

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Institut für Translationale Psychiatrie

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski-

**Der Einfluss des polygenetischen Risikos für Anorexia nervosa auf den BMI und funktionelle  
Korrelate der Belohnungsverarbeitung bei Gesunden**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Mandt, Vera

aus Dinslaken

2021



Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Frank Ulrich Müller

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Manuel Fecker

Tag der mündlichen Prüfung: 17.05.2021

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Translationale Psychiatrie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski  
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski  
Korreferent: Dr. med. Manuel Föcker

### **ZUSAMMENFASSUNG**

Der Einfluss des polygenetischen Risikos für Anorexia nervosa auf den BMI und funktionelle Korrelate der Belohnungsverarbeitung bei Gesunden  
Mandt, Vera

**Hintergrund:** Die Anorexia nervosa (AN) ist eine vornehmlich junge weibliche Erwachsene betreffende Essstörung, die mit einem hohen Leidensdruck der Betroffenen sowie der höchsten Mortalitätsrate unter allen psychischen Störungen verbunden ist. Auch wenn die Ätiologie der Erkrankung noch unklar ist, wurden genetische Veranlagungen, Umweltfaktoren und neurobiologische Anomalien bereits als ursächliche Faktoren für die Entstehung von AN identifiziert. Zunächst wurde das genetische Risiko für AN auf eine signifikante Korrelation mit dem Body-Mass-Index (BMI) als Hauptdiagnosekriterium der AN hin geprüft. Da sich die AN-typischen neurofunktionellen Veränderungen vor allem in belohnungsrelevanten Hirnarealen abspielen, wurde anschließend in der vorliegenden Studie der Zusammenhang zwischen Genpolymorphismen für AN und neuronalen Verarbeitungsmustern monetärer Gewinne und Verluste an einer Stichprobe gesunder Männer und Frauen mittleren Alters untersucht.

**Methode:** Die Stichprobe umfasst 337 gesunde Probanden. Das genetische Risiko für AN wurde anhand eines zuvor für jeden Probanden errechneten Polygenen Risikoscores (PRS) determiniert. Es wurden von allen Probanden fMRT-Daten erhoben und sowohl Region of Interest (ROI)- als auch whole-brain-Analysen durchgeführt. Das Studienvorhaben wurde von der Ethik-Kommission am 18.09.2009 genehmigt (Nummer des Ethikvotums: 2007-307-f-S).

**Ergebnisse:** Die Analysen ergaben eine signifikante negative Korrelation des PRS .001 mit dem BMI der weiblichen Probanden. Zudem besteht ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen dem PRS .001 und der Cingulum-Reaktion auf Belohnungen, der jedoch einer Bonferroni-Korrektur nicht standhält.

**Diskussion:** Die Ergebnisse zeigen einen Effekt genetischer Risikomerkmale für AN auf den BMI weiblicher gesunder Personen. Zwischen dem PRS .001 für AN und neurofunktionellen Verarbeitungsmustern konnte jedoch bis auf ein 65-Voxel großes Cluster im Cingulum kein Zusammenhang hergestellt werden. Es scheint sich bei der abnormalen cingulären Reaktion auf monetäre Gewinne zwar um ein krankheitstypisches neurobiologisches Merkmal zu handeln, jedoch ist dessen Bedeutung für die pathophysiologischen Mechanismen der AN noch unklar.

Tag der mündlichen Prüfung: 17.05.2021

## **Erklärung**

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Der Einfluss des polygenetischen Risikos für Anorexia nervosa auf den BMI und funktionelle Korrelate der Belohnungsverarbeitung bei Gesunden

in dem:

Institut für Translationale Psychiatrie der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

unter der Anleitung von:

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, den

Vera Mandt

## Inhaltsverzeichnis

1	Theoretischer Hintergrund.....	- 1 -
1.1	Definition der Anorexia nervosa .....	- 1 -
1.2	Epidemiologie.....	- 2 -
1.3	Morbidität und Komorbiditäten.....	- 3 -
1.4	Prognose.....	- 4 -
1.5	Ätiologie und Risikofaktoren .....	- 5 -
1.6	Genetik der Anorexia nervosa.....	- 8 -
1.7	Neurobiologie der Anorexia nervosa .....	- 9 -
1.7.1	Neurokognitive Veränderungen und veränderte Emotionsverarbeitung.....	- 10 -
1.7.2	Strukturelle hirmorphologische Veränderungen .....	- 12 -
1.7.3	neurofunktionelle Veränderungen und relevante Funktionskreise der AN.....	- 13 -
1.8	Belohnungsverarbeitung .....	- 15 -
1.8.1	Neuronale Korrelate der Belohnungsverarbeitung.....	- 16 -
1.8.2	Belohnungsverarbeitung bei Anorexia nervosa .....	- 16 -
1.8.3	Genetik der Belohnungsverarbeitung .....	- 17 -
1.9	Zusammenfassung und Hypothesen .....	- 19 -
2	Methode.....	- 22 -
2.1	Hintergrund der Studie.....	- 22 -
2.2	Stichprobendesign.....	- 22 -
2.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien .....	- 22 -
2.2.2	Rekrutierung.....	- 22 -
2.3	Studienablauf .....	- 23 -
2.3.1	Psychologische Untersuchung.....	- 23 -
2.3.2	Magnetresonanztomographie – Messung .....	- 23 -
2.4	Testmaterial.....	- 24 -
2.4.1	Das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV .....	- 24 -
2.4.2	Das Beck-Depressions-Inventar .....	- 24 -
2.4.3	Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B.....	- 25 -
2.5	MRT-Paradigma .....	- 25 -
2.6	Funktionelle Magnetresonanztomographie.....	- 26 -
2.6.1	Funktionelle Datenerhebung.....	- 27 -
2.6.2	Vorverarbeitung und 1 <sup>st</sup> -Level-Analysen .....	- 27 -
2.6.3	2 <sup>nd</sup> -Level Analysen .....	- 28 -
2.7	Genetische Analysen .....	- 28 -

2.8	Statistische Analysen.....	- 29 -
2.8.1	Stichprobenbeschreibung .....	- 29 -
2.8.2	Polygener Risikoscore .001 – Body-Mass-Index.....	- 29 -
2.8.3	Polygener Risikoscore .001 – funktionelle MRT-Daten.....	- 30 -
3	Ergebnisse .....	- 32 -
3.1	Beschreibung der finalen Stichprobe .....	- 32 -
3.2	Polygener Risikoscore .001 – Body-Mass-Index.....	- 32 -
3.3	Polygener Risikoscore .001 – Gehirnfunktion in der Gewinn-Bedingung .....	- 33 -
3.3.1	Striatum.....	- 33 -
3.3.2	OFC .....	- 33 -
3.3.3	Cingulum.....	- 33 -
3.3.4	Whole-brain.....	- 34 -
3.4	Polygener Risikoscore .001 – Gehirnfunktion in der Verlust-Bedingung .....	- 35 -
3.5	Zusammenhang zwischen BMI und der Gehirnaktivierung .....	- 35 -
4	Diskussion.....	- 36 -
4.1	Polygener Risikoscore .001 – Body-Mass-Index.....	- 36 -
4.2	Polygener Risikoscore .001 – Gehirnfunktion in der Gewinn-Bedingung .....	- 39 -
4.2.1	Striatum.....	- 39 -
4.2.2	OFC .....	- 44 -
4.2.3	Cingulum.....	- 49 -
4.2.4	Whole-brain.....	- 55 -
4.3	Polygener Risikoscore .001 – Gehirnfunktion in der Verlust-Bedingung .....	- 56 -
4.4	Zusammenhang zwischen BMI und der Gehirnaktivierung .....	- 59 -
4.5	Stärken und Einschränkungen.....	- 60 -
4.5.1	Stärken.....	- 60 -
4.5.2	Einschränkungen .....	- 63 -
5	Zusammenfassung und Ausblick .....	- 66 -
6	Anhang .....	- 68 -
6.1	Literaturverzeichnis.....	- 68 -
6.2	Anhang .....	I
6.3	Danksagung .....	- 80 -
6.4	Lebenslauf .....	- 81 -
6.5	Votum der Ethik-Kommission.....	- 83 -

## Abkürzungsverzeichnis

AAL	Anatomical Automatic Labeling
AC/PC	Anteriore Kommissur/posteriore Kommissur
ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
AN	Anorexia nervosa
ANBP	Anorexia nervosa Binge-Purging
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ANR	Anorexia nervosa restriktiv
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BMI	Body-Mass-Index
BOLD	Blood oxygen level dependent
DBS	Tiefe Hirnstimulation
DRD	Verzögerter Belohnungseinsatz
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EPI	Echo-Planar-Imaging
FA	Drehwinkel
FWHM	Halbwertsbreite
GLM	Allgemeines lineares Modell
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HC	Gesunde Kontrollprobanden
HRC	Haplotyp Reference Consortium
IBM	International Business Machines Corporation
IQ	Intelligenzquotient
IQS	Imputation quality score
ISC	Internationales Schizophrenie-Konsortium

LD	Kopplungsungleichgewicht
MDD	Depressive Störung
MDS	Multidimensionale Skalierung
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
MWT	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
NAE	Neurogenetik affektiver Erkrankungen
OFC	Orbitofrontaler Kortex
PCC	Posteriorer cingulärer Kortex
PFC	Präfrontaler Kortex
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
PRS	Polygener Risikoscore
ROI	Region of Interest
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismus
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
S/N	Signal-Rausch-Verhältnis
TE	Echozeit
TFCE	Threshold-free Cluster Enhancement
TR	Wiederholungszeit
TraP	Translationale Psychiatrie
WCC	Schwache zentrale Kohärenz

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Modifiziertes Modell zum Wirkmechanismus der zusammenhängenden Faktoren auf Entstehung, Aufrechterhaltung und Chronifizierung der AN.....	- 6 -
Abbildung 2: Modifiziertes Modell zur Darstellung des Ungleichgewichts zwischen der Hypoaktivität in mesolimbischen Regionen, erhöhter Aktivität präfrontaler Kortexareale und deren Einfluss auf die Insula bei Personen mit AN .....	- 14 -
Abbildung 3: Karten-Rate-Paradigma in der Gewinn- und Verlust-Bedingung.....	- 26 -
Abbildung 4: Assoziation des PRS .001 mit dem BMI.....	- 33 -
Abbildung 5: signifikante Cluster-Aktivierung im Cingulum.....	- 34 -
Abbildung 6: Assoziation des PRS .001 mit dem Ausmaß der Aktivität im signifikanten Cingulum-Cluster .....	- 34 -

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Soziodemographische und klinische Stichprobenbeschreibung .....	- 32 -
--	--------

# 1 Theoretischer Hintergrund

## 1.1 Definition der Anorexia nervosa

Die Anorexia nervosa (AN) ist eine komplexe Essstörung multifaktorieller Genese, welche durch gesundheitsgefährdendes Untergewicht gekennzeichnet ist (19). Der Erkrankung liegt eine primäre Störung der Essgewohnheiten und des Gewichtskontrollverhaltens zugrunde (3). Die AN wird durch das Streben nach Schlanksein, pathologische Angst vor Gewichtszunahme und verzerrte Körperwahrnehmung charakterisiert (3, 175, 193). Hinzu kommt eine scheinbare Gleichgültigkeit gegenüber der Ernsthaftigkeit und Bedrohlichkeit der Erkrankung (19). Betroffene versuchen häufig die Erkrankung zu vertuschen, streiten sie ab und verleugnen ihr Untergewicht (86, 155).

Die Amenorrhoe galt in der 4. Ausgabe des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) noch als Kriterium für die Diagnose der AN, wurde aber in der neuesten Version, dem DSM-5, gestrichen (2, 3). Mithilfe des Body-Mass-Index (BMI), welcher sich aus Gewicht und Körpergröße errechnen lässt, wird die AN in verschiedene Schweregrade eingeteilt: Extrem ( $< 15 \text{ kg/m}^2$ ), schwer ( $15 - 15,99 \text{ kg/m}^2$ ), moderat ( $16 - 16,99 \text{ kg/m}^2$ ) und mild ( $\geq 17 \text{ kg/m}^2$ ) (51, 193). Im DSM-5 wurde die atypische Anorexie als eine neue Diagnose der Kategorie „Andere näher bezeichnete Fütter- oder Essstörung“ eingeführt (120). Sie beschreibt die subsyndromale Ausprägungsform der AN, bei der zwar die AN-typischen Verhaltensweisen erfüllt werden, jedoch kein signifikant zu niedriges Gewicht vorliegt (51, 193).

