

Sättigungsabhängige Modulation der neuronalen Verarbeitung von Nahrungsreizen bei Anorexia nervosa

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium

(Dr. rer. nat.)

genehmigt durch die Fakultät für Naturwissenschaften
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

von Dipl. Psych. Stephanie Santel,

geb. am 27. November 1976 in Bocholt

Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas F. Münte

Priv.-Doz. Dr. med. Günter Hinrichs

eingereicht am: 24. Oktober 2006

verteidigt am: 12. März 2007

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	5
2	Einleitung	6
2.1	Definition: Essstörungen	6
2.1.1	„Die Entdeckung der Magersucht“ / Definition: Anorexia nervosa	7
2.1.2	Beschreibung des Störungsbildes Anorexia nervosa	8
2.1.3	Diagnostische Kriterien der Anorexia nervosa	9
2.2	Differentialdiagnostik	10
2.3	Komorbidität /Multimorbidität	12
2.4	Epidemiologie	13
2.5	Ätiologie	14
2.5.1	Individuelle Faktoren	15
2.5.1.1	Das Zwei-Faktoren-Modell	15
2.5.1.2	Persönlichkeit	16
2.5.1.3	Individuelle Belastungsfaktoren	16
2.5.2	Soziokulturelle Faktoren	17
2.5.2.1	Historische Aspekte	17
2.5.2.2	Heutige Gesellschaft	17
2.5.3	Familiäre Faktoren	18
2.5.4	Biologische Faktoren	19
2.5.5	Die Bedeutung von Diäten	21
2.6	Somatische Veränderungen	21
2.7	Hunger und Sättigkeit	22
2.7.1	Hungerdefinition anno 1735	22
2.7.2	Biopsychologische Grundlagen von Hunger/Sättigkeit und Ernährungsregulation	23
2.7.2.1	Homöostatische Langzeitregulation durch das Fettgewebe	25
2.7.2.2	Homöostatische Kurzzeitregulation durch den Gastrointestinaltrakt	26
2.7.2.3	Nichthomöostatische Regulationen der Energiereserven	27
2.7.2.4	Neurotransmitter: Dopamine, Serotonin und Noradrenalin	28
2.7.3	Hirnaktivierungen für Hunger und Sättigkeit bei Gesunden	29
2.7.3.1	Orbitofrontalkortex	29
2.7.3.2	Präfrontalkortex	29
2.7.3.3	Amygdala	30
2.7.3.4	Weitere limbische und paralimbische Areale	30
2.7.3.5	Inferiorer Parietallappen	31
2.7.3.6	Visuelle Areale	31
2.8	Neurokognitive Aspekte der Anorexia Nervosa	32
2.8.1	Hirnanatomische Veränderungen	32
2.8.2	Kognitive Defizite bei Anorexia nervosa	32
2.8.2.1	Räumliche Fertigkeiten	33
2.8.2.2	Verbale Fertigkeiten	34
2.8.2.3	Aufmerksamkeit	34
2.8.2.4	Lernen	35
2.8.2.5	Gedächtnis	36
2.8.2.6	Exekutivfunktionen	37
2.8.2.7	Schlussfolgerungen bezüglich kognitiver Defizite	38
2.8.3	Kognitive Verarbeitung von Nahrungsreizen	39
2.8.4	Einfluss von Essverhalten und Hunger auf kognitive Verarbeitung von Nahrungsreizen	40

2.8.5	Hirnaktivierungen von Anorexia-nervosa-Patienten bei Nahrungsreizen.....	43
2.9	Herleitung der Fragestellung	44
3	Hypothesen.....	45
3.1	Verhaltensdaten	45
3.1.1	Hypothese 1: Stimulusbewertungen und Hunger-Ratings	45
3.2	fMRT-Daten	45
3.2.1	Hypothese 2: IPL-Aktivierung	45
3.2.2	Hypothese 3: Frontale Aktivierung	46
3.2.3	Hypothese 4: Okzipitale Aktivierung.....	46
3.2.4	Hypothese 5: Amygdala-Aktivierung	47
4	Methoden.....	48
4.1	Beschreibung der Stichprobe	48
4.1.1	Standardisierte Untersuchungen.....	50
4.1.1.1	Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen	50
4.1.1.2	Grundintelligenztest Skala 2	50
4.1.1.3	Modifiziertes Beck-Depressionsinventar	50
4.1.1.4	Fragebogen zum Essverhalten.....	51
4.1.1.5	Edinburgh Händigkeits-Inventar	52
4.1.2	Ausschluss von Teilnehmerinnen.....	53
4.1.3	Zusatzuntersuchungen mit Subgruppen	53
4.2	Stimulusmaterial.....	54
4.3	Versuchsdurchführung	55
4.4	Modell	56
4.5	MRT-Datenaquisition.....	58
4.6	fMRT-Datenvorverarbeitung	58
4.7	Statistik.....	59
4.7.1	FMRT – Modellierung und Statistische Inferenz.....	59
4.7.2	Korrelationen zwischen fMRT-Aktivierungen und demographischen Erhebungen	61
4.7.3	Mögliche konfundierende Faktoren	62
4.7.4	Hungerbewertungen	62
4.7.5	Stimulus-Valenzbewertungen	62
5	Ergebnisse	63
5.1	Hungerbewertungen	63
5.2	Stimulus-Valenzbewertungen	63
5.3	fMRT Daten	64
5.3.1	Stichprobenvergleiche	64
5.3.2	Anorexie-Patientinnen.....	68
5.3.3	Kontrollprobandinnen	69
5.3.4	Korrelationen mit Anorexie-Symptomatik.....	71
5.3.5	Mögliche konfundierende Faktoren	73
5.3.5.1	Depression, Altersunterschiede und Krankheitsdauer	74
5.3.5.2	Trauma	75
5.3.5.3	Zentralwirksame Medikation	78
6	Diskussion	81
6.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	81
6.2	Hypothese 1: Verhaltensdaten.....	82
6.3	Hypothese 2: Inferiorer Parietallappen	82
6.4	Hypothese 3: Präfrontalkortex	83
6.5	Hypothese 4: Okzipitalkortex.....	84
6.6	Hypothese 5: Amygdala	87

6.7	Effekte von Hunger / Sättigkeit in der gesunden Stichprobe:	87
6.8	Kritische Reflektionen.....	88
6.9	Ausblick	89
6.10	Zusammenfassende Schlussfolgerungen.....	91
7	Anhang	92
7.1	Literaturverzeichnis.....	92
7.2	Curriculum vitae.....	111
7.3	Publikationen.....	112
7.4	Modifiziertes Beck Depressionsinventar.....	113
7.5	Edinburgh Händigkeits Interview	115
7.6	Hunger-Fragebogen.....	116
7.7	Standardisierte Instruktionen.....	117
7.8	Deaktivierungen	118
7.9	Danksagung.....	122
7.10	Liste der Abkürzungen	123

1 Zusammenfassung

Bei Anorexia nervosa (AN) bekommt Nahrung eine besondere Bedeutung, da die Betroffenen sich bei gleichzeitigem Verzicht auf Nahrung übermäßig mit Essen beschäftigen. In bisherigen funktionellen bildgebenden Studien über visuell dargestellte Nahrungsreize bei Patienten mit dieser Essstörung wurde gezeigt, dass verminderte Aktivierung im inferioren Parietallappen und in visuellen Arealen des Okzipitalkortex sowie erhöhte frontale Aktivierungen bei diesen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden bei der Betrachtung von Nahrung bestehen. Es ist jedoch bislang ungeklärt, welchen Einfluss Hunger und Sättigkeit auf diese Aktivierungen haben, da die bislang vorliegenden Studien diesen Faktor nicht untersuchten.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher der Einfluss von Hunger und Sättigkeit auf die Hirnaktivierungen von 13 AN-Patientinnen und 10 gesunden Kontrollprobandinnen (Alter: 13 – 21 Jahre) während der Betrachtung von Nahrung mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) untersucht. Hierzu beurteilten die Teilnehmerinnen im satten und hungrigen Zustand während der fMRT-Messungen visuelle Nahrungs- und Kontrollstimuli danach, wie angenehm sie diese Reize empfanden.

Die AN-Patientinnen bewerteten die Nahrung negativer als die Kontrollprobandinnen. Im satten Zustand zeigten die Patientinnen bei der Betrachtung von Nahrung im Vergleich mit den Kontrollprobandinnen verminderte Aktivierung im linken inferioren Parietallappen. Im hungrigen Zustand zeigten die Patientinnen geringere Aktivierung im rechten visuellen Okzipitalkortex im Vergleich zu den Kontrollprobandinnen. Die Stärke der Aktivierung in diesen Arealen korrelierte mit psychometrischen Daten, die die Restriktion des Essverhaltens widerspiegeln, und mit der Körpermasse der Teilnehmerinnen. Bei Sättigkeit im Vergleich zu Hunger führten Nahrungsstimuli bei den AN-Patientinnen zu stärkerer rechtslateraler okzipitaler Aktivierung, wohingegen dieser Vergleich bei den Gesunden zu stärkerer Aktivierung im linken lateralen Orbitofrontalkortex (OFC), im mittleren Teil des rechten anterioren Gyrus cinguli (ACC) sowie im linken Gyrus temporalis medius führte.

Die beobachteten Gruppenunterschiede in den Hirnaktivierungen bei der Betrachtung von Nahrung deuten darauf hin, dass bei den AN-Patientinnen im satten Zustand eine verminderte somatosensorische Verarbeitung von Nahrungsbildern stattfindet. Ferner lassen die Ergebnisse vermuten, dass die AN-Patientinnen im hungrigen Zustand veränderte Aufmerksamkeitsmechanismen bezüglich Nahrung zeigen. Beide Befunde können im Zusammenhang mit der erhöhten kognitiven Kontrolle über das Essverhalten bei Magersüchtigen interpretiert werden, die den anhaltenden Verzicht auf Nahrung erleichtert.

2 Einleitung

2.1 Definition: Essstörungen

Das ICD-10 (Weltgesundheitsorganisation, 2000), das meistgebrauchte Krankheitsklassifikationssystem, unterscheidet zwischen drei Formen von Essstörungen: Anorexia nervosa (Anorexie, Magersucht), Bulimia nervosa (Bulimie) und „Nicht näher bezeichnete Essstörungen“. Das Klassifikationssystem DSM-IV der American Psychiatric Association beschreibt zusätzlich zu den im ICD-10 aufgeführten Essstörungen eine weitere Kategorie, die so genannte „Binge Eating Disorder“ (BED).

Als gemeinsamer Nenner aller Essstörungen gelten auffälliges, gestörtes Essverhalten und für Anorexia und Bulimia nervosa, die die häufigsten Essstörungen ausmachen, die übermäßige Bedeutung von Körper und Aussehen für das Selbstbild der Betroffenen sowie charakteristisch verzerrte Einstellungen und Wahrnehmungen bzgl. Figur und Gewicht. Menschen mit diesen beiden Essstörungen leiden unter einer intensiven Furcht, zu dick zu werden, sowie einer Störung der Körperwahrnehmung. So überschätzen Patienten mit Essstörungen typischerweise sowohl propriozeptiv als auch im Spiegelbild ihre eigenen Körpermaße deutlich und fühlen sich zu dick. Dies führt zu Scham, Schuldgefühlen und Ekel bei den Betroffenen, so dass sie die Gewichtsreduktion – häufig unter erheblicher Aufgabe der Lebensqualität – anstreben. Die Übergänge zwischen den Essstörungen sind teilweise fließend. So können Betroffene, die zunächst unter einer Magersucht leiden, später eine Bulimie entwickeln und andersherum. Die Bulimia nervosa (BN) wurde erst 1970 als ein eigenständiges Syndrom mit von der Anorexia nervosa (AN) unterscheidbaren Symptomen definiert (Russell, 1979). Das Störungsbild Anorexia nervosa hingegen wurde bereits hundert Jahre zuvor beschrieben (siehe auch Abschnitt 2.1.1). Obwohl einige Autoren gegen diese Unterscheidung der Essstörungen argumentieren (wie Waller, 1993), hat sich die Aufteilung in separate Essstörungen international sowohl in der Forschung als auch in der klinischen Praxis durchgesetzt.

Ein zentraler Aspekt zur Unterscheidung zwischen Anorexia und Bulimia nervosa und der BED besteht vor allem im Umgang der Betroffenen mit Nahrung. Für das Störungsbild *Bulimie* sind Kontrollverlust über das Essverhalten und damit einhergehende Essattacken typisch, die im Anschluss durch herbeigeführtes Erbrechen kompensiert werden. Hierbei entsteht ein Kreislauf aus wiederholt scheiternden Versuchen, hochkalorischer Nahrung zu widerstehen, Essattacken und Erbrechen, sowie daraus resultierenden Scham- und

Schuldgefühlen, die den Wunsch nach Wiederherstellung des Selbstwertgefühls durch Gewichtsreduktion noch stärken.

Patienten mit „*Binge Eating Disorder*“ zeigen wie bulimische Patienten Essattacken mit Kontrollverlust, ohne jedoch kompensierende Maßnahmen zu unternehmen.

Im Gegensatz hierzu ist die *Anorexie*, insbesondere der restriktive Typus, durch ein sehr hohes Maß an kognitiver Kontrolle über das Essverhalten charakterisiert, welches in strenger Zügelung des Essens und insbesondere Vermeidung von hochkalorischen Nahrungsmitteln, selbst bei großem Hunger und Appetit, resultiert. Häufig entstehen dadurch bei den Betroffenen Gefühle der Willensstärke und des Triumphs über die körperlichen Bedürfnisse, welche sich positiv verstärkend auf das gestörte Essverhalten auswirken.

Der Unterschied zwischen Anorexie und den anderen Essstörungen besteht somit zu einem großen Teil im Umgang mit Hungern und Essensreizen. Bislang sind die hirnbioologischen Korrelate für die kognitive Verarbeitung von Nahrungsreizen bei *Anorexia nervosa*, und insbesondere der Einfluss von Hunger und Sättigkeit auf diese Verarbeitung, weitgehend unbekannt (siehe für eine Zusammenfassung der bisherigen Untersuchungen Kapitel 2.8.3 bis 2.8.5 dieser Arbeit). Dieses Thema ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Im Folgenden soll daher zunächst näher auf die Störung *Anorexia nervosa* eingegangen werden.

2.1.1 „DIE ENTDECKUNG DER MAGERSUCHT“ / DEFINITION: ANOREXIA NERVOSA

Der Begriff „*Anorexia nervosa*“ stammt aus dem Griechischen und Lateinischen und bedeutet „nervös bedingter Appetitmangel“. Da Patientinnen mit *Anorexia nervosa* jedoch nicht an Appetitverlust leiden, sondern Appetit und Hungergefühle unterdrücken, ist diese Bezeichnung genau genommen nicht zutreffend.

Eine erste Beschreibung des Störungsbildes *Anorexia nervosa* erfolgte bereits im 19. Jahrhundert von Lasègue, der 1873 mit seinem Beitrag „*De l'anorexie hystérique*“ in den französischen „*Archives Générales de Médecine*“ fünfzehn Fälle beschrieb (Lasègue, 1873). Die Bezeichnung „*Anorexia nervosa*“ geht auf Sir Frances Gull zurück, der wenige Monate später die Krankheit als ein neues Syndrom beschrieb (Gull, 1874). Darüber hinaus gebräuchliche Begriffe sind z.B. *Anorexie*, *Magersucht*, *Gewichtspobie*, *Kachexia nervosa* (Vandereycken et al., 2003).

2.1.2 BESCHREIBUNG DES STÖRUNGSBILDES ANOREXIA NERVOSA

Das charakteristische Kennzeichen der Anorexia nervosa besteht in einem ausgeprägten **Gewichtsverlust**. Dieser kann im Extremfall zum Tode führen. Der Gewichtsverlust ist durch die Betroffenen selbst als Folge stark restriktiven Essverhaltens herbeigeführt, wobei die absolute Nahrungsverweigerung nur selten erfolgt. Zumeist bleibt es bei einer minimalen und genau bemessenen Diät. Der Kern der Störung ist die gestörte Einstellung zum Essen und zum Gewicht.

Ferner ist bei anorektischen Patientinnen die Wahrnehmung des eigenen Körpers gestört. Diese **Körperschemastörung** ist dadurch gekennzeichnet, dass sich die Patientinnen selbst in einem extrem untergewichtigen Zustand für zu dick halten und ihren Körperumfang entsprechend überschätzen (Vocks und Legenbauer, 2005).

Das **Essverhalten** der Patientinnen ist erheblich gestört. Um eine Gewichtsreduktion zu erreichen, werden nur geringe Nahrungsmengen aufgenommen oder gehungert. Hochkalorische Nahrungsmittel werden „phobisch“ gemieden. Es liegen häufig zwanghafte Essrituale und sehr individuelle Verhaltensweisen im Umgang mit Essen vor. So darf beispielsweise nur gegessen werden, nachdem eine bestimmte Leistung erbracht wurde. Oder es wird zwanghaft festgelegt, wie viel Zentimeter Schokolade am Tag gegessen werden dürfen. Nahrungsaufnahme in Gesellschaft ist mit enormen Schwierigkeiten verbunden und wird von vielen Patientinnen generell gemieden. Häufig wird die Teilnahme an gemeinsamen Mahlzeiten durch die Übernahme der Versorgungsrolle (umfangreiches Kochen für andere) kompensiert (Jacobi et al., 2000).

Durch den Gewichtsverlust und die Mangelernährung tritt eine **Amenorrhoe** ein, d.h. die Monatsblutung bleibt aufgrund von endokrinen Störungen auf der Hypophysen-Gonaden-Achse aus. Auch das fehlende Eintreten der Menarche zählt zu diesem Symptom („primäre Amenorrhoe“). Weitere somatische Veränderungen in Folge der Magersucht werden im Abschnitt 2.6 beschrieben.

Psychische Kennzeichen sind das Leugnen der Störung und eines eventuellen Leidensdrucks (Viglione et al., 2006), ausgeprägte Angst vor einer Gewichtszunahme, gestörte Introzeption, häufig depressive Symptomatik, starke Reizbarkeit bis hin zu Beeinträchtigungen der Impulskontrolle und selbstschädigendem Verhalten. Trotz der oftmals starken Abmagerung bestehen Bewegungs- und Aktivitätsdrang, sowie ein Mangel an körperlicher Erschöpfung (Casper, 2006). Es liegen sehr häufig sexuelle Störungen, bzw. vermindertes sexuelles Interesse vor. In einer Studie von Raboch und Faltus (1991), welche die sexuelle Entwicklung von 30 erwachsenen Frauen mit AN anhand von strukturierten

klinischen Interviews und Fragebögen untersuchten, litten 80 % an sexuellen Störungen. Das Thema Essen ist kontinuierlicher Inhalt des Denkens. Es finden sich dysfunktionale Kognitionen in Bezug auf die Figur, das Essen und die Ernährung, aber auch hinsichtlich des eigenen Selbstwertgefühls, der subjektiven Leistungsfähigkeit und der Selbstsicherheit. Viele anorektische Patientinnen ziehen sich mehr und mehr zurück, brechen soziale Kontakte ab und isolieren sich somit zunehmend. Identität und Selbstwert hängen eng mit dem Stolz auf das Gewicht und das Fasten sowie mit der Abmagerung zusammen.

2.1.3 DIAGNOSTISCHE KRITERIEN DER ANOREXIA NERVOSA

Im folgenden sind die diagnostischen Kriterien der Weltgesundheitsorganisation für Anorexia nervosa dargestellt, wie sie in der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10 Forschungskriterien) definiert sind (Weltgesundheitsorganisation, 2000):

- Körpergewicht mindestens 15 % unterhalb der Altersnorm bzw. bei Erwachsenen Body Mass Index (BMI) von 17,5 oder weniger
- Der Gewichtsverlust ist selbst herbeigeführt
- Körperschemastörung und überwertige Idee zu dick zu sein
- Eine endokrine Störung auf der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse (Amenorrhoe)
- Bei Beginn der Erkrankung vor der Pubertät Störung der pubertären Entwicklung einschließlich des Wachstums, die nach Remission häufig reversibel ist

Die Kriterien des DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), dem in den USA gebräuchlichen diagnostischen Klassifikationssystem, sind denen der ICD-10 sehr ähnlich. Das DSM-IV betont jedoch bei der Anorexie weniger die Selbsterbeiführung des Gewichtsverlusts. Im Folgenden sind die Kriterien für eine Anorexia nervosa dargestellt, wie sie im DSM-IV definiert sind:

- Weigerung, das Minimum des für das Alter und Körpergröße normalen Gewichtes zu halten (< 85 % des zu erwartenden Gewichtes)
- Ausgeprägte Ängste vor einer Gewichtszunahme
- Störung in der Wahrnehmung der eigenen Figur und des Körpergewichtes
- Amenorrhoe bei postmenarchalen Frauen

Ferner unterscheidet das DSM-IV zwischen einem restriktiven Typus (ohne Essattacken, selbstinduziertes Erbrechen oder Missbrauch von Laxantien, Diuretika oder Klistieren) und einem „Binge-Eating/Purging“-Typus (mit selbstinduziertem Erbrechen und / oder Missbrauch von Laxantien, Diuretika oder Klistieren). Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem restriktiven Typus der Anorexie.

2.2 Differentialdiagnostik

Differentialdiagnostisch sind primär **andere Essstörungen** zu erwägen. Insbesondere bei der Anorexie mit Essattacken und Erbrechen kann eine genaue Abgrenzung zur Bulimie schwierig sein. Nicht selten entwickeln Patientinnen mit Anorexie im Verlauf der Krankheit eine Bulimie.

Ferner sind **andere psychiatrische Erkrankungen** differentialdiagnostisch zu berücksichtigen, die häufig ebenfalls mit starkem Gewichtsverlust einhergehen. Hier fehlt zumeist die bei den Essstörungen typische Angst vor einer Gewichtszunahme oder Körperschemastörung. Zu solchen psychiatrischen Erkrankungen gehören affektive Störungen, bei denen oftmals Appetitverlust und Gewichtsverlust auftreten. Des Weiteren sind die soziale Phobie, bei der häufig eine Angst vor Nahrungsaufnahme in Gegenwart anderer besteht, Angst- und Zwangserkrankungen mit ernährungsbedingten Ängsten oder Zwangsgedanken, Persönlichkeitsstörungen, die mit impulsivem Essverhalten einhergehen können, Substanzabhängigkeit und Substanzmissbrauch, posttraumatische Belastungsstörungen und auch psychotische Störungen mit ernährungsbezogenem Wahn oder bizarrem Essverhalten abzugrenzen.

Die **somatische Differentialdiagnose** umfasst Erkrankungen, die mit einer Appetitminderung bzw. Appetitlosigkeit und / oder einer Gewichtsabnahme bis hin zur Kachexie verbunden sind (z.B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Zöliakie, Hypothyreose, etc.). Der bei der Anorexie typische Bewegungs- und Aktivitätsdrang wird bei somatisch bedingtem Gewichtsverlust in der Regel nicht beobachtet (Casper, 2006). Es ist insgesamt zu untersuchen, ob neurologische Erkrankungen wie Hirntumoren oder internistische Erkrankungen, z.B. endokrine, gastrointestinale, infektiöse, maligne, Leber- oder Nierenerkrankungen, oder Intoxikationen vorliegen. Beim Diabetes mellitus kann eine falsche Insulinversorgung zu Gewichtsverlust führen. Häufig nutzen Patienten mit einer Essstörung und Diabetes mellitus das Einsparen oder Weglassen von Insulin als gewichtsreduzierende Maßnahme (Herpertz-Dahlmann und Herpertz, 1995).

Abbildung 1 gibt eine Übersicht des diagnostischen Prozesses bei Essstörungen.

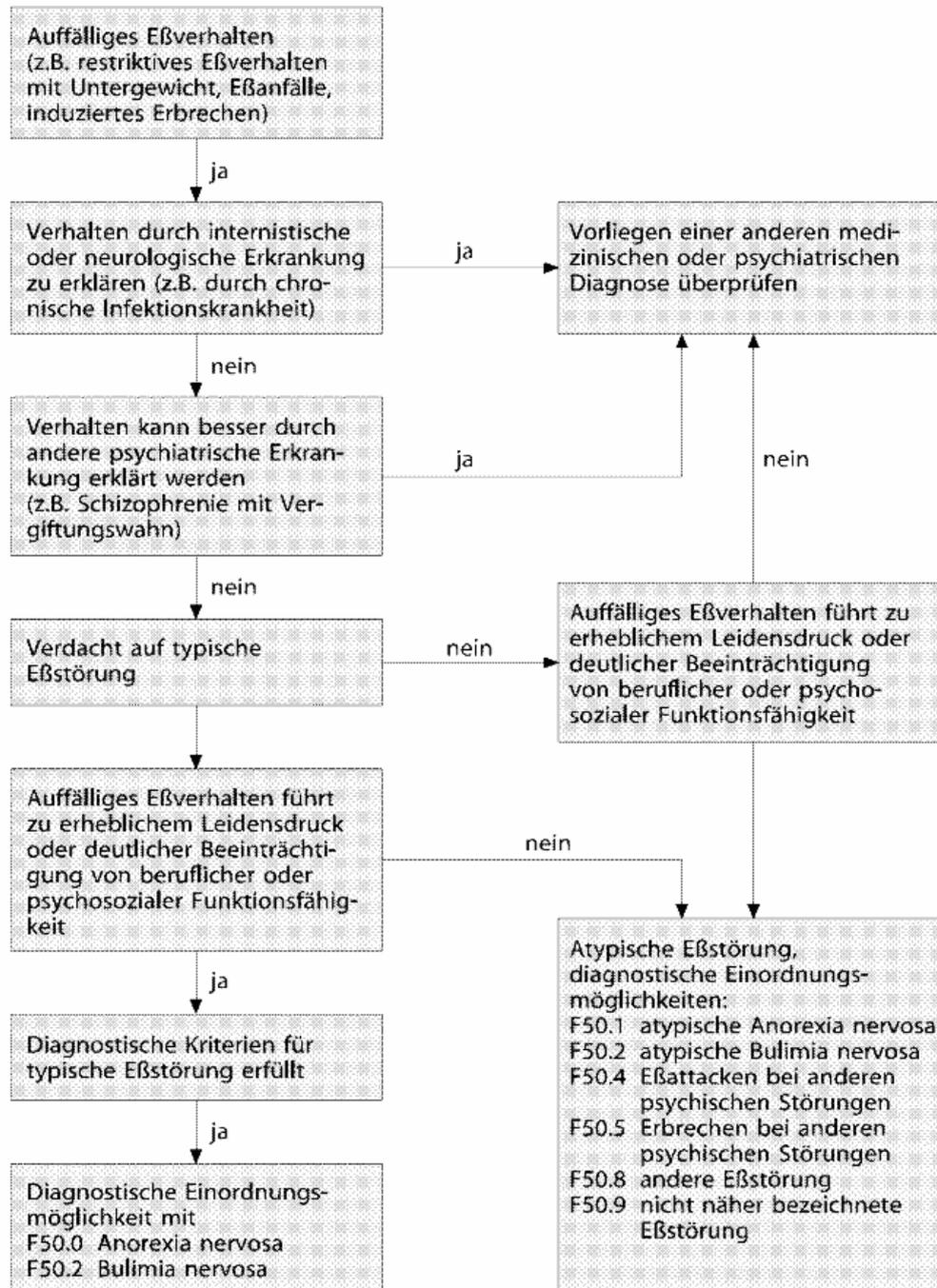


Abbildung 1: Diagnostische Einordnung der Essstörungen nach ICD-10. Aus den AWMF-Leitlinien (<http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/038-011.htm>)

2.3 Komorbidität /Multimorbidität

Untersuchungen zur Komorbidität bei Anorexia nervosa ergaben, dass die häufigsten zusätzlichen Erkrankungen affektive Störungen (bis zu 86 %) (De Zwaan und Schüssler, 2000; Rastam, 2006), Angststörungen (40 – 80 %) und Zwangsstörungen (10 – 70 %, Lebenszeitprävalenz) (Braun et al., 1994; Godart et al., 2000) darstellen. Bei all diesen Erkrankungen ist bisher ungeklärt, ob es sich um nosologisch eigenständige Erkrankungen oder um Folgezustände der Abmagerung handelt.

Depressive Symptome sind typische Begleitsymptome im akuten Stadium der Anorexia nervosa. Anorektische Patientinnen zeigen häufig eine niedergeschlagene Stimmung, Gereiztheit, Insuffizienz- und Schuldgefühle. Nicht selten leiden sie unter Schlafstörungen und Konzentrationsverlust. In psychometrischen Verfahren zu Depressivität erreichen sie zumeist Werte im Bereich mäßiger bis mittelschwerer Depression (Herpertz-Dahlmann, 2003). Suizidversuche treten bei 3 – 20 % aller Anorexie-Betroffenen auf (Franko und Keel, 2006).

Zwangssymptome und ritualisierte Verhaltensweisen kommen bei Anorexia nervosa so häufig vor, dass manche Autoren diese Erkrankung als dem Spektrum der Zwangserkrankungen zugehörig einstufen (Hollander, 1990; Rothenberg, 1988). Ferner weisen neuere Publikationen auf gemeinsame Störungen neuronaler Schaltkreise bei Zwangsstörungen und AN hin (Zusammenfassung bei Steinglass und Walsh (2006)). Die häufigsten Zwangsphänomene bei AN sind neben Essritualen Ordnungs- und Säuberungszwänge, Perfektionismus und Unheilbefürchtungen (Holden, 1990; Kaye et al., 1993; Rothenberg, 1988). Obgleich zwanghafte Persönlichkeitszüge und Zwangssymptome also auch unabhängig von der Symptomatik der Essstörung bestehen, ist festzuhalten, dass eine akute Aushungerung diese noch verstärkt (Herpertz-Dahlmann, 2003).

Die häufigsten **Angstsymptome** im Zusammenhang mit AN sind soziale Phobien, einfache Phobien und Panikstörungen mit und ohne Agoraphobie (Godart et al., 2000). Ferner ergaben Studien ein erhöhtes Auftreten von kindlichen Trennungsängsten im Vorfeld von AN (Bulik et al., 2006; Godart et al., 2000; Troisi et al., 2006). Es handelt sich hierbei jedoch ausschließlich um retrospektive Daten, so dass der Zeitpunkt der Erstmanifestation nicht sicher erhoben werden konnte.

Weitere gehäufte komorbide Störungen bei Essstörungen (Anorexie und Bulimie) sind **Persönlichkeitsstörungen** (bis zu 60 %) und **Substanzmissbrauch und –abhängigkeit** (bis zu 40 %) (Braun et al., 1994; Herzog et al., 2006). Manche Autoren argumentieren, dass die

Abmagerung bei Anorexia nervosa an sich eine Abhängigkeit von körpereigenen Opioiden darstellen könnte (Davis und Claridge, 1998).

Zusätzlich zu diesen klinischen Störungsbildern kann es auch zu **subklinischen psychischen Beeinträchtigungen** in Form von einzelnen Symptomen kommen. Besonders häufig sind kognitive Beeinträchtigungen wie Aufmerksamkeitsdefizite und verminderte Konzentration und kognitive Flexibilität, die sich im schulischen oder beruflichen Alltag negativ auswirken (siehe hierzu auch Abschnitt 2.8.2). Niedergeschlagenheit, Reizbarkeit und soziale Ängste im Rahmen einer AN führen nicht selten zu zwischenmenschlichen Konflikten und zunehmender Isolation, ohne dass hierbei die Kriterien für eine voll ausgeprägte komorbide Störung erfüllt sind (Vocks und Legenbauer, 2005). Ferner verweisen neuere Publikationen auf Einschränkungen im emotionalen Erleben bei AN bis hin zur Alexithymie (Zonneville-Bender et al., 2004), d.h. einer deutlich verringerten Fähigkeit, Gefühle zu erkennen oder auszudrücken (Sifneos, 1973).

2.4 Epidemiologie

Studien zu Inzidenz und Prävalenz der AN sind bislang inhomogen. Bezüglich der *Verbreitung einzelner Symptome* anorektischer Verhaltensweisen, ohne volle Ausprägung aller diagnostischen Kriterien des Störungsbildes, ergaben Untersuchungen überraschend hohe Prävalenzraten. Demnach ist die Mehrheit aller Frauen und Männer mit der eigenen Figur unzufrieden. Ein großer Teil der Befragten, besonders der Frauen, möchte abnehmen und befolgt Diätvorschriften (Jacobi et al., 2000).

Toro et al. (1989) untersuchten Jugendliche zwischen 12 und 19 Jahren (n = 1250) mit dem Eating Attitudes Test (EAT) (Garner und Garfinkel, 1979). Die Untersuchung ergab bei 9,8 % der Mädchen und 1,2 % der Jungen pathologische EAT-Werte (> 30), die mit denen anorektischer Patienten vergleichbar sind. Eine sehr ähnliche Untersuchung (n = 4651) ergab sogar bei 22 % der Mädchen und 5 % der Jungen entsprechend hohe EAT-Werte (Leichner et al., 1986).

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass ca. 1 % der Frauen in der besonders betroffenen Altersgruppe zwischen 15 und 30 Jahren von einer Anorexia nervosa betroffen sind (Szmukler, 1985; van Hoeken et al., 1998). Der Altersgipfel für die Erstmanifestation zeigt sich bei 14 Jahren (Herpertz-Dahlmann, 2003). Weniger als 10 % der Betroffenen sind männlichen Geschlechts. Eine Veränderung dieses Geschlechterverhältnisses konnte in den letzten Jahrzehnten nicht festgestellt werden (Lucas et al., 1999). In gewissen Risikogruppen,

in denen der ohnehin schon bestehende gesellschaftliche Druck in Richtung auf eine schlanke Idealfigur noch verstärkt ist, wie z.B. Balletttänzerinnen und Models, steigen die Prävalenzraten auf bis zu 25 % (Herpertz-Dahlmann, 2000).

Die meisten Autoren sind sich einig, dass insbesondere in den jüngeren Altersgruppen (10 – 24 Jahre) die Zahl der neu an Anorexia nervosa Erkrankten gestiegen sei (z.B. Lucas et al., 1999; Russell, 1985).

Bezüglich der Mortalitätsraten ergeben verschiedene Studien ein unterschiedliches Bild. Es wird geschätzt, dass 9,6 % aller AN-Patienten im Zeitraum zwischen 6 und 12 Jahren nach Auftreten sterben (Nielsen, 2001). In anderen Studien (Petermann, 2002) wird diese Rate zwischen 5 % und 20 % angesiedelt. Demzufolge weisen anorektische Patienten eine vier mal höhere Mortalität auf als gesunde Personen gleichen Alters und Geschlechts (Hoeken et al., 2003). Allerdings zeigt die Verlaufsforschung der letzten 10 Jahre eine deutliche Verbesserung der Prognose für jüngere Betroffene: Während eine Meta-Analyse von Steinhausen (1997) noch eine mittlere Mortalitätsrate von 2,16 % bei adoleszenten AN-Patienten ergab, wurden in der Mehrzahl der jüngsten 10-Jahres-Katamnese-Studien keine Todesfälle mehr nachgewiesen (Herpertz-Dahlmann et al., 2001; Strober et al., 1997; Sunday et al., 1996; Wentz-Nilsson et al., 1999).

Diese Zahlen stehen möglicherweise im Zusammenhang mit der in den letzten Jahren für die adoleszente Altersgruppe deutlich gebesserten Heilungsrate. Während man in den 1990er-Jahren noch davon ausging, dass nur ca. 40 – 50 % aller AN-Patienten remittierten, zeigen neuere Untersuchungen Gesundungsraten von 70 – 80 % (Herpertz-Dahlmann et al., 2001; Steinhausen et al., 2000; Wentz-Nilsson et al., 1999), wahrscheinlich aufgrund einer stärkeren Vertretung des Themas in den Medien, einer größeren Bereitschaft, Behandlung in Anspruch zu nehmen, sowie verbesserter Therapiemethoden.

2.5 Ätiologie

Wie für die meisten psychiatrischen Erkrankungen herrscht heute auch für die Anorexia nervosa die Hypothese einer multifaktoriellen Ätiologie vor (Schmidt, 2003). Die fünf in der Literatur am häufigsten beschriebenen Faktoren für die Genese und Aufrechterhaltung der Magersucht sind individuelle Faktoren, soziokulturelle Faktoren, familiäre Bedingungen, biologische Faktoren und die Bedeutung von Diäten. Diese Faktoren werden im Folgenden kurz erläutert.

Neuere Studien legen nahe, dass kognitive Defizite, die bei AN beobachtet werden (siehe Abschnitt 2.8.2), ebenfalls teilweise zur Ätiologie der Störung beitragen (Lena et al., 2004).

2.5.1 INDIVIDUELLE FAKTOREN

2.5.1.1 Das Zwei-Faktoren-Modell

Connors (1996) beschreibt zwei notwendige Faktoren für die Entwicklung einer Essstörung: erstens die Unzufriedenheit mit dem eigenen Körper und ein daraus entstehendes Bestreben, das Gewicht durch Diät zu beeinflussen, sowie zweitens eine interpersonale Problematik oder Störung der Selbstregulation mit unzureichender Affektstabilität, niedrigem Selbstwertgefühl und Bindungsunsicherheit. Einzeln betrachtet sind diese zwei Faktoren jedoch nicht spezifisch für Essstörungen. Abbildung 2 stellt dieses Modell graphisch dar.

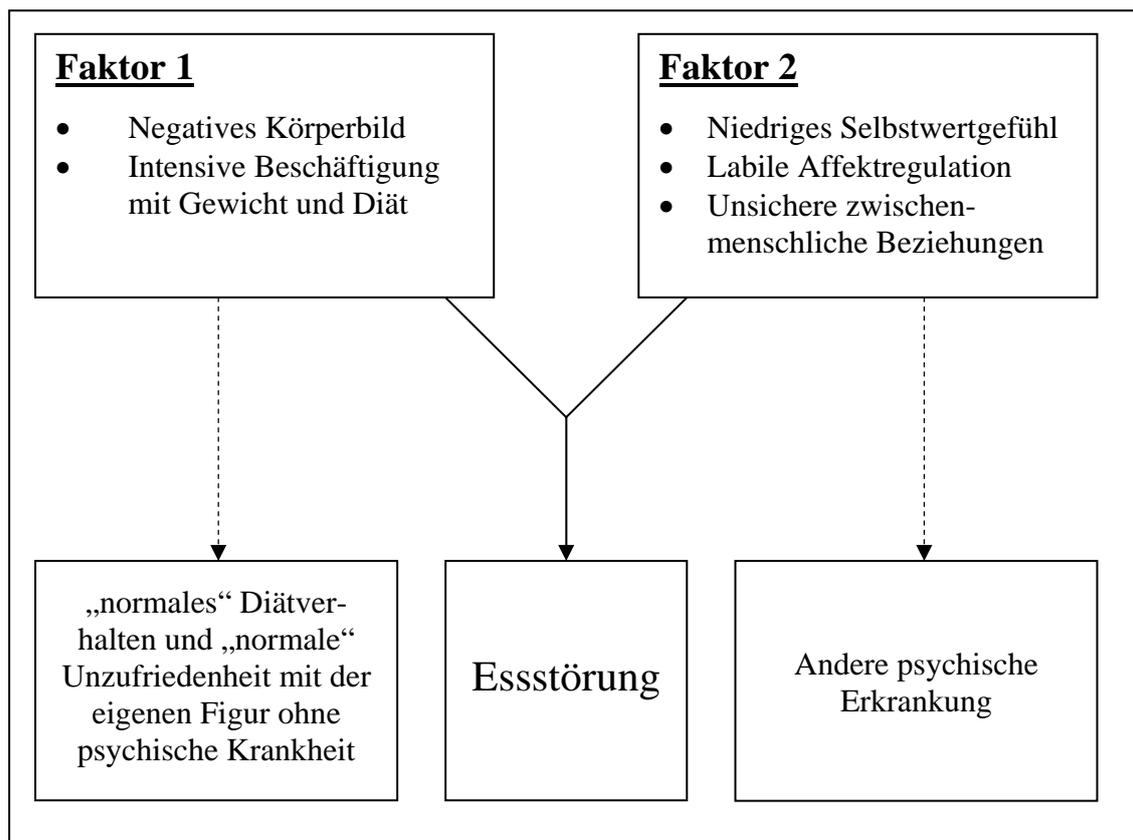


Abbildung 2: Zwei-Faktoren-Modell zur Ätiologie der Anorexia nervosa (in Anlehnung an Connors (1996)).

Für die beiden in Abbildung 2 dargestellten notwendigen Faktoren können mehrere Risikofaktoren verantwortlich sein, die im Weiteren beschrieben werden.

2.5.1.2 Persönlichkeit

Typische Persönlichkeitsmerkmale, die insbesondere bei Anorexie-Patientinnen mit restriktiver Symptomatik sehr häufig festgestellt wurden, sind Anhedonie, Überkontrolliertheit und Perfektionismus (Anderluh et al., 2003), Beharrlichkeit und Zähigkeit, Rigidität, Introvertiertheit und gut durchschnittliche bis überdurchschnittliche Intelligenz (Bayless et al., 2002; Kaye et al., 1993; Schmidt et al., 1997). Mädchen und Frauen mit Anorexie werden häufig als angepasst, harmoniebestrebt, konfliktvermeidend und wenig autonom beschrieben. Oftmals bestehen ein über die Norm hinaus gehendes Bemühen, es anderen recht zu machen, Insuffizienzgefühle und Vermeidung unbekannter Situationen (Klump et al., 2000; Sohlberg und Strober, 1994) sowie dysfunktionale Attributionsstile, d.h. negative Ereignisse werden sich selbst, positive äußeren Faktoren zugeschrieben (Morrison et al., 2006). Unklar ist, wie auch bei den anderen Faktoren, ob es sich bei diesen Persönlichkeitsmerkmalen um Vulnerabilitäts- oder Folgezustände handelt. Eine prospektive longitudinal angelegte Studie (Martin et al., 2000) legt jedoch nahe, dass diese Merkmale zumindest zum Teil eine Vulnerabilität darstellen: Die Autoren untersuchten Kinder in Australien vom ersten bis zum 13. Lebensjahr zu 5 Untersuchungszeitpunkten und stellten fest, dass die beiden Temperamentsfaktoren „Negativer Affekt“ (depressive Symptomatik) und „Persistenz“ (Beständigkeit, Zähigkeit) im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Essstörung standen.

2.5.1.3 Individuelle Belastungsfaktoren

Essstörungen können ein Indikator für persönliche Probleme und Konflikte sein, welche die Betroffenen nicht auf angemessene Art und Weise regulieren können. Vanderlinden et al. (1992) nennen hierfür verschiedene mögliche Ursachen: Überforderung durch Familienmitglieder oder andere wichtige Personen mit der Befürchtung, den Erwartungen nicht gerecht werden zu können; Ausdruck von Ärger oder Enttäuschung, der anderweitig nicht möglich ist; Ängste vor zwischenmenschlichen Kontakten oder Sexualität; Grenzüberschreitungen wie Inzest oder Gewalt; Ängste, sich von der Familie zu lösen und unabhängig zu werden.

