

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

DISSERTATION

Thema:

**Neurobiologische Faktoren bei Anorexia nervosa –  
das serotonerge System**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von Regina Schott

aus Berlin

Gutachter:       1. Frau Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. U. Lehmkuhl  
                      2. Herr Priv.-Doz. Dr. med. L. Wöckel  
                      3. Herr Priv.-Doz. Dr. med. M. Kölch

Datum der Promotion: 23.06.2013

## 1. Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. INHALTSVERZEICHNIS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>3</b>  |
| <b>2. ZUSAMMENFASSUNG DER PUBLIKATIONSPROMOTION</b>                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>4</b>  |
| 2.1 ABSTRACT                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 4         |
| 2.2 EINLEITUNG UND ZIELSTELLUNG                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 5         |
| 2.3 METHODIK                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 6         |
| 2.4 ERGEBNISSE                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 11        |
| 2.5 DISKUSSION                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 12        |
| 2.6 LITERATURVERZEICHNIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 16        |
| <b>3. ANTEILSERKLÄRUNG</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>20</b> |
| <b>4. DRUCKEXEMPLARE DER AUSGEWÄHLTEN PUBLIKATIONEN</b>                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>21</b> |
| 4.1 PUBLIKATION 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 21        |
| Platelet monoamine oxidase activity in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. Ehrlich S, Franke L, Schott R, Salbach-Andrae H, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Uebelhack R. Pharmacopsychiatry. 2008 Nov;41(6):226-31. Epub 2008 Dec 9.                                                                |           |
| 4.2 PUBLIKATION 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 28        |
| Relationships between platelet MAO-B activity and personality styles in acute and weight-recovered young patients with anorexia nervosa. Schott R, Franke L, Burghardt R, Doepmann J, Roessner V, Lehmkuhl U, Ehrlich S. Pharmacopsychiatry. 2012 Aug 22. [Epub ahead of print]                                         |           |
| 4.3 PUBLIKATION 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 36        |
| Serotonin transporter activity and serotonin content in platelets of underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. Ehrlich S, Franke L, Burghardt R, Schneider N, Schott R, Hein J, Brockhaus S, Uebelhack R, Lehmkuhl U. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Sep;260(6):483-90. Epub 2009 Dec 3. |           |
| <b>5. LEBENS LAUF</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>45</b> |
| <b>6. KOMPLETTE PUBLIKATIONS LISTE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>46</b> |
| <b>7. SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>50</b> |
| <b>8. DANKSAGUNG</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>51</b> |

## 2. Zusammenfassung der Publikationspromotion

### 2.1 Abstract

Die Forschungsergebnisse der letzten 40 Jahre belegen die Bedeutung des serotonergen Systems für die Entstehung psychiatrischer Krankheitsbilder wie Depressionen, Angst- und Zwangserkrankungen als auch für Essstörungen. Deshalb hatte die hier vorliegende Promotionsarbeit (im Rahmen eines übergeordneten Forschungsprojekts) zum Ziel, das serotonerge System bei Patienten mit Anorexia nervosa (AN) in unterschiedlichen Krankheitsstadien (akut untergewichtige AN Patientinnen [acAN] vs. gewichtsrehabilitierte AN Patientinnen [recAN]) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (HCW) näher zu untersuchen. Dabei dienten Thrombozyten als ein validiertes adäquates peripheres Modell für die serotonergen Neurone. Im Detail erfolgte die Bestimmung der Enzymaktivität der Monoaminoxidase-B (MAO-B) und des Serotonintransporters (kinetische Parameter  $V_{max}$  und  $K_m$ ) sowie der Serotonin-Konzentration. Da die thrombozytäre MAO-B Aktivität als ein biologischer Marker der Psychopathologie und von Persönlichkeitseigenschaften gesehen wird, wurde weiterhin deren mögliche Korrelation zur Ausprägung von Persönlichkeitsstilen (PS) untersucht.

Die mittlere MAO-B Aktivität war bei recAN signifikant niedriger als bei HCW, bei acAN konnte kein Unterschied im Vergleich mit HCW nachgewiesen werden. In 9 von 14 PS des Persönlichkeits-Stil- und Störungs-Inventars zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen acAN und HCW, recAN und HCW waren jedoch in ihren PS sehr ähnlich. Die Ausprägung des PS „ehrgeizig-narzisstisch“ korrelierte bei acAN signifikant negativ mit der MAO-B Aktivität. Bei recAN wurde dagegen eine signifikant positive Korrelation zwischen der MAO-B Aktivität und den PS „liebenswert-histrionisch“ und „ahnungsvoll-schizotypisch“ gefunden. Ein weiterer Aspekt der Untersuchung war die Frage, ob Störungen des thrombozytären Serotonintransporters bei acAN und recAN nachweisbar sind. Mittlere  $V_{max}$ - und  $K_m$ -Werte waren in der Gruppe recAN signifikant höher im Vergleich zu HCW, die 5-HT-Konzentration in Thrombozyten war jedoch in beiden Gruppen vergleichbar. Andererseits waren die peripheren Parameter 5-HT-Konzentration und Serotonintransporter-Aktivität beim reduzierten Ernährungsstatus der acAN auf dem Niveau der gesunden Kontrollen.

Zusammenfassend sprechen die vorliegenden Ergebnisse für Veränderungen im serotonergen System bei AN im Sinne einer erhöhten Aktivität, die jedoch im akuten Zustand mit erheblichem Untergewicht wahrscheinlich durch die lang anhaltende Mangelernährung modifiziert wird. Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass für die Interpretation von Abweichungen im serotonergen System bei AN stets der Ernährungszustand zu berücksichtigen ist.

## **2.2 Einleitung und Zielstellung**

Im Rahmen des biopsychosozialen Modells werden neurobiologische Ursachen als ein auslösender Faktor für eine erhöhte Vulnerabilität für Essstörungen und der Aufrechterhaltung dieser Erkrankung gesehen [1]. Aus diesem Grund ist die Suche nach biologischen Markern ein wichtiges Ziel der psychiatrischen Forschung. Der Neurotransmitter Serotonin (5-Hydroxytryptophan, 5-HT) fand große Aufmerksamkeit [2,3]. Serotonin steuert Prozesse wie Sinneswahrnehmung, Kognition, Emotionsregulation, Schlaf, Blutdruck und Körpertemperatur und greift in die Gewichtsregulation und das Essverhalten ein [4,5]. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Entstehung eines pathologischen Essverhaltens bei Anorexia nervosa (AN) im Zusammenhang mit einer gestörten 5-HT-Aktivität stehen könnte [6]. Das serotonerge System wird ebenfalls mit Persönlichkeitsmerkmalen in Verbindung gebracht [7-22].

Monoaminoxidase-B Enzyme (MAO-B) katalysieren die oxidative Deamination von Monoaminen. Auf diesem Weg beeinflussen sie die Konzentration einer Vielzahl von Neurotransmittern (u.a. auch von Serotonin) [23]. Es besteht nur ein geringer kinetischer Unterschied zwischen der MAO-B Aktivität auf Thrombozyten und Neuronen [24]. In der Forschung wird die MAO-Aktivität als biologischer Marker verwendet, um die Aktivität des zentralen 5-HT zu messen [25]. Der 5-HT-Transporter ist der Hauptregulator der extrazellulären 5-HT-Konzentration im ZNS [26]. Thrombozyten exprimieren einen 5-HT-Transporter und nehmen Serotonin auf, welches von den enterochromaffinen Zellen im Gastrointestinaltrakt in das Blut ausgeschüttet wird [26,27]. Die 5-HT-Aufnahme in Thrombozyten und Neuronen unterscheidet sich ebenfalls nicht wesentlich voneinander [28].