Wörtlich übersetzt heißt Anorexia nervosa „neurotischer Appetitsverlust“ (120), jedoch verspüren AN-Patienten<sup>1</sup> sehr wohl Appetit und Hunger. Vielmehr entwickeln sie ein Vermeidungsverhalten und eine Resistenz gegenüber dem Drang zu Essen und unterdrücken diesen (86). Das restriktive Essverhalten führt zu schweren Gewichtsverlusten. Anstelle von exzessiven Diäten können aber auch andere, sogenannte ‚purging‘-Verhaltensweisen wie zum Beispiel selbst hervorgerufenes Erbrechen, Missbrauch von Abführmitteln oder exzessiver Sport einer negativen Kalorienbilanz und somit der Aufrechterhaltung des Untergewichtes dienen (193). Anhand der vorwiegenden Verhaltensweisen werden zwei Subtypen der AN voneinander unterschieden: der restriktive (ANR) und der binge/purging (ANBP)-Typus (3, 165). Beim ANR-Typus steht die stark eingeschränkte Nahrungszufuhr im Vordergrund, während der ANBP-Typus regelmäßig nach dem Verzehr großer Mahlzeiten kompensatorische purging-Maßnahmen zur Gewichtsregulation ergreift (165). Auch wenn beide Subtypen durch die gleichen Hauptsymptome (Aufrechterhaltung eines pathologisch niedrigen Körpergewichtes, Angst vor Gewichtszunahme und Körperwahrnehmungsstörung) gekennzeichnet

---

<sup>1</sup> Der Begriff Patient schließt hier und im Folgenden sowohl Männer als auch Frauen ein.

sind, gibt es dennoch klare persönlichkeits- und verhaltensbezogene Unterschiede zwischen dem ANBP- und dem ANR-Typus (35).

## 1.2 Epidemiologie

Grundsätzlich betrifft die AN alle Altersklassen, Rassen und Geschlechter unabhängig ihrer sexuellen Orientierung oder ethnischen Herkunft (193). Es sind jedoch vor allem jugendliche Mädchen und junge Frauen von AN betroffen (112). Die geschlechtsspezifische Verteilung liegt bei 1:18 zugunsten der Frauen (159). Diese deutliche Geschlechtsdisposition ist bei erwachsenen AN-Patienten stärker ausgeprägt als im Kindesalter (128, 193). Jedoch gibt es begründeten Verdacht für die Annahme, dass AN bei Jungen und Männern häufig übersehen und deshalb nicht diagnostiziert wird, weshalb der Anteil an erkrankten Männern in der Bevölkerung mittlerweile höher geschätzt wird, als bisher angenommen wurde (73). Neueste Forschungen und die im DSM-5 veränderten Diagnosekriterien führen vermutlich dazu, dass die Prävalenz von AN beim männlichen Geschlecht in epidemiologischen Studien zunehmen wird (140). Die Krankheit zeigt einen Häufigkeitsgipfel in der Adoleszenz, die höchste Inzidenz liegt bei weiblichen Jugendlichen zwischen 15 und 19 Jahren (74, 88). In dieser Altersspanne befinden sich außerdem 40% aller neu identifizierten Fälle (77).

Die AN ist eine insgesamt relativ seltene Erkrankung in der gesamten Bevölkerung (155), gehört aber zu den häufigsten chronischen Erkrankungen Jugendlicher (74). In westlichen Ländern wird die Prävalenz der AN auf etwa einen Prozent für Frauen und weniger als 0,5 Prozent für Männer geschätzt (79, 155, 193). AN-typische Symptome, diätisches Essverhalten und prämorbid Krankheitszustände werden in der gesunden Population häufig beobachtet, führen jedoch nicht immer zu einer klinisch manifesten und den Diagnosekriterien entsprechenden Essstörung (50, 63, 120). Durch die weitere Fassung der Kriterien für AN im DSM-5 wird es vermutlich zu einer mit abnehmenden Diagnosezahlen in unspezifischen Kategorien und verringerten Trennschärfe zur atypischen AN einhergehenden Zunahme der AN-Diagnosen kommen (51). In den letzten Jahrzehnten schienen die Prävalenz und Inzidenz von AN insgesamt relativ stabil zu sein (74, 149). Es wurde jedoch leichter Anstieg der präpubertären Fälle sowie ein sinkendes Durchschnittsalter der Erstmanifestation beobachtet (128, 172). Unter allen psychischen Störungen zeigt die AN die höchste Mortalität (120). 5 – 6% der AN-Patienten versterben frühzeitig an den Folgen der Erkrankung (74), einer von fünf durch Suizid (155). Durch die Unterernährung kann es zu lebensbedrohlichen medizinischen Komplikationen wie Herzproblemen oder schweren Infektionen kommen (84, 120). Psychopathologische Begleiterscheinungen der AN begründen die im Vergleich zur gesunden Population beträchtlich erhöhte Suizidalität (14, 172).

### 1.3 Morbidität und Komorbiditäten

AN birgt eine ausgeprägte Morbidität und geht mit einer Vielzahl an sowohl physischen als auch psychischen Folge- und Begleiterscheinungen einher (29, 193). Deren Ausmaß hängt von der Geschwindigkeit und Höhe des Gewichtsverlustes, dem Schweregrad und der Erkrankungsdauer der AN ab (74).

Vielfältige somatische Komplikationen sind bei der AN die Norm (19). Bedingt durch die Mangelernährung kommt es bei den Erkrankten zu erheblichen Funktionsstörungen, einem meist schweren Grad der Behinderung und erhöhter Letalität (74, 82, 162). Aus der Mangelernährung und dem anhaltenden Hungerzustand resultieren je nach Krankheitsstadium, -dauer und Erkrankungsalter medizinische Komplikationen unterschiedlicher Organsysteme sowie Wachstums- und Entwicklungsstörungen (74, 82, 84, 162). Elektrolytentgleisungen, kardiovaskuläre, hämatologische und neurologische Probleme, Nierenfunktionsstörungen, Osteoporose und zerebrale Atrophie sind hier nur als einige Beispiele zu nennen (84, 97, 193). Des Weiteren wird eine höhere Lebenszeit-Prävalenz von Autoimmunkrankheiten, allen voran dem Typ 1 Diabetes, unter AN-Patienten beobachtet (139). Bei länger bestehendem Untergewicht adaptieren endokrine Stoffwechselorgane ihren Haushalt im Sinne einer Anpassung an die mangelhafte Nährstoffversorgung an, indem sie den Energieverbrauch minimieren (193). Die hormonellen Umstellungen führen zu einer Chronifizierung der Problematik und bedingen die für die Entwicklung und den Verlauf der AN entscheidenden strukturellen und funktionellen neuronalen Umstrukturierungsprozesse (siehe Abschnitt 1.7). Nicht alle physischen und psychischen Auswirkungen der Gewichtsabnahme sind reversibel, sodass auch als genesen geltende Patienten unter den dauerhaften Folgen leiden (84).

Die Komorbiditätsrate der AN ist unter allen psychischen Störungen am höchsten (74). In einer US-amerikanischen Studie wiesen mehr als die Hälfte aller untersuchten AN-Probanden<sup>2</sup> mindestens eine weitere DSM-IV-Störung auf (79). Die drei häufigsten Komorbiditäten sind Depressionen, Angst- und Zwangsstörungen (128). AN-Patienten weisen zudem ein höheres Risiko für das Asperger-Syndrom und eine Autismus-Spektrum-Störung als die gesunde Bevölkerung auf und leiden oft auch unter Persönlichkeits- und substanzbezogenen Störungen (14, 74, 124). Außerdem geht die Essstörung häufig mit sozialem Rückzug und Isolation einher und verschlechtert die Lebensqualität der Betroffenen drastisch (74, 149). Die Erkrankung stellt nicht nur für den Betroffenen selbst, sondern auch für dessen Mitmenschen eine enorme emotionale Belastung dar (162). Aufgrund der hohen Morbidität, Mortalität und Komorbidität ist die AN eine nicht zu unterschätzende Erkrankung mit erheblichen Auswirkungen auf das Leben des Betroffenen, dessen familiäres und soziales Umfeld, auf die Gesellschaft und das Gesundheitssystem (19, 128).

---

<sup>2</sup> Der Begriff Proband schließt hier und im Folgenden sowohl Männer als auch Frauen ein.

## 1.4 Prognose

Die Prognose der AN ist von verschiedenen Faktoren, beispielsweise der Erkrankungsdauer und -schwere, dem Alter bei Erkrankungsbeginn sowie vom Zeitpunkt und von der Qualität der Behandlung, abhängig (14, 97, 193).

Zwischen 50 und 70% der AN-Patienten erholen sich in den frühen bis Mitt-Zwanziger-Jahren von der Erkrankung (86), wobei sich die Wahrscheinlichkeit einer frühen Genesung (innerhalb der ersten 10 Jahre nach Krankheitsbeginn) erhöht, je kürzer die Episode andauert (14). Außerdem ist von einem besseren Outcome (teilweise bis volle Genesung) auszugehen, wenn die Essstörung noch vor dem 17. Geburtstag, aber erst nach Beginn der Pubertät auftritt, als bei einem sehr frühen oder späterem Beginn (14, 74, 163). Ein Review über das Outcome von AN (160), welches 119 Studien und somit mehr als 5.500 AN-Patienten abdeckt, belegt eine fast 60%ige Gewichtsnormalisierung und knapp 47%ige Normalisierung des Essverhaltens. Kan und Treasure (82) berichten über ähnliche Daten einer US-amerikanischen Follow-up Studie, in der innerhalb der ersten 10 Jahre etwa ein Drittel der AN-Patienten genesen sind und sich die Zahl im Langzeitverlauf verdoppelte.

Jedoch sind Rückfalls-, Chronizitäts- und Todesrate der AN hoch (88). Etwa jeder vierte Patient entwickelt einen rückfälligen oder chronischen Verlauf, wobei perfektionistische und zwanghafte Verhaltensweisen, exzessive sportliche Betätigungen, ein schwaches soziales Netzwerk vor Beginn der Erkrankung, schwere psychologische und physische Symptomatik sowie später Erkrankungsbeginn zu den wahrscheinlichen Prädiktoren für ein mittleres bis schlechtes Outcome zählen (14, 74, 163, 193). Außerdem zeigen AN-Patienten im Langzeitverlauf häufig ein Fortbestehen AN-typischer Verhaltens- und Denkweisen, beispielsweise restriktives Essverhalten, Perfektionismus und mehr Besorgnis über ihre Figur und Körpergewicht sowie ein weiterhin deutlich niedrigeres Körpergewicht im Vergleich zu Gesunden (14). Das Fortbestehen dieser krankheitstypischen Merkmale über das akute Stadium der AN hinweg könnte entweder als ein Residuum der essstörungsbedingten Veränderungen gewertet werden, oder auf die Tatsache hindeuten, dass es sich um individuelle Dispositionen handelt, die den Erkrankungsbeginn mit begünstigt haben und deshalb auch über diese hinaus die Persönlichkeit des Betroffenen prägen. Damit einher geht die Tatsache, dass auch unabhängig von klinisch manifesten AN-Diagnosen erkrankungstypische Symptome wie Körper- und Gewichtsunzufriedenheit in der allgemeinen Bevölkerung eine hohe Prävalenz haben (63).

