*Tabelle 3*), da diese einen hohen Einfluss auf manumotorische Parameter erwarten lassen. Wie die NES wurde auch die manumotorische Untersuchung stets vom gleichen Versuchsleiter durchgeführt, um eine Ergebnisstreuung aufgrund von unterschiedlichen Versuchsleitern zu vermeiden. Alle Versuchsteilnehmerinnen führten die Untersuchung auf einem höhenverstellbaren Stuhl in aufrechter natürlicher Sitzposition durch.

Die Aufzeichnung der Schriftspur erfolgte mittels eines Spezialstiftes auf dem digitalen Schreibtablett WACOM (*Abbildung 2*), welches Ortsänderungen über ein elektromagnetisches Feld registriert. Für die Halte- und Intentionstremoraufgaben konnten somit auch dann Signale der Schreibspitze registriert werden, wenn der Stift dicht über dem Tablett gehalten wurde.

Abbildung 2: Digitales Schreibtablett und Stift



Die Auswertung der Schreib- und Zeichenbewegungen haben wir mithilfe des Programmes CSWin 1.2 („computergestützte Analyse der Bewegungsabläufe beim Schreiben“) durchgeführt. Die im Programm empfohlenen Bandbreiten für die nonparametrische Kernschätzung zur Fehlerelimination und Kurvenglättung (Weg 30 ms; Geschwindigkeit 50 ms) wurden beibehalten.

Sämtliche Bewegungen wurden mittels CSWin über Ortskoordinaten in Segmente eingeteilt, so genannte „Strokes“. Ein Stroke wird definiert als ein Bewegungsabschnitt zwischen zwei Extremwerten (Minimum/Maximum) bezogen auf die jeweilige Ortskoordinate. Für die Aufgabe der konzentrischen Kreise entspricht dies beispielsweise genau einem Halbkreis.

Die Segmentierung der Bewegungen erlaubt zusätzlich zu Geschwindigkeits- und Beschleunigungsparametern eine Aussage über den Automationsgrad einer Bewegung und ermöglicht somit die Unterscheidung zwischen einer automatisierten und nicht automatisierten Bewegung. Beispielsweise spiegelt der Parameter der Anzahl der Geschwindigkeitswechsel (NIV= number of velocity inversions) ein Maß für Automation wider und entspricht idealerweise 1 pro Bewegungsabschnitt für eine automatisierte Bewegung. CSWin errechnet für jeden Versuch eine Vielzahl manumotorischer Parameter, die sich laut unserer Faktorenanalyse (*Abschnitt 3.5*) in folgende 3 Kernbereiche klassifizieren lassen: Geschwindigkeit, Automation und Länge (*Tabelle 4*).

Tabelle 3: Manumotorikversuche und Instruktionen

| Nr | Aufgabe | Instruktionen | |
|-------|---|---|---|
| 01 | konzentrische Kreise dominante Hand | für 30 Sekunden so schnell und fließend wie möglich mit der dominanten Hand Kreise zeichnen |  |
| 02 | konzentrische Kreise dominante Hand bei Distraction | für 10 Sekunden so schnell und fließend wie möglich mit der dominanten Hand Kreise zeichnen bei Distraction (gleichzeitiges Klicken Kugelschreiber mit nicht dominanter Hand) |  |
| 03 | Archimedische Spirale dominante Hand | zwischen 2 vorgegebenen Linien eine Archimedische Spirale mit der dominanten Hand möglichst genau zeichnen |  |
| 04 | Satz schreiben | den Satz „Der Ball rollt ins Tor“ auf die vorgegebene Linie schreiben |  |
| 05 | Unterschrift | Unterschrift auf der vorgegebenen Linie |  |
| 06 | Wellenlinien dominante Hand | mit der dominanten Hand Wellenlinien möglichst regelmäßig und flüssig zeichnen |  |
| 07-10 | Buchstaben aaa in Schreibschrift | die Buchstaben aaa in Schreibschrift auf die vorgegebene Linie schreiben. Versuch 7 klein, Versuch 8 mittel, Versuch 9 groß, Versuch 10 sehr groß |  |
| 11 | konzentrische Kreise nicht dominante Hand | für 30 Sekunden so schnell und fließend wie möglich mit der nicht dominanten Hand Kreise zeichnen |  |
| 12 | Archimedische Spirale nicht dominante Hand | zwischen 2 vorgegebenen Linien eine Archimedische Spirale mit der nicht dominanten Hand möglichst genau zeichnen |  |
| 13 | Haltetremor dominante Hand | den Stift 5 Sekunden lang mit der dominanten Hand 5 Millimeter über dem Kreuz halten |  |
| 14 | Intentionstremor rechte Hand | den Stift 5 Millimeter über dem Tablett mit der rechten Hand von rechts nach links auf einer gedachten Linie bis zum Kreuz führen |  |
| 15 | Haltetremor nicht dominante Hand | den Stift 5 Sekunden lang mit der nicht dominanten Hand 5 Millimeter über dem Kreuz halten |  |
| 16 | Intentionstremor linke Hand | den Stift 5 Millimeter über dem Tablett mit der linken Hand von links nach rechts auf einer gedachten Linie bis zum Kreuz führen |  |
| 17 | Wellenlinien nicht dominante Hand | mit der nicht dominanten Hand Wellenlinien möglichst regelmäßig und flüssig zeichnen |  |

Tabelle 4: Manumotorische Variablen und ihre Bedeutung

| Manumotorikvariable | Parameter für den Bereich | Bedeutung |
|--|----------------------------------|---|
| Stroke Frequenz [Hz] | Geschwindigkeit | Frequenz der einzelnen Bewegungsabschnitte (sog. Strokes). In der Aufgabe „Kreise zeichnen“ entspricht 1 Stroke genau einem Halbkreis. |
| Mean peak velocity [mm/s] | Geschwindigkeit | Mittlere Spitzengeschwindigkeit bezogen auf die Bewegungsabschnitte |
| NIV = number of velocity inversions | Automation | Anzahl der Geschwindigkeitswechsel auf einem Bewegungsabschnitt (Stroke). Idealerweise beträgt NIV=1 |
| % of NIV = 1 | Automation | Prozentsatz jener Bewegungsabschnitte (Stroke), die genau eine Geschwindigkeitsinversion aufweisen. Idealerweise beträgt % of NIV= 1 100% |
| mittlere Segmentlänge [mm] | Länge | Länge eines Bewegungsabschnittes (Stroke). Im Beispiel „Kreise zeichnen“ entspricht dies der Länge eines Halbkreises. |

Analog zu früheren Manumotorikuntersuchungen^{73, 107} haben wir für die Auswertung der ersten beiden Versuche (schnelle Kreise zeichnen mit der dominanten Hand mit und ohne Distraction) zur Dimensionsreduktion auf der Grundlage von 44 Komponentenvariablen für die statistische Analyse eine rotierte Faktorenanalyse (Varimax) durchgeführt.

2.4. Erfassung von Kovariablen der Manumotorik

Alter, verbaler Intelligenzquotient, Händigkeit sowie alltägliche feinmotorische Tätigkeiten konnten in der Validierungsuntersuchung von Mergl als Einflussvariablen der Manumotorik herausgefunden werden⁷³. Daher haben wir diese Kovariablen zusätzlich bestimmt. Unser Ziel war es, diese Parameter in der Patientinnen- und Kontrollgruppe möglichst ausgeglichen zu beobachten, um einen eventuellen Gruppenunterschied lediglich aufgrund des Untergewichtes bzw. der Anorexia nervosa zu erkennen.

Bisherige manumotorische Untersuchungen bei PatientInnen mit Depression, Schizophrenie und Zwangserkrankung haben stets das Alter, den Bildungsgrad anhand des Schultypes, die Präferenz motorischer Aktivitäten im Alltag sowie die Händigkeit erhoben und im Gruppenvergleich mit Gesunden berücksichtigt^{67, 68, 81, 107}.

Auf der Grundlage des Einflusses von Verbal-IQ auf kinematische Parameter⁷³ halten wir allerdings die alleinige Erfassung des Schultypes für zu ungenau. Daher haben wir uns dafür entschieden, zusätzlich anhand eines Wortschatztestes den Verbal-IQ für das gesamte Studienkollektiv zu bestimmen.

Folgende Instrumente wurden für die Erfassung der beschriebenen Parameter verwendet:

2.4.1 Wortschatztest (WST)

Der Wortschatztest (WST) ermöglicht die Einschätzung des verbalen Intelligenzniveaus und des Sprachverständnisses¹⁰⁸. Er ist vor allem für die Diagnostik in der klinischen Psychologie, Psychiatrie und Neuropsychologie, aber auch für die schnelle Abschätzung des Verbal-IQ für klinische und epidemiologische Studien wegen seiner Kürze und einfachen Durchführung geeignet. Die Methodik basiert auf der Wiedererkennung von Wörtern.

Das Testverfahren besteht aus 42 Items (Zeilen), welche jeweils ein real existierendes Zielwort sowie 5 Distraktoren enthalten. Diese Distraktoren sind Phantasiewörter. Aufgabe der Testpersonen ist es, das richtige Wort pro Zeile herauszufinden und durchzustreichen. In der Instruktion sind die Patientinnen und Probandinnen nachdrücklich darauf hingewiesen worden, keinesfalls zu raten. Im Falle des Nichterkennens wurde demnach kein Wort markiert. Anschließend wurde die Zahl der richtig gelösten Aufgaben gezählt, welche als Rohpunktwert registriert wurde.

Diese Rohpunktwerte wurden für das Matchen verwendet, da der Wortschatztest für die Altersgruppe unter 16 Jahren keine Z-Werte angibt. Somit konnten Alter und Verbal-IQ bei der Zusammenstellung der Stichprobe berücksichtigt werden.

2.4.2 Motorische Aktivitäten im Alltag

Weiterhin haben wir die motorische Aktivität im Alltag mithilfe eines Fragebogens über die Schreibzeit pro Tag sowie die Stundenzahl von regelmäßig verrichteten

feinmotorischen (Instrument spielen, Handarbeiten...) und kraftaufwendigen Tätigkeiten (Kraftsport, schwere Gartenarbeit...) erfasst.

Für die Differenzierung haben wir folgende nominale Skalenniveaus erstellt:

Tabelle 5: Skalierung der Schreibzeit, feinmotorische, kraftaufwendige Tätigkeiten

| <u>Schreibzeit (handschriftlich):</u> | | <u>feinmotorische, kraftaufwendige Tätigkeiten (jeweils getrennt)</u> | |
|---------------------------------------|---------------------------|---|-----------------------------|
| 0 | bis zu 10 Minuten täglich | 0 | gar nicht |
| 1 | 10 bis 20 Minuten täglich | 1 | derzeit unregelmäßig |
| 2 | 20 bis 40 Minuten täglich | 2 | regelmäßig bis 1h pro Woche |
| 3 | 40 bis 80 Minuten täglich | 3 | regelmäßig bis 5h pro Woche |
| 4 | > 80 Minuten täglich | 4 | regelmäßig > 5h pro Woche |

2.4.3 Händigkeit

Zur detaillierten Erfassung der Händigkeit haben wir die deutsche Version des Edinburgh Handedness Inventory ¹⁰⁹ eingesetzt. Dieser Fragebogen beinhaltet die 10 Items Schreiben, Zeichnen, Ball werfen, Halten von Schere, Zahnbürste, Messer, Löffel, Besen, Streichholz anzünden und Schachtel öffnen. Dabei wird differenziert in die 3 Optionen der ausschließlichen Benutzung mit einer Hand, der bevorzugten Benutzung mit einer Hand und der beidhändig gleichwertigen Benutzung. Aus den Angaben haben wir den Lateralitätsquotienten ermittelt.

Dieser gibt für bevorzugte Rechtshänder einen positiven Wert, für bevorzugte Linkshänder einen negativen Wert an. Für ausschließliche Rechtshänder beträgt er +100.0, für ausschließliche Linkshänder -100.0.

2.5 Statistische Analyse

Sämtliche statistische Auswertungen wurden mithilfe des Computerprogrammes SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 14.0 für Windows durchgeführt.

Die Ergebnisse der Manumotorik (CSWin-Analyse) wurden ebenfalls in das Programm SPSS importiert. Zur Evaluation der dimensional Struktur kinematischer Parameter wurde mit der gesamten Stichprobe eine orthogonal rotierte Faktorenanalyse (VARIMAX) durchgeführt und manumotorische Variablen auf ihre Ladungen im Hinblick der Faktoren analysiert. Für die folgende Analyse der Manumotorikdaten wurde

aufgrund der Berechnung mit stets drei kinematischen Parametern die Bonferroni-Korrektur streng eingehalten (Signifikanzniveau 0.017). Für NES und ZVT wurde aufgrund jeweils nur einer Zielvariable pro Methode das Signifikanzniveau von 0.05 beibehalten.

Bei der Auswahl statistischer Verfahren wurden ihre Voraussetzungen im Hinblick auf Skalenniveaus und Verteilung stets beachtet. Überprüfung auf Normalverteilung erfolgte jeweils mittels einer explorativen Datenanalyse zur Ermittlung der Schiefe, der Darstellung des Histogrammes zur Beschreibung der Gipfelverteilung und der Berechnung des Kolmogorov-Smirnov-Testes nach der Signifikanzkorrektur nach Lilliefors. Normalverteilte Parameter wurden im Gruppenvergleich mit dem t-Test für gepaarte Stichproben berechnet, da die Patientinnen und Kontrollpersonen im Hinblick auf Alter und Verbal-IQ gematcht wurden und demnach als verbundene Stichproben zu betrachten sind ¹¹⁰.

Parameter ohne Normalverteilung (rechtsschiefe Verteilung bei % mit NIV=1) wurden mit nicht parametrischen Verfahren berechnet: Im Gruppenvergleich haben wir hier den Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben angewendet.

In einem Ausnahmefall (ZVT) wurde bei einer eingipfeligen Verteilung und einer Schiefe zwischen -1 und +1 trotz eines signifikanten Kolmogorov-Testes der t-Test verwendet, da er gegenüber der Normalitätsannahme als relativ robust gilt ¹¹⁰.

Die Varianzhomogenität wurde stets mittels Levene-Tests überprüft. Korrelationsanalysen erfolgten bei intervallskalierten und normalverteilten Variablen mittels der Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson, bei mindestens einer ordinalskalierten bzw. nicht normalverteilten Variable haben wir die Rangkorrelation nach Spearman-Rho berechnet.

Für die Zusammenhangsberechnung der EDI-/SCL-90-R Skalen mit NES, ZVT und manumotorischen Parametern wurde aufgrund der Vielzahl mehrerer unabhängiger Variablen eine schrittweise multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt.

3) Ergebnisse

3.1 Merkmale der Stichprobe, Medikamente, Psychopathologie

Insgesamt haben wir eine Stichprobe von 106 Studienteilnehmerinnen untersucht, davon 50 Patientinnen und 56 weibliche Kontrollen. Trotz vorheriger Befragung jeder Versuchsteilnehmerin im Hinblick auf Ein- und Ausschlusskriterien haben wir 14 Patientinnen und 12 Kontrollen aus der Studie erst im Nachhinein ausschließen müssen, da einige Ausschlussgründe erst nach kompletter Testauswertung (z.B. im SIAB-EX) bzw. genauer Datenberechnung (Perzentilen) bestätigt werden konnten (*Abbildung 3*).

Die ersten 6 Patientinnen und 2 Kontrollpersonen haben wir aufgrund nachträglich veränderter Instruktionsanweisungen während der Manumotorikversuche ausgeschlossen.

Letztlich erfüllten 36 Patientinnen und 44 Kontrollprobandinnen alle Einschlusskriterien. Daraufhin haben wir eine nach Alter und WST gematchte Stichprobe von 36 Patientinnen (Alter 18.9 ± 3.7 , BMI 14.9 ± 1.5) und 36 Kontroll-Probandinnen (Alter 19.1 ± 3.5 , BMI 21.1 ± 1.8) zusammengestellt.

Abbildung 3: Flow über Ein- und Ausschluss des Studienkollektives

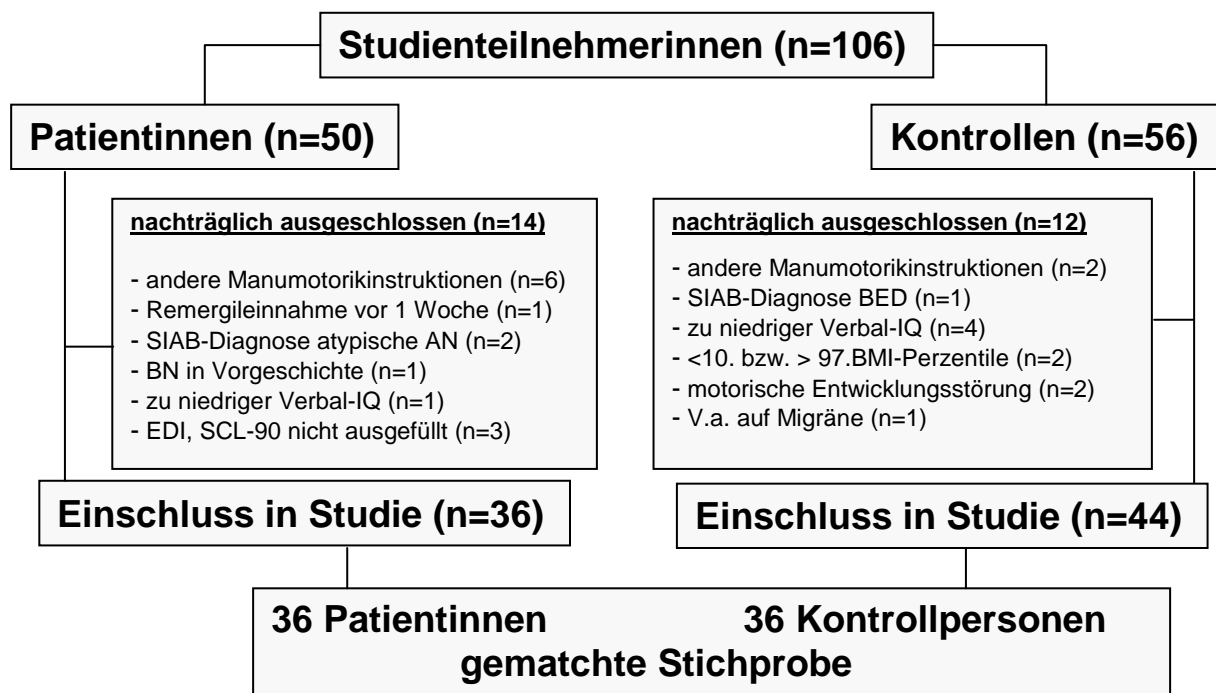


Tabelle 6a: Diagnose und Psychopathologie des Studienkollektives

| Diagnostisches Instrument/ Subskala | Patientinnen (n=36) | Kontrollen (n=36) | Signifikanz zwischen den Gruppen |
|--|------------------------|------------------------|--|
| <u>Diagnose nach SIAB-Ex</u> | <u>Anzahl n</u> | <u>Anzahl n</u> | |
| AN-R (restriktive Anorexia nervosa) | 24 | 0 | |
| AN-BP (Binge-Purge Anorexia nervosa) | 12 | 0 | |
| <u>Schweregrad der Erkrankung</u> | <u>MW ± SD</u> | <u>MW ± SD</u> | |
| Erkrankungsdauer AN in Jahren | 3.3±3.2 | 0±0 | |
| BMI zum Untersuchungszeitpunkt | 14.9±1.5 | 21.1±1.8 | <0.001 |
| BMI-SDS zum Untersuchungszeitpunkt | -2.107±0.51 | 0.006±0.59 | <0.001 |
| <u>Komorbiditäten</u> | <u>Anzahl n</u> | <u>Anzahl n</u> | |
| Depressivität bzw. Dysthymie | 9 | 0 | |
| Zwangserkrankung | 1 | 0 | |
| Persönlichkeitsstörung | 1 | 0 | |
| <u>EDI-2 Skalen</u> | <u>MW ± SD</u> | <u>MW ± SD</u> | |
| Schlankheitsstreben | 30.0±10.1 | 13.7±5.2 | <0.001 |
| Bulimie | 15.1±6.5 | 9.1±2.0 | <0.001 |
| Unzufriedenheit mit der eigenen Figur | 38.2±10.8 | 22.9±8.1 | <0.001 |
| Minderwertigkeitsgefühle | 37.6±10.6 | 19.9±5.2 | <0.001 |
| Perfektionismus | 22.6±6.8 | 16.8±6.1 | <0.001 |
| Misstrauen gegenüber anderen | 22.7±6.8 | 16.2±3.9 | <0.001 |
| Unsicherheit in Gefühlswahrnehmung | 33.6±9.4 | 19.9±5.7 | <0.001 |
| Angst vor dem Erwachsenwerden | 27.9±7.2 | 21.8±4.8 | <0.001 |
| <u>SCL-90-R Skalen</u> | <u>MW ± SD</u> | <u>MW ± SD</u> | |
| Somatisierung | 56.8±12.0 | 42.4±7.9 | <0.001 |
| Zwanghaftigkeit | 60.8±11.9 | 46.1±8.4 | <0.001 |
| Unsicherheit im Sozialkontakt | 61.1±10.3 | 44.1±7.5 | <0.001 |
| Depressivität | 63.1±11.2 | 44.4±7.9 | <0.001 |
| Ängstlichkeit | 55.0±10.5 | 42.5±8.0 | <0.001 |
| Aggressivität/Feindseligkeit | 54.7±10.0 | 43.7±7.3 | <0.001 |
| Phobische Angst | 51.9±10.4 | 44.5±6.0 | <0.001 |
| Paranoides Denken | 54.8±9.9 | 42.9±7.9 | <0.001 |
| Psychotizismus | 57.3±8.8 | 43.6±6.9 | <0.001 |

Zwei Drittel der Patientinnen haben zum Zeitpunkt der Studie nach DSM-IV im SIAB-EX die Diagnose einer restriktiven Anorexia nervosa, ein Drittel einer Binge-Purge Anorexia nervosa erhalten. 23 adoleszente Patientinnen wurden in der Klinik für Psychiatrie,

Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters rekrutiert, 13 erwachsene Patientinnen in der Klinik für Psychosomatik.