2.5.2 SOZIOKULTURELLE FAKTOREN

2.5.2.1 Historische Aspekte

Askese und Hungern sind in der abendländischen Kultur geschichtlich tief verwurzelte Verhaltensweisen. Von religiösem Fasten, kirchlichen Askese- und Fastenregeln, über mittelalterliche Teufelsaustreibungen durch Hungern, hungernde „Wundermädchen“ in der katholischen Kirche, hungerstreikende Suffragetten, die in England nicht zuletzt das Wahlrecht für Frauen erkämpften, bis hin zu dem heutigen Schlankheitsideal und in populären Zeitschriften allgegenwärtigen Diätatschlägen finden sich zu jedem Zeitpunkt der Geschichte Hinweise auf gesellschaftliche Anerkennung für diejenigen, die in überdurchschnittlichem Ausmaß auf Nahrung verzichten können. Eine ausführliche Zusammenfassung der Kulturgeschichte der Essstörungen findet sich in Vandereycken et al. (2003). Ferner finden sich medizingeschichtliche Ausführungen der Anorexia nervosa bei Schadewaldt (1965) und Selvini Palazzoli (1982).

2.5.2.2 Heutige Gesellschaft

Die hohe Prävalenz der Magersucht in den westlichen Kulturkreisen verglichen mit anderen Teilen der Welt und das erhöhte Auftreten bei Einwanderern in diese Länder gegenüber ihren Landsleuten, die häufig diskutierte Zunahme der Anorexie in den letzten Jahrzehnten sowie die hohe Prävalenz in Risikogruppen mit besonders ausgeprägtem Schlankheitsideal sprechen für einen starken Einfluss von soziokulturellen Faktoren (Herpertz-Dahlmann, 2000). In den letzten Jahrzehnten hat die Diskrepanz zwischen der so genannten „Traumfigur“ und dem durchschnittlichen Gewicht für Frauen stetig zugenommen. Eine gesunde, normalgewichtige junge Frau verfügt über 22 – 25 % Körperfettmasse, wohingegen das geläufige westliche Schönheitsideal nur eine Körperfettmasse von 10 – 15 % erlaubt (Hebebrand et al., 1995). Insbesondere Jugendliche, die zum Einen die in ihrem Alter stattfindenden körperlichen und psychologischen Veränderungen häufig als verunsichernd erleben und zum Anderen stark mit Identitätsfindung beschäftigt sind, geraten hierbei schnell in Konflikte zwischen widersprüchlichen Erwartungen der Industriegesellschaft. Während sehr viele pubertierende Mädchen unzufrieden mit der eigenen Figur sind, kommt es gerade bei Mädchen und Frauen mit einem gering ausgeprägten Selbstwertgefühl und mangelnden psychosozialen Kompetenzen dazu, dass das Streben nach der „Idealfigur“ nicht mehr nur einer unter vielen

Wünschen ist, sondern eine zentrale Rolle dabei einnimmt, das mangelnde Selbstwertgefühl zu kompensieren (Jacobi et al., 2000).

2.5.3 FAMILIÄRE FAKTOREN

Bereits Lasègue wies auf bestimmte familiäre Strukturen hin, die er im Zusammenhang mit Anorexia nervosa beobachtete. In seiner Kasuistik von 1873 über eine Patientin mit Anorexie schrieb er: „Die Patientin und ihre Familie bilden ein eng verknüpftes Ganzes, und wir erhalten ein falsches Bild der Krankheit, wenn wir unsere Beobachtungen auf die Patientinnen beschränken.“ (zitiert nach Selvini Palazzoli (1982), S.20).

Die Literatur zusammenfassend wurde immer wieder eine sehr dominierende oder überbehütende Stellung der Mutter in der Familie beobachtet, die Auseinandersetzungen zur Folge habe. So sei die aus psychoanalytischer Sichtweise eine für die „normale“ psychische Entwicklung notwendige Identifikation nicht möglich. Ferner werden häufig rigide Regelsysteme, asketische und leistungsorientierte Wertvorstellungen, Aggressionshemmung und Neigung zum Perfektionismus, sowie ein konfliktvermeidender, harmoniebestrebter Interaktionsstil beschrieben (Cierpka, 1996; Vanderlinden et al., 1992).

Es gilt jedoch heute als unklar, inwiefern diese häufig beobachteten Familieninteraktionen als Ursache, Folge oder aufrechterhaltende Faktoren der magersüchtigen Erkrankung eines Familienmitglieds zu bewerten sind (Herpertz-Dahlmann, 2000). Beispielsweise lässt sich vermuten, dass die bei AN typischen Persönlichkeitsstrukturen – Harmoniebedürfnis, soziale Ängstlichkeit, Perfektionismus und mangelnde Autonomie (Jacobi et al., 2000) – die familiären Interaktionen beeinflussen und einen behütenden oder auch einengenden Interaktionsstil der Eltern fördern (Herpertz-Dahlmann, 2003).

van Furth et al. (1996) konnten einen Zusammenhang zwischen mütterlicher Kritik („expressed emotions“) an der magersüchtigen Tochter und der Prognose der AN nachweisen. Hierbei korrelierte das Ausmaß der Kritik mit einem schlechteren Gesundheitserfolg. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass sich in den letzten Jahren besonders familienberatende und familientherapeutische Interventionen als sinnvoll in der Behandlung der AN herauskristallisiert haben (Herpertz-Dahlmann, 2003).

2.5.4 BIOLOGISCHE FAKTOREN

Familienstudien, Zwillingsstudien und molekulargenetische Untersuchungen legen **genetische Faktoren** in der Pathogenese der Essstörungen nahe. So fanden z.B. Strober et al. (2000) eine erhöhte familiäre Belastung und ein „geteiltes“ familiäres Risiko für Anorexia und Bulimia nervosa. Des Weiteren konnten in Zwillingsstudien Konkordanzraten von bis zu 70 % für monozygote Zwillinge (Treasure und Holland, 1989; Walters und Kendler, 1995) nachgewiesen werden, wohingegen die Rate für dizygote Zwillinge laut Treasure und Holland (1989) bei 0 % lag. Molekulargenetische Studien zur Pathogenese der AN fokussieren hauptsächlich auf Kandidaten-Gene für die Neurotransmission der Appetitregulation. Einige Studien zeigten einen Zusammenhang eines Polymorphismus des Serotonin-2A-Promotor-Gens mit der Vererbung von AN, wohingegen dies in anderen Studien nicht repliziert werden konnte (Zusammenfassung in Herpertz-Dahlmann (2003)). Zudem wurde festgestellt, dass Patienten mit AN häufiger als gesunde Stichproben vor der 33. Schwangerschaftswoche geboren wurden oder Geburtskomplikationen erlitten hatten (Cnattingius et al., 1999).

Eine wesentliche Rolle bei der Pathogenese oder Aufrechterhaltung der Anorexie könnten Monoamin-Imbalancen sein. Ebenso wie für Depressionen ist auch bei der Anorexie ein **Serotoninmangel** bekannt (Monteleone et al., 2000). So konnte ein erhöhtes Vorkommen des Serotonin-Metaboliten 5-HIAA im Liquor nachgewiesen werden (Kaye et al., 1987; Kaye et al., 1991). Bildgebende Studien wiesen zudem auf eine reduzierte Funktion des Serotonin-2A-Rezeptors im zentralen Nervensystem hin, die auch nach Gewichtsrestitution und Normalisierung der Hormonfunktionen weiter besteht (Audenaert et al., 2003; Frank et al., 2002). Die Rolle des serotonergen Systems in der Pathogenese der AN wird zudem durch die Effektivität von Behandlungen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) bei AN gestützt (Kaye et al., 2001; Pallanti et al., 1997; Rosenblum und Forman, 2003).

Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren **Abnormalitäten im Dopamintransmittersystem** in Zusammenhang mit Anorexia nervosa gebracht (Barbarich et al., 2003; Bosanac et al., 2005; Roerig et al., 2005). Allerdings sind die bisherigen Ergebnisse widersprüchlich: Während Frank et al. (2005) eine erhöhte Densität und Affinität von D2/D3-Rezeptoren bei remittierten AN-Patientinnen zeigten, was auf eine verminderte synaptische Dopamin-Konzentration hindeutete, fanden Brambilla et al. (2001) eine verringerte D2-Rezeptoren-Sensitivität im Hypothalamus von AN-Patientinnen und interpretierten dies als möglichen Hinweis auf erhöhte Dopaminausschüttung bei AN. Einen weiteren Hinweis auf Dopaminmangel sahen Kaye et al. (1999) in einem reduzierten Liquor-Spiegel des Dopamin-Metaboliten Homovanillinsäure. Für D3- und D4-Rezeptoren wurde bisher kein

Zusammenhang mit AN festgestellt (Bruins-Slot et al., 1998; Hinney et al., 1999). Erste Versuche, AN mit Neuroleptika zu behandeln, deuten auf eine positive Wirkung bei akuter und remittierter AN (Bosanac et al., 2005; Cassano et al., 2003). Eine gestörte Dopaminfunktion wird mit Bewegungsstörungen, Veränderungen im hedonischen Erleben und gestörter Appetitregulation assoziiert und könnte daher mit bestimmten Besonderheiten von AN zusammenhängen, wie Veränderungen im Essverhalten, Bewegungsdrang und verringertem Ansprechen auf Belohnungen (Frank et al., 2005; Kaye et al., 1999; siehe hierzu auch Casper, 2006).

In den letzten Jahren wurde die Bedeutung des Hormons **Leptin** für Pathophysiologie und Aufrechterhaltung der AN vermehrt diskutiert (Wewetzer et al., 1998). Die Konzentration dieses Peptidhormons ist bei der Anorexie vermindert. Von diesem Hormon soll ein Einfluss auf das Essverhalten (Hungerunterdrückung), die Gonadenfunktion und eine Anpassung an eine Mangelernährung ausgehen (Haas et al., 2005; Hebebrand et al., 1997b) (siehe auch Abschnitt 2.7.2.1.). Leptin wird in der Plazenta und in Fettzellen gebildet und reguliert Energieaufnahme und -verbrauch. Unter Fastenbedingungen sinkt das Serumleptin auf ein sehr niedriges Niveau. Während der Gewichtszunahme wurden bei manchen AN-Patienten schon nach sehr kurzer Zeit ein überhöhtes Leptin-Level beobachtet (Haas et al., 2005; Hebebrand et al., 1997a). Bisher gilt es jedoch als ungeklärt, ob diese Entwicklung die Gewichtszunahme noch erschwert, da Leptin als Adipositasignal in der Langzeitregulation der Nahrungsaufnahme fungiert (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Monteleone et al. (2004) fassen die Literatur zu Leptin und Essstörungen des vorausgegangenen Jahrzehnts zusammen und argumentieren, dass das Hormon wahrscheinlich weniger für die Ätiologie der AN verantwortlich ist, sondern dass vielmehr erst die durch Mangelernährung bedingten Veränderungen im Leptin-Haushalt für die Entstehung und Aufrechterhaltung bestimmter klinischer Symptome sorgen.

Eine weitere wichtige Funktion von Leptin ist die Reproduktion. Bei Tieren konnte beobachtet werden, dass eine Leptin-Gabe bei Nahrungsrestriktion zum Wiedereintreten des weiblichen Menstruationszyklus führte (Chebab et al., 1996; Holtkamp et al., 2003).

Ferner spielt bei der Aufrechterhaltung der Anorexie das bei der Störung vorhandene komplexe endokrinologisch-metabolische Syndrom eine wichtige Rolle. So findet sich z.B. bei weiblichen Betroffenen eine Überfunktion des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Systems. Dadurch kommt es zu einer deutlichen Erhöhung der 24-Stunden-Kortisolsekretion mit Zunahme von sekretorischen Episoden (Misra et al., 2004; Seed et al., 2000). Weitere Ergebnisse deuten darauf hin, dass Hyperkortisolismus bei Essstörungen ein Ergebnis der

Anpassung an Mangelernährung darstellt und nicht etwa schon vor der Erkrankung vorlag (Fichter und Pirke, 1990; Kaye et al., 1990). Ferner besteht wahrscheinlich ein Zusammenhang zwischen Hyperkortisolismus und kognitiven Defiziten, auf die im Abschnitt 2.8.2 näher eingegangen wird. Glukokortikoide modulieren – wahrscheinlich zum Teil über den Hippokampus – zentralnervöse Funktionen für Reizwahrnehmung und Informationsverarbeitung (Seed et al., 2000).

2.5.5 DIE BEDEUTUNG VON DIÄTEN

Nach einer Studie von Hill (1993) sind Kinder ab dem neunten Lebensjahr in der Lage, den Sinn von Diäten zu verstehen. In England und in den USA möchten 30 – 50 % der neunjährigen Mädchen dünner sein als sie sind, und 15 – 20 % haben bereits eine Diät durchgeführt (Hill und Bhatti, 1995; Schur et al., 2000). In der Teenager-Population steigen diese Zahlen noch: Zwischen einem Drittel und zwei Dritteln führen in diesem Alter eine Diät durch (Patton et al., 1997).

Zwischen Diäthalten und der Inzidenz von Essstörungen besteht ein direkter Zusammenhang: In einer prospektiven Untersuchung von 15-jährigen Mädchen in London fanden Patton et al. (1997), dass 21 % der Mädchen, die eine Diät hielten, ein Jahr später eine Essstörung aufwiesen, wohingegen nur 3 % der Mädchen, die keine Diät hielten nach einem Jahr eine Essstörung entwickelten. Allerdings sollte darauf hingewiesen werden, dass zwar ein bis zwei Drittel der Mädchen Diät halten, jedoch nur ca. 1 % eine Essstörung entwickeln. Demnach kann zusammengefasst werden, dass Diäthalten eine notwendige, keineswegs aber hinreichende Bedingung für die Entstehung einer Essstörung ist.

2.6 Somatische Veränderungen

Bei allen im Folgenden genannten somatischen Folgen der Anorexie gilt, dass diese bei jüngeren Patienten und ausgeprägterem bzw. schneller fortschreitendem Gewichtsverlust gravierender sind.

Beginnt die AN vor der Pubertät, kann eine geistige und körperliche Entwicklungsverzögerung bzw. eine Verzögerung der Pubertätsentwicklung eintreten. So zeigten Patientinnen mit einem Störungsbeginn vor der Pubertät vermindertes Längenwachstum (Counts et al., 1992). Ferner bestehen Folgen der Anorexie in verlangsamtem Herzschlag (Hypotonie), dem Absinken der Körpertemperatur (Hypothermie),

Hautproblemen (trockene, schuppige Epidermis; Akrozyanose / Cutis marmorata), einer flaumartigen Behaarung (Lanugobehaarung), Haarausfall, Muskelschwäche, Speicheldrüsenanschwellung, Störungen des Mineralhaushaltes und Wassereinlagerungen im Gewebe (Ödeme). Die durch die Mangelernährung ausgelösten Symptome körperlicher Art reduzieren sich nach Gewichtsrestitution. Der Grundumsatz untergewichtiger anorektischer Frauen ist gegenüber dem von gesunden Frauen gleichen Alters um 25 % reduziert (Casper et al., 1991).

Ein weiteres wichtiges physiologisches Element der Anpassung an die Mangelernährung sind Blutbildveränderungen, z.B. Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie, sowie Elektrolytstörungen. Häufig erhöhen sich die Transaminasen, Amylase, Lipase und harnpflichtige Substanzen, und es kommt zu Absenkungen von Gesamteiweiß und Albumin.

Endokrinologisch wird eine Reduktion des Hormons Trijodthyronin (T3) im Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-System (Pirke et al., 1985) und eine Erhöhung des Wachstum-Hormons beobachtet. Bezüglich des Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Systems findet durch die Amenorrhoe eine Unterdrückung der gonadalen Funktion statt. Langzeitstudien zeigten, dass jung an AN erkrankte Frauen später weniger Kinder hatten als Vergleichsstichproben (Brinch et al., 1988).

Störungen der Östrogenproduktion, gemeinsam mit der durch die Mangelernährung unzureichenden Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr, führen zu gehäuftem und früherem Auftreten von Osteoporose. Die Bedeutung des Hormons Leptin in der Aufrechterhaltung der Anorexie wurde bereits in Abschnitt 2.5.4 diskutiert. Neuerdings wurden Leptin und Leptin-Rezeptoren auch in Osteoblasten nachgewiesen, so dass dieses Hormon auch eine Funktion in der Knochenmineralisation hat. Daher wird derzeit auch ein Zusammenhang von Leptin und Osteoporose bei AN diskutiert (Bruni et al., 2006; Herpertz-Dahlmann, 2003)

Ein Ergebnis der Hyperkortisolämie und der Aushungerung ist eine bei der AN häufig beobachtete Hirnatrophie, auf die im Abschnitt 2.8.1 ausführlich eingegangen werden soll.

2.7 Hunger und Sättigkeit

2.7.1 HUNGERDEFINITION ANNO 1735

„Hunger ist eine Empfindung, welche uns zu dem Genusse der Speisen antreibt... Bey dem Gegenstand des Hungers fällt folgendes zu merken vor. Dasjenige, was bey dem Hunger

verlangt wird, sind Speisen, welche nicht nur vermögend sind, den Hunger zu stillen, sondern auch den Leib zu nähren... Den Hunger hat man nicht nur deswegen, um sich satt zu essen, sondern damit die genossenen Speisen zu des Leibes Erhaltung und Nahrung gelangen mögen. In sittlichem Verstande heißet Hunger Mangel nöthiger Lebensmittel, es sey wegen Mißwachs, Kriegsverheerung, verhinderter Zufuhr oder durch andere Zufälle. Was vor eine empfindliche Plage dies sey, ist daher zu schließén, daß die, so in dergleichen betrüblichen Umständen befinden, auch derer abschaulichsten und der Natur wiederlichsten Dinge nicht schonen, dieselben zu ihrer Nahrung anzuwenden...Ob nun bey solchen Begebenheiten ein Mensch den anderen umbringen, und mit dessen Fleische sein Leben erhalten möge, wird unter denen Sitten-Lehrern gefragt... Die Rechtsgelehrten aber erkennen doch eine gelindere Straffe wieder einen, der in solchem Falle sich an eines anderen Leben vergrieffen.” Zedlers Großes Universallexikon, Band 13, Spalte 1228, 1735 (zitiert nach Medick (1985), S. 95).

Dieses Zitat einer frühen Hungerdefinition lässt bereits einige für die folgenden Textpassagen wichtige Aspekte von Hunger und Sättigkeit erkennen: Zum einen weist der Autor darauf hin, dass Hunger sowohl der Kurz- als auch der Langzeitregulation von Nahrungsaufnahme dient. Zum anderen verweist er auf die sehr starke biologische Beeinflussung des menschlichen Verhaltens durch Hunger und lässt erkennen, dass die biologische Valenz von (potentiellen) Nahrungsreizen im Normalfall durch Hunger ansteigt. Diese Aspekte spielen auch in der modernen Forschung der Ernährungsregulation eine wichtige Rolle.

2.7.2 BIOPSYCHOLOGISCHE GRUNDLAGEN VON HUNGER/SÄTTIGKEIT UND ERNÄHRUNGSREGULATION

Hunger zählt zu den homöostatischen Trieben, d.h. Hunger dient dazu, den Körper in einem stabilen Ernährungszustand zu halten. Seit Mitte des 20. Jahrhunderts bestanden Theorien der Homöostase, laut denen Hunger und Sättigkeit dazu dienten, bestimmte Nährstoffkonzentrationen, wie Lipide und Glukose, auf einem konstanten Niveau zu halten. Das klassische Beispiel für solche Theorien ist die glukostatische Theorie, die Mayer (1955) postulierte. Hierbei wurden Glukoserezeptoren im Hypothalamus vermutet, die Abweichungen vom Sollwert melden und zu Empfindungen von Hunger oder Sättigung führen. Obwohl kurzzeitiges Sinken des Blutglukosespiegels tatsächlich eng mit subjektivem Hunger zusammenhängt (Campfield und Smith, 2003), ist nach aktuellem Wissensstand die

Glukosekonzentration kein zuverlässiger Marker für Hunger und Sättigkeit (de Graaf et al., 2004).

Der Hypothalamus wurde als das Zentrum für diese Regulation vermutet, da empirische Studien zeigten, dass elektrische Stimulation des ventromedialen Hypothalamus (VMH) bei Ratten zur Einstellung der Nahrungsaufnahme trotz Hunger führte. Läsionen dieses Areals resultierten in Hyperphagie, d.h. die Ratten fraßen so viel Nahrung, dass dies fast zum Tod führte. Läsionen des lateralen Hypothalamus (LH) führten zum gegenteiligen Effekt: Die Ratten erlitten Aphagie, d.h. sie nahmen selbst bei starkem Hunger keine Nahrung mehr zu sich, so dass sie verhungerten. Bei Fütterung erholten sich die Tiere zwar teilweise, eine Normalisierung des Fressverhaltens blieb jedoch aus. Elektrische Stimulation des LH führte dazu, dass Ratten selbst im satten Zustand weiter Nahrung aufnahmen. Wie im klassischen Artikel von Stellar (1954) zusammengefasst, wurde aus diesen Erkenntnissen geschlossen, dass der VMH ein „Sättigungszentrum“ und der LH ein „Hungerzentrum“ darstellen könnten. Diese „Zwei-Zentren-Theorie“ des Hypothalamus wurde auch durch Einzelzelleitungen bei Ratten bestätigt, bei denen die Tiere im hungrigen Zustand stärkere Erregungen von Zellen im LH und im satten Zustand stärkere Erregung im VMH aufwiesen.

Es wurde allerdings bald deutlich, dass diese Theorie nicht die gesamte Regulation von Hunger und Sättigkeit erklären konnte, sondern dass offenbar Interaktionen zwischen verschiedenen Hirnzentren erforderlich sind. So zeigten z.B. Läsions- und Stimulationsstudien der Amygdala bei Affen und Katzen, dass verschiedene Regionen dieser Struktur Auswirkungen auf Hunger und Durst hatten. Allerdings wirkten sich diese Läsionen in der Amygdala nicht ganz so nachhaltig auf das Essverhalten aus wie im LH und VMH der Ratten (Ewert, 1998). Weiterhin führten neue Erkenntnisse bzgl. des Hormons Leptin im vergangenen Jahrzehnt zu einem besseren Verständnis der physiologischen Regulation von Hunger und Sättigkeit. Heutzutage ist bekannt, dass die glukostatische „Zwei-Zentren-Theorie“ nur ein Teilverständnis von Hunger- und Sättigungsregulation darstellt. Vielmehr werden Gefühle von Hunger und Sättigkeit auf ein komplexes Zusammenspiel von verschiedenen Hirnregionen wie Hypothalamus, Medulla oblongata, dem limbischen System, Insula und dem mesolimbischen System zurückgeführt. Bei den physiologischen Grundlagen von Hunger und Sättigkeit wird zudem zwischen homöostatischer Langzeit- und Kurzzeitregulation unterschieden, die durch verschiedene Neuropeptide, Hormone und Transmitter reguliert werden und erst zusammen ein Gesamtbild der Prozesse von Hunger und Sättigung ermöglichen. Im Folgenden werden die wichtigsten Aspekte zum aktuellen Kenntnisstand über die neuronale Regulation von Hunger und Sättigung zusammengefasst (genauere

Beschreibung in Birbaumer und Schmidt (2006), de Graaf et al. (2004) und Schwartz et al. (2000)).

2.7.2.1 Homöostatische Langzeitregulation durch das Fettgewebe

Leptin ist ein Peptidhormon, das vom ob-Gen kodiert und überwiegend in den Adipozyten (Fettzellen) des Körpers gebildet wird. Von dort gelangt es über den Blutkreislauf zum Gehirn (Huang und Li, 2000), und insbesondere zum Hypothalamus (siehe Elmquist, 2001) und Ahima et al. (2000) für eine genaue Beschreibung der Wirkungsweise von Leptin im Hypothalamus). Neben kleinen Energiereserven in der Leber und den Skelettmuskeln, die für einen Tag ausreichen, stellt das Fettgewebe die wichtigste Energiereserve des menschlichen Körpers dar. Die Konzentration von Leptin im Blutkreislauf ist proportional zum Fettgehalt des Körpers (Maffei et al., 1995). Das Hormon signalisiert daher in Form eines Adipositassignals den Körperfettgehalt an das Gehirn (Kiess et al., 2000) und stellt damit das wichtigste Hormon in der Langzeitregulation von Nahrungsaufnahme und Stoffwechsel dar. Mit seiner appetithemmenden Wirkung trägt Leptin dazu bei, dass der Fettgehalt des Körpers relativ konstant gehalten werden kann. Ein Überschuss an Leptin, der im Normalfall durch Überschuss an Fettreserven entsteht, führt bei künstlicher Zuführung zu Appetit- und Gewichtsverlust (z.B. Matochik et al.; 2005). Leptinmangel bei Mäusen, die aufgrund eines ob-Gendefekts kein Leptin produzieren, führt zu Appetitsteigerung, Gewichtszunahme und Fettleibigkeit (Ninomiya et al., 2002; Salvador et al., 2001). Ein Zusammenhang zwischen ob-Genmutationen und Adipositas wurde auch beim Menschen festgestellt (Szymczak und Laskowska-Klita, 2001). Erste Medikamenten-Studien konnten nachweisen, dass die Gabe von Leptin möglicherweise wirksam in der Behandlung der Adipositas sein könnte (Huang und Li, 2000; Salvador et al., 2001). Ein Zusammenhang zwischen vermindertem Leptin und AN sowie einem Anstieg von Leptin bei Gewichtsrestitution wurde bereits in Abschnitt 2.5.4 beschrieben.

Weitere Hormone, die in der Langzeitregulation der Nahrungsaufnahme sowohl im Hypothalamus als auch in anderen Regionen eine Rolle spielen, und die eng mit Leptin zusammenhängen, sind **Insulin** (Birbaumer und Schmidt, 2006; Schwartz et al., 2000) und der Leptin-Antagonist **Neuropeptid Y (NPY)** (Kiess et al., 2000). Obwohl Insulin von Beta-Zellen des Pankreas produziert wird und nicht wie Leptin im Fettgewebe, ist auch der Insulinspiegel im Blut proportional zur Körperfettmasse. Weiterhin befinden sich die Insulinrezeptoren des Hypothalamus in denselben Arealen, die durch Leptin aktiviert werden. Somit dient Insulin ebenfalls als Adipositassignal (Woods et al., 1998). Allerdings unterliegt

der Insulinspiegel schnelleren Schwankungen durch Nahrungsaufnahme, wohingegen der Leptinspiegel sich erst im Laufe von Tagen ändern kann.

Aus den Erkenntnissen zur Langzeitregulation der Nahrungsaufnahme ergibt sich eine Schnittstelle zur „**Set-Point-Theorie**“, laut der der menschliche Körper ein biologisch determiniertes Gewicht, bei dem seine optimale Funktionsfähigkeit erreicht wird, auch bei verändertem Essverhalten dauerhaft aufrecht erhält (siehe Jacobi et al., 2000). Diese Theorie besteht bereits seit Mitte des 20. Jahrhunderts und wurde durch experimentelles Über- und Untergewicht am Menschen bestätigt. In diesen Studien gelang es einem Großteil der erwachsenen Männer trotz extrem erhöhter Nahrungsaufnahme nicht, eine Gewichtszunahme von 25 % zu erreichen (Sims et al., 1968) oder ab einem bestimmten Punkt trotz weiterhin starker Einschränkung der Nahrungsaufnahme kontinuierlich abzunehmen (Keys et al., 1950). In beiden Studien zeigte sich, dass der Körper bei solch starken Gewichtsveränderungen seinen Grundumsatz und Energieverbrauch entsprechend anpasst, um weitere Zu- oder Abnahme zu verhindern. Im Zusammenhang mit den neueren Befunden zur Langzeitregulation der Homöostase durch Adipositassignale können solche Befunde sowie Beobachtungen, dass viele Menschen auch bei verändertem Essverhalten ein bestimmtes Gewicht wiedererlangen, biologisch erklärt werden.

2.7.2.2 Homöostatische Kurzzeitregulation durch den Gastrointestinaltrakt

Neben Signalen aus dem Fettgewebe erhält der **Hypothalamus** zusätzlich schnelle neuronale und hormonelle Signale aus dem Gastrointestinaltrakt. Das Neuropeptid **PY** aus der Mukosa des Dünndarms wirkt **katabolisch**, d.h. es hemmt die Nahrungsaufnahme (Batterham et al., 2002), wohingegen **Ghrelin** aus der Mukosa des Magens **anabolisch** wirkt, d.h. die Nahrungsaufnahme anregt (Wren et al., 2001). Diese beiden Peptide wirken in verschiedenen Zellen des Hypothalamus. Hierbei entsteht *Anregung* von Nahrungsaufnahme durch ein Zusammenspiel der Hypothalamus-Areale Nucleus arcuatus, LH und dem paraforinkalen Areal, wohingegen *Hemmung* der Nahrungsaufnahme durch ein Zusammenspiel der Hypothalamus-Nuclei arcuatis und paraventricularis entsteht.

Weiterhin erhält auch die **Medulla oblongata** Signale aus dem Gastrointestinaltrakt. Ein Anstieg von Lipid- und Glukosegehalt des oberen Dünndarms wird durch die Hormone **Cholezystokinin** und **GLP** („glucagon-like peptide“) an diese Struktur signalisiert, was eine Hemmung der Nahrungsaufnahme zur Folge hat (Blundell und Naslund, 1999; Blundell et al., 2001). Ferner reagieren diese Hormone auch bei einer Füllung des Magens und dabei stattfindender Weitung der Magenwände (Flint et al., 2001; Rolls und Roe, 2002).

Zwischen Hypothalamus und Medulla oblongata bestehen enge synaptische Verknüpfungen. Erst das gemeinsame Wirken dieser Areale ermöglicht die Kombination aus Lang- und Kurzzeitregulation der homöostatischen Ernährungsregulation. So kann (z.B. nach mehreren Tagen Nahrungsrestriktion) ein niedriger Leptinspiegel dazu führen, dass die sättigenden Effekte von Cholezystokinin und GLP verringert werden, so dass mehr Nahrung aufgenommen und die Energiebalance aufrechterhalten wird (de Graaf et al., 2004). Ebenso führt die Gabe von Insulin in die Hirnventrikel von Ratten und Primaten zu einer Verstärkung der Cholezystokinin-Wirkung und in der Folge zu verringerter Nahrungsaufnahme (Figlewicz et al., 1995; Riedy et al., 1995).

2.7.2.3 Nichthomöostatische Regulationen der Energiereserven

Es ist allgemein bekannt, dass beim Menschen nicht nur die homöostatischen Einflüsse das Essverhalten bestimmen. Im Fall eines gesunden Menschen spielen zusätzlich die Freude am Essen und Konditionierung (durch Gerüche und Geschmack, regelmäßige Essenszeiten, Anwesenheit von Mitmenschen, kulturelle Einflüsse) eine wichtige Rolle bei der Nahrungsaufnahme (de Castro und de Castro, 1989; Shepherd, 2005).

Die **Insula** repräsentiert die bewussten Empfindungen von Hunger und Sättigkeit sowie Geschmack (Delparigi et al., 2005; Pritchard et al., 1999). Sie enthält Afferenzen vom Gastrointestinaltrakt, Mund und Rachen sowie Geschmacksafferenzen und wird wahrscheinlich auch durch gastrointestinale Hormone wie Cholezystokinin stimuliert. Die Signale vom Gastrointestinaltrakt, Mund-Rachen-Bereich und Geschmacksrezeptoren gelangen organspezifisch zunächst über die **Medulla oblongata** (nucleus tractus solitarii), folgend über den **Nucleus parabrachialis** und schließlich den **Thalamus** (Nucleus ventroposterior parvocellularis) an die Insula. Darüber hinaus bestehen auch Afferenzen von hypothalamischen Kernen (Birbaumer und Schmidt, 2006).

Die nichthomöostatischen Mechanismen, die beim Menschen die homöostatischen außer Kraft setzen können (z.B. wenn der Anblick von wohlschmeckendem und appetitlich angerichtetem Nachtisch trotz bereits erfolgter Sättigung zum Weiteressen anregt), erfolgen nach aktuellem Kenntnisstand über **mesolimbische dopaminerge Verstärkersysteme**. Der **Nucleus accumbens**, in dem sich Dopaminrezeptoren (D2) befinden, deren Stimulation – durch die dopaminergen Afferenzen vom ventralen Tegmentum des Mittelhirns – für ein Glücksgefühl verantwortlich gemacht wird, wird u.a. von der Insula kontrolliert. Es bestehen reziproke Verbindungen zwischen dem Nucleus accumbens und dem LH. Bei einer Aktivierung des LH durch den Nucleus accumbens wird die Nahrungsaufnahme stimuliert

(Pothos et al., 1995). Eine Integration der homöostatischen und nichthomöostatischen Anteile der Ernährungsregulation erfolgt nach aktuellem Kenntnisstand durch eine Vernetzung von Insula, Nucleus accumbens, LH und dopaminergem System. Eine Entgleisung dieses System könnte bei Adipositas und Essstörungen eine Rolle spielen (Birbaumer und Schmidt, 2006).

2.7.2.4 Neurotransmitter: Dopamine, Serotonin und Noradrenalin

Wie oben bereits für den Transmitter Dopamin beschrieben, haben auch Serotonin und Noradrenalin (NA) wichtige Funktionen in der Regulation von Nahrungsaufnahme und stellen mögliche Ansatzpunkte für medikamentöse Behandlung von Ernährungsproblemen dar. Die Rolle dieser Systeme in der Homöostase ist jedoch komplex.

Noradrenalin wird in Hirnstammarealen synthetisiert, die zum Hypothalamus, Thalamus und Kortex projizieren. Injektionen von NA in den paraventriculären Nucleus des Hypothalamus erhöhen die Nahrungsaufnahme und auf Dauer das Körpergewicht (Leibowitz et al., 1984). Ferner ist bei Mäusen mit ob-Gendefekt das Vorkommen dieses Transmitters im Hypothalamus erhöht, so dass Leptin möglicherweise durch eine Unterdrückung von NA wirkt (Brunetti et al., 1999). Diese Ergebnisse deuten auf eine anabolische Wirkung von NA (Schwartz et al., 2000).

Die meisten Medikamente zur Beeinflussung des Appetits bedienen sich einer Veränderung des Transmitters **Serotonin (5-HT)**, z.B. Dexfenfluramin. Diese Medikamente unterdrücken die Nahrungsaufnahme durch eine Steigerung der 5-HT-Rezeptorsignale, wohingegen Antagonisten das Gegenteil bewirken (Leibowitz und Alexander, 1998). Calapai et al. (1999) zeigten, dass 5-HT durch Leptin erhöht wird. Möglicherweise werden daher zumindest einige der katabolischen Effekte von Leptin durch eine Steuerung von Serotonin erwirkt.

Entgegen den oben genannten hedonischen, anabolischen Effekten von **Dopamin (DA)** zeigten Volkow et al. (2003), dass dieser Neurotransmitter auch in Zusammenhang mit restriktivem Essverhalten steht. Die Beobachtung, dass der Effekt von DA auf Ernährungsregulation davon abhängt, in welcher Hirnregion der Transmitter untersucht wurde, erschwert eine Einschätzung dieses Transmitters. Während z.B. mesolimbische dopaminerge Projektionen die angenehmen Aspekte von Nahrungsaufnahme unterstützen, unterdrücken dopaminerge Signale im Nucleus arcuatus und dorsomedialen Regionen des Hypothalamus die Nahrungsaufnahme (Schwartz et al., 2000). Ferner ist bekannt, dass viele Neuroleptika, die als D2-Antagonisten einen Überschuss an Dopamin kompensieren sollen, zu Gewichtszunahme führen.

2.7.3 HIRNAKTIVIERUNGEN FÜR HUNGER UND SATTHEIT BEI GESUNDEN

2.7.3.1 *Orbitofrontalkortex*

fMRT und Positronenemissionstomographie (PET)-Studien der letzten zehn Jahre zeigten, dass die affektiven Komponenten für Anblick, Geruch und Geschmack von Nahrung u.a. im **Orbitofrontalkortex** (OFC) repräsentiert sind (Kringelbach et al., 2003; O'Doherty et al., 2001; Rolls et al., 2003; Zald und Pardo, 1997; Zald et al., 1998; Zald et al., 2002).

Die Betrachtung von appetitlicher Nahrung löst OFC-Aktivierung aus (Simmons et al., 2005). Angenehme Gerüche aktivieren den medialen Teil des OFC, wohingegen unangenehme Gerüche den lateralen Teil aktivieren (Rolls et al., 2003). O'Doherty et al. (2000) untersuchten die Hirnaktivierungen für geschmacksspezifische Sättigkeit, wobei die Teilnehmer Gerüche von Vanille und Banane danach bewerteten, wie angenehm sie sie empfanden. Während des Experiments sollten die Teilnehmer so lange Bananen essen, bis sie davon satt waren. Wie erwartet verlor der Bananengeruch mehr als der Vanillegeruch an positiver Bewertung. Obwohl mehrere Areale bei der Wahrnehmung der Gerüche aktiviert wurden, korrelierte nur die Aktivierung im OFC mit den Bewertungen der Gerüche, d.h. je mehr die angenehme Bewertung des Bananengeruchs nachließ, desto geringer wurde auch die Aktivierung im OFC bei allen Teilnehmern. Sehr ähnliche Ergebnisse wurden auch für die spezifische Sättigung von anderen Geschmacksrichtungen gezeigt (Gottfried et al., 2003; Kringelbach et al., 2003).

In einer PET-Studie, in der Teilnehmer Schokolade über Sättigung hinaus aßen, zeigte sich Aktivierung im *medialen* OFC, solange die Teilnehmer die Schokolade als angenehm bewerteten. Im Verlauf des weiteren Schokoladenkonsums bewerteten die Teilnehmer den Geschmack jedoch zunehmend als aversiv, was mit Aktivierungen im *lateralen* OFC einherging (Small et al., 2001).

2.7.3.2 *Präfrontalkortex*

Dorsal des OFC (der BA 10, 11, 47 umfasst) wurde in PET-Studien darüber hinaus der Präfrontalkortex (PFC: BA 8-10, 46) als ein weiteres Areal identifiziert, in dem sich der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) bei Hunger und Sättigkeit unterschied. So wurde dort ein erhöhter Blutfluss bei Sättigkeit verzeichnet. Dieses Areal ist u.a. für inhibitorische Kontrolle über andere Hirnmechanismen bei der Verarbeitung interner und externer Stimuli

verantwortlich (Fuster, 1993; Stuss und Benson, 1986) und verfügt über efferente Verbindungen zu paralimbischen Arealen für triebgesteuerte und emotionale Verhaltensweisen (Reiman, 1997; Reiman et al., 1997). In diesem Zusammenhang ist interessant, dass Menschen mit einer gestörten PFC-Funktion an Hyperphagie leiden (Graff-Radford et al., 1995). Aufgrund dieser Befunde wird vermutet, dass Aktivierungen des PFC nach der Einnahme von Nahrung zu einem Gefühl von Sättigung beitragen (Delparigi et al., 2002; Gautier et al., 2000; Gautier et al., 2001; Tataranni et al., 1999).

2.7.3.3 Amygdala

Ferner zeigten oben bereits genannte Studien, dass die affektiven Komponenten für Anblick, Geruch und Geschmack von Nahrung neben dem PFC auch in der **Amygdala** repräsentiert sind (Kringelbach et al., 2003; O'Doherty et al., 2001; Rolls et al., 2003; Zald und Pardo, 1997; Zald et al., 1998; Zald et al., 2002). Zald und Pardo (1997) fanden eine Verbindung zwischen neuronalen Aktivitäten in der linken Amygdala und subjektiven Bewertungen der Aversivität von olfaktorischen Stimuli. Diese Rolle der linken Amygdala in der Verarbeitung aversiver chemosensorischer Reize wurde auch durch eine Studie bestätigt, in der der Geschmack einer starken Chininlösung zu ebensolcher Aktivierung führte (Zald et al., 2002). Unabhängig von positiver oder negativer Bewertung zeigten Killgore et al. (2003), dass die Betrachtung von hoch- und niedrigkalorischer Nahrung zu Amygdala-Aktivierungen führte. Auch eine fMRT-Untersuchung mit gesunden Erwachsenen zeigte, dass Nahrungsbilder im hungrigen Zustand zu stärkeren Aktivierungen in der Amygdala führten als im sattten Zustand (LaBar et al., 2001b). Sehr ähnliche Ergebnisse wurden auch bei gesunden Kindern und Jugendlichen beobachtet: In Anlehnung an LaBar et al. (2001b) untersuchten Holsen et al. (2005) in einer fMRT-Studie neun Kinder und Jugendliche (im Alter von 10 bis 17 Jahren), indem sie ihnen Nahrungs- und Kontrollbilder im hungrigen und sattten Zustand zeigten. Stärkere Aktivierungen auf Nahrungsstimuli wurden im hungrigen Zustand – verglichen mit dem sattten – in folgenden Arealen beobachtet: rechte Amygdala, medial-frontale und orbitofrontale Areale, bilaterale Insulae, rechter Gyrus parahippocampalis, rechter Gyrus cinguli und linker Gyrus fusiformis. Darüber hinaus berichteten Holsen et al. (2005) von Habituation der Amygdala-Aktivierung auf Nahrungsbilder bei Kindern und Jugendlichen.

2.7.3.4 Weitere limbische und paralimbische Areale

Weitere limbische und paralimbische Areale, wie **Hypothalamus, Hippokampus, Thalamus, Insula und Temporalkortex** werden im hungrigen Zustand stärker durchblutet

als im satt (Delparigi et al., 2002; Gautier et al., 2000; Gautier et al., 2001; Holsen et al., 2005; Tataranni et al., 1999). Auch Simmons et al. (2005) zeigten, dass die Insula durch Betrachtung von Nahrung aktiviert wird. Matsuda et al. (1999) und Liu et al. (2001) zeigten anhand von fMRT-Studien räumliche und zeitliche Besonderheiten der Hirnaktivierungen als Reaktion auf Nahrungsstimuli. Beide Studien zeigten 10 Minuten, nachdem die Teilnehmer mit dem Trinken von Glukoselösungen begonnen hatten, eine Reduktion der „Blood oxygenation level dependency“ (BOLD) im Hypothalamus.

2.7.3.5 Inferiorer Parietallappen

Der inferiore Parietallappen (IPL) wurde in mehreren Studien mit Nahrungsstimuli und Essen in Verbindung gebracht (Dalla Barba et al., 1998; Gautier et al., 1999; Seger et al., 2004; Tataranni et al., 1999). Gautier et al. (1999) verabreichten Teilnehmern, die zuvor 36 Stunden gefastet hatten, Flüssigkeiten mit und ohne Geschmack und stellten per PET-Messung ausschließlich bei der Einnahme von geschmackhaltigen Getränken eine Verringerung des rCBF im IPL fest. Seger et al. (2004) beobachteten in einer fMRT-Studie, dass Beurteilungen darüber, ob Essen gemocht wird, zu Aktivierungen des inferioren Parietallappens führten. Tataranni et al. (1999) assoziierten dieses Areal mit Gefühlen von Sättigkeit, da 11 gesunde Normalgewichtige in einer PET-Studie nach der Einnahme einer flüssigen Mahlzeit (mit vorhergehender Nahrungsdeprivation von 36 Stunden) einen erhöhten Blutfluss in diesem Areal zeigten.