Das Behandlungsschema umfasst verschiedene medizinisch-pharmazeutische und psychotherapeutische Ansätze (27, 82). Aufgrund der Komplexität der mit AN einhergehenden medizinischen und psychologischen Probleme ist die Behandlung sehr kostspielig (27, 97). Außerdem gilt die Evidenzbasis zur Therapie der AN allgemein als schwach (19). Sie erweist sich als äußerst schwierig und häufig nur bedingt wirksam, zumal die Betroffenen selbst meist keine Einsicht in ihre

Erkrankung oder die Erfordernis einer Behandlung zeigen und professioneller Hilfe ambivalent gegenüberstehen (103, 155, 165). Trotzdem lässt sich aus internationalen Studien schließen, dass eine frühzeitige und qualifizierte Behandlung zur Verbesserung des Outcomes führt (97). Dies verdeutlicht die Relevanz einer frühen und effektiven therapeutischen Intervention durch ein interdisziplinäres, erfahrenes Team, vor allem aber deren Verbesserung und Weiterentwicklung (84).

## 1.5 Ätiologie und Risikofaktoren

Der AN liegt ein multifaktorielles Konzept der Ätiologie zugrunde, welches genetische, neurobiologische und psychosoziale Faktoren umfasst (75, 149, 193).

Da Frauen ungleich häufiger an AN erkranken als Männer, stellt das weibliche Geschlecht einen Risikofaktor dar (79, 160). Außerdem erhöhen zahlreiche genetische Faktoren das Risiko für AN (28). Es wurde bereits eine starke familiäre Komponente bei AN identifiziert. Ihre Vererbbarkeit wird auf rund 74% geschätzt (193), sodass Familienangehörige von Betroffenen ein deutlich erhöhtes Risiko für AN aufweisen (149). Auf die genetischen Aspekte der AN wird in Abschnitt 1.6 näher eingegangen.

Die Pathogenese der AN ist bisher keineswegs hinreichend geklärt und wurde in den letzten Jahren zunehmend zum Forschungsthema (162). Kan und Treasure (82) rücken in ihrem Modell zur Entstehung, Aufrechterhaltung und Chronifizierung der AN das Zusammenspiel aus prädisponierenden, beschleunigenden und aufrechterhaltenden Faktoren in den Vordergrund. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 1 veranschaulicht.

Prädisponierend seien sowohl genetisch bedingte Voraussetzungen wie BMI, Eigenschaften und Persönlichkeitsmerkmale als auch zahlreiche Entwicklungs- und Umweltfaktoren (82, 193). So können beispielsweise komplikationsträchtige oder frühzeitige Geburten, Ess-/Fütter- und Schlafschwierigkeiten und zahlreiche weitere Entwicklungsstörungen sowie psychische Erkrankungen während der Kindheit die Prävalenz von AN erhöhen (14, 74, 75, 82, 149, 193). Auch ein übervorsorgliches oder konfliktvermeidendes Elternhaus, allgemeine familiäre Probleme und prägende Lebensereignisse tragen zur Entstehung von AN bei (75, 82, 162, 172).

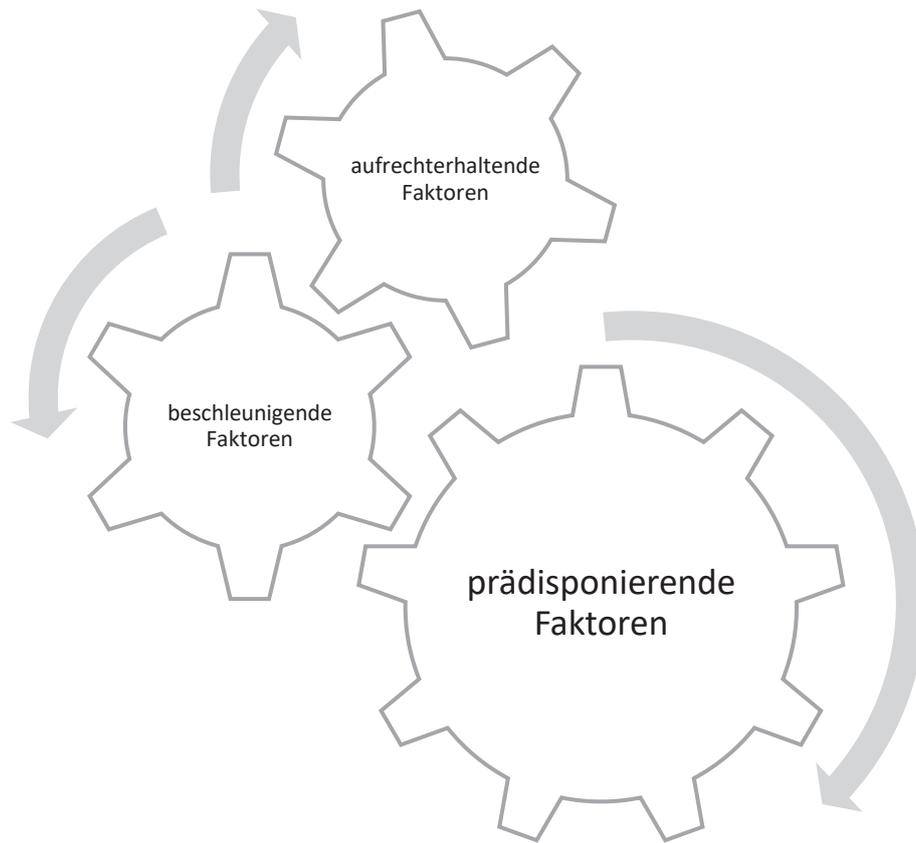


Abbildung 1: Modifiziertes Modell zum Wirkmechanismus der zusammenhängenden Faktoren auf Entstehung, Aufrechterhaltung und Chronifizierung der AN von Kan und Treasure (82). AN = Anorexia nervosa

Zu den risikobehafteten Persönlichkeitsmerkmalen für die Entwicklung von AN zählen Depressivität, Ängstlichkeit, Perfektionismus und Zwanghaftigkeit, die häufig bereits in der Kindheit ausgeprägt sind (74, 75, 82, 162, 172, 193). AN-typische Merkmale wie verstärktes Grübeln, ein hohes Maß an Selbstdisziplin und Selbstansprüchen, ein niedriges Selbstwertgefühl, kognitive Defizite und Inflexibilität werden ebenfalls meist schon vor Beginn der Erkrankung beobachtet und deshalb als Risikofaktoren diskutiert (24, 88, 162, 172). Dazu zählen auch Defizite in der Emotionsverarbeitung und -regulation, Alexithymie und eine gestörte Selbstwahrnehmung (88). All diese phänotypischen Erscheinungen stellen robuste Persönlichkeitsmerkmale dar, die den Krankheitsverlauf oft überdauern (24, 74, 103). Einige dieser Merkmale liegen auch anderen psychischen Komorbiditäten der AN wie Zwangs- und Autismus-Spektrum-Störungen zugrunde, welche wiederum die Vulnerabilität für die Entwicklung einer AN erhöhen (82, 103, 193).

Im Einklang mit anderen Autoren (24, 162, 169) werden auch die Unzufriedenheit mit dem Körper, darin begründetes diätisches Essverhalten und sowohl krankheits- als auch interessensbedingter

Gewichtsverlust in dem Modell von Kan und Treasure (82) als Faktoren genannt, die mit einer höheren Auftretenswahrscheinlichkeit der AN einhergehen.

Die Pubertät stellt durch die hormonell bedingten körperlichen Veränderungen, wachsende Anforderungen der Gesellschaft an das Individuum, die Internalisierung von kulturell vorgegebenen Schlankheitsidealen und die eigene Besorgnis über Gewicht und Figur eine besonders vulnerable Phase für die Entstehung von Essstörungen dar (75, 149, 162, 172). Durch diese Umstände lässt sich zum einen die hohe Erkrankungsrate in der Adoleszenz begründen. Zum anderen erklärt dies die höhere Prävalenz in westlichen Ländern, in denen Aussehen, Gewicht und Diäten eine wichtige Bedeutung beigemessen wird (155). Diese Faktoren scheinen zwar der begründeten Annahme zu unterliegen, den Krankheitsbeginn triggern zu können, wurden bisher jedoch nicht als Risikofaktoren für AN bestätigt (193).

Die Mechanismen der Belohnungsverarbeitung sind bei Personen mit AN nachgewiesenermaßen auf vielfältige Weise gestört und stehen im Verdacht, für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Erkrankung mit verantwortlich zu sein (131). Den defizitären Belohnungsverarbeitungsprozessen und neuronalen Merkmalen der AN scheinen genetische Faktoren zugrunde zu liegen (26, 131). Allerdings ist diese Vermutung noch umstritten, da es sich auch um pathophysiologische, neurologische Lernprozesse handeln könnte, die sich womöglich erst mit der Erkrankung entwickeln (18). Auf die Rolle der Belohnungsverarbeitung in AN und ihren genetischen Hintergrund wird aufgrund der Relevanz für diese Arbeit in den Abschnitten 1.8.2 und 1.8.3 genauer eingegangen.

Serotonin und Dopamin sind an der neuronalen Verschaltung zur Regulation des Essverhaltens und der Belohnungsverarbeitung beteiligt (26). Durch Veränderungen im Neurotransmittersystem kann es zur Ausprägung AN-typischer Verhaltensweisen kommen und ihr Fortbestehen begünstigt werden (88). Dopamin kann beispielsweise durch seine exekutive Kontrollfunktion im Sinne einer übermäßigen Hemmung für eine aberrante Belohnungsverarbeitung, verändertes Affektverhalten sowie die gestörte Entscheidungsfindung anorektischer Patienten verantwortlich gemacht werden (86, 88, 149). Serotonin und Dopamin sind zudem mit der Entstehung von Ängsten und dysphorischer Stimmung im Zusammenhang mit Nahrungszufuhr assoziiert (86, 88, 182).

Diäten, Gewichtsverlust, akute und chronische Stressoren und einschneidende Lebensereignisse können den Krankheitsprozess nicht nur triggern, sondern auch beschleunigen (82, 149, 162). Das für AN-Patienten typische Schadensvermeidungsverhalten als dysfunktionale Coping-Strategien im Umgang mit Stressoren wird ebenfalls als bestärkender Faktor für die Krankheitsentstehung und ihren Fortschritt diskutiert (149). Das Schadensvermeidungsverhalten enthält Komponenten von Angst, Gehemmtheit und Inflexibilität: Eigenschaften, die zum Gesamtbild der AN passen und zur Ausprägung der Kernsymptomatik beitragen (88). Die mit der AN einhergehenden neuroadaptiven und -progressiven Veränderungen, sekundäre psychologische und physiologische Auswirkungen sowie

interpersonelle und berufliche Umstände spielen ebenfalls eine wichtige Rolle für das Fortbestehen der AN (82).

Die aufrechterhaltenden Faktoren sind durch die prädisponierenden Faktoren vorbestimmt und wirken sich negativ auf den Krankheitsverlauf aus (82). Es schließt sich ein Teufelskreislauf, der die hohe Rate an rückfälligen und langwierigen bis chronischen Verläufen begründet (162).

## 1.6 Genetik der Anorexia nervosa

Bei der AN handelt es sich um eine familiär gehäuft auftretende Erkrankung (193). Die Angaben zur geschätzten erblichen Veranlagung variieren zwischen 0.48 und 0.74 (26, 29, 30, 75, 76, 96, 163, 193). Sie wird aber konstant so hoch geschätzt, dass von einem bedeutsamen genetischem Einfluss auf biologische und psychosoziale Risikofaktoren der AN ausgegangen werden kann (76).

Um den genetischen Hintergrund der AN besser zu verstehen, wurden bereits zahlreiche molekulargenetische Studien zur Untersuchung verschiedener Genloci durchgeführt. Darunter fallen zum einen die ‚candidate gene studies‘ mit einer A-priori-These, die auf physiologischen, biochemischen, pharmakologischen und genetischen Annahmen basiert (76). In solchen Studien wurden unter anderem Gene untersucht, die im Zusammenhang mit der Regulation des Essverhaltens und des Energieverbrauchs, der Gewichtskontrolle, Gehirnentwicklung und dem neuroendokrinen System stehen (1, 75, 149). Zum anderen wurden genomweite Assoziationsstudien (genom-wide association studies, GWAS) induziert, in denen ein Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen und AN ohne Vorannahmen untersucht werden (76). Sowohl Boraska et al. (19), als auch Wang et al. (178) konnten trotz relativ großer Stichproben (> 1000 Fälle) keiner der verdächtigen Genpolymorphismen auf Signifikanzniveau testen. Jedoch wurde hier aufgrund der starken Korrelation einzelner Genvarianten mit AN und der hohen Replizierbarkeit der gefundenen Ergebnisse von einem nicht auf Zufall basierendem Zusammenhang ausgegangen (19, 193). Bestätigt wurde dies in einer Studie von Duncan et al. (45), in der 2017 erstmals ein genomweit signifikanter Zusammenhang zwischen Genpolymorphismen und AN nachgewiesen werden konnte. Nakabayashi et al. (126) identifizierten bereits zehn Mikrosatelliten-Marker, Watson et al. (180) später acht signifikant mit AN assoziierte Genloci. Die aus den GWAS gewonnenen Daten werden für die Berechnung von polygenen Risikoscores (PRS) verwendet.