Affektive Erkrankungen stellten die häufigste Komorbidität dar. Im EDI und SCL-90-R erreichten Patientinnen in allen Skalen hochsignifikant höhere Punktwerte als Kontrollpersonen ($p < 0.001$) (Tab. 6a).

Entsprechend unserer Ausschlusskriterien zeigte sich in der zusammengestellten gematchten Stichprobe keine körperliche Erkrankung mit möglichem Einfluss auf Neurological Soft Signs (Tabelle 6b).

In der Medikamentenanamnese haben wir entsprechend unserer Einschlusskriterien 3 Patientinnen bei SSRI-Einnahme getestet. Weitere Psychopharmakaeinnahme zum Untersuchungszeitpunkt bestand bei keiner Versuchsteilnehmerin.

Die Neuroleptikaeinnahme einer Patientin lag analog unserer Ausschlusskriterien mehr als 6 Wochen zurück (Tabelle 6b).

Tabelle 6b: Somatische Erkrankungen und Medikamenteneinnahme

| Derzeitige somatische Erkrankung | Patientinnen (n=36) | Kontrollen (n=36) |
|---|------------------------|----------------------|
| Insgesamt | 7 | 5 |
| Allergisches Asthma | 1 | 1 |
| Atopische Dermatitis | 0 | 1 |
| Hypothyreose | 1 | 0 |
| Mitralklappeninsuffizienz I° | 2 | 0 |
| Herzrhythmusstörungen | 1 | 0 |
| Skoliose | 1 | 2 |
| periphere Durchblutungsstörungen | 1 | 0 |
| chronische Sinusitis | 0 | 1 |
| Medikamenteneinnahme letzte 2 Wochen | 22 | 20 |
| SSRI (Escitalopram, Fluoxetin) | 3 | 0 |
| Johanniskraut | 1 | 0 |
| Nichtopioide Schmerzmittel | 9 | 7 |
| Antibiotika | 1 | 0 |
| Kontrazeptiva | 6 | 16 |
| Laxantien | 3 | 0 |
| L-Thyroxin | 1 | 0 |
| Sonstige (Omeprazol, Erkältungsmittel) | 8 | 3 |
| Medikamenteneinnahme letzte 6 Monate | 31 | 34 |
| Neuroleptika | 1 | 0 |
| SSRI (Escitalopram) | 3 | 0 |
| NaSSI (Mirtazapin) | 1 | 0 |
| Johanniskraut | 2 | 0 |
| Nichtopioide Schmerzmittel | 16 | 26 |
| Antibiotika | 4 | 6 |
| Kontrazeptiva | 7 | 17 |
| Laxantien | 3 | 0 |
| L-Thyroxin | 1 | 0 |
| Sonstige (Homöopathie, Erkältungsmittel, Desensibilisierung bei Allergie, Cortison) | 9 | 0 |

3.2 Vergleich manumotorischer Kovariablen

Auf der Grundlage des Matchens nach Alter und Verbal-IQ ergaben sich weder im Alter zwischen Patientinnen (MW 18.9±3.7) und Kontrollen (MW 19.1±3.5) noch im WST-Rohwert zwischen Patientinnen (MW 28.8±5.1) und Kontrollen (MW 28.6±6.3) signifikante Unterschiede.

Im Querschnittsarm haben wir eine durchschnittlich leicht höhere Schreibzeit und auch leicht häufigeres Verrichten feinmotorischer Tätigkeiten bei Kontrollprobandinnen beobachtet. Jedoch unterschieden sich im gepaarten t-Test die Patientinnen nicht signifikant von den Kontrollpersonen in den Variablen Schreibzeit, feinmotorische Tätigkeiten, kraftaufwendige Tätigkeiten und Lateralitätsquotienten (*Tabelle 7*).

Tabelle 7: Einflussvariablen im Vergleich zwischen Patientinnen und Kontrollen

| Einflussvariable | MW ± SD Patientinnen (n=36) | MW ± SD Kontrollen (n=36) | Signifikanz zwischen den Gruppen |
|--|--|--------------------------------------|---|
| Schreibzeit # | 2.2±1.4 | 2.7±1.1 | 0.089 |
| Feinmotorische Tätigkeiten # | 1.5±1.4 | 2.2±1.5 | 0.073 |
| Kraftaufwendige Tätigkeiten # | 0.6±1.4 | 1.1±1.5 | 0.208 |
| Lateralitätsquotient | 76.5±47.0 | 85.2±28.9 | 0.363 |

Erklärung der Skalenniveaus in Tabelle 5

Zur weiteren Sicherung wurde für die Variablen Schreibzeit und feinmotorische Tätigkeiten dennoch zusätzlich in Korrelationsanalysen geprüft, ob diese von unseren Ergebnisvariablen in der Manumotorik, NES und ZVT abhängen.

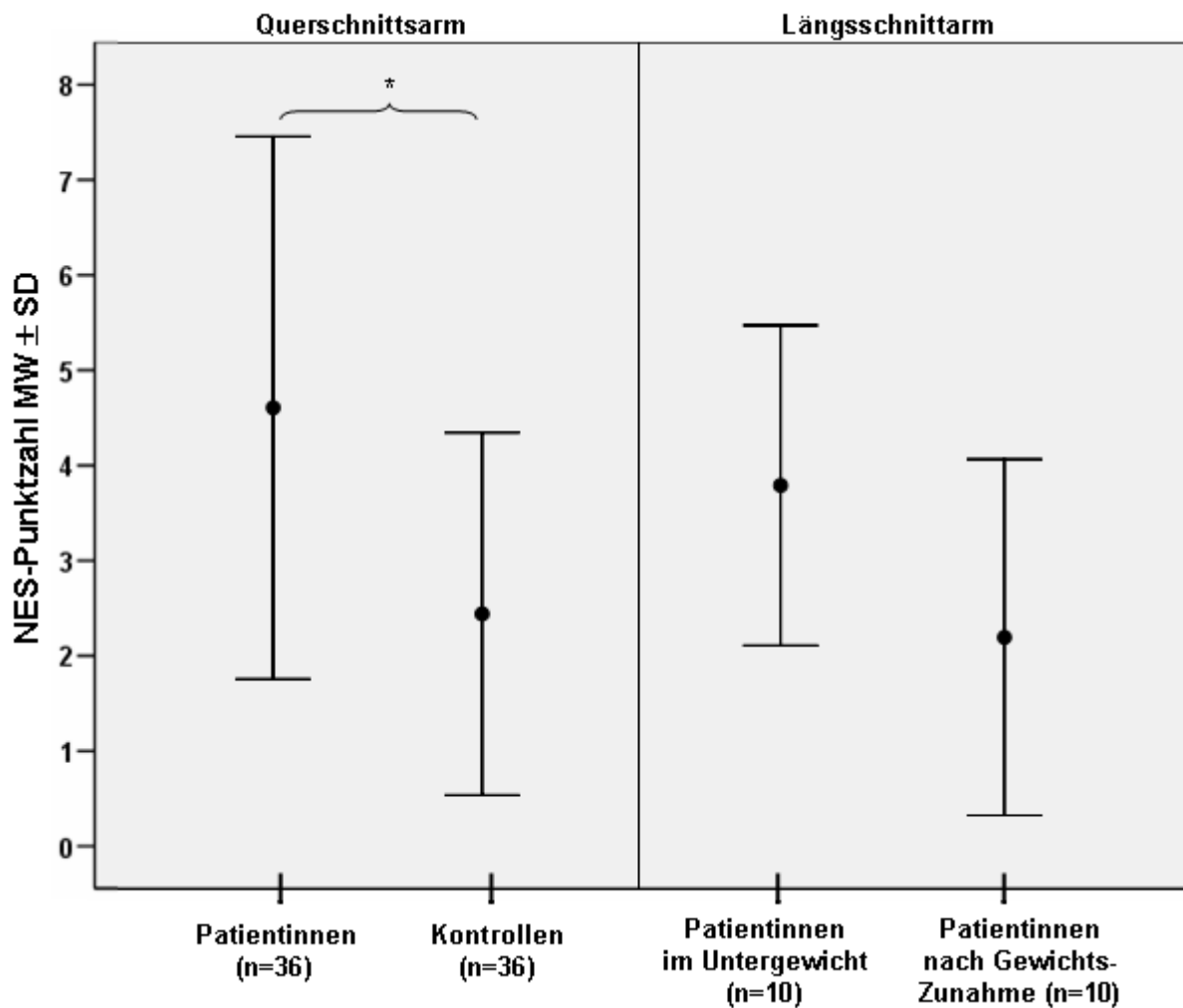
In der bivariaten Korrelationsanalyse konnten wir keine statistisch signifikanten Zusammenhänge erkennen zwischen:

- a) Schreibzeit und NES-Punktwert ($p=0.12$)
- b) Schreibzeit und ZVT ($p=0.16$)
- c) Schreibzeit und mittlere Segmentlänge ($p=0.28$), stroke frequenz ($p=0.16$) und % mit NIV=1 ($p=0.96$)
- d) Häufigkeit feinmotorisch verrichteter Tätigkeiten und NES-Punktwert ($p=0.07$)
- e) Häufigkeit feinmotorisch verrichteter Tätigkeiten und ZVT ($p=0.07$)
- f) Häufigkeit feinmotorisch verrichteter Tätigkeiten und mittlerer Segmentlänge ($p=0.67$), stroke frequenz ($p=0.037$), und % mit NIV=1 ($p=0.98$).

3.3 Neurological Evaluation Scale (NES)

Verglichen in der NES-Gesamtfehlerpunktzahl zeigen Anorexiepatientinnen in der Querschnittsanalyse (MW 4.6 ± 2.9) hochsignifikant mehr Neurological Soft Signs als gesunde Kontrollprobandinnen (MW 2.4 ± 1.9) (Abbildung 4).

Abbildung 4: NES-Gesamtfehlerpunktzahl

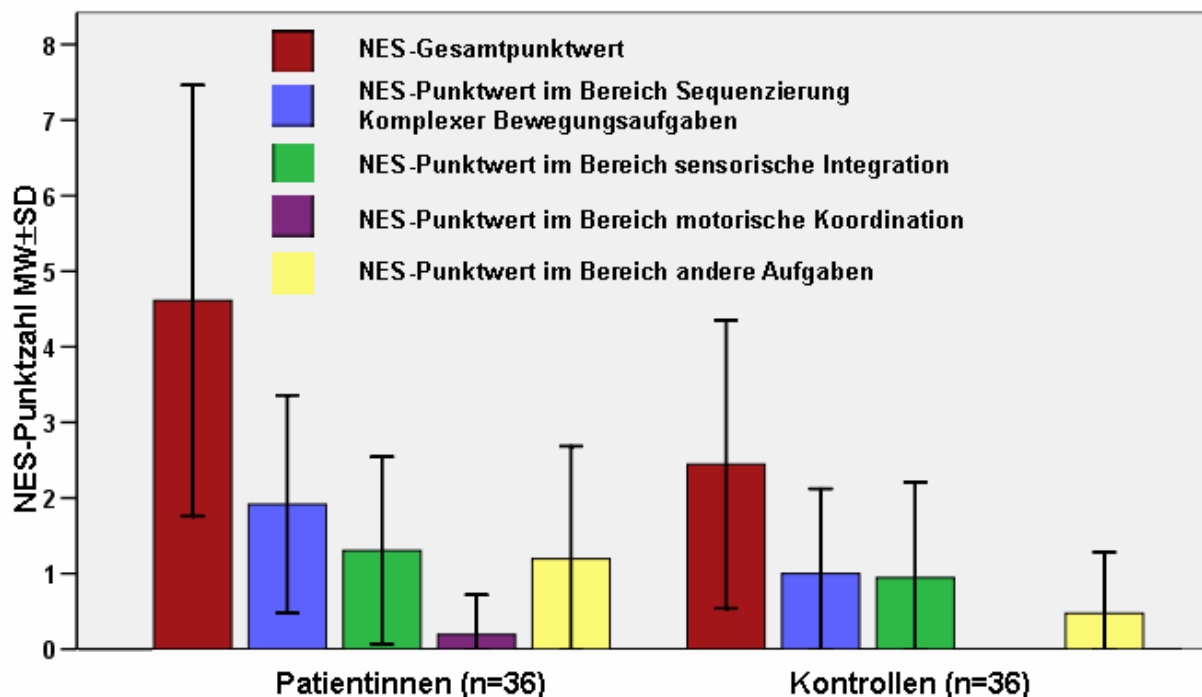


Eine explorative Datenanalyse der NES-Gesamtfehlerpunktzahl stellte im Histogramm eine eingipfelige Verteilung bei einer Schiefe von 1.4 dar. Bei Überprüfung auf Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test signifikant (<0.001). Somit haben wir für den Gruppenvergleich den Wilcoxon-Test als nicht parametrisches Verfahren für zwei abhängige Stichproben angewendet. In der Differenzberechnung der 36 Wertepaare (NES-Punktzahl Probandin–NES-Punktzahl Patientin) zeigte sich ein Überwiegen der negativen Ränge ($n=27$) bei einer asymptotischen Signifikanz (2-seitig) von 0.001.

In der Längsschnittanalyse der 10 Patientinnen zeigte sich ein statistischer Trend einer Abnahme der NES-Gesamtfehlerpunktzahl nach Gewichtszunahme (im Untergewicht MW 3.8 ± 1.7 ; nach Gewichtszunahme MW 2.2 ± 1.9) (Abbildung 4). Aufgrund einer eingipfeligen Verteilung im Histogramm, einer Schiefe von 0.6 und einem nicht signifikanten Kolmogorov-Smirnov-Test (0.07) haben wir als parametrisches Verfahren den t-Test für zwei abhängige Stichproben verwendet, welcher keinen signifikanten Unterschied vor und nach Gewichtszunahme zeigen konnte: $T=2.14$, $df=9$, $p=0.061$.

Bei Betrachtung der einzelnen Funktionsbereiche haben wir im Querschnitt den deutlichsten Gruppenunterschied im Bereich der Sequenzierung von komplexen Bewegungsabfolgen beobachtet (Differenz MW NES-Fehlerpunktzahl zwischen Patientinnen und Probandinnen = 0.8, Signifikanz 0.006), während in den Bereichen sensorische Integration und motorische Koordination sich kleinere Gruppenunterschiede aufzeigten (Differenz MW sensorische Integration = 0.4, Signifikanz 0.23; motorische Koordination = 0.2, Signifikanz 0.038). Allerdings erzielten alle Probandinnen im Bereich der motorischen Koordination 0 Fehlerpunkte in der NES, während 5 Patientinnen in diesem Funktionsbereich geringe Auffälligkeiten aufzeigten (Abbildung 5).

Abbildung 5: Mittelwerte der NES-Punktzahl in den einzelnen Funktionsbereichen



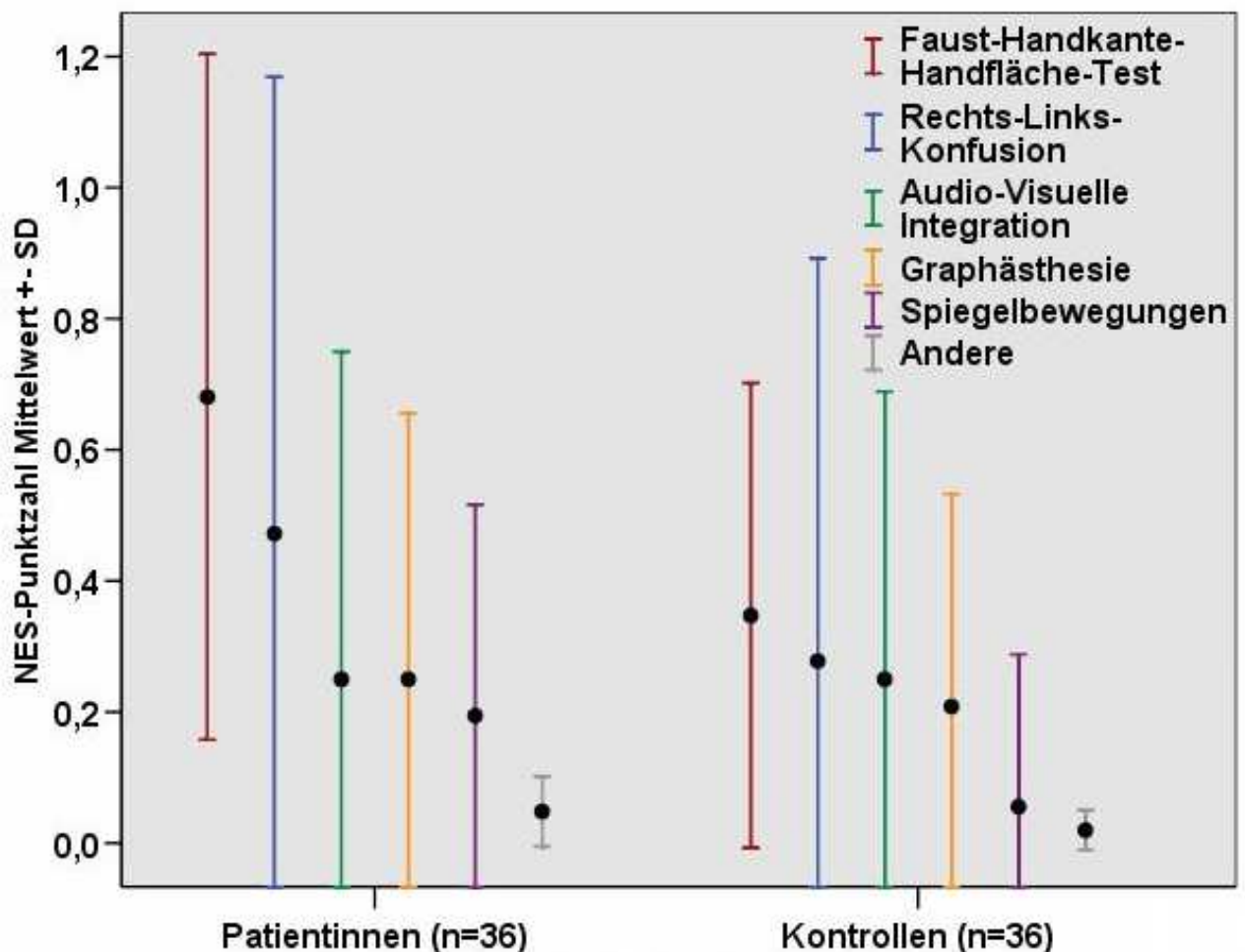
Im Längsschnitt verbesserten sich die Patientinnen vor allem im Bereich der Sequenzierung von komplexen Bewegungsabfolgen (im Untergewicht MW 1.7 ± 1.2 ; nach Gewichtszunahme MW 0.7 ± 0.8 , Signifikanz 0.058).