Basierend auf bis dahin nur wenigen kontroversen Literaturdaten zur thrombozytären MAO-B Aktivität bei Patienten mit AN [15,29-32] sollte geprüft werden, ob der Ernährungsstatus (akut krank [acAN] versus gewichtsrehabilitiert [recAN]) einen

Einfluss auf die MAO-B Aktivität hat. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns war keine Untersuchung bekannt, die dieser Frage nachging. Dem Konzept einer serotonergen Hyperaktivität bei gewichtsrehabilitierten AN Patienten [33] folgend wurde postuliert, dass bei recAN eine niedrige MAO-B Aktivität zu erwarten wäre. Obwohl Buchsbaum und Murphy bereits 1976 die Hypothesen aufstellten, dass eine verringerte MAO-B Aktivität mit einer erhöhten Anfälligkeit für problematische Persönlichkeitsstile (PS) sowie einer erhöhten Anfälligkeit für die Entwicklung psychiatrischer Erkrankungen in Verbindung stehen könnte [34], untersuchten nur wenige Studien den Zusammenhang zwischen Persönlichkeit und der MAO-B Aktivität bei AN [15,31]. Die Frage, ob bei AN nur bestimmte Aspekte der Psychopathologie einen Bezug zur MAO-B Aktivität haben könnten bleibt unbeantwortet. Des weiteren haben nur einzelne Studien den funktionellen Zustand des 5-HT-Transporters und die 5-HT-Konzentration in Thrombozyten bei AN untersucht [32,35-40]. Die Ergebnisse sind weder einheitlich, noch sind sie an ausreichend großen Stichproben klinisch gut charakterisierter Patienten erhoben worden. Da der Serotonintransporter der Hauptregulator der 5-HT-Konzentration im synaptischen Spalt darstellt und für die recAN eine serotonerge Hyperaktivität angenommen wird, wurde erwartet, dass recAN eine reduzierte Serotonintransporteraktivität zeigen müssten.

Ziel der Studien ist die Erforschung dieser unterschiedlichen Parameter am Thrombozyten-Modell, also bezüglich MAO-B Aktivität [41], 5-HT-Transporteraktivität (kinetische Parameter  $V_{max}$  [maximale Aufnahmeaktivität] und  $K_m$  [Michaelis-Menten-Konstante]) und 5-HT-Konzentration [42] sowie einer Korrelation von PS zur MAO-B Aktivität [43] bei AN.

## **2.3 Methodik**

### **Patienten und Kontroll-Probanden**

Im Zeitraum von Februar 2006 bis Ende 2009 erfolgte die Rekrutierung der Studienteilnehmer. Aufgrund eines um 10-15fach erhöhten Erkrankungsrisikos des weiblichen Geschlechts im Vergleich zum männlichen Geschlecht [44] wurden ausschließlich Mädchen und Frauen im Alter zwischen 14 und 29 Jahren eingeschlossen. Zunächst erfolgte eine Aufklärung der Studienteilnehmer über die Studienziele in mündlicher und schriftlicher Form, den Studienablauf sowie die Abklärung von Ein- und Ausschlusskriterien. Alle Studienteilnehmer im Alter von 18 Jahren und darüber gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung; bei Teilnehmern

unter 18 Jahren war die Einverständniserklärung der Eltern erforderlich. Die Studie erfolgte mit Genehmigung der zuständigen Ethikkommission.

Das Studienkollektiv wurde in drei Gruppen eingeteilt: akut kranke AN Patienten (acAN), gewichtsrehabilitierte AN Patienten (recAN) und eine gesunde Kontrollgruppe (HCW). AcAN nahmen zum Studienzeitpunkt an einem stationären oder ambulanten Programm für Essstörungen der o.g. Klinik teil. Die Diagnosestellung erfolgte mittels des *Strukturierten Inventars für Anorektische und Bulimische Essstörungen nach DSM-IV und ICD-10 (SIAB)* [45]. Die Patienten wurden ermutigt, ihr Körpergewicht wöchentlich um 500 g zu steigern. Patienten wurden nach Kromeyer-Hauschild als gewichtsrehabilitiert betrachtet, wenn sie einen Body-Mass-Index (BMI)  $> 18,5 \text{ kg/m}^2$  im Falle eines Alters über 18 Jahren bzw. die 10. Perzentile bei Minderjährigen erreicht hatten [46], dieses Gewicht länger als 3 Monate bestand und sie kein essgestörtes Verhalten zeigten. Als Vergleichsgruppe wurden gesunde, normalgewichtige Mädchen sowie junge Frauen bis 29 Jahre eingeschlossen. Von einer Studienteilnahme ausgeschlossen wurden HCW, die aufgrund einer psychiatrischen Erkrankung in Behandlung waren oder einen Psychologen konsultierten bzw. zum damaligen Zeitpunkt psychotherapeutisch behandelt wurden. Als weitere Ausschlusskriterien für alle Teilnehmergruppen zählten ein Intelligenzquotient kleiner 85, entzündliche, autoimmune, metabolische, neurologische oder andere psychiatrische Erkrankungen. Die Einnahme von Psychopharmaka innerhalb der letzten 6 Wochen stellte aufgrund einer möglichen Einflussnahme auf den Serotonin-Stoffwechsel ein weiteres Ausschlusskriterium dar, ebenfalls die Einnahme von Ca-Antagonisten,  $\beta$ -Blockern oder große Mengen von Nicht-Steroidalen-Antirheumatika sowie ein Drogenmissbrauch in den letzten 6 Wochen bzw. manifester Drogenkonsum oder Alkoholabhängigkeit in der Vorgeschichte. Psychiatrische Erkrankungen in der Familie stellten kein Ausschlusskriterium dar.

### **Testinstrumente**

Das *strukturierte Inventar für Anorektische und Bulimische Essstörungen nach DSM-IV und ICD-10 (SIAB)* von M. Fichter und N. Quadflieg [45] diente der Diagnosestellung einer AN bzw. dem Ausschluss einer Essstörung bei HCW (AN, Bulimia nervosa (BN), nicht näher bezeichnete Essstörung einschließlich Binge Eating Disorder) sowie der Aufdeckung der häufig mit Essstörungen einhergehenden Komorbiditäten (Depressionen, Angsterkrankungen, Alkohol- und Drogenproblemen). Das SIAB ist ein

in der klinischen Praxis vielfach eingesetztes Instrument bei Jugendlichen und Erwachsenen im Alter zwischen 12 und 65 Jahren. Folgende vier Kriterien müssen zur Diagnosestellung einer AN erfüllt sein: 1) ausgeprägte Ängste vor einer Gewichtszunahme oder davor dick zu werden (trotz bestehenden Untergewichtes), 2) eine Körperschematastörung oder eine übermäßige Abhängigkeit des Selbstwertgefühls von Figur und Gewicht bzw. Verleugnung der Bedrohlichkeit des niedrigen Körpergewichtes, 3) eine primäre oder sekundäre Amenorrhoe sowie 4) eine Weigerung, das Minimum des für das Alter und die Körpergröße normalen Körpergewichtes zu halten (BMI < 18, kg/m<sup>2</sup>, wenn 18 Jahre und älter bzw. < 10 Perzentile bei Minderjährigen).

Psychopathologische Merkmale wurden mittels des *Selbstbeurteilungsfragebogens Symptom Checklist 90 Revised (SCL90-R)* [47] erhoben. Dieses psychodiagnostische Verfahren dient der Erfassung der psychischen Belastung in einem Zeitfenster von sieben Tagen und wird bei Jugendlichen ab zwölf Jahren und Erwachsenen eingesetzt. Die 90 Items der neun Skalen beschreiben die Bereiche Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität/Feindseligkeit, Phobische Angst, Paranoides Denken und Psychotizismus mit guter interner Konsistenz (Cronbachs  $\alpha$  zwischen 0,74 und 0,97 für stationäre Psychotherapiepatienten). In die Datenanalyse ging der globale Kennwert GSI (Global Severity Index) ein, der ein gutes Maß für das aktuelle Ausmaß der durchschnittlichen psychischen Belastung über alle Items darstellt.