Aufgrund der Neuartigkeit der Untersuchungsmethodik gibt es bisher erst wenige Studien, die den PRS verwenden um die Pathomechanismen der AN zu untersuchen (36, 107, 177, 179, 180). Watson et al. (180) wiesen mithilfe von PRS einen Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen und dem klinischen Phänotyp der AN nach. Coleman et al. (36) und Warrier et al. (179) verwendeten PRS um mögliche Zusammenhänge zwischen Genpolymorphismen für AN und Störungen der Emotionsverarbeitung aufzudecken. Walton et al. (177) und Lehr et al. (107) untersuchten die

Zusammenhänge zwischen PRS für AN und strukturellen Hirnveränderungen. Die Nutzung von PRS erwies sich auch in Studien zu anderen psychischen Erkrankungen als gewinnbringend (4, 33, 102, 141). Es wurde eine gemeinsame genetische Basis von AN und Zwangsstörung (6), AN und depressiver Störung (major depression disorder, MDD, 149) sowie AN und Schizophrenie (189) nachgewiesen (45, 189). Zudem besteht eine signifikante genetische Assoziation zwischen AN und Alkohol- sowie Cannabis-Konsum-Störungen (124).

Da die Gewichtsregulation im Zentrum der Erkrankung steht, ist davon auszugehen, dass Gene für den BMI, die Gewichtsregulierung und das Essverhalten in die Entstehung der AN involviert sind (25, 76). Der BMI zeigt eine hohe Erbllichkeit, die zwischen 30 und 80% liegt (145, 149, 188). Außerdem trägt der BMI zu neurobiologischen Veränderungen bei, wirkt sich auf die Gehirnstruktur aus und beeinflusst kognitive Funktionen (39). Studien belegen eine signifikante negative Korrelation zwischen dem BMI und AN (6) sowie zwischen dem BMI und dem polygenen Risiko für AN (107). Müller et al. (123) konnten einen Zusammenhang zwischen Genvarianten für die Körpergewichtsregulierung und AN aufdecken.

Auch die meisten prämorbid bestehenden kindlichen Persönlichkeitsmerkmale (siehe Abschnitt 1.5), die für die AN typisch sind, scheinen genetisch determiniert zu sein (86). Die Merkmale erhöhen nicht nur die Vulnerabilität für AN, sondern bleiben oftmals noch über das akute Krankheitsstadium hinweg bestehen, was für die These deren genetischer Prädisposition spricht (24, 86, 103). Auch die AN-typischen Symptome, wie beispielsweise restriktives Essverhalten, Beschäftigung mit Essen, Sorgen über das Gewicht und Unzufriedenheit mit dem eigenen Körper zeigen eine hohe genetische Disposition (24, 149). Einige kognitive Dysfunktionen, wie sie in Abschnitt 1.7.1 beschrieben werden, stehen ebenfalls im Verdacht, einer genetischen Komponente zu unterliegen (24, 75). Bekräftigt wird dies durch die Tatsache, dass verschiedene geistige und soziale Funktionsverluste dauerhaft und unabhängig vom Krankheitsstadium beobachtet werden können (75, 182).

Da vor allem die Neurotransmitter Serotonin und Dopamin mit Essstörungen assoziiert sind, wurden bereits zahlreiche Studien induziert, um den genetischen Hintergrund des Neurotransmitterhaushalts und dessen Zusammenhang mit Essstörungen wie der AN zu untersuchen (26, 76). Nachgewiesenermaßen besteht ein Zusammenhang zwischen Genpolymorphismen von Serotonin-Rezeptor-Genen und AN sowie zwischen Dopamin-assoziierten Genen und AN (24, 76, 149).

## 1.7 Neurobiologie der Anorexia nervosa

Neurobiologische Faktoren spielen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von AN eine zentrale Rolle (63, 114, 119). Der Möglichkeit und Entschlossenheit, dauerhaft einen zu niedrigen BMI aufrecht zu erhalten, liegen pathophysiologische und -psychologische Reaktionen zur Einsparung von Energiereserven durch Verringerung des Energieverbrauchs zugrunde (75). Ein anhaltender

Hungerzustand löst Veränderungen des Neurotransmitter- und Neuropeptidhaushalts sowie des neuroendokrinen Systems aus, woraufhin es zu Störungen in neuronalen Netzwerken, im Hormonsystem und im Gastrointestinaltrakt kommt (75, 149). Die betroffenen Prozesse sind wiederum in die Regulation der Nahrungsaufnahme und des Energieverbrauchs involviert (26). Die neuronalen und neurochemischen Abnormalitäten sollen auch zur Aufrechterhaltung und Verschlimmerung der Kernsymptomatik beitragen, Rückfälle begünstigen und zu einem chronischen Verlauf der Störung führen können (75, 82, 165, 172, 193). Sie werden auch bei genesenen AN-Patienten als eine Art „biologische Narbe“ noch beobachtet und scheinen nur bedingt reversibel zu sein (75, 149), was sich auch auf die zuvor erläuterte genetische Komponente neurobiologischer Faktoren zurückführen ließe (siehe Abschnitt 1.6).

### 1.7.1 Neurokognitive Veränderungen und veränderte Emotionsverarbeitung

Bei AN-Patienten werden neurokognitive Veränderungen beobachtet, die zur Ausprägung rigider pathologischer Verhaltensweisen und Angewohnheiten führen. Diese festigen sich im fortschreitenden Krankheitsverlauf durch fortlaufende Lernprozesse (18, 75). AN-Patienten leiden unter diversen kognitiven, emotionalen und sozialen Funktionsverlusten, Wahrnehmungsstörungen sowie unter veränderter Informations- und vor allem Belohnungsverarbeitung (26, 61, 75, 168). Auf die Mechanismen der Belohnungsverarbeitung bei AN wird an anderer Stelle (Abschnitt 1.8.2) genauer eingegangen.

Funktionelle Bildgebungsstudien berichten über zahlreiche kognitive Funktionsverluste anorektischer Probanden (66). Tchanturia et al. (166) replizierten in ihren Studien Ergebnisse, die auf die kognitive Inflexibilität von AN-Patienten hinweisen (88). AN-Patienten zeigen Schwierigkeiten mit wechselnden Aufgabenanforderungen in sogenannten ‚set-shifting tasks‘ (88, 166). Auch in anderen neuropsychologischen Untersuchungen weisen AN-Patienten eine deutliche Beeinträchtigung der Fähigkeit auf, sich an verändernde Muster und Regeln anzupassen und präsentieren ein rigides und perseverierendes Reaktionsverhalten (75, 88). Das beharrende Antwortverhalten wurde auf eine Hypoaktivität in der ventralen anterioren Cingulum-Striatum-Thalamus-Schleife zurückgeführt, welche in motivationsassoziiertem Verhalten involviert ist (75). Die kognitiven Verarbeitungsmerkmale spiegeln sich in den klinisch relevanten Persönlichkeitsmerkmalen Perfektionismus und Zwanghaftigkeit wieder (165). Ein weiteres Phänomen, welches in neurokognitiven Untersuchungen bei AN-Patienten beobachtet werden kann, ist die schwache zentrale Kohärenz (weak central coherence, WCC, 193). Dabei handelt es sich um die eingeschränkte Fähigkeit, mehrere Reize zu einem großen Ganzen zu integrieren (im Englischen ‚big-picture thinking‘, 165). Die Neigung hin zur detailfokussierten Informationsverarbeitung besteht auf Kosten einer ganzheitlichen Auffassung. Die WCC steht außerdem im Verdacht, möglicherweise die Vulnerabilität für AN zu erhöhen. (103) AN-

Patienten haben zudem einen eingeschränkten Aufmerksamkeitsfokus (31) und schneiden in Untersuchungen des visuellen Lernvermögens schlechter ab als Gesunde (165).

Auch emotionale Funktionen sind bei Personen mit AN merklich gestört (192, 193). Zum Beispiel fällt es ihnen schwerer, Emotionen zu erkennen, zu verarbeiten und zu regulieren (31). Sie fokussieren sich eher auf negative Emotionen und Gesichter als auf positive (192). Zudem zeigen sie eine eingeschränkte Expressionsfähigkeit und schmale Bandbreite an emotionalen Reaktionen (31, 75). Diese Schwierigkeiten bleiben auch nach Genesung bestehen (88). Sie wirken sich negativ auf das soziale Anpassungsvermögen und zwischenmenschliche Beziehungen aus und beeinträchtigen das Sozialverhalten (165).

Die Symptomatik der AN ist mit einem gestörten Bewusstsein für das innere Gefühlsleben, der sogenannten Alexithymie, assoziiert (24, 88, 131). Der Sollwert für die Empfindlichkeit sensorisch-interozeptiver Wahrnehmungsprozesse ist verändert, sodass Hunger- und Sättigungszustände falsch erfasst werden (88). Es kommt zur Fehlinterpretation von Körpersignalen und sensorischen Reizen, weil sie in ihrem Verarbeitungsprozess in der Insula gestört werden (88, 175). Aufgrund dessen besteht auch die mangelnde Symptomerkenntnis sowie ein hoher Motivationsantrieb Belohnungsreize zu hemmen und Bedürfnisse zu unterdrücken (88). Nicht nur die interozeptive Selbstwahrnehmung, sondern auch die des eigenen Körperbildes und -gewichts sind gestört. Die Körperwahrnehmungsstörung ist eines der Hauptsymptome der AN (3). Sie besteht aus einer wahrnehmenden, affektiven und einer kognitiven Komponente, die jeweils in unterschiedlichen Gehirnregionen kodiert werden und bei AN-Patienten im Vergleich zu Gesunden verändert sind (67, 192).

Personen mit AN tendieren eher zu strategischen als zu hedonischen Ansätzen zur Bewertung von Belohnungsstimuli (176) und reagieren gehemmter auf Belohnungsreize als Gesunde (88). Zugleich zeigt sich eine erhöhte Sensibilität gegenüber Bestrafung (16, 80), was zu dem erkrankungstypischen Schadensvermeidungsverhalten passt (88). Da die gleiche Tendenz auch bei genesenen AN-Patienten besteht, wird davon ausgegangen, dass es sich eher um feste Charaktereigenschaften („traits“) als um einen vorübergehenden Zustand („state“) handelt (86, 176).

Zudem haben AN-Patienten Schwierigkeiten, einen Reiz adäquat zu bewerten und zwischen positivem und negativem Feedback zu unterscheiden, was auf unterschiedliche Aktivitätsniveaus des Striatums und kognitiver kortikaler Regionen im Vergleich zu Gesunden zurückzuführen ist (44, 75, 86). Diese Beobachtungen werden als neuronales Korrelat der veränderten Reaktion auf angenehme Stimuli wie zum Beispiel Essen interpretiert, die AN-Probanden im Vergleich zu Gesunden zeigen (75). AN-Patienten verleugnen nicht nur die Freude an Lebensmitteln, sondern finden weniger Gefallen an jeglichen Annehmlichkeiten des alltäglichen Lebens (88). Diese anhedonischen Charakterzüge äußern

sich in Form von der AN-typischen asketischen Lebensweisen, in der die Symptomatik der Krankheit begründet liegt (86, 182).