Im Bereich motorische Koordination zeigte sich keine Veränderung der Fehlerpunktzahl, in der sensorischen Integration eine geringfügige Verschlechterung (im Untergewicht MW 0.8 ± 0.9 ; nach Gewichtszunahme MW 1.0 ± 1.4 , Signifikanz 0.589).

Insgesamt zeigten 4 Kontrollprobandinnen, jedoch keine Patientin, keinerlei Beeinträchtigungen in allen NES-Unteraufgaben (0 Fehlerpunkte).

13 Patientinnen fielen in mindestens einer NES-Aufgabe durch eine deutliche Beeinträchtigung auf, während wir dies bei nur 4 Kontrollprobandinnen feststellen konnten.

Abbildung 6: Fehlerpunktzahl der häufigsten beeinträchtigten NES-Aufgaben



Zum Zeitpunkt des Untergewichtes beobachteten wir in der Patientinnengruppe bei 6 der 26 Aufgaben bei keiner Patientin Auffälligkeiten (Romberg, Tremor im Romberg-Versuch, Glabella-Reflex, Greifreflex, Schnauzreflex und Saugreflex).

Die am häufigsten zu Fehlerpunkten resultierende Aufgabe war der Faust-Handkante-Handfläche-Test (*Abbildung 6*).

In dieser Aufgabe sahen wir von insgesamt 36 Patientinnen 25 mit geringen und 5 mit deutlichen Beeinträchtigungen bei der Bewegungsausführung, während hier in der Kontrollgruppe lediglich 10 von 36 Studienteilnehmerinnen geringe Beeinträchtigungen aufzeigten.

In der Kontrollgruppe wurden 14 von 26 Aufgaben von allen Probandinnen fehlerfrei ausgeführt. In der Longitudinalstudie führte zum Zeitpunkt des Untergewichtes der Faust-Handkante-Handfläche Test ebenfalls mit durchschnittlich 0.6 von 2 Fehlerpunkten am häufigsten zu Auffälligkeiten. Dies verbesserte sich nach Gewichtsrehabilitation auf 0.3 von 2 Fehlerpunkten.

3.4 Zahlenverbindungstest (ZVT)

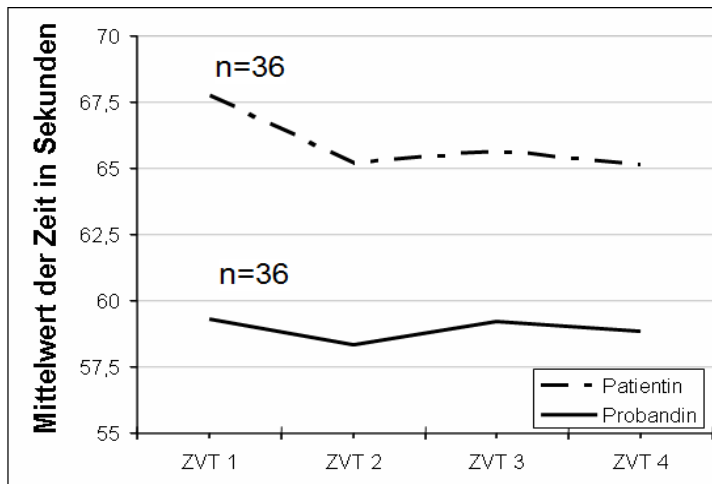
Für den Gruppenvergleich im Zahlenverbindungstest wurde eine Patientin als „Ausreißerin“ (Wert größer als 3 Standardabweichungen) ausgeschlossen.

Somit standen in der Querschnittsanalyse 35 gematchte Paare zur Verfügung. Bei einer eingipfeligen Werteverteilung im Histogramm und einer Schiefe von 0.3 wurde der t-Test für gepaarte Stichproben angewendet.

Anorexiepatientinnen benötigten für die 4 Matrizen durchschnittlich $65.9s \pm 11.2s$, Kontrollprobandinnen $58.8s \pm 8.4s$ (T 3.1, df 34, Signifikanz 0.003) (*Abbildung 7*).

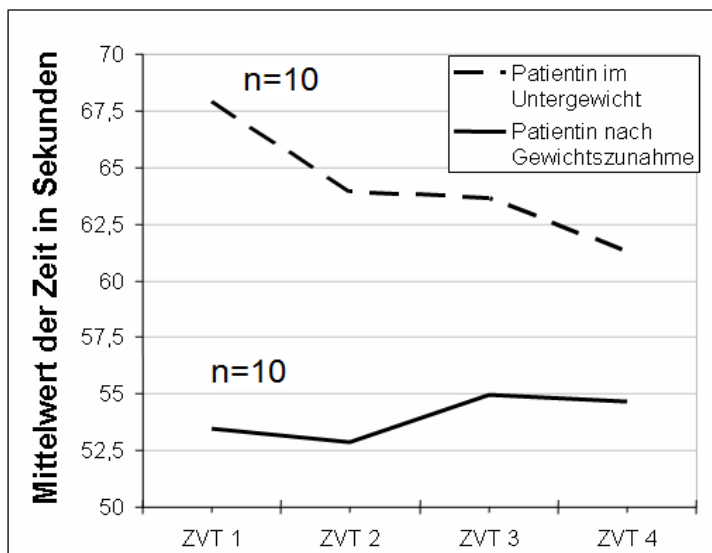
Im Längsschnitt verbesserten sich die Patientinnen von durchschnittlich $64.2s \pm 9.6s$ im Untergewicht auf $54.0s \pm 11.7s$ nach Gewichtszunahme; der gepaarte t-Test war bei einem p-Wert < 0.001 hochsignifikant (*Abbildung 8*).

Abbildung 7: Querschnittsarm: Dauer in den Matrizen 1-4 des ZVT



Im Querschnittsarm verbesserten sich Patientinnen im Vergleich zwischen 1. und 4. Matrize des ZVT um durchschnittlich 2.6 Sekunden, während Kontrollprobandinnen die Matrizen nahezu gleich schnell bearbeiteten (Abbildung 7).

Abbildung 8: Längsschnittarm: Dauer in den Matrizen 1-4 des ZVT



In der Längsschnittanalyse verbesserten sich Patientinnen zum Zeitpunkt des Untergewichtes von Matrize 1 bis Matrize 4 um 6.7 Sekunden. Nach Gewichtsrehabilitation konnten wir im Vergleich zwischen Matrize 1 und 4 eine minimal verlangsamte Bearbeitungszeit von 1.2 Sekunden feststellen (Abbildung 8).

3.5 Manumotorik

Eine rotierte Faktorenanalyse reduzierte die 44 Manumotorikvariablen auf 10 Komponenten. Für die Auswahl der Variablen haben wir die Variablen der 3 Hauptkomponenten (erklärte Gesamtvarianz 58.0%) auf ihre Ladungen analysiert und darauf basierend folgende 3 Manumotorikvariablen für die statistische Analyse ausgewählt:

Stroke Frequenz

Ladung auf Faktor 1: -0.889 (Parameter für Geschwindigkeit)

Frequenz der einzelnen Bewegungsabschnitte (sog. Strokes). In der Aufgabe „Kreise zeichnen“ entspricht 1 Stroke genau einem Halbkreis.

Mittlere Segmentlänge **Ladung auf Faktor 2: 0.882 (Parameter für Länge)**
 Länge eines Bewegungsabschnittes (Stroke). Im Beispiel
 „Kreise zeichnen“ entspricht dies der Länge eines Halbkreises.

% der Segmente mit NIV=1 **Ladung auf Faktor 3: -0.964 (Parameter für Automation)**
 Prozentsatz jener Bewegungsabschnitte (Stroke), die genau eine Geschwindigkeitsinversion haben. % mit NIV= 1 beträgt idealerweise 100%.

Das Signifikanzniveau wurde entsprechend der Bonferroni-Korrektur (0.05/3) bei 0.017 festgelegt.

3.5.1 Versuch 1: schnelle Kreise zeichnen mit der dominanten Hand für 30 Sekunden

a) explorative Datenanalyse

Auf der Grundlage einer explorativen Datenanalyse (*Tabelle 8*) haben wir für die Auswertung der Variablen mittlere Segmentlänge und Stroke Frequenz den t-Test für gepaarte Stichproben angewendet. Für die Variable % der Segmente mit NIV=1 verwendeten wir den Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben.

Tabelle 8: Explorative Datenanalyse der Manumotorikvariablen

| Manumotorikvariable | Verteilung | Schiefe | p-Wert Kolmogorov-Smirnov-Test |
|--------------------------|----------------------------|---------|--------------------------------|
| Stroke Frequenz | eingipfelig normalverteilt | -0.377 | 0.2 |
| Mittlere Segmentlänge | eingipfelig normalverteilt | 0.556 | 0.2 |
| % der Segmente mit NIV=1 | eingipfelig rechtsschief | -3.839 | <0.001 |

b) Querschnittsstudie: Vergleich Patientinnen und Kontrollen

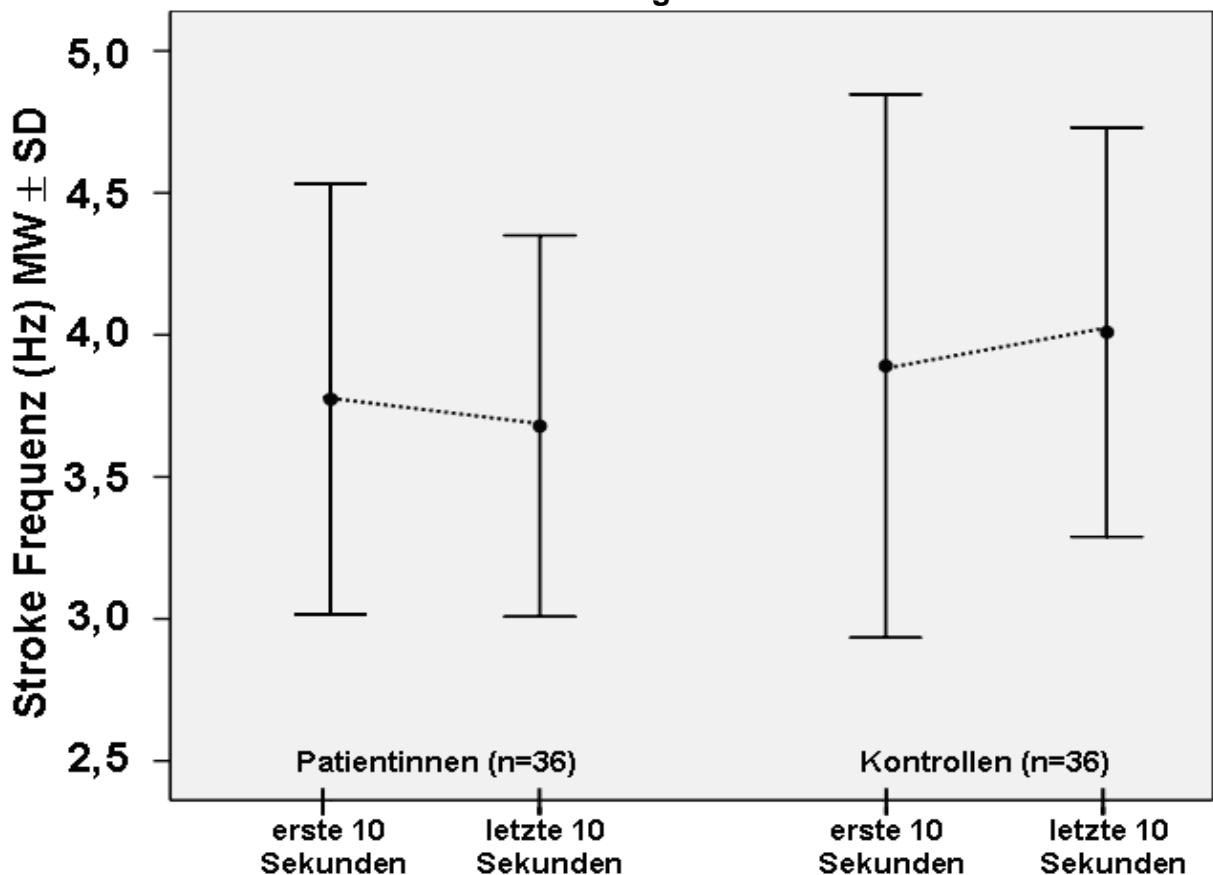
In der Querschnittsstudie unterschieden sich Patientinnen von Probandinnen nicht signifikant in mittlerer Segmentlänge ($T=-0.490$, $df=35$, $p=0.627$), Stroke Frequenz ($T=-1.548$, $df=35$, $p=0.131$) und % der Segmente mit NIV=1 (9 negative Ränge, 17 positive Ränge, 10 Bindungen, $p=0.041$).

Bei spezifischer Analyse der 30 Sekunden dauernden Aufgabe 1 zeigte sich allerdings ein Trend für abnehmende Geschwindigkeiten in der Patientinnengruppe und zunehmende Geschwindigkeiten in der Kontrollgruppe:

Patientinnen erreichten innerhalb der ersten 10 Sekunden 3.77 ± 0.76 Herz, während der letzten 10 Sekunden der Aufgabe 3.68 ± 0.67 Herz. Dagegen schafften Kontrollpersonen zuerst durchschnittlich 3.89 ± 0.96 , innerhalb der letzten 10 Sekunden der Aufgabe 4.01 ± 0.72 Herz (Abbildung 9). Patientinnen wurden demnach um 0.09 Herz langsamer, Kontroll-Probantinnen um 0.12 Herz schneller.

Die Einzelanalyse der letzten 10 Sekunden der Manumotorikaufgabe 1 blieb dennoch unter Beachtung der Bonferroni-Korrektur zwischen Patientinnen 3.68 ± 0.67 und Probantinnen 4.01 ± 0.72 Strokes pro Sekunde nicht signifikant ($p=0.027$).

Abbildung 9: Stroke Frequenz im Versuch schnelle Kreise zeichnen mit der dominanten Hand für 30 Sekunden: Vergleich erste vs. letzte 10 Sekunden



c) Längsschnittstudie: Patientinnen vor und nach Gewichtszunahme

In der Längsschnittstudie sahen wir im Vergleich zwischen Patientinnen zum Zeitpunkt des Untergewichtes und nach Gewichtszunahme in den Parametern Stroke Frequenz (von 4.00 ± 0.42 auf 3.86 ± 1.03 , $p=0.689$), mittlere Segmentlänge (von 11.46 ± 1.46 auf 10.93 ± 0.95 , $p=0.301$) und % der Segmente mit NIV=1 (von 95.56 ± 11.03 auf 92.87 ± 18.54 , $p=0.733$) keine signifikanten Unterschiede.

3.5.2 Versuch 2: schnelle Kreise zeichnen mit der dominanten Hand bei gleichzeitiger Betätigung eines Zählgerätes für 10 Sekunden

a) explorative Datenanalyse

Auf der Grundlage einer erneuten explorativen Datenanalyse haben wir für die Parameter mittlere Segmentlänge und Stroke Frequenz den t-Test für gepaarte Stichproben, für die Variable % der Segmente mit NIV=1 den Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben benutzt.

b) Querschnittsstudie: Vergleich Patientinnen und Kontrollen

Wir stellten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen in den Parametern mittlere Segmentlänge ($p=0.439$) und % mit NIV=1 ($p=0.264$) fest. Patientinnen zeigten allerdings im Automationsgrad % mit NIV=1 den Trend einer höhere Spannweite (64.38% bis 100%) als Kontrollen (85.90% bis 100%)

(Abbildung 10a).

Im Geschwindigkeitsparameter Stroke Frequenz zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen (MW 3.68 ± 0.68) und Kontrollpersonen (MW 4.12 ± 0.67), $p=0.005$ (Abbildung 10b).

Abbildung 10a:
Verteilung von % mit NIV=1

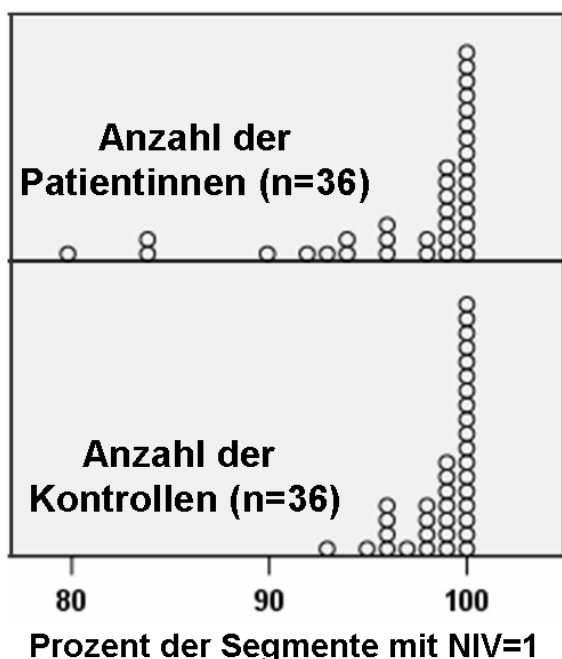
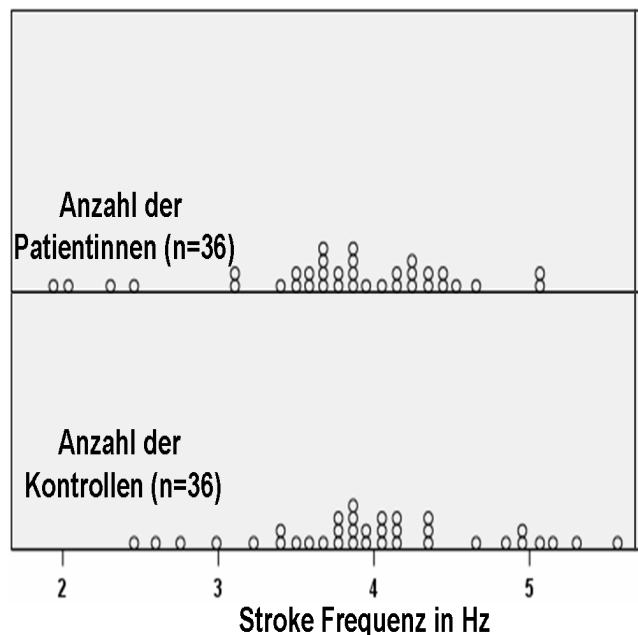


Abbildung 10b:
Verteilung von Stroke Frequenz



c) Längsschnittstudie: Patientinnen vor und nach Gewichtszunahme

In der Längsschnittstudie sahen wir im Vergleich zwischen Patientinnen zum Zeitpunkt des Untergewichtes und nach Gewichtszunahme in den Parametern Stroke Frequenz (von 3.88 ± 0.38 auf 3.91 ± 0.60 , $p=0.845$), mittlere Segmentlänge (von 10.98 ± 1.22 auf 10.51 ± 1.24 , $p=0.488$) und % der Segmente mit NIV=1 (von 93.27 ± 9.02 auf 94.37 ± 11.25 , $p=0.441$) keine signifikanten Unterschiede.

3.5.3 Versuche 3-17

In den weiteren Manumotorikversuchen (*Tabelle 3*) zeigten die Ergebnisse im Hinblick auf den Geschwindigkeitsparameter Stroke Frequenz und den Automationsgrad % mit NIV=1 schwächere Gruppenunterschiede. Statistische Trends bildeten sich zwar in ähnlicher Weise wie in den Versuchen 1 und 2 ab:

So war die Stroke Frequenz bei Patientinnen im Gruppenvergleich zu ihren Kontrollen geringer im:

Versuch 5/Unterschrift schreiben (MW 4.07 ± 0.86 vs. MW 4.50 ± 0.67 , $p=0.029$),

Versuch 7/kleine „aaa“ schreiben (MW 1.95 ± 0.51 vs. MW 2.19 ± 0.54 , $p=.087$) und

Versuch 9/große „aaa“ schreiben (MW 1.53 ± 0.43 vs. MW 1.73 ± 0.52 , $p=0.091$).