Das *Eating Disorder Inventory-2 (EDI-2)* [48] diente der Erfassung des Essverhaltens. Das EDI-2 gilt international als Standardverfahren zur mehrdimensionalen Beschreibung der spezifischen Psychopathologie von Patienten mit AN und BN sowie anderen psychogenen Essstörungen. Die 11 Skalen des EDI-2 erfassen Dimensionen wie Schlankheitsstreben, Bulimie, Unzufriedenheit mit dem Körper, Ineffektivität, Perfektionismus, Misstrauen, interozeptive Wahrnehmung, Angst vor dem Erwachsenwerden, Askese, Impulsregulation und soziale Unsicherheit.

Die Erfassung von PS und Persönlichkeitsstörungssymptomen kann sowohl kategorial (vorhanden vs. nicht vorhanden) als auch dimensional erfolgen. Die dimensionale Erfassung der Persönlichkeit ist bemüht, auf meist mehreren bipolaren Dimensionen Persönlichkeit und ihre Pathologie abzubilden [49]. Diese Methode ermöglicht die Erfassung individueller Ausprägungen von Persönlichkeitsdimensionen hinsichtlich entwicklungsabhängiger Ausdifferenzierung und Veränderung, und ist unter



Berücksichtigung psychodynamischer Prozesse besonders im Kindes- und Jugendalter sensibler [50]. Das *Persönlichkeits-Stil- und Störungs-Inventar (PSSI)* [51] ermöglicht eine dimensionale Persönlichkeitsdiagnostik. Das PSSI wurde vor dem Hintergrund einer systemanalytischen Persönlichkeitstheorie, der Theorie der Persönlichkeits-System-Interaktion (PSI) [52], entwickelt. Diese Theorie beschreibt jeden PS durch eine Systemkonfiguration, die durch ein bestimmtes Muster des Zusammenwirkens psychischer Makrosysteme charakterisiert ist (sequentiell-analytisches Denken, ganzheitlich-integratives Fühlen, konfliktsensibles Empfinden, intuitive Verhaltenssteuerung sowie Belohnungs- und Bestrafungssysteme und analoge positive und negative Emotionen). Das PSSI erfasst allgemein als Selbstbeurteilungsfragebogen die relative Ausprägung von PS, die als nicht-pathologische Entsprechungen der im DSM-IV und ICD-10 beschriebenen PS konzipiert sind. Die 14 Skalen, bestehend aus 140 Items, weisen eine hohe interne Konsistenz auf (Cronbachs  $\alpha$  zwischen 0,75 und 0,86). Die Rohwerte der Subskalen wurden in altersstandardisierte T-Werte umgewandelt, um altersunabhängige Vergleiche zu ermöglichen. Ein T-Score  $> 70$  ist möglicherweise von klinischer Relevanz, da dieser den Verdacht auf eine Persönlichkeitsstörung erhöht. Mittels des PSSI kann aufgrund der (Extrem-)Ausprägung eines Kennwertes jedoch keine Diagnose einer Persönlichkeitsstörung gestellt werden. Nur unter Hinzuziehen zusätzlicher anamnestischer Kriterien ist eine Diagnosestellung möglich. Extrem niedrige Werte (T-Score  $< 40$ ) weisen auf einen Persönlichkeitsdefizit hin. Dagegen können T-Werte zwischen 40 und 60 im Rahmen einer normalen Persönlichkeit interpretiert werden.

### **Untersuchungen an Thrombozyten (Thrombozyten-Modell)**

Thrombozyten gelten als ein adäquates peripheres Modell für die serotonergen Neurone und werden in der psychiatrischen Forschung zur Untersuchung der MAO-B Aktivität, des Serotonintransporters und der 5-HT-Konzentration verwendet [23,26,28,53-56].

Eine venöse Blutentnahme erfolgte bei allen Studienteilnehmern nüchtern in der Zeit zwischen 7:30 und 10:00 Uhr. Das Blut wurde im Labor für klinische Neurobiologie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Fakultät der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, analysiert. Zunächst wurde das thrombozytenreiche Plasma (TPR) durch Zentrifugation des Blutes bei 250xg für 15 Minuten und 20°C gewonnen. Die Anzahl der Thrombozyten im TRP wurde mittels des

Zellzählers der Firma MÖLAB (Hilden, Deutschland) bestimmt. Die Bestimmung der 5-HT-Aufnahme-Kinetik erfolgte im frischen TRP, in dem fünf verschiedene radioaktiv markierte [<sup>3</sup>H]-5-HT-Konzentrationen angeboten wurden und die aufgenommene Menge nach 5 Minuten Inkubation bei 37°C gemessen wurde [57]. Die 5-HT-Aufnahme in Thrombozyten folgt einer Michaelis-Menten-Kinetik mit  $V_{max}$  und  $K_m$  als wichtigste kinetische Charakteristika. Die 5-HT-Konzentration in Thrombozyten wurde mittels High Performance Liquid Chromatography (HPLC) mit einem UV-Detektor bei 220 nm bestimmt [57,58]. Die MAO-B Enzymaktivität wurde innerhalb einer Stunde nach der Isolation des TRP mittels eines Radioimmunoessays mit dem Substrat [<sup>14</sup>C]-2-Phenyläthylamin gemessen [59]. Das Reaktionsprodukt, <sup>14</sup>C-Phenylacetaldehyd, wurde mit n-Hexan extrahiert und anschließend mit einem Szintillationszähler quantifiziert. Alle Bestimmungen wurden als Doppelbestimmungen durchgeführt.

Die Leptinkonzentration im Plasma, gemessen mit einem Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), diente als Maß für die Mangelernährung [60].

### **Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Softwareprogramm SPSS (SPSS für Windows, Version 16 und 17, SPSS Inc., Chicago, Ill). Die Überprüfung der Daten auf Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogorov-Smirnov Test. Alle Daten werden angegeben als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung falls nicht anders kenntlich gemacht. Nichtparametrische Tests wurden verwendet für die Auswertung des BMI, der MAO-B Aktivität, der Leptinkonzentration, des Tabakkonsums sowie der EDI-Subskalen. Für alle anderen Variablen wurde ein univariater Mittelwertsvergleich (ANOVA) mit nachfolgenden Scheffé post-hoc Tests und paired *t* Tests verwendet, um die signifikanten Gruppenunterschiede z.B. im Hinblick auf die 14 PSSI-Skalen zu ermitteln. Korrelationen zwischen der thrombozytären MAO-B Aktivität und PS wurden mittels Spearman's Korrelationskoeffizienten errechnet. Um einen altersunabhängigen Vergleich der PS zu ermöglichen, wurden altersadaptierte T-Werte verwendet.

## 2.4 Ergebnisse

### **Thrombozytäre MAO-B Aktivität im Vergleich zwischen acAN, recAN und HCW**

**[41]:** Die mittlere MAO-B Aktivität von acAN ( $n=59$ ,  $5,2\pm 1,4$  nmol/ $10^9$  Thrombozyten x 15 min.) unterschied sich nicht von HCW ( $n=59$ ,  $5,5\pm 1,9$  nmol/ $10^9$  Thrombozyten x 15 min.), jedoch zeigte sich eine signifikant niedrigere MAO-B Aktivität bei recAN im Vergleich zu HCW ( $n=35$ ,  $4,4\pm 1,5$  nmol/ $10^9$  Thrombozyten x 15 min.). Alter, Raucherstatus, orale Kontrazeptiva oder Menstruationszyklus hatten keinen Effekt auf dieses Ergebnis. BMI und Leptinkonzentration korrelierten schwach negativ, jedoch signifikant mit der MAO-B Aktivität ( $\rho=-0,281$ ,  $p=0,006$  und  $\rho=-0,261$ ,  $p=0,017$ , entsprechend) in der Gesamtgruppe von acAN und recAN, aber nicht bei HCW.