2.7.3.6 Visuelle Areale

Ferner wurde bei der Betrachtung von Nahrung eine erhöhte visuell-okzipitale Aktivierung beobachtet (LaBar et al., 2001b; Morris und Dolan, 2001), die durch Hunger noch erhöht wird (LaBar et al., 2001b). Dies könnte mit Effekten von Salienz zusammenhängen: es ist bekannt, dass hoch saliente visuelle Reize zu einer verstärkten Aktivierung in primär visuellen Arealen führen (Bradley et al., 2003; Geday et al., 2003; Lang et al., 1998). Nahrung stellt einen biologisch hoch salienten Reiz dar, wobei die Salienz von Nahrungsreizen durch Hunger noch verstärkt wird.

2.8 Neurokognitive Aspekte der Anorexia Nervosa

Nach der Zusammenfassung von biopsychologischen Grundlagen der Ernährungsregulation und Hirnaktivierungen in Bezug auf Nahrung, Hunger und Sättigkeit, die sich auf Beobachtungen von Gesunden stützt, soll nun beschrieben werden, wie sich diese Prozesse bei AN-Patientinnen von denen Gesunder unterscheiden. Hierzu wird zunächst auf neurokognitive Auffälligkeiten bei AN eingegangen, bevor Auffälligkeiten in den Hirnaktivierungen Magersüchtiger beleuchtet werden.

2.8.1 HIRNANATOMISCHE VERÄNDERUNGEN

Mittels nicht invasiver bildgebender Verfahren wurde gezeigt, dass AN-Patientinnen Ventrikelvolumen und erweiterte Sulci (Kingston et al., 1996; Krieg et al., 1988; Krieg et al., 1989; Swayze et al., 1996; Swayze et al., 2003) sowie reduzierte Volumina der grauen und weißen Substanz (Herholz, 1996; Katzman et al., 1996; Katzman et al., 1997; Swayze et al., 2003), insbesondere im Hippokampus (Connan et al., 2006), aufwiesen. Ferner zeigte eine MRT-Studie kleinere Thalamuskern und Mittelhirnstrukturen bei AN-Patientinnen im Vergleich zu Gesunden (Husain et al., 1992). Es wurden auch globale Reduktionen des Hirnmetabolismus und -blutflusses bei AN festgestellt (Delvenne et al., 1997), wobei jedoch mit PET und Einzelphotonenemissionstomographie (SPECT) ein gleichzeitiger Hypermetabolismus in Nucleus caudatus, Thalamus und Hirnstamm beschrieben wurde (Herholz et al., 1987; Krieg et al., 1989).

Obwohl einige morphologische Auffälligkeiten unabhängig von Gewichtszunahme bestehen blieben (Dolan et al., 1988; Katzman et al., 1997; Katzman et al., 2001), stellten sich die Veränderungen des Metabolismus und -blutflusses sowie die kortikale Atrophie in den meisten Studien als mit Gewichtsrestitution reversibel dar (Delvenne et al., 1997; Golden et al., 1996; Kingston et al., 1996; Krieg et al., 1988; Krieg et al., 1989; Swayze et al., 1996; Swayze et al., 2003). Daher wird zumeist von einer cerebralen Pseudoatrophie bei AN gesprochen.

2.8.2 KOGNITIVE DEFIZITE BEI ANOREXIA NERVOSA

Eine Vielzahl an Studien der vergangenen zwei Jahrzehnte hat sich mit kognitiven Leistungen bei Patientinnen mit Essstörungen beschäftigt (Zusammenfassungen bei Duchesne et al.

(2004) und Lena et al. (2004)). Diese Studien zeigten Defizite in den Bereichen **räumliche Verarbeitung** (Grunwald et al., 2002; Jones et al., 1991; Kingston et al., 1996; Mathias und Kent, 1998; Palazidou et al., 1990; Szmukler et al., 1992), **verbale Fertigkeiten** (Jones et al., 1991), **Aufmerksamkeit** (Green et al., 1996; Jones et al., 1991; Kingston et al., 1996; Rieger et al., 1998; Seed et al., 2000; Szmukler et al., 1992), **Gedächtnis** (Mathias und Kent, 1998; Seed et al., 2000), **Lernen** (Witt et al., 1985) und **Exekutivfunktionen** (Fassino et al., 2002; Jones et al., 1991; Palazidou et al., 1990; Tchanturia et al., 2002; Tchanturia et al., 2004; Toner et al., 1987). Dagegen schneiden AN-Patientinnen bei testpsychologischen Untersuchungen der allgemeinen Intelligenz besser ab als gesunde Kontrollprobandinnen (Bayless et al., 2002; Kaye et al., 1993; Schmidt et al., 1997).

Nicht geklärt ist bisher, ob direkte Zusammenhänge zwischen den genannten kognitiven Defiziten und der durch das Hungern induzierten reversiblen zerebralen Pseudoatrophie bestehen. Um zu untersuchen, ob die kognitiven Defizite ebenfalls reversibel sind, wurden häufig Testungen nach Remission der Anorexia nervosa wiederholt. Trotz widersprüchlicher Ergebnisse scheinen die Aufmerksamkeitsdefizite am ehesten reversibel zu sein, wohingegen andere kognitive Bereiche häufig weiterhin beeinträchtigt sind (Green et al., 1996; Kingston et al., 1996). Darüber hinaus bestehen in den vorliegenden Studien zur Klärung der Reversibilität methodische Probleme. So erreichten die untersuchten Patientinnen nicht immer ein Körpergewicht im Normbereich (Green et al., 1996; Kingston et al., 1996; Szmukler et al., 1992). Auch wenn eine Verbesserung der kognitiven Defizite von AN-Patientinnen nach Remission festgestellt wurde (Lauer et al., 1999), zeigte sich, dass die Patientinnen nach erfolgreicher Therapie zwar signifikant weniger Defizite aufwiesen als zuvor, jedoch immer noch im Vergleich zu Gesunden beeinträchtigt waren (Hamsher et al., 1981; Szmukler et al., 1992).

Im Folgenden soll ein Überblick über aktuelle Forschungsbefunde zu neurokognitiven Auffälligkeiten bei AN gegeben werden.

2.8.2.1 Räumliche Fertigkeiten

Standardisierte Untersuchungen der räumlichen Fertigkeiten („Rey-Osterrieth Complex Figure“-Test, Mosaik-Test, „Embedded Figure“-Test und „Austin“-Labyrinth) ergaben signifikant schlechtere Leistungen bei untergewichtigen AN-Patientinnen als bei Gesunden, die sich in einigen Studien unter Gewichtsrestitution teilweise verbesserten (Jones et al., 1991; Szmukler et al., 1992; siehe aber auch Kingston et al., 1996). Auch der räumliche Tastsinn ist bei AN-Patientinnen eingeschränkt: Grunwald et al. (2001) instruierten 10 AN-

Patientinnen, Tiefenreliefmuster bei geschlossenen Augen mit beiden Händen zu ertasten und später zeichnerisch mit wieder geöffneten Augen zu reproduzieren. Da die Patientinnen deutlich schlechtere Reproduktionsleistungen zeigten als Gesunde, argumentierten die Autoren für ein somatosensorisches Integrationsdefizit bei AN, dem eine Störung der räumlichen Tastverarbeitung in rechtslateralen parietookzipitalen Arealen zugrunde liegen könnte. Diese Hypothese wurde durch eine vorausgegangene Studie der gleichen Autoren (Grunwald et al., 1999) unterstützt, in der während der beschriebenen Aufgabe und im Ruhezustand EEG-Ableitungen erhoben wurden. Die Analyse der absoluten Theta-Power zeigte während der Aufgabe signifikante Veränderungen über dem rechten Parietalkortex der Patientinnen, die im Ruhezustand nicht auftraten. Diese Ergebnisse deuten auf eine erhöhte perzeptiv-kognitive Ressourcenbeanspruchung während der Testanforderungen und einen gestörten multisensorischen Integrationsprozess im rechten Parietallappen bei Anorexie-Patientinnen hin (Grunwald et al., 1999). Diese funktionelle Störung im rechten Parietalkortex von AN-Patientinnen wurde in verschiedenen Studien beobachtet (Kinsbourne und Bemporad, 1984; Maggia und Bianchi, 1998) und in Zusammenhang mit der gestörten Körperwahrnehmung bei AN gebracht (Bradley et al., 1997; Grunwald et al., 2002). Eine funktionelle Kernspinuntersuchung von Wagner et al. (2005) ergab während der Betrachtung verzerrter Bilder des eigenen Körpers bei jugendlichen AN-Patientinnen eine signifikant höhere Aktivierung des rechten inferioren Parietallappens als bei Kontrollprobanden. Diese abnorme Aktivierung trat bei der Betrachtung von verzerrten Bildern fremder Körper nicht auf.

2.8.2.2 Verbale Fertigkeiten

Jones et al. (1991) und Ohrmann et al. (2003) verzeichneten Defizite in den verbalen Fertigkeiten bei untergewichtigen AN-Patientinnen anhand der verbalen Untertests des WAIS-R. Fox (1981) verglich die Leistungen der AN-Patientinnen in diesen Tests mit denen von Patientinnen mit anderen psychiatrischen Erkrankungen und zeigte auch hierbei signifikant schlechteres Abschneiden der AN-Erkrankten. Andere Studien konnten keine Defizite in verbalen Leistungen bei AN verzeichnen (Bayless et al., 2002; Zonneville-Bender et al., 2004).

2.8.2.3 Aufmerksamkeit

Seed et al. (2000) untersuchten die Aufmerksamkeitsleistungen von 18 AN-Patientinnen und 18 gesunden Kontrollteilnehmerinnen und beschrieben, dass die Leistungen der AN-

Patientinnen in einem computer-basierten Vigilanztest (Rosvold, 1993) beeinträchtigt waren. Hingegen ergaben in anderen Studien sowohl Tests der Vigilanz / Daueraufmerksamkeit (Green et al., 1996; Jones et al., 1991) als auch Tests zur fokussierten Aufmerksamkeit (Green et al., 1996) keine Unterschiede zwischen AN-Patientinnen und Gesunden. In Tests zur geteilten Aufmerksamkeit fanden Ohrmann et al. (2003) Auffälligkeiten bei anorektischen Patientinnen. Im „Trail Making Test“ schnitten AN-Patientinnen signifikant schlechter ab als Gesunde, wobei eine Verbesserung nach Gewichtszunahme festgestellt wurde (Frieling et al., 2005; Kingston et al., 1996; Szmukler et al., 1992). Im Subtest „Digit Symbol“ der „Wechsler Adult Intelligence Scale revised“ (WAIS-R), den die Autoren als ein Maß von Aufmerksamkeits-, perzeptuellen und Motorfunktionen durchführten, zeigten sich bei Szmukler et al. (1992) keine Defizite, wohingegen Kingston et al. (1996) schlechtere Ergebnisse bei AN-Patientinnen verzeichneten. Im „d2“-Test zeigten sich defizitäre Leistungen bei AN (Frieling et al., 2005). In einer Studie mit ereigniskorrelierten Hirnpotentialen zeigten AN-Patientinnen bei einem Oddball-Paradigma mit Körper- und geometrischen Formen eine verlängerte Latenz und größere Amplitude der P300-Komponente als Gesunde, was die Autoren (Dodin und Nandrino, 2003) mit einer unspezifischen Überaktivierbarkeit (Hyperarousal) und Beeinträchtigung, irrelevante Stimuli auszublenden, erklärten, die zu einer Überladung des Arbeitsgedächtnisses führe.

Insgesamt sind die vorliegenden Ergebnisse aus Studien zu verschiedenen Aspekten von Aufmerksamkeit bei AN also nicht eindeutig. Möglicherweise könnte dies daran liegen, dass Aufmerksamkeitsdefizite bei AN die am ehesten reversiblen kognitiven Störungen darstellen und die Untersuchungen üblicherweise an Patientinnen durchgeführt werden, die sich bereits in Behandlung befinden.

2.8.2.4 Lernen

In einer Studie von Murphy et al. (2002) wurde bei AN-Patientinnen ein Defizit beim konditionierten Lernen von neutralen, aber nicht von individuell bedrohlichen Reizen nachgewiesen. Im „Auditory Verbal Learning Test“ zeigten AN-Patientinnen eine signifikant schlechtere Fähigkeit als Gesunde, die gelernten Wörter zu erinnern (Ohrmann et al., 2003; Seed et al., 2000). Bei Szmukler et al. (1992) ergab dieser Test jedoch keine Unterschiede zwischen AN-Erkrankten und Gesunden. Defizite im Paar-Assoziationslernen bei AN im Vergleich zu Gesunden, Depressiven und Diabetikern zeigten sich im „Digit Symbol Learning Test“. Darüber hinaus korrelierten die Leistungen positiv mit der Krankheitsdauer (Witt et al., 1985). Die Autoren betonen, dass die gezeigten Defizite aufgrund der gewählten

Vergleichsstichproben nicht auf Depressivität oder somatische Symptome zurückgeführt werden könnten. Beim Lernen visueller Diskrimination wurden ebenfalls bei AN-Patientinnen Defizite verzeichnet (Lawrence et al., 2003). Keine Defizite von verschiedenen Lernleistungen wurden hingegen von Bradley et al. (1997) („Digit Symbol“: Paar-Assoziationslernen), Kingston et al. (1996) („Digit Symbol“: Paar-Assoziationslernen, „supraspan“, „Austin maze“) und Szmukler et al. (1992) („Rey Auditory Verbal Learning Test“, „serial digit learning task“) gefunden. Die Ergebnisse zu unterschiedlichen Aspekten von Lernen bei AN sprechen demnach je nach Untersuchung teils für und teils gegen AN-spezifische kognitive Defizite. Lawrence et al. (2003) zeigten, dass AN-Patientinnen beim visuellen Diskriminationslernen, das auf intakter dopaminergem Transmission beruht, Defizite aufwiesen, wogegen das Lernen von Mustern, das auf medial-temporale, nicht-dopaminerge Strukturen zurückgreift, unbeeinträchtigt war. Die Autoren argumentieren daher, dass eine gestörte Dopaminfunktion bei AN speziell das fehlergeleitete Lernen, welches überwiegend dopaminerg vermittelt wird, beeinträchtigt. Dies ist ein interessanter Befund, da neurobiologische Ätiologiemodelle seit einiger Zeit neben einem bekannten Mangel von Serotonin (Kaye et al., 1987; Kaye et al., 1991; Monteleone et al., 2000) auch auf Regulationsstörungen im Dopamin- und Histaminsystem hinweisen (Barbarich et al., 2003; Bosanac et al., 2005; Roerig et al., 2005).

Kürzlich zeigten Steinglass und Walsh (2006) anhand des „Iowa Gambling Task“ ein spezifisches Defizit des impliziten Lernens bei AN. Diese Untersuchung zeigt viele Ähnlichkeiten mit kognitivem „Set-shifting“. Die Autoren weisen darauf hin, dass Probleme des impliziten Lernens und der kognitiven Flexibilität möglicherweise mit der bei AN häufig beobachteten Zwanghaftigkeit und Rigidität zusammenhängen könnten (siehe auch Abschnitt 2.8.2.6).

2.8.2.5 Gedächtnis

Auch für Gedächtnisfunktionen bei AN ergab sich ein uneinheitliches Bild. Während einige Studien keine Auffälligkeiten in Gedächtnisleistungen fanden (Bradley et al., 1997; Connan et al., 2006; Lauer et al., 1999; Palazidou et al., 1990; Zonnevylle-Bender et al., 2004), zeigten andere Studien defizitäre Leistungen von AN-Patientinnen in Untersuchungen des Verbalgedächtnisses (u.a. „Wechsler Memory Scale“, „Babcock Story Recall Test“, „Buschke Selective Reminding Test“), insbesondere für den unmittelbaren Gedächtnisabruf (Bayless et al., 2002; Green et al., 1996; Jones et al., 1991; Kingston et al., 1996; Mathias und Kent, 1998). Visuelle Gedächtnisleistungen, gemessen mit der „Rey Complex Figure“ oder dem

„Benton Visual Retention Test“, waren bei AN-Betroffenen ebenfalls schlechter als bei Gesunden (Bayless et al., 2002; Fox, 1981; Frieling et al., 2005; Jones et al., 1991). Frieling et al. (2005) weisen auf einen Zusammenhang von Gedächtnisdefiziten und dem Homocystein-Spiegel bei Essstörungen hin. Ein erhöhter Spiegel dieser Aminosäure ist bei Essstörungen bekannt und wurde zuvor mit kognitiven Defiziten bei Demenzerkrankungen, Alter und Alkoholabusus assoziiert. Interessanterweise scheinen AN-Patientinnen mit einem erhöhten Spiegel Gedächtnisdefizite auszugleichen, wohingegen ein normaler Spiegel mit Gedächtnisdefiziten einhergeht. Diese zunächst kontraintuitiven Ergebnisse erklären die Autoren anhand zweier Alternativen: Homocystein wirkt je nach Aminoessigsäure-Spiegel entweder als Agonist oder Antagonist am NMDA-Rezeptor, so dass diese Aminosäure unter verschiedenen Bedingungen die Langzeitpotenzierung entweder hemmt oder unterstützt. Alternativ könnte im speziellen Fall von AN Homocystein einen Glutamatmangel in Synapsen kompensieren.

2.8.2.6 Exekutivfunktionen

Holliday et al. (2005) und Tchanturia et al. (2002.; 2004) untersuchten die Exekutivfunktionen von Patientinnen mit AN im Akutzustand und nach Remission anhand von perzeptuellen und kognitiven „set-shifting“-Aufgaben. In der perzeptuellen Aufgabe wurden den Teilnehmerinnen bei geschlossenen Augen 30 mal ein großer Ball in die eine und ein kleiner Ball in die andere Hand gelegt. Anschließend erhielten sie in beide Hände kleine Bälle der gleichen Größe und wurden gefragt, ob die Bälle gleich oder unterschiedlich groß seien. Die hierbei häufig auftretende Illusion / perzeptuelle Perseveration, dass ein Ball größer sei als der andere, wurde bei akuten und remittierten AN-Patientinnen signifikant häufiger beobachtet als bei Gesunden. In der kognitiven „set shifting“-Aufgabe wurde ein Text präsentiert, in dem in möglichst kurzer Zeit Buchstaben zu ersetzen waren. Nachdem der Kontext zunächst wiederholt ein bestimmtes Wort erforderte, sollte später ein anderes eingesetzt werden. Vermehrte Perseverationen waren auch bei dieser Aufgabe in der AN-Gruppe – sowohl bei akuten als auch remittierten Patientinnen – deutlich. Ferner zeigten sich Einschränkungen der Exekutivfunktionen bei AN in standardisierten „set-shifting“-Tests wie dem „Wisconsin Card Sorting Test“, bei dem AN-Patientinnen signifikant schlechter abschnitten und weniger Strategien entwickelten, ihr Verhalten an veränderte Regeln anzupassen (Fassino et al., 2002; Steinglass et al., 2006). Im „Matching Familiar Figures Test“, welcher abstraktes Denken misst, zeigten Patientinnen mit bulimischem AN-Typ signifikant mehr Fehler als Patientinnen mit restriktivem AN-Typ und gesunde

Kontrollprobanden. Dieses Ergebnis deutet auf eine erhöhte kognitive Impulsivität bei der bulimischen Form der AN hin, welche die Problemlösung beeinträchtigt (Toner et al., 1987). Kaye et al. (1995) zeigten mit dem „Matching Familiar Faces Test“, mit dem ein reflektierter von einem impulsiven kognitiven Stil unterschieden werden kann, dass restriktive AN-Patientinnen einen eher reflektierten kognitiven Stil anwandten, der sich signifikant von einem eher impulsiven Stil von Bulimie-Patientinnen unterschied. Einen Vergleich mit einer gesunden Kontrollstichprobe erhoben die Autoren jedoch nicht. Jones et al. (1991) führten eine Reihe neuropsychologischer Tests der Exekutivfunktionen (WAIS-R Untertest „Digit Symbol Test“, Trail Making Test, Talland Letter Cancellation Test-Revised) mit Gruppen von untergewichtigen und gewichtsrestituierten AN-Patientinnen und gesunden Kontrollprobanden durch. Insgesamt zeigten die gewichtsnormalisierten AN-Patientinnen und Gesunde vergleichbare Leistungen, wohingegen untergewichtige AN-Patientinnen signifikante Einbußen der Exekutivfunktionen aufwiesen. In klassischen Stroop-Interferenz-Tests (Stroop, 1935) wurden bei 14 – 25 % der AN-Patientinnen Auffälligkeiten gefunden (Ferro et al., 2005; Frieling et al., 2005). In der funktionellen Bildgebung mit SPECT fanden Ferro et al. (2005) signifikante Korrelationen zwischen den Leistungen im Stroop-Test und bilateralen Aktivierungen des Gyrus frontalis superior, so dass eine verringerte frontale Aktivierung mit solchen exekutiven Problemen bei AN verbunden sein könnte.

Insgesamt deuten die Studien zu Exekutivfunktionen bei AN auf eine verringerte kognitive Flexibilität. Wie schon beim impliziten Lernen betont, könnte dies möglicherweise im Zusammenhang mit der häufig beobachteten Rigidität und Zwanghaftigkeit bei AN-Patientinnen stehen (Wilsdon und Wade, 2005).

2.8.2.7 Schlussfolgerungen bezüglich kognitiver Defizite

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass trotz der insgesamt wenig einheitlichen Befundlage bestimmte Bereiche der kognitiven Funktionen bei AN beeinträchtigt sind. Insgesamt werden kognitive Defizite heute als Bestandteil von Anorexia nervosa und unabhängig von komorbiden affektiven Störungen verstanden (McDowell et al., 2003) und spielen möglicherweise sogar in der Entstehung und Aufrechterhaltung der Erkrankung eine Rolle (Lena et al., 2004). Es wäre in zukünftigen Studien wichtig zu differenzieren, welche Defizite Folge der Erkrankung und welche eher prädisponierenden Charakter haben.

2.8.3 KOGNITIVE VERARBEITUNG VON NAHRUNGSREIZEN

Ein klinisch beobachtbares Phänomen bei Anorexia nervosa ist die **kognitive Überbeschäftigung mit Nahrung**. Die Patientinnen verwenden viel Zeit auf zwanghaftes Kalorienzählen, zeitaufwendige Essenszubereitung für andere und intensive Beschäftigung mit Diäten und Ernährungstrends. In kognitiven Modellen von Essstörungen spielt die ausgeprägte Sorge um die Themenbereiche Nahrung und Essverhalten eine bedeutende Rolle in der Aufrechterhaltung der Störung (Connors, 1996; Fairburn, 1981; Garner und Bemis, 1982; Herpertz-Dahlmann, 2003; Jacobi et al., 2000).

Die kognitive Überbeschäftigung mit dem Thema „Essen“ konnte auch in experimentellen Untersuchungen zur **Aufmerksamkeit** nachgewiesen werden. In Studien mit modifizierten Versionen des Stroop-Tests zeigten Patientinnen mit Essstörungen im Vergleich zu Gesunden mehr Fehlleistungen und längere Reaktionszeiten bei der Benennung der Farbe von nahrungsrelevanten Wörtern als von neutralen Wörtern (Channon et al., 1988; Cooper und Todd, 1997; Perpina et al., 1993; siehe aber auch Fassino et al., 2002; Mendlewicz et al., 2001). Ähnliche Ergebnisse wurden mit figurrelevantem Material gezeigt (siehe Überblick bei Faunce (2002) und Johansson et al. (2005)). Als Grundlage der Interferenz in Stroop-Tests wird angesehen, dass die automatisierte Wortbedeutungsverarbeitung mit der Benennung der Farbe von Wörtern interferiert. Dieser Effekt ist dann noch verstärkt, wenn die zu „ignorierenden“ Wortinhalte derselben semantischen Kategorie angehören, die aktuell aktiviert ist (wie Farben im klassischen Stroop-Test und Ernährung / Figur für AN-Patientinnen). Eine Studie von Stormark und Torkildsen (2004) konnte zeigen, dass die oben beschriebenen Ergebnisse für Nahrungsstimuli bei AN nicht nur auf der verbalen, sondern auch auf der visuellen Ebene relevant sind.

Ferner sind die **Gedächtnisleistungen** für nahrungsrelevante Reize bei AN erhöht. Hermans et al. (1998) zeigten, dass AN-Patientinnen in einem Test des expliziten Gedächtnisses (cued recall) Essenswörter deutlich besser erinnerten als emotional positive, negative und neutrale Wörter, obgleich sie die Essenswörter als emotional neutral bewerteten. Für die gesunden Kontrollprobanden traf dieser Gedächtnisvorteil für Nahrungswörter nicht zu. Die erhöhten Gedächtnisleistungen deuten ebenfalls darauf hin, dass die kognitive Verarbeitung von Nahrungsreizen bei AN-Patientinnen intensiviert ist.

2.8.4 EINFLUSS VON ESSVERHALTEN UND HUNGER AUF KOGNITIVE VERARBEITUNG VON NAHRUNGSREIZEN

Eine besondere Bedeutung in der Erforschung der kognitiven Überbeschäftigung mit Nahrung bei AN kommt Zuständen von Hunger und Sätttheit zu, da Ernährungszustände bei Gesunden einen großen biologischen Einfluss auf die Motivation bzw. biologische Valenz von Nahrungsreizen ausüben. Es ist bekannt, dass gesunde Menschen im hungrigen Zustand eine stärkere kognitive Verarbeitung von Nahrungsreizen zeigen als im sattten Zustand (Mogg et al., 1998; Morris und Dolan, 2001; Pietrowsky et al., 2002).

Pietrowsky et al. (2002) untersuchten den Einfluss von Hunger auf die Erinnerungsleistungen für Nahrungswörter bei AN-Patientinnen. Im sattten Zustand zeigten die Patientinnen, verglichen mit Gesunden, erwartungsgemäß signifikant erhöhte Gedächtnisleistungen für Nahrungswörter. Ebenfalls erwartungsgemäß führte Hunger bei Gesunden zu einer signifikanten Verbesserung der Gedächtnisleistungen für nahrungsbezogene Stimuli. Die Leistungen der AN-Patientinnen wurden durch Hunger hingegen nicht weiter erhöht, so dass im hungrigen Zustand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mehr zu verzeichnen war (siehe Abbildung 3).

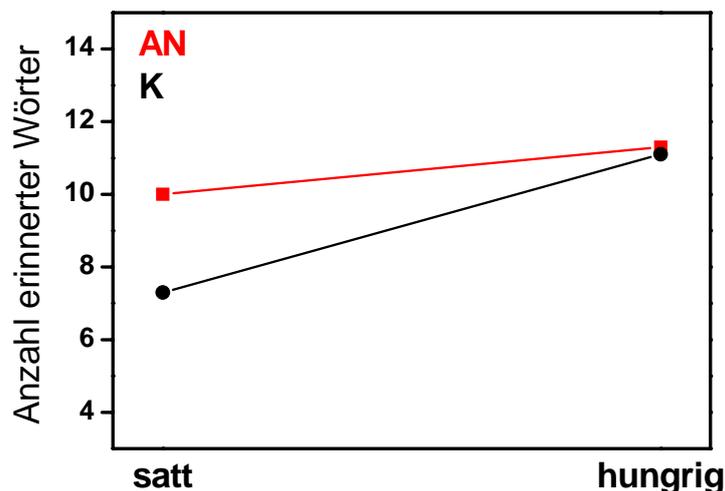


Abbildung 3: Erinnerungsleistung an Nahrungswörter im sattten und hungrigen Zustand. Die Ergebnisse aus der AN-Gruppe sind in rot, die der Kontrollgruppe in schwarz dargestellt. (Daten aus Pietrowsky et al. (2002))

Dieses Ergebnis konnte in einer zweiten Untersuchung mit remittierten Patientinnen repliziert werden. Die Autoren gehen daher davon aus, dass Hunger auf die kognitive Verarbeitung von Nahrung bei Anorexie-Patientinnen – im Gegensatz zu Gesunden – keinen Einfluss hat. Vielmehr zeigt sich die kognitive Überbeschäftigung mit Nahrung bei AN-Patientinnen unabhängig vom Hungerzustand.

Obgleich das Empfinden von Hunger und Sätttheit bei AN zwar eingeschränkt sein kann, ist jedoch bekannt, dass AN-Patienten in der Regel deutlich subjektiv zwischen Gefühlen von Hunger und Sätttheit unterscheiden können (Fassino et al., 2004; Rolls et al., 1992).

Drobes et al. (2001) zeigten, dass Essensdeprivation und von der Norm abweichendes Essverhalten die psychophysiologischen Reaktionen auf Nahrungsreize signifikant verändern. Ihre Untersuchung von gesunden Erwachsenen ergab, dass gesunde Teilnehmer, die zuvor 24 Stunden lang auf Nahrung verzichtet hatten, bei der Betrachtung von Nahrungsbildern eine erhöhte psychophysiologische Erregung in Form von erhöhten Herzraten und erhöhten Schreckreaktionen (Blinzelreflex) auf akustisch präsentiertes weißes Rauschen aufwiesen als satte Teilnehmer. Eine erhöhte Schreckreaktion wird in der Regel vor allem bei negativ-emotionalen oder aversiven Reizen beobachtet. Eine Besonderheit in den Ergebnissen bestand darin, dass die hungrigen Teilnehmer die Nahrung subjektiv als positiv bewerteten, auf die sie dann allerdings psychophysiologisch ähnlich reagierten wie auf die zusätzlich präsentierten unangenehmen Bilder. Bei den sattten Teilnehmern hingegen ging eine positive Bewertung der Nahrungsbilder erwartungsgemäß mit geringen psychophysiologischen Stressreaktionen einher. Es scheint also, dass Nahrungsbilder im hungrigen Zustand von Gesunden als appetitiv empfunden werden, andererseits aber eine eher frustrierende emotionale Qualität dadurch bekommen, dass die dargestellte Nahrung nicht erhältlich ist (siehe hierzu auch Abbildung 4).

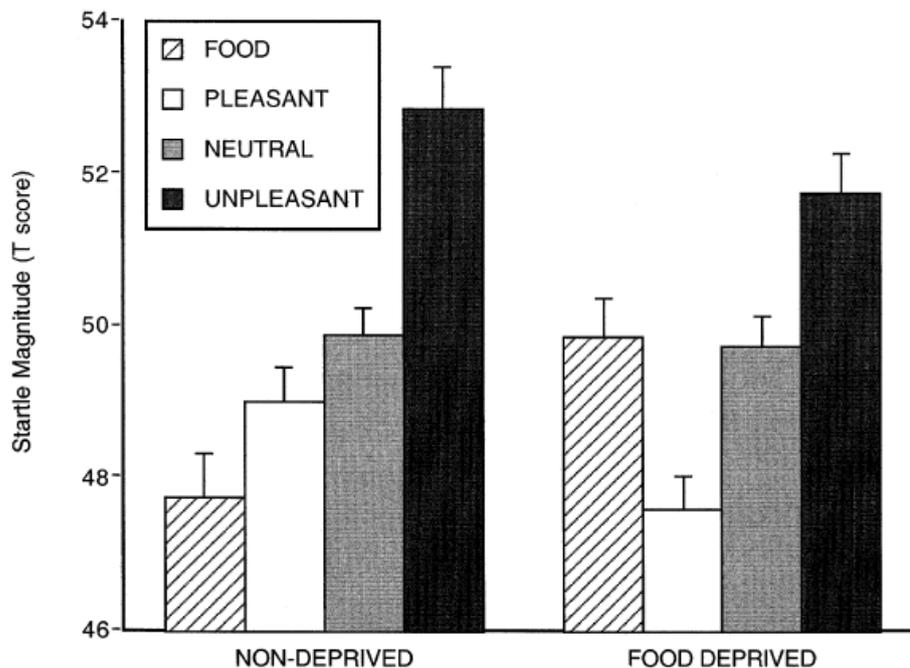


Abbildung 4: T-Standardisierte Schreckreaktion (Startle Response) und Standardfehlerbalken von nicht deprivierten (links) und nahrungsdeprivierten (rechts) Teilnehmern bei der Betrachtung von angenehmen (weiß), neutralen (grau) und unangenehmen (schwarz) Bildern sowie Nahrungsbildern (schraffiert). (Aus Drobos et al. (2001), mit freundlicher Genehmigung des Erstautors).

Im Anschluss führten die Autoren die gleiche Untersuchung an Gruppen mit anorexie- und bulimie-ähnlichem sowie unauffälligem Essverhalten durch. Hierbei zeigte sich, dass die bulimie-ähnlichen Teilnehmer mit erhöhten Herzraten und Schreckreaktionen in ihren psychophysiologischen Reaktionen und mit positiveren subjektiven Bewertungen der Nahrungsreize den essensdeprivierten Kontrollprobanden glichen, wohingegen die anorexie-ähnlichen Teilnehmer eher den nicht-deprivierten Kontrollteilnehmern glichen, d.h. das Essen weniger positiv bewerteten und keine erhöhte Schreckreaktion aufwiesen. Allerdings zeigten auch die anorexie-ähnlichen Teilnehmer eine erhöhte Herzrate. Obgleich die Teilnehmer nicht die Kriterien für eine Essstörung erfüllten, zeigen die Ergebnisse, dass restriktives Essverhalten offenbar nicht zu den gleichen psychophysiologischen Reaktionen führt wie Nahrungsdeprivation bei unauffälligem Essverhalten.

Diese Studien zur kognitiven Überbeschäftigung mit Nahrung bei AN und psychophysiologischen Reaktionen auf Nahrung bei abweichenden Essverhaltensweisen legen die Vermutung nahe, dass auch die Hirnaktivierungen Magersüchtiger auf Essensreize von denen Gesunder abweichen.

2.8.5 HIRNAKTIVIERUNGEN VON ANOREXIA-NERVOSA-PATIENTEN BEI NAHRUNGSREIZEN

In einigen Untersuchungen wurden Anorexie-Patienten zur Symptom-Provokation Nahrungsreize dargeboten, um die korrelierenden Hirnaktivierungen zu erfassen. Durch das Essen von Kuchen erhöhte sich bei Anorexie-Patientinnen die Durchblutung des Frontalkortex (Nozoe et al., 1993). Die Betrachtung von hochkalorischen Getränken führte zu Aktivierungen im Präfrontalkortex, anterioren Gyrus cinguli, in der Insula sowie in der Amygdala (Ellison et al., 1998). Eine Studie von Gordon et al. (2001) zeigte bei AN stärkere Aktivierungen auf Nahrungsreize im Vergleich zu Gesunden im mittleren Temporallappen bilateral und in visuellen Assoziationsarealen.

Uher et al. (2003; 2004) untersuchten die neuronalen Korrelate der kognitiven Verarbeitung von Nahrungsbildern bei Essgestörten (AN und BN) und gesunden Kontrollprobanden in fMRT-Studien. Die Ergebnisse zeigten in der Gesamtgruppe der Essgestörten eine erhöhte Aktivierung im linken medialen Präfrontalkortex und anterioren Gyrus cinguli, sowie verminderte Aktivierung im lateralen Präfrontalkortex, inferioren Parietallappen, Cerebellum und Okzipitalkortex. Im Okzipitalkortex zeigten Vergleiche der AN-Patientinnen mit Gesunden verminderte Aktivität in der ersten Studie (Uher et al., 2003) und erhöhte in der zweiten Studie (Uher et al., 2004). Aus diesen Untersuchungen geht jedoch nicht hervor, welchen Einfluss der aktuelle Hungerzustand der Essgestörten auf die Aktivierungen gehabt haben könnte, da die Teilnehmer in einem Zustand zwischen Hunger und Sättigkeit getestet wurden. Ferner berichteten die Autoren, dass manche der essgestörten Teilnehmer offenbar länger gefastet hatten als die gesunden Kontrollprobanden.

Eine veränderte Funktion des inferioren Parietallappens bei AN als Reaktion auf Nahrungsreize wurde nicht nur von Uher und Kollegen sowohl für akute als auch remittierte AN-Patientinnen beobachtet, sondern auch von Naruo et al. (2000): In dieser Studie wurde eine stärkere rCBF-Veränderung im IPL bei AN-Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen verzeichnet, während diese sich eine Mahlzeit mental vorstellten.

Da die Effekte von Hunger und Sättigkeit auf die Hirnaktivierungen von AN-Patienten bei der Betrachtung von Nahrung bislang unbekannt sind, beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit diesem Thema. AN-Patientinnen zeigen im Gegensatz zu Patientinnen mit anderen Essstörungen selbst bei extremer Unterernährung ein dauerhaft restriktives Essverhalten. Daher ist die Untersuchung der Effekte von Hunger und Sättigkeit bei der Betrachtung von Nahrung wichtig für ein besseres Verständnis der Erkrankung.

2.9 Herleitung der Fragestellung

Wie in der vorausgegangenen Einleitung bereits herausgestellt wurde, stellt die starke kognitive Steuerung des Essverhaltens und die daraus resultierende konsequente Zügelung des Essens bei AN die Verhaltensänderung dar, durch die sich anorektische Patienten sowohl von Gesunden als auch von Patienten mit anderen Essstörungen am deutlichsten unterscheiden.

Bisher sind die hirnpfysiologischen Korrelate dieser kognitiven Kontrolle über das Essverhalten weitgehend unbekannt. Um diese erfassen zu können, wurde eine Untersuchung konzipiert, bei der Stimuli gezeigt werden sollten, die die zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen für dieses Verhalten stark provozieren. Hierzu wurden Bilder von appetitlich angerichteter hochkalorischer Nahrung gewählt.

In den bisherigen Studien, welche die hirnpfysiologischen Reaktionen Magersüchtiger auf solche Reize untersucht haben (Ellison et al., 1998; Gordon et al., 2001; Naruo et al., 2000; Uher et al., 2003; 2004), wurde der Einfluss von Hunger und Sätttheit noch nicht erfasst. Da Hunger und Sätttheit – zumindest bei gesunden Personen – jedoch einen erheblichen Einfluss auf die Motivation oder Valenz von Nahrungsstimuli haben, stellt die Modulation des Hungerzustands einen wichtigen Aspekt der hier beschriebenen Untersuchung dar. Es ist anzunehmen, dass die kognitive Kontrolle über das Essverhalten im hungrigen Zustand sehr viel stärker durch Nahrungsreize provoziert wird als im Satten.

Zudem wurden in der bisherigen Literatur zwar veränderte Hirnaktivierungen beschrieben, jedoch ohne dass diese Unterschiede mit bestimmten Symptomen der Essstörung in Verbindung gebracht werden konnten. Daher sollte in der vorliegenden Studie die Ausprägung spezifischer symptomatischer Veränderungen von Verhalten und Kognitionen, wie die kognitiv gesteuerte Zügelung des Essverhaltens und das Untergewicht, mit den Hirnaktivierungen korreliert werden.

Aus den beschriebenen Überlegungen ergaben sich folgende Fragestellungen:

- Welche Hirnaktivierungen unterscheiden Magersüchtige und Gesunde bei der Betrachtung von Nahrung?
- Welchen Einfluss hat hierbei der aktuelle Hungerzustand?
- Können Zusammenhänge zwischen Veränderungen in Hirnaktivierungen und der kognitiv gesteuerten Zügelung des Essverhaltens beobachtet werden?

3 Hypothesen

3.1 Verhaltensdaten

Aufgrund der oben beschriebenen Forschungsergebnisse wurden folgende Hypothesen formuliert:

3.1.1 HYPOTHESE 1: STIMULUSBEWERTUNGEN UND HUNGER-RATINGS

- Anorexie-Patientinnen werden Nahrungsreize als weniger angenehm bewerten als gesunde Teilnehmerinnen.
- Anorexie-Patientinnen sind bei der Bewertung der Nahrungsbilder nicht durch Hunger / Sättigkeit zu beeinflussen, wohingegen Gesunde Nahrung im hungrigen Zustand noch angenehmer bewerten.
- Anorexie-Patientinnen spüren Hunger und Sättigkeit genau so deutlich wie Gesunde.

3.2 fMRT-Daten

3.2.1 HYPOTHESE 2: IPL-AKTIVIERUNG

Patientinnen mit Essstörungen zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen bei der Betrachtung von Nahrung Deaktivierungen im inferioren Parietallappen (Uher et al. 2003, 2004). Darüber hinaus wurde diese Region bereits in früheren Studien mit appetitgeleitetem und nahrungsbezogenem Verhalten in Verbindung gebracht (Wang et al., 2002). Im Besonderen haben Tataranni et al. (1999) einen Zusammenhang von Aktivierung in dieser Region mit Sättigkeit beschrieben. In diesem Kontext wurde folgende Hypothese aufgestellt:

- Als Reaktion auf Nahrungsbilder ist eine verminderte Aktivierung im IPL bei den Anorexie-Patientinnen im Vergleich zu den Gesunden im satt, aber nicht im hungrigen Zustand zu erwarten.

3.2.2 HYPOTHESE 3: FRONTALE AKTIVIERUNG

Uher et al. (2003; 2004) berichteten von erhöhter Aktivierung im medialen Präfrontalkortex in der AN-Gruppe bei der Betrachtung von Nahrung. Wichtige Aufgaben des medialen Präfrontalkortex sind kognitive Kontrollmechanismen (Fuster, 1993; Stuss und Benson, 1986). Da vermutet wurde, dass solche Prozesse (wie kognitive Kontrolle des Essverhaltens) bei AN-Patientinnen besonders im hungrigen Zustand aktiv sind, wurde folgende Hypothese formuliert:

- Als Reaktion auf Nahrungsbilder ist eine stärkere Aktivierung im präfrontalen Kortex bei AN-Patientinnen, relativ zu Gesunden, vor allem im hungrigen Zustand zu erwarten.

3.2.3 HYPOTHESE 4: OKZIPITALE AKTIVIERUNG

Bisherige fMRT-Studien über die Betrachtung von Nahrung bei Essstörungen zeigten Unterschiede zwischen Essgestörten (AN und BN) und Gesunden in Aktivierungen der okzipitalen visuellen Areale. Spezifische Vergleiche zwischen AN-Patientinnen und Gesunden zeigten teils verminderte, teils erhöhte okzipitale Aktivierung während der Betrachtung von Nahrung (Uher et al., 2003; 2004), ohne dass der Einfluss von Hunger und Sätttheit kontrolliert wurde. In der vorliegenden Studie wurde davon ausgegangen, dass Hunger und Sätttheit einen differentiellen Einfluss auf diese okzipitalen Aktivierungsunterschiede zwischen AN-Patientinnen und Gesunden haben. Aufgrund der bisherigen Forschungsergebnisse wurden zwei alternative Hypothesen entwickelt.

Hypothese 4a: Ausgehend von der Annahme bezüglich präfrontaler Aktivierungsunterschiede (Hypothese 3) wurde vermutet, dass die gesteigerte kognitive Kontrolle der Patientinnen über das Essverhalten, die vor allem im hungrigen Zustand zutrifft, eine hemmende Wirkung auf die frühe visuelle Verarbeitung der Nahrungsbilder haben könnte. Sollte diese Annahme zutreffen, so gilt folgende Hypothese:

- Nahrungsbilder führen bei den AN-Patientinnen im hungrigen Zustand zu einer geringeren okzipitalen Aktivierung als im sattten Zustand und als bei den gesunden Kontrollprobandinnen.