Dennoch blieben die genannten Gruppenunterschiede bei Einhaltung der Bonferroni-Korrektur nicht signifikant.

Lediglich im Versuch 4 (Satz „Ball rollt ins Tor“ schreiben) stellten wir eine signifikant verringerte Stroke Frequenz von Patientinnen (MW 3.33 ± 0.56) im Vergleich zu Probandinnen (MW 3.77 ± 0.58) fest ($p=0.002$).

Die beschriebenen Versuche beinhalteten allerdings im Unterschied zu Versuch 1 und 2 nicht die explizite Geschwindigkeitsinstruktion, die Aufgaben so schnell wie möglich zu bearbeiten.

Ebenso fanden wir weder signifikante Gruppenunterschiede noch einen statistischen Trend bei der Analyse des Automationsgrades % der Segmente mit NIV=1 in den Versuchen 3 ($p=0.986$), 4 ($p=0.730$), 5 ($p=0.523$), 6 ($p=0.973$) und 7 ($p=0.962$).

In den Tremoraufgaben 13 und 15 (Stift für 5 Sekunden 5mm über dem Tablett halten) stellten wir fest, dass Patientinnen einen signifikant geringeren Weg über dem Tablett

zurücklegten. Mit der dominanten Hand (Aufgabe 13) bewegten Patientinnen innerhalb der 5 Sekunden den Stift für durchschnittlich 23.67 ± 6.54 mm, Kontrollprobandinnen dagegen durchschnittlich 28.25 ± 6.63 mm ($p=0.009$). Mit der nichtdominanten Hand (Aufgabe 15) bewegten Patientinnen den Stift für durchschnittlich 27.57 ± 7.17 mm, Probandinnen dagegen durchschnittlich 38.22 ± 9.07 mm ($p<0.001$).

3.6 Korrelations- und Regressionsanalysen

Entsprechend unserer Nebenhypothesen haben wir überprüft, ob ein statistischer Zusammenhang in Korrelations- und Regressionsanalysen zwischen NES, ZVT und Manumotorikvariablen mit den Parametern Body Mass Index, Erkrankungsdauer und EDI-/ SCL-90-Werten innerhalb der Gruppe der Patientinnen ($n=36$) besteht.

3.6.1 Einfluss von Body Mass Index auf NES, ZVT und Manumotorik

Um den Einfluss des Body Mass Index auf NES- und Manumotorikvariablen zu überprüfen, wurden BMI-SDS-Werte verwendet. Für die Berechnung BMI-SDS vs. mittlere Segmentlänge, BMI-SDS vs. Stroke Frequenz sowie BMI-SDS vs. ZVT haben wir die Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson verwendet, da die Variablen intervallskaliert und normalverteilt sind. Für den Zusammenhang BMI-SDS vs. NES und BMI-SDS vs. %NIV=1 haben wir die Rangkorrelation nach Spearman-Rho angewendet, da die NES-Punktzahl und %NIV=1 keine Normalverteilungen aufweisen.

Für die NES haben wir eine mittlere negative Korrelation (Korrelationskoeffizient -0.434 , $p=0.008$) zwischen BMI-SDS und NES-Gesamtpunktzahl berechnet (*Abbildung 11a*).

Für den ZVT berechneten wir ebenfalls eine mittlere negative Korrelation (Korrelationskoeffizient -0.454 , $p=0.005$) zwischen BMI-SDS und mittlerer ZVT-Dauer.

Im Manumotorikversuch 1 (30 Sekunden schnelle Kreise zeichnen mit der dominanten Hand) zeigte sich zwischen BMI-SDS und Stroke Frequenz (*Abbildung 11b*) eine gering positive (Koeffizient nach Pearson 0.350 , $p=0.036$), zwischen BMI-SDS und %NIV=1 eine gering positive (Koeffizient nach Spearman-Rho 0.218 , $p=0.202$) und zwischen BMI-SDS und mittlerer Segmentlänge nahezu keine (Koeffizient nach Pearson -0.053 , $p=0.759$) Korrelation.

Abbildung 11a: NES in Abhängigkeit von BMI-SDS bei Patientinnen (n=36)

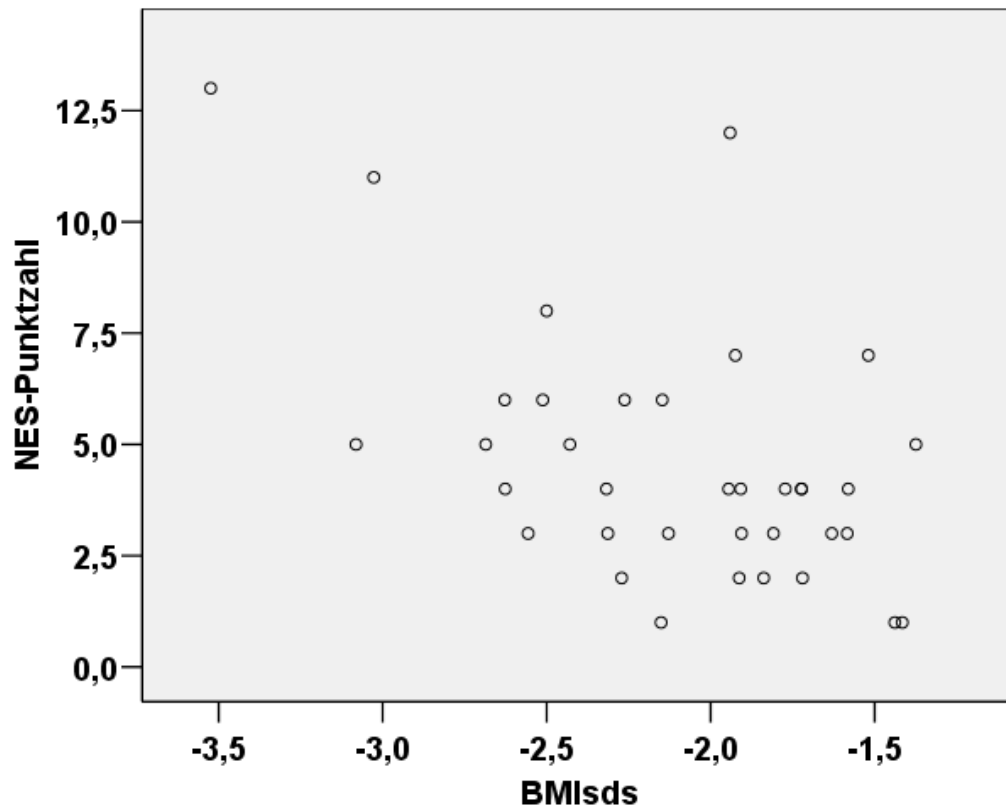
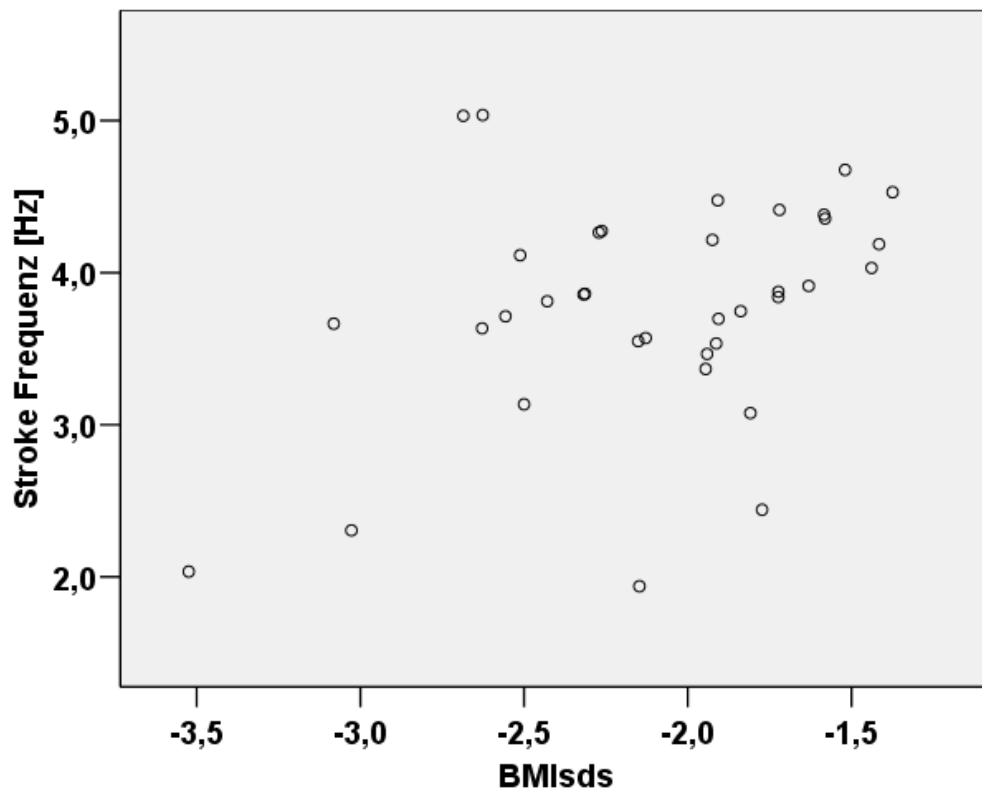


Abbildung 11b: Stroke Frequenz in Abhängigkeit von BMI-SDS im Manumotorikversuch 1 bei Patientinnen (n=36)



Im Manumotorikversuch 2 (10 Sekunden schnelle Kreise zeichnen mit der dominanten Hand bei Distraction) zeigte sich zwischen BMI-SDS und Stroke Frequenz ebenfalls eine gering positive Korrelation (Koeffizient nach Pearson 0.271, $p=0.110$). Wir fanden nahezu keinen Zusammenhang zwischen BMI-SDS und %NIV=1 (Koeffizient nach Spearman-Rho 0.137, $p=0.426$) und zwischen BMI-SDS und mittlerer Segmentlänge (Koeffizient nach Pearson -0.117, $p=0.496$).

Um potenzielle Störvariablen zu detektieren, haben wir in einer partiellen Korrelationsanalyse überprüft, ob die Parameter Alter, Erkrankungsdauer, Behandlungsort sowie Medikamenteneinnahme einen Kausalzusammenhang zwischen BMI-SDS und NES vortäuschen. Das Alter stellte sich dabei als die stärkste Einflussvariable heraus. In einer partiellen Korrelationsanalyse mit allen vier genannten Kontrollvariablen reduzierte sich der p-Wert bei Korrelation von BMI-SDS vs. NES von $p=0.008$ auf $p=0.005$), veränderte damit also nicht den oben beschriebenen signifikanten Kausalzusammenhang im Sinne einer negativen Korrelation zwischen BMI-SDS Werten und der NES-Gesamtpunktzahl.

3.6.2 Einfluss von Erkrankungsdauer auf NES und Manumotorik

Im Hinblick auf Erkrankungsdauer konnten sowohl mit der NES (Koeffizient nach Spearman-Rho 0.004, $p=0.982$), als auch mit den drei Parametern mittlere Segmentlänge, Stroke Frequenz und % mit NIV=1 in den ersten beiden Manumotorikversuchen keine signifikanten Korrelationen gefunden werden (*Tabelle 9*).

Tabelle 9: Korrelationsanalyse Erkrankungsdauer und Manumotorikparameter

| Manumotorik-Versuch Nr. | Erkrankungsdauer vs. Stroke Frequenz | | Erkrankungsdauer vs. Mittlerer Segmentlänge | | Erkrankungsdauer vs. % mit NIV=1 | |
|-------------------------|--------------------------------------|--------|---|-------|----------------------------------|-------|
| | 01# | 02## | 01# | 02## | 01# | 02## |
| Korrelationskoeffizient | -0.196 | -0.281 | 0.099 | 0.193 | -0.032 | 0.071 |
| Signifikanzniveau | 0.252 | 0.096 | 0.564 | 0.261 | 0.851 | 0.679 |

Versuch 1: schnelle Kreise der dominanten Hand für 30 Sekunden

Versuch 2: schnelle Kreise der dominanten Hand für 10 Sekunden bei Distraction

3.6.3 Einfluss von Persönlichkeitsmerkmalen auf NES, ZVT Manumotorik

Mit einer schrittweisen multiplen linearen Regressionsanalyse haben wir überprüft, welche Skalenniveaus der EDI und SCL-90-R Fragebögen Einfluss auf NES, ZVT und Manumotorikwerte haben. Dabei stellte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der NES-Gesamtpunktzahl und der Skala Perfektionismus im EDI dar (Regressionskoeffizient -0.153 , $p=0.029$), alle anderen Skalenniveaus wurden ausgeschlossen (*Abbildung 12a*). Ebenso konnten wir einen signifikanten Regressionskoeffizienten zwischen der Perfektionismusskala im EDI und der mittleren ZVT-Dauer feststellen (Koeffizient -0.580 , $p= 0.049$) (*Abbildung 12b*).

Patientinnen mit höheren Perfektionismuswerten zeigten demnach geringere Fehlerpunkte in der NES sowie schnellere Geschwindigkeiten im Zahlenverbindungstest.

Abbildung 12a: Skala Perfektionismus im EDI in Abhängigkeit von der NES-Gesamtpunktzahl bei Patientinnen (n=36)

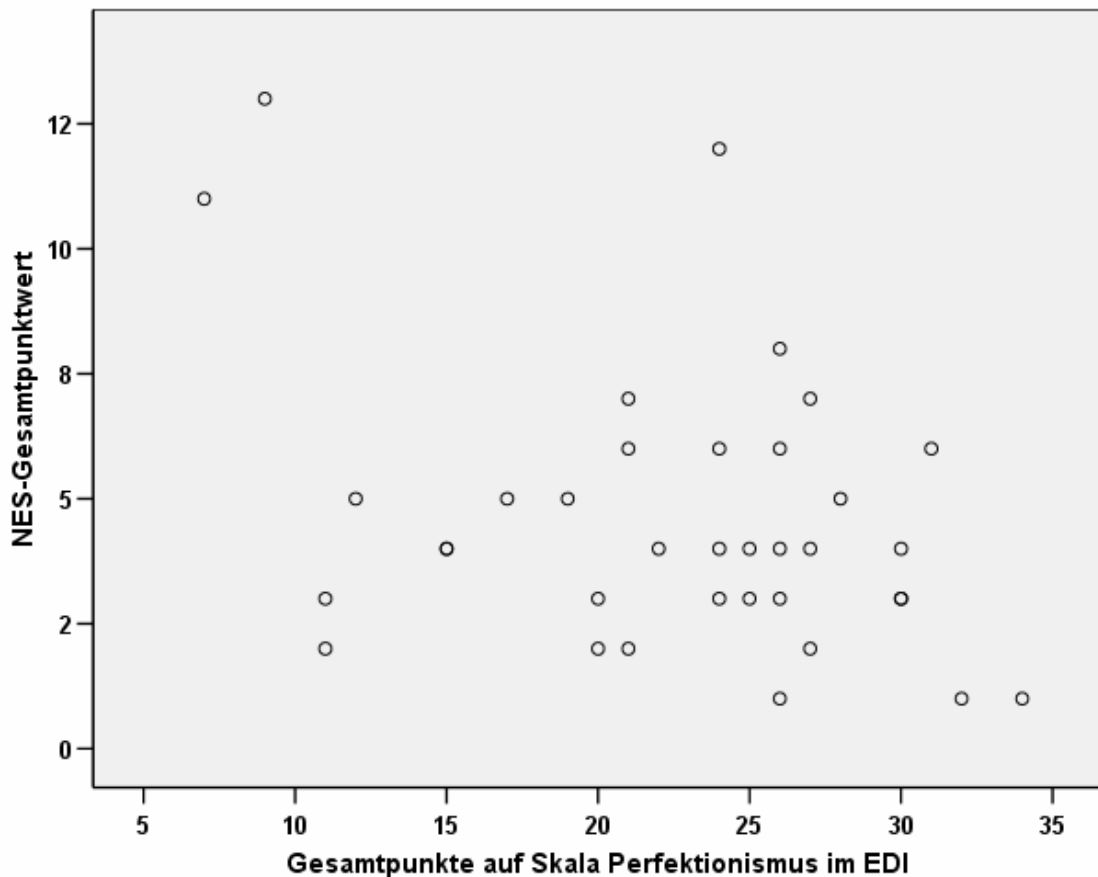
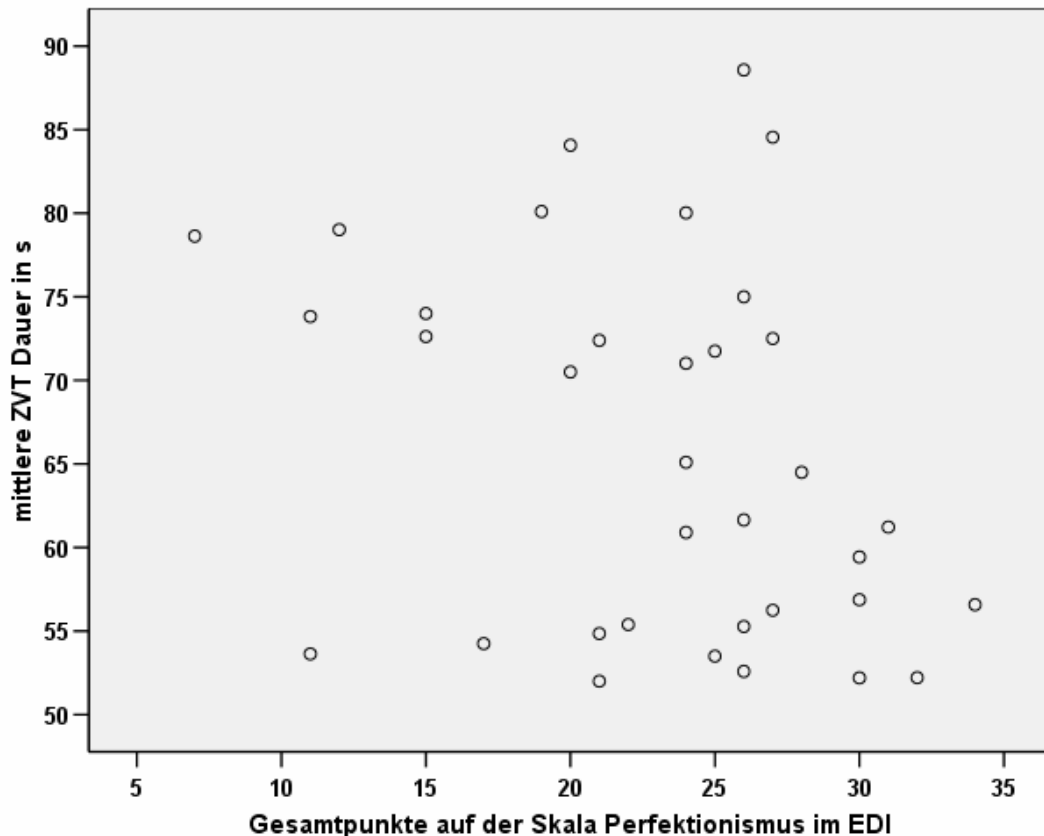


Abbildung 12b: Skala Perfektionismus im EDI in Abhängigkeit von der mittleren ZVT-Dauer bei Patientinnen (n=35)



Im Manumotorikversuch 1 (schnelle Kreise zeichnen mit der dominanten Hand für 30 Sekunden) fanden wir für die Parameter mittlere Segmentlänge, Stroke Frequenz und % mit NIV=1 keine signifikanten Zusammenhänge mit einer EDI- bzw. SCL-90-R Skala.

Im Manumotorikversuch 2 (schnelle Kreise zeichnen mit der dominanten Hand bei Distraction) stellte sich in der schrittweisen multiplen linearen Regressionsanalyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen der SCL-90-R Skala „paranoides Denken“ und dem Geschwindigkeitsparameter Stroke Frequenz (Regressionskoeffizient = -0.025, $p=0.028$) dar. Patientinnen mit höheren Werten auf dieser Skala bearbeiteten demnach dieses Versuch langsamer.