### **Thrombozytäre MAO-B Aktivität und Persönlichkeitsstile [43]:**

Im Vergleich zwischen acAN und HCW zeigte sich, dass bei 9 der 14 Persönlichkeitsstile die acAN Patienten signifikant höhere Skalenwerte erreichten. Bei recAN und HCW unterschieden sich lediglich zwei PS signifikant voneinander. In der acAN Gruppe korrelierte die MAO-B Aktivität signifikant negativ mit dem PS „ehrgeizig-narzisstisch“ ( $N=46$ ,  $\rho=-0,455$ ,  $p=0,001$ ) und speziell in einer acAN-Untergruppe mit erhöhten Werten im PS „kritisch-negativistisch“ ( $N=17$ ,  $\rho=-0,802$ ,  $p<0,001$ ). Bei den recAN konnte eine signifikant positive Korrelation zwischen der MAO-B Aktivität und den beiden PS „liebenswert-histrionisch“ ( $N=26$ ,  $\rho=0,522$ ,  $p=0,006$ ) und „ahnungsvoll-schizotypisch“ ( $N=26$ ,  $\rho=0,523$ ,  $p=0,006$ ) gezeigt werden.

### **Aktivität des Serotonintransporters und Serotoninkonzentration in Thrombozyten**

**[42]:** Entgegen der Erwartung waren die durchschnittlichen  $V_{max}$ - und  $K_m$ -Werte bei recAN signifikant höher im Vergleich zu HCW ( $2,05\pm 0,62$  vs.  $1,66\pm 0,40$  nmol 5-HT/ $10^9$  Thrombozyten x min. und  $432\pm 215$  vs.  $315\pm 136$  nmol), jedoch gab es keinen Unterschied in der thrombozytären 5-HT-Konzentration ( $464,8\pm 210,6$  vs.  $472,0\pm 162,2$  ng 5-HT/ $10^9$  Thrombozyten). Dagegen entsprachen diese 5-HT-Parameter bei acAN denen der HCW. Im longitudinalen Teil der Studie fanden sich im Vergleich zu Ausgangswerten signifikant höhere 5-HT-Konzentrationen von acAN Patienten nach einer Gewichtszunahme von mindestens 10%, aber eine unveränderte 5-HT-Aufnahme. Somit waren Veränderungen in der thrombozytären 5-HT-Transporteraktivität von der Krankheitsphase abhängig.

## 2.5 Diskussion

In Anlehnung an Befunde aus Liquoruntersuchungen, die auf eine erhöhte 5-HT-Aktivität bei recAN [33] hindeuten, wurden die Hypothesen aufgestellt, dass die MAO-B Aktivität bzw. die 5-HT-Aufnahmeaktivität bei recAN erniedrigt sein müssten [41,42]. Bezüglich der MAO-B Aktivität konnte die Hypothese bestätigt werden. Im Vergleich der drei Gruppen (acAN, recAN und HCW) zeigten AN-Patienten, die ihr normales Gewicht länger als für 3 Monate halten konnten eine signifikant niedrigere MAO-B Aktivität. Bei akuten Patienten mit Untergewicht war die MAO-B Aktivität vergleichbar mit der gesunden normalgewichtigen Kontrollgruppe. Die signifikante negative Korrelation zwischen der MAO-B Aktivität und dem BMI bzw. der Leptinkonzentration in der Gesamtgruppe aller Patienten (acAN und recAN) spricht dafür, dass die Mangelernährung einen Einfluss auf diese Enzymaktivität haben könnte. Es scheint naheliegend zu schlussfolgern, dass die MAO-B Aktivität bei länger anhaltendem Untergewicht hochreguliert wird, während bei recAN eine niedrige MAO-B Aktivität als ein prämorbidales Merkmal gesehen werden könnte.

Wie zu erwarten zeigte die Analyse der Persönlichkeitsstile, dass sich die PS von acAN deutlich von den PS der HCW unterscheiden. Die Einbeziehung individueller PS in das Therapiekonzept ist wichtig, weil sie den Therapieerfolg beeinflussen [61,62]. Dass sich die Persönlichkeit bei recAN wenig von den HCW unterscheidet, lässt auf den temporären Charakter bestimmter Persönlichkeitsmerkmale in der akuten Phase schließen, die sich ihrerseits mit der Gewichtsregulation normalisieren. Ein dramatischer Anstieg von Zorn und Aggression konnte z.B. in einer Studie nachgewiesen werden, in der die Teilnehmer hungern mussten [63]. Diese Auswirkungen könnten im Zusammenhang mit einer veränderten serotonergen Aktivität aufgrund einer reduzierten Tryptophanverfügbarkeit stehen [64]. Es wurde jedoch auch beobachtet, dass extreme Persönlichkeitsmerkmale nach der Gewichtsregulation persistieren [65,66].

Niedrige thrombozytäre MAO-B Aktivitäten werden mit der Psychopathologie und einer erhöhten Anfälligkeit für die Entwicklung von psychiatrischen Erkrankungen assoziiert [8,34]. In diesem Zusammenhang ist die Studie der Frage nachgegangen, inwieweit die individuelle Variabilität in der MAO-B Aktivität in beiden AN-Gruppen einen Bezug zur Ausprägung bestimmter psychopathologischer Merkmale bzw. PS hat [43]. Um diese Frage zu beantworten bedarf es nicht nur geeigneter Messinstrumente, sondern auch einer umfassenden Charakterisierung der untersuchten Stichproben. Die

durchgeführte Datenanalyse hat Zusammenhänge zwischen der Ausprägung des PS „ehrgeizig-narzisstisch“ bei acAN und der MAO-B Aktivität aufgedeckt. Hervorzuheben ist hierbei, dass eine besonders starke negative Korrelation zwischen diesen beiden Variablen in einer acAN-Untergruppe mit erhöhten Werten im PS „kritisch-negativistisch“ beobachtet wurde. Diese Beobachtung könnte implizieren, dass besonders kritische Patienten mit acAN dazu tendieren, ausgeprägte „ehrgeizig-narzisstische“ Züge zu entwickeln, wenn sie eine niedrige MAO-B Aktivität haben. Dieses Ergebnis ist insofern bemerkenswert, als bei recAN mit im Durchschnitt niedrigen MAO-B Aktivitäten keine besonders starke Ausprägung von „kritisch-negativistischen“ oder „ehrgeizig-narzisstischen“ PS festgestellt werden konnte. In dieser Gruppe gab es dagegen eine signifikant positive Korrelation zwischen der MAO-B Aktivität und den zwei PSs „liebenswert-histrionisch“ und „ahnungsvoll-schizotypisch“, die wiederum untereinander signifikant positiv korrelierten. Eine im Durchschnitt erniedrigte MAO-B Aktivität bei recAN könnte damit Veränderungen im serotonergen System anzeigen, welche wiederum für AN-typische Verhaltensweisen und die Entstehung der Erkrankung verantwortlich sein könnten.

Im Zusammenhang mit den vorliegenden Ergebnissen zur MAO-B Aktivität ist eine kürzlich erschienene Arbeit von Diaz-Marsa et al. [67] erwähnenswert. In dieser Untersuchung an nichthospitalisierten Patienten mit AN (n=39) und BN (n=30) als eine gemischte Gruppe wurde ebenfalls eine signifikant niedrigere MAO-B Aktivität im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (n=28) gefunden. Die Autoren verzichteten erneut (wie auch in einer früheren Arbeit [31]) auf eine genauere Differenzierung der Patienten bezüglich des Ernährungsstatus. Aus den berichteten mittleren BMI-Werten ist jedoch abzuleiten, dass sowohl untergewichtige als auch normalgewichtige Frauen in der Stichprobe vertreten waren. Da die Borderline Persönlichkeitsstörung (BPD) und Impulsivität bei Patienten mit Essstörungen das Hauptaugenmerk dieser Untersuchung war, haben die Autoren eine schwache, jedoch signifikante Korrelation zwischen der Zanarini-Skala für BPD und der MAO-B Aktivität gefunden ( $r=-0.42$   $p<0,01$ ). Eine komorbide Borderline Persönlichkeitsstörung wurde bei 27,7% der Stichprobe diagnostiziert, wobei 33% der Patienten mit einer BN diese Diagnose hatten und in der Gruppe der restriktiven AN nur 12%. Somit unterscheiden sich die klinischen Charakteristika der in der vorliegenden Untersuchung erfassten stationären acAN Patienten erheblich von dieser Studie. Die unterschiedlichen Ergebnisse für die acAN und recAN der vorliegenden Studie sowie die aktuellen Daten von Diaz-Marsa et al.

weisen darauf hin, dass die MAO-B Aktivität zur Ausprägung bestimmter psychopathologischer Merkmale bei AN zwar beitragen könnte, die Zusammenhänge jedoch viel komplexer sind als gedacht und nicht auf eine einfache Formel zu reduzieren sind. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf, insbesondere wären longitudinale Untersuchungen über längere Zeiträume sinnvoll.