Hypothese 4b: Hunger führt bei Gesunden dazu, dass Nahrungsstimuli besser erinnert werden, wohingegen die bei Anorexia nervosa ohnehin erhöhte Gedächtnisleistung an Nahrungsreize nicht weiter durch Hunger verstärkt wird (Pietrowsky et al., 2002). Hierbei spielt wahrscheinlich die Salienz der Nahrungswörter, die durch Hunger manipuliert wird, eine entscheidende Rolle. Inwiefern solche kognitiven Befunde sich auch auf Hirnaktivierungen auswirken, ist bislang ungeklärt.

Ferner wurde der Zusammenhang zwischen der Salienz visueller Reize und der Stärke der Aktivierung im visuellen Kortex beschrieben, und es wurden Beispiele dafür genannt, dass dies auch bei Nahrungsstimuli zutrifft (LaBar et al., 2001b; Morris und Dolan, 2001). So führt Hunger bei Gesunden während der Betrachtung von Nahrung u.a. zu stärkerer okzipitaler Aktivierung als Sätttheit (LaBar et al., 2001b). Ausgehend von diesen Befunden wurde folgende alternative Hypothese formuliert:

- Aufgrund einer erhöhten Salienz der Nahrungsreize bei AN zeigen Patientinnen stärkere okzipitale Aktivierungen als Gesunde.
- Dieser Unterschied wird in der hungrigen Bedingung dadurch reduziert, dass die Gesunden hier stärkere okzipitale Aktivierung zeigen als in der satten Bedingung.

3.2.4 HYPOTHESE 5: AMYGDALA-AKTIVIERUNG

Bei Gesunden wurde sowohl im Erwachsenenalter (LaBar et al., 2001b) als auch in der Kindheit und Jugend (Holsen et al., 2005) eine stärkere Amygdala-Aktivierung bei der Betrachtung von Nahrungsbildern im hungrigen als im satten Zustand beschrieben. Ellison et al. (1998) beobachteten eine Rolle der Amygdala in der phobischen Vermeidung von Nahrung bei AN. Daher wurde folgende Hypothese aufgestellt:

- AN-Patientinnen zeigen Amygdala-Aktivierung bei der Betrachtung von Nahrung unabhängig vom Hungerzustand, wohingegen diese Aktivierung bei Gesunden im hungrigen Zustand stärker ausgeprägt ist.

4 Methoden

4.1 Beschreibung der Stichprobe

Die Studiengruppe bestand aus 13 Patientinnen mit dem restriktiven Typ von Anorexia nervosa und 10 gesunden, normalgewichtigen Kontrollprobandinnen, die in Bezug auf Alter und Intelligenz vergleichbar waren. Alle Patientinnen und Kontrollprobandinnen waren zwischen 13 und 21 Jahre alt (siehe Tabelle 1 für Mittelwerte und Standardabweichungen). Neun Patientinnen wurden durch die Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Otto-von-Guericke Universität in Magdeburg rekrutiert, wo sie sich in Behandlung befanden. Vier Patientinnen und die Kontrollprobandinnen wurden durch eine Anzeige in der lokalen Presse gewonnen.

Die „Body Mass Index“-Werte (BMI: kg/m^2) der Patientinnen lagen signifikant unter denen der gesunden Kontrollprobandinnen (siehe Tabelle 1). Der anamnestisch niedrigste BMI lag jeweils bei allen Patientinnen unter der zehnten Altersperzentile. Bis auf eine Patientin, die erst gegen Ende der Behandlung an der Studie teilnahm, lagen alle Teilnehmerinnen zum Untersuchungszeitpunkt bei einem BMI unter der 25. Altersperzentile. Abbildung 5 stellt die BMI-Werte aller Teilnehmerinnen mit Bezug auf die BMI-Altersperzentile dar.

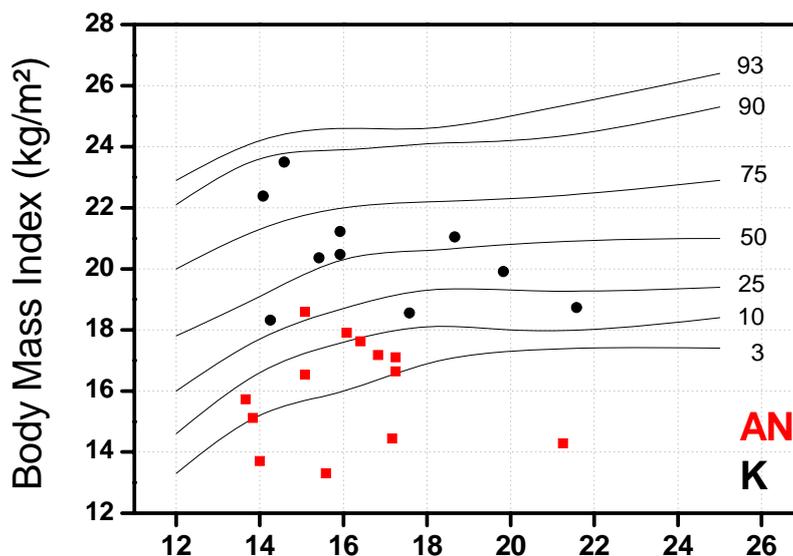


Abbildung 5: BMI-Perzentilkurven für 12- bis 25-jährige Mädchen und Frauen in Deutschland (Werte aus der Nationalen Verzehrsstudie (Hebebrand et al., 1994), und BMI-Werte der Teilnehmerinnen (AN = Anorexie-Patientinnen; K = Kontrollprobandinnen). Die Zahlen neben den Kurven bestimmen die Perzentile.

Die Krankheitsdauer der magersüchtigen Patientinnen lag zwischen 3 und 62 Monaten (Median: 8 Monate), wobei die Mehrheit der Patientinnen (n = 10) sich in der ersten Akutphase der Anorexia nervosa befand, bei der der Beginn der Essstörung weniger als 12 Monate zurücklag.

Vier magersüchtige Patientinnen mit Depression wurden mit antidepressiver Medikation (SSRI) behandelt. Keine der gesunden Kontrollprobandinnen wurde mit psychoaktiven Medikamenten behandelt oder zeigte Symptome psychiatrischer oder neurologischer Erkrankungen. Zusätzlich wurden bei den gesunden Teilnehmerinnen subklinische Symptome von Essstörungen ausgeschlossen.

Alle Teilnehmerinnen sowie alle erziehungsberechtigten Eltern minderjähriger Teilnehmerinnen unterschrieben nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung über die Studie ihr Einverständnis mit der Teilnahme. Die Studie wurde im Vorfeld durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität genehmigt und im Einvernehmen mit den ethischen Standards der Helsinki-Erklärung durchgeführt. Die Teilnehmerinnen erhielten für ihre Mitarbeit an der Studie Einkaufsgutscheine im Wert von 6 € pro Stunde.

Tabelle 1. Eigenschaften der Stichproben: Mittelwerte (SD in Klammern).

	Anorexia Patientinnen (n = 13)	Kontroll- probandinnen (n = 10)	p-Wert
Alter (in Jahren)	16,1 (2,0)	16,8 (2,6)	> 0,40
IQ	116,4 (9,4)	112,4 (16,0)	> 0,40
BMI (kg / m ²)	16,0 (1,7)	20,5 (1,9)	< 0,001
BDI ^a	18,1 (9,0)	5,8 (4,2)	< 0,01
FEV			
Skala 1: Zügelung des Essverhaltens ^b	15,1 (5,2)	3,6 (4,0)	< 0,001
Skala 2: Störbarkeit des Essverhaltens ^c	3,1 (2,8)	6,0 (2,8)	< 0,05
Skala 3: Erlebte Hunger- Gefühle ^d	2,6 (3,3)	6,5 (3,1)	< 0,01

^a Werte von 0 bis 63. Hohe Werte stehen für stark ausgeprägte depressive Symptome

^b Werte von 0 bis 21. Hohe Werte stehen für stark gezügeltes Essverhalten.

^c Werte von 0 bis 16. Hohe Werte stehen für stark ausgeprägte Störbarkeit des Essverhaltens.

^d Werte von 0 bis 14. Hohe Werte stehen für stark ausgeprägte erlebte Hungergefühle

4.1.1 STANDARDISIERTE UNTERSUCHUNGEN

4.1.1.1 Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen

Alle Teilnehmerinnen wurden durch eine klinisch erfahrene Psychologin anhand des „Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen“ (DIPS) auf psychiatrische Auffälligkeiten untersucht. Minderjährige Teilnehmerinnen und mindestens ein erziehungsberechtigtes Elternteil wurden separat voneinander mit dem Kinder-DIPS; (Unnewehr et al., 1998) befragt, wohingegen volljährige Teilnehmerinnen und ein Familienmitglied mit dem DIPS (Margraf et al., 1991) interviewt wurden (minimale Retest-Reliabilitäten zwischen 73 % und 89 %; Y-Koeffizienten zwischen 0,60 und 0,69; Kappa-Werte: 0,46 und 0,64).

Bei sieben Patientinnen wurde zum Zeitpunkt der Untersuchung zusätzlich zu der Anorexia nervosa eine depressive Episode diagnostiziert. Zwei der depressiven Patientinnen hatten in der Vergangenheit ein psychologisches Trauma erlebt. Eine dieser Patientinnen litt an einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS). Außer den soeben genannten Komorbiditäten gab es keine weiteren psychiatrischen oder neurologischen Auffälligkeiten.

4.1.1.2 Grundintelligenztest Skala 2

Der Intelligenzquotient (IQ) aller Teilnehmerinnen wurde mit der Grundintelligenztest Skala 2 (CFT-20 (Weiß, 1998)) gemessen, um sicher zu stellen, dass alle Teilnehmerinnen über eine mindestens im durchschnittlichen Bereich anzusiedelnde intellektuelle Leistungsfähigkeit verfügten und sich beide Stichproben in der Intelligenz nicht signifikant unterschieden. Dieser Intelligenztest stellt die deutsche Adaptation des „Culture Fair Intelligence Test – Scale 2“ (Catell, 1960) dar. Hierbei handelt es sich um einen zeitlich ökonomischen, sprachfreien und als kulturunabhängig konzipierten Intelligenztest, der für Jugendliche und Erwachsene gleichermaßen anwendbar ist und der gute Validitäten (Konstruktvalidität zwischen $r = 0,78$ bis $r = 0,83$) und Reliabilitäten (Werte zwischen $r = 0,71$ und $r = 0,94$) aufweist.

4.1.1.3 Modifiziertes Beck-Depressionsinventar

Um das Ausmaß an Depressivität (depressive Gestimmtheit) zu bestimmen, füllten alle Teilnehmerinnen zusätzlich eine leicht modifizierte Version des Beck Depressionsinventars (BDI) (Hautzinger et al., 1995) aus (siehe Anhang 7.4). Dieses Inventar ist ein seit 30 Jahren national und international in Klinik und Forschung weit verbreitetes

Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung der Stärke einer depressiven Symptomatik. Die häufigsten Beschwerden sind zu 21, keiner ätiologischen Theorie verpflichteten Items komprimiert. Für dieses Inventar bestehen gute Validitäten und Reliabilitäten (innere Konsistenzwerte: Cronbach's alpha 0,79 bis 0,95; Kinder und Jugendliche: 0,86 bis 0,88). Die Modifikation dieses Inventars für die vorliegende Studie bestand darin, dass einige Fragen den Symptomen einer Depression im Jugendalter und dem Empfinden Jugendlicher angepasst wurden¹. So konnten die jungen erwachsenen und die jugendlichen Teilnehmerinnen mit demselben Inventar untersucht werden. Die mit diesem Fragebogen erhobenen Werte für Depressivität wurden aufgrund der Modifikationen nicht mit den Normstichproben des BDI verglichen, um eine Depression zu diagnostizieren (hierzu diente das klinische Interview DIPS). Vielmehr diente das modifizierte BDI dazu, anhand der Rohpunktwerte die Schwere der Depressivität zu erheben, um diese mit den im fMRT erhobenen Daten in Verbindung zu setzen und so einen eventuellen konfundierenden Effekt erfassen zu können.

Die Rohpunktwerte des modifizierten BDI waren erwartungsgemäß in der Patientinnengruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 1).

4.1.1.4 Fragebogen zum Essverhalten

Alle Teilnehmerinnen beantworteten den „Fragebogen zum Essverhalten“ (FEV (Pudel und Westenhöfer, 1989)). Dieser item- und faktorenanalytisch konstruierte Fragebogen, der die deutsche Version des „Three-factor Eating Questionnaire“ (Stunkard und Messick, 1985) darstellt, erfasst auf drei Skalen bedeutsame Dimensionen menschlichen Essverhaltens, die bei der Beurteilung anorektischen Essverhaltens eine große Rolle spielen:

Skala 1: „Kognitive Kontrolle des Essverhaltens, gezügeltes Essverhalten“, erfasst Essverhaltensweisen, die darauf ausgerichtet sind, die Nahrungsaufnahme (zumeist unter dem Kalorienaspekt) einzuschränken. Als Gegenpol des gezügelten Essverhaltens kann spontanes, weitgehend von physiologischen Hunger- und Sättigungssignalen gesteuertes Essverhalten verstanden werden. Da die kognitiv gesteuerte Zügelung des Essverhaltens bei AN eine markante Verhaltensauffälligkeit darstellt und Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist, war die Erhebung dieser Information für Rückschlüsse auf Zusammenhänge mit Hirnaktivierungen besonders wichtig.

Skala 2: „Störbarkeit des Essverhaltens“, erfasst die Stärke, in der situative Reize – wie Geruch oder Anblick von Speisen, Essen in Gesellschaft oder die emotionale Befindlichkeit – das Essverhalten oder die Zügelung des Essens stört. Sie hängt also eng mit Skala 1

¹ Dies betraf Fragen, die sich auf das Altern bezogen und die eine ausgereifte Sexualität voraussetzten.

zusammen. Da eine geringe Störbarkeit des Essverhaltens gerade die restriktive Form der AN, die in dieser Studie untersucht wird, kennzeichnet und von anderen Formen von Essstörungen abgrenzt, war es von besonderer Bedeutung, hierüber Informationen zu erhalten.

Skala 3: „Erlebte Hungergefühle“, erfasst das Ausmaß der subjektiv erlebten Hungergefühle und deren Auswirkung auf das Essverhalten. Hohe Werte charakterisieren stark erlebte, oft als störend empfundene Hungergefühle, die zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme führen. Da in dieser Studie die Variable Hunger und Sättigkeit eine große Rolle spielte, war es wichtig, subjektive Einschätzungen des erlebten Hungergefühls und dessen Einfluss auf das Essverhalten zu erhalten.

Wie beim BDI wurden die individuellen Rohpunktwerte der einzelnen Skalen des FEV nicht im Hinblick auf die im FEV erhobene Vergleichsstichproben interpretiert, sondern für den Vergleich zwischen den gesunden und anorektischen Stichproben der vorliegenden Studie herangezogen.

Da die drei Skalen des FEV Verhalten erfassen, das für die restriktive Form der Anorexia nervosa maßgeblich ist, wurden diese Daten über die Charakterisierung der Stichproben hinaus insbesondere dazu erhoben, die im fMRT identifizierten Aktivierungsunterschiede mit bestimmten typischen Symptomen in Verbindung zu bringen. Nach aktuellem Wissensstand gibt es derzeit keine anderen Studien, die Veränderungen in Hirnaktivierungen auf Nahrungsreize bei Essstörungen direkt mit bestimmtem symptomatischem Verhalten in Verbindung bringen konnten.

Im FEV erzielten die Patientinnen signifikant höhere Werte in der Skala für „Kognitive Kontrolle des Essverhaltens, gezügeltes Essen“ und signifikant niedrigere Werte in den Skalen für „Störbarkeit des Essverhaltens“ und „Erlebte Hungergefühle“ als die gesunden Kontrollprobandinnen (siehe Tabelle 1).

4.1.1.5 Edinburgh Händigkeit-Inventar

Zur Erfassung der Händigkeit wurde eine ins Deutsche übersetzte Version des „Edinburgh Handedness Inventory“ (Oldfield, 1971) eingesetzt. Dieses Inventar gilt in der Forschung als Standardinstrument zur Messung der Händigkeit. Hierbei werden die zu Untersuchenden bzgl. diverser alltäglicher Handgriffe (z.B. schreiben, Zähne putzen, fegen) nach der Händigkeit befragt. Die Instruktionen wurden den Teilnehmerinnen vorgelesen, und es war ihnen erlaubt, die Handgriffe motorisch auszuführen, um die Fragen zu beantworten (siehe Anhang 7.5 für das Inventar.)

Mit Ausnahme einer linkshändigen Patientin ergab der Edinburgh Händigkeitstest für alle Teilnehmerinnen Rechtshändigkeit.

4.1.2 AUSSCHLUSS VON TEILNEHMERINNEN

Von der Studie ausgeschlossen wurden alle Teilnehmer, die nicht im Alter von 13 bis 25 Jahren waren, einen Intelligenzquotienten < 85 aufwiesen oder männlich waren. Kontrollprobanden wurden ausgeschlossen, wenn sie klinische oder subklinische Symptome einer psychiatrischen Erkrankung oder Probleme mit dem Gewicht oder im Essverhalten zeigten. Patientinnen mit psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen außer AN, Depressionen und PTBS wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Von ursprünglich 14 im MRT untersuchten Patientinnen wurde eine nachträglich aus der Studie ausgeschlossen, da sie die für die Studie vorgegebenen Essenszeiten nicht eingehalten hatte.

Darüber hinaus wurden weitere vier Patientinnen bereits vor der MRT-Untersuchung ausgeschlossen: Drei litten an einer bulimischen Symptomatik. Die erste dieser Patientinnen war zunächst an einer AN erkrankt, die sich jedoch innerhalb der letzten vier Wochen vor dem klinischen Interview in eher bulimische Symptome wandelte. Die zweite Patientin und ihre Mutter berichteten im klinischen Interview zusätzlich zur Bulimie von einer Agoraphobie im Kindesalter sowie von einer Hunde- und Spinnenphobie. Die dritte bulimische Patientin berichtete von einer multiplen Substanzabhängigkeit. Eine vierte potentielle Patientin, die im Erscheinungsbild stark kachektisch wirkte, entschied sich noch vor der Diagnostik während der ausführlichen Aufklärung über die Studie gegen die Teilnahme, als sie erfuhr, dass es sich um eine Studie zu Magersucht handelte.

Von ursprünglich 12 im MRT untersuchten Kontrollprobandinnen wurden zwei aufgrund von Erkältungsinfekten, welche die Teilnahme an der zweiten MRT-Sitzung verhinderten, ausgeschlossen.

4.1.3 ZUSATZUNTERSUCHUNGEN MIT SUBGRUPPEN

Um mögliche konfundierende Effekte von psychischen Traumatisierungen und zentralwirksamer Medikation grob beurteilen zu können, wurden die Auswertungen der Daten wiederholt, wobei die jeweils betreffenden Teilnehmerinnen ausgeschlossen wurden. Da sich

durch die Reduktion der Patientenzahlen die statistische Power verringert, gelten diese Untersuchungen als ergänzende, orientierende Überprüfungen.

4.2 Stimulusmaterial

Das Stimulusmaterial bestand aus 320 Farbfotographien (242 x 280 Pixel), auf welchen kalorienreiche, süße und herzhaft, appetitlich angerichtete Nahrungsmittel dargestellt waren. Als Kontrollstimuli dienten 320 Farbfotographien von Gebrauchsgegenständen, wie Werkzeuge, Schminkutensilien, Buntstifte, Haarklammern usw. (siehe Abbildung 6). Jeder Stimulus wurde während des gesamten Experiments einmalig präsentiert. Das Stimulusmaterial wurde mit einem LCD-Projektor auf einen Bildschirm projiziert, der an der Kopfspule im MRT-Gerät im Abstand von ca. 35 cm von den Augen der Versuchspersonen befestigt war.



Abbildung 6: Beispiele für Nahrungs- und Kontrollstimuli.

4.3 Versuchsdurchführung

Das Paradigma bestand aus zwei Sitzungen, die im Abstand von einer Woche durchgeführt wurden. Die Teilnehmerinnen wurden so instruiert, dass sie unmittelbar vor einer der beiden Sitzungen ihr gewohntes Frühstück einnehmen sollten und für einen Zeitraum von 12 Stunden vor der anderen Sitzung keine Nahrung zu sich nehmen sollten. Die Sitzungen begannen jeweils um acht Uhr morgens. Diese Uhrzeit wurde gewählt, um einerseits eine möglichst große Zeitspanne zu ermöglichen, in der die Teilnehmerinnen nicht essen sollten, und dabei andererseits den Therapieplan der Patientinnen, der das regelmäßige Essen über den Tagesablauf hinweg erforderte, so geringfügig wie möglich zu unterbrechen. Die Reihenfolge der beiden Sitzungen wurde innerhalb beider Stichproben ausbalanciert.

Unmittelbar vor beiden Sitzungen beantworteten die Teilnehmerinnen jeweils einen Bogen mit Fragen bezüglich der Einhaltung der Instruktionen und ihres aktuellen Hunger- oder Sättigkeit-Erlebens. Die Fragen zum Hungerzustand wurden in Anlehnung an Fragebögen von Drobos et al. (2001) und Cepeda-Benito et al. (2000; 2003) entwickelt². Da a priori nicht auszuschließen war, dass die Patientinnen ihr Hungergefühl nach anderen Kriterien bewerten könnten als die Gesunden, oder dass die Patientinnen ihr Hunger-Erleben schwerer einschätzen könnten (siehe z.B. Owen et al.; 1985), wurde bei der Erstellung dieses Fragebogens darauf geachtet, dass möglichst viele Aspekte von Hunger-Erleben erfragt wurden. So enthielt der Bogen sowohl Fragen nach subjektiven Gefühlen von Hunger und von Sättigkeit (dem Wunsch oder Verlangen etwas zu essen) als auch nach objektiven Aspekten, die das Hungergefühl beeinflussen. Solche objektiven Aspekte waren z.B. körperliche Anzeichen von Hunger, die Zeit und das Ausmaß von körperlicher Aktivität seit der letzten Mahlzeit, die Sättigung nach dieser Mahlzeit und die morgendlichen Frühstücksgewohnheiten, damit berücksichtigt werden konnte, ob das Auslassen des Frühstücks im einzelnen Fall eine Ausnahme darstellte. Die Antworten wurden als Zustimmung zu den jeweiligen Aussagen anhand von 5-stufigen Likert-Skalen erfasst. Das aktuelle Hungergefühl wurde als Zustimmung zu drei relevanten Aussagen kodiert. („Ich fühle mich gerade hungrig.“; „Mein Körper meldet Hunger.“; „Ich fühle mich gerade satt.“) Höhere Werte (von 3 bis 15) bedeuteten hierbei stärkere Hungergefühle (siehe Anhang 7.6 für den Fragebogen). Da der Großteil der Patientinnen sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in der stationären kinder- und jugendpsychiatrischen Behandlung befand, konnte das Einhalten

² Diese Studien beschäftigten sich mit Verlangen nach Essen („food craving“), was nicht mit Hunger gleichzusetzen ist. Jedoch haben Drobos und Kollegen eine starke Überlappung dieser beiden Konzepte feststellen können (David J. Drobos, persönliche Mitteilung, September 2003).

der für die Studie notwendigen Essenszeiten zusätzlich durch das Pflegepersonal bestätigt werden.

Anhand von standardisierten Instruktionen (siehe Anhang 7.7) wurden die Teilnehmerinnen gebeten, jedes einzelne Bild so schnell wie möglich als angenehm, neutral oder unangenehm zu bewerten und jeden Stimulus über seine gesamte Präsentationsdauer hinweg anzuschauen. Zur Bewertung dienten drei Knöpfe, welche die Teilnehmerinnen mit ihrer dominanten Hand bedienten, und wobei der rechte Knopf für angenehm, der mittlere für neutral und der linke für unangenehm zu betätigen waren. Die Jugendlichen, die Schwierigkeiten damit hatten, sich die Bedeutung der einzelnen Knöpfe zu merken, bekamen zusätzlich folgenden Merksatz genannt: „Rechts – das ist mir recht, also angenehm.“ Nachdem die Instruktionen vorgelesen wurden, bekamen alle Teilnehmerinnen 20 Übungsstimuli außerhalb des MR-Tomographen präsentiert. Im Anschluss daran wurden sie mit dem Tomographen und den Sicherheitsvorkehrungen bekannt gemacht. Alle Teilnehmerinnen erhielten für die gesamte Zeit innerhalb des Tomographen einen Signalball, den sie jederzeit drücken konnten, um gegebenenfalls anzuzeigen, dass sie den Tomographen verlassen wollten. Alle Teilnehmerinnen wurden darauf hingewiesen, dass dies zu jeder Zeit und ohne Angabe von Gründen möglich war. Vor den funktionellen Messungen wurden strukturelle Schichten von den Gehirnen aller Teilnehmerinnen aufgenommen, anhand derer grobe strukturelle Auffälligkeiten des Gehirns ausgeschlossen wurden.

4.4 Modell

Während beider Sitzungen (satt und hungrig) wurden jeweils beide Stimuluskategorien (Nahrung und Kontrollstimuli) in einem so genannten Block-Modell präsentiert (siehe Abbildung 7).

Ein Block-Modell beinhaltet, dass mehrere Stimuli einer Kategorie als Block, d.h. ohne Unterbrechung durch andere Stimuli nacheinander präsentiert werden. In dem hier beschriebenen Modell bestand solch ein Block aus jeweils zehn Bildern einer Stimuluskategorie. Da jedes Bild für 3,5 Sekunden und im Anschluss ein Fixationskreuz für 0,5 Sekunden gezeigt wurde, dauerte ein Block 40 Sekunden. Innerhalb eines Durchlaufs wurden insgesamt acht Blöcke präsentiert. Der erste Block beinhaltete zehn Stimuli der einen Kategorie (z.B. Nahrung) und wurde von einem Block mit zehn Stimuli der anderen Kategorie (dem Beispiel entsprechend Kontrollstimuli) gefolgt. Danach erschien für 30 Sekunden das Fixationskreuz, welches als Baseline diente. Die folgenden zwei Blöcke

wurden immer in der entgegengesetzten Reihenfolge zu den vorhergegangenen zwei Blöcken präsentiert (siehe Abbildung 7). Pro Sitzung fanden vier solcher Durchläufe statt, so dass insgesamt in einer Sitzung 320 Stimuli gezeigt wurden. Zwei der vier Durchläufe begannen mit einem Block mit Nahrungsstimuli, während die anderen zwei Durchläufe mit Kontrollstimuli begannen. Die Reihenfolge, in welcher diese vier Durchläufe präsentiert wurden, wurde anhand des lateinischen Quadrats zwischen den Teilnehmerinnen ausbalanciert.

Block Design

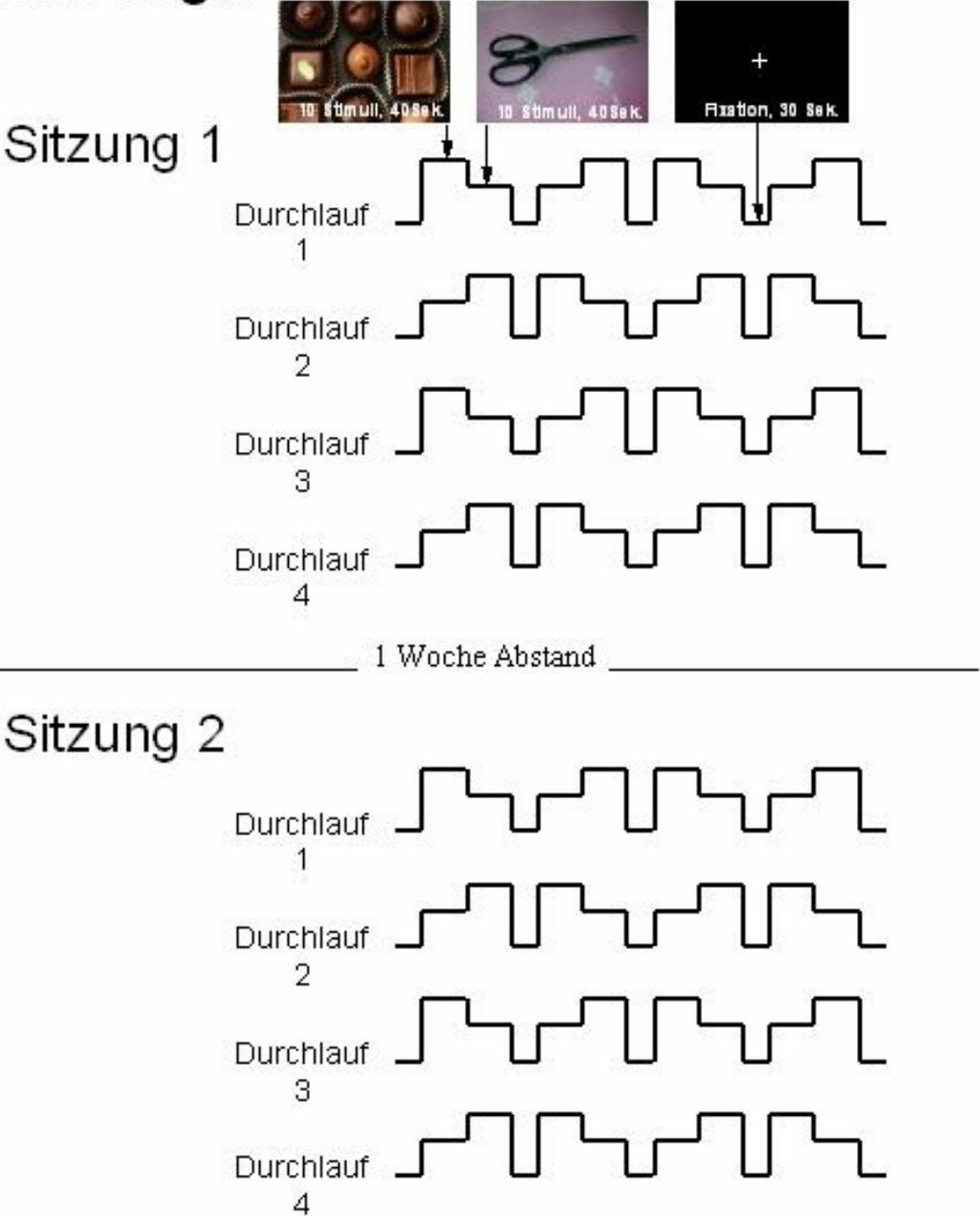


Abbildung 7: Block-Modell mit vier Durchläufen pro Sitzung. Die Reihenfolge der Durchläufe wurde innerhalb der Stichproben ausbalanciert.

4.5 MRT-Datenaquisition

Die Aufnahmen wurden an einem General Electrics Signa Horizon LX 1,5 Tesla Kernspintomographen erhoben, der mit einer Standard-Kopfspule ausgerüstet war. Jede Sitzung begann mit der Aufnahme eines strukturellen, hochauflösenden Datensatzes (rf-spoiled GRASS Sequenz, 60 sagittale Schichten, 2,8 mm Schichtdicke) und mit T1-gewichteten anatomischen Aufnahmen (23 Schichten, axiale Schichtführung parallel zur anterioren und posterioren Kommissur, den ganzen Kopf abdeckend), in identischer Schichtführung mit den funktionellen Bildern. Für die funktionellen Messungen betrug die Schichtdicke 5 mm mit einem Abstand von 1 mm zwischen den Schichten. Die Volumina wurden anhand von T2*-gewichteten Echoplanar-Sequenzen (englisch: „echo planar images“, EPI) erhoben (Wiederholungszeit TR = 2000 msek, Echozeit TE = 40 msek, 64^2 Voxel Matrix, Kippwinkel $\alpha = 80^\circ$, „field of view“ FOV = 20). Während eines Durchlaufs wurden 222 Volumina des gesamten Kopfes gemessen.

4.6 fMRT-Datenvorverarbeitung

Die Daten wurden unter MATLAB R11 (Mathworks Inc., Natick, MA, USA, <http://www.mathworks.com/products/matlab>) mit Hilfe der Software SPM 99 (Statistical Parametric Mapping, <http://www.fil.ion.ac.uk/spm>) analysiert. Um T1-Equilibrierungseffekte auszuschließen, wurden die ersten vier Volumina nicht in die Auswertung einbezogen. Da Kopfbewegungen eine der größten Fehlerquellen der fMRT darstellen, wurden die funktionellen Volumina der vier Durchläufe einer Bewegungskorrektur unterzogen, indem die Parameter der Relativbewegungen (3 Translationen und 3 Rotationen) eines jeden Bildes bestimmt und auf ein Referenzbild (das vierzehnte Bild des ersten Durchlaufs) angepasst wurden. Um die morphologisch verschiedenen Gehirne der Teilnehmerinnen miteinander vergleichen zu können, wurden die Volumina mit Hilfe des in SPM 99 vorgesehenen EPI-Vorlage in den Referenzraum des Standardhirns des „Montreal Neurological Institute“ (MNI) überführt, was in isometrischen Voxeln von $3 \times 3 \times 3$ mm resultierte. Im Anschluss wurden die Daten mit einem FWHM (Full Width at Half Maximum) von 10 mm räumlich geglättet, um die räumliche Varianz der Signale benachbarter Voxel zu verringern und das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern. Um die beobachteten Aktivierungen nach Talairach-Atlas darstellen zu können, wurden die Daten anhand des MNI2tal Tool vom MNI in das Talairach-System überführt (<http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach>). Abbildung 8b

verdeutlicht die Schritte der Datenvorverarbeitung.

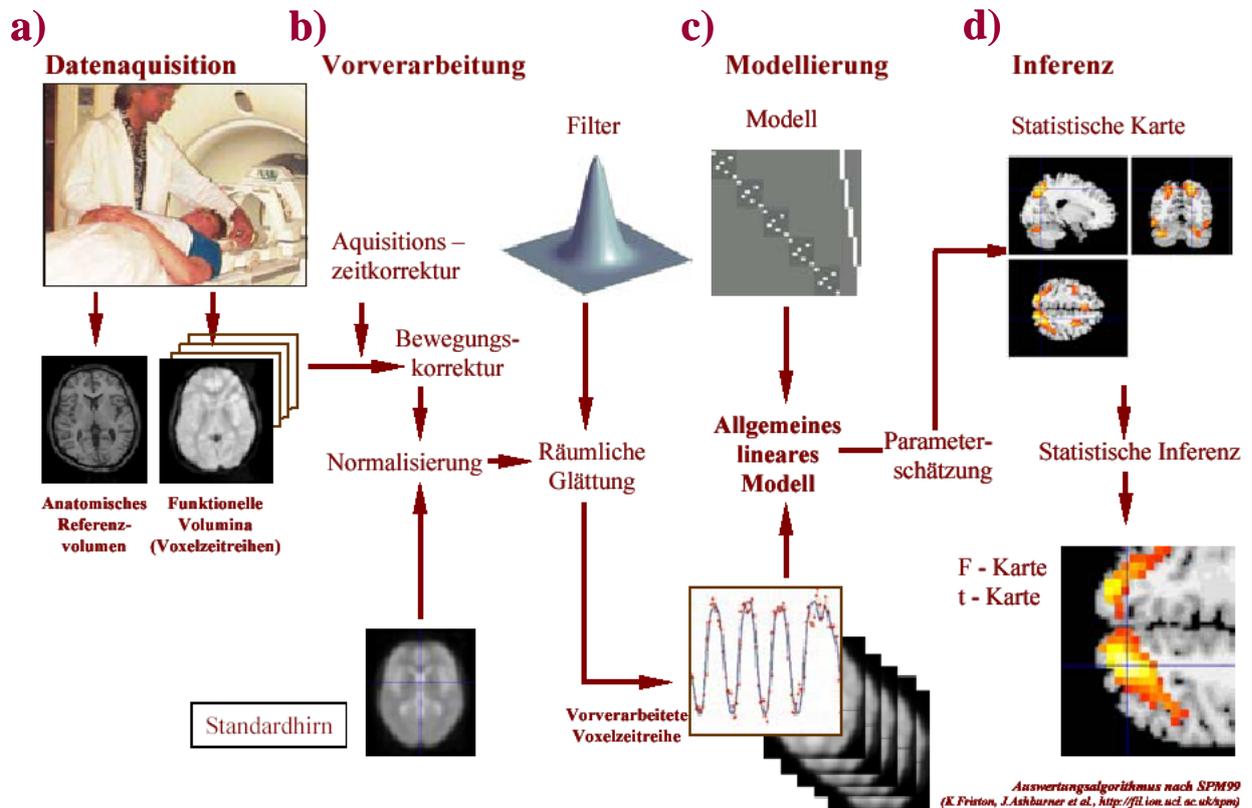


Abbildung 8: Von der Datenerhebung bis zur Abbildung der Aktivierungen im Gehirn. a) Datenerhebung mit anatomischen und funktionellen Aufnahmen. b) Schritte der Vorverarbeitung: Aquisitionszeitkorrektur, Bewegungskorrektur, räumliche Normalisierung auf das MNI-Standardhirn, räumliche Glättung. c) Modellierung: Erstellung eines Modells anhand der Voxelzeitreihen. d) Inferenz: Zuletzt werden die modellierten Daten durch Parameterschätzung in SPM-Karten im Standardhirn graphisch abgebildet. Abbildung aus Franckowiak et al. (1997).

4.7 Statistik

4.7.1 FMRT – MODELLIERUNG UND STATISTISCHE INFERENZ

Die Bilder der vier Durchläufe einer Sitzung wurden dann in einer „fixed-level“ Analyse mit einer „Boxcar-Funktion“ und zeitlicher Verzögerung der BOLD-Antwort kombiniert. Da es vielen magersüchtigen Patientinnen, die häufig unter Bewegungsdrang leiden (Casper, 2006), schwer fiel, still zu liegen, wurden die Parameter der Bewegungskorrektur als zusätzliche Prädiktoren in das Modell einberechnet, um bewegungsassoziierte Aktivierungen zu

berücksichtigen. Diese „fixed-level“ Analyse resultierte in individuellen Bildern für die T-Kontraste „Nahrung > Kontrollstimuli“ und den Gegenkontrasten (oder Deaktivierungen) „Kontrollstimuli > Nahrung“ (Signifikanzschwelle: $p < 0,001$ unkorrigiert). Abbildung 9 zeigt ein Beispiel für ein solches Modell in SPM.

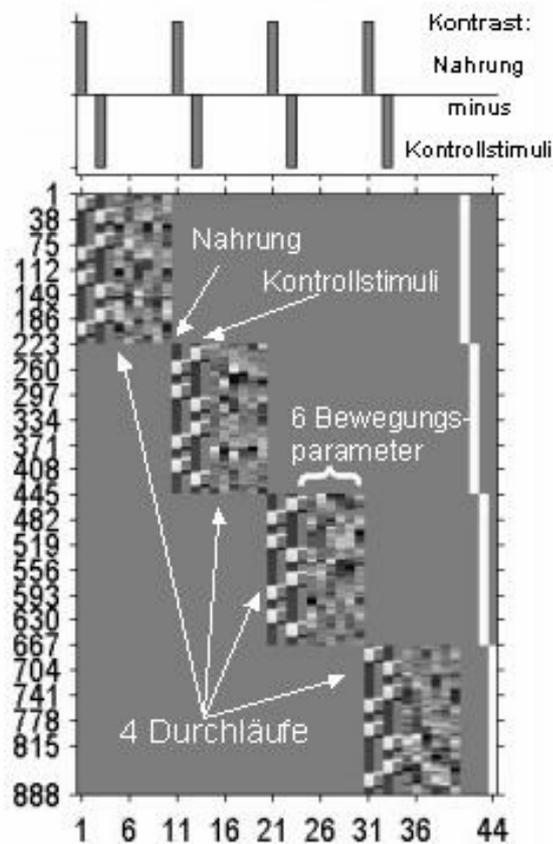


Abbildung 9: Darstellung des „fixed-effects“-Modells einer Versuchsperson in SPM. Der oben dargestellte Kontrast („Nahrung > Kontrollstimuli“) bezieht sich in Werten auf die unten dargestellten Parameter der vier Durchläufe.

In einer „random-effects“ Analyse wurden anhand von Einstichproben-t-Tests die Bilder für diese Kontraste auf Gruppenniveau errechnet (z.B. „AN: Nahrung > Kontrollstimuli [satt]“, siehe Abbildung 10 a). Die Bilder für Gruppenvergleiche wurden anhand von t-Tests für unabhängige Stichproben errechnet (z.B. „K > AN: Nahrung > Kontrollstimuli [satt]“, siehe Abbildung 10b). Für Vergleiche zwischen den Sitzungen innerhalb einer Stichprobe wurden t-Tests für abhängige Stichproben verwendet (z.B. „AN: [Nahrung > Kontrollstimuli (satt)] > [Nahrung > Kontrollstimuli (hungrig)]“, siehe Abbildung 10c).

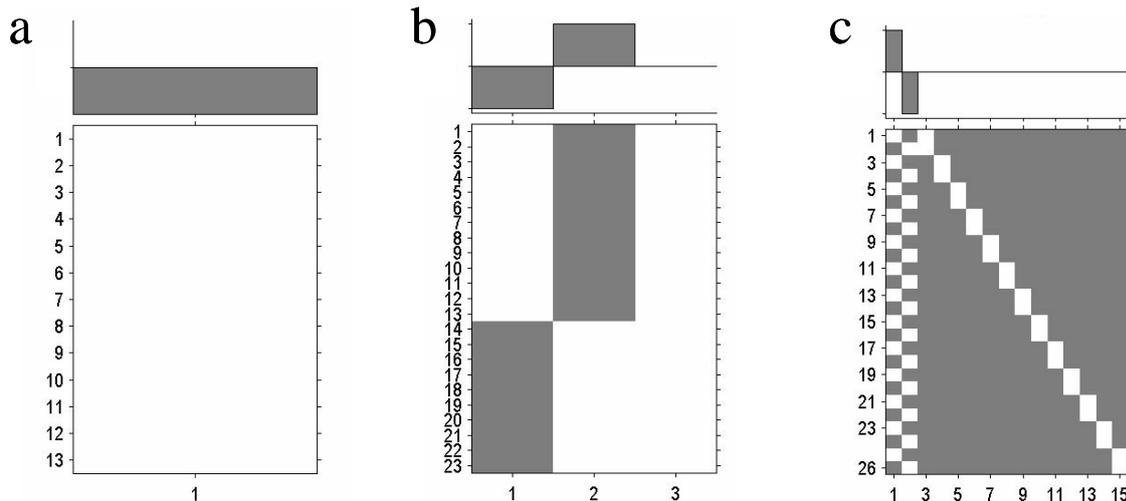


Abbildung 10: Darstellung der „random-effects“-Modelle der Gruppenanalysen in SPM. a) Einstichproben-t-Test für Gruppenaktivierungen. b) t-Tests für unabhängige Stichproben für Gruppenvergleiche. Die Kontrastgebung im oberen Teil der Abbildung bedeutet „Gesunde > AN-Patientinnen“. c) t-Tests für abhängige Stichproben für Vergleiche zwischen satt und hungrig innerhalb einer Gruppe. Die Kontrastgebung im oberen Teil der Abbildung bedeutet „satt > hungrig“.