Im Versuch 15 (Stift halten für 5 Sekunden mit der nicht dominanten Hand) fanden wir in der schrittweisen multiplen linearen Regressionsanalysen einen Zusammenhang zwischen der EDI-Skala „Drive for Thinness“ und dem zurückgelegten Weg über dem Tablett (Regressionskoeffizient = 0.260, $p=0.030$). Patientinnen mit höheren Werten auf dieser Skala legten demnach einen längeren Weg über dem Tablett zurück.

3.6.4 Korrelation von NES und Manumotorik

Zur Überprüfung, ob die Parameter Stroke Frequenz oder Prozentzahl der Segmente mit NIV=1 der Manumotorikversuche 1 und 2 mit der NES bzw. mit dem Teilbereich Sequenzierung komplexer Bewegungsabfolgen der NES in Zusammenhang stehen, haben wir für die gesamte Stichprobe von 76 Teilnehmerinnen Spearman-Rho Korrelationsanalysen berechnet. Sowohl für Versuch 1 als auch für Versuch 2 zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen NES-Fehlerpunktzahl und den genannten manumotorischen Parametern (*Tabelle 10*).

Tabelle 10: Korrelationsanalysen zwischen NES und Manumotorikparametern

| | | |
|---|--------|-------|
| NES-Gesamtpunktzahl und Stroke Frequenz Versuch 1 | -0.049 | 0.684 |
| NES-Gesamtpunktzahl und % mit NIV=1 Versuch 1 | -0.225 | 0.057 |
| NES-Gesamtpunktzahl und Stroke Frequenz Versuch 2 | -0.138 | 0.247 |
| NES-Gesamtpunktzahl und % mit NIV=1 Versuch 2 | -0.015 | 0.903 |
| NES Punktzahl komplexe Bewegungsabfolgen und Stroke Frequenz Versuch 1 | 0.076 | 0.526 |
| NES Punktzahl komplexe Bewegungsabfolgen und % mit NIV=1 Versuch 1 | -0.104 | 0.386 |
| NES Punktzahl komplexe Bewegungsabfolgen und Stroke Frequenz Versuch 2 | -0.027 | 0.824 |
| NES Punktzahl komplexe Bewegungsabfolgen und % mit NIV=1 Versuch 2 | 0.074 | 0.536 |

4) Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

NES und Manumotorik liefern bezüglich unserer Haupthypothese deutliche Hinweise für vermehrtes Auftreten von Neurological Soft Signs in der Patientinnengruppe. Signifikante Gruppenunterschiede zwischen Anorexiepatientinnen und Kontrollpersonen zeigen sich in unterschiedlichem Ausmaß bei beiden Methoden:

a) NES: Im Querschnitt zeigten Anorexiepatientinnen signifikant mehr Fehlerpunkte als Kontrollen, im Längsschnitt einen statistischen Trend für eine Verbesserung nach Gewichtszunahme.

Gemessen mit der NES zeigten Patientinnen im Untergewicht bei einem α -Wert von 0.1% hochsignifikant mehr Neurological Soft Signs als Probandinnen.

Dies spiegelte sich vordergründig im motorischen Bereich, insbesondere bei der Ausführung komplexer Bewegungsabfolgen wider. Dieser Bereich beinhaltet unter anderem den Faust-Handkante-Handfläche-Test, welcher sich bei Patientinnen am häufigsten beeinträchtigt zeigte. Die Auffälligkeiten bildeten sich bei den 10 Longitudinalpatientinnen um durchschnittlich 1.6 Fehlerpunkte zurück. Dies stellte sich als statistischer Trend dar.

b) Manumotorik: Patientinnen im Untergewicht bearbeiteten den komplexen, beidhändigen Versuch 2 (Kreise bei Distraction) sowie Versuch 4 („Ball rollt ins Tor“ schreiben) signifikant langsamer .

Zwar konnten die übrigen Versuche entgegen unserer Hypothese keine signifikanten Unterschiede im Quer- und Längsschnitt abbilden. Allerdings zeigte sich ein statistischer Trend für Gruppenunterschiede in jenen auf der Basis der Faktorenanalyse drei bedeutendsten kinematischen Parameter Stroke Frequenz, mittlere Segmentlänge und % der Segmente mit NIV=1.

Im komplexen, beidhändig auszuführenden Versuch 2 (schnelle Kreise für 10 Sekunden zeichnen bei Distraction der anderen Hand) zeigten Patientinnen unter expliziter Geschwindigkeitsinstruktion (so schnell wie möglich) mit einer α -

Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.5% deutlich signifikant langsamere Geschwindigkeiten als Kontrollen. Die den Automationsgrad repräsentierende Manumotorikvariable „% der Segmente mit NIV=1“, ein von uns vermuteter bedeutender Parameter für Neurological Soft Signs, zeigte dagegen keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede: Obwohl bei einem Idealwert von 100% im komplexen Versuch 2 alle Kontrollpersonen unserer Stichprobe mindestens über 85% erzielten, Patientinnen dagegen nur mindestens 64%, stellten sich Gruppenunterschiede bei diesem kinematischen Parameter unter Einhaltung der Bonferroni-Korrektur lediglich als statistischer Trend dar (Versuch 1 $p=0.04$, Versuch 2 $p=0.2$). Insgesamt zeigten sich Gruppenunterschiede zwischen Patientinnen und Kontroll-Probandinne n vordergründig bei komplexen Aufgabenstellungen. Bei den übrigen, möglicherweise eher alltäglichen Bewegungsausführungen, konnte lediglich ein Trend, jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede im Auftreten von Neurological Soft Signs beobachtet werden.

c) ZVT: Im Querschnitt zeigen Anorexiepatientinnen signifikant langsamere Geschwindigkeiten als Kontrollen, im Längsschnitt werden Patientinnen hochsignifikant schneller nach Gewichtszunahme

Eine Beeinträchtigung der psychomotorischen Geschwindigkeit wird in den Ergebnissen des ZVT deutlich: Gesunde bearbeiteten die 4 Matrizen um durchschnittlich 7.1 Sekunden schneller als Patientinnen zum Zeitpunkt des Untergewichtes. Ebenso zeigte sich eine hochsignifikante Verbesserung der 10 Längsschnittpatientinnen nach Gewichtszunahme um 10.2 Sekunden.

d) BMI: Anorexiepatientinnen mit sehr geringen BMI-Werten zeigten mehr Neurological Soft Signs, und zwar signifikant in Korrelation zur NES, als statistischer Trend in Korrelation zur Manumotorik.

Die Nebenhypothese, dass Patientinnen mit geringeren BMI-Werten mehr Neurological Soft Signs zeigen, konnte in der Korrelationsanalyse mit der NES bestätigt werden. Bezogen auf den alterskorrigierten BMI hatten Patientinnen mit geringeren BMI-Werten signifikant höhere Fehlerpunktwerte in der NES. Korrelationsanalysen mit

kinematischen Parametern zeigten lediglich einen statistischen Trend für langsamere Geschwindigkeiten bei Patientinnen mit sehr geringen BMI-Werten.

e) Erkrankungsdauer: Ein Kausalzusammenhang zwischen Erkrankungsdauer der Patientinnen und Ausmaß der Neurological Soft Signs haben wir nicht nachweisen können.

f) Persönlichkeit: Anorexiepatientinnen mit höherer Perfektionismusorientierung zeigten gemessen mit der NES weniger Neurological Soft Signs sowie geringere Beeinträchtigungen der psychomotorischen Geschwindigkeit.

Bezüglich Persönlichkeitsmerkmalen, gemessen mit den Fragebögen EDI und SCL-90-R, zeigten sich signifikant negative Korrelationen zwischen NES Punktzahl bzw. ZVT-Dauer und der Skala Perfektionismus. Patientinnen, die gemessen mit dem EDI höhere Werte für Perfektionismus erzielten, erreichten demnach weniger Fehlerpunkte in der NES sowie höhere Geschwindigkeiten im Zahlenverbindungstest.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

a) Warum liefern NES und Manumotorik signifikante Ergebnisse unterschiedlichen Ausmaßes?

Entsprechend unserer Haupthypothese liefern unsere Ergebnisse deutliche Hinweise für vermehrtes Auftreten von Neurological Soft Signs in der Patientinnengruppe. Dies scheint sich vor allem in den Ergebnissen der NES sowie im komplexen Versuch Nummer 2 der kinematischen Analyse widerzuspiegeln. In den übrigen Manumotorikversuchen zeigten sich kaum signifikante Unterschiede. Dies könnte darin begründet sein, dass diese Versuche weniger komplexere Bewegungssequenzen beinhalten. Diese Manumotorikaufgaben spiegeln zum Teil alltäglich automatisierte Schreibbewegungen wider und sind zudem einfacher als eine beidhändig komplexe Aufgabe mit Distraction wie der Versuch 2. Somit könnten sie weniger deutlich Neurological Soft Signs abbilden, wie wir sie mit der NES gemessen haben.

Diese Annahme wird durch die von uns durchgeführten Korrelationsanalysen zwischen NES und Manumotorik in der gesamten Stichprobe verstärkt: Dabei fanden wir keinen

Zusammenhang zwischen NES-Werten und den Manumotorikparametern Stroke Frequenz und % mit $NIV=1$, und zwar weder im Versuch 1, noch im komplexeren Versuch Nummer 2. Wir interpretieren das Ergebnis so, dass NES und Manumotorik nicht die gleichen Bewegungsmuster in vergleichbarer Sensitivität abbilden konnten. Selbst der komplexere Versuch 2 scheint in keiner Relation mit den NES-Aufgaben für komplexe Bewegungsabfolgen zu stehen. Bisher wurden NES und Manumotorik nicht gleichzeitig an einer gesunden Stichprobe gemessen und miteinander verglichen. Einerseits könnten unsere Ergebnisse im Einklang mit der Hypothese stehen, die Manumotorik sei objektiver und verfüge über deutlich höhere Validität als klinische Skalen⁸⁵. Demnach sollten vordergründig unsere Ergebnisse der Manumotorik für die Diskussion von Neurological Soft Signs bei Anorexiepatientinnen im Mittelpunkt stehen. Andererseits halten wir aufgrund sehr kleiner Korrelationskoeffizienten (*Tabelle 10*) zwischen NES und manumotorischen Parametern die alleinige Ursache einer ungenauen und nicht ausreichend objektiven Messung der NES für unwahrscheinlich. Möglicherweise ist die Manumotorik mit den von uns gewählten Aufgabenstellungen weniger sensitiv: Die in der NES gemessenen Aufgaben der komplexen Bewegungsausführung (Faust-Handkante-Handfläche-Test) konnten nicht mit der manumotorischen Messung erfasst werden. Daher halten wir die alleinige Präferenz der Manumotorik für problematisch. In zukünftigen Studien sollte ein Vergleich beider Methoden mit größeren Fallzahlen untersucht sowie eine Adaptation der Manumotorikversuchen im Sinne von komplexeren Aufgabenstellungen vorgenommen werden.

b) Warum zeigen Anorexiepatientinnen keine signifikante Beeinträchtigung der sensorischen Funktionen?

Sensorische Integration blieb in unserer Studie der einzige NES-Teilbereich, welcher keinen signifikanten Gruppenunterschied zwischen Patientinnen und Kontrollprobandinnen abbildete (*Abbildung 5*). Dies scheint zunächst überraschend, insbesondere vor dem Hintergrund der in zahlreichen anderen Studien gefundenen sensorischen Defizite bei Anorexiepatientinnen⁹⁵⁻⁹⁸. Allerdings untersuchten diese Studien die Tastwahrnehmung bei geschlossenen Augen von sehr komplexen Objekten. Die von uns eingesetzte NES umfasste dagegen mit den Bereichen Stereognosie (Ertasten von Alltagsgegenständen) und Graphästhesie (Erkennen von

auf dem Zeigefinger geschriebenen Zahlen) einfachere Aufgaben, die eine minimale Störung von sensorischen Funktionen möglicherweise nicht abbilden.

c) Sind Manumotorik-Ergebnisse abhängig von der Komplexität des Versuches?

Ergebnisse der Manumotorik zeigten innerhalb einfacher Versuche (Wellenlinien zeichnen) keinerlei Gruppenunterschiede. Unterschiede im Sinne einer verlangsamten Geschwindigkeit wurden erst in einem komplexen (beidhändigen) Versuch statistisch signifikant. Bedeutsam erscheint die Tatsache, dass Kontrollpersonen bei gleicher Geschwindigkeitsinstruktion zwischen dem einhändigen Versuch 1 (Kreise so schnell wie möglich) und dem anschließend beidhändigen Versuch 2 (Kreise so schnell wie möglich bei Distraction) trotz Komplexitätszunahme von Aufgabe 1 zu 2 geringfügig schneller wurden (Zunahme von 4.01 auf 4.12 Hz). Patientinnen hingegen bearbeiteten den komplexeren Versuch 2 langsamer als Versuch 1 (Abnahme von 3.78 auf 3.68 Hz). Wir können nur vermuten, dass sich die Kontrollpersonen durch den geringfügigen Übungseffekt im Versuch 2 im Vergleich zu Versuch 1 verbessern konnten. Die verlangsamte Bearbeitungszeit von Versuch 2 bei Patientinnen könnte im Einklang zur NES stehen, da komplexe Bewegungsabfolgen auch in dieser Untersuchung Beeinträchtigungen aufgezeigt haben.

Wir sehen in der spezifischen Zeitanalyse des Versuches 1 ebenso den Trend einer Ermüdung bei Patientinnen. Die Bearbeitungsgeschwindigkeit nimmt bei Patientinnen innerhalb der letzten 10 Sekunden ab. Kontrollen erzielten dagegen innerhalb der letzten 10 Sekunden des Versuches sogar noch eine Geschwindigkeitszunahme (*Abbildung 9*). Sowohl die Verlangsamung im Versuch 1 selbst als auch die langsamere Bearbeitung des Versuches 2 könnten (da dieser unmittelbar an Versuch 1 anschloss) demnach als Abbild von Ermüdungserscheinungen in der Patientinnengruppe interpretiert werden.

d) Stehen ZVT-Ergebnisse in Relation zu Persönlichkeitsmerkmalen?

In den meisten Studien über die psychomotorische Geschwindigkeit bei Anorexiepatientinnen zeigte sich eine eingeschränkte kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit^{16, 34, 44-47}. Nur in einigen wenigen Studien wurde keine signifikant beeinträchtigte psychomotorische Geschwindigkeit bei Anorexiepatientinnen beobachtet^{111, 112}. Diesbezüglich interpretieren wir unsere Ergebnisse als im Einklang befindlich mit der Mehrzahl der vorangegangenen Studien.

Ebenso unterstützt der Zusammenhang zwischen BMI und ZVT-Werten eine bereits beschriebene Korrelation ³⁵.

Die deutliche und hochsignifikante Verbesserung im ZVT der Längsschnittpatientinnen spricht für eine Verbesserung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit nach Gewichtszunahme. Dagegen zeigten sich in vorangegangenen Studien zum Teil persistierende Defizite nach Gewichtsrehabilitation ^{46, 47}. Im Einklang hingegen sehen wir unsere Ergebnisse mit den Befunden einer weiteren Studie ¹⁶, welche ebenfalls eine deutliche Verbesserung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit nach Gewichtszunahme feststellen konnte.

Einen Trend für Ermüdung bei Patientinnen während des Zahlenverbindungstestes, wie er sich in der langsamer werdenden Geschwindigkeit im Manumotorikversuch 1 abbildet, scheint nicht vorhanden gewesen zu sein:

Im Verlauf von Matrize 1 bis 4 sehen wir keine Anzeichen für Verschlechterung. Die Ergebnisse der Matrizen 2,3 und 4 sprechen eher für eine Verbesserung nach einer langsameren Bearbeitungszeit der ersten Matrize (*Abbildung 7*).

Das überraschende Ergebnis unserer Longitudinalstudie, dass Patientinnen zum Zeitpunkt des Untergewichtes sich von Matrize 1 bis 4 deutlich verbessern, nach Gewichtszunahme aber von Matrize 1-4 sogar minimal verlangsamten, kann nur spekulativ von uns bewertet werden: Patientinnen erhielten in der Skala Perfektionismus im EDI nach Gewichtszunahme im Vergleich zum Zeitpunkt des Untergewichtes weniger Punkte. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0.112$). Auf der Skala Zwanghaftigkeit im SCL-90-R zeigten Patientinnen nach Gewichtszunahme signifikant geringere Punktwerte ($p=0.005$).

Psychotherapeutische Maßnahmen führten möglicherweise zu einer Abnahme perfektionismusorientierten und zwanghaften Verhaltens. Eine erhöhte Motivations- und Anstrengungsbereitschaft zum Untersuchungszeitpunkt 1 (im Untergewicht) im Vergleich zum Untersuchungszeitpunkt 2 (nach Gewichtszunahme) halten wir demnach für ein mögliches Erklärungsmodell.

e) Gibt es bei Patientinnen nach Gewichtszunahme einen Trend für unterschiedliche Ergebnisse in NES und Manumotorik?

Die beschriebene Rückbildung von Neurological Soft Signs gemessen mit der NES nach Gewichtszunahme können wir aufgrund des beschriebenen statistischen Trends

nur vermuten, aufgrund der geringen Fallzahl von 10 Patientinnen jedoch nicht statistisch absichern.

Im komplexen Manumotorikversuch 2 beobachteten wir keine signifikant verbesserten Manumotorikwerte nach Gewichtszunahme. Folgende Manumotorikergebnisse des Versuches 1 hingegen scheinen überraschenderweise den Trend einer minimalen Verschlechterung der 10 Längsschnittpatientinnen nach Gewichtszunahme abzubilden: Allerdings blieb die Abnahme der Strokefrequenz um durchschnittlich 0.14Hz als auch der % der Segmente mit NIV=1 um 2.7% bei einem p-Wert von 0.7 deutlich innerhalb der tolerablen Varianz und weit von der Signifikanzgrenze entfernt. Möglicherweise bilden die gewählten manumotorischen Aufgaben alltägliche, damit sehr automatisierte, Bewegungsabfolgen ab.

Eine Interpretation bleibt insbesondere aufgrund von sehr hohen p-Werten (0.7) sowie unterschiedlicher Ergebnisse von Versuch 1 und 2 spekulativ. Aufgrund der kleinen Fallzahl der Longitudinalstudie und den nicht signifikanten Ergebnissen müssen wir dies am ehesten im Sinne eines Zufallsbefundes deuten.

4.3 Neurological Soft Signs bei Anorexiepatientinnen in Assoziation zu bildmorphologischen Studien

Inwieweit Neurological Soft Signs bei Anorexiepatientinnen auf der Grundlage struktureller Hirnveränderungen basieren, können wir lediglich vermuten, da wir gleichzeitige Bildgebungsuntersuchungen nicht durchgeführt haben.

Dennoch scheint eine Assoziation zu Veränderungen in motorischen Arealen denkbar. Wir stellten bei keiner Patientin Auffälligkeiten bei der Ausführung des Romberg Versuches bzw. der Tremoraufgabe fest und wir beobachteten bei fast keiner Patientin Beeinträchtigungen im Gangbild sowie im Armhalteversuch. Demnach halten wir eine Beteiligung kleinhirnbedingter Koordinationsstörungen bzw. eine Beeinträchtigung der Basalganglien oder Hinterstrangbahnen für unwahrscheinlich. Dies sehen wir im Einklang mit bildmorphologischen Studien, die strukturelle Veränderungen im Cortex beschreiben ^{14, 15, 18, 21, 35, 39, 113}.

Ebenso spricht das Fehlen frühkindlicher Reflexe (Greif-, Schnauz- und Saugreflex) in Assoziation zu Bildgebungsstudien dafür, dass Anorexiepatientinnen keine schweren

Hirnschädigungen aufweisen. Die meisten strukturellen Beeinträchtigungen konzentrieren sich auf Ventrikelerweiterungen sowie Minderung der grauen Substanz^{15-19, 114}.