Bezüglich des Parameters thrombozytäre Aktivität des Serotonintransporters konnte die aufgestellte Hypothese nicht bestätigt werden [42]. Entgegen der Vermutung wurden signifikant höhere  $V_{max}$ - und  $K_m$ -Werte bei recAN im Vergleich zu HCW gefunden. Erhöhte  $V_{max}$ - und  $K_m$ -Werte bei recAN vermögen adaptive Prozesse des 5-HT-Systems zu spiegeln. Eine Hochregulation der 5-HT-Transporteraktivität stellt bei recAN möglicherweise eine Anpassung bzw. Schalterregulation einer erhöhten 5-HT-Freisetzung in den synaptischen Spalt dar. Ein stabiles Gewicht könnte ebenfalls intrinsische Veränderungen des 5-HT-Systems (z.B. eine erhöhte 5-HT Synthese) aufdecken, die unabhängig vom Krankheitsstadium bestehen und eine erhöhte Vulnerabilität für die Entstehung der Erkrankung erklären könnten. Es wäre zu diskutieren, ob der gestörte 5-HT-Stoffwechsel bei recAN mit einem Rebound-Effekt, so wie er sich nach einer Phase der Gewichtszunahme, ausgelöst durch eine vorhergehende Phase der Mangelernährung, korreliert und eine Art „Narbe“ darstellt.

Zusammenfassend ist hervorzuheben, dass sich die genannten Untersuchungen von anderen Studien insbesondere dahingehend abheben, dass sie ausschließlich Patienten mit der Diagnose einer AN einschließen und AN Patienten in unterschiedlichen Krankheitsstadien untersuchen, eine umfassende klinische Charakterisierung der Patienten und der Kontrollgruppe vornehmen, ein relativ großes Studienkollektiv einschließen und Einflussfaktoren bei der Berechnung berücksichtigen. Diese Punkte sind ein Grund, weswegen ein Vergleich mit vorausgehenden Studien schwierig ist. Ein weiterer zu nennender Vorteil ist, dass unterschiedliche Parameter des 5-HT-Systems (5-HT-Aktivität, 5-HT-Inhalt und MAO-B Aktivität) zeitgleich bzw. parallel zueinander untersucht wurden. Nicht unerwähnt soll der Ausschluss von solchen Patienten bleiben, die den 5-HT-Stoffwechsel beeinflussende Antidepressiva und weitere Psychopharmaka einnehmen.

Kritikpunkte sind das Fehlen einer weiteren Unterteilung in die Subtypen der AN (restriktiver versus binge-purge Typ), welche sich in ihrem (Ess-)Verhalten unterscheiden, sowie das Fehlen einer standardisierten Erfassung von Komorbiditäten, die wiederum Einfluss auf das serotonerge System nehmen.

Abschließend ist hervorzuheben, dass die gewonnenen Ergebnisse einen Beitrag zur weiteren Erforschung neurobiologischer Faktoren bei AN geleistet haben. Zusammen mit den Ergebnissen aus vorausgegangenen Untersuchungen [31-33,39,68-72] verdichten sich die Hinweise auf eine Störung des serotonergen Systems als Vulnerabilitätsmarker bei AN. Die Ergebnisse sind durchaus vereinbar mit der Hypothese eines hyperserotonergen Zustandes bei ehemaligen AN Patienten [33]. Veränderungen im serotonergen System sollten immer unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums interpretiert werden. Große prospektive Studien sind notwendig, um die erhobenen Ergebnisse zu bestätigen und die genauen pathophysiologischen Mechanismen der Dysregulation dieses komplexen Systems aufzudecken. Kommende Studien sollten v.a. eine longitudinale Betrachtung anstreben und eine weitere Unterteilung in die Subtypen vornehmen. Die Erforschung der MAO-B Aktivität und von Persönlichkeitsmerkmalen vor Krankheitsentstehung wäre ein weiteres herausforderndes, wenn auch schwer realisierbares Studienziel.

## 2.6 Literaturverzeichnis

1. Treasure J, Campbell I. The case for biology in the aetiology of anorexia nervosa. *Psychol Med* 1994;24:3-8
2. Kaye WH, Klump KL, Frank GK, Strober M. Anorexia and bulimia nervosa. *Annu Rev Med* 2000;51:299-313
3. Stoving RK, Hangaard J, Hansen-Nord M, Hagen C. A review of endocrine changes in anorexia nervosa. *J Psychiatr Res* 1999;33:139-152
4. Blundell JE, Lawton CL, Halford JC. Serotonin, eating behavior, and fat intake. *Obes Res* 1995;3 Suppl 4:471S-476S
5. Halford JC, Blundell JE. Separate systems for serotonin and leptin in appetite control. *Ann Med* 2000;32:222-232
6. Lebowitz SF. The role of serotonin in eating disorders. *Drugs* 1990;39 Suppl 3:33-48
7. af Klinteberg B, Schalling D, Edman G, Orelund L, Asberg M. Personality correlates of platelet monoamine oxidase (MAO) activity in female and male subjects. *Neuropsychobiology* 1987;18:89-96
8. Eensoo D, Paaver M, Pulver A, Harro M, Harro J. Low platelet MAO activity associated with high dysfunctional impulsivity and antisocial behavior: evidence from drunk drivers. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;172:356-358
9. Johansson F, Von Knorring L, Orelund L. Platelet MAO activity in patients with chronic pain syndrome. Relationship to personality traits, endorphins in CSF and plasma cortisol. *Med Biol* 1983;61:101-104
10. Lewitzka U, Muller-Oerlinghausen B, Felber W, et al. Is MAO-B activity in platelets associated with the occurrence of suicidality and behavioural personality traits in depressed patients? *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:41-49
11. Oades RD, Lasky-Su J, Christiansen H, et al. The influence of serotonin- and other genes on impulsive behavioral aggression and cognitive impulsivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Findings from a family-based association test (FBAT) analysis. *Behav Brain Funct* 2008;4:48
12. Orelund L. Platelet monoamine oxidase, personality and alcoholism: the rise, fall and resurrection. *Neurotoxicology* 2004;25:79-89
13. Orelund L, Arai Y, Stenstrom A, Fowler CJ. Monoamine oxidase activity and localisation in the brain and the activity in relation to psychiatric disorders. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1983;19:246-254
14. Orelund L, Hallman J, Damberg M. Platelet MAO and personality--function and dysfunction. *Curr Med Chem* 2004;11:2007-2016
15. Podar I, Jaanisk M, Allik J, Harro J. Psychological traits and platelet monoamine oxidase activity in eating disorder patients: their relationship and stability. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:248-253
16. Reist C, Haier RJ, DeMet E, Chiczy-DeMet A. Platelet MAO activity in personality disorders and normal controls. *Psychiatry Res* 1990;33:221-227
17. Ruchkin VV, Kuposov RA, af Klinteberg B, Orelund L, Grigorenko EL. Platelet MAO-B, personality, and psychopathology. *J Abnorm Psychol* 2005;114:477-482
18. Schooler C, Zahn TP, Murphy DL, Buchsbaum MS. Psychological correlates of monoamine oxidase activity in normals. *J Nerv Ment Dis* 1978;166:177-186
19. Shekim WO, Bylund DB, Frankel F, et al. Platelet MAO activity and personality variations in normals. *Psychiatry Res* 1989;27:81-88