Außerdem fällt es AN-Patienten leichter, den Einsatz von Belohnungen zu verzögern (88). Die Fähigkeit zur Belohnungsverzögerung (delayed reward discounting, DRD) postulierten Steinglass et al. (158) als Ergebnis ihrer neuropsychologischen Untersuchungen, in der AN-Probanden bei der Wahl zwischen einem sofortigen, niedrigerem und einem späteren, aber dafür höherem Geldgewinn die verspätete Vergütung bevorzugen. DRD ist mit einem hohen Maß an Selbstkontrolle verbunden (41). Dadurch erklärt sich auch die dauerhaft bestehende, hohe Resistenz zu essen und das unermüdliche Streben nach Gewichtsverlust mit dem Zweck, das dauerhafte Ziel der Aufrechterhaltung eines niedrigen BMIs zu verfolgen (86). Paradoxerweise gibt es trotz der Fähigkeit zur ausgeprägten Enthaltensamkeit Beweise für eine Aufmerksamkeitsneigung hin zu lebensmittel- und körperrgewichtbezogenen Stimuli (75, 192). AN-Patienten sind häufig stark auf Essen und Lebensmittel fokussiert und entwickeln auffällige Essrituale (86). Insgesamt scheinen AN-Patienten unter einem gestörten Impulskontrollverhalten zu leiden (61).

All diese neurokognitiven und biobehavioralen Dysfunktionen sowie die veränderte Emotionsverarbeitung stehen im Einklang mit den AN-charakteristischen Symptomen, zu denen restriktives Verhalten, krankhaftes Streben nach Schlankheit, gestörtes Affektverhalten und Entscheidungsfindungsschwierigkeiten zählen (24, 86, 165). Die Verhaltensweisen werden nur bedingt freiwillig oder bewusst ausgeübt, da sie einerseits zum Teil durch die neuronalen Umstrukturierungsprozesse und Veränderungen des Neurotransmitterhaushalts ausgelöst werden (74). Andererseits stehen sie unter dem Verdacht, zu den genotypisch bedingten Merkmalen Betroffener zu zählen (5, 88). Sie gelten zumindest teilweise als irreversibel, da sie in zahlreichen Follow-up Studien auch bei bereits genesenen Probanden beobachtet wurden (75, 86). Außerdem beeinflussen sie das Outcome der Erkrankung negativ (165).

### 1.7.2 Strukturelle hirmorphologische Veränderungen

Im Krankheitsverlauf kommt es durch das Ungleichgewicht zwischen Energiezufuhr und -verbrauch zu neuronalen Rekonstruktionsvorgängen, die langfristig zum Verlust von Gehirnvolumen führen (168). Neuronale bildgebende Studien stellen eine Reduktion von weißer und grauer Gehirnmasse bei AN-Probanden fest, während die Liquormenge zunimmt (75, 168). Ein Volumenverlust der grauen Substanz wird in unterschiedlichsten Gehirnregionen beobachtet. Betroffen sind das Striatum, die Insula, der Hypothalamus, der untere Parietallappen sowie der cinguläre und somatosensorische Kortex und viele andere Hirnareale (48, 52, 67, 75, 168). Konsistente Ergebnisse zeigen sich zu den spezifischen Gehirnregionen, die mit somatosensorischen Prozessen und der Regulation von Appetit und Nahrungszufuhr in Verbindung stehen. In vielen Bereichen stimmen die strukturellen mit

funktionellen Daten überein und korrelieren mit dem klinischen Erscheinungsbild der AN. (168) Die Substanzverluste sind vermutlich reversibel und präsentieren sich mit zunehmendem Körpergewicht als rückläufig (48, 75, 93). Jedoch konnten auch persistierende und irreversible Volumenverluste von Personen mit vergangener AN gezeigt werden (168).

Die in den strukturellen Bildgebungsstudien gewonnenen Daten liefern Erkenntnisse über spezifische Regionen, die von neuronalen Umstrukturierungsvorgängen betroffen sind. Diese Ergebnisse können für funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT)-Studien genutzt werden, um diejenigen neuronalen Schaltkreise ausfindig zu machen, die für die Entstehung und Entwicklung der AN von Bedeutung sind. (168)

### 1.7.3 neurofunktionelle Veränderungen und relevante Funktionskreise der AN

Funktionelle Bildgebungsstudien sind ein wachsendes Feld in der Erforschung der AN. In fMRT-Untersuchungen wird die neuronale Aktivität im Gehirn durch den Effekt der veränderten Sauerstoffsättigung als blood oxygen level dependent (BOLD)-Signal untersucht. AN-Probanden zeigen dabei im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (healthy control, HC) konsistent veränderte Aktivitätsniveaus in verschiedenen Gehirnbereichen (66, 75, 192). Die Lokalisierung der spezifischen betroffenen Hirnregionen lassen auf Veränderungen in der geschmacklich-sensorischen Reizverarbeitung, eine abgedämpfte Belohnungsreaktion und einen aberranten Einfluss exekutiver Kontrollregionen schließen (88). Die neuronale Verarbeitung visueller lebensmittelbezogener Reize unterscheidet sich nachweislich bei AN-Probanden von Gesunden oder Übergewichtigen (66). In diesen komplexen Prozess sind verschiedene Gehirnbereiche involviert, wobei es sich um primäre und sekundäre sensorische Areale, limbische und paralimbische Strukturen sowie präfrontale Bereiche mit kognitiver Kontrollfunktion handelt (58, 66). Es zeigt sich zudem eine konsistente Dysregulation parietaler und insulärer Kortexareale sowie eine Amygdala-Hyperaktivität (24).

Für die Untersuchung der grundlegenden Pathomechanismen der AN wurde sich immer mehr auf das Belohnungssystem fokussiert (131). Die Belohnungsverarbeitung ist bei AN-Patienten nachgewiesenermaßen gestört (26, 61). Auf Basis dieser Erkenntnis und der Ergebnisse von einer Vielzahl an fMRT-Studien wurden Modelle zur Beschreibung der neurofunktionellen Veränderungen bei Personen mit AN erstellt. Deren zentraler Aspekt ist die unterschiedliche Aktivierung in sogenannten ‚bottom-up‘- und ‚top-down‘-Regionen (131). Brooks et al. (24) beschreiben die neurobiologischen Mechanismen in ihrem Modell zum gestörten Impulskontrollverhalten bei AN als eine Hyposensibilität und allgemeine Aktivitätsminderung in den bottom-up-Regionen, den limbischen und paralimbischen Bereichen. Dazu gehören Regionen des Mittelhirns die mit Prozessen der Belohnungsverarbeitung in Verbindung stehen wie das Striatum, Hypothalamus, Hippocampus und Amygdala (24, 57, 66, 75). Diese wurden in verschiedenen fMRT-Studien durch unterschiedliche

Stimuli (symptomspezifische, neutrale und emotionale Reize) angeregt (78, 176, 192). Da die Reaktionen der bottom-up-Regionen auf die teils klar belohnenden Reize wie Geldgewinne und die nur vermeintlich belohnende Stimuli wie Essen in den zahlreichen fMRT-Studien unterschiedlich und teils sogar erhöht ausfällt, steht Brooks et al. (24) Modell in der Kritik. In den top-down-Regionen, wobei es sich um präfrontale Bereiche wie den medialen und lateralen präfrontalen Kortex, den orbitofrontalen Kortex (orbitofrontal cortex, OFC) und um Teile des anterioren cingulären Kortex handelt, zeigt sich eine konsistent gesteigerte Aktivität (18, 24, 66, 75). Hier finden unterstützende kognitive Kontrollprozesse und die Modulation der Stimuli-Bewertung statt (18, 66). Die übermäßige exekutive Kontrolle scheinen die Unterdrückung motivationsgetriebener Verhaltensweisen zu ermöglichen und Defizite in limbischen Regionen zu kompensieren (18). Auch hier wurden Paradigmen mit Essstimuli oder monetären Reizen als Belohnungsstimuli eingesetzt (24, 46, 92). Außerdem zeigen sich konsistent veränderte Aktivierungen der Insula, welche mit der interozeptiven Wahrnehmung und emotional behafteter Beobachtung des eigenen Körpers assoziiert sind (24, 175). Der dem veränderten Impulskontrollvermögen zugrunde liegende Zusammenhang wird in Abbildung 2 anschaulich dargestellt.

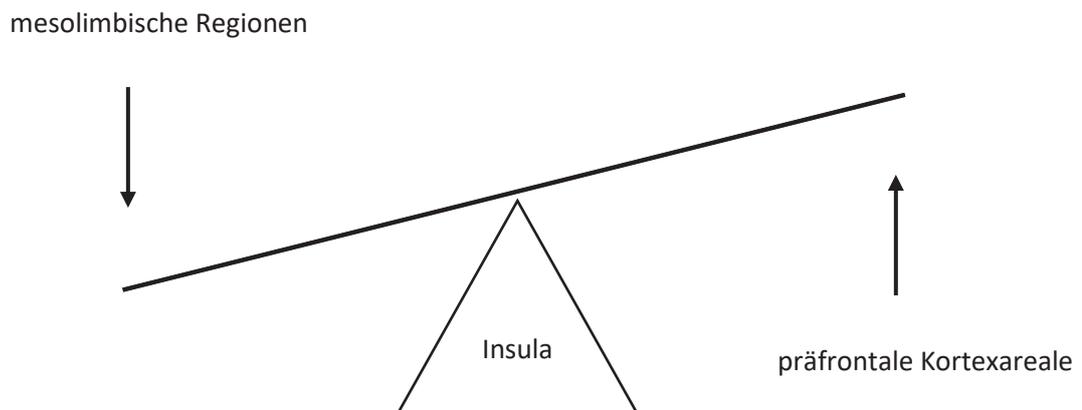


Abbildung 2: Modifiziertes Modell zur Darstellung des Ungleichgewichts zwischen der Hypoaktivität in mesolimbischen (bottom-up) Regionen, erhöhter Aktivität präfrontaler Kortexareale (top-down-Regionen) und deren Einfluss auf die Insula bei Personen mit AN von Brooks et al. (24). AN = Anorexia Nervosa

Es besteht die Annahme, dass einerseits die neuronale Übererregbarkeit präfrontaler Kontrollareale und auf der anderen Seite die verminderte Aktivierung limbischer Areale bei Personen mit AN die neuronale Grundlage für die in Abschnitt 1.7.1 beschriebenen neurokognitiven Veränderungen darstellen (18, 24).

Die Hypothese einer gestörten Impulskontrolle bei anorektischen Patienten wird von Brooks et al. (24) durch phänotypische und neurobiologische Erscheinungen anderer Essstörungen gestützt. Binge-Eater zeigen genau entgegengesetzte Symptome zu AN-Patienten, wie Kontrollverlust und ungehemmtes Essverhalten (124). Dem zugrunde liegt ein konträres neuronales Muster zur Verarbeitung von Belohnungsstimuli: verminderte Aktivität präfrontaler Kortexareale und Hyperaktivität des mesolimbischen Systems für Belohnung und Emotionsregulierung wie Insula, Striatum und OFC (24). Interessanterweise lassen sich die neurobiologischen Befunde exzellent durch Studienergebnisse ergänzen, die weitere Pathologien mit Impulskontrollstörungen untersuchten. So sind Übergewichtige und Suchtpatienten ebenfalls durch impulsivere Verhaltensweisen und eine verminderte Selbstkontrolle charakterisiert, was auf dieselben neuronalen Prozesse zurückzuführen ist, wie bei den Binge-Eatern (88, 133).

Ein solch verallgemeinertes Modell erklärt die Pathomechanismen der AN jedoch nur hinreichend. Die Ergebnisse der Studien sind sehr inkonsistent, was auf die Betrachtung unterschiedlicher Subareale der jeweiligen Gehirnregion, verschiedene Paradigmen und Studiendesigns, Art des Stimulus (symptomspezifische Essensreize oder neutrale Belohnungsreize wie Geldgewinne) und Unterschiede in den Stichproben zurückzuführen sein könnte (131).