Die deutlichsten Unterschiede zwischen Patientinnen und Kontrollen haben wir im Bereich der Ausführung komplexer Bewegungsabfolgen beobachtet (*Abbildung 5*).

a) Beeinträchtigungen von komplexen Bewegungssequenzen in Assoziation zu motorischen Hirnarealen?

Die Minderdurchblutung von Hirnarealen bei Anorexiepatientinnen scheint sich vielfach auf Temporal-^{27, 28} und Parietallappen^{28, 29} zu konzentrieren.

Allerdings wurden Hypoperfusionszustände ebenso für den prä-, supplementär- und prä-supplementärmotorische Areale enthaltenden Frontallappen in bisher zwei Untersuchungen beschrieben^{29, 31}.

Zwischen Patientinnen und Kontrollen zeichnete sich am deutlichsten ein Unterschied in der Ausführung komplexer Bewegungsabfolgen ab (z.B. Faust-Handkante-Handfläche-Test). Dies könnte im Einklang mit bildmorphologischen Studien stehen, die Veränderungen motorischer Areale bei Anorexiepatientinnen aufzeigen^{30, 31}.

Wir halten es für nicht ausgeschlossen, dass die fehlerhafte Ausführung komplexer Bewegungssequenzen bei Anorexiepatientinnen eine Assoziation zur SMA haben könnte, da diese funktionell eine entscheidende Rolle bei der Verknüpfung einzelner Anteile von Bewegungssequenzen spielt⁵³. Hypoperfusionszustände spezifisch der SMA sind bislang nicht detailliert untersucht worden, wenngleich der SMA enthaltende Frontallappen bei Anorexiepatientinnen Durchblutungsstörungen zeigt^{29, 31}. Dies sollte unserer Meinung nach Gegenstand zukünftiger bildmorphologischer Studien werden.

Dagegen sind Hypoperfusionszustände im Cingulum im Untergewicht beschrieben³¹. Möglicherweise ist die Verbindung zwischen SMA und kaudalem cingulären motorischen Areal¹¹⁵ oder aber auch die Verbindung zwischen anterioren Cingulum und den Basalganglien Nucleus caudatus, ventrales Striatum und Putamen¹¹⁶ Ursache motorischer Beeinträchtigungen während komplexer Bewegungsausführungen.

b) Beeinträchtigungen von komplexen Bewegungssequenzen in Assoziation zu Aufmerksamkeitsdefiziten?

Ebenso sei die Interpretationsmöglichkeit dargestellt, dass unsere NES-Ergebnisse anstelle von ausschließlich motorischen, ebenso Dysfunktionen in der Aufmerksamkeit darstellen könnten. Aufmerksamkeits- sowie selektive Wahrnehmungsfunktionen werden unter anderem dem Corpus cingulum zugeschrieben ⁵². Eine Minderdurchblutung dieser cingulären Zonen ist bei der Anorexia nervosa bereits beschrieben worden ³¹ und könnte demnach bei beeinträchtigter Wahrnehmung und Aufmerksamkeit Einfluss auf die NES haben.

Nach dem derzeitigen Forschungsstand versteht man den Gyrus cinguli jedoch als multifunktional. Isolierte Läsionen in dieser Hirnregion sind selten und somit wenig erforscht ¹¹⁶. Schlussfolgerungen bezüglich Beeinträchtigungen in der NES-Ausführung in Verbindung mit cingulären Hirnläsionen, wie sie bei der Anorexia nervosa auftreten, können letztlich nur spekulierend diskutiert werden.

Weiterhin ist bisher nicht untersucht worden, welche motorischen Areale bei den einzelnen NES- und Manumotorikaufgaben involviert sind.

Auch die Beteiligung weiterer Hirnregionen als Ursache für die motorischen und selektiven Beeinträchtigungen bei der Anorexia nervosa ist denkbar: Beispielsweise übernimmt die Hippocampusregion ebenso Aufmerksamkeitsfunktionen. Eine Volumenreduktion in hippocampalen Strukturen ^{32, 33} ist bei der Anorexia nervosa beschrieben worden. Dies könnte auf der Grundlage von gestörter Aufmerksamkeit ebenso eine mögliche Ursache für die beschriebenen Beeinträchtigungen innerhalb komplexer Bewegungsabfolgen darstellen.

Sowohl die Vielzahl hirmorphologischer Alterationen bei Anorexiepatientinnen als auch die Tatsache, dass insbesondere die NES nicht ausschließlich motorische Prozesse abbildet, macht eine eindeutige Zuordnung zu allein motorischen Hirnarealen unmöglich. Eine Beteiligung motorischer Anteile halten wir anhand unserer Ergebnisse dennoch für wahrscheinlich, da Patientinnen bei motorischen Bewegungsabfolgen die meisten Beeinträchtigungen zeigten.

Inwieweit strukturelle Hirnveränderungen ursächlich für Neurological Soft Signs sind, sollte unserer Meinung nach in zukünftigen Untersuchungen geprüft und mit Korrelationsanalysen berechnet werden.

4.4 Neurological Soft Signs bei Anorexiepatientinnen im Vergleich mit Studien anderer PatientInnengruppen

Neurological Soft Signs sind unseres Kenntnisstandes nach bisher nicht standardisiert bei Anorexiepatientinnen untersucht worden. Wir können daher die beschriebenen Ergebnisse nicht mit anderen Studienkollektiven der Anorexia nervosa vergleichen.

Dennoch halten wir es für notwendig, unsere Ergebnisse in Bezug zu PatientInnengruppen anderer psychiatrischer Erkrankungen zu diskutieren.

Bereits publizierte Ergebnisse bei PatientInnen mit Schizophrenie, Depression und Zwangserkrankung beruhen allerdings auf unterschiedlichen Studiendesigns und –settings.

Daher erscheint ein direkter Vergleich mit unserer Studie schwierig und erlaubt im Hinblick auf Schlussfolgerungen lediglich Vermutungen:

a) Zeigen Patientinnen mit Anorexia nervosa weniger Neurological Soft Signs als SchizophreniepatientInnen?

Verglichen mit Untersuchungen an SchizophreniepatientInnen^{65, 81, 82} scheint unsere Untersuchung bei Anorexiepatientinnen deutlich weniger Neurological Soft Signs in der NES und kinematischen Analyse abzubilden.

In der NES erzielten Schizophreniepatientinnen durchschnittlich 19.2 ± 6.4

Fehlerpunkte⁵⁸, was deutlich über dem Durchschnittswert der Anorexiepatientinnen unserer Studie (4.6 ± 2.9) liegt. Allerdings unterschied sich auch die Fehlerpunktzahl der Kontrollen in der genannten Studie⁵⁸ (6.8 ± 3.0) von unserem Ergebnis der Gesunden (2.4 ± 1.9). Dies könnte darin begründet sein, dass beide Untersuchungen für die PatientInnengruppe eine dem Bildungsstand entsprechende Kontrollgruppe rekrutierten. Aufgrund des hohen Anteils von Gymnasiastinnen der Anorexiepatientinnen wies unsere Kontrollgruppe möglicherweise einen höheren Durchschnitts-IQ auf als die Kontrollgruppe der SchizophreniepatientInnen. Ob der IQ, ähnlich wie in der Manumotorik⁷³, eine Einflussvariable der NES darstellt, ist bisher nicht untersucht worden. Wir halten diesen Zusammenhang jedoch anhand signifikanter negativer Korrelationen in unserem Studienkollektiv zwischen Verbal-IQ und NES-Punktzahl ($p=0.008$ Spearman-Rho Korrelation) für durchaus möglich. Nicht zuletzt kann ebenso ein Rater-Bias für die Differenz vermutet werden.

Insgesamt erscheint die deutlich höhere NES-Punktzahl-Differenz zwischen Schizophrenieerkrankten und Kontrollen im Vergleich zur Differenz zwischen Anorexiepatientinnen und Kontrollen trotzdem eher dafür zu sprechen, dass Patientinnen mit Anorexia nervosa gemessen mit der NES deutlich weniger Neurological Soft Signs als SchizophreniepatientInnen aufzeigen.

Dies ist mit dem Konzept vereinbar, bei der Schizophrenie handele es sich um eine neuronale Netzwerkstörung mit Beteiligung einer Vielzahl von Hirnstrukturen. Vielfältige Veränderungen wie Volumenminderung der grauen Substanz, Dysfunktion des limbischen Systems sowie Veränderungen im Frontallappen, Thalamus, Basalganglien und Kleinhirn sprechen für ein ausgeprägteres Bild neuropathologischer Befunde im Vergleich zur Anorexia nervosa. Schwerere Störungen in der Bewegungsausführung bei der Schizophrenieerkrankung im Vergleich zur Anorexia nervosa sind daher auch zu erwarten.

Bei der Betrachtung der Manumotorik erscheint uns der Vergleich von Geschwindigkeits- und Automationsparametern im Versuch 1 erwähnenswert. Dieser wurde bei gleicher Instruktion (so schnell und fließend wie möglich 30 Sekunden Kreise zeichnen mit der dominanten Hand) bei Patientinnen mit Schizophrenieerkrankung^{81, 82}, Depression⁶⁸ und Zwangserkrankung⁶⁷ durchgeführt.

Im Gegensatz zu SchizophreniepatientInnen^{81, 82} zeigt unsere Studie keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Patientinnen und Kontrollen im Automationsgrad der Bewegungen. Ebenso scheinen Geschwindigkeitsanalysen im Versuch 1 sowohl für den Parameter Spitzengeschwindigkeiten (Schizophrenieerkrankte $103.2 \pm 38.7 \text{ mm/s}$ ⁸¹, Anorexiepatientinnen unserer Untersuchung $122.7 \pm 31.7 \text{ mm/s}$) als auch für die Stroke Frequenz (Schizophrenieerkrankte $2.3 \pm 1.2 \text{ Hz}$ ⁸², Anorexiepatientinnen unserer Untersuchung $3.8 \pm 0.7 \text{ Hz}$) den Hinweis dafür zu liefern, dass Patientinnen mit Anorexia nervosa in Geschwindigkeitsparametern deutlich bessere Werte erzielen als Schizophrenieerkrankte.

b) Können Anorexiepatientinnen Beeinträchtigungen der Geschwindigkeit aufgrund zwanghafter Persönlichkeitsmerkmale kompensieren?

PatientInnen mit Zwangserkrankungen erzielten in einer Studie von Mavrogiorgou verglichen mit Kontrollpersonen signifikant geringere Geschwindigkeiten beim

Schreiben des Satzes „Der Ball rollt ins Tor“, jedoch signifikant höhere Geschwindigkeiten im Versuch 1 (Kreise zeichnen)⁶⁷. Diese Befunde korrelierten mit Werten der Yale-Brown obsessive-compulsive scale (Y-BOCS)⁶⁷. Dies zeigt, dass PatientInnen mit Zwangserkrankung offenbar dazu neigen, die Versuche mit Geschwindigkeitsinstruktion („so schnell wie möglich“) schneller als KontrollprobandInnen auszuführen, bei den Versuchen ohne Geschwindigkeitsinstruktion (einen Satz schreiben) jedoch langsamer sind.

Korrelationsanalysen unserer PatientInnengruppe zwischen den Skalen Zwanghaftigkeit bzw. Perfektionismus (Tabelle 6a) und den von uns gemessenen kinematischen Parametern zeigten keine signifikanten Zusammenhänge. Dies könnte dafür sprechen, dass Zwanghaftigkeit bzw. Perfektionismus bei Anorexia nervosa kein Einflussparameter für die Manumotorik ist.

Andererseits steht dies entgegengesetzt der Studie von Mavrogiorgou über den Einfluss von Zwangserkrankungen auf die Manumotorik⁶⁷. In Bezug zu Persönlichkeitsmerkmalen erscheint es verwunderlich, warum unsere Patientinnen im Versuch 1 (Kreise so schnell wie möglich zeichnen) den Trend einer verlangsamten Geschwindigkeit aufzeigen, obwohl sie signifikant mehr zwanghafte und perfektionismusorientierte Persönlichkeitsmerkmale als unsere Kontrollgruppe aufzeigen.

Unserer Vermutung nach halten wir eine Überlagerung von zwei Einflussfaktoren auf die Geschwindigkeit insbesondere im Versuch 1 (Kreise so schnell wie möglich zeichnen) für denkbar: Möglicherweise kompensierten unsere Patientinnen eine „Anorexia nervosa bedingt“ geringere Geschwindigkeit mit erhöhter Anstrengungsbereitschaft aufgrund perfektionistischer bzw. zwanghafter Persönlichkeitsmerkmale. Diese Interpretation einer Überlagerung von Perfektionismus sowie Defizite in der Bewegungsausführung aufgrund der Anorexia nervosa bzw. des Untergewichtes sehen wir ebenso im Einklang mit den Ergebnissen des Versuches 4 (Satz schreiben): Diesen bearbeiteten unsere Patientinnen deutlich signifikant langsamer als Kontrollen; möglicherweise aufgrund der Addierung der Einflussfaktoren zwanghafter Persönlichkeitsmerkmale sowie Schwierigkeiten in der Bewegungsausführung.

Trotz möglicher Kompensation durch Anstrengungsbereitschaft führten unsere Patientinnen den Versuch 1 nicht schneller oder gleich schnell wie unsere Kontrollpersonen, sondern geringfügig langsamer aus. Demnach halten wir den Einfluss

von Persönlichkeitsmerkmalen für geringer als jenen der Anorexia nervosa bzw. des Untergewichtes.

Dennoch halten wir einen standardisierten Fragebogen zur Erfassung von Motivations- und Anstrengungsbereitschaft bei der Ausführung der Manumotorikversuche für essentiell in Folgeuntersuchungen.

c) Führen Anorexiepatientinnen mit depressiver Symptomatik manumotorische Aufgaben langsamer aus?

Patientinnen mit Anorexia nervosa zeigen häufig Komorbiditäten im Sinne einer Dysthymie oder Depression. Ausgehend von Mergls Studie über den Einfluss der Depression auf die Manumotorik⁶⁸ vermuteten wir einen Einfluss depressiver Anteile in unserer Patientinnengruppe, welche deutlich erhöhte SCL-90-R Werte auf der Skala Depressivität zeigte.

In Mergls Studie zeigen depressive Patientinnen leicht geringere Geschwindigkeiten im Versuch 1 und 2⁶⁸. Allerdings blieb der Gruppenunterschied nicht in Geschwindigkeitsparametern, sondern lediglich in Variabilitätsparametern signifikant.

In unserer Stichprobe haben wir zwischen Depressivität und manumotorischen Parametern keinen Einfluss finden können. Somit ist der Effekt möglicherweise nicht vorhanden bzw. eher gering. Wir betrachten diese fehlend signifikante Korrelation zumindest als im Einklang befindlich mit Mergls Untersuchung in Betracht der Symptomausprägung: Hier lieferte die Korrelationsanalyse zwischen dem Schweregrad einer affektiven Störung (gemessen mit der Hamilton Depression Scale) und manumotorischen Parametern ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse⁶⁸.

Im Vergleich der einhändig auszuführenden Aufgabe 1 und beidhändig auszuführenden Aufgabe 2 könnte man zunächst aufgrund bimanueller Interferenzen eine langsamere Ausführung von beidhändigen Aufgaben vermuten. Dies konnte zumindest in einer Untersuchung bei Kindern in den Altersklassen von 4 bis 11 Jahren mit einer signifikant geringeren Geschwindigkeit in der Ausführung von beidhändigen Aufgaben bestätigt und im Sinne einer bimanuellen Interferenz diskutiert werden¹¹⁷.

Bemerkenswert erscheint jedoch die Tatsache, dass in der oben genannten Depressionsstudie bei Erwachsenen sowohl Kontrollpersonen als auch PatientInnen in der komplexeren beidhändigen Aufgabe 2 schnellere Geschwindigkeiten erzielten als in der einhändigen Aufgabe 1⁶⁸. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Geschwindigkeitsverbesserung von Versuch 1 zu Versuch 2 unserer Kontrollgruppe.

Dies interpretieren wir als kurzfristigen Übungseffekt, welcher möglicherweise den geringeren Effekt einer bimanuellen Interferenz bei Erwachsenen überlagert.

Unsere Patientinnengruppe führte dagegen den Versuch 2 langsamer als Versuch 1 aus. Dieser Effekt einer Verlangsamung kann demnach als stärkere bimanuelle Interferenz im Vergleich zur Kontrollgruppe interpretiert werden. Er scheint nicht mit einer komorbiden Erkrankung erklärbar und könnte möglicherweise lediglich mit Schwierigkeiten in der Bewegungsausführung aufgrund des Untergewichtes (state related) bzw. spezifisch für die Anorexia nervosa (trait related) in Zusammenhang stehen.

Unter Berücksichtigung fehlender signifikanter Zusammenhänge affektiver und zwanghafter Komponenten mit der Manumotorik scheinen die Ergebnisse insgesamt eher dafür zu sprechen, dass Unterschiede in der kinematischen Analyse zwischen Patientinnen und Kontrollen vor allem auf dem BMI-Unterschied beruhen bzw. spezifisch Anorexia nervosa bedingt sind (trait-related). Persönlichkeitsanteile scheinen eine eher untergeordnete Rolle zu spielen.

4.5 Limitationen

Methodenkritik halten wir im Hinblick auf die Instrumente NES und WST für erwähnenswert. Für die Erhebung des verbalen Intelligenzquotienten musste ein Verfahren ausgewählt werden, welches eine unseren Einschlusskriterien entsprechende Altersgruppe zwischen 12 und 29,9 Jahren abdeckt. Da für den WST lediglich eine Validierung ab 16 Jahren vorliegt, können wir nicht ausschließen, dass der Wortschatz für die jüngeren Versuchsteilnehmerinnen ungenauer gemessen wurde.

Weiterhin betrachten wir die NES als ein Instrument mit eingeschränkter Aussagefähigkeit: Trotz vorhandener Standardisierung ist sie ein vom Untersucher einzuschätzendes Verfahren und damit im Vergleich zur Manumotorik subjektiven Kriterien vermehrt ausgesetzt. Insbesondere die Unmöglichkeit einer Untersucher-Verblindung zwischen Patientinnen und Kontrollen innerhalb dieses Studiensettings kann einen intraindividuellen Rating-Bias nicht ausschließen.

Im Hinblick auf das Studiendesign sehen wir ebenso eine Problematik innerhalb der zusammengestellten Stichprobe. Alter und Verbal-IQ wurden als wesentliche Einflussvariablen beim Matchen berücksichtigt. Weitere Variablen wie feinmotorische Tätigkeiten, grobmotorische Tätigkeiten und auch der Lateralitätsquotient konnten dagegen zwischen beiden Gruppen nicht vollkommen ausgeglichen werden. Zwar blieb der Unterschied zwischen Patientinnen und Kontrollen in diesen genannten Parametern nicht statistisch signifikant. Allerdings zeigte ein statistischer Trend in der Korrelationsanalyse zwischen dem Ausführen feinmotorischer Tätigkeiten und der NES-Punktzahl einen möglichen Einfluss auch innerhalb unseres Studienkollektives.

Schließlich ermöglicht die sehr geringe Anzahl von 10 Patientinnen im Längsschnitt lediglich eine begrenzte Aussagefähigkeit über Veränderungen bei NES; ZVT bzw. kinematischen Parametern nach Gewichtszunahme. Weiterhin wurde das Kriterium für Verlaufspatientinnen bei einer BMI-Zunahme von 10% festgesetzt. Somit waren nicht alle Patientinnen dieser Gruppe tatsächlich gewichtsrehabilitiert im Sinne einer Überschreitung der 10. BMI Perzentile. Eine zukünftige Begrenzung bzw. Auswahl jener „echt gewichtsrehabilitierten Patientinnen“ könnte möglicherweise den bisherigen statistischen Trend einer Verbesserung nach Gewichtszunahme im Sinne eines signifikanten Effektes bestätigen.

Ebenso erscheint auch die Aussagefähigkeit der Querschnittsstudie mit der Versuchsteilnehmerinnenzahl von 36 Patientinnen und 36 Kontrollprobandinnen begrenzt. Insbesondere geringe Beeinträchtigungen bzw. geringfügige Gruppenunterschiede im Hinblick auf Neurological Soft Signs könnten sich bei einer größeren Stichprobe besser abbilden.