Zusätzlich wurden für Aktivierungen aus Gruppenvergleichen und für Aktivierungen, die sich auf weniger als zehn Voxel erstreckten, „Region of Interest“ (ROI) Analysen berechnet. Hierfür wurden kugelförmige ROIs mit einem Radius von 10 mm (ca. 150 Voxel) definiert, deren Mittelpunkt der jeweils maximal aktivierte Voxel der entsprechenden Aktivierung darstellte. Im Ergebnisteil dieser Arbeit, der die Gesamtstichprobe beschreibt, gehen nur solche Aktivierungen ein, die bei dieser ROI-Analyse unterhalb einer Signifikanzschwelle von $p < 0,005$, korrigiert, lagen.

4.7.2 KORRELATIONEN ZWISCHEN FMRT-AKTIVIERUNGEN UND DEMOGRAPHISCHEN ERHEBUNGEN

Für die Areale, die im Gruppenvergleich zwischen Anorexiepatientinnen und gesunden Kontrollprobandinnen signifikante Aktivierungen zeigten, wurden die individuellen Beta-Werte des maximal aktivierten Voxels anhand von SPM extrahiert, um den Beitrag der einzelnen Versuchspersonen zu der Veränderung im BOLD-Signal zu bestimmen. Um den Zusammenhang von BMI-Werten und Werten in den Skalen des FEV mit den Hirnaktivierungen zu untersuchen, wurden diese Beta-Werte mit den entsprechenden Daten korreliert (siehe Abschnitt 5.3.4).

4.7.3 MÖGLICHE KONFUNDIERENDE FAKTOREN

Zusätzlich zu den Untersuchungen der Subgruppen, in denen Effekte von Trauma und Medikation grob untersucht werden sollten (siehe Abschnitt 4.1.3), wurde überprüft, ob Gruppenunterschiede in den Hirnaktivierungen mit Depressivität, Altersunterschieden oder Krankheitsdauer in Zusammenhang stehen. Hierzu wurden die Beta-Werte (siehe oben) zusätzlich mit den Daten zu Depressivität (BDI-Werte), Alter und Krankheitsdauer in Monaten korreliert.

4.7.4 HUNGERBEWERTUNGEN

Die Hungerbewertungen, die vor den Sitzungen gegeben wurden, wurden in einem 2 (satt, hungrig) x 2 (AN, K) ANOVA-Modell statistisch ausgewertet, wobei der Hungerzustand als Innersubjektfaktor und die Stichprobe als Zwischensubjektfaktor in das Modell einfließen.

4.7.5 STIMULUS-VALENZBEWERTUNGEN

Die Bewertungen von Stimuli mit Reaktionszeiten (RT), die mehr als 2 Standardabweichungen (SD) über der mittleren RT der einzelnen Teilnehmerinnen lagen, wurden ausgeschlossen. Auf diese Weise wurden in keinem Fall mehr als 5 % der Bewertungen ausgeschlossen. Die mittleren Bewertungen wurden errechnet, wobei höhere Werte positivere Bewertungen bedeuten. Eine 2 (Stimulus: Nahrung, Kontrollstimuli) x 2 (Hungerzustand: satt, hungrig) x 2 (Stichprobe: AN, K) ANOVA wurde berechnet.

5 Ergebnisse

5.1 Hungerbewertungen

AN-Patientinnen und Kontrollprobandinnen beurteilten sich in der hungrigen Bedingung als signifikant hungriger als in der satt (HUNGER-ZUSTAND: $F_{(1,21)} = 98,2$; $p < 0,001$; siehe Tabelle 2 und Abbildung 11). Die magersüchtigen Patientinnen bewerteten sich als signifikant weniger hungrig als die gesunden Kontrollprobandinnen (STICHPROBE: $F_{(1,21)} = 7,8$; $p < 0,05$). Es gab einen Trend zu einer Interaktion (HUNGER-ZUSTAND x STICHPROBE: $F_{(1,21)} = 3,4$; $p = 0,078$), der andeutet, dass diese Stichprobendifferenz der Hungerbewertungen in der hungrigen Bedingung größer war als in der satt (STICHPROBE: $t_{(21)} = 3,4$; $p < 0,05$).

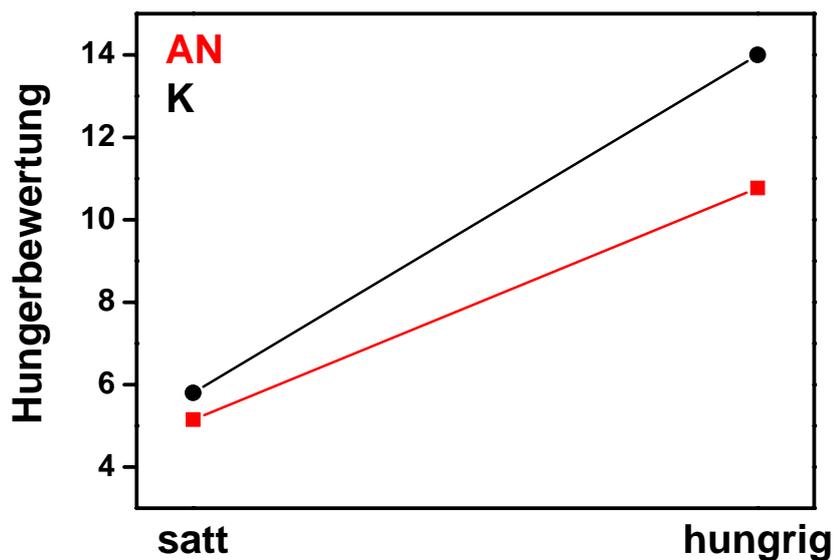


Abbildung 11: mittlere Bewertungen des aktuellen individuellen Hungergefühls vor der satt (links) und hungrigen (rechts) Sitzung. Die Bewertungen der Patientinnen mit Anorexia nervosa (AN) sind in rot, die der Kontrollprobandinnen (K) in schwarz dargestellt. Höhere Werte bedeuten stärkeren subjektiven Hunger.

5.2 Stimulus-Valenzbewertungen

Die magersüchtigen Patientinnen bewerteten Nahrungsreize als signifikant weniger angenehm als die Kontrollprobandinnen (STICHPROBE: $F_{(1,21)} = 6,8$; $p < 0,05$) (siehe Tabelle 2). Die

Analyse ergab einen Trend zu einem Interaktionseffekt (HUNGER-ZUSTAND x STICHPROBE: $F_{(1,21)} = 3,8$; $p < 0,066$), welcher andeutet, dass Hunger bei den Kontrollprobandinnen zwar zu einer stärkeren – obgleich nicht signifikant – positiven Bewertung von Nahrung führte ($t_{(9)} = 1,5$; $p = 0,16$), jedoch bei den Patientinnen keinen Einfluss auf die Bewertungen von Nahrung ausübte ($t_{(12)} = -0,8$; $p > 0,41$). Die Bewertungen der Kontrollstimuli wurden weder vom Hungerzustand noch von der Stichprobe beeinflusst. Die Analyse der Reaktionszeiten ergab keine Haupt- oder Interaktionseffekte.

Tabelle 2. Hungerbewertungen vor der Sitzung und Valenzbewertungen der Stimuli während der Betrachtung: Mittelwerte (SD in Klammern).

	Anorexia Patientinnen (n = 13)		Kontrollprobandinnen (n = 10)	
	Satt	Hungrig	Satt	Hungrig
Hunger ^a	5,15 (1,77)	10,77 (2,74)	5,80 (3,05)	14,00 (1,41)
Valenz ^b				
Nahrung	1,54 (0,44)	1,51 (0,40)	2,23 (0,34)	2,48 (0,40)
Kontrollstimuli	2,02 (0,49)	2,01 (0,47)	1,72 (0,36)	1,72 (0,27)

^a Werte von 3 bis 16. Hohe Werte stehen für Hungergefühle.

^b Werte von 1 bis 3. Hohe Werte stehen für angenehmere Bewertungen.

5.3 fMRT Daten

5.3.1 STICHPROBENVERGLEICHE

Stichprobenvergleiche für die Kontraste „Nahrung > Kontrollstimuli“ ergaben, dass im sattten Zustand Kontrollprobandinnen im Vergleich zu Patientinnen stärkere Aktivierungen im linken inferioren Parietallappen (IPL; BA 40) zeigten (siehe Abbildung 12a; Tabelle 3). Diese Aktivierung stellte sich auch in der ROI-Analyse über 150 Voxel als signifikant dar ($T = 3,07$; $p < 0,005$; siehe Abbildung 12 b).

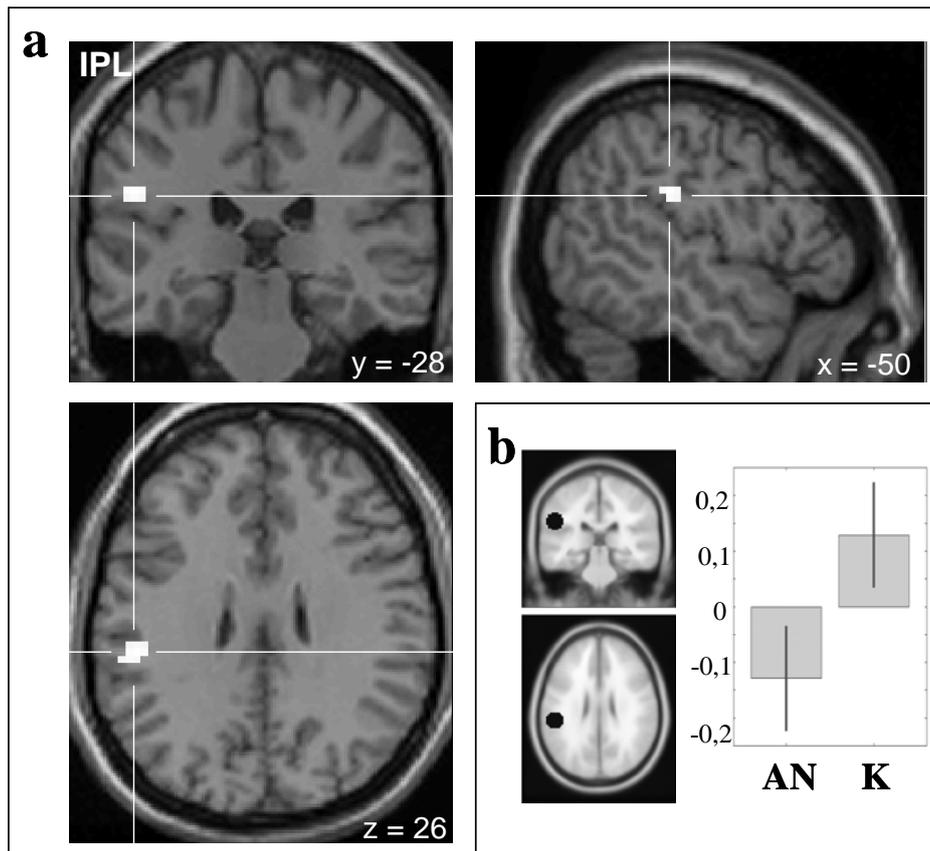


Abbildung 12: a) Stichprobenvergleich „Gesunde > AN-Patientinnen“ für den Kontrast „Nahrung > Kontrollstimuli“ in der sattten Bedingung ($p < 0,001$ unkorrigiert). Die Abbildung stellt eine signifikante Aktivierung im linken inferioren Parietallappen (IPL) dar. Alle Bilder sind in neurologischer Konvention, d.h. rechts = rechts. b) ROI-basierter Gruppenvergleich im linken IPL. Links die rekonstruierte ROI vor dem anatomischen Hintergrund in koronarer und axialer Darstellung; rechts die Effektgröße basierend auf Mittelwerten (Säulen) und Standardfehlern (Striche).

Im hungrigen Zustand zeigten die Kontrollprobandinnen stärkere Aktivierung des rechten Gyrus lingualis (BA 17 und 18) als die Patientinnen (siehe Tabelle 3; Abbildung 13a). Diese Aktivierung war auch in der ROI-Analyse bei $p < 0,005$ signifikant ($T = 3,64$; $p < 0,005$, siehe Abbildung 13b).

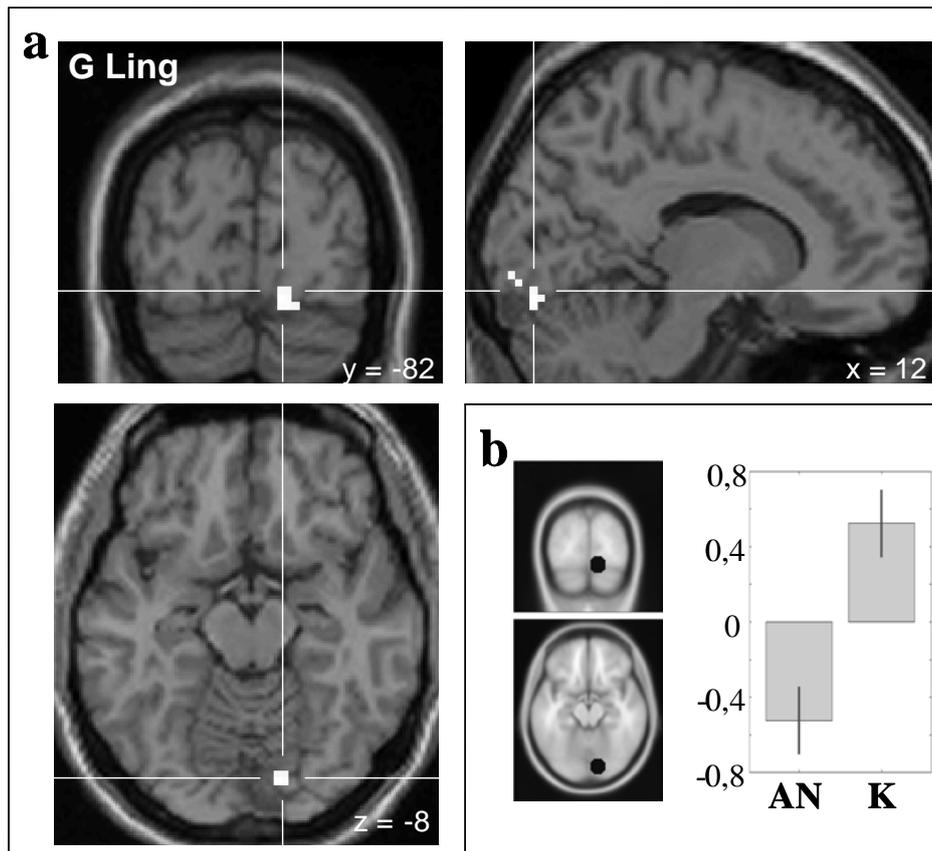


Abbildung 13: a) Stichprobenvergleich „Gesunde > AN-Patientinnen“ für den Kontrast „Nahrung > Kontrollstimuli“ in der hungrigen Bedingung ($p < 0,001$, unkorrigiert). Die Abbildung stellt eine signifikante Aktivierung im rechten Gyrus lingualis (G Ling) dar. Alle Bilder sind in neurologischer Konvention, d.h. rechts = rechts. b) ROI-basierter Gruppenvergleich im rechten Gyrus lingualis. Links die rekonstruierte ROI vor dem anatomischen Hintergrund in koronarer und axialer Darstellung; rechts die Effektgröße basierend auf Mittelwerten (Säulen) und Standardfehlern (Striche).

Tabelle 3. Vergleich der Hirnaktivierungen für den Kontrast „Nahrung > Kontrollstimuli“ bei $p < 0,001$ unkorrigiert (BA = Brodman Areal).

Kontraste und Hirnregionen	BA	Seite	Talairach-Koordinaten			Clustergröße (Voxel)	Z
			x	y	z		
Anorexie-Patientinnen < Kontrollprobandinnen							
<i>Satt</i>							
Lobulus Parietalis Inferioris	40	L	-50	-28	26	14	3,63
<i>Hungrig</i>							
Gyrus Lingualis	17; 18	R	12	-82	-8	17	3,53
Anorexie-Patientinnen							
<i>Satt</i>							
Gyrus Occipitalis Inferioris & Kleinhirn (Declive)	18	R	27	-91	-6	307	5,32
	-	R	30	-77	-21		3,18
Gyrus Lingualis & Kleinhirn (Declive)	18	L	-18	-96	-3	202	4,48
	-	L	-18	-86	-21		4,05
<i>Hungrig</i>							
Cuneus	18	L	-24	-93	2	7	3,65
Gyrus Fusiformis	19	R	24	-79	-14	14	3,50
<i>Satt > Hungrig</i>							
Gyrus Occipitalis Medius	18	R	18	-93	13	4	3,42
Kontrollprobandinnen							
<i>Satt</i>							
Cuneus & Gyrus Occipitalis Medius	17	R	18	-93	0	99	4,14
	19	R	30	-90	10		3,40
Cuneus & Gyrus Occipitalis Inferioris	17	L	-12	-99	0	88	3,88
	17	L	-12	-91	-8		3,84
<i>Hungrig</i>							
Gyrus Lingualis & Gyrus Fusiformis	17; 18	R	21	-91	-3	341	4,76
	19	R	33	-71	-17		3,44
Gyrus Lingualis	17	L	-15	-96	-3	186	4,12
<i>Satt > Hungrig</i>							
Gyrus Cinguli, anterior	32	R	15	19	27	6	3,40
Lateraler Orbitofrontalkortex	11	L	-33	40	-12	4	3,30
Gyrus Temporalis Medius	21	L	-48	-10	-15	8	3,22

Um herauszufinden, ob die dargestellten Unterschiede zwischen den Stichproben durch stärkere *Aktivierung* der Areale in der Kontrollgruppe oder auf stärkere *Deaktivierung* dieser Areale in der Patientengruppe beruhen, wurden zusätzlich die Deaktivierungen innerhalb der Stichproben untersucht. Im Folgenden sollen nur die Deaktivierungen dargestellt werden, die für die Erklärung der in den Stichprobenvergleichen beobachteten Aktivierungen relevant sind, da eine ausführliche Darstellung aller Deaktivierungen den für die Fragestellung dieser

Arbeit relevanten Rahmen überschreiten würde. (Für eine detailliertere Darstellung der Deaktivierungen siehe Anhang 7.8.)

Abbildung 14 verdeutlicht, dass in der Patientengruppe im sattten Zustand eine signifikante Deaktivierung des linken IPL (BA 40) beobachtet wurde (BA:40; Talairach-Koordinaten: $x = -48, y = -28, z = 26$; Cluster: 151 Voxel; Z-Wert = 4,31), während in der gesunden Stichprobe dieses Areal weder aktiviert noch deaktiviert wurde. Folglich erklärt sich die im Stichprobenvergleich beobachtete Aktivierung des IPL nicht durch stärkere *Aktivierung* auf Seiten der gesunden Stichprobe, sondern vielmehr durch *Deaktivierung* dieses Areals auf Seiten der Anorexie-Patientinnen.

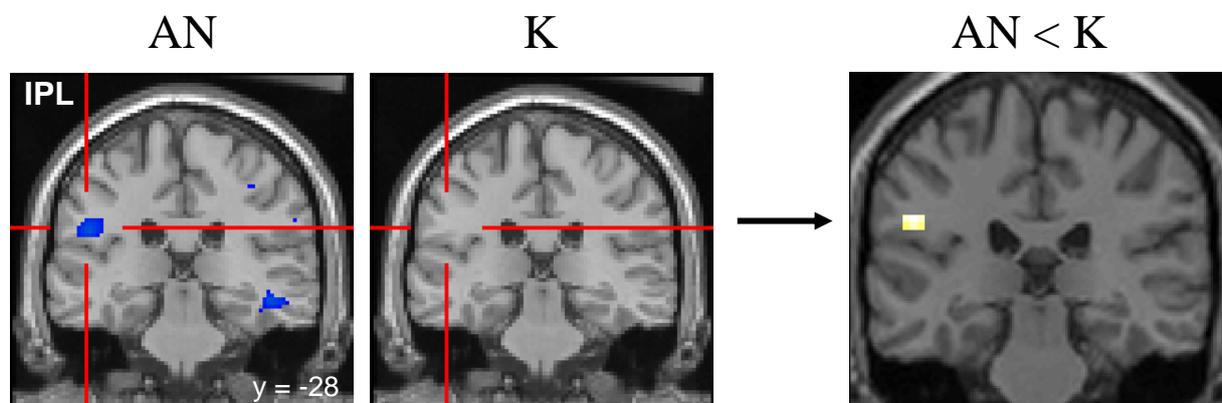


Abbildung 14: Entstehung der Aktivierung im linken inferioren Parietallappen (IPL) im Stichprobenvergleich im sattten Zustand. Deaktivierungen sind in blau, Aktivierungen in gelb dargestellt. Die beiden linken Abbildungen zeigen den Kontrast „Nahrung > Kontrollstimuli“ für die einzelnen Stichproben ($T < 3,93$; $p < 0,001$; AN = Anorexie-Patientinnen; K = Kontrollprobantinnen). Die Abbildung rechts stellt die bereits in Abbildung 12 gezeigte IPL-Aktivierung dar, die aus dem Vergleich der Stichproben entsteht.

5.3.2 ANOREXIE-PATIENTINNEN

Bei den AN-Patientinnen wurden im sattten Zustand Aktivierungen im rechten Gyrus occipitalis inferioris (BA18), im linken Gyrus lingualis (BA 18) und bilateral im Kleinhirn (Declive) bei der Betrachtung von Nahrungsreizen beobachtet (siehe Tabelle 3). In der hungrigen Bedingung führte die Betrachtung von Nahrung zu Aktivierungen im rechten Gyrus fusiformis (BA 19) sowie im linken Cuneus (BA 18) (siehe Tabelle 3 und Abbildung 15a). Da die Aktivierung im Cuneus sich über weniger als 10 Voxel erstreckte (siehe Tabelle 3), wurde hier eine ROI-Analyse durchgeführt, die zu einem signifikanten Ergebnis führte ($T = 3,12$; $p < 0,005$). Stärkere Aktivierung bei der Betrachtung von Nahrung im sattten als im hungrigen Zustand zeigten sich bei der Patientengruppe im rechten Gyrus occipitalis medius

(BA 18) (siehe Abbildung 15b). Letztere Aktivierung war ebenfalls in der ROI-Analyse signifikant ($T = 3,31$; $p < 0,005$; siehe Abbildung 15c). Es gab keine Hirnregionen, die in der hungrigen Bedingung stärker aktiviert waren als in der satt.

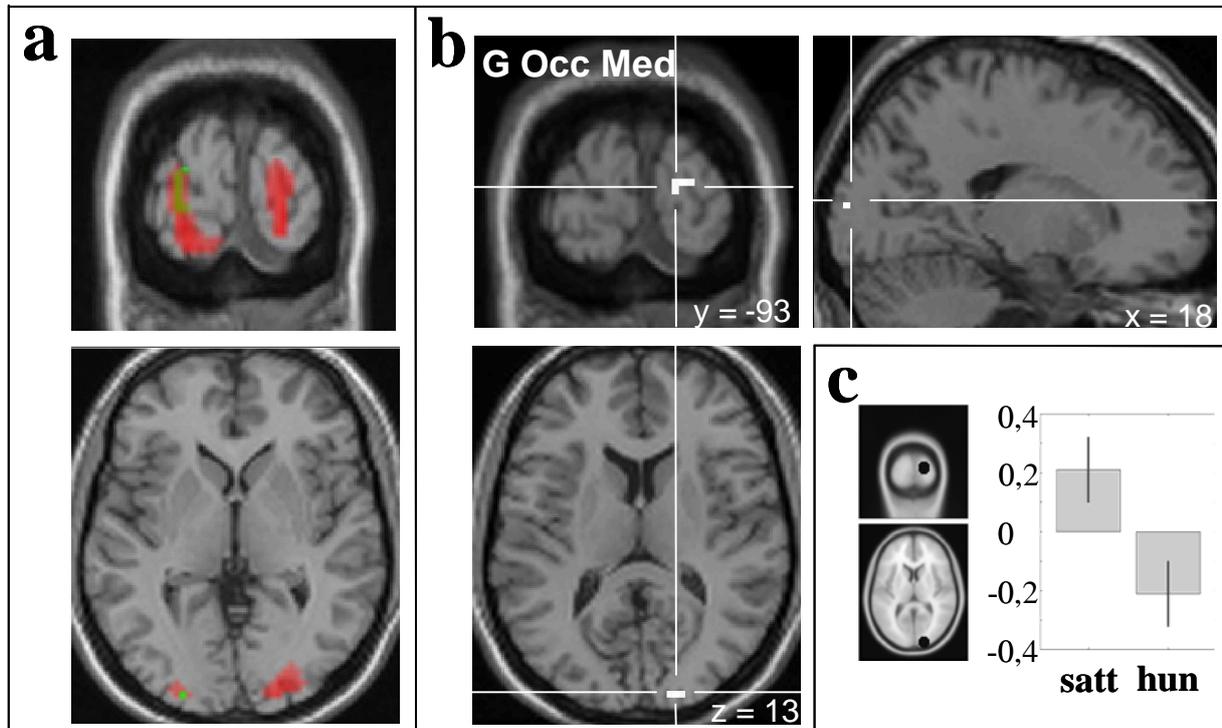


Abbildung 15: Aktivierungen in der Anorexie-Gruppe ($p < 0,001$ unkorrigiert). a) Aktivierungen für den Kontrast „Nahrung > Kontrollstimuli“ in der satt (rot) und in der hungrigen (grün) Bedingung. b) Bedingungsvergleich „satt > hungrig“ für den Kontrast „Nahrung > Kontrollstimuli“. Die Darstellung zeigt eine signifikante Aktivierung im Gyrus occipitalis medius (G occ med). c) ROI-basierter Gruppenvergleich im rechten Gyrus occipitalis medius (G occ med). Links die rekonstruierte ROI vor dem anatomischen Hintergrund in koronarer und axialer Darstellung; rechts die Effektgröße basierend auf Mittelwerten (Säulen) und Standardfehlern (Striche).

5.3.3 KONTROLLPROBANDINNEN

Bei den gesunden Teilnehmerinnen wurden im satt Zustand Aktivierungen im Cuneus bilateral (BA 17, 18), im rechten Gyrus occipitalis medius (BA 19) sowie im linken Gyrus occipitalis inferioris (BA 17) bei der Betrachtung von Nahrung beobachtet (Tabelle 3). In der hungrigen Bedingung wurden bei den Gesunden Aktivierungen als Reaktion auf Nahrung im Gyrus lingualis beidseits (BA 17, 18) sowie im rechten Gyrus fusiformis (BA 19) beobachtet (siehe Abbildung 16a). Aktivierungen, die im satt Zustand signifikant stärker waren als im hungrigen, fanden sich im mittleren Bereich des rechten anterioren Gyrus cinguli (ACC;

BA 32), im linken lateralen Orbitofrontalkortex (OFC; BA 11) und im linken Gyrus temporalis medius (BA 21) (siehe Abbildung 16b). Diese Aktivierungen, die sich über kleine Areale erstreckten, erzielten auch in den ROI-Analysen signifikante Ergebnisse (ACC: $T = 3,46$; $p < 0,005$; OFC: $T = 3,53$; $p < 0,005$; Gyrus temporalis medius: $T = 3,74$; $p < 0,005$; siehe Abbildung 16b). In den oben genannten okzipitalen Aktivierungen gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen der satt und der hungrigen Bedingung. Wie in der Patientengruppe gab es auch in der Gruppe der Gesunden keine Hirnregionen, die bei der Betrachtung von Nahrung im hungrigen Zustand stärker aktiviert wurden als im satt.

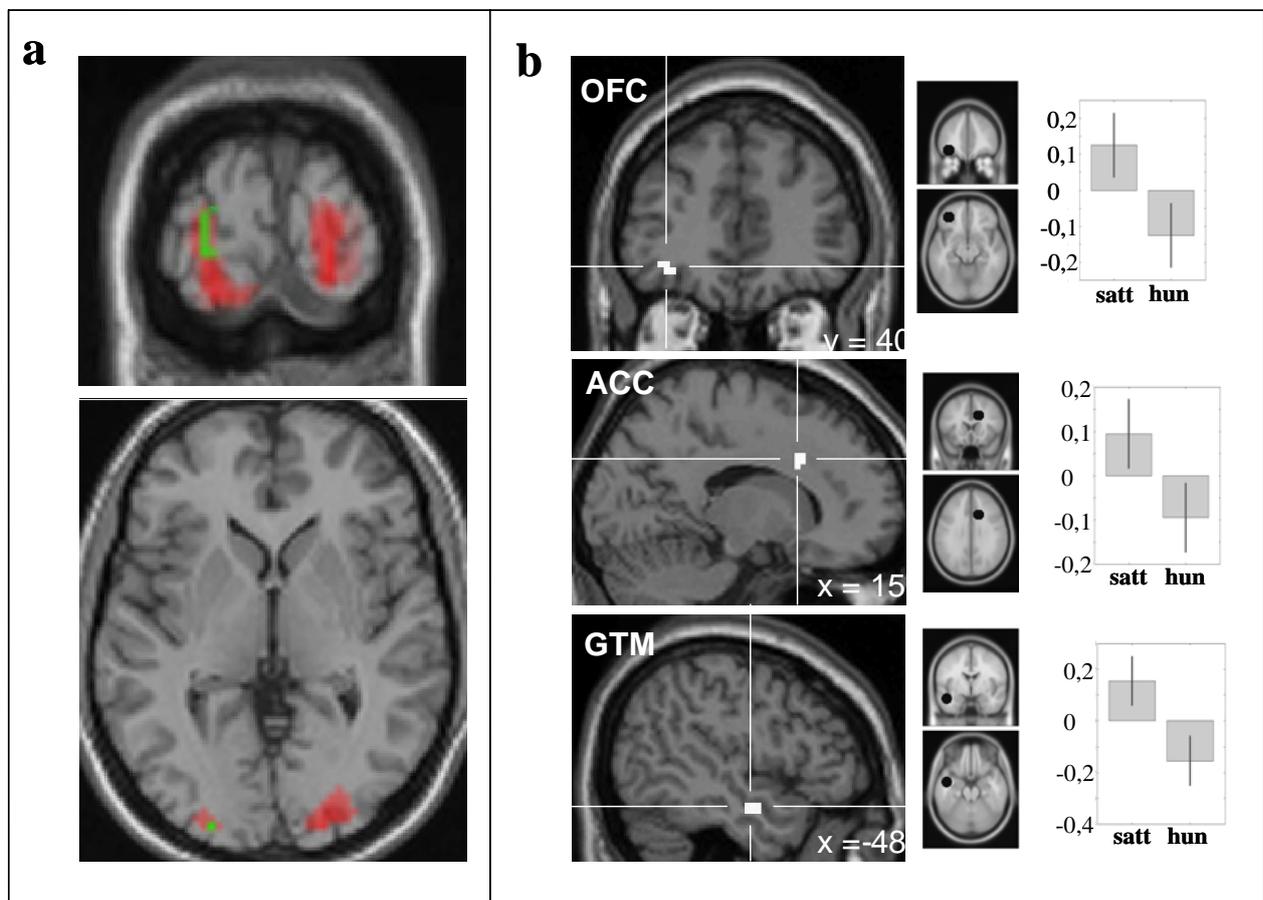


Abbildung 16: Aktivierungen in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$ unkorrigiert). a) Aktivierungen für den Kontrast „Nahrung > Kontrollstimuli“ in der satt (rot) und in der hungrigen (grün) Bedingung. b) Bedingungsvergleich „satt > hungrig“ für den Kontrast „Nahrung > Kontrollstimuli“. Die Darstellungen zeigen signifikante Aktivierungen im Orbitofrontalkortex (OFC) links, anterioren Gyrus Cinguli (ACC) rechts und Gyrus temporalis medius (GTM) links, sowie die Effektgrößen der jeweils entsprechenden ROI-Analysen.

5.3.4 KORRELATIONEN MIT ANOREXIE-SYMPТОМАТИК

Im Folgenden sollen Zusammenhänge zwischen den Aktivierungen der Stichprobenvergleiche mit spezifischen Symptomen der restriktiv-anorektischen Symptomatik untersucht werden.

Zunächst wurden anhand von SPM die Beta-Werte jeder einzelnen Versuchsperson für die beiden jeweiligen Voxel, die in den Stichprobenvergleichen am stärksten aktiviert waren, ermittelt. Dies stellte im sattten Zustand die Beta-Werte jeder Versuchsperson aus dem Kontrast „Nahrung > Kontrollstimuli (satt)“ für den Voxel mit den Talairach-Koordinaten $x = -50$, $y = -28$, $z = 26$ (IPL links, BA40) dar. Im hungrigen Zustand betraf dies die Beta-Werte aus dem Kontrast „Nahrung > Kontrollstimuli (hungrig)“ für den Voxel mit den Talairach-Koordinaten $x = 12$, $y = -82$, $z = -8$ (Gyrus lingualis rechts, BA 18).

Anschließend wurden Korrelationen dieser Beta-Werte mit den erhobenen Daten zu spezifischen Anorexie-Symptomen berechnet. Hierbei diente der BMI als Maß für das körperliche Symptom des Untergewichts und die 3 Skalen des FEV als Maße für das gestörte Essverhalten.

Die Beta-Werte der IPL-Aktivierung korrelierten negativ mit der Skala „Kognitive Kontrolle/gezügelter Essverhalten“ ($r = -0,443$; $p < 0,05$) und positiv mit der Skala „Störbarkeit des Essverhaltens“ ($r = 0,512$; $p < 0,05$) des FEV-Fragebogens sowie mit dem BMI zum Zeitpunkt der ersten Messung ($r = 0,672$; $p < 0,01$). Die Richtungen der Korrelationskoeffizienten (r) zeigen, dass bei stärkerer Zügelung des Essverhaltens, geringerer Störbarkeit des Essverhaltens und niedrigeren BMI-Werten die Aktivierung im IPL geringer ausgeprägt war (siehe Abbildung 17).

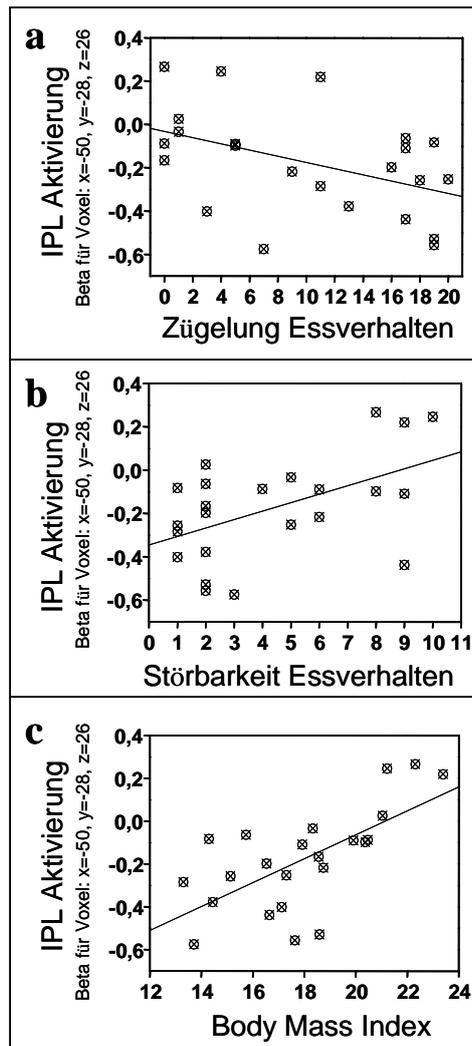


Abbildung 17: Streudiagramme für signifikante Korrelationen zwischen Symptom-bezogenen demographischen Daten und Beta-Werten des maximal aktivierten Voxels der IPL-Aktivierung im Kontrast „Nahrung > Kontrollstimuli (satt)“.

- Negative Korrelation mit FEV-Skala 1 „Zügelung des Essverhaltens“.
- Positive Korrelation mit FEV-Skala 2 „Störbarkeit des Essverhaltens“.
- Positive Korrelation mit BMI (kg/m^2).

Die individuellen Beta-Werte der Aktivierung im Gyrus lingualis korrelierten ebenfalls negativ mit den Werten der Skala „gezügeltes Essverhalten“ ($r = -0,545$; $p < 0,01$) und positiv mit der Skala „Störbarkeit des Essverhaltens“ ($r = 0,517$; $p < 0,05$) des FEV-Fragebogens. Die Richtungen der Korrelationskoeffizienten (r) zeigen, dass bei geringerer Zügelung des Essverhaltens und bei stärkerer Störbarkeit des Essverhaltens die Aktivierung im Gyrus lingualis stärker ausgeprägt war (siehe Abbildung 18).

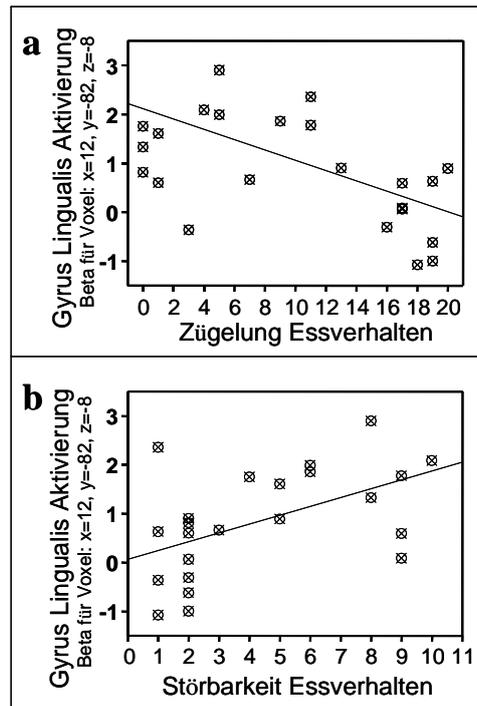


Abbildung 18: Streudiagramme für signifikante Korrelationen zwischen Symptom-bezogenen demographischen Daten und Beta-Werten des maximal aktivierten Voxels der Gyrus Lingualis Aktivierung im Kontrast „Nahrung > Kontrollstimuli (hungrig)“.

- a) Negative Korrelation mit FEV-Skala 1 „Zügelung des Essverhaltens“.
- b) Positive Korrelation mit FEV-Skala 2 „Störbarkeit des Essverhaltens“.

Die Korrelationen der Hirnaktivierungen mit den BMI-Werten und den für die Symptomatik der Anorexia nervosa typischen Essverhaltensweisen, die anhand des FEV erhoben wurden, zeigen, dass die Unterschiede zwischen anorektischen und gesunden Teilnehmerinnen in Hirnaktivierungen als Reaktion auf visuelle Essensreize mit spezifischen Symptomen der Essstörung zusammenhängen. Nach aktuellem Wissensstand gibt es bisher keine weiteren Studien, die Unterschiede in Hirnaktivierungen zwischen Gesunden und AN-Patienten bei der Betrachtung von Nahrung auf diese Weise mit bestimmten Symptomen der AN in Verbindung bringen konnten.

5.3.5 MÖGLICHE KONFUNDIERENDE FAKTOREN

Natürlicherweise unterschieden sich die Patientinnen und Kontrollprobandinnen auch in anderen Aspekten als der Zuteilung in Magersüchtige und Gesunde. Solch einen Unterschied stellte insbesondere die depressive Komorbidität dar. Im Folgenden soll untersucht werden,

ob der Ausschluss bestimmter möglicher Konfundierungen die Daten in bedeutender Weise verändert.

5.3.5.1 Depression, Altersunterschiede und Krankheitsdauer

Da Depressionen häufig komorbid mit Anorexia nervosa auftreten und da sieben Patientinnen zum Untersuchungszeitpunkt an einer depressiven Episode litten, ist es möglich, dass die beobachteten Aktivierungen mit Depressivität konfundieren. In der folgenden Analyse soll geprüft werden, inwiefern die Ausprägung von depressiven Symptomen sowohl die Verhaltensdaten als auch die Unterschiede in Hirnaktivierungen zwischen Anorexie-Patientinnen und Gesunden beeinflusste. Darüber hinaus soll untersucht werden, ob das Alter der Teilnehmerinnen und die Dauer der Erkrankung einen Einfluss auf die Aktivierungen im fMRT hatten.

Für die **Verhaltensdaten** wurden bivariate Korrelationen zwischen den Bewertungen der Stimuli und den Rohwerten im modifizierten BDI errechnet.

Für die **fMRT-Daten** wurden bivariate Korrelationen zwischen den Beta-Werten der Aktivierungen in Gruppenkontrasten und dem Rohwert des modifizierten BDI, dem Alter und der Krankheitsdauer der entsprechenden Versuchsperson berechnet.

Die **Bewertungen der Nahrungsstimuli** korrelierten sowohl im satt als auch im hungrigen Zustand signifikant mit den Rohwerten des modifizierten BDI (satt: $r = -0,675$; $p < 0,01$; hungrig: $r = -0,673$; $p < 0,01$), so dass die Teilnehmerinnen mit stärker ausgeprägten depressiven Symptomen die Nahrungsbilder negativer bewerteten. Bei den Bewertungen der Kontrollstimuli gab es jedoch keine signifikanten Korrelationen mit BDI-Rohwerten (alle $p > 0,1$).

fMRT-Daten: Weder die Beta-Werte der IPL-Aktivierung im satt noch die der Aktivierung im Gyrus lingualis im hungrigen Zustand korrelierten mit den BDI-Rohwerten, dem Alter oder der Krankheitsdauer (alle $p > 0,2$).

Ogleich bekannt ist, dass bei Depressionen eine negativere Bewertungstendenz zu erwarten ist, traf dies also nur auf die Nahrungsstimuli und nicht auf die Kontrollstimuli zu. Eine allgemeine Tendenz, alle Stimuli bei stärkerer Depressivität negativer zu bewerten, konnte demnach in unserer Stichprobe nicht festgestellt werden. Daher liegt die Vermutung nahe, dass die negativere Bewertung der Nahrungsstimuli durch die Teilnehmerinnen mit stärker ausgeprägter Depressivität eher durch die Aufteilung in Anorexie-Patientinnen und Gesunde zu Stande kam als durch Depressivität, zumal die Patientinnen signifikant höhere

Werte im modifizierten BDI aufwiesen und Nahrung signifikant negativer bewerteten als die Gesunden (siehe Abschnitt 4.1.1.3 und 5.2).

Da die Beta-Werte der einzelnen Versuchsteilnehmerinnen keine signifikanten Korrelationen mit dem Rohwert des modifizierten BDI, dem Alter oder der Krankheitsdauer aufwiesen, kann davon ausgegangen werden, dass die beobachteten Stichprobenunterschiede in den Hirnaktivierungen auf Nahrungsreize nicht mit komorbiden Depressionen, Altersunterschieden oder lang anhaltender Unterernährung konfundiert sind.

5.3.5.2 Trauma

Im Folgenden soll grob orientierend untersucht werden, ob der Ausschluss der beiden Patientinnen mit psychischem Trauma sich auf die Ergebnisse der Studie deutlich auswirken.