## 1.8 Belohnungsverarbeitung

Die Belohnungsverarbeitung stellt ein überlebenswichtiges Konzept mit erheblicher evolutionstheoretischer Relevanz dar. Es dient der Vorhersage zukünftiger Ereignisse und Gegebenheiten basierend auf Erfahrungswerten, die in Verbindung mit einer Handlung oder einer Verhaltensweise stehen. Dabei hängen diese Erfahrungswerte von der subjektiven Einschätzung der darauffolgenden Konsequenz ab. Eine Handlung wird dann als belohnend empfunden, wenn sie zum subjektiven Wohlbefinden beiträgt, indem sie zum Beispiel Ängste reduziert oder einen positiven Status wie etwa Glück oder Befriedigung auslöst. (111, 152) Belohnung dient als positiver Verstärker in diesem neuropsychologischen Lernprozess und erhöht die Frequenz einer bestimmten Verhaltensweise (131). Hat eine Handlung eine negative Konsequenz, führt dies zu Vermeidungsverhalten. Letztendlich wird also durch die neuronale Verarbeitung von Belohnungsreizen das ausgewählte Verhalten moduliert. (111, 152)

Die Prozesse der Belohnungsverarbeitung sind bei vielen psychischen Störungen verändert (190). Deshalb spielt die Untersuchung des Belohnungssystems in der Forschung und Diagnostik vieler Krankheitsbilder, wie auch der AN, eine bedeutende Rolle.

### 1.8.1 Neuronale Korrelate der Belohnungsverarbeitung

Das neuronale Belohnungsverarbeitungssystem ist sehr komplex (111). In die Bearbeitung von Belohnungsreizen sind verschiedene Gehirnareale involviert (131, 190). Das Belohnungssystem umfasst sowohl kortikale als auch subkortikale Strukturen und muss im Kontext kognitiver Modulierungsprozesse betrachtet werden (18, 20, 69).

Zentraler Bestandteil der Belohnungsverarbeitung sind dopaminerge Neurone des Mittelhirns (152). Diese befinden sich in den primären limbischen Kernstrukturen, zu denen Striatum, Amygdala und Insula gehören (86, 111). Dort werden Informationen über die Stimuli aufgefasst, integriert und deren emotionale Bedeutung interpretiert (86, 152). Von diesen Regionen aus werden Signale an präfrontale Regionen weitergeleitet, in denen motivationsabhängiges und zielgerichtetes Verhalten gesteuert wird (152). Von den übergeordneten präfrontalen, parietalen und cingulären Kortexarealen, in denen wichtige kognitive Kontrollvorgänge stattfinden, werden die zentralen Regionen wie das Striatum wiederum in ihren Verarbeitungsprozessen beeinflusst (20, 69, 86, 152).

### 1.8.2 Belohnungsverarbeitung bei Anorexia nervosa

Das Belohnungsverhalten und kognitive Kontrollsysteme sind für die Nahrungsaufnahme und somit auch für die Ätiologie der AN von zentraler Bedeutung (18).

Die Prozesse der Nahrungsmittelaufnahme werden durch das Belohnungssystem reguliert. Metabolische Hungersignale und Informationen aus der neuronalen Verarbeitung von Geschmacksstimuli werden integriert und in neuronalen Schaltkreisen höherer Ordnung mit kognitiv-emotionalen, bewertenden Funktionen verarbeitet. Im Anschluss an diesen Verarbeitungsprozess folgt eine angemessene Reaktion, die physiologischer Weise für die Aufrechterhaltung eines homöostatischen Zustands und ein konstantes Körpergewicht sorgt. (58) Im Normalzustand besteht eine Balance zwischen impulsiven und restriktiven Verhaltensweisen (24). Bei Patienten mit AN ist dieses Gleichgewicht jedoch gestört, was auf Veränderungen des Belohnungssystem und kognitiver Kontrollprozesse zurückzuführen ist (88, 111). Das Gleichgewicht der Informationsverarbeitung ist von einem normalen, automatisch ablaufendem Prozess hin zu einem übermäßig strategischen Bewertungsansatz verschoben (86, 88). Da sich diese Veränderungen auf das Essverhalten und die Auswahl des Essens auswirken, stehen die dysfunktionale Belohnungsverarbeitung im Verdacht, für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der AN verantwortlich zu sein (10, 131). Jedoch ist die Ursache-Wirkungs-Beziehung noch unklar und die aberrante Belohnungsverarbeitung könnte auch erst Folge eines pathologischen Lernprozesses dysfunktionaler Verhaltensweisen sein (18). Beispielsweise motivieren zahlreiche belohnende Faktoren wie soziale Anerkennung, die bestärkende Kontrolle über den eigenen Körper oder die Minderung von Wertlosigkeits- und Angstgefühlen durch den Gewichtsverlust zu diätischem Verhalten (75, 131, 172). Der mit den Veränderungen im

Neurotransmitter-Haushalt einhergehenden Angst und dysphorischen Stimmung kann durch restriktives Essverhalten und reduzierte Kalorienzufuhr entgegengewirkt werden, was wiederum als belohnend empfunden wird (86). Außerdem löst selbstinduziertes Hungern im Sinne einer striatalen Hyperaktivität bei AN-Patienten eine Belohnungsreaktion des Gehirns aus (24, 90). Bergh und Södersten (13) postulierten, dass Essensrestriktion sogar potenziell süchtig machen könne. Zugleich lösen normalerweise belohnende Stimuli wie zuckerhaltige Nahrungsmittel bei AN-Probanden eine geringere neuronale Aktivierung des Belohnungssystems aus als bei den HC (175). Es schließt sich ein Teufelskreislauf, der die abnorme Belohnungsreaktion auf Essen erklärt und zur Chronifizierung der Symptomatik beiträgt (75, 88, 168). Die gehemmte Belohnungsreaktion beschränkt sich jedoch nicht nur auf Essen, sondern äußert sich auch durch eine enthaltsame Lebensweise anorektischer Patienten und die Leugnung anderer Bedürfnisse und Freuden im Leben (86, 131, 150, 182).

### 1.8.3 Genetik der Belohnungsverarbeitung

Es bestehen Hinweise auf eine hohe genetische Komponente neuronaler Faktoren, die mit der Belohnungsverarbeitung im Zusammenhang stehen (24). Jedoch könnte das gestörte Gleichgewicht zwischen Verlangen und Enthaltung ebenso als Folge anderer Phänomene zu deuten sein (86). Die Tatsache, dass AN-typische kognitive Verarbeitungsprozesse in der Belohnungsverarbeitung unabhängig vom Krankheitsstadium und auch bei genesenen AN-Patienten beobachtet werden, stärkt den Verdacht, die Belohnungsverarbeitung sei genotypisch bedingt und stelle einen prädisponierenden Faktor für die Entstehung von AN dar (75, 86, 176). In GWAS-Studien konnte außerdem bereits die genetische Korrelation zwischen DRD und verschiedenen psychischen Diagnosen nachgewiesen werden (70). Die Fähigkeit, Belohnungen aufschieben zu können, lässt auf ein vermindertes Impulsivitätsverhalten rückschließen, wie es bei AN-Patienten beobachtet wird (siehe Abschnitt 1.7.1). Dass die Impulsivität als Verhaltensmerkmal ihrerseits genetisch bedingt ist, wurde in einer Zwillingsstudie evidenzbasiert nachgewiesen (5).

Veränderungen im Belohnungssystem spielen auch bei vielen anderen psychischen Störungen eine Rolle, die ebenfalls eine signifikante genetische Komponenten aufweisen (37). Dazu zählen beispielsweise Sucht und Abhängigkeit (186), Depressionen (143) und Zwangsstörungen (49). Es bestehen sowohl gemeinsame genetische Hintergründe dieser Störungen untereinander als auch zwischen ihnen und AN (4, 124, 174, 189).

Der Zusammenhang zwischen genetischen Faktoren und Belohnungsverarbeitung liegt im Interessensschwerpunkt zahlreicher Studien. Opel et al. (134) untersuchten den Einfluss des familiären Risikos für MDD auf die Aktivität belohnungsrelevanter Gehirnareale und suggerieren einen Zusammenhang zwischen dem genetischen Risiko für MDD und Veränderungen des Belohnungssystems. Blum et al. (17) postulieren in ihrem Konzept des ‚Reward Deficiency Syndrome‘,

dass genetische Varianten für eine dysfunktionale Belohnungsverarbeitung verantwortlich sind und zu ähnlichen phänotypischen Erscheinungen wie Impulsivität, Zwanghaftigkeit und Suchtverhalten führen. Müller et al. (122) konnten keinen Zusammenhang zwischen genetischem Risiko in Form einer positiven Familienanamnese für Alkoholabhängigkeit und veränderter striataler Belohnungsverarbeitung aufdecken. So wird nicht nur bei der AN, sondern auch für andere Verhaltensstörungen diskutiert, ob eine aberrante Belohnungsverarbeitung entweder präorbider Risikofaktor oder Resultat der Störung selbst sei (95). Obwohl bereits evidenzbasiert gezeigt werden konnte, dass verschiedenste genetisch vermittelte neurobiologische Faktoren zur Entwicklung einer Essstörung beitragen können (29), ist die Ursache-Wirkungs-Beziehung und das Ausmaß genetischen Einflusses auf die Belohnungsverarbeitung bei AN noch nicht geklärt. Es bestehen interessante Assoziationen zwischen dem BMI, AN, verschiedenen Genvarianten und Veränderungen der Belohnungsverarbeitung, die einen Zusammenhang zwischen Genpolymorphismen für AN und neurofunktionellen Aberrationen der Belohnungsverarbeitung nahelegen. Der BMI korreliert signifikant negativ mit AN (193), AN und BMI werden jeweils genetisch beeinflusst (145) und es besteht eine signifikant negative Korrelation zwischen Genpolymorphismen für AN und dem BMI (107). Lancaster et al. (102) bestätigten durch ihre Studie einen gemeinsamen genetischen Hintergrund eines erhöhten BMIs und der belohnungsassoziierten Reaktion des Striatums. Aufgrund der genannten Zusammenhänge kann von einer ebenfalls genetisch beeinflussten Belohnungsverarbeitung mit gegensätzlichen Effekten bei AN ausgegangen werden.

## 1.9 Zusammenfassung und Hypothesen

Obwohl die AN eine relativ seltene Erkrankung ist, kommt ihr dennoch eine hohe Bedeutung zu, da sie ein junges Kollektiv betrifft und mit signifikant erhöhter Letalität einhergeht (97). Das weibliche Geschlecht stellt einen Risikofaktor für AN dar und Frauen sind deutlich häufiger von der Essstörung betroffen als Männer (193). Die Ätiologie und Pathophysiologie sind noch nicht geklärt, jedoch scheinen genetische Faktoren eine entscheidende Rolle zu spielen (28).

Das neuronale Belohnungssystem hat für den klinischen Phänotypus der AN und die Entstehung der AN-typischen Verhaltensweisen eine große Bedeutung. Von einer aberranten Belohnungsverarbeitung bei AN-Patienten wird in zahlreichen Reviews berichtet (88, 90, 100, 131, 161, 187). Anhand dieser Studie soll erstmals untersucht werden, ob bei gesunden Personen durch alleiniges genetisches Risiko für eine AN bereits Abweichungen von der normalen Belohnungsverarbeitung zu erwarten sind. Dafür verwenden wir den zuvor für jeden Probanden errechnete PRS .001 für AN und gleichen diesen mit den funktionellen Bildgebungsdaten ab. Der PRS als Maßstab zur Bewertung des genetischen Risikos für psychische Störungen hat sich bereits in zahlreichen Studien, unter anderem speziell zur Untersuchung der AN, bewährt (siehe Abschnitt 1.6). Er ermöglicht es unter anderem, Risikofaktoren und prämorbid Eigenschaften auch außerhalb einer Diagnosestellung und unter Umgehung aufwendiger Längsschnittstudien zu untersuchen, für welche Kinder oder Jugendliche mit hohem Risiko für eine Essstörung vor deren Manifestation identifiziert und rekrutiert werden müssten. Da der BMI als Hauptdiagnosekriterium und zur Bestimmung des Schweregrades der AN herangezogen wird und nachgewiesenermaßen unter genetischem Einfluss steht, untersuchen wir zunächst den Zusammenhang des PRS mit dem BMI unserer gesunden Stichprobe (51, 145).