Schließlich sehen wir auch die SSRI-Medikation von 3 Patientinnen für nicht unbedenklich. Obwohl diese Psychopharmakagruppe im Hinblick auf ihre spezifische Wirkung im Vergleich zu Neuroleptika und trizyklischen Antidepressiva den geringsten Einfluss auf Motorik erwarten lässt, können wir einen Effekt nicht vollkommen ausschließen. Insbesondere Geschwindigkeitsparameter scheinen durch SSRI in geringem Maße beeinträchtigt zu werden⁸³.

Allerdings zeigte eine von uns durchgeführte Berechnung ohne die 3 Patientinnen mit SSRI-Medikation vergleichbare Geschwindigkeitsparameter sowie eine ebenso signifikant langsamere Ausführung des Versuches 2 im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Zuletzt halten wir auf der Grundlage unserer Ergebnisse die fehlende Erfassung von Motivations- und Anstrengungsbereitschaft für die durchgeführten Untersuchungen für problematisch. Eine genaue Erfassung mittels eines spezifischen Fragebogens vor der Untersuchung halten wir in künftigen Studien bei Anorexiepatientinnen für wichtig.

4.6 Ausblick

Auf der Basis unserer NES-Ergebnisse liefert die vorliegende Pilotstudie Hinweise für das Vorkommen von Neurological Soft Signs bei Anorexiepatientinnen. Weitere Untersuchungen sollten prüfen, ob sich diese innerhalb größerer Stichproben, Longitudinalstudien sowie mithilfe komplexerer Aufgabenstellungen in der Manumotorik bestätigen lassen. Insbesondere die gleichzeitige Untersuchung morphologischer Hirnveränderungen und von Neurological Soft Signs scheint wichtig, um funktionelle Defizite in Verbindung zu strukturellen Veränderungen setzen zu können. Einen klinischen Nutzen für die Untersuchung von Neurological Soft Signs bei Anorexiepatientinnen sehen wir insbesondere in der Methode der Manumotorik. Sie sollte herangezogen werden, da sie eine relativ einfache Methode ist, jedoch die Erfassung hochgradig objektiv-genauer feinmotorische Defizite ermöglichen kann⁸⁵. Zusätzlich sollten Störungen des peripheren Nervensystems vermehrt diskutiert und berücksichtigt werden, welche zum Teil bereits in wenigen Studien beschrieben wurden^{89,90}. Dazu ist die Durchführung weiterer Untersuchungen unter zusätzlichem Einschluss neurophysiologischer Methoden sinnvoll.

Sollten sich Neurological Soft Signs bei Anorexiepatientinnen in zukünftigen Studien bestätigen, könnte die Manumotorik möglicherweise in der Zukunft klinisch eingesetzt werden.

Bei der Schizophrenieerkrankung wird derzeit der Einsatz der Manumotorik zur Abschätzung von Neurological Soft Signs in Abhängigkeit zur Psychopharmakabehandlung diskutiert. Ähnlich könnte mit dieser relativ einfachen Methode der Manumotorik das Ausmaß der Beeinträchtigung von bestimmten Hirnfunktionen bei Anorexiepatientinnen auf motorischer Ebene quantifiziert und im Verlauf bei Gewichtszunahme beobachtet werden. Sollten sich die Ergebnisse in Folgestudien bestätigen, könnten funktionelle Beeinträchtigungen möglicherweise ebenso in der Psychoedukation und kognitiven Therapie aufgegriffen, mit PatientInnen thematisiert und gegebenenfalls behandelt (Ergotherapie) werden.

5) Zusammenfassung

Einleitung:

Patientinnen mit Anorexia nervosa zeigen morphologische und funktionelle Hirnveränderungen. Vergrößerte Hirnventrikel, erhöhtes Liquorvolumen, verringerte graue und weiße Substanz sowie Hypometabolismus im Frontal-, Parietal- und Temporallappen wurden bereits mehrfach in MRT-Studien nachgewiesen. Einige Untersuchungen haben selbst nach Gewichtszunahme anhaltend signifikante Unterschiede zwischen Gewichtsrehabilitierten und Kontrollpersonen nachweisen können. Auch motorische Areale wie der Gyrus cinguli scheinen in Perfusionstudien Veränderungen zu zeigen. Zusätzlich bewiesen neuropsychologische Studien eine deutliche Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und der Psychomotorik.

Fragestellung:

Ausgehend von diesen morphologischen und funktionellen Hirnveränderungen halten wir diskrete neurologische Auffälligkeiten, so genannte Neurological Soft Signs (NSS), bei Patientinnen mit Anorexia nervosa für wahrscheinlich. Unseres Kenntnisstandes nach wurde dies mit standardisierten bzw. objektiven Verfahren bisher nicht untersucht. Auf dieser Grundlage entwickelten wir die Fragestellung, ob Anorexiepatientinnen mehr Neurological Soft Signs zeigen als normalgewichtige Probandinnen, und ob sich diese nach Gewichtszunahme zurückbilden.

Methodik:

Wir vergleichen eine nach Alter und Verbal-IQ gematchte Stichprobe von 36 Patientinnen (Alter 18.9 ± 3.7 , BMI 14.9 ± 1.5) mit akuter AN (BMI < 3 , Altersperzentile) mit 36 normalgewichtigen Kontrollen (Alter 19.1 ± 3.5 , BMI 21.1 ± 1.8). 10 der Patientinnen wurden nach Gewichtszunahme erneut untersucht. Diagnose (SIAB), Komorbiditäten und Psychopathologie (EDI, SCL-90) wurden für alle Teilnehmerinnen erhoben. Die Untersuchung der NSS erfolgte mit der Neurological Evaluation Scale (NES) und einer standardisierten Untersuchung von Schreib- und Zeichenbewegungen (Manumotorik) mittels eines digitalen Schreibtablets. Die psychomotorische Geschwindigkeit wurde mit dem Zahlenverbindungstest (ZVT) gemessen. Einflussvariablen wie Händigkeit und motorische Aktivitäten wurden verglichen. Auf der Grundlage einer Faktorenanalyse wurden nach Bonferroni-Korrektur drei kinematische Parameter mit dem t-Test bzw. mit dem Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben verglichen: Stroke Frequenz, mittlere Segmentlänge und % der Segmente mit NIV=1 (als Maß für Automation).

Ergebnisse

Patientinnen im Untergewicht zeigten in der NES signifikant mehr Fehlerpunkte (MW 4.6 ± 2.9) als gesunde Kontrollprobandinnen (MW 2.4 ± 1.9), $p=0.001$. Nach Gewichtszunahme verbesserten sich Patientinnen um durchschnittlich 2.1 Fehlerpunkte, jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0.061$). In der Manumotorik fanden wir im komplexen Versuch 2 (schnelle Kreise bei Distraction zeichnen) einen signifikanten Unterschied im Geschwindigkeitsparameter Stroke Frequenz zwischen Patientinnen (MW 3.68 ± 0.68) und Kontrollen (MW 4.12 ± 0.67), $p= 0.005$, sowie einen statistischen Trend für Beeinträchtigungen im Automationsgrad in der Patientinnengruppe.

Im Versuch 4 (Satz schreiben) zeigte sich ebenso eine signifikant langsamere Geschwindigkeit unter Patientinnen ($p=0.002$), jedoch beinhaltete diese Aufgabe keine explizite Geschwindigkeitsinstruktion.

Im Zahlenverbindungstest benötigten Patientinnen (MW $65.9s \pm 11.2s$) signifikant länger als Kontrollprobandinnen (MW $58.8s \pm 8.4s$), $p= 0.003$. Nach Gewichtszunahme zeigten Patientinnen eine hochsignifikante Verbesserung um 10.2 Sekunden ($p<0.001$). Weiterhin haben wir eine signifikant negative Korrelation zwischen BMI-SDS und NES-Punktzahl ($p=0.008$), einen signifikanten Regressionskoeffizienten zwischen Perfektionismus und NES-Punktzahl ($p=0.029$) sowie zwischen Perfektionismus und ZVT-Dauer ($p= 0.049$) berechnen können.

Diskussion:

Gemessen mit der NES zeigten anorektische Patientinnen hoch signifikant mehr Neurological Soft Signs als Kontrollen. In der manumotorischen Messung ergab sich bei expliziter Geschwindigkeitsinstruktion nur in der beidhändigen, damit komplexen Aufgabe beim Geschwindigkeitsparameter ein signifikanter und damit bedeutsamer Unterschied. Im ZVT bestätigte sich die in der Literatur beschriebene Beeinträchtigung der psychomotorischen Geschwindigkeit. Diese Ergebnisse zeigen eine Beeinträchtigung des motorischen Systems und der psychomotorischen Geschwindigkeit im Untergewicht und könnten Ausdruck der bekannten morphologischen und funktionellen Veränderungen sein. Möglicherweise ist der Zusammenhang zwischen BMI und Neurological Soft Signs Ausdruck für den Schweregrad einer Beeinträchtigung von Hirnfunktionen. Dies sollte in zukünftigen Studien in größeren Patientinnenkollektiven und gleichzeitiger Messung von hirmorphologischen Veränderungen untersucht werden.

6) Literaturverzeichnis

1. Rathner G. Weltweite Charta für Essstörungen. URL (accessed at 10/12/2007): http://www.bundesfachverbandessstoerungen.de/de/22/aktuelles_allgemein.html. Academy for Eating Disorders (AED) 2006.
2. Dilling H. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD - 10 Kapitel V (F). Klinisch - diagnostische Leitlinien. Herausgegeben von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2004;5.Auflage.
3. American, Psychiatric, Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-IV-TR (4th edition, Text Revision). Washington, DC 2000.
4. Herpertz-Dahlmann. Entwicklungspsychiatrie. Biologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen. Schattauer Verlag 2003;1.Auflage.
5. Fombonne E. Anorexia nervosa. No evidence of an increase. Br J Psychiatry 1995;166(4):462-71.
6. Steinhausen HC. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. Am J Psychiatry 2002;159(8):1284-93.
7. Patrick L. Eating disorders: a review of the literature with emphasis on medical complications and clinical nutrition. Altern Med Rev 2002;7(3):184-202.
8. Sharp CW, Freeman CP. The medical complications of anorexia nervosa. Br J Psychiatry 1993;162:452-62.
9. Martin F. [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 1958;58(9):816-30.
10. Enzmann DR, Lane B. Cranial computed tomography findings in anorexia nervosa. J Comput Assist Tomogr 1977;1(4):410-4.
11. Heinz ER, Martinez J, Haenggeli A. Reversibility of cerebral atrophy in anorexia nervosa and Cushing's syndrome. J Comput Assist Tomogr 1977;1(4):415-8.
12. Nussbaum M, Shenker IR, Marc J, Klein M. Cerebral atrophy in anorexia nervosa. J Pediatr 1980;96(5):867-9.
13. Artmann H, Grau H, Adelmann M, Schleiffer R. Reversible and non-reversible enlargement of cerebrospinal fluid spaces in anorexia nervosa. Neuroradiology 1985;27(4):304-12.
14. Lankenau H, Swigar ME, Bhimani S, Luchins D, Quinlan DM. Cranial CT scans in eating disorder patients and controls. Compr Psychiatry 1985;26(2):136-47.

15. Katzman DK, Lambe EK, Mikulis DJ, Ridgley JN, Goldbloom DS, Zipursky RB. Cerebral gray matter and white matter volume deficits in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Pediatr* 1996;129(6):794-803.
16. Kingston K, Szmukler G, Andrewes D, Tress B, Desmond P. Neuropsychological and structural brain changes in anorexia nervosa before and after refeeding. *Psychol Med* 1996;26(1):15-28.
17. Kornreich L, Shapira A, Horev G, Danziger Y, Tyano S, Mimouni M. CT and MR evaluation of the brain in patients with anorexia nervosa. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12(6):1213-6.
18. Lambe EK, Katzman DK, Mikulis DJ, Kennedy SH, Zipursky RB. Cerebral gray matter volume deficits after weight recovery from anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(6):537-42.
19. Swayze VW, 2nd, Andersen AE, Andreasen NC, Arndt S, Sato Y, Ziebell S. Brain tissue volume segmentation in patients with anorexia nervosa before and after weight normalization. *Int J Eat Disord* 2003;33(1):33-44.
20. Hentschel F, Schmidbauer M, Detzner U, Blanz B, Schmidt MH. [Reversible changes in brain volume in anorexia nervosa]. *Z Kinder Jugendpsychiatr* 1995;23(2):104-12.
21. Katzman DK, Zipursky RB, Lambe EK, Mikulis DJ. A longitudinal magnetic resonance imaging study of brain changes in adolescents with anorexia nervosa. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151(8):793-7.
22. Hentschel F, Besthorn C, Schmidt MH. [The fractal dimension as an imaging parameter in CT scans of patients with anorexia nervosa before and after therapy]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 1997;25(4):201-6.
23. Golden NH, Ashtari M, Kohn MR, Patel M, Jacobson MS, Fletcher A, et al. Reversibility of cerebral ventricular enlargement in anorexia nervosa, demonstrated by quantitative magnetic resonance imaging. *J Pediatr* 1996;128(2):296-301.
24. Neumarker KJ, Bzufka WM, Dudeck U, Hein J, Neumarker U. Are there specific disabilities of number processing in adolescent patients with Anorexia nervosa? Evidence from clinical and neuropsychological data when compared to morphometric measures from magnetic resonance imaging. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000; 9 Suppl 2:II111-21.
25. Wagner A, Greer P, Bailer UF, Frank GK, Henry SE, Putnam K, et al. Normal brain tissue volumes after long-term recovery in anorexia and bulimia nervosa. *Biol Psychiatry* 2006;59(3):291-3.
26. Frank GK, Bailer UF, Henry S, Wagner A, Kaye WH. Neuroimaging studies in eating disorders. *CNS Spectr* 2004;9(7):539-48.
27. Gordon I, Lask B, Bryant-Waugh R, Christie D, Timimi S. Childhood-onset anorexia nervosa: towards identifying a biological substrate. *Int J Eat Disord* 1997;22(2):159-65.

28. Rastam M, Bjure J, Vestergren E, Uvebrant P, Gillberg IC, Wentz E, et al. Regional cerebral blood flow in weight-restored anorexia nervosa: a preliminary study. *Dev Med Child Neurol* 2001;43(4):239-42.
29. Kuruoglu AC, Kapucu O, Atasever T, Arikan Z, Isik E, Unlu M. Technetium-99m-HMPAO brain SPECT in anorexia nervosa. *J Nucl Med* 1998;39(2):304-6.
30. Chowdhury U, Gordon I, Lask B, Watkins B, Watt H, Christie D. Early-onset anorexia nervosa: is there evidence of limbic system imbalance? *Int J Eat Disord* 2003;33(4):388-96.
31. Takano A, Shiga T, Kitagawa N, Koyama T, Katoh C, Tsukamoto E, et al. Abnormal neuronal network in anorexia nervosa studied with I-123-IMP SPECT. *Psychiatry Res* 2001;107(1):45-50.
32. Connan F, Murphy F, Connor SE, Rich P, Murphy T, Bara-Carill N, et al. Hippocampal volume and cognitive function in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 2006;146(2):117-25.
33. Giordano GD, Renzetti P, Parodi RC, Foppiani L, Zandrino F, Giordano G, et al. Volume measurement with magnetic resonance imaging of hippocampus-amygdala formation in patients with anorexia nervosa. *J Endocrinol Invest* 2001;24(7):510-4.
34. Ohrmann P, Kersting A, Suslow T, Lalee-Mentzel J, Donges US, Fiebich M, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in anorexia nervosa: correlations with cognition. *Neuroreport* 2004;15(3):549-53.
35. Castro-Fornieles J, Bargallo N, Lazaro L, Andres S, Falcon C, Plana MT, et al. Adolescent anorexia nervosa: cross-sectional and follow-up frontal gray matter disturbances detected with proton magnetic resonance spectroscopy. *J Psychiatr Res* 2007;41(11):952-8.
36. Hentschel J, Mockel R, Schlemmer HP, Markus A, Gopel C, Guckel F, et al. [1H-MR spectroscopy in anorexia nervosa: the characteristic differences between patients and healthy subjects]. *Rofo* 1999;170(3):284-9.
37. Mockel R, Schlemmer HP, Guckel F, Gopel C, Becker G, Kopke J, et al. [1H-MR spectroscopy in anorexia nervosa: reversible cerebral metabolic changes]. *Rofo* 1999;170(4):371-7.
38. Herholz K. Neuroimaging in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 1996;62(1):105-10.
39. Schlemmer HP, Mockel R, Marcus A, Hentschel F, Gopel C, Becker G, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in acute, juvenile anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 1998;82(3):171-9.
40. Lamers KJ, Vos P, Verbeek MM, Rosmalen F, van Geel WJ, van Engelen BG. Protein S-100B, neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients. *Brain Res Bull* 2003;61(3):261-4.

41. Ehrlich S, Burghardt R, Weiss D, Salbach-Andrae H, Craciun E, Goldhahn K, et al. Glial and neuronal damage markers in patients with anorexia nervosa. *J Neural Transm.* 2008;115(6):921-7.
42. Laessle RG, Krieg JC, Fichter MM, Pirke KM. Cerebral atrophy and vigilance performance in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Neuropsychobiology* 1989;21(4):187-91.
43. Duchesne M, Mattos P, Fontenelle LF, Veiga H, Rizo L, Appolinario JC. [Neuropsychology of eating disorders: a systematic review of the literature]. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26(2):107-17.
44. Jones BP, Duncan CC, Brouwers P, Mirsky AF. Cognition in eating disorders. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991;13(5):711-28.
45. Palazidou E, Robinson P, Lishman WA. Neuroradiological and neuropsychological assessment in anorexia nervosa. *Psychol Med* 1990;20(3):521-7.
46. Szmukler GI, Andrewes D, Kingston K, Chen L, Stargatt R, Stanley R. Neuropsychological impairment in anorexia nervosa: before and after refeeding. *J Clin Exp Neuropsychol* 1992;14(2):347-52.
47. Tchanturia K, Morris RG, Anderluh MB, Collier DA, Nikolaou V, Treasure J. Set shifting in anorexia nervosa: an examination before and after weight gain, in full recovery and relationship to childhood and adult OCPD traits. *J Psychiatr Res* 2004;38(5):545-52.
48. Green MW, Rogers PJ, Elliman NA, Gatenby SJ. Impairment of cognitive performance associated with dieting and high levels of dietary restraint. *Physiol Behav* 1994;55(3):447-52.
49. Roberts ME, Tchanturia K, Stahl D, Southgate L, Treasure J. A systematic review and meta-analysis of set-shifting ability in eating disorders. *Psychol Med* 2007;37(8):1075-84.
50. Gleixner C, Müller M, Wirth S. *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis.* Medizinische Verlags- und Informationsdienste Breisach 2006/2007;5.Auflage.
51. Matsuzaka Y, Tanji J. Changing directions of forthcoming arm movements: neuronal activity in the presupplementary and supplementary motor area of monkey cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1996;76(4):2327-42.
52. Picard N, Strick PL. Imaging the premotor areas. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11(6):663-72.
53. Tanji J. Sequential organization of multiple movements: involvement of cortical motor areas. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:631-51.
54. Tanji J, Shima K, Matsuzaka Y. Reward-based planning of motor selection in the rostral cingulate motor area. *Adv Exp Med Biol* 2002;508:417-23.