Eine dieser Patientinnen hatte zwei Jahre vor dem Untersuchungszeitpunkt den Tod ihrer kleinen Schwester überlebt, wofür sie sich schuldig fühlte. Diese Patientin erfüllte die Kriterien für eine posttraumatische Belastungsstörung jedoch nicht. Die Schuldgefühle standen im engen Zusammenhang mit den hinter der Nahrungsverweigerung stehenden Kognitionen: So gab die Patientin an, sie fühle sich beim Essen schuldig, da ihre verstorbene Schwester auch nicht mehr essen könne. Die anorektische Symptomatik wurde erstmalig ca. 15 Monate nach dem traumatischen Erlebnis auffällig.

Die zweite Patientin litt seit drei Jahren an einer PTBS nach einem einmaligen sexuellen Missbrauchserlebnis mit Mordandrohung und Gewaltanwendung, welches über mehrere Stunden andauert hatte, als sie elf Jahre alt war. Die anorektische Symptomatik wurde genau 2 Jahre nach dem traumatischen Erlebnis erstmalig auffällig.

Da traumatische Erfahrungen, insbesondere im Kindes- und Jugendalter, Auswirkungen auf Hirnstruktur und -funktionen haben können (Astur et al., 2006; Damsa et al., 2005) und da die Ätiologie der Essstörung in diesen beiden Fällen unterschiedlich zu der der anderen Patientinnen sein könnte, soll diese mögliche Konfundierung durch Ausschluss dieser beiden Patientinnen überprüft werden.

Die im Hauptteil beschriebene Auswertung der Daten erfolgte erneut nach Ausschluss der beiden Patientinnen mit psychischem Trauma.

Stichprobenvergleiche für die Kontraste „Nahrung > Kontrollstimuli“ ergaben für diese Subgruppe ähnlich wie für die Gesamtgruppe, dass AN-Patientinnen im satten Zustand im Vergleich zu Kontrollprobandinnen verringerte Aktivierungen im linken inferioren Parietallappen (IPL; BA 40) zeigten (siehe Tabelle 4). Im Vergleich zur Gesamtgruppe war diese Aktivierung jedoch etwas kleiner (siehe Abbildung 19a). Auch im hungrigen Zustand

waren die gleichen Areale im Stichprobenvergleich aktiviert: Die Kontrollprobandinnen zeigten stärkere Aktivierung des rechten Gyrus lingualis (BA 17 und 18) als die Patientinnen (siehe Tabelle 4). Durch den Ausschluss der beiden Patientinnen erstreckte sich diese Aktivierung über mehr Voxel (65) als bei der Gesamtgruppe (17) (siehe Abbildung 19b). Wie bei der Gesamtstichprobe gab es auch in dieser Auswertung keine Regionen, die durch Nahrungsbilder bei den Patienten stärker aktiviert wurden als bei den Gesunden.

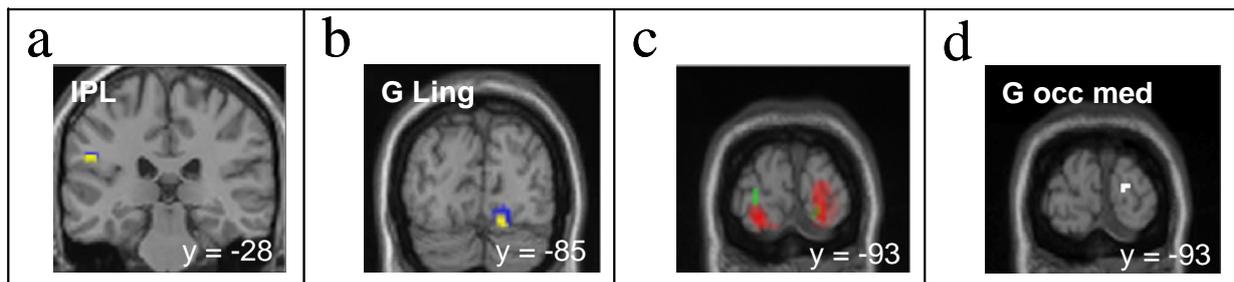


Abbildung 19: fMRT-Ergebnisse nach Ausschluss der Patientinnen mit Trauma ($p < 0,001$ unkorrigiert). a) Signifikante Aktivierung des inferioren Parietallappens (IPL) im Kontrast „Kontrollen > Patientinnen (satt)“. Die Aktivierung der Gruppe nach Ausschluss der beiden Patientinnen ist in blau dargestellt. Zum Vergleich ist die der Gesamtstichprobe in gelb dargestellt. b) Signifikante Aktivierung des Gyrus Lingualis (G Ling) im Kontrast „Kontrollen > Patientinnen (hungrig)“. Auch hier stellt blau die Gruppe nach Ausschluss und gelb die gesamte Gruppe dar. c) Signifikante Aktivierungen auf Gruppenniveau im Okzipitallappen. Rot stellt die satte, grün die hungrige Bedingung dar. d) Signifikante Aktivierung im Gyrus occipitalis medius (G occ med) für den Vergleich „satt > hungrig“ bei Patientinnen.

Tabelle 4. Vergleich der Hirnaktivierungen für den Kontrast „Nahrung > Kontrollstimuli“ nach Ausschluss der traumatisierten Patientinnen; $p < 0,001$ unkorrigiert (K = Kontrollprobandinnen; AN = Anorexia-nervosa-Patientinnen, BA = Brodman Areal).

Kontraste und Hirnregionen	BA	Seite	Talairach-Koordinaten			Clustergröße (Voxel)	Z
			x	y	z		
AN < K							
<i>Satt</i>							
Lobulus Parietalis Inferioris	40	L	-51	-28	26	7	3,49
<i>Hungrig</i>							
Gyrus Lingualis	17; 18	R	15	-85	-6	65	4,14
AN-Patientinnen							
<i>Satt</i>							
Gyrus Lingualis & Cuneus	17; 18	R	24	-90	-1	228	5,01
Gyrus Lingualis	18	L	-20	-94	-6	41	5,09
Kleinhirn (Declive)	-	L	-21	-83	-21	55	3,80
<i>Hungrig</i>							
Gyrus Lingualis	17; 18	R	18	-91	-3	7	3,74
Cuneus	18	L	-24	-93	2	4	3,35
& Gyrus Occipitalis Medius	19	L	-24	-93	10		3,11
<i>Satt > Hungrig</i>							
Gyrus Occipitalis Medius	18	R	18	-93	13	8	3,48

Bei den **AN-Patientinnen** ohne Trauma wurden im sattten Zustand Aktivierungen im Gyrus lingualis (BA 18) bilateral bei der Betrachtung von Nahrungsreizen beobachtet, wobei sich die Aktivierung rechtsseitig bis in den Cuneus (BA 17) erstreckte, sowie eine Aktivierung im Kleinhirn linksseitig (Declive) (siehe Tabelle 4). In der hungrigen Bedingung führte die Betrachtung von Nahrung zu Aktivierungen im rechten Gyrus lingualis (BA 17, 18) sowie im linken Cuneus (BA 18) und Gyrus occipitalis medius (BA 19) (siehe Tabelle 4). Eine stärkere Aktivierung bei der Betrachtung von Nahrung im sattten als im hungrigen Zustand zeigte sich bei dieser Patienten-Subgruppe ebenfalls wie zuvor in der gesamten Gruppe im rechten Gyrus occipitalis medius (BA 18) (siehe Abbildung 19d). Wie in der gesamten Patientengruppe gab es auch in dieser Auswertung keine Hirnregionen, die in der hungrigen Bedingung stärker aktiviert wurden als in der sattten. Insgesamt unterscheiden sich die Ergebnisse dieser Auswertung nur geringfügig von denen der Gesamtstichprobe.

Da die Auswertung der Hirnaktivierungen nach Ausschluss der beiden Patientinnen mit psychologischem Trauma sehr ähnliche Ergebnisse liefert wie die Auswertung bei Einschluss dieser zwei Patientinnen, kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Gesamtstichprobe nicht maßgeblich dadurch beeinflusst wurden, dass diese Patientinnen zusätzlich zu der Anorexie auch psychische Traumata erlebt hatten.

5.3.5.3 Zentralwirksame Medikation

Vier der Patientinnen wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung mit Antidepressiva (SSRI) behandelt. Da SSRI als zentralwirksame Medikamente möglicherweise einen Einfluss auf die beobachteten Hirnaktivierungen genommen haben könnten (z.B. Harmer et al., 2006; Kemp et al., 2004), sollen im Folgenden die Aktivierungen nach Ausschluss dieser vier Patientinnen von der Gesamtstichprobe untersucht werden.

Stichprobenvergleiche ergaben nach Ausschluss der mit SSRI behandelten Patientinnen ähnliche Aktivierungen wie zuvor: Die Betrachtung von Nahrungsbildern führte im sattten Zustand zu geringeren Aktivierungen im Lobulus parietalis inferioris (BA 40) linksseitig bei den Patientinnen als bei den Gesunden. Im hungrigen Zustand wurde eine geringere Aktivierung des rechten Gyrus lingualis (BA 18) bei den Patientinnen als bei den Gesunden beobachtet. Im Vergleich mit der gesamten Stichprobe des ersten Experiments ist die Anzahl der aktivierten Voxel in diesen Gruppenvergleichen jedoch kleiner. Tabelle 5 und Abbildung 20 zeigen die Aktivierungen nach Ausschluss der mit SSRI behandelten Patientinnen.

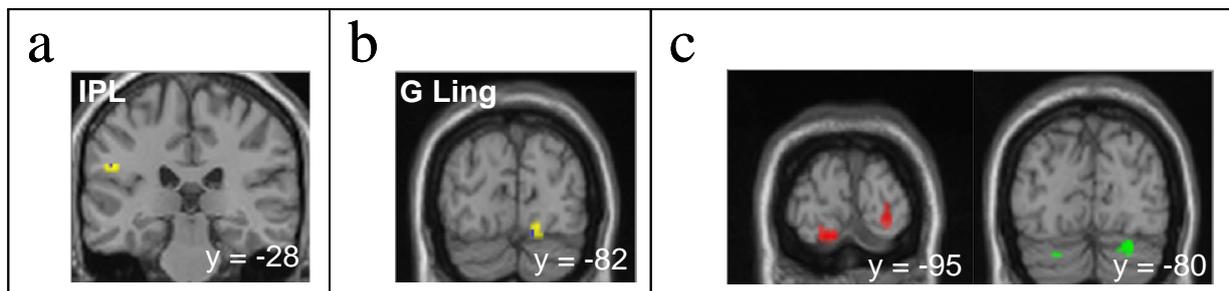


Abbildung 20: fMRT-Ergebnisse nach Ausschluss der Patientinnen mit SSRI: a) Signifikante Aktivierung des inferioren Parietallappens (IPL) im Kontrast „Kontrollen > Patientinnen (satt)“. Die Aktivierung der Gruppe nach Ausschluss der vier Patientinnen ist in blau dargestellt. Zum Vergleich ist die der Gesamtstichprobe in gelb dargestellt. B) Signifikante Aktivierung des Gyrus Lingualis (G Ling) im Kontrast „Kontrollen > Patientinnen (hungrig)“. Auch hier stellt blau die Gruppe nach Ausschluss und gelb die gesamte Gruppe dar. C) Signifikante Aktivierungen auf Gruppenniveau im Okzipitallappen. Rot stellt die satte, grün die hungrige Bedingung dar.

Tabelle 5. Vergleich der Hirnaktivierungen für den Kontrast „Nahrung > Kontrollstimuli“ nach Ausschluss der mit SSRI behandelten Patientinnen; $p < 0,001$ unkorrigiert (K = Kontrollprobandinnen; AN = Anorexia-nervosa-Patientinnen, BA = Brodman Areal).

Kontraste und Hirnregionen	BA	Seite	Talairach Koordinaten			Clustergröße (Voxel)	Z
			x	y	z		
AN < K							
<i>Satt</i>							
Lobulus Parietalis Inferioris	40	L	-51	-28	26	1	3,20
<i>Hungrig</i>							
Gyrus Lingualis	18	R	12	-82	-11	2	3,13
AN-Patientinnen							
<i>Satt</i>							
Gyrus Lingualis	18	L	-15	-94	-10	17	3,65
Gyrus Lingualis	18	R	21	-96	-3	15	3,45
<i>Hungrig</i>							
Gyrus Fusiformis & Kleinhirn	18	R	24	-80	-16	30	3,64
Kleinhirn	-	L	-24	-77	-21	6	3,33

Bei den **AN-Patientinnen** ohne SSRI-Medikation fanden sich im sattem Zustand Aktivierungen im Gyrus lingualis (BA 18) bilateral bei der Betrachtung von Nahrungsreizen. Diese Aktivierungen waren kleiner als in der Auswertung der gesamten Stichprobe.

Im hungrigen Zustand führte die Betrachtung von Nahrung zu Aktivierungen des Gyrus fusiformis (BA 18) rechtslateral und des linken Kleinhirns. Der Vergleich zwischen sattem und hungrigem Zustand ergab keine signifikanten Unterschiede.

Zwar fanden sich in der Stichprobe ohne SSRI-Medikation ähnliche Aktivierungen bei der Betrachtung von Nahrung wie in der gesamten Stichprobe, jedoch war die räumliche Ausbreitung dieser Aktivierungen in den okzipitalen Arealen insbesondere im sattem Zustand geringer. Als Folge dessen konnte die verstärkte okzipitale Aktivierung im sattem Zustand, die in der Gesamtstichprobe bei den Patientinnen im Vergleich zum hungrigen Zustand beobachtet wurde, in dieser Gruppe nicht repliziert werden. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die unterschiedliche Ausprägung der Aktivierungen in den visuellen Arealen, die bei den Patientinnen im sattem versus hungrigen Zustand beobachtet wurde, durch die Wirkung von Antidepressiva moduliert wurde.

Die in den Stichprobenvergleichen (AN < K) beobachteten Aktivierungen sind nach Ausschluss der mit SSRI behandelten Patientinnen zwar kleiner, jedoch in den gleichen

Arealen beobachtet worden. Dies spricht dafür, dass die Unterschiede, die in dieser Studie zwischen Gesunden und Magersüchtigen als Reaktion auf Nahrungsstimuli beobachtet wurden, wahrscheinlich nicht durch die Einnahme von Antidepressiva beeinflusst werden. Um diese Aussagen zu prüfen, bedarf es jedoch einer systematischen Untersuchung größerer Stichproben. Zusammenfassend sollten die Ergebnisse der Subgruppenuntersuchung mit Vorsicht interpretiert werden, da die Stichprobengröße durch den Ausschluss von Patientinnen deutlich reduziert ist und dadurch die statistische Power beeinträchtigt wird. Die Untersuchungen dienen lediglich orientierend zur Untersuchung eventueller Einflüsse der Faktoren Trauma und Medikation.

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit untersuchte, welche Hirnprozesse AN-Patientinnen und Gesunde bei der Betrachtung von Nahrung unterscheiden und welchen Einfluss hierbei der aktuelle Hungerzustand hat. Zusätzlich wurden Informationen bezüglich der kognitiv gesteuerten Zügelung des Essverhaltens erhoben und es wurde erstmalig erfasst, wie diese mit den dargestellten Hirnaktivierungen in Zusammenhang stehen.

Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit zeigen, dass Patientinnen mit Anorexia nervosa sich von Gesunden in den Hirnprozessen bei der Betrachtung von Nahrung unterscheiden und dass der aktuelle Hungerzustand hierbei einen differentiellen Einfluss hat: Die Anorexia-nervosa-Patientinnen wiesen im Vergleich zu Gesunden bei der Betrachtung von hochkalorischen Nahrungsreizen verminderte Aktivierung im linken inferioren Parietallappen auf, wenn sie satt waren. Im hungrigen Zustand zeigten sie im Vergleich zu Gesunden verminderte Aktivierung in visuellen Arealen des Okzipitalkortex. Bei Sättigkeit im Vergleich zu Hunger führten Nahrungsstimuli bei den AN-Patientinnen zu stärkerer rechtslateraler okzipitaler Aktivierung, wohingegen dieser Vergleich bei den Gesunden zu keinem Unterschied in okzipitaler Aktivierung führte, sondern zu stärkerer Aktivierung im linken lateralen Orbitofrontalkortex, im mittleren Teil des rechten anterioren Gyrus cinguli sowie im linken Gyrus temporalis medius.

Darüber hinaus wurde erstmalig gezeigt, dass die Intensität der Hirnaktivierungen, die bei AN von der gesunden Stichprobe abwichen, in Zusammenhang mit dem gezügelten Essverhalten und dem Untergewicht standen, so dass die beobachteten Aktivierungsunterschiede im IPL und Okzipitalkortex möglicherweise auf neuronale Mechanismen hindeuten, die bei der kognitiven Zügelung des Essverhaltens bei Anorexia nervosa ein Rolle spielen könnten.

Die Bewertungen der Nahrungsbilder fielen bei den Patientinnen deutlich negativer aus als bei den Gesunden. Bei einer geringeren Einschätzung des eigenen Hungers der Patientinnen als der Gesunden, zeigten doch beide Gruppen einen signifikanten Unterschied im Hungergefühl zwischen den beiden Sitzungen.

6.2 Hypothese 1: Verhaltensdaten

Die negativere Bewertung der Nahrung durch AN-Patientinnen entsprach den Erwartungen. Die Hypothese, dass Hunger bei den Kontrollprobandinnen zwar zu einer stärkeren positiven Bewertung von Nahrung führte, jedoch bei den Patientinnen keinen Einfluss auf die Bewertung ausübte, konnte nur teilweise anhand eines Trends bestätigt werden. Dies mag durch die Stichprobengröße bedingt sein.

6.3 Hypothese 2: Inferiorer Parietallappen

Die geringere Aktivierung der sattten AN-Patientinnen im IPL (BA 40) ist mit früheren Studien vergleichbar (Uher et al., 2003; Uher et al., 2004), die ebenfalls über eine Deaktivierung dieses Areals bei Magersüchtigen berichteten. Allerdings waren bei diesen Studien keine Rückschlüsse auf Hunger und Sätttheit möglich. Aktivierungen des linken IPL (BA 40) wurden bei Gesunden bereits von Tataranni et al. (1999) mit dem Gefühl von Sätttheit in Verbindung gebracht. Diesem Ergebnis entsprechend fand der Gruppenunterschied in der IPL-Aktivierung in der vorliegenden Studie auch ausschließlich in der sattten Bedingung statt. Die differenzierte Betrachtung der Deaktivierungen (siehe Abschnitt 5.3.1) deutet allerdings darauf hin, dass dieser Unterschied nicht durch eine erhöhte Aktivierung dieses Areals durch Sätttheit bei den Gesunden entstanden ist (wie aufgrund der Ergebnisse der Tataranni-Arbeitsgruppe zu vermuten wäre). Vielmehr fand im sattten Zustand eine Deaktivierung dieses Areals bei den AN-Patientinnen statt.

Als Besonderheit der vorliegenden Arbeit wurde zudem erstmalig demonstriert, dass die Aktivierung im IPL mit spezifischen Symptomen des Essverhaltens und der Unterernährung bei Anorexie korreliert: Teilnehmerinnen mit stärkerer Restriktion des Essverhaltens, geringerer Störbarkeit des Essverhaltens und niedrigeren BMI-Werten hatten eine geringere Aktivierung in diesem Areal, während sie Nahrungsbilder im sattten Zustand betrachteten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Deaktivierung dieses Areals im Zusammenhang mit der starken Zügelung des Essverhaltens bei AN stehen könnte.

Der Gyrus postcentralis des IPL (BA 1, 2, 3) enthält primär-somatosensorische Neuronen für Körperteile, die bei der Nahrungsaufnahme involviert sind, z.B. Lippen, Zähne, Zunge, usw. (Heimer, 1995). BA 40 des IPL befindet sich caudal zum Gyrus postcentralis und enthält sekundäre und tertiäre somatosensorische Areale (Deuchert et al., 2002; Hagen und Pardo, 2002; Hagen et al., 2002), die stark mit der Insula, d.h. dem primären Geschmackskortex, verbunden sind und sowohl somatosensorische als auch gustatorische Afferenzen enthält

(Cerf-Ducastel et al., 2001; Yoshimura et al., 2004). Möglicherweise hängt eine verminderte Aktivierung innerhalb dieses Areals, wie bei den AN-Patientinnen in dieser Studie bei der Betrachtung von Nahrung im satten Zustand, mit einer verringerten gustatorischen Wahrnehmung oder Anregung von Geschmacksassoziationen zusammen. Solche verringerte somatosensorisch-gustatorische Reaktivität könnte die Zügelung des Essverhaltens erleichtern, die ein Hauptsymptom der AN darstellt. Ferner könnte diese verringerte Aktivierung, im Sinne einer reduzierten Responsivität auf die angenehmen Aspekte von Nahrung, auch mit den weniger angenehmen Bewertungen von Nahrung durch AN-Patientinnen zusammenhängen. Dieses Argument wird darüber hinaus durch Befunde unterstützt, wonach übergewichtige Versuchspersonen im Vergleich zu Gesunden Nahrung als angenehmer bewerten und eine erhöhte Aktivierung im IPL aufweisen (Wang et al., 2002), und dies insbesondere bei Hunger (Karhunen et al., 1997).

6.4 Hypothese 3: Präfrontalkortex

Entgegen den aus vorherigen MRT-Studien (z. B. Nozoe et al., 1993; Uher et al., 2003; 2004) entwickelten Erwartungen bestätigt die vorliegende Arbeit nicht, dass bei Magersüchtigen durch die Betrachtung von Nahrung eine erhöhte Aktivierung im Frontalkortex ausgelöst wird. Dies könnte an Unterschieden in den experimentellen Prozeduren liegen. Uher et al. (2003; 2004) instruierten ihre Teilnehmer, daran zu denken, wie hungrig sie sich durch die Nahrungs- und Kontrollbilder fühlten. Die Autoren wiesen eigens darauf hin, dass diese Instruktion eine bevorzugte Verarbeitung der Nahrungsstimuli fördert (da Bilder von nicht essbaren Stimuli kaum zu Hunger führen sollten). Dahingegen bewerteten die Teilnehmerinnen in der vorliegenden Arbeit die Bilder als angenehm, unangenehm oder neutral, so dass eine Bevorzugung einer Stimulusgruppe durch die Instruktionen ausgeschlossen wurde. Laut Phan et al. (2004) ist Aktivität im medialen PFC besonders stark, wenn selbstbezogene Bewertungen durchgeführt werden. Die Instruktionen in den Studien von Uher und Mitarbeitern können zweifellos als selbstbezogen beurteilt werden, während die Instruktionen in der aktuellen Arbeit eher stimulusbezogen waren. Es ist daher möglich, dass frontale Aktivierung, die durch die Ausführung der Instruktionen bedingt wurde (wie Entscheidungsfindung, Kontrollmechanismen), in unserer Studie bei beiden Stimulusgruppen (Nahrungs- / Kontrollstimuli) gleichermaßen relevant war, so dass sie im Kontrast „Nahrung > Kontrollstimuli“ aussubtrahiert wurde. Sollte dies der Fall sein, so wäre die

frontale Aktivierung bei AN-Patienten in den vorhergehenden Studien nicht durch Nahrungsreize bedingt.

Allerdings ist es auch möglich, dass aufgrund der relativ kleinen Stichprobengröße der vorliegenden Arbeit keine frontale Aktivierung signifikant wurde (siehe Desmond und Glover, 2002). Daher sollte die nicht replizierte frontale Aktivität mit Vorsicht interpretiert werden.

6.5 Hypothese 4: Okzipitalkortex

Passend zu Hypothese 4a bezüglich okzipitaler Aktivierungen zeigen die vorliegenden Ergebnisse, dass Nahrungsbilder im hungrigen Zustand bei Anorexie-Patientinnen zu einer geringeren okzipitalen Aktivierung sowohl relativ zu Sätttheit als auch zu hungrigen Gesunden führten. Allerdings basierte die Hypothese auf einer Beteiligung des Präfrontalkortex an der Hemmung der okzipitalen Aktivierung. Wie bereits im vorausgegangenen Abschnitt diskutiert wurde, konnten frontale Aktivierungsunterschiede jedoch nicht beobachtet werden.

Hypothese 4b wurde nicht bestätigt: AN-Patientinnen zeigten keine stärkere okzipitale Aktivierung bei der Betrachtung von Nahrung als Gesunde. Entgegen bisherigen Ergebnissen (LaBar et al., 2001b) wurde bei den Gesunden auch keine stärkere okzipitale Aktivierung in der hungrigen als in der satten Bedingung beobachtet.

Eine verringerte Aktivierung von okzipitalen Arealen bei AN-Patientinnen als bei Gesunden wurde auch von Uher et al. (2003) berichtet, jedoch ohne Bezug zu Hunger und Sätttheit. Die vorliegenden Ergebnisse demonstrieren, dass eine Verminderung der okzipitalen Aktivierung bei AN-Patientinnen spezifisch für Hunger ist und nicht im satten Zustand auftritt.

Ebenfalls übereinstimmend mit früheren Befunden ist die Beobachtung, dass Nahrungsbilder zu stärkeren visuellen Aktivierungen führten als Kontrollbilder (LaBar et al., 2001b; Morris und Dolan, 2001). Diese Beobachtung galt für beide Gruppen und beide Hungerzustände, wenn auch in geringerem Ausmaß bei den hungrigen Patientinnen. Da das Ausmaß von primären und sekundären visuellen Aktivierungen mit der Stärke der Salienz von visuellen Stimuli korreliert (Bradley et al., 2003; Lang et al., 1998; Moratti et al., 2004), spricht diese Beobachtung dafür, dass die Nahrungsbilder bei beiden Gruppen sowohl bei Hunger als auch bei Sätttheit eine höhere Salienz haben als die Kontrollstimuli (siehe Abbildungen 15a und 16a). Die verringerte okzipitale Aktivierung bei den hungrigen AN-Patientinnen erscheint zunächst widersprüchlich zu dieser Interpretation, insbesondere weil

die Nahrungsstimuli von den Patientinnen als negativ bewertet wurden und weil aus kognitiven Studien bekannt ist, dass Nahrung bei AN-Patientinnen ein stark salienter Reiz ist und verstärkt kognitiv verarbeitet wird (siehe Abschnitt 2.8.3). Es kann also davon ausgegangen werden, dass Nahrung von AN-Patientinnen im hungrigen Zustand als besonders „bedrohlich“ – im Sinne einer Konfrontation der Essenszügelung – erlebt wird. Die verringerte visuelle Aktivierung bei AN-Patientinnen im hungrigen Zustand sollte also nicht als Hinweis auf eine verringerte Salienz der Nahrung bei Hunger interpretiert werden.

Solche Widersprüchlichkeiten zwischen subjektiven Bewertungen von Nahrung und physiologischen Reaktionen wurden bereits früher bei Hunger beobachtet (Drobes et al., 2001). Insbesondere Testpersonen mit anorexie-ähnlichem Essverhalten zeigten widersprüchliche physiologische Reaktionen auf Nahrungsbilder, indem die Schreckreaktionen und Herzraten jeweils für unterschiedliche psychophysiologische Erregung sprachen (siehe Abschnitt 2.8.3).

Eine Erklärung für die Aktivierungsunterschiede in okzipitalen Arealen kann aus der Aufmerksamkeitsforschung des letzten Jahrzehnts abgeleitet werden. Durch diese Forschung wurde gezeigt, dass die Intensität der Aufmerksamkeit, die einem Stimulus zukommt, direkt mit der Stärke der Aktivierung in dem entsprechenden sensorischen Kortex korreliert (Gazzaley et al., 2005; Jäncke et al., 1999a; Jäncke et al., 1999b). Hierbei wurde beobachtet, dass das absichtliche „Ignorieren“ von wahrgenommenen Stimuli durch „Top-down“-Regulierung zu einer Verringerung der neuronalen Aktivität führt, die im Allgemeinen mit der Wahrnehmung dieser Reize assoziiert wird. Daher ist es möglich, dass die beobachtete Reduktion von okzipitaler Aktivierung bei hungrigen AN-Patientinnen einen ersten Hinweis dafür darstellt, dass Anorexie-Patientinnen bei Hunger ihre Aufmerksamkeit für Nahrung unterdrücken, bzw. Nahrungsreize „ignorieren“. Außerhalb der Laborbedingung, d.h. im täglichen Umgang mit Nahrung, könnten solche Aufmerksamkeitsmechanismen dazu dienen, die permanente Nahrungsrestriktion aufrecht zu erhalten. Solche Mechanismen sind vor allem im hungrigen Zustand notwendig, da hier eine hohe biologische Bereitschaft zum Essen besteht, die im satten Zustand nicht besteht. Entsprechend wurden die verringerten Aktivierungen der AN-Patientinnen in okzipitalen Arealen nur im hungrigen Zustand gefunden.

Diese Auslegung der okzipitalen Unterschiede steht darüber hinaus gut mit den kognitiven Befunden von Pietrowsky et al. (2002) in Einklang: Dort wurde gezeigt, dass Hunger bei Gesunden zu einer Verstärkung der Gedächtnisleistungen führt, allerdings bei AN-Patientinnen keinen Einfluss auf die ohnehin bereits erhöhten Gedächtnisleistungen zeigt. Da

eine verstärkte Aufmerksamkeit für Reize die Gedächtnisleistungen begünstigt (Gazzaley et al., 2005), ist es möglich, dass die durch Hunger nicht weiter gesteigerte Gedächtnisleistung der AN-Patientinnen mit einer verringerten oder unterdrückten Aufmerksamkeit für die Nahrungsreize zusammenhängt. Dieser Gedankengang ist in Abbildung 21 bildlich veranschaulicht.

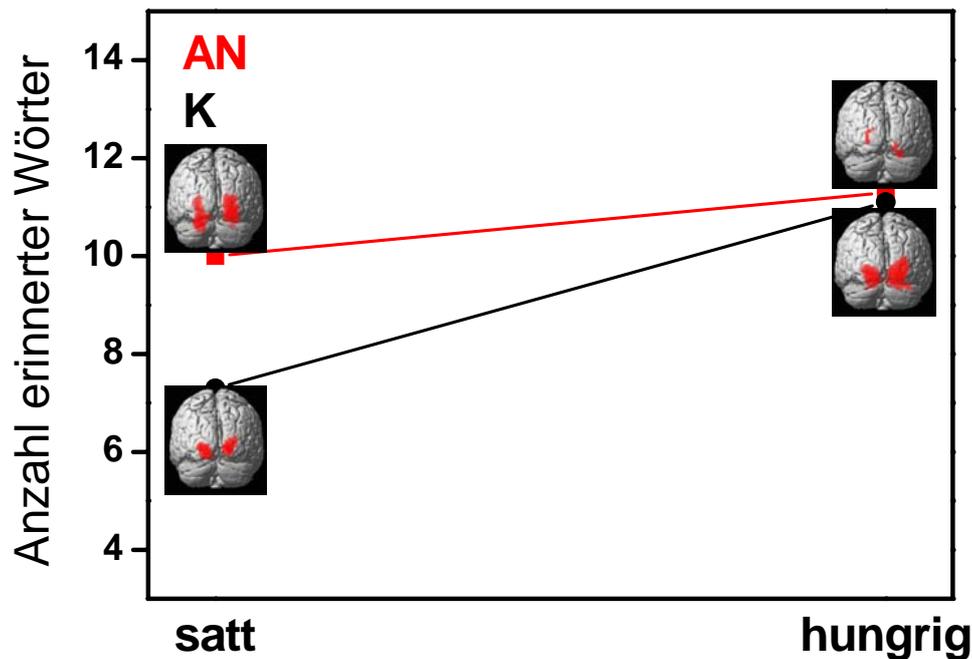


Abbildung 21: Gedächtnisleistung an Nahrungswörter bei Pietrowsky (Linien) und gerenderte Abbildungen der okzipitalen Aktivierung auf Nahrungsbilder aus der vorliegenden Studie für Patientinnen und Gesunde in der hungrigen und sattten Bedingung. Die Abbildung zeigt für Gesunde im hungrigen Zustand eine Steigerung der Gedächtnisleistungen bei Pietrowsky et al. und eine leicht größere okzipitale Aktivierung in unserer Studie. Bei den AN-Patientinnen hingegen wurde durch Hunger keine signifikante Steigerung der Gedächtnisleistungen an Nahrungswörter bewirkt, und unsere Daten zeigen eine Reduktion der okzipitalen Aktivierung durch Hunger.

Die Interpretation der Aktivierungsunterschiede im Okzipitalkortex wird ferner durch ein weiteres Ergebnis dieser Arbeit unterstützt: Die okzipitale Aktivierung, die im Gruppenunterschied festgestellt wurde, korrelierte mit der Zügelung des Essverhaltens. Ähnlich wie bei den Ergebnissen zum IPL zeigten Personen mit stärkerer Restriktion des Essverhaltens und weniger Störbarkeit des Essverhaltens im hungrigen Zustand eine verringerte Aktivierung der visuell-okzipitalen Areale der rechten Hemisphäre. Zusätzlich zu der Benennung von Gruppenunterschieden wurde daher gezeigt, dass diese Veränderungen der okzipitalen Aktivierungen bei Nahrungsbetrachtung und Hunger mit der kognitiven

Kontrolle über das Essverhalten bei Anorexie zusammenhängen und nicht durch mögliche konfundierende Variablen wie Depression erklärt werden können. Auch können die Gruppenunterschiede im Okzipitalkortex nicht durch Stimuluseigenschaften erklärt werden, da alle Stimuli über Sitzungen und Teilnehmer ausbalanciert wurden.

6.6 Hypothese 5: Amygdala

Entgegen den Erwartungen konnte keine Amygdala-Aktivierung als Reaktion auf Nahrungsbilder beobachtet werden. Holsen et al. (2005) beschrieben eine Habituation der Amygdala-Aktivierung bei gesunden Jugendlichen bei der Betrachtung von Nahrungsreizen, wobei die Untersuchung weniger Stimuli ($n = 130$ pro MRT-Sitzung bei Holsen et al. gegenüber $n = 320$ in unserer Arbeit) und kürzere Präsentationsdauern (2,5. gegenüber 3,5 Sekunden / Stimulus) enthielt als die vorliegende Arbeit. Daher könnte eine Habituation von Amygdala-Aktivierung in der vorliegenden Arbeit ebenfalls stattgefunden haben.

Darüber hinaus ist bekannt, dass Amygdala-Aktivierungen aufgrund der geringen Größe dieser Struktur und einem ungünstigen Signal-Rauschen-Verhältnis nur schwer im fMRT abzubilden sind (siehe z.B. LaBar et al.; 2001a).

Möglicherweise war die gewählte Schichtdicke nicht ausreichend fein genug, um potentiell bestehende Aktivierungen in der Amygdala aufzuspüren. So ist es beispielsweise möglich, dass eine sehr kleine Aktivierung so „abgetastet“ wurde, dass sie zwischen mehreren Voxeln aufgeteilt wurde. In jedem einzelnen Voxel wäre dann der Anteil dieser Aktivierung so gering, dass die gemessene Aktivität in diesem Voxel als Rauschen kodiert worden wäre.

6.7 Effekte von Hunger / Sätttheit in der gesunden Stichprobe:

Im Gegensatz zur AN-Stichprobe führte der Vergleich zwischen Hunger und Sätttheit innerhalb der gesunden Gruppe zu keinen okzipitalen Aktivierungsunterschieden. Bei den Gesunden wurden signifikant stärkere Aktivierungen bei Sätttheit als bei Hunger in folgenden Arealen festgestellt: linker lateraler OFC, mittlere Region des rechten ACC und linker Gyrus temporalis medius. Der **laterale OFC** wird mit Appetenzverhalten, visuellen Präsentationen von Nahrung bei Affen und mit Schmecken und Riechen beim Menschen assoziiert (de Araujo et al., 2003; O'Doherty et al., 2000). Darüber hinaus reagiert dieses Areal auf Nahrungsreize bei Sätttheit (Gautier et al., 2000; Small et al., 2001). Hinton et al. (2004) berichteten ebenfalls von stärkerer Aktivierung des lateralen OFC bei Sätttheit als bei Hunger.

Diesem Areal wird zudem eine Rolle in der Beendigung von Nahrungsaufnahme (Small et al., 2001) und in der Bewertung der Verstärkerqualität von Nahrungsreizen zugeschrieben (Killgore et al., 2003). Die hier beobachtete laterale OFC-Aktivierung passt zu neueren Ergebnissen von Killgore und Yurgelun-Todd (2006), die kürzlich berichteten, dass diese Aktivierung insbesondere als Reaktion auf Nahrungsstimuli auftritt, wenn diese hochkalorisch sind und als positiv empfunden werden. Beides war in der vorliegenden Studie bei den Gesunden der Fall. Aktivität des **Gyrus temporalis medius** wird mit der Wahrnehmung von emotionalen Stimuli in Verbindung gebracht (Mourao-Miranda et al., 2003). Aktivierungen in der mittleren Region des ACC werden mit hedonischen Eigenschaften von Nahrungsaufnahme und mit angenehmen Nahrungsreizen assoziiert (de Araujo und Rolls, 2004). Darüber hinaus wurden ACC-Aktivierungen bei angenehmen und unangenehmen Gerüchen (Rolls et al., 2003) und beim Schmecken von Schokoladenmilch und Tomatensaft (Kringelbach et al., 2003) beobachtet. Essen von Schokolade führt mit zunehmender Sättigkeit zu zunehmender Aktivierung im mittleren ACC (Small et al., 2001). Möglicherweise kommt dem mittleren ACC eine Rolle in der Verarbeitung des aktuellen Verstärkerwertes von nahrungsassoziierten Stimuli zu.

6.8 Kritische Reflektionen

Die AN-Patientinnen in dieser Studie zeigten natürlicherweise eine gewisse **Heterogenität** bezüglich komorbider Depression, Dauer der Erkrankung und Alter. Allerdings konnte gezeigt werden, dass diese Faktoren nicht mit dem Grad der fMRT-Aktivierung korrelierten. Vielmehr bestand aber ein signifikanter Zusammenhang von AN-spezifischen Essverhaltensweisen und BMI mit Hirnaktivierungen.

Ferner konnte gezeigt werden, dass der **Ausschluss** von traumatisierten Patientinnen und von Patientinnen mit psychopharmakologischer Medikation die Daten nicht in bedeutsamer Weise veränderten. Wie bereits erwähnt, sollten diese zusätzlichen Untersuchungen aufgrund der reduzierten Power allerdings vorsichtig interpretiert werden.

Eine weitere wichtige wissenschaftliche Fragestellung besteht darin, wie der **Kaloriengehalt der Nahrungsstimuli** sich differentiell auf die Hirnaktivierungen von AN-Patienten auswirken, da bei Gesunden unterschiedliche Hirnaktivierungen je nach Kaloriengehalt der Nahrungsstimuli verzeichnet wurden (Killgore et al., 2003): Hochkalorische Nahrung führt zu Aktivierungen im medialen und dorsolateralen Präfrontalkortex, Hypothalamus, Corpus callosum und Kleinhirn, wohingegen

niedrigkalorische Nahrung mit Aktivierungen kleinerer Regionen des medialen Orbitofrontalkortex, der primär gutatorisch-somatosensorischen Areale und des Temporalkortex einhergehen. In einer Pilotstudie mit AN-Patientinnen zeigten Ellison et al. (1998), dass auch in dieser Gruppe der Kaloriengehalt von Nahrungsstimuli einen Einfluss auf die Hirnaktivierungen in der linken Insula, dem anterioren Cingulum sowie den amygdala-hippokampalen Regionen hat.

In der vorliegenden Untersuchung wurden ausschließlich hochkalorische Nahrungsstimuli gewählt. Zum einen wurde damit eine mögliche Konfundierung durch Kaloriengehalt verhindert. Zum anderen bestand das Ziel der Untersuchung darin, die kognitiv gesteuerte Zügelung des Essverhaltens anhand von Bildern möglichst stark zu provozieren. Da AN-Patientinnen in der Regel insbesondere hochkalorische Nahrung meiden, erschien diese Auswahl an Stimuli sinnvoll. Nichtsdestominder werden noch weitere Studien benötigt, um den Einfluss von Kaloriengehalt auf Hirnaktivierungen bei der Betrachtung von Nahrung auch für AN-Patienten genauer bestimmen zu können.

Da bei AN-Patienten **strukturelle und metabolische Veränderungen des Gehirns** bekannt sind (siehe Absatz 2.8.1), könnten diese möglicherweise auch einen Einfluss auf die gesamte BOLD-Responsivität gehabt haben. Dieses Problem betrifft diese Arbeit ebenso wie bisherige fMRT-Studien zu AN. Ob dies der Fall ist, sollte ebenfalls eine Fragestellung für die weitergehende Forschung über AN sein.

6.9 Ausblick

Wie bereits dargestellt standen die Gruppenunterschiede in Aktivierungen des Okzipitalkortex und IPL in Zusammenhang mit dem restriktiven Essverhalten und Untergewicht. Da in der vorliegenden Arbeit ausschließlich AN-Patientinnen mit restriktivem Typus untersucht wurden, ergibt sich für die Zukunft die interessante Fragestellung, ob ähnliche Aktivierungsunterschiede auch für Patientinnen mit anderen Essstörungen zutreffen, bei denen diese Nahrungsrestriktion nicht so stark ausgeprägt ist, wie z.B. bei Bulimie oder Anorexie mit Essattacken und Erbrechen. Da bisher noch unklar ist, weshalb manche Patientinnen den restriktiven Typus der AN beibehalten, wohingegen andere den bulimischen Typus entwickeln (Herpertz-Dahlmann, 2003), könnte eine Untersuchung der hier erhobenen Aktivierungsunterschiede bei anderen Essstörungen Aufschluss geben.

Darüber hinaus bietet die Untersuchung der kognitiven Kontrolle über das Essverhalten weitere interessante Fragestellungen. In der vorliegenden Arbeit konnten anhand von

Korrelationen Zusammenhänge zwischen Hirnaktivierungen bei Nahrungsbetrachtung und der kognitiven Kontrolle oder Zügelung des Essverhaltens aufgezeigt werden. Zur genaueren Identifizierung von Arealen, die für die kognitive Zügelung des Essverhaltens bei AN verantwortlich sind, sollten bildgebende Studien erfolgen, deren Designs speziell hierauf fokussieren.

Diese Arbeit untersuchte akut anorektische jugendliche Patientinnen. Im Zusammenhang mit den oft lange nach Remission weiter bestehenden anorektischen Kognitionen wäre es von besonderer Bedeutung, zu untersuchen, ob die veränderten Hirnaktivierungen auch nach Remission der AN und im Erwachsenenalter weiter bestehen oder ob die psychotherapeutische Behandlung der AN Veränderungen in diesen Aktivierungsmustern erzielen kann. Dass erfolgreiche Psychotherapie von affektiven, Zwangs-, Angst- und Persönlichkeitsstörungen auch mit veränderten Hirnaktivierungen einhergeht, ist bekannt (siehe Beutel, 2006). Eine Untersuchung von remittierten AN-Patientinnen könnte auch bei dieser Frage weiterhelfen. Wie in der Einleitung beschrieben, gehen manche kognitive Auffälligkeiten bei AN nach Remission zurück, wohingegen andere bestehen bleiben. Auch die zerebrale Pseudoatrophie wurde in den meisten Studien als reversibel dargestellt. Die bisherigen Ergebnisse lassen keinen Aufschluss darüber zu, ob die veränderten Hirnaktivierungen Prozesse reflektieren, die ursächlich für die AN sind, oder ob sie eher als deren Folge zu verstehen sind. Wie Uher et al. (2003) zeigen konnten, war eine Reduktion der medialen präfrontalen Aktivierung bei der Betrachtung von Nahrung mit Remission von AN verbunden, wohingegen die weiter lateralen präfrontalen Aktivierungen mit Chronizität in Verbindung gebracht wurden. Wie sich dies in Bezug auf die hier beobachteten Aktivierungsunterschiede darstellt, bleibt eine Herausforderung für die zukünftige Forschung. Da bei der Mehrzahl der AN-Patientinnen jedoch ein stark restriktives Essverhalten meist über Jahre bestehen bleibt und die hier dargestellten Aktivierungen hiermit in Verbindung gebracht wurden, kann vermutet werden, dass diese Aktivierungsunterschiede zumindest bei diesen Patientinnen ebenfalls nach erfolgreicher Therapie bestehen bleiben könnten.