20. Soloff PH, Cornelius J, Foglia J, George A, Perel JM. Platelet MAO in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 1991;29:499-502
21. von Knorring L, Oreland L, Winblad B. Personality traits related to monoamine oxidase activity in platelets. *Psychiatry Res* 1984;12:11-26
22. Whitfield JB, Pang D, Bucholz KK, et al. Monoamine oxidase: associations with alcohol dependence, smoking and other measures of psychopathology. *Psychol Med* 2000;30:443-454
23. Richards JG, Saura J, Luque JM, et al. Monoamine oxidases: from brain maps to physiology and transgenics to pathophysiology. *J Neural Transm Suppl* 1998;52:173-187
24. Fowler CJ, Ekstedt B, Egashira T, Kinemuchi H, Oreland L. The interaction between human platelet monoamine oxidase, its monoamine substrates and oxygen. *Biochemical pharmacology* 1979;28:3063-3068
25. Oreland L, Shaskan E. Some rationale behind the use of monoamine oxidase activity as a biological marker. *Trends in Pharmacological Sciences* 1983 4:339 - 341
26. Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv* 2004;4:109-123
27. Lesch KP, Wolozin BL, Murphy DL, Reiderer P. Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. *J Neurochem* 1993;60:2319-2322
28. Rausch JL, Johnson ME, Li J, et al. Serotonin transport kinetics correlated between human platelets and brain synaptosomes. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;180:391-398
29. Biederman J, Baldessarini RJ, Harmatz JS, et al. Heterogeneity in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 1986;21:213-216
30. Biederman J, Rivinus T, Herzog Dea. Platelet MAO activity in anorexia nervosa patients with and without a major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1984;141:1244 - 1247
31. Diaz-Marsa M, Carrasco JL, Hollander E, Cesar J, Saiz-Ruiz J. Decreased platelet monoamine oxidase activity in female anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:226-230
32. Hassanyeh F, Marshall EF. Measures of serotonin metabolism in anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:561-563
33. Kaye WH, Frank GK, Bailer UF, et al. Serotonin alterations in anorexia and bulimia nervosa: new insights from imaging studies. *Physiol Behav* 2005;85:73-81
34. Buchsbaum MS, Coursey RD, Murphy DL. The biochemical high-risk paradigm: behavioral and familial correlates of low platelet monoamine oxidase activity. *Science* 1976;194:339-341
35. Askenazy F, Candito M, Caci H, et al. Whole blood serotonin content, tryptophan concentrations, and impulsivity in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 1998;43:188-195
36. McBride WJ, Lovinger DM, Machu T, et al. Serotonin-3 receptors in the actions of alcohol, alcohol reinforcement, and alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:257-267
37. Weizman R, Carmi M, Tyano S, Apter A, Rehavi M. High affinity [3H]imipramine binding and serotonin uptake to platelets of adolescent females suffering from anorexia nervosa. *Life Sci* 1986;38:1235-1242

38. Zemishlany Z, Modai I, Apter A, et al. Serotonin (5-HT) uptake by blood platelets in anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 1987;75:127-130
39. Bruce KR, Steiger H, Ng Ying Kin NM, Israel M. Reduced platelet [3H]paroxetine binding in anorexia nervosa: relationship to eating symptoms and personality pathology. *Psychiatry Res* 2006;142:225-232
40. Ramacciotti CE, Coli E, Paoli R, Marazziti D, Dell'Osso L. Serotonergic activity measured by platelet [3H]paroxetine binding in patients with eating disorders. *Psychiatry Res* 2003;118:33-38
41. Ehrlich S, Franke L, Schott R, et al. Platelet monoamine oxidase activity in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. *Pharmacopsychiatry* 2008;41:226-231
42. Ehrlich S, Franke L, Scherag S, et al. The 5-HTTLPR polymorphism, platelet serotonin transporter activity and platelet serotonin content in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010;260:483-490
43. Schott R, Franke L, Burghardt R, Doepfner M, Roessner V, Lehmkuhl U, Ehrlich S. Relationships between platelet MAO-B activity and personality styles in acute and weight-recovered young patients with anorexia nervosa. *Pharmacopsychiatry* 2012
44. Hebebrand J, Müller TD, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B. The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications. *Mol Psychiatry* 2007;12:23-35
45. Fichter M, Quadflieg N. *Strukturiertes Inventar für Anorektische und Bulimische Eßstörungen (SIAB)*. Handanweisung. Hogrefe Verlag, Göttingen 1999
46. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001;149:807–818
47. Franke GH. *SCL-90-R: Die Symptom-Checkliste von Derogatis -Deutsche Version*. Beltz Test GmbH, Göttingen 2002;2. Auflage
48. 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;45:157-182
49. Leibing F DS. *Diagnostik von Persönlichkeitsstörungen*. Psychotherapeut 2006;51:229-244
50. Krischer M, Sevecke K, Dopfner M, Lehmkuhl G. [Personality disorder traits in childhood and adolescence: concepts, methodological approaches and empirical results]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2006;34:87-99; quiz 100
51. Kuhl J, Kazén M. *PSSI Persönlichkeits-Stil- und Störungs-Inventar*. Hogrefe Verlag, Göttingen 1997
52. Kuhl J. *Motivation und Persönlichkeit: Interaktionen psychischer Systeme*. . Hogrefe Göttingen 2001
53. Bench CJ, Price GW, Lammertsma AA, et al. Measurement of human cerebral monoamine oxidase type B (MAO-B) activity with positron emission tomography (PET): a dose ranging study with the reversible inhibitor Ro 19-6327. *European journal of clinical pharmacology* 1991;40:169-173
54. Camacho A, Dimsdale JE. Platelets and psychiatry: lessons learned from old and new studies. *Psychosom Med* 2000;62:326-336
55. Fahlke C, Garpenstrand H, Orelund L, Suomi SJ, Higley JD. Platelet monoamine oxidase activity in a nonhuman primate model of type 2 excessive alcohol consumption. *Am J Psychiatry* 2002;159:2107

56. Lesch KP, Aulakh CS, Murphy DL. Brain serotonin subsystem complexity and receptor heterogeneity: therapeutic potential of selective serotonin agonists and antagonists. *Psychopharmacol Ser* 1993;10:52-69
57. Franke L, Schewe HJ, Uebelhack R, Muller-Oerlinghausen B. High platelet-serotonin uptake activity is associated with a rapid response in depressed patients treated with amitriptyline. *Neurosci Lett* 2003;345:105-108
58. Franke L, Schewe HJ, Muller B, et al. Serotonergic platelet variables in unmedicated patients suffering from major depression and healthy subjects: relationship between 5HT content and 5HT uptake. *Life Sci* 2000;67:301-315
59. Uebelhack R, Franke L, Schewe HJ. Inhibition of platelet MAO-B by kava pyrone-enriched extract from *Piper methysticum* Forster (kava-kava). *Pharmacopsychiatry* 1998;31:187-192
60. Ehrlich S, Salbach-Andrae H, Eckart S, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and peripheral indicators of the serotonin system in underweight and weight-recovered adolescent girls and women with anorexia nervosa. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34:323-329
61. Fava M, Rappe SM, West J, Herzog DB. Anger attacks in eating disorders. *Psychiatry Res* 1995;56:205-212
62. Steiger H, Stotland S. Prospective study of outcome in bulimics as a function of Axis-II comorbidity: long-term responses on eating and psychiatric symptoms. *Int J Eat Disord* 1996;20:149-161
63. Kollar EJ, Atkinson RM. Responses of extremely obese patients to starvation. *Psychosom Med* 1966;28:227-246
64. Anderson IM, Parry-Billings M, Newsholme EA, Fairburn CG, Cowen PJ. Dieting reduces plasma tryptophan and alters brain 5-HT function in women. *Psychol Med* 1990;20:785-791
65. Bloks H, Hoek HW, Callewaert I, van Furth E. Stability of personality traits in patients who received intensive treatment for a severe eating disorder. *J Nerv Ment Dis* 2004;192:129-138
66. Bulik CM, Sullivan PF, Fear JL, Pickering A. Outcome of anorexia nervosa: eating attitudes, personality, and parental bonding. *Int J Eat Disord* 2000;28:139-147
67. Diaz-Marsa M, Carrasco JL, de Anta L, et al. Psychobiology of borderline personality traits related to subtypes of eating disorders: a study of platelet MAO activity. *Psychiatry Res* 2011;190:287-290
68. Brewerton TD, Jimerson DC. Studies of serotonin function in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 1996;62:31-42
69. Frank GK, Kaye WH, Meltzer CC, et al. Reduced 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding after recovery from anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2002;52:896-906
70. Kaye W. Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiol Behav* 2008;94:121-135
71. Kaye WH, Ebert MH, Raleigh M, Lake R. Abnormalities in CNS monoamine metabolism in anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:350-355
72. Monteleone P, Brambilla F, Bortolotti F, Ferraro C, Maj M. Plasma prolactin response to D-fenfluramine is blunted in bulimic patients with frequent binge episodes. *Psychol Med* 1998;28:975-983