55. Bender L. Psychopathology of children with organic brain disorders. Springfield: Charles C.Thomas 1956.
56. Tupper DE. Soft neurological signs. Orlando: Grune & Stratton 1987.
57. Mergl R, Hegerl U. [Neurological soft signs in patients with obsessive-compulsive disorder]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2005;73(9):504-16.
58. Mohr F, Hubmann W, Albus M, Franz U, Hecht S, Scherer J, et al. Neurological soft signs and neuropsychological performance in patients with first episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 2003;121(1):21-30.
59. Schroder J, Niethammer R, Geider FJ, Reitz C, Binkert M, Jauss M, et al. Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res* 1991;6(1):25-30.
60. Buchanan RW, Heinrichs DW. The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989;27(3):335-50.
61. Biswas P, Malhotra S, Malhotra A, Gupta N. Comparative study of neurological soft signs in schizophrenia with onset in childhood, adolescence and adulthood. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115(4):295-303.
62. Eichhorn TE, Gasser T, Mai N, Marquardt C, Arnold G, Schwarz J, et al. Computational analysis of open loop handwriting movements in Parkinson's disease: a rapid method to detect dopamimetic effects. *Mov Disord* 1996;11(3):289-97.
63. Erasmus LP, Sarno S, Albrecht H, Schwecht M, Pollmann W, Konig N. Measurement of ataxic symptoms with a graphic tablet: standard values in controls and validity in Multiple Sclerosis patients. *J Neurosci Methods* 2001;108(1):25-37.
64. Feimer J. Manumotorische Untersuchungen von Schriftproben bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ und Patienten mit leichten kognitiven Störungen im Vergleich zu gesunden Probanden. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München 2005.
65. Gallucci RM, Phillips JG, Bradshaw JL, Vaddadi KS, Pantelis C. Kinematic analysis of handwriting movements in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1997;41(7):830-3.
66. Hegerl U, Mergl R, Henkel V, Gallinat J, Kotter G, Muller-Siecheneder F, et al. Kinematic analysis of the effects of donepezil hydrochloride on hand motor function in patients with Alzheimer dementia. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(2):214-6.
67. Mavrogiorgou P, Mergl R, Tigges P, El Hussein J, Schroter A, Juckel G, et al. Kinematic analysis of handwriting movements in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(5):605-12.
68. Mergl R, Juckel G, Rihl J, Henkel V, Karner M, Tigges P, et al. Kinematical analysis of handwriting movements in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109(5):383-91.
69. Phillips JG, Bradshaw JL, Chiu E, Bradshaw JA. Characteristics of handwriting of patients with Huntington's disease. *Mov Disord* 1994;9(5):521-30.

70. Schroter A, Mergl R, Burger K, Hampel H, Moller HJ, Hegerl U. Kinematic analysis of handwriting movements in patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, depression and healthy subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;15(3):132-42.
71. Chen EY, Shapleske J, Luque R, McKenna PJ, Hodges JR, Calloway SP, et al. The Cambridge Neurological Inventory: a clinical instrument for assessment of soft neurological signs in psychiatric patients. *Psychiatry Res* 1995;56(2):183-204.
72. Jahn T, Cohen R, Hubmann W, Mohr F, Kohler I, Schlenker R, et al. The Brief Motor Scale (BMS) for the assessment of motor soft signs in schizophrenic psychoses and other psychiatric disorders. *Psychiatry Res* 2006;142(2-3):177-89.
73. Mergl R, Tigges P, Schroter A, Moller HJ, Hegerl U. Digitized analysis of handwriting and drawing movements in healthy subjects: methods, results and perspectives. *J Neurosci Methods* 1999;90(2):157-69.
74. Gross A. Untersuchung über die Schrift Gesunder und Geisteskranker. *Psychol Arbeit* 1899;1:241-57.
75. Steinwachs F. [The improved mechanical writing scales; apparatus and methods for exact evaluation of psychomotorics.]. *Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr* 1952;187(6):521-36.
76. Kretschmer E. *Körperbau und Charakter*. Berlin, Heidelberg: Springer 1954.
77. Thomassen A. Computer-aided analyses of handwriting movements. *Visible Language* 1979;13:299-313.
78. Marquardt C, Mai N. A computational procedure for movement analysis in handwriting. *J Neurosci Methods* 1994;52:39-45.
79. Elble RJ, Brilliant M, Leffler K, Higgins C. Quantification of essential tremor in writing and drawing. *Mov Disord* 1996;11(1):70-8.
80. Elble RJ, Sinha R, Higgins C. Quantification of tremor with a digitizing tablet. *J Neurosci Methods* 1990;32(3):193-8.
81. Tigges P, Mergl R, Frodl T, Meisenzahl EM, Gallinat J, Schroter A, et al. Digitized analysis of abnormal hand-motor performance in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2000;45(1-2):133-43.
82. Henkel V, Mergl R, Schafer M, Rujescu D, Moller HJ, Hegerl U. Kinematical analysis of motor function in schizophrenic patients: a possibility to separate negative symptoms from extrapyramidal dysfunction induced by neuroleptics? *Pharmacopsychiatry* 2004;37(3):110-8.
83. Hegerl U, Mergl R, Henkel V, Pogarell O, Muller-Siecheneder F, Frodl T, et al. Differential effects of reboxetine and citalopram on hand-motor function in patients suffering from major depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;178(1):58-66.
84. Juckel G, Mergl R, Hegerl U. [Kinematic movement analyses and their application in psychiatry]. *Psychiatr Prax* 2005;32 Suppl 1:S31-7.

85. Mergl R, Tigges P, Schroter A, Hegerl U. [Digitized analysis of hand movements in psychiatry. Methods, clinical findings and perspectives]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000;68(9):387-97.
86. Wentz E, Gillberg IC, Gillberg C, Rastam M. Ten-year follow-up of adolescent-onset anorexia nervosa: physical health and neurodevelopment. *Dev Med Child Neurol* 2000;42(5):328-33.
87. Gillberg C, Rastam M, Gillberg IC. Anorexia nervosa: physical health and neurodevelopment at 16 and 21 years. *Dev Med Child Neurol* 1994;36(7):567-75.
88. Pieters G, Maas Y, Hulstijn W, Vandereycken W, Probst M, Peuskens J, et al. Differentiation of cognitive and motor aspects in a digit symbol substitution test in Anorexia nervosa patients, before and after weight restoration. *Psychopathology* 2004;37(5):227-32.
89. Patchell RA, Fellows HA, Humphries LL. Neurologic complications of anorexia nervosa. *Acta Neurol Scand* 1994;89(2):111-6.
90. MacKenzie JR, LaBan MM, Sackeyfio AH. The prevalence of peripheral neuropathy in patients with anorexia nervosa. *Arch Phys Med Rehabil* 1989;70(12):827-30.
91. Addolorato G, Taranto C, Capristo E, Gasbarrini G. A case of marked cerebellar atrophy in a woman with anorexia nervosa and cerebral atrophy and a review of the literature. *Int J Eat Disord* 1998;24(4):443-7.
92. Miwa H, Nakanishi I, Kodama R, Kondo T. Cerebellar atrophy in a patient with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2004;36(2):238-41.
93. Woodruff PW, Morton J, Russell GF. Neuromyopathic complications in a patient with anorexia nervosa and vitamin C deficiency. *Int J Eat Disord* 1994;16(2):205-9.
94. Amann B, Schafer M, Sterr A, Arnold S, Grunze H. Central pontine myelinolysis in a patient with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2001;30(4):462-6.
95. Grunwald M, Ettrich C, Assmann B, Dahne A, Krause W, Busse F, et al. Deficits in haptic perception and right parietal theta power changes in patients with anorexia nervosa before and after weight gain. *Int J Eat Disord* 2001;29(4):417-28.
96. Grunwald M, Ettrich C, Busse F, Assmann B, Dahne A, Gertz HJ. Angle paradigm: a new method to measure right parietal dysfunctions in anorexia nervosa. *Arch Clin Neuropsychol* 2002;17(5):485-96.
97. Grunwald M, Ettrich C, Krause W, Assmann B, Dahne A, Weiss T, et al. Haptic perception in anorexia nervosa before and after weight gain. *J Clin Exp Neuropsychol* 2001;23(4):520-9.
98. Grunwald M, Weiss T, Assmann B, Ettrich C. Stable asymmetric interhemispheric theta power in patients with anorexia nervosa during haptic perception even after weight gain: a longitudinal study. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26(5):608-20.

99. Fichter M, Quadflieg N. SIAB. Strukturiertes Inventar für Anorektische und Bulimische Essstörungen nach DSM-IV und ICD-10. Berlin: Huber 1999.
100. Rathner G, Waldherr K. Eating Disorder Inventory-2. Eine deutschsprachige Validierung mit Normen für weibliche und männliche Jugendliche. Zeitschrift für Klinische Psychologie, Psychiatrie und Psychotherapie 1997;45:157-82.
101. Franke GH. SCL-90-R. Symptom-Checkliste von L.R.Derogatis - Deutsche Version. Göttingen: Beltz Test GMBH 2002.
102. Cole TJ. The LMS method for constructing normalized growth standards. Eur J Clin Nutr 1990;44(1):45-60.
103. Kromeyer-Hauschild K. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. Monatsschr Kinderheilkd 2001;149:807-18.
104. Jahn T. Diskrete motorische Störungen bei Schizophrenie. Psychologie Verlags Union, Weinheim 1999.
105. Oswald DW, Roth E. Der Zahlenverbindungstest (ZVT). Ein sprachfreier Intelligenz-Test zur Messung der "kognitiven Leistungsgeschwindigkeit". Hogrefe Verlag für Psychologie Göttingen 1987;2.Auflage.
106. Reitan R. Trail Making Test: manual for administration, scoring and interpretation. Indianapolis 1956.
107. Mergl R, Mavrogiorgou P, Juckel G, Zaudig M, Hegerl U. Effects of sertraline on kinematic aspects of hand movements in patients with obsessive-compulsive disorder. Psychopharmacology (Berl) 2004;171(2):179-85.
108. Schmidt K, Metzler P. Wortschatztest (WST). Hogrefe Verlag für Psychologie Göttingen 2000.
109. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. Neuropsychologia 1971;9(1):97-113.
110. Bortz J. Lehrbuch der Statistik für Sozialwissenschaftler. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York. 1977.
111. Mathias JL, Kent PS. Neuropsychological consequences of extreme weight loss and dietary restriction in patients with anorexia nervosa. J Clin Exp Neuropsychol 1998;20(4):548-64.
112. Witt ED, Ryan C, Hsu LK. Learning deficits in adolescents with anorexia nervosa. J Nerv Ment Dis 1985;173(3):182-4.
113. Rzanny R, Freesmeyer D, Reichenbach JR, Mentzel HJ, Pfeleiderer SO, Klemm S, et al. [31P-MR spectroscopy of the brain in patients with anorexia nervosa: characteristic differences in the spectra between patients and healthy control subjects]. Rofo 2003;175(1):75-82.

114. Swayze VW, 2nd, Andersen A, Arndt S, Rajarethinam R, Fleming F, Sato Y, et al. Reversibility of brain tissue loss in anorexia nervosa assessed with a computerized Talairach 3-D proportional grid. *Psychol Med* 1996;26(2):381-90.
115. Luppino G, Matelli M, Rizzolatti G. Cortico-cortical connections of two electrophysiologically identified arm representations in the mesial agranular frontal cortex. *Exp Brain Res* 1990;82(1):214-8.
116. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995;118 (Pt 1):279-306.
117. Otte E, vanMier H. Bimanual interference in children performing a dual motor task. *Human Movement Science* 2006;25:678–693.

7) Danksagung

Ich danke allen Patientinnen und Probandinnen für die Teilnahme an dieser Studie. Besonderer Dank gilt Herrn Dr. Burghardt und Herrn Dr. Ehrlich für die Betreuung der Arbeit.

Ich danke Frau Prof. Dr. Lehmkuhl, Direktorin der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters in Berlin, sowie der Forschungsbeauftragten Frau Dr. Salbach-Andreae, dass wir Patientinnen dieser Klinik für unsere Studie rekrutieren konnten. Ebenso möchte ich mich für die Zusammenarbeit bei den Doktorandinnen Frau cand. med. Deike Weiß und Frau cand. med. Regina Schott sowie beim Pflegepersonal der Station 31, Charité Campus Virchow Klinikum, bedanken. Für die statistische Beratung danke ich herzlich Frau Dr. Frieler.

8) Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|--|
| AN | Anorexia nervosa |
| AN-R | Restriktive Anorexia nervosa |
| AN-BP | Binge-Purge Anorexia nervosa |
| BED | Binge Eating Disorder |
| BMI | Body Mass Index |
| CCZ | kaudale cinguläre Zone |
| CT | Computertomographie |
| DSM-IV | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV |
| EDI | Eating Disorder Inventory |
| fMRI | funktionelle MRT |
| GFAP | Gliafibrilläres Säureprotein |
| ICD-10 | International Classification of Diseases |
| IQ | Intelligenzquotient |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NAA | N-Acetylaspartat |
| NARI | Noradrenalin Rückaufnahmehemmer |
| NES | Neurological Evaluation Scale |
| NIV | Number of velocity inversions. Anzahl Geschwindigkeitswechsel |
| NSE | Neuronenspezifische Enolase |
| NSS | Neurological Soft Signs |
| OCD | Obsessive-compulsive disorder. Zwangserkrankung. |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| Pre-SMA | Prä-supplementär motorischer Cortex |
| RCZ | rostrale cinguläre Zone |
| SCL-90-R | Symptom Check List 90-R |
| SD | Standard Deviation. Standardabweichung |
| SMA | Supplementär motorischer Cortex |
| SPECT | Single-Photonenemissions-Computertomographie |
| SSRI | selektive Serotonin Rückaufnahmehemmer |
| SIAB-EX | Strukturiertes Inventar für Anorektische und Bulimische Essstörungen |
| WST | Wortschatztest |
| ZVT | Zahlenverbindungstest |

9) Abbildungslegende

- Abbildung 1: Matrize A des Zahlenverbindungstestes.
- Abbildung 2 Digitales Schreibtablett und Stift. WACOM. Foto vom 14.01.2009.
- Abbildung 3 Flow über Ein- und Ausschluss des Studienkollektives. Übersicht über die Anzahl der untersuchten Patientinnen und Kontrollprobandinnen sowie die Anzahl jener Versuchsteilnehmerinnen, die im Nachhinein ausgeschlossen wurden.
- Abbildung 4 NES-Gesamtfehlerpunktzahl. Fehlerbalken geben die einfache Standardabweichung, Punkte den Mittelwert für NES-Gesamtpunktzahl an. Links dargestellt der Querschnittsarm mit Patientinnen im Untergewicht sowie ihre gematchten Kontrollprobandinnen im Vergleich. Rechts dargestellt der Längsschnittarm mit 10 Patientinnen im Untergewicht und erneut nach mindestens 10% BMI-Zunahme. Geschweifte Klammer mit * stellt eine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen dar.
- Abbildung 5 Mittelwerte der NES-Punktzahl in den einzelnen Funktionsbereichen. Dargestellte farbige Balken geben den Mittelwert, Fehlerbalken die einfache Standardabweichung an.
- Abbildung 6 Durchschnittliche NES-Punktzahl. Die Punkte geben den Mittelwert der Fehlerpunkte einer einzelnen NES-Aufgabe wider. Dargestellt sind die 5 am häufigsten zu Fehlern führenden Aufgaben Faust-Handkante-Handfläche-Test, Rechts-Links-Konfusion, Audio-Visuelle-Integration, Graphästhesie und Spiegelbewegungen. Beidhändige Aufgaben wurden dabei zu einem Balken zusammengefasst. Der in der Abbildung dargestellte Fehlerbalken „Andere“ fasst alle anderen, hier nicht dargestellten NES-Aufgaben zusammen und zeigt den Mittelwert sowie die mittlere Standardabweichung.
- Abbildung 7 Querschnittsarm: Dauer in den Matrizen 1-4 des ZVT. Die x-Achse zeigt ZVT 1 bis 4, in dieser Reihenfolge wurden die Matrizen (A-D) bearbeitet. Die durchgezogene Linie entspricht der durchschnittlich erreichten Zeit aller Kontrollprobandinnen. Die darüber befindliche gestrichelte Linie entspricht der durchschnittlich erreichten Zeit der Patientinnen.
- Abbildung 8. Längsschnittarm: Dauer in den Matrizen 1-4 des ZVT. Die x-Achse zeigt ZVT 1 bis 4, in dieser Reihenfolge wurden die Matrizen (A-D) bearbeitet. Die gestrichelte Linie entspricht dem durchschnittlichen Ergebnissen (Mittelwerten) von 10 Patientinnen zum Zeitpunkt des Untergewichtes. Die durchgezogene Linie entspricht den durchschnittlichen Ergebnissen (Mittelwerten) dieser 10 Patientinnen nach mindestens 10% BMI-Zunahme.

- Abbildung 9 Stroke Frequenz im Versuch schnelle Kreise zeichnen der dominanten Hand für 30 Sekunden, Vergleich erste vs. letzte 10 Sekunden. Dargestellt sind einfache Standardabweichungen (Fehlerbalken) sowie Mittelwerte (Punkte) für Patientinnen (zwei Balken links) und Kontrollprobandinnen (zwei Balken rechts) in der Querschnittsstudie. Der bei Patientinnen und Probandinnen jeweils links befindliche Balken zeigt die Standardabweichung für die ersten 10 Sekunden des Versuches 1 (Dauer insgesamt 30 Sekunden). Der jeweils rechts befindliche Balken zeigt die Standardabweichung für die letzten Sekunden des Versuches 1 (schnelle Kreise der dominanten Hand für 30 Sekunden zeichnen). Die Verbindungslinien zeigen jeweils eine Verbesserung bzw. eine Verschlechterung des Geschwindigkeitsparameters Stroke Frequenz innerhalb dieses Versuches.
- Abbildung 10a Verteilung von % mit NIV=1. Jeder Kreis (oben Patientinnen, unten Kontrollprobandinnen) entspricht genau einer Versuchsteilnehmerin. Dargestellt ist die Verteilung, wie viele Personen (y-Achse) welchen Prozentsatz für NIV=1 (x-Achse) erreicht haben. Je höher dieser Wert, desto automatisierter die Bewegung.
- Abbildung 10b Verteilung von Stroke Frequenz. Jeder Kreis (oben Patientinnen, unten Kontrollprobandinnen) entspricht genau einer Versuchsteilnehmerin. Dargestellt ist die Verteilung, wie viele Personen (y-Achse) welchen Wert der Stroke Frequenz in Herz (x-Achse) erreicht haben. Je höher dieser Wert, desto schneller die Geschwindigkeit.
- Abbildung 11a NES in Abhängigkeit von BMI-SDS bei Patientinnen (n=36). Dargestellt ist ein Punktdiagramm. Jeder Punkt entspricht genau einer Patientin. Die x-Achse zeigt den BMI-SDS-Wert an. Da sich alle Patientinnen unterhalb ihres Norm-BMI befanden, sind alle Werte negativ. Je kleiner der Wert (je größer der Betrag), desto mehr weicht die Patientin von ihrem alterskorrigiertem BMI ab. Die y-Achse zeigt die NES-Gesamtfehlerpunktzahl an.
- Abbildung 11b Stroke Frequenz in Abhängigkeit von BMI-SDS im Manumotorikversuch 1 bei Patientinnen (n=36). Dargestellt ist ein Punktdiagramm. Jeder Punkt entspricht genau einer Patientin. Die x-Achse zeigt den BMI-SDS-Wert an (Erklärung siehe Abbildung 11a). Die y-Achse zeigt die Stroke-Frequenz in Herz an. Je höher dieser Wert ist, desto schneller fiel die Geschwindigkeit aus.
- Abbildung 12a Skala Perfektionismus im EDI in Abhängigkeit von der NES-Gesamtpunktzahl bei Patientinnen (n=36). Dargestellt ist ein Punktdiagramm. Jeder Punkt entspricht genau einer Patientin. Die x-Achse zeigt die Gesamtpunkte auf der Skala Perfektionismus an. Je höher dieser Wert ist, desto perfektionismusorientierter die Patientinnen. Die y-Achse zeigt die NES-Gesamtfehlerpunktzahl an.

Abbildung 12b

Perfektionismus im EDI in Abhängigkeit von der mittleren ZVT-Dauer bei Patientinnen (n=36). Dargestellt ist ein Punktdiagramm. Jeder Punkt entspricht genau einer Patientin. Die x-Achse zeigt die Gesamtpunkte auf der Skala Perfektionismus an. Je höher dieser Wert ist, desto perfektionismusorientierter die Patientinnen. Die y-Achse zeigt die Dauer im Zahlenverbindungstest an. Je höher dieser Wert ist, desto langsamer waren die Patientinnen.

10) Erklärung über Selbständigkeit

Ich, Klaus Goldhahn, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Neurological Soft Signs bei Patientinnen mit Anorexia nervosa“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

11) Lebenslauf

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