Die hier dargestellten Daten tragen zu einem besseren Verständnis der neurokognitiven Veränderungen bei Anorexia nervosa bei. Neuere Publikationen weisen auf die Entwicklung eines mehr kognitiv geprägten Modells der Störung hin (z.B. Lena et al., 2004). Die hier präsentierten Erkenntnisse könnten zu dieser Entwicklung beitragen, aus der sich zukünftig wirksamere therapeutische Strategien ableiten lassen könnten. Denkbar wären beispielsweise Biofeedback-Techniken zur Modulation von durch die AN veränderten emotional-kognitiven Reaktionen auf Nahrung.

6.10 Zusammenfassende Schlussfolgerungen

Zusammenfassend können folgende Schlussfolgerungen aus der vorliegenden Arbeit gezogen werden: Sowohl auf Verhaltens- als auch auf Hirnaktivierungsebene scheinen AN-Patientinnen die angenehmen Aspekte von Nahrungsstimuli zu unterdrücken. Dies zeigt sich darin, dass AN-Patientinnen bei **Sattheit** weniger Aktivierung im inferioren Parietallappen zeigen, der bei Gesunden mit dem subjektiven Empfinden von Sattheit sowie der somatosensorischen Verarbeitung von Essen im Zusammenhang steht, und weiterhin darin, dass sie bei **Hunger** weniger Aktivierungen im Okzipitalkortex als Gesunde zeigen, obwohl sie Bilder von Nahrung als unangenehm beurteilten. Dies ist bemerkenswert, da saliente Bilder in der Regel eine stärkere Aktivierung des Okzipitalkortex bewirken. Mit diesen Ergebnissen wurden erste Hinweise darauf erhalten, dass AN-Patientinnen bei Hunger ihre Aufmerksamkeit für Essensreize möglicherweise schon während der frühen Reizverarbeitung verringern. Sollten bei anorektischen Patientinnen solche automatischen Prozesse wirksam sein, könnte dies den Verzicht auf Nahrung bei Hunger erleichtern.

Wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde, können einzelne Teilbetrachtungen (wie Verhaltensdaten, Bildgebung, physiologische Messungen) der kognitiven Verarbeitung von Nahrung bei AN in widersprüchliche Richtungen weisen. Die Betrachtung von Nahrungsreizen führt zu Prozessen, die der bewussten Beurteilung der Patientinnen nicht zugänglich sind und auf der Verhaltensebene nicht immer beobachtbar sind. Daher ist die gleichzeitige Untersuchung von Verhaltens- und Hirnaktivierungsdaten wichtig, um ein Gesamtbild der kognitiven Verarbeitung von Nahrung bei AN unter Berücksichtigung von Hunger und Sattheit zu erhalten. Die vorgelegte Arbeit trägt somit zu einem verbesserten neurokognitiven Verständnis der Störung Anorexia nervosa bei.

7 Anhang

7.1 Literaturverzeichnis

Ahima RS, Saper CB, Flier JS, Elmquist JK, 2000. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol* 21: 263-307.

American Psychiatric Association, 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Press, Washington, D.C.

Anderluh MB, Tchanturia K, Rabe-Hesketh S, Treasure J, 2003. Childhood obsessive-compulsive personality traits in adult women with eating disorders: defining a broader eating disorder phenotype. *Am J Psychiatry* 160: 242-247.

Astur R, St Germain S, Tolin D, Ford J, Russell D, Stevens M, 2006. Hippocampus function predicts severity of post-traumatic stress disorder. *Cyberpsychol Behav* 9: 234-240.

Audenaert K, Van Laere K, Dumont F, Vervaeke M, Goethals I, Slegers G, Mertens J, van Heeringen C, Dierckx R, 2003. Decreased 5-HT_{2a} receptor binding in patients with anorexia nervosa. *J Nucl Med* 44: 163-169.

Barbarich NC, Kaye WH, Jimerson D, 2003. Neurotransmitter and imaging studies in anorexia nervosa: new targets for treatment. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2: 61-72.

Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, Wren AM, Brynes AE, Low MJ, Ghatei MA, Cone RD, Bloom SR, 2002. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 418: 650-654.

Bayless J, Kanz JE, Moser DJ, McDowell B, Bowers W, Anderson A, Paulsen, JS, 2002. Neuropsychological characteristics of patients in a hospital-based eating disorders program. *Ann Clin Psychiatry* 14: 203-207.

Beutel ME, 2006. *Psychische Störungen und Psychotherapieeffekte in der funktionellen Bildgebung*. Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz. 49: 749-758.

Birbaumer N, Schmidt R, 2006. *Biologische Psychologie*. Springer, Berlin.

Blundell JE, Goodson S, Halford JC, 2001. Regulation of appetite: role of leptin in signalling systems for drive and satiety. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25 Suppl 1: 29-S34.

Blundell JE, Naslund E, 1999. Glucagon-like peptide-1, satiety and appetite control. *Br J Nutr* 81: 259-260.

Bosanac P, Norman T, Burrows G, Beumont P, 2005. Serotonergic and dopaminergic systems in anorexia nervosa: a role for atypical antipsychotics? *Aust N Z J Psychiatry* 39: 146-153.

Bradley MM, Sabatinelli D, Lang PJ, Fitzsimmons JR, King W, Desai P, 2003. Activation of the visual cortex in motivated attention. *Behav Neurosci* 117: 369-380.

- Bradley S, Taylor M, Rovet J, Goldberg E, Hood J, Wachsmuth R, Azcue M, Pencharz P, 1997. Assessment of brain function in adolescent anorexia nervosa before and after weight gain. *J Clin Exp Neuropsychol* 19: 20-33.
- Brambilla F, Bellodi L, Arancio C, Ronchi P, Limonta D, 2001. Central dopaminergic function in anorexia and bulimia nervosa: a psychoneuroendocrine approach. *Psychoneuroendocrinology* 26: 393-409.
- Braun DL, Sunday SR, Halmi KA, 1994. Psychiatric comorbidity in patients with eating disorders. *Psychol Med* 24: 859-867.
- Brinch M, Isager T, Tolstrup K, 1988. Anorexia nervosa and motherhood: reproductional pattern and mothering behavior of 50 women. *Acta Psychiatr Scand* 77: 98-104.
- Bruins-Slot L, Gorwood P, Bouvard M, Blot P, Ades J, Feingold J, Schwartz JC, Mouren-Simeoni MC, 1998. Lack of association between anorexia nervosa and D3 dopamine receptor gene. *Biol Psychiatry* 43: 76-78.
- Brunetti L, Michelotto B, Orlando G, Vacca M, 1999. Leptin inhibits norepinephrine and dopamine release from rat hypothalamic neuronal endings. *Eur J Pharmacol* 372: 237-240.
- Bruni V, Dei M, Filicetti M, Balzi D, Pasqua A, 2006. Predictors of bone loss in young women with restrictive eating disorders. *Pediatr Endocrinol Rev* 3: 219-221.
- Bulik CM, Sullivan PF, Fear JL, Joyce PR, 2006. Eating disorders and antecedent anxiety disorders: a controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 96: 101-107.
- Calapai G, Corica F, Corsonello A, Sautebin L, Di RM, Campo GM, Buemi M, Mauro VN, Caputi AP, 1999. Leptin increases serotonin turnover by inhibition of brain nitric oxide synthesis. *J Clin Invest* 104: 975-982.
- Campfield LA, Smith FJ, 2003. Blood glucose dynamics and control of meal initiation: a pattern detection and recognition theory. *Physiol Rev* 83: 25-58.
- Casper RC, 2006. The 'drive for activity' and 'restlessness' in anorexia nervosa: potential pathways. *J Affect Disord* 92: 99-107.
- Casper RC, Schoeller DA, Kushner R, Hnilicka J, Gold ST, 1991. Total energy expenditure and activity level in anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 53: 1143-1150.
- Cassano GB, Miniati M, Pini S, Rotondo A, Banti S, Borri C, Camilleri V, Mauri M, 2003. Six-month open trial of haloperidol as an adjunctive treatment for anorexia nervosa: a preliminary report. *Int J Eat Disord* 33: 172-177.
- Catell R, 1960. Culture Fair Intelligence Test, Scale 2. Chamapain, III.;IPAT.
- Cepeda-Benito A, Gleaves DH, Fernández MC, Vila J, Williams TL, Reynoso J, 2000. The development and validation of Spanish versions of the state and trait food cravings questionnaires. *Behav Res Ther* 38: 1125-1138.
- Cepeda-Benito A, Fernandez MC, Moreno S, 2003. Relationship of gender and eating disorder symptoms to reported cravings for food: construct validation of state and trait craving questionnaires in Spanish. *Appetite* 40: 47-54.

- Cerf-Ducastel B, Van de Moortele P-F, MacLeod P, Le Bihan D, Faurion A, 2001. Interaction of gustatory and lingual somatosensory perceptions at the cortical level in the human: a functional magnetic resonance imaging study. *Chem Senses* 26: 371-383.
- Channon S, Hemsley D, de Silva P, 1988. Selective processing of food words in anorexia nervosa. *Br J Clin Psychol* 27: 259-260.
- Chebab F, Lim N, Lu R, 1996. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 12: 318-320.
- Cierpka M, 1996. *Handbuch für Familiendiagnostik*. Springer, Berlin.
- Cnattingius S, Hultmann C, Dahl M, Sparen P, 1999. Very preterm birth, birth trauma and the risk of anorexia nervosa among girls. *Arch Gen Psychiatry* 56: 638.
- Connan F, Murphy F, Connor S, Rich R, Murphy T, Bara-Carill N, Landau S, Krljes S, Ng V, Williams S, Morris R, Campbell I, Treasure J, 2006. Hippocampal volume and cognitive function in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 146: 117-125.
- Connors ME, 1996. Developmental Vulnerabilities for Eating Disorders. In: Smolak, L., Levine, M. P., Striegel-Moore, R. (Hrsg.), *The Developmental Psychopathology of Eating Disorders*. Lawrence Erlbaum.
- Cooper M, Todd G, 1997. Selective processing of three types of stimuli in eating disorders. *Br J Clin Psychol* 36: 297-281.
- Counts DR, Gwirtsman H, Carlsson LMS, Lesem M, Cutler GB, 1992. The effect of anorexia nervosa and refeeding on growth-hormone-binding protein, the insulin-like growth factors (IGFs), and the IGF-binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 762-767.
- Dalla Barba G, Parlato V, Jobert A, Samson Y, Pappata S, 1998. Cortical networks implicated in semantic and episodic memory: Common or unique? *Cortex* 34: 547-561.
- Damsa C, Maris S, Pull C, 2005. New fields of research in posttraumatic stress disorder: brain imaging. *Curr Opin Psychiatry* 18: 55-64.
- Davis C, Claridge G, 1998. The eating disorders as addiction: a psychobiological perspective. *Addict Behav* 23: 463-475.
- de Araujo IE, Rolls ET, 2004. Representation in the human brain of food texture and oral fat. *J Neurosci* 24: 3086-3093.
- de Araujo IE, Rolls ET, Kringelbach MI, McGlone F, Piero A, 2003. Taste-olfactory convergence, and the representation of the pleasantness of flavour, in the human brain. *Eur J Neurosci* 18: 2059-2068.
- de Castro JM, de Castro ES, 1989. Spontaneous meal patterns of humans: influence of the presence of other people. *Am J Clin Nutr* 50: 237-247.
- de Graaf C, Blom WA, Smeets PA, Stafleu A, Hendriks HF, 2004. Biomarkers of satiation and satiety. *Am J Clin Nutr* 79: 946-961.

- De Zwaan M, Schüssler P, 2000. Diagnostik und Therapie der Anorexia und Bulimia nervosa. *J Ernährungsmed* 2: 16-19.
- Delparigi A, Chen K, Gautier J-F, Salbe AD, Pratley RE, Ravussin E, Reiman EM, Tataranni PA, 2002. Sex differences in the human brain's response to hunger and satiation. *Am J Clin Nutr* 75: 1017-1022.
- Delparigi A, Chen K, Salbe AD, Reiman EM, Tataranni PA, 2005. Sensory experience of food and obesity: a positron emission tomography study of the brain regions affected by tasting a liquid meal after a prolonged fast. *Neuroimage*. 24: 436-443.
- Delvenne V, Goldmann S, Maertelaer VD, Wikler D, Damhaut P, Lotstra F, 1997. Brain glucose metabolism in anorexia nervosa and affective disorders: Influence of weight loss or depressive symptomatology. *Psychiatry Res* 74: 83-92.
- Desmond JE, Glover GH, 2002. Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies: Statistical power analyses. *J Neurosci Methods* 118: 115-128.
- Deuchert M, Ruben J, Schwiemann J, Meyer R, Thees S, Krause T, Blankenburg F, Villringer K, Kurth R, Curio G, Villringer A, 2002. Event-related fMRI of the somatosensory system using electrical finger stimulation. *NeuroReport* 13: 365-369.
- Dodin V, Nandrino J-L, 2003. Cognitive processing of anorexic patients in recognition tasks: An event-related potentials study. *Int J Eat Disord* 33: 299-307.
- Dolan RJ, Mitchell J, Wakeling A, 1988. Structural brain changes in patients with anorexia nervosa. *Psychol Med* 18: 349-353.
- Drobes DJ, Miller EJ, Hillmann CH, Bradley MM, Cuthbert BN, Lang PJ, 2001. Food deprivation and emotional reactions to food cues: implications for eating disorders. *Biol Psychol* 57: 153-177.
- Duchesne M, Mattos P, Fontenelle L, Veiga H, Rizo L, Appolinario J, 2004. Neuropsychology of eating disorders: a systematic review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr* 26: 107-117.
- Ellison Z, Foong J, Howard R, Bullmore E, Williams S, Treasure J, 1998. Functional anatomy of calorie fear in anorexia nervosa. *Lancet North Am Ed* 352: 1192.
- Elmqvist JK, 2001. Hypothalamic pathways underlying the endocrine, autonomic, and behavioral effects of leptin. *Physiol Behav* 74: 703-708.
- Ewert J-P, 1998. *Neurobiologie des Verhaltens: kurzgefaßtes Lehrbuch für Psychologen*. Hans Huber, Bern.
- Fairburn C, 1981. A cognitive-behavioural approach to the management of bulimia. *Psychol Med* 11: 707-711.
- Fassino S, Piero A, Daga G, Leombruni P, Mortara P, Rovera G, 2002. Attentional biases and frontal functioning in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 31: 274-283.

- Fassino S, Piero A, Gramaglia C, Abbate-Daga G, 2004. Clinical, psychopathological and personality correlates of interoceptive awareness in anorexia nervosa, bulimia nervosa and obesity. *Psychopathology* 37: 168-174.
- Faunce G, 2002. Eating disorders and attentional bias: A review. *Eating Disorders* 10: 125-139.
- Ferro A, Brugnolo A, De Leo C, Dessi B, Girtler N, Morbelli S, Nobili F, Rossi D, Falchero M, Murialdo G, Rossini P, Babiloni C, Schizzi R, Padolecchia R, Rodriguez G, 2005. Stroop interference task and single-photon emission tomography in anorexia: a preliminary report. *Int J Eat Disord* 38: 323-329.
- Fichter M, Pirke K, 1990. Endocrine dysfunction in bulimia nervosa. In: Fichter, M. (Hrsg.), *Bulimia nervosa: Brain research, diagnosis and therapy*. Wiley, Chichester, pp. 235-257.
- Figlewicz DP, Sipols AJ, Seeley RJ, Chavez M, Woods SC, Porte D, Jr., 1995. Intraventricular insulin enhances the meal-suppressive efficacy of intraventricular cholecystokinin octapeptide in the baboon. *Behav Neurosci* 109: 567-569.
- Flint A, Raben A, Ersboll AK, Holst JJ, Astrup A, 2001. The effect of physiological levels of glucagon-like peptide-1 on appetite, gastric emptying, energy and substrate metabolism in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 25: 781-792.
- Fox C, 1981. Neuropsychological correlates of anorexia nervosa. *Int J Psychiatry Med* 11: 285-290.
- Franckowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC, 1997. *Human brain function*. Academic Press, San Diego.
- Frank GK, Bailer UF, Henry SE, Drevets W, Meltzer CC, Price JC, Mathis CA, Wagner A, Hoge J, Ziolkowski S, Barbarich-Marsteller N, Weissfeld L, Kaye WH, 2005. Increased dopamine D2/D3 receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [¹¹C]raclopride. *Biol Psychiatry* 58: 908-912.
- Frank GK, Kaye WH, Meltzer CC, Price JC, Greer PJ, McConaha CW, Skovira K, 2002. Reduced 5-HT_{2A} receptor binding after recovery from anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 52: 896-906.
- Franko D, Keel P, 2006. Suicidality in eating disorders: Occurrence, correlates, and clinical implications. *Clin Psychol Rev* 26: 769-782.
- Frieling H, Röschke B, Kornhuber J, Wilhelm J, Römer KD, Groß B, Bönsch D, Hillemeier T, deZwaan M, Jacoby GE, Bleich S, 2005. Cognitive impairment and its association with homocysteine plasma levels in females with eating disorders - findings from the HEaD-study. *J Neural Transm* 112: 1591-1598.
- Fuster JM, 1993. Frontal lobes. *Curr Opin Neurobiol* 3: 160-165.
- Garner DM, Garfinkel PE, 1979. The Eating Attitudes Test: An index of the symptoms of anorexia nervosa. *Psychol Med* 9: 273-279.
- Garner D, Bemis K, 1982. A cognitive-behavioral approach to anorexia nervosa. *Cogn Ther Res* 6: 123-150.

- Gautier J-F, Chen K, Salbe AD, Bandy D, Pradley RE, Heimann M, Ravussin E, Reimann EM, Tataranni PA, 2000. Differential brain responses to satiation in obese and lean men. *Diabetes* 49: 838-846.
- Gautier J-F, Chen K, Uecker A, Bandy D, Frost J, Salbe AD, Pratley RE, Lawson M, Ravussin E, Reiman EM, Tataranni PA, 1999. Regions of the human brain affected during a liquid-meal taste perception in the fasting state: A positron emission tomography study. *Am J Clin Nutr* 70: 806-810.
- Gautier JF, Del PA, Chen K, Salbe AD, Bandy D, Pratley RE, Ravussin E, Reiman EM, Tataranni PA, 2001. Effect of satiation on brain activity in obese and lean women. *Obes Res* 9: 676-684.
- Gazzaley A, Cooney JW, McEvoy K, Knight RT, D'Esposito M, 2005. Top-down enhancement and suppression of the magnitude and speed of neural activity. *J Neurosci* 17: 507-517.
- Geday J, Gjedde A, Boldsen A-S, Kupers R, 2003. Emotional valence modulates activity in the posterior fusiform gyrus and inferior medial prefrontal cortex in social perception. *NeuroImage* 18: 675-684.
- Godart NT, Flament MF, Lecrubier Y, Jeammet P, 2000. Anxiety disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa: co-morbidity and chronology of appearance. *Eur Psychiatry* 15: 38-45.
- Golden NH, Ashtari M, Kohn MR, Patel M, Jacobson MS, Fletcher A, Shenker IR, 1996. Reversibility of cerebral ventricular enlargement in anorexia nervosa, demonstrated by quantitative magnetic resonance imaging. *J Pediatr* 128: 296-301.
- Gordon CM, Dougherty DD, Fischman AJ, Emans SJ, Grace E, Lamm R, Alpert NM, Majzoub JA, Rauch SL, 2001. Neural substrates of anorexia nervosa: A behavioral challenge study with positron emission tomography. *J Pediatr* 139: 51-57.
- Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ, 2003. Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science* 301: 1104-1107.
- Graff-Radford NR, Russell JW, Rezai K, 1995. Frontal degenerative dementia and neuroimaging. *Adv Neurol* 66: 37-47.
- Green M, Elliman NA, Wakeling A, Rogers P, 1996. Cognitive functioning, weight change and therapy in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 30: 401-410.
- Grunwald M, Ettrich C, Assmann B, Dähne A, Krause W, Beyer L, Rost R, Gertz H-J, 1999. Haptische Wahrnehmung und EEG-Veränderungen bei anorexia nervosa. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 27: 241-250.
- Grunwald M, Ettrich C, Busse F, Assmann B, Dähne A, Gertz HJ, 2002. Angel paradigm. A new method to measure right parietal dysfunction in anorexia nervosa. *Arch Clin Neuropsychol* 17: 485-496.
- Grunwald M, Ettrich C, Krause W, Assmann B, Dahne A, Weiss T, Gertz HJ, 2001. Haptic perception in anorexia nervosa before and after weight gain. *J Clin Exp Neuropsychol* 23: 520-529.

- Gull WW, 1874. Anorexia nervosa (apepsia hysterica, anorexia hysterica). Transactions of the clinical society of London 7, pp. 22-28.
- Haas V, Onur S, Paul T, Nutzinger DO, Bosy-Westphal A, Hauer M, Brabant G, Klein H, Müller MJ, 2005. Leptin and body weight regulation in patients with anorexia nervosa before and during weight recovery. *Am J Clin Nutr* 81: 889-896.
- Hagen MC, Pardo JV, 2002. PET studies of somatosensory processing of light touch. *Behav Brain Res* 135: 133-140.
- Hagen MC, Zald DH, Thornton TA, Pardo JV, 2002. Somatosensory processing in the human inferior prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 88: 1400-1406.
- Hamsher K, Halmi KA, Benton A, 1981. Prediction of outcome in anorexia nervosa from neuropsychological status. *Psychiatry Res* 4: 79-88.
- Harmer C, Mackay C, Reid C, Cowen P, Goodwin G, 2006. Antidepressant drug treatment modifies the neural processing of nonconscious threat cues. *Biol Psychiatry* 59: 816-820.
- Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F, 1995. Beck-Depressions-Inventar. Verlag Hans Huber, Göttingen.
- Hebebrand J, Blum WF, Barth M, Coners H, Englaro P, Juul A, Ziegler A, Warnke A, Rascher W, Remschmidt H, 1997a. Leptin levels in patients with anorexia nervosa are reduced in the acute stage and elevated upon short-term weight restoration. *Mol Psychiatry* 2: 330-334.
- Hebebrand J, Blum WF, Barth N, Coners H, Englaro P, Juul A, Ziegler A, Warnke A, Rascher W, Remschmidt H, 1997b. Leptin levels in patients with anorexia nervosa are reduced in the acute stage and elevated upon short-term weight restoration. *Mol Psychiatry* 2: 330-334.
- Hebebrand J, Herpertz-Dahlmann B, Remschmidt H, 1995. Anorexia nervosa - Aspekte moderner Gewichtsforschung. *Therapiewoche* 28: 1663-1668.
- Heimer L, 1995. *The Human Brain and Spinal Cord*. Springer-Verlag, New York, pp. 433-454.
- Herholz K, 1996. Neuroimaging in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 62: 105-110.
- Herholz K, Krieg JC, Emrich HM, Pawlik G, Beil C, Pirke KM, Pahl JJ, Wagner R, Wienhard D, Ploog D, Heiss W-D, 1987. Regional cerebral glucose metabolism in anorexia nervosa measured by positron emission tomography. *Biol Psychiatry* 22: 43-51.
- Hermans D, Pieters G, Eelen P, 1998. Implicit and explicit memory for shape, body weight, and food-related words in patients with anorexia nervosa. *J Abnorm Psychol* 107: 193-202.
- Herpertz-Dahlmann B, 2000. Essstörungen. In: Remschmidt, H. (Hrsg.), *Kinder- und Jugendpsychiatrie - Eine praktische Einführung*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 244-251.

Herpertz-Dahlmann B, 2003. Ess-Störungen. In: Herpertz-Dahlmann, B., Resch, F., Schulte-Markwort, M., Warnke, A. (Hrsg.), *Entwicklungspsychiatrie: Biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen*. Schattauer, Stuttgart, pp. 668-692.

Herpertz-Dahlmann B, Herpertz S, 1995. Eßstörungen und Diabetes mellitus. *Diabetes Dialog* 4: 5-8.

Herpertz-Dahlmann B, Müller B, Herpertz S, Heussen N, Neudörfl A, Hebebrand H, Remschmidt H, 2001. Prospective ten-year follow-up in adolescent anorexia nervosa - course, outcome and psychiatric comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 42: 603-612.

Herzog D, Franko D, Dorer D, Keel P, Jackson S, Manzo M, 2006. Drug abuse in women with eating disorders. *Int J Eat Disord* 39: 364-368.

Hill AJ, Bhatti R, 1995. Body shape perception and dieting in preadolescent British Asian girls: links with eating disorders. *Int J Eat Disord* 17: 175-183.

Hill A, 1993. Pre-adolescent dieting: Implications for eating disorders. *Int Rev Psychiatry* 5: 87-100.

Hinney A, Schneider J, Ziegler A, Lehmkuhl G, Poustka F, Schmidt MH, Mayer H, Siegfried W, Remschmidt H, Hebebrand J, 1999. No evidence for involvement of polymorphisms of the dopamine D4 receptor gene in anorexia nervosa, underweight, and obesity. *Am J Med Genet* 88: 594-597.

Hinton EC, Parkinson JA, Holland AJ, Arana FS, Roberts AC, Owen AM, 2004. Neural contributions to the motivational control of appetite in humans. *Eur J Neurosci* 20: 1411-1418.

Hoeken vD, Seidell J, Hoek HW, 2003. Epidemiology. In: Treasure, J., Schmidt, U., van Furth, E. (Hrsg.), *Handbook of Eating Disorders*. Wiley & Sons, Chichester, pp. 11-34.

Holden NL, 1990. Is anorexia nervosa an obsessive-compulsive disorder? *Br J Psychiatry* 157: 1-5.

Hollander E, 1990. *Obsessive-compulsive related disorders*. American Psychiatric Press, London.

Holliday J, Tchanturia K, Landau S, Collier D, Treasure J, 2005. Is impaired set-shifting an endophenotype of anorexia nervosa? *Am J Psychiatry* 162: 2269-2275.

Holsen LM, Zarccone JR, Thompson TI, Brooks WM, Anderson MF, Ahluwalia JS, Nollen NL, Savage CR, 2005. Neural mechanisms underlying food motivation in children and adolescents. *Neuroimage*. 27: 669-676.

Holtkamp K, Mika C, Grzella I, Heer M, Pak H, Hebebrand J, Herpertz-Dahlmann B, 2003. Reproductive function during weight gain in anorexia nervosa. Leptin represents a metabolic gate to gonadotropin secretion. *J Neural Transm* 110: 427-435.

Huang L, Li C, 2000. Leptin: a multifunctional hormone. *Cell Res*. 10: 81-92.

Husain MM, Black KJ, Doraiswamy PM, Shah SA, Rockwell WJK, Ellinwood EH Jr., Krishnan KRR, 1992. Subcortical brain anatomy in anorexia and bulimia. *Biol Psychiatry* 31: 735-738.

Jacobi C, Thiel A, Paul T, 2000. Kognitive Verhaltenstherapie bei Anorexia und Bulimia nervosa. Beltz PVU, Weinheim.

Jäncke L, Mirzazade S, Shah NJ, 1999a. Attention modulates activity in the primary and the secondary auditory cortex: A functional magnetic resonance imaging study in human subjects. *Neurosci Lett* 266: 125-128.

Jäncke L, Mirzazade S, Shah NJ, 1999b. Attention modulates the blood oxygen level dependent response in the primary visual cortex measured with functional magnetic resonance imaging. *Naturwissenschaften* 86: 79-81.

Johansson L, Ghaderi A, Andersson G, 2005. Stroop interference for food- and body-related words: a meta-analysis. *Eat Behav* 5: 271-281.

Jones B, Duncan C, Brouwers P, Mirsky A, 1991. Cognition in eating disorders. *J Clin Exp Neuropsychol* 13: 711-728.

Karhunen LJ, Lappalainen RI, Vanninen EJ, Kuikka JT, Uusitupa MIJ, 1997. Regional cerebral blood flow during food exposure in obese and normal-weight women. *Brain* 120: 1675-1684.

Katzman DK, Christensen B, Young AR, Zipursky RB, 2001. Starving the brain: Structural abnormalities and cognitive impairment in adolescents with anorexia nervosa. *Semin Clin Neuropsychiatry* 6: 146-152.

Katzman DK, Lambe EK, Mikulis DJ, Ridgley JN, Goldbloom DS, Zipursky RB, 1996. Cerebral gray matter and white matter volume deficits in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Pediatr* 129: 794-803.

Katzman DK, Zipursky RB, Lambe EK, Mikules DJ, 1997. A longitudinal magnetic resonance imaging study of brain changes in adolescents with anorexia nervosa. *Arch Pediatr Adolesc Med* 151: 793-797.

Kaye WH, Bastiani AM, Moss H, 1995. Cognitive style of patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 18: 287-290.

Kaye WH, Frank GK, McConaha C, 1999. Altered dopamine activity after recovery from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 21: 503-506.

Kaye WH, Gwirtsman H, George DT, Ebert MH, 1991. Altered serotonin activity in anorexia nervosa after long-term weight restoration: does elevated cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid level correlate with rigid and obsessive behavior? *Arch Gen Psychiatry* 48: 556-562.

Kaye WH, Gwirtsman H, George DT, Jimerson DC, Ebert MH, 1987. CSF 5-HIAA concentrations in anorexia nervosa: reduced values in underweight subjects normalize after weight gain. *Biol Psychiatry* 23: 102-105.

- Kaye WH, Nagata T, Weltzin TE, Hsu LK, Sokol M, McConaha C, Plotnicov K, Weise J, Deep D, 2001. Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting and restricting-purging type anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 49: 644-652.
- Kaye WH, Weltzin T, Hsu LKG, 1993. Anorexia nervosa. In: Hollander, E. (Hrsg.), *Obsessive-Compulsive-Related Disorders*. American Psychiatric Press, Washington, DC, London, pp. 49-70.
- Kaye W, Gwirtsman H, George DT, Jimerson DC, Ebert MH, Lake C, 1990. Disturbances of noradrenergic systems in normal weight bulimia: relationship to diet and menses. *Biol Psychiatry* 27: 4-21.
- Kemp A, Gray M, Silberstein R, Armstrong S, Nathan P, 2004. Augmentation of serotonin enhances pleasant and suppresses unpleasant cortical electrophysiological responses to visual emotional stimuli in humans. *NeuroImage* 22: 1084-1096.
- Keys A, Brozek J, Henschel A, Mickelsen O, Taylor H, 1950. *The biology of human starvation*. University of Minnesota Press, Minneapolis.
- Kiess W, Muller G, Galler A, Reich A, Deutscher J, Klammt J, Kratzsch J, 2000. Body fat mass, leptin and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13: 717-722.
- Killgore WDS, Yurgelun-Todd DA, 2006. Affect modulates appetite-related brain activity to images of food. *Int J Eat Disord* 39: 357-363.
- Killgore WDS, Young AD, Femia LA, Bogorodzki P, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA, 2003. Cortical and limbic activation during viewing of high- versus low-calorie foods. *NeuroImage* 19: 1381-1394.
- Kingston K, Szmukler G, Andrewes D, Tress B, Desmond P, 1996. Neuropsychological and structural brain changes in anorexia nervosa before and after refeeding. *Psychol Med* 26: 15-28.
- Kinsbourne M, Bemporad J, 1984. Lateralization of emotion: a model and the evidence. In: Fox, A., Davidson, R. (Hrsg.), *The psychobiology of affective development*. Lawrence Erlbaum, Hillsdale, NJ, 259-291.
- Klump K, Bulik C, Pollice C, Halmi K, Fichter M, Berrettini W, Devlin B, Strober M, Kaplan A, Woodside D, Treasure J, Shabbout M, Lilienfeld L, Plotnicov K, Kaye WH, 2000. Temperament and character in women with anorexia nervosa. *J Nerv Ment Dis* 188: 559-567.
- Krieg J, Lauer C, Leinsinger G, Pahl J, Schreiber W, Pirke K, Moser E, 1989. Brain morphology and regional cerebral blood flow in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 25: 1048.
- Krieg J, Pirke K, Lauer C, Backmund H, 1988. Endocrine, metabolic, and cranial computed tomographic findings in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 23: 377-387.
- Kringelbach MI, O'Doherty J, Rolls ET, Andrews C, 2003. Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cereb Cortex* 13: 1064-1071.
- LaBar KS, Gitelman DR, Mesulam MM, Parrish TB, 2001a. Impact of signal-to-noise on functional MRI of the human amygdala. *NeuroReport* 12: 3461-3464.

- LaBar KS, Gitelman DR, Parrish TB, Kim Y-H, Nobre AC, Mesulam MM, 2001b. Hunger selectively modulates corticolimbic activation to food stimuli in humans. *Behav Neurosci* 115: 493-500.
- Lang PJ, Bradley MM, Fitzsimmons JR, Cuthbert BN, Scott JD, Moulder B, Nangia V, 1998. Emotional arousal and activation of the visual cortex: An fMRI analysis. *Psychophysiology* 35: 199-210.
- Lasègue EC, 1873. De l'anorexie hystérique. *Archives générales de médecine* 21, pp. 385-403.
- Lauer CJ, Gorzewski B, Gerlinghoff M, Backmund H, Zihl J, 1999. Neuropsychological assessments before and after treatment in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Psychiatr Res* 33: 129-138.
- Lawrence A, Dowson J, Foxall G, Summerfield R, Robbins T, Sahakian B, 2003. Impaired visual discrimination learning in anorexia nervosa. *Appetite* 40: 85-89.
- Leibowitz S, Alexander J, 1998. Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. *Biol Psychiatry* 44: 851-864.
- Leibowitz SF, Roossin P, Rosenn M, 1984. Chronic norepinephrine injection into the hypothalamic paraventricular nucleus produces hyperphagia and increased body weight in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 21: 801-808.
- Leichner P, Arnett J, Rallo JS, Srikameswaran S, Vulcano B, 1986. An epidemiologic study of maladaptive eating attitudes in a Canadian school age population. *Int J Eat Disord* 5: 969-982.
- Lena S, Fiocco A, Leyenaar J, 2004. The role of cognitive deficits in the development of eating disorders. *Neuropsychol Rev* 14: 99-113.
- Liu Y, Gao J-H, Liu H-L, Fox PT, 2001. The temporal response of the brain after eating revealed by functional MRI. *Nature* 405: 1058-1062.
- Lucas AR, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ, 1999. The ups and downs of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 26: 307-405.
- Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, 1995. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1: 1155-1161.
- Maggia G, Bianchi B, 1998. Differential hemispheric involvement in anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 3: 100-109.
- Margraf J, Schneider S, Ehlers A, 1991. DIPS – Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen. Springer, Heidelberg.
- Martin G, Wertheim E, Prior M, Smart D, Sanson A, Oberklaid F, 2000. A longitudinal study of the role of childhood temperament in the later development of eating concerns. *Int J Eat Disord* 27: 150-162.

- Mathias JL, Kent PS, 1998. Neuropsychological consequences of extreme weight loss and dietary restriction in patients with anorexia nervosa. *J Clin Exp Neuropsychol* 20: 548-564.
- Matochik JA, London ED, Yildiz BO, Ozata M, Caglayan S, DePaoli AM, Wong ML, Licinio J, 2005. Effect of leptin replacement on brain structure in genetically leptin-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2851-2854.
- Matsuda M, Liu Y, Mahankali S, Pu Y, Mahankali A, Wang J, DeFronzo RA, Fox PT, Gao JH, 1999. Altered hypothalamic function in response to glucose ingestion in obese humans. *Diabetes* 48: 1801-1806.
- Mayer J, 1955. Regulation of energy intake and the body weight: the glucostatic theory and the lipostatic hypothesis. *Ann N Y Acad Sci* 63: 15-43.
- McDowell B, Moser D, Fernyhough K, Bowers WA, Andersen A, Paulsen JS, 2003. Cognitive impairment in anorexia nervosa is not due to depressed mood. *Int J Eat Disord* 33: 351-355.
- Medick H, 1985. „Hungerkrisen“ in der historischen Forschung. Beispiele aus Mitteleuropa vom 17. - 19. Jahrhundert. In: Hufnagel, G., Lüdtker, A. (Hrsg.), *Hunger, Ernährung und Politik. Sozialwissenschaftliche Informationen für Unterricht und Studium*, Siegen.
- Mendlewicz L, Nef F, Simon Y, 2001. Selective handling of information in patients suffering from restrictive anorexia in an emotional stroop test and a word recognition test. *Neuropsychobiology* 44: 59-64.
- Misra M, Miller K, Almazan C, Ramaswamy K, Worley M, Neubauer G, Herzog D, Klibanski A, 2004. Alterations in cortisol secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4972-4980.
- Mogg K, Bradley B, Hyare H, Lee S, 1998. Selective attention to food-related stimuli in hunger: are attentional biases specific to emotional and psychopathological states, or are they also found in normal drive states? *Behav Res Ther* 36: 227-237.
- Monteleone P, Brambilla F, Bortolotti F, Maj M, 2000. Serotonergic dysfunction across the eating disorders: relationship to eating behaviour, purging behaviour, nutritional status and general psychopathology. *Psychol Med* 30: 1099-1110.
- Monteleone P, DiLieto A, Castaldo E, Maj M, 2004. Leptin functioning in eating disorders. *CNS Spectr* 9: 523-529.
- Moratti S, Keil A, Stolarova M, 2004. Motivated attention in emotional picture processing is reflected by activity modulation in cortical attention networks. *NeuroImage* 21: 954-964.
- Morris JS, Dolan RJ, 2001. Involvement of human amygdala and orbitofrontal cortex in hunger-enhanced memory for food stimuli. *J Neurosci* 21: 5304-5310.
- Morrison T, Waller G, Lawson R, 2006. Attributional style in the eating disorders. *J Nerv Ment Dis* 194: 303-305.
- Mourao-Miranda J, Volchan E, Moll J, de Oliveira-Souza R, Branati I, Gattass R, Pessoa L, 2003. Contributions of stimulus valence and arousal to visual activation during emotional perception. *NeuroImage* 20: 1955-1963.

- Murphy R, Nutzinger D, Paul T, Leplow B, 2002. Dissociated conditional-associative learning in anorexia nervosa. *J Clin Exp Neuropsychol* 24: 176-186.
- Naruo T, Nakabeppu Y, Sagiyanan K-I, Munemoto T, Homan N, Deguchi D, Nakajo M, Nozoe S-I, 2000. Characteristic regional cerebral blood flow patterns in anorexia nervosa patients with binge/purge behavior. *Am J Psychiatry* 157: 1520-1522.
- Nielsen S, 2001. Epidemiology and mortality of eating disorders. *Psychiatr Clin North Am* 24: 201-214.
- Ninomiya Y, Shigemura N, Yasumatsu K, Ohta R, Sugimoto K, Nakashima K, Lindemann B, 2002. Leptin and sweet taste. *Vitam Horm* 64: 221-248.
- Nozoe S-I, Naruo T, Nakabeppu Y, Soejima Y, Nakajo M, Tanaka H, 1993. Changes in regional cerebral blood flow in patients with anorexia nervosa detected through single photon emission tomography imaging. *Biol Psychiatry* 34: 578-580.
- O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F, 2001. Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *J Neurophysiol* 85: 1315-1321.
- O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F, Kobal G, Renner B, Ahne G, 2000. Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *NeuroReport* 11: 893-897.
- Ohrmann P, Kersting A, Suslow T, Lalee-Mentzel J, Donges U-S, Fiebich M, Arolt V, Heindel W, Pfleiderer B, 2003. Proton magnetic resonance spectroscopy in anorexia nervosa: correlations with cognition. *NeuroReport* 15: 549-553.
- Oldfield RC, 1971. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113.
- Owen W, Halmi K, Gibbs J, Smith G, 1985. Satiety responses in eating disorders. *J Psychiatr Res* 19: 279-284.
- Palazidou E, Robinson P, Lishman WA, 1990. Neuroradiological and neuropsychological assessment in anorexia nervosa. *Psychol Med* 20: 521-527.
- Pallanti S, Quercioli L, Ramacciotti A, 1997. Citalopram in anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 2: 216-221.
- Patton GC, Carlin JB, Shao Q, Hibbert ME, Rosier M, Selzer R, Bowes G, 1997. Adolescent dieting: healthy weight control or borderline eating disorder? *J Child Psychol Psychiatry* 38: 299-306.
- Perpina C, Hemsley D, Treasure J, de Silva P, 1993. Is the selective information processing of food and body words specific to patients with eating disorders? *Int J Eat Disord* 14: 359-366.
- Petermann F, 2002. *Lehrbuch der klinischen Kinderpsychologie und -psychotherapie*. Hogrefe, Göttingen.
- Phan KL, Taylor SF, Welsh RC, Ho S-H, Britton JC, Liberzon I, 2004. Neural correlates of individual ratings of emotional salience: A trial-related fMRI study. *NeuroImage* 21: 768-780.

- Pietrowsky R, Krug R, Fehm HL, Born J, 2002. Food deprivation fails to affect preoccupation with thoughts of food in anorectic patients. *Br J Clin Psychol* 41: 321-326.
- Pirke KM, Pahl JJ, Schweiger U, Warnhoff M, 1985. Metabolic and endocrine indices of starvation in bulimia: A comparison with anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 15: 33-39.
- Pothos EN, Hernandez L, Hoebel BG, 1995. Chronic food deprivation decreases extracellular dopamine in the nucleus accumbens: implications for a possible neurochemical link between weight loss and drug abuse. *Obes Res* 3: 525-529.
- Pritchard TC, Macaluso DA, Eslinger PJ, 1999. Taste perception in patients with insular cortex lesions. *Behav Neurosci* 113: 663-671.
- Pudel V, Westenhöfer J, 1989. Fragebogen zum Eßverhalten. Hogrefe, Göttingen.
- Raboch J, Faltus F, 1991. Sexuality of women with anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 84: 9-11.
- Rastam M, 2006. Anorexia nervosa in 51 Swedish adolescents: premorbid problems and comorbidity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31: 819-829.
- Reiman EM, 1997. The application of positron emission tomography to the study of normal and pathologic emotions. *J Clin Psychiatry* 58 Suppl 16: 4-12.
- Reiman EM, Lane RD, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ, Friston KJ, Yun LS, Chen K, 1997. Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *Am J Psychiatry* 154: 918-925.
- Riedy CA, Chavez M, Figlewicz DP, Woods SC, 1995. Central insulin enhances sensitivity to cholecystokinin. *Physiol Behav* 58: 755-760.
- Rieger E, Schotte D, Touyz S, Beaumont P, Griffiths R, Russel J, 1998. Attentional biases in eating disorders: A visual probe detection procedure. *Int J Eat Disord* 23: 199-205.
- Roerig JL, Mitchell JE, Steffen KJ, 2005. New targets in the treatment of anorexia nervosa. *Expert Opin Ther Targets* 9: 135-151.
- Rolls BJ, Andersen AE, Moran TH, McNelis AL, Baier HC, Fedoroff IC, 1992. Food intake, hunger, and satiety after preloads in women with eating disorders. *Am J Clin Nutr* 55: 1093-1103.
- Rolls BJ, Roe LS, 2002. Effect of the volume of liquid food infused intragastrically on satiety in women. *Physiol Behav*. 76: 623-631.
- Rolls ET, Kringelbach ML, de Araujo IE, 2003. Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *Eur J Neurosci* 18: 695-703.
- Rosenblum J, Forman S, 2003. Management of anorexia nervosa with exercise and selective serotonergic reuptake inhibitors. *Curr Opin Pediatr* 15: 346-347.
- Rosvold T, 1993. Vigil Technical Reference Manual with Normative Data. For Thought Ltd.