### 3. Anteilserklärung

Frau Regina Schott hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

**Publikation 1:** *Schott R, Franke L, Burghardt R, Doepmann J, Roessner V, Lehmkuhl U, Ehrlich S. Relationships between platelet MAO-B activity and personality styles in acute and weight-recovered young patients with anorexia nervosa. Pharmacopsychiatry. 2012 Aug 22. [Epub ahead of print]*

**Anteil:** 70 Prozent

**Beitrag:** Planung des Studienprotokolls (50%), Durchführung der studienspezifischen Untersuchungen (80%), statistische Auswertung der Daten (80%), Verfassen der Publikation (70%)

**Publikation 2:** *Ehrlich S, Franke L, Schott R, Salbach-Andrae H, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Uebelhack R. Platelet monoamine oxidase activity in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. Pharmacopsychiatry. 2008 Nov;41(6):226-31. Epub 2008 Dec 9.*

**Anteil:** 40 Prozent

**Beitrag:** Planung des Studienprotokolls (20%), Durchführung der studienspezifischen Untersuchungen (70%), statistische Auswertung der Daten (20%), Verfassen der Publikation (30%)

**Publikation 3:** *Ehrlich S, Franke L, Burghardt R, Schneider N, Schott R, Hein J, Brockhaus S, Uebelhack R, Lehmkuhl U. The 5-HTTLPR polymorphism, platelet serotonin transporter activity and platelet serotonin content in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Sep;260(6):483-90. Epub 2009 Dec 3.*

**Anteil:** 30 Prozent

**Beitrag:** Planung des Studienprotokolls (20%), Durchführung der studienspezifischen Untersuchungen (70%), statistische Auswertung der Daten (20%), Verfassen der Publikation (30%)

---

Regina Schott

## 4. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

### 4.1 Publikation 1

*Ehrlich S, Franke L, Schott R, Salbach-Andrae H, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Uebelhack R. Platelet monoamine oxidase activity in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. Pharmacopsychiatry. 2008 Nov;41(6):226-31. Epub 2008 Dec 9.*

Impact Faktor: 2.071

**Fortsetzung:**

**4.1 Publikation 1**

*Ehrlich S, Franke L, Schott R, Salbach-Andrae H, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Uebelhack R. Platelet monoamine oxidase activity in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. Pharmacopsychiatry. 2008 Nov;41(6):226-31. Epub 2008 Dec 9.*

Impact Faktor: 2.071

**Fortsetzung:**

**4.1 Publikation 1**

*Ehrlich S, Franke L, Schott R, Salbach-Andrae H, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Uebelhack R. Platelet monoamine oxidase activity in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. Pharmacopsychiatry. 2008 Nov;41(6):226-31. Epub 2008 Dec 9.*

Impact Faktor: 2.071

**Fortsetzung:**

**4.1 Publikation 1**

*Ehrlich S, Franke L, Schott R, Salbach-Andrae H, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Uebelhack R. Platelet monoamine oxidase activity in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. Pharmacopsychiatry. 2008 Nov;41(6):226-31. Epub 2008 Dec 9.*

Impact Faktor: 2.071



**Fortsetzung:**

**4.1 Publikation 1**

*Ehrlich S, Franke L, Schott R, Salbach-Andrae H, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Uebelhack R. Platelet monoamine oxidase activity in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. Pharmacopsychiatry. 2008 Nov;41(6):226-31. Epub 2008 Dec 9.*

Impact Faktor: 2.071

**Fortsetzung:**

**4.1 Publikation 1**

*Ehrlich S, Franke L, Schott R, Salbach-Andrae H, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Uebelhack R. Platelet monoamine oxidase activity in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. Pharmacopsychiatry. 2008 Nov;41(6):226-31. Epub 2008 Dec 9.*

Impact Faktor: 2.071

**Fortsetzung:**

**4.1 Publikation 1**

*Ehrlich S, Franke L, Schott R, Salbach-Andrae H, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Uebelhack R. Platelet monoamine oxidase activity in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. Pharmacopsychiatry. 2008 Nov;41(6):226-31. Epub 2008 Dec 9.*

Impact Faktor: 2.071

## 4.2 Publikation 2

Schott R, Franke L, Burghardt R, Doepmann J, Roessner V, Lehmkuhl U, Ehrlich S. Relationships between platelet MAO-B activity and personality styles in acute and weight-recovered young patients with anorexia nervosa. *Pharmacopsychiatry*. 2012 Aug 22. [Epub ahead of print]

Impact Faktor: 2.071

**Fortsetzung:**

**4.2 Publikation 2**

*Schott R, Franke L, Burghardt R, Doepmann J, Roessner V, Lehmkuhl U, Ehrlich S. Relationships between platelet MAO-B activity and personality styles in acute and weight-recovered young patients with anorexia nervosa. Pharmacopsychiatry. 2012 Aug 22. [Epub ahead of print]*

Impact Faktor: 2.071

**Fortsetzung:**

**4.2 Publikation 2**

*Schott R, Franke L, Burghardt R, Doepmann J, Roessner V, Lehmkuhl U, Ehrlich S. Relationships between platelet MAO-B activity and personality styles in acute and weight-recovered young patients with anorexia nervosa. Pharmacopsychiatry. 2012 Aug 22. [Epub ahead of print]*

Impact Faktor: 2.071

**Fortsetzung:**

**4.2 Publikation 2**

*Schott R, Franke L, Burghardt R, Doepmann J, Roessner V, Lehmkuhl U, Ehrlich S. Relationships between platelet MAO-B activity and personality styles in acute and weight-recovered young patients with anorexia nervosa. Pharmacopsychiatry. 2012 Aug 22. [Epub ahead of print]*

Impact Faktor: 2.071

**Fortsetzung:**

**4.2 Publikation 2**

*Schott R, Franke L, Burghardt R, Doepmann J, Roessner V, Lehmkuhl U, Ehrlich S. Relationships between platelet MAO-B activity and personality styles in acute and weight-recovered young patients with anorexia nervosa. Pharmacopsychiatry. 2012 Aug 22. [Epub ahead of print]*

Impact Faktor: 2.071



**Fortsetzung:**

**4.2 Publikation 2**

*Schott R, Franke L, Burghardt R, Doepmann J, Roessner V, Lehmkuhl U, Ehrlich S. Relationships between platelet MAO-B activity and personality styles in acute and weight-recovered young patients with anorexia nervosa. Pharmacopsychiatry. 2012 Aug 22. [Epub ahead of print]*

Impact Faktor: 2.071

**Fortsetzung:**

**4.2 Publikation 2**

*Schott R, Franke L, Burghardt R, Doepmann J, Roessner V, Lehmkuhl U, Ehrlich S. Relationships between platelet MAO-B activity and personality styles in acute and weight-recovered young patients with anorexia nervosa. Pharmacopsychiatry. 2012 Aug 22. [Epub ahead of print]*

Impact Faktor: 2.071

**Fortsetzung:**

**4.2 Publikation 2**

*Schott R, Franke L, Burghardt R, Doepmann J, Roessner V, Lehmkuhl U, Ehrlich S. Relationships between platelet MAO-B activity and personality styles in acute and weight-recovered young patients with anorexia nervosa. Pharmacopsychiatry. 2012 Aug 22. [Epub ahead of print]*