Es gibt keinen literarischen Konsens zu konsistent veränderten Funktionen der Verarbeitung von Belohnungsreizen bei AN in bestimmten Hirnregionen. Vielmehr bestehen verschiedene theoretische Erklärungsansätze bezüglich einer dysfunktionalen Belohnungsverarbeitung bei AN, was die Einordnung der Ergebnisse in den literarischen Kontext erschwert. Begründet ist dies in einer Heterogenität der Stichproben (akut oder chronisch Erkrankte vs. Genesene, Jugendliche vs. Erwachsene), den verschiedenen untersuchten Subtypen (ANR- und ANBP-Typus) oder in unterschiedlicher Stimulus-Wahl (neutrale, emotionale, symptom-spezifische Stimuli) der zahlreichen Studien. Auch Störfaktoren wie der Sättigungszustand oder die Schwere der Symptomatik führen zu einer verminderten Vergleichbarkeit der Studien. Uns schien es daher sinnvoll, das Belohnungssystem bei AN-Patienten zunächst in seinen Grundzügen besser zu untersuchen. Dafür wählten wir eine Stichprobe gesunder männlicher und weiblicher Probanden mittleren Alters und untersuchten die neuronalen Belohnungsmechanismen anhand neutraler Stimuli. Das dieser Arbeit zugrunde liegende Studiendesign (siehe Abschnitte 2.3 – 2.5) ähnelt dabei dem von Opel et al. (133), die eine Studie zur

Untersuchung des Belohnungsverhaltens übergewichtiger Probanden durchführten. Diese fand ebenfalls am Institut der Translationalen Psychiatrie (TraP) des Universitätsklinikums Münster statt. Es kam dasselbe Karten-Rate-Paradigma mit einem neutralen Reiz in Form von monetären Gewinnen oder Verlusten zum Einsatz. Untersuchungsbedingungen und -voraussetzungen waren ebenfalls vergleichbar. In der Studie von Opel et al. (133) zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Übergewicht und der Aktivierung von Insula, Striatum, dem OFC und einem Cingulum-Cluster als Reaktion auf monetäre Gewinne. Diese Hirnareale sind Untersuchungsgegenstand in zahlreichen neurofunktionellen Bildgebungsstudien zu Essstörungen, da sie als neuronales Korrelat veränderter (Ess-)Verhaltensweisen gelten. Bei AN-Patienten zeigen sich ebenfalls konsistente funktionelle und strukturelle Aberrationen dieser Hirnareale, von denen einige bei Übergewichtigen oder impulsiven Essverhaltensstörungen (Bulimia Nervosa, Binge-Eating) und AN-Patienten auf gegensätzliche Weise verändert zu sein scheinen (24, 48, 62, 64). In ihrem Review zu neuropsychologischen und -funktionellen Studien bezüglich belohnungsabhängiger Entscheidungsfindung kommen Wu et al. (187) jedoch zu dem Schluss, dass auch Ähnlichkeiten einiger neurofunktioneller und -kognitiver Störungen bei akut kranken AN- oder Bulimia Nervosa-Patienten, Binge Eatern und Übergewichtigen bestehen. Daher soll unsere Untersuchung prüfen, ob ein zu erwartender gegensätzlicher Effekt bei unseren gesunden Probanden mit einem höheren genetischen Risiko für AN aufzudecken ist. Opel et al. (133) zeigen bereits durch ihre Studienergebnisse, dass sich die veränderte Belohnungsverarbeitung essgestörter Probanden durch Aktivierung der genannten Hirnareale auf neuronaler Ebene widerspiegelt und die beschriebenen Effekte durch das gewählte Studiendesign (inklusive der Neutralität eines monetären Reizes) nachweisbar sind. Wir wählten daher in Anlehnung an die Ergebnisse von Opel et al. (133) ähnliche Bereiche für unsere Region of Interest (ROI)-Analysen aus, die wir an die Erkenntnisse AN-spezifischer Studien anpassten. Die neurobiologischen Erkrankungsmuster der AN zeichnen sich vornehmlich durch eine konsistent veränderte Aktivierung des Striatums ab, in dem das Belohnungssystem zentriert ist (131). Für eine der ROI-Analysen wurde daher das Striatum als Ganzes ausgewählt. Es stellte sich außerdem heraus, dass der OFC als ebenfalls dopaminerg gesteuerter Teil des limbischen Systems an der aberranten Belohnungsverarbeitung und kognitiven Kontrollprozessen bei AN beteiligt ist (86, 111, 136). Als präfrontales Kortexareal gehört der OFC zu den übergeordneten Schaltkreisen, welche die zentral verschalteten Reaktionen auf saliente Reize beeinflussen (161). Um diesen Aspekt bei der Untersuchung der Belohnungsverarbeitung ebenfalls zu berücksichtigen, wurde der OFC als weitere ROI in die Analysen mit einbezogen. In einer dritten ROI-Analyse wurde der Fokus auf die Aktivierung des cingulären Kortex gelegt. Auch dieser wird nachweislich bei der Verarbeitung von Belohnungsreizen in AN konsistent aberrant aktiviert und spielt eine wichtige Rolle bei der Bewertung der emotionalen Signifikanz eines Stimulus sowie der Generierung einer adäquaten Reaktion auf diesen (111, 136).

Folgende Hypothesen lassen sich aus dem aktuellen Wissensstand ableiten:

1. Basierend auf einer stark geschlechtsspezifischen Verteilung der AN wird von einem ausschließlich bei Frauen bestehendem, negativen Zusammenhang zwischen dem PRS für AN und dem BMI ausgegangen.
2. Der PRS hat bei der Verarbeitung von Belohnungsreizen einen Einfluss auf funktionelle Veränderungen in Gehirnregionen, die für die Belohnungsverarbeitung relevant und mit AN assoziiert sind. Explorativ wurden Geschlechterunterschiede untersucht.
3. Der PRS hat bei der neuronalen Verlustverarbeitung einen Einfluss auf funktionelle Veränderungen in Gehirnregionen, die für die Belohnungsverarbeitung relevant und mit AN assoziiert sind. Explorativ wurden Geschlechterunterschiede untersucht.
4. Es wird ein Zusammenhang zwischen dem BMI und den Gehirnarealen, welche für die Belohnungsverarbeitung relevant und mit dem PRS assoziiert sind, vermutet.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, diese Hypothesen zu prüfen und einen möglichen Zusammenhang zwischen genetischen Faktoren und der neuralen Reizverarbeitung in belohnungsrelevanten Hirnarealen aufzudecken. Auf lange Sicht soll hierdurch ein Beitrag zum besseren Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen in der Krankheitsentstehung und -Entwicklung geleistet werden.

## 2 Methode

### 2.1 Hintergrund der Studie

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden im Rahmen des Forschungsprojektes Neurogenetik affektiver Erkrankungen (NAE) in der Abteilung für TraP der Klinik für Psychische Gesundheit des Universitätsklinikums Münster erhoben. Das Projekt wurde durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster bewilligt (Nummer des Ethikvotums: 2007 – 307 – f – S) und entspricht den gängigen ethischen Richtlinien der 1964 verabschiedeten Deklaration von Helsinki.

### 2.2 Stichprobendesign

Die Datenerhebung für die Stichprobenerstellung fand als Teil der größer angelegten Neuroimaging Studie am Institut für TraP des Uniklinikums Münster statt. Dazu wurden zunächst die soziodemographischen Daten der Interessenten wie Alter, Geschlecht, Familienstand und Bildungsjahre anhand eines einheitlichen Fragebogens (siehe Anhang) per Telefon erfasst.

#### 2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Alle potenziellen Probanden wurden auf die verschiedenen Ein- und Ausschlusskriterien gescreent. Ein Einschluss erfolgte unter anderem nur bei einem Alter von 18 bis 59 Jahren, körperlicher und psychischer Gesundheit, Rechtshändigkeit, europäischer Abstammung sowie guten Deutschkenntnissen. Ausgeschlossen wurden Interessenten mit aktuellen oder vorigen psychischen, neurologischen oder sonstigen schweren und chronischen, körperlichen Grunderkrankungen (beispielsweise instabiler Diabetes, Herzinfarkt oder Krebserkrankungen). Zudem musste für die Teilnahme an der Studie eine generelle MRT-Tauglichkeit gegeben sein, was beispielsweise zum Ausschluss von Probanden mit ferromagnetischen Implantaten oder Klaustrophobie führte. Eine Schwangerschaft und die Einnahme von zentral wirksamen Medikamenten wurden ebenfalls erfragt und galten als Ausschlussgründe. Diese und weitere Kriterien wurden in einem telefonischen Screening-Gespräch mithilfe standardisierter Fragebögen (siehe Anhang) überprüft.

#### 2.2.2 Rekrutierung

Durch Aushänge in Bereichen des öffentlichen Lebens in Münster und Umgebung sowie lokalen Zeitungsanzeigen (siehe Anhang) wurde auf die Studie aufmerksam gemacht. Hierdurch sollte eine möglichst diverse Stichprobe entstehen, die eine große Altersspanne umfasst und unterschiedliche Bildungsniveaus repräsentiert. Über die genannte Telefonnummer konnten die Interessenten Kontakt zu Mitarbeitern der NAE-Studie herstellen, die sie daraufhin, wie im vorigen Abschnitt 2.2.1 beschrieben wurde, telefonisch screenen.

## 2.3 Studienablauf

Bei Eignung für die Studienteilnahme erfolgte diese auf freiwilliger Basis und wurde mit einer Aufwandsentschädigung von 50€ entlohnt. Jeder Studienteilnehmer<sup>3</sup> gab zuvor seine schriftliche Einverständniserklärung für die Studienteilnahme (siehe Anhang), um der Erhebung der Daten und deren Verwendung für wissenschaftliche Zwecke in pseudonymisierter Form zuzustimmen.

### 2.3.1 Psychologische Untersuchung

Im nächsten Schritt wurden die Probanden zu einem etwa einstündigen Interview in die Psychiatrie des Universitätsklinikums Münsters eingeladen. Hier wurde ein psychiatrisch-diagnostisches Interview durchgeführt (siehe Abschnitt 2.4.1), anhand dessen das Vorliegen von aktuellen und vergangenen psychischen Störungen bei den Probanden ausgeschlossen werden konnte. Des Weiteren wurden durch Fremdratings Informationen über die aktuelle Befindlichkeit und Gefühlslage der Probanden gewonnen, eine neuropsychologische Testung durchgeführt und ein Fragebogen-Paket ausgehändigt. Die für diese Arbeit relevanten Testmaterialien werden in Abschnitt 4 beschrieben.

Den geschulten Untersuchern stand für diese Tests und Interviews stets ein Team aus erfahrenen Psychologen und Ärzten für die Nachbesprechungen der Ergebnisse zur Verfügung. Regelmäßige Supervisionen sorgten für eine gute Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Interviewern und durch fortlaufende Kontrollen konnte ein hoher Standard für die Qualität der Datenerhebung gewährleistet werden.

### 2.3.2 Magnetresonanztomographie – Messung

Für die MRT-Messung wurden die Probanden zunächst gründlich über den Ablauf sowie mögliche Risiken aufgeklärt. Die Überprüfung der MRT-Tauglichkeit des Probanden fand durch das Ausfüllen eines kurzen Fragebogens (siehe Anhang) statt. Die während der funktionellen Messungen zu lösenden Aufgaben wurden vor Beginn der Messung ausführlich besprochen. Diese sollten später durch Knopfdruck der Responseboxen in ihren Händen gelöst werden. Vor Beginn der Messung mussten sämtliche metallische Gegenstände entfernt werden. Die Probanden wurden außerdem in diesem Zug für die Blutentnahme aufgeklärt, welche im Anschluss an die MRT-Messung stattfand.

Die Probanden wurden für die gesamte Messung auf dem Rücken liegend auf einer Liege positioniert. Für eine Minimierung von Messungenauigkeiten wurden die Probanden gebeten, ihren Kopf während der Messung möglichst nicht zu bewegen. Zusätzlich dazu wurde der Kopf in einer Birdcage MRT-Spule sorgfältig ausgepolstert und somit die Kopfposition stabilisiert. Ohrstöpsel und Kopfhörer sorgten für einen angemessenen Gehörschutz, über letztere wurde außerdem die Kommunikation mit dem

---

<sup>3</sup> Der Begriff Teilnehmer schließt hier und im Folgenden sowohl Männer als auch Frauen ein.