- Rothenberg M, 1988. Differential diagnosis of anorexia nervosa and depressive illness: a review of 11 studies. *Compr Psychiatry*: 427-432.
- Russell GFM, 1979. Bulimia nervosa: An ominous variant of anorexia nervosa. *Psychol Med* 9: 429-448.
- Russell GFM, 1985. The changing nature of anorexia nervosa. *J Psychiatr Res* 19: 101-109.
- Salvador J, Gomez-Ambrosi J, Fruhbeck G, 2001. Perspectives in the therapeutic use of leptin. *Expert Opin Pharmacother* 2: 1615-1622.
- Schadewaldt H, 1965. Medizingeschichtliche Betrachtungen zum Anorexie-Problem. In: Meyer, J. E., Feldmann, H. (Hrsg.), *Anorexia nervosa*. Thieme, Stuttgart, 1-13.
- Schmidt MH, Lay B, Blanz B, 1997. Verändern sich kognitive Leistungen Jugendlicher mit Anorexia nervosa unter der Behandlung? *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 25: 17-26.
- Schmidt U, 2003. Aetiology of eating disorders in the 21(st) century: new answers to old questions. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 12: I30-I37.
- Schur EA, Sanders M, Steiner H, 2000. Body dissatisfaction and dieting in young children. *Int J Eat Disord* 27: 74-82.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG, 2000. Central nervous system control of food intake. *Nature* 404: 661-671.
- Seed J, Dixon R, McCluskey S, Young A, 2000. Basal activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and cognitive function in anorexia nervosa. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250: 11-15.
- Seger CA, Stone M, Keenan JP, 2004. Cortical activations during judgments about the self and an other person. *Neuropsychologia* 42: 1168-1177.
- Selvini Palazzoli M, 1982. *Von der Behandlung einzelner zur Familientherapie*. Klett-Cotta, Stuttgart.
- Shepherd R, 2005. Influences on food choice and dietary behavior. *Forum Nutr.*: 36-43.
- Sifneos P, 1973. The prevalence of alexithymic characteristics in psychosomatic patients. *Psychotherapy Psychosom* 22: 255-262.
- Simmons WK, Martin A, Barsalou LW, 2005. Pictures of appetizing foods activate gustatory cortices for taste and reward. *Cereb Cortex* 15: 1602-1608.
- Sims E, Goldmann R, Gluck C, Horton E, Kelleher P, Rowe D, 1968. Experimental obesity in man. *Transcript of the association of American physicians* 81: 153-170.
- Small DM, Zatorre RJ, Dagher A, Evans AC, Jones-Gotman M, 2001. Changes in brain activity related to eating chocolate: From pleasure to aversion. *Brain* 124: 1720-1733.
- Sohlberg S, Strober M, 1994. Personality in anorexia nervosa: an update and a theoretical integration. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994: 1-15.

- Steinglass J, Walsh B, 2006. Habit learning and anorexia nervosa: A cognitive neuroscience hypothesis. *Int J Eat Disord* 39: 267-275.
- Steinglass JE, Walsh BT, Stern Y, 2006. Set shifting deficit in anorexia nervosa. *J Int Neuropsychol Soc* 12: 431-435.
- Steinhausen H-C, 1997. Annotation: outcome of anorexia nervosa in the younger patient. *J Child Psychol Psychiatry* 38: 271-276.
- Steinhausen H-C, Seidel R, Winkler-Metzke C, 2000. Evaluation of treatment and intermediate and long-term outcome of adolescent eating disorders. *Psychol Med* 30: 1089-1098.
- Stellar E, 1954. The physiology of motivation. *Psychol Rev* 61: 5-22.
- Stormark K, Torkildsen O, 2004. Selective processing of linguistic and pictorial food stimuli in females with anorexia and bulimia nervosa. *Eat Behav* 5: 27-33.
- Strober M, Freeman R, Lampert C, Diamond J, Kaye W, 2000. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *Am J Psychiatry* 157: 393-401.
- Strober M, Freeman R, Morell W, 1997. The long term course of severe anorexia nervosa in adolescents: survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10-15 years in a prospective study. *Int J Eat Disord* 22: 339-360.
- Stroop J, 1935. Studies on interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 18: 643-662.
- Stunkard AJ, Messick S, 1985. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res* 29: 71-83.
- Stuss DT, Benson DF, 1986. *The Frontal Lobes*. Raven, New York.
- Sunday SR, Reeman I, Ecker E, Halmi KA, 1996. Ten-year outcome in adolescent onset anorexia nervosa. *J Youth Adolesc* 25: 533-544.
- Swayze VW, Andersen A, Arndt S, Rajarethinam R, Fleming F, Sato Y, Andreasen NC, 1996. Reversibility of brain tissue loss in anorexia nervosa assessed with a computerized Talairach 3-D proportional grid. *Psychol Med* 26: 381-390.
- Swayze V, Andersen A, Andreasen N, Arndt S, Sato Y, Ziebell S, 2003. Brain tissue volume segmentation in patients with anorexia nervosa before and after weight normalization. *Int J Eat Disord* 33: 33-44.
- Szmukler GI, 1985. The epidemiology of anorexia nervosa and bulimia. *J Psychiatr Res* 19: 143-153.
- Szmukler GI, Andrewes D, Kingston K, Chen L, Stargatt R, Stanley R, 1992. Neuropsychological impairment in anorexia nervosa: before and after refeeding. *J Clin Exp Neuropsychol* 14: 347-352.
- Szymczak E, Laskowska-Klita T, 2001. [The role of leptin in human obesity]. *Med Wieku Rozwoj* 5: 17-26.

- Tataranni PA, Gautier J-F, Chen K, Uecker A, Bandy D, Salbe AD, Pratley RE, Lawson M, Reiman EM, Ravussin E, 1999. Neuroanatomical correlates of hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 4569-4574.
- Tchanturia K, Morris RG, Anderluh MB, Collier DA, Nikolaou V, Treasure J, 2004. 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* 38: 545-552.
- Tchanturia K, Morris RG, Surguladze S, Treasure H, 2002. An examination of perceptual and cognitive set shifting tasks in acute anorexia nervosa and following recovery. *Eat Weight Disord* 7: 312-315.
- Toner B, Garfinkel P, Garner D, 1987. Cognitive style of patients with bulimic and diet-restricting anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 144: 510-512.
- Toro J, Castro J, Garcia M, Perez P, Cuesta L, 1989. Eating attitudes, sociodemographic factors and body shape evaluation in adolescence. *Br J Med Psychol* 62: 61-70.
- Treasure J, Holland A, 1989. Genetic vulnerability to eating disorders: Evidence from twin and family studies. In: Remschmidt, H., Schmidt, M. H. (Hrsg.), *Child and Youth Psychiatry*. Hogrefe & Huber, New York, 59-68.
- Troisi A, Di Lorenzo G, Alcini S, Nanni R, Di Pasquale C, Siracusano A, 2006. Body dissatisfaction in women with eating disorders: a relationship to early separation anxiety and insecure attachment. *Psychosom Med* 68: 449-453.
- Uher R, Brammer MJ, Murphy T, Campbell IC, Ng VW, Williams SCR, Treasure J, 2003. Recovery and chronicity in anorexia nervosa: brain activity associated with differential outcomes. *Biol Psychiatry* 54: 934-942.
- Uher R, Murphy T, Brammer MJ, Dalgleish T, Phillips ML, Ng VW, Andrew CM, Williams SCR, Campbell IC, Treasure J, 2004. Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders. *Am J Psychiatry* 161: 1238-1246.
- Unnewehr S, Schneider S, Margraf J, 1998. *Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter*. Springer, Heidelberg.
- van Furth EF, van Strien DC, Martina LM, van Son MJ, Hendrickx JJ, van Engeland H, 1996. Expressed emotion and the prediction of outcome of adolescent eating disorders. *Int J Eat Disord* 20: 19-31.
- van Hoeken D, Lucas AR, Hoek HW, 1998. Epidemiology. In: Hoek, H. W., Treasure, H., Katzman, M. A. (Hrsg.), *Neurobiology in the treatment of eating disorders*. John Wiley & Sons, New York, 97-126.
- Vandereycken W, van Deth R, Meermann R, 2003. *Wundermädchen Hungerkünstler Magersucht: Eine Kulturgeschichte der Ess-Störungen*. Beltz, Berlin.
- Vanderlinden J, Norre J, Vandereycken W, Meermann R, 1992. *Die Behandlung der Bulimia nervosa*. Schattauer, Stuttgart.
- Viglione V, Muratori F, Maestre S, Brunori E, Picchi L, 2006. Denial of symptoms and psychopathology in adolescent anorexia nervosa. *Psychopathology* 39: 255-260.

- Vocks S, Legenbauer T, 2005. Körperbildtherapie bei Anorexia und Bulimia Nervosa. Ein kognitiv-verhaltenstherapeutisches Behandlungsprogramm. Hogrefe, Göttingen.
- Volkow ND, Wang GJ, Maynard L, Jayne M, Fowler JS, Zhu W, Logan J, Gatley SJ, Ding YS, Wong C, Pappas N, 2003. Brain dopamine is associated with eating behaviors in humans. *Int J Eat Disord* 33: 136-142.
- Wagner A, Ruf M, Braus DF, Schmidt MH, 2005. Neuronal activity changes and body image distortion in anorexia nervosa. *NeuroReport* 14: 2193-2197.
- Waller G, 1993. Why do we diagnose different types of eating disorder? Arguments for a change in research and clinical practice. *Eating Disorders Review* 1: 74-89.
- Walters E, Kendler K, 1995. Anorexia nervosa and anorexic-like syndromes in a population-based female twin sample. *Am J Psychiatry* 152: 64-71.
- Wang G-J, Volkow ND, Felder C, Fowler JS, Levy AV, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, Netusil N, 2002. Enhanced resting activity of the oral somatosensory cortex in obese subjects. *NeuroReport* 13: 1151-1155.
- Weiß RH, 1998. Grundintelligenztestskala 2 (CFT 20). Hogrefe, Göttingen.
- Weltgesundheitsorganisation, 2000. Kapitel V (F), Internationale Klassifikation psychischer Störungen. Hans Huber Verlag, Göttingen.
- Wentz-Nilsson EW, Gillberg C, Gillberg IC, Rastam ME, 1999. Ten-year follow-up of adolescent-onset anorexia nervosa: personality disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38: 1389-1395.
- Wewetzer C, Maurer-Mucke K, Ballauff A, Renschmidt H, Hebebrand J, 1998. Mögliche pathophysiologische, diagnostische und therapeutische Implikationen neuer Befunde zur Leptinsekretion im Rahmen der Anorexia nervosa. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 26: 244-252.
- Wilsdon A, Wade T, 2005. Executive functioning an anorexia nervosa: Exploration of the role of obsessiveness, depression and starvation. *J Psychiatr Res* 40: 746-754.
- Witt E, Ryan C, Hsu LK, 1985. Learning deficits in adolescents with anorexia nervosa. *J Nerv Ment Dis* 173: 182-184.
- Woods SC, Seeley RJ, Porte D, Jr., Schwartz MW, 1998. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 280: 1378-1383.
- Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillon WS, Ghatei MA, Bloom SR, 2001. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5992.
- Yoshimura H, Kato N, Sugai T, Honjo M, Sato J, Segami N, Onoda N, 2004. To-and-fro optical voltage signal propagation between the insular gustatory and parietal oral somatosensory areas in rat cortex slices. *Brain Res* 1015: 114-121.
- Zald DH, Hagen MC, Pardo JV, 2002. Neural correlates of tasting concentrated quinine and sugar solutions. *J Neurophysiol* 87: 1068-1075.

Zald DH, Lee JT, Fluegel KW, Pardo JV, 1998. Aversive gustatory stimulation activates limbic circuits in humans. *Brain* 121: 1143-1154.

Zald DH, Pardo JV, 1997. Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 4119-4124.

Zonneville-Bender MJS, van Goozen SHM, Cohen-Kettenis PT, van Elburg A, van Engeland H, 2004. Emotional functioning in adolescent anorexia nervosa patients, a controlled study. *Eur Child & Adolesc Psychiatry* 13: 28-34.

7.2 Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name	Stephanie Santel
Geburtsdatum	27. November 1976
Geburtsort	Bocholt
Familienstand	Ledig

Ausbildung

1983 – 1987	von-Galen-Grundschule, Südlohn-Oeding
1987 – 1996	Gymnasium Georgianum, Vreden, Abitur
1997 – 2000	Psychologie-Studium, University of Birmingham, Bachelor of Science
2000 – 2002	Psychologiestudium, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Diplom
Seit 10/2004	Ausbildung zur psychologischen Psychotherapeutin, Schwerpunkt Verhaltenstherapie, dgvt-Regionalinstitut Dresden

Soziales Jahr

1996 – 1997	„Classroom assistant“ und Heimbetreuerin am Queen-Alexandra-College für Blinde und Sehbehinderte, Birmingham, Großbritannien
-------------	--

Wissenschaftliche Positionen

2001 – 2002	Wissenschaftliche Hilfskraft im Bereich Neuropsychologie an der Otto-von-Guericke-Universität
2002 – 2005	Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg
Projekte:	<ul style="list-style-type: none">- „Episodische Enkodierung bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)“, Teilprojekt D5 des SFB 426 „Limbische Strukturen und Funktionen“- „Hunger und Sättigkeit bei Anorexia nervosa“

Berufliche Tätigkeit

Seit 12/2002	Diplompsychologin in der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Otto-von-Guericke-Universität (seit 07/2005 am Städtischen Klinikum) Magdeburg
--------------	---

7.3 Publikationen

Papers

Santel S, Baving L, Krauel K, Münte TF, Rotte M, 2006. Hunger and satiety in anorexia nervosa: fMRI during cognitive processing of food pictures. *Brain Research* 1114: 138-148.

Santel S, Münte TF, Krauel K, Rotte M Baving L, 2006. Neuropsychologische Beeinträchtigungen und kognitive Verarbeitung von Essensreizen bei Anorexia nervosa. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 17,4: 239-248.

Krauel K, Duzel E, Hinrichs H, Santel S, Rellum T, Baving L, 2006. Impact of stimulus salience on memory in ADHD: an fMRI study. *Biological Psychiatry* (im Druck).

Vorträge

Santel S, Krauel K, Rotte M, Münte TF, Baving L, 2004. The influence of hunger states on emotional ratings of visual food stimuli in anorexia nervosa and healthy controls. International Congress of the IACAPAP, Berlin.

Santel S, Krauel K, Münte TF, Baving L, Rotte M, 2005. Einfluss von Hunger auf emotionale Bewertung und Hirnaktivierung bei visuellen Essensreizen. fMRT-Studie mit Anorexiepatientinnen. DGPs Workshopkongress, Dresden.

Santel S, Krauel K, Münte TF, Rotte M, Baving L, 2007. Anorexia nervosa: Hirnaktivierungen bei der Betrachtung von Nahrung bei Hunger und Sätttheit. DGKJP-Kongress, Aachen.

7.4 Modifiziertes Beck Depressionsinventar

Probanden-Code: _____ Ausfülldatum: _____

Geburtsdatum: _____

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lies jede Gruppe sorgfältig durch. Suche dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie du dich in dieser Woche, einschließlich heute gefühlt hast und kreuze sie an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, kannst du auch mehrere markieren. Lies auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor du deine Wahl triffst.

A

Ich bin nicht traurig.
Ich bin traurig.
Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

B

Ich glaube nicht, dass die Zukunft hoffnungslos ist.
Ich sehe hoffnungslos in die Zukunft.
Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
Ich glaube, dass die Zukunft hoffnungslos ist, und dass die Situation nicht besser werden kann.

C

Ich fühle mich nicht als Versager.
Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
In meinem bisherigen Leben sehe ich bloß eine Menge Mißerfolge.
Ich habe das Gefühl, ein völliger Versager zu sein.

D

Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

E

Ich habe keine Schuldgefühle.
Ich habe häufig Schuldgefühle.
Ich habe fast immer Schuldgefühle.
Ich habe immer Schuldgefühle.

F

Ich habe nicht das Gefühl, dass das Leben ungerecht zu mir ist.
Ich habe das Gefühl, dass das Leben vielleicht ungerecht zu mir ist.
Ich rechne damit, dass das Leben immer ungerecht zu mir ist.
Ich habe das Gefühl, das Leben ist ungerecht und eine Strafe.

G

Ich bin nicht von mir enttäuscht.
Ich bin von mir enttäuscht.
Ich finde mich fürchterlich.
Ich hasse mich.

H

Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
Ich gebe mir die Schuld für alles, was schiefgeht.

I

Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
Ich möchte mich am liebsten umbringen.
Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.

J

Ich weine nicht öfter als früher.
 Ich weine jetzt mehr als früher.
 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

K

Ich bin nicht reizbarer als sonst.
 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
 Ich fühle mich dauernd gereizt.
 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

L

Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

M

Ich bin so entschlossen wie immer.
 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
 Ich kann mich überhaupt nicht mehr entscheiden.

N

Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
 Ich mache mir Sorgen, dass ich unattraktiv bin.
 Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich häßlich machen.
 Ich finde mich häßlich.

O

Ich kann so gut arbeiten wie früher.
 Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
 Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
 Ich kann gar nicht arbeiten.

Summe TOTAL: _____

P

Ich schlafe so gut wie sonst.
 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
 Ich wache 1-2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q

Ich ermüde nicht stärker als sonst.
 Ich ermüde schneller als früher.
 Fast alles ermüdet mich.
 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

R

Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

S

Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen.
 __Ja __Nein

T

Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwer fällt, an etwas anderes zu denken.
 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.

U

Ich habe mich noch nie wirklich für Sex interessiert.
 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
 Ich interessiere mich weniger für Sex als sonst.
 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
 Ich habe das Interesse für Sex völlig verloren.

7.5 Edinburgh Händigkeit Interview

VPn-Nr: /Name: _____

Bitte gib an, mit welcher Hand du die folgenden Aktivitäten lieber tust, indem du in die entsprechenden Spalte einen Haken setzt. Wenn die Vorliebe für eine Hand so stark ist, dass du niemals versuchen würdest, die andere Hand zu benutzen, es sei denn du seist dazu absolut gezwungen, so mache zwei Häkchen. Wenn du wirklich gar keine Vorliebe für die eine oder andere Hand hast, so setze jeweils ein Häkchen in beide spalten.

Einige der unten aufgelisteten Aktivitäten benötigen den Gebrauch von beiden Händen. In solchen Fällen steht in Klammern, für welchen Teil der Aktivität oder für welches Objekt du angeben sollst, welche Hand du lieber benutzt.

Bitte versuche, alle Fragen zu beantworten und lasse nur solche unbeantwortet, bei denen du noch nie mit der Aufgabe oder dem Objekt in beschäftigt gewesen bist.

	Links		Rechts	
1. Schreiben				
2. Malen				
3. Werfen				
4. Schere				
5. Zahnbürste				
6. Messer (ohne Gabel)				
7. Löffel				
8. Besen				
9. Streichholz anzünden (Streichholz)				
10. Kiste öffnen (Deckel)				
Summe der Häkchen				

Auswertung:

Häkchen pro Hand addieren. Die Summe, die größer ist, gibt die Händigkeit an.

Ergebnis:

Linkshändig

Rechtshändig

7.6 Hunger-Fragebogen

Probanden-Code: _____ Alter: _____ Datum _____

Bitte kreuze für jede der folgenden Aussagen an, wie zutreffend sie in diesem Moment für Dich ist!					
	Eindeutig zutreffend	eher zutreffend	Weder noch	Eher nicht zutreffend	Eindeutig nicht zutreffend
1. Ich fühle mich gerade hungrig.					
2. Mein Körper meldet Hunger					
2.a. Bitte zutreffendes ankreuzen: <input type="radio"/> Leeregefühl im Magen <input type="radio"/> Magenknurren <input type="radio"/> Schläppheit <input type="radio"/> Schwindel <input type="radio"/> Sonstiges: _____					
3. Ich würde jetzt gerne etwas essen.					
4. Wenn ich jetzt etwas essen könnte, würde ich es wahrscheinlich nicht tun.					
5. Es würde mir besser gehen, wenn ich jetzt etwas essen könnte.					
6. Ich habe gerade kein Verlangen nach Essen.					
7. Ich fühle mich gerade satt.					
8. Ich habe vor _____Stunden / _____Minuten zuletzt gegessen.					
9. Ich war nach dem letzten Essen satt.					
10. Ich habe seit dem letzten Essen viel körperliche Bewegung gehabt.					
11. Ich frühstücke normalerweise jeden Morgen.					
12. Sonstiges / Kommentare / Bemerkungen:					

7.7 Standardisierte Instruktionen

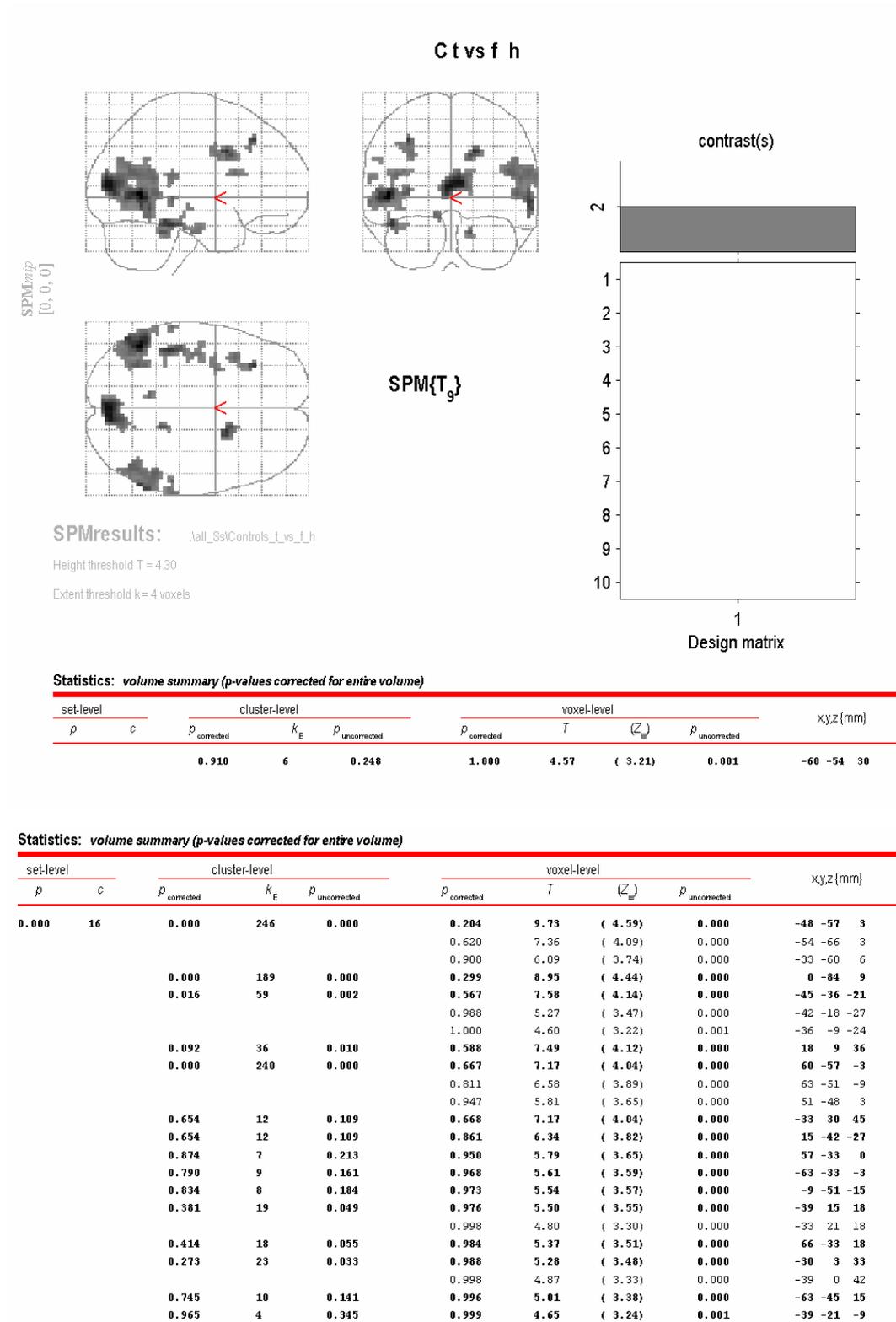
Du wirst gleich viele Bilder von Essen und von Gegenständen sehen. Deine Aufgabe ist es, bei jedem Bild zu beurteilen, ob du das Bild angenehm, neutral oder unangenehm findest. Wenn das Bild angenehm ist, drücke bitte die rechte Maustaste, wenn es neutral ist, drücke Mitte und wenn es unangenehm ist, drücke bitte die linke Maustaste. Es ist ganz wichtig, dass du möglichst schnell und ohne darüber nachzudenken drückst. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten.

Das Ganze üben wir jetzt einmal anhand einiger Beispiele. Denke dran, es kommt auf Schnelligkeit an. Es ist aber wichtig, dass du das Bild die gesamte Zeit über anschaust, auch wenn du schon gedrückt hast.

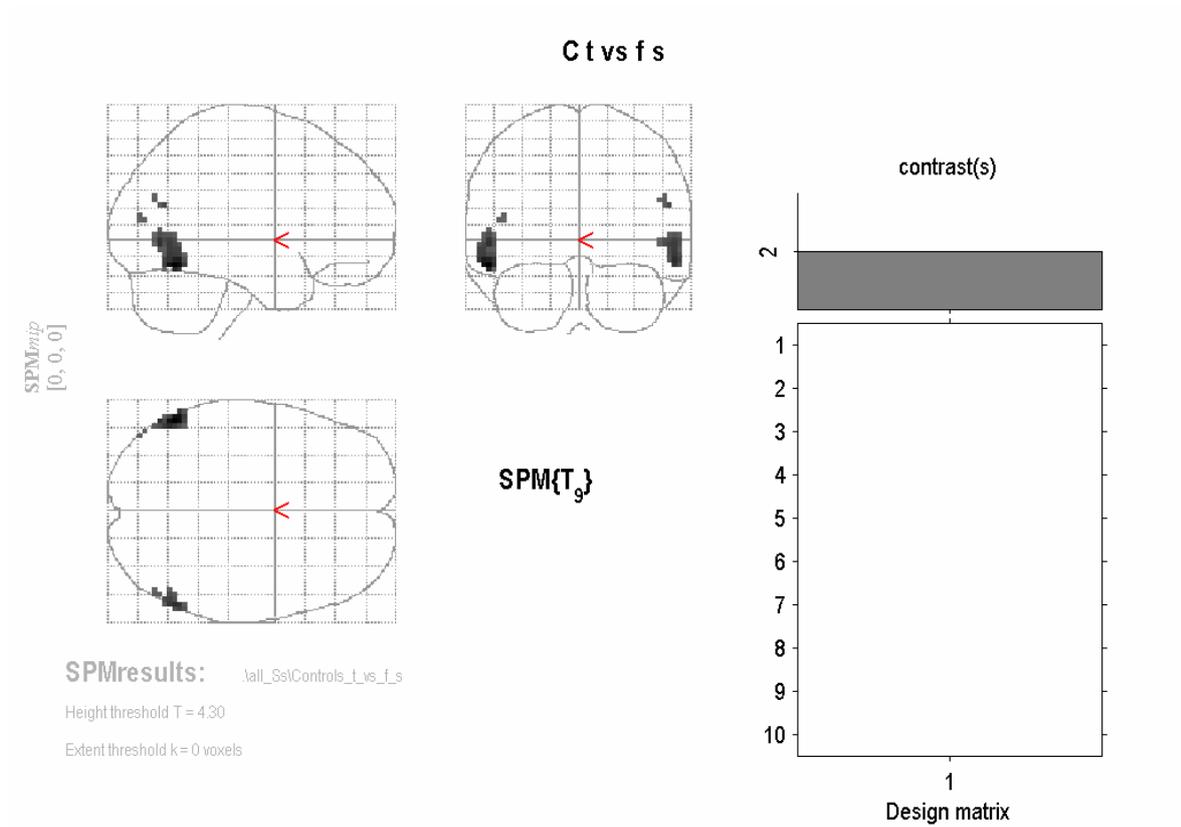
Hast du noch Fragen? Kannst du noch mal wiederholen, was du machen sollst?

7.8 Deaktivierungen

Kontrollgruppe hungrig:



Kontrollgruppe satt:

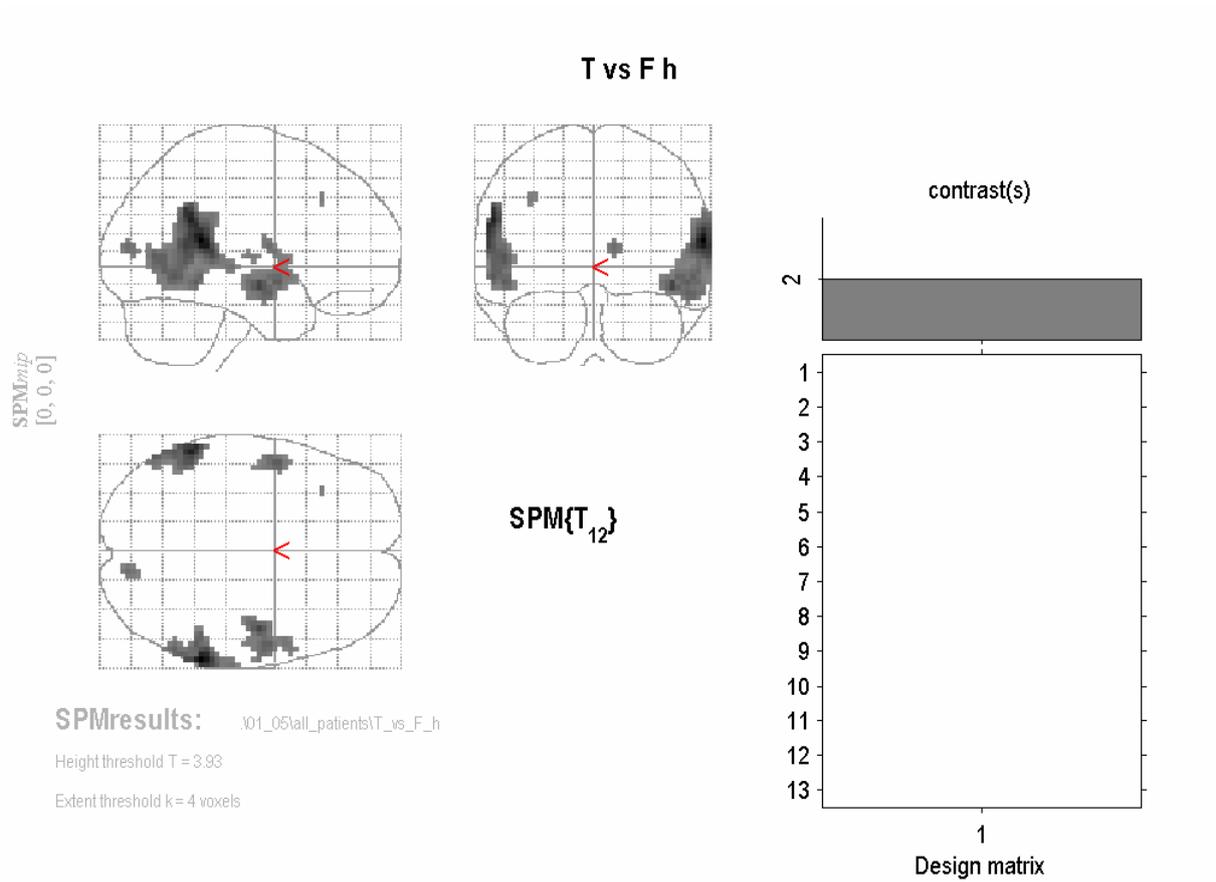


SPMresults: \all_SsControls_t_vs_f_s
 Height threshold T = 4.30
 Extent threshold k = 0 voxels

Statistics: volume summary (p-values corrected for entire volume)

set-level		cluster-level			voxel-level				x,y,z (mm)
p	c	p _{corrected}	k _E	p _{uncorrected}	p _{corrected}	T	(Z _{max})	p _{uncorrected}	
0.738	4	0.045	73	0.009	0.394	7.32	(4.08)	0.000	-54 -60 -15
					0.796	5.73	(3.63)	0.000	-54 -69 -3
		0.155	45	0.033	0.751	5.91	(3.69)	0.000	57 -60 -12
		0.899	5	0.456	0.935	5.04	(3.39)	0.000	54 -66 21
		0.944	3	0.572	0.990	4.40	(3.13)	0.001	-48 -78 12

AN hungrig:

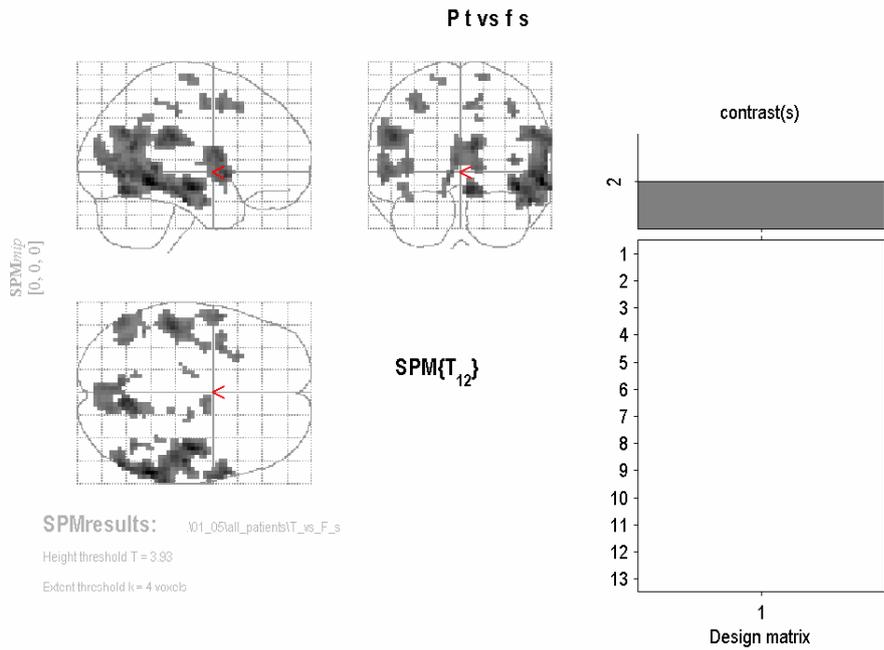


SPMresults: .\01_05\all_patients\T_vs_F_h
 Height threshold T = 3.93
 Extent threshold k = 4 voxels

Statistics: volume summary (p-values corrected for entire volume)

set-level		cluster-level			voxel-level				x,y,z (mm)			
p	c	p _{corrected}	k _E	p _{uncorrected}	p _{corrected}	T	(Z _{crit})	p _{uncorrected}				
0.001	7	0.001	301	0.000	0.019	8.61	(4.78)	0.000	63 -42 15			
					0.251	5.85	(3.95)	0.000	63 -51 9			
					0.392	5.35	(3.75)	0.000	54 -45 -9			
					0.001	275	0.001	0.063	7.29	(4.43)	0.000	-57 -48 27
					0.164	6.30	(4.11)	0.000	-60 -51 12			
					0.330	5.55	(3.83)	0.000	-51 -48 6			
					0.025	134	0.010	0.195	6.11	(4.04)	0.000	45 -9 -12
					0.469	5.13	(3.67)	0.000	54 -6 -15			
					0.749	4.44	(3.35)	0.000	54 6 -3			
					0.078	86	0.033	0.403	5.32	(3.74)	0.000	-51 0 -9
					0.611	4.78	(3.51)	0.000	-51 -3 12			
					0.508	19	0.287	0.610	4.78	(3.51)	0.000	12 -84 12
					0.772	5	0.599	0.809	4.28	(3.27)	0.001	-36 27 39
					0.665	10	0.443	0.812	4.28	(3.27)	0.001	54 -12 6

AN satt:



Statistics: volume summary (p-values corrected for entire volume)

set-level		cluster-level			voxel-level				xyz (mm)
p	c	p _{corrected}	k _E	p _{uncorrected}	p _{corrected}	T	(Z _{max})	p _{uncorrected}	
0.000	22	0.000	591	0.000	0.057	8.82	(4.83)	0.000	60 -48 -6
					0.090	8.28	(4.70)	0.000	42 -15 -12
					0.195	7.38	(4.45)	0.000	51 -21 -21
		0.007	79	0.001	0.249	7.10	(4.37)	0.000	9 -66 -12
					0.534	6.13	(4.05)	0.000	15 -57 -15
		0.000	151	0.000	0.290	6.92	(4.31)	0.000	-48 -30 27
					0.893	5.14	(3.67)	0.000	-48 -18 21
		0.000	202	0.000	0.311	6.83	(4.29)	0.000	9 -60 18
					0.731	5.62	(3.86)	0.000	-3 -75 9
					0.746	5.59	(3.85)	0.000	-6 -66 0
		0.003	94	0.000	0.319	6.80	(4.28)	0.000	60 9 -3
					0.515	6.18	(4.07)	0.000	63 3 15
					0.751	5.57	(3.84)	0.000	63 -3 9
		0.001	118	0.000	0.720	5.65	(3.88)	0.000	-54 -66 3
					0.907	5.08	(3.64)	0.000	-39 -66 6
					0.999	4.16	(3.21)	0.001	-51 -54 3
		0.356	21	0.052	0.806	5.42	(3.78)	0.000	39 -60 9
					0.999	4.06	(3.16)	0.001	42 -45 6
		0.016	65	0.002	0.806	5.42	(3.78)	0.000	-57 6 -6
					0.955	4.84	(3.54)	0.000	-57 -3 12
					0.995	4.38	(3.32)	0.000	-57 -9 6
		0.092	39	0.011	0.840	5.32	(3.74)	0.000	-33 6 48
					0.918	5.04	(3.62)	0.000	-27 18 48
					0.989	4.51	(3.39)	0.000	-30 9 57

Statistics: volume summary (p-values corrected for entire volume)

set-level		cluster-level			voxel-level				xyz (mm)
p	c	p _{corrected}	k _E	p _{uncorrected}	p _{corrected}	T	(Z _{max})	p _{uncorrected}	
		0.905	6	0.277	0.883	5.17	(3.68)	0.000	-45 -51 21
		0.384	20	0.057	0.904	5.09	(3.65)	0.000	9 -6 51
		0.711	11	0.146	0.918	5.04	(3.62)	0.000	39 -27 42
		0.330	22	0.047	0.953	4.86	(3.54)	0.000	-42 -18 -12
					0.994	4.40	(3.33)	0.000	-36 -12 -21
		0.550	15	0.094	0.970	4.73	(3.49)	0.000	-42 6 6
		0.670	12	0.130	0.972	4.72	(3.48)	0.000	18 -18 72
		0.753	10	0.164	0.981	4.62	(3.43)	0.000	-60 -54 33
		0.413	19	0.063	0.983	4.60	(3.43)	0.000	-33 -6 51
		0.905	6	0.277	0.991	4.48	(3.37)	0.000	-12 -57 -15
		0.670	12	0.130	0.995	4.36	(3.31)	0.000	-12 -15 69
					0.999	4.04	(3.15)	0.001	-21 -24 72
		0.959	4	0.375	0.997	4.30	(3.28)	0.001	15 -30 48
		0.959	4	0.375	0.997	4.29	(3.28)	0.001	33 -42 51
		0.834	8	0.211	0.997	4.27	(3.27)	0.001	12 -54 39

7.9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den vielen Menschen danken, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben. Zuallererst danke ich den Patientinnen und gesunden Mädchen und Frauen, die mit ihrer Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen, diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht haben. Dem Team im Zenit danke ich für technische und organisatorische Hilfe: Kerstin Möhring, Ilona Wiedenhöft, Claus Tempelmann und Michael Rotte auch für die Unterstützung in der fMRT-Auswertung. Die Kollegen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie, die mir mit fachlichem Rat und Tat zur Seite standen: Frau Prof. Dr. Dr. Baving, Herr Bethke-Jaenicke, Frau Dr. Ibsen-Firsching, Anne Roth, Ruth Fuhrmanns, Iris Mann, Sybille Piel, Tina Schmidt, Viktoria Kwiatkowski, Katharina Saß, Sascha Tyll und ganz besonders herzlich Dr. Kerstin Krauel. Ohne meine Freunde und Familie, die stets an mich geglaubt haben, wäre es mir nicht möglich gewesen, die Ausdauer für dieses Projekt aufzubringen: Franziska Schalk, Dorothe Heipertz, Annika Falkner, Jutta Willemsen und meine anderen Freunde und Freundinnen sowie Esther, Christel und Gerd Santel. Mein ganz liebevoller Dank für die tägliche Geduld und Ermunterung gilt Karsten Fehse.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Münte ganz herzlich für die unkomplizierte Hilfsbereitschaft und Unterstützung bedanken.

7.10 Liste der Abkürzungen

ACC	Anteriorer zingulärer Kortex
AN	Anorexia nervosa
BDI	Beck Depressionsinventar
BED	“Binge Eating Disorder”
BMI	“Body Mass Index”
BN	Bulimia nervosa
BOLD	“Blood oxygenation level dependency”
CFT-20	Grundintelligenztestskala 2
DA	Dopamin
DIPS	Diagnostisches Interview psychischer Störungen
EPI	“Echo Planar Image“
FEV	Fragebogen zum Essverhalten
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWHM	“Full width at half maximum”
IPL	Inferiorer Parietallappen
LH	Lateraler Hypothalamus
MRT	Magnetresonanztomographie
NA	Noradrenalin
OFC	Orbitofrontalkortex
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	Präfrontalkortex
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss
ROI	“Region of interest”
RT	Reaktionszeit
SD	Standardabweichung
SPECT	Einzelphotonenemissionstomographie
SPM	“Statistical and Parametric Mapping”
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
VMH	Ventromedialer Hypothalamus
5-HT	Serotonin