Impact Faktor: 2.071

### 4.3 Publikation 3

*Ehrlich S, Franke L, Burghardt R, Schneider N, Schott R, Hein J, Brockhaus S, Uebelhack R, Lehmkuhl U. The 5-HTTLPR polymorphism, platelet serotonin transporter activity and platelet serotonin content in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Sep;260(6):483-90. Epub 2009 Dec 3. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Sep;260(6):483-90. Epub 2009 Dec 3.*

Impact Faktor: 2.75

**Fortsetzung:**

**4.3 Publikation 3**

*Ehrlich S, Franke L, Burghardt R, Schneider N, Schott R, Hein J, Brockhaus S, Uebelhack R, Lehmkuhl U. The 5-HTTLPR polymorphism, platelet serotonin transporter activity and platelet serotonin content in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Sep;260(6):483-90. Epub 2009 Dec 3. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Sep;260(6):483-90. Epub 2009 Dec 3.*

Impact Faktor: 2.75

**Fortsetzung:**

**4.3 Publikation 3**

*Ehrlich S, Franke L, Burghardt R, Schneider N, Schott R, Hein J, Brockhaus S, Uebelhack R, Lehmkuhl U. The 5-HTTLPR polymorphism, platelet serotonin transporter activity and platelet serotonin content in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Sep;260(6):483-90. Epub 2009 Dec 3. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Sep;260(6):483-90. Epub 2009 Dec 3.*

Impact Faktor: 2.75

**Fortsetzung:**

**4.3 Publikation 3**

*Ehrlich S, Franke L, Burghardt R, Schneider N, Schott R, Hein J, Brockhaus S, Uebelhack R, Lehmkuhl U. The 5-HTTLPR polymorphism, platelet serotonin transporter activity and platelet serotonin content in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Sep;260(6):483-90. Epub 2009 Dec 3. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Sep;260(6):483-90. Epub 2009 Dec 3.*

Impact Faktor: 2.75

**Fortsetzung:**

**4.3 Publikation 3**

*Ehrlich S, Franke L, Burghardt R, Schneider N, Schott R, Hein J, Brockhaus S, Uebelhack R, Lehmkuhl U. The 5-HTTLPR polymorphism, platelet serotonin transporter activity and platelet serotonin content in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Sep;260(6):483-90. Epub 2009 Dec 3. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Sep;260(6):483-90. Epub 2009 Dec 3.*

Impact Faktor: 2.75



**Fortsetzung:**

**4.3 Publikation 3**

*Ehrlich S, Franke L, Burghardt R, Schneider N, Schott R, Hein J, Brockhaus S, Uebelhack R, Lehmkuhl U. The 5-HTTLPR polymorphism, platelet serotonin transporter activity and platelet serotonin content in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Sep;260(6):483-90. Epub 2009 Dec 3. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Sep;260(6):483-90. Epub 2009 Dec 3.*

Impact Faktor: 2.75

**Fortsetzung:**

**4.3 Publikation 3**

*Ehrlich S, Franke L, Burghardt R, Schneider N, Schott R, Hein J, Brockhaus S, Uebelhack R, Lehmkuhl U. The 5-HTTLPR polymorphism, platelet serotonin transporter activity and platelet serotonin content in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Sep;260(6):483-90. Epub 2009 Dec 3. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Sep;260(6):483-90. Epub 2009 Dec 3.*

Impact Faktor: 2.75

**Fortsetzung:**

**4.3 Publikation 3**

*Ehrlich S, Franke L, Burghardt R, Schneider N, Schott R, Hein J, Brockhaus S, Uebelhack R, Lehmkuhl U. The 5-HTTLPR polymorphism, platelet serotonin transporter activity and platelet serotonin content in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Sep;260(6):483-90. Epub 2009 Dec 3. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Sep;260(6):483-90. Epub 2009 Dec 3.*

Impact Faktor: 2.75

**Fortsetzung:**

**4.3 Publikation 3**

*Ehrlich S, Franke L, Burghardt R, Schneider N, Schott R, Hein J, Brockhaus S, Uebelhack R, Lehmkuhl U. The 5-HTTLPR polymorphism, platelet serotonin transporter activity and platelet serotonin content in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Sep;260(6):483-90. Epub 2009 Dec 3. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Sep;260(6):483-90. Epub 2009 Dec 3.*

Impact Faktor: 2.75

## **5. Lebenslauf**

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

## **2. Seite**

## **5. Lebenslauf**

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

### **3. Seite**

### **5. Lebenslauf**

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

#### **4. Seite**

#### **5. Lebenslauf**

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



## 6. Komplette Publikationsliste

Schott R, Franke L, Burghardt R, Doepmann J, Roessner V, Lehmkuhl U, Ehrlich S. Relationships between platelet MAO-B activity and personality styles in acute and weight-recovered young patients with anorexia nervosa. *Pharmacopsychiatry*. 2012 Aug 22. [Epub ahead of print]

Ehrlich S, Franke L, Burghardt R, Schneider N, Schott R, Hein J, Brockhaus S, Uebelhack R, Lehmkuhl U. The 5-HTTLPR polymorphism, platelet serotonin transporter activity and platelet serotonin content in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2010 Sep;260(6):483-90. Epub 2009 Dec 3.

Ehrlich S, Franke L, Schneider N, Salbach-Andrae H, Schott R, Craciun EM, Pfeiffer E, Uebelhack R, Lehmkuhl U. Aromatic amino acids in weight-recovered females with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2009 Mar;42(2):166-72.

Ehrlich S, Franke L, Schott R, Salbach-Andrae H, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Uebelhack R. Platelet monoamine oxidase activity in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. *Pharmacopsychiatry*. 2008 Nov;41(6):226-31. Epub 2008 Dec 9.

## 7. Selbständigkeitserklärung

„Ich, Regina Schott, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Neurobiologische Faktoren bei Anorexia nervosa – das serotonerge System“ 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.“

18.10.2012

Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

## **8. Danksagung**

Frau Prof. Dr. Ulrike Lehmkuhl und Herrn Prof. Dr. Stefan Ehrlich möchte ich für die konstruktive Betreuung während der gesamten Zeit der Entstehung dieser Doktorarbeit danken. Jede Phase dieser Arbeit wurde von ihnen intensiv und professionell begleitet. Ihre wegweisenden und kreativen Ideen haben wesentlich zum Erstellen der Arbeit beigetragen.

Ein ganz großer Dank geht ebenfalls an Frau Dr. Leonora Franke. Jederzeit gewährte sie mir bei der Durchführung und Auswertung der vorliegenden Arbeit außerordentlich sachkundige, erfahrene und wertvolle Unterstützung. Vielen Dank überdies an Frau Kamenzky für eine stets hervorragende und unkomplizierte Probenauswertung.

Auch möchte ich mich bei allen Probandinnen bedanken, ohne die diese Studie nicht hätte stattfinden können.

Des Weiteren geht ein sehr großer Dank an Herrn Dr. Ingo Köster, der mich kompetent bei Fragen der Formulierung und des Aufbaus beraten hat. Außerdem danke ich ihm für seine langjährige Freundschaft und die zahlreichen Gespräche, die wir in den letzten Jahren führten. Ebenfalls danke ich von Herzen meinen beiden unersetzlichen Kommilitoninnen Frau Mareile Haertle und Frau Dr. Anja Strübing. Als Tick, Trick und Track waren wir ein unschlagbares Team.

Mein allergrößter Dank geht an meine Eltern. Ohne sie wäre mein Traum, Ärztin zu werden, nicht in Erfüllung gegangen und damit auch diese Arbeit nicht entstanden. Ich danke ihnen aber nicht nur dafür, sondern auch dafür, dass sie mir seit meiner Jugend Vertrauen schenken und mich beobachtend frei meinen Weg haben gehen lassen und immer liebevoll zur Seite standen.