Messteam ermöglicht. Die Messung bestand aus einem strukturellen Teil, auf welchen aufgrund fehlender Relevanz nicht weiter eingegangen wird und einem darauffolgenden funktionellen Teil. Insgesamt dauerte die Messung ungefähr 45 Minuten. Im Anschluss an diese erhielten die Probanden eine CD mit einem T1-gewichteten Schnittbild ihres Gehirns aus der strukturellen Messung.

## 2.4 Testmaterial

Im Folgenden wird das für diese Arbeit relevante Testmaterial beschrieben, welches im Rahmen der NAE-Studie verwendet wurde. Dabei handelt es sich zum einen um Interviews zur Fremdbeurteilung, wie das Strukturierte Klinische Interview (SKID, Abschnitt 2.4.1) und der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT, Abschnitt 2.4.3), welche im Rahmen des Diagnostiktermins durch den Interviewer im Gespräch durchgeführt wurden. Zum anderen kamen Selbstbeurteilungsfragebögen wie das Beck-Depressions-Inventar (BDI, Abschnitt 2.4.2) zum Einsatz.

### 2.4.1 Das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV

Das SKID für DSM-IV (185) stellt einen Leitfaden dar, anhand dessen Probanden fremdanamnestisch zu ihrer psychischen Verfassung befragt werden können. Dabei werden in zehn Sektionen Diagnosen nach DSM-IV zum Zeitpunkt des Interviews, sowie rückblickend zur gesamten Lebenszeit, erfasst. Neben der für diese Arbeit vor allem relevanten Diagnosen im Bereich der Essstörungssektion können durch das Interview auch weitere wichtige psychiatrische Erkrankungen der Achse I, wie zum Beispiel affektive oder psychotische Störungen, Angst-, Anpassungs- und Zwangsstörungen beurteilt werden.

### 2.4.2 Das Beck-Depressions-Inventar

Das BDI (12) dient als Selbstbeurteilungsinstrument, um das Vorhandensein depressiver Symptome und gegebenenfalls den Schweregrad zu beurteilen (184).

Dafür wurde in der NAE-Studie die deutsche Version des BDIs verwendet (72). In Form von 21 Items wird in Anlehnung an die Diagnosekriterien des DSM-IV für die MDD (147) der Ausprägungsgrad depressiver Symptome innerhalb der vergangenen sieben Tage erfasst. Die Probanden können anhand einer vierstufigen Antwortskala (0 – 3) subjektiv ihre Stimmung der letzten Woche einschätzen, wobei ein hoher Wert jeweils für einen negativen Affekt und somit eine stärkere Beeinträchtigung steht (101). Aus der Summe aller Items wird ein Score mit einem Wert zwischen 0 und 63 gebildet. Nach Beck, Steer & Braun (11) können die Ergebnisse wie folgt ausgewertet werden: Werte im Punktebereich 0 – 8 = keine Depression, 9 – 13 = minimale Depression, 14 – 19 = leichte Depression, 20 – 28 = mittlere Depression und 29 – 63 = schwere Depression. Mit einer in unserer Stichprobe adäquaten internen Konsistenz (Cronbachs Alpha = .706) und einer von Saß et al. (147) berichteten Retest-Reliabilität von  $r = .78$  verfügt das BDI über gute psychometrische Gütekriterien.

### 2.4.3 Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B

Anhand des MWT (108) wurde der Intelligenzquotient (IQ) der Probanden durch die Einschätzung der verbalen Intelligenz als Teil der kristallinen Intelligenz ermittelt. Hierdurch wurde sichergestellt, dass die Stichprobe ein ähnliches Intelligenzniveau aufweist und somit die Ergebnisse der erhobenen Daten miteinander verglichen werden können. Es bestehen zwei Parallelförmigkeiten des MWTs, Version A und B, von welchen letztere in dieser Studie verwendet wurde. Der Test konnte sich als ökonomisches Verfahren mit vielfach überprüften Gütekriterien, inklusive guter Retest- (.81 bei N=55, 1 – 2 Stunden Intervall) und Paralleltestreliabilität (.90) sowie hohen Korrelationen (.81) zu vergleichbaren IQ-Messverfahren wie dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest, bewähren (15). Der MWT-B besteht aus 37 Zeilen mit fünf Wörtern pro Zeile, wobei jeweils nur eins dieser Wörter tatsächlich im deutschen Wortschatz existiert. Die übrigen vier Wörter der Zeile sind dem richtigen Wort zwar ähnlich, jedoch sinnlos. Es gilt in jeder Zeile das richtige Wort kenntlich zu machen, wofür es bei der Auswertung einen Punkt gibt. Die Gesamtpunktzahl lässt schließlich anhand des Wortschatzes auf den IQ des Probanden schließen.

### 2.5 MRT-Paradigma

Es wurde ein modifiziertes Karten-Rate-Paradigma angewendet, in der die Versuchsperson positives oder negatives Feedback für jeden Versuch bekommt. Dieses wurde bereits vielfach eingesetzt, um die mit dem Belohnungssystem assoziierte Gehirnaktivität zu messen (44, 46, 133, 143). Allen Probanden wurde gesagt, dass die Höhe ihres finanziellen Gewinns allein von ihrer Rateleistung und nicht von der Reaktionszeit abhänge. Je mehr Karten richtig geraten würden, desto höher sei ihr finanzieller Gewinn. Im Unwissen der Probanden wurde der Gewinnbetrag allerdings bei allen zuvor auf 10€ festgelegt. Das Block-Design-Paradigma beinhaltet neun pseudorandomisierte Blöcke: drei für die Bedingung Gewinn (Block eins, vier und sieben), drei für Verlust (Block zwei, fünf und acht) und drei als Kontrollbedingung (Block drei, sechs und neun), wobei jeder dieser Blöcke aus fünf Versuchen besteht. Zunächst erscheint eine Karte mit einem Fragezeichen. Für jeden Versuch haben die Probanden drei Sekunden Zeit zu raten, ob der Wert der visuell präsentierten Karte niedriger oder höher als fünf ist. Nachdem die Wahl via Knopfdruck auf dem Responder getroffen wurde, erscheint für 0,5 Sekunden der Zahlenwert der Karte. Daraufhin folgt ein entsprechendes Feedback (roter Pfeil nach unten für negatives Feedback, grüner Pfeil nach oben für ein positives Feedback) für weitere 0,5 Sekunden. Die Versuchsperson soll im Fall von positivem Feedback ihren Gewinn via Knopfdruck auf dem Responder in ihrer rechten Hand bestätigen, um konsumatorische Prozesse und Aktivität im ventralen Striatum zu verstärken. Zwischen den Versuchen erscheint für eine Dauer von 3 Sekunden ein Fadenkreuz. Das resultierte in einer Gesamtlänge eines jeden Versuchs von 7 Sekunden. Der zeitliche Verlauf des Paradigmas ist in Abbildung 3 für die Gewinn- und die Verlust-Bedingung jeweils exemplarisch dargestellt.

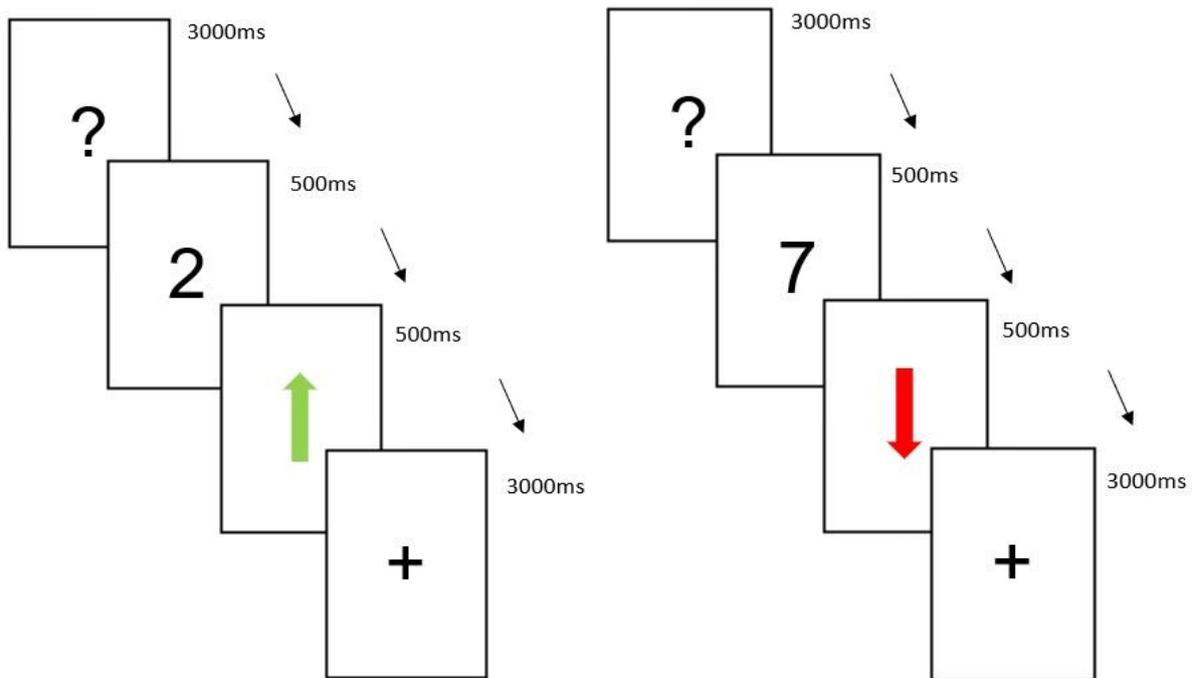


Abbildung 3: Karten-Rate-Paradigma in der Gewinn- (links) und Verlust-Bedingung (rechts)

Innerhalb der drei Gewinn-Blöcke wird vorwiegend positives Feedback gegeben (vier Versuche, davon 80% richtig), während es sich in den drei Verlust-Blöcken überwiegend um negatives Feedback handelt (vier Versuche, davon 80% falsch). Für jedes positive Feedback wird der Versuchsperson ein fiktiver Betrag von 1€ versprochen, für jedes negative Feedback wurden der fiktiven Gewinnsumme 50 Cent abgezogen. Für die Kontrollblöcke sollen die Probanden willkürlich einen beliebigen Knopf drücken, wenn ein ‚X‘ zu sehen war. Dieses wurde für 3 Sekunden gezeigt, gefolgt von einem Sternchen (0,5 Sekunden) und einem gelben Kreis (0,5 Sekunden). Zuletzt erschien in der Abfolge wieder ein Fadenkreuz. Die Blöcke werden abwechselnd jeweils drei Mal präsentiert. Allen Blöcken ging eine Instruktion mit einer Länge von drei Sekunden voraus, resultierend in einer Länge von 38 Sekunden für jeden Block. Letztendlich ergab sich eine Gesamtlänge des Paradigmas von 342 Sekunden.

## 2.6 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Für alle Probanden wurden hochaufgelöste funktionelle T2\*-gewichtete MRT-Daten erhoben. Die Messungen fanden alle in demselben 3-Tesla-Gerät statt, wodurch eine hohe Qualität der Bilder sowie eine gute Vergleichbarkeit gewährleistet ist. Das für diese Arbeit relevante Paradigma wurde den Probanden während der funktionellen Messungen über einen Projektor an das rückseitige Ende des Scanners und per Spiegel ins Gesichtsfeld projiziert. Für dessen Bearbeitung wurde nur der Responder

in der rechten Hand gebraucht, wobei die beiden sich darauf befindlichen Knöpfe mit dem Zeige- oder Mittelfinger zu betätigen waren.

### 2.6.1 Funktionelle Datenerhebung

In der Studie wurde ein 3-Tesla-Gerät (Gyrosan Intera 3T, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) mit einer single-shot echoplanaren Sequenz verwendet. Die Parameter wurden so ausgewählt, dass zentrale Verzerrungen in den Regionen von Interesse minimiert werden konnten, während gleichzeitig ein angemessenes Signal-Rausch-Verhältnis (signal-to-noise ratio, S/N) und eine adäquate T2\*-Sensitivität resultierten. Das Vorgehen, welches im weiteren Verlauf näher erläutert wird, wurde bereits in früheren Publikationen beschrieben (40, 133, 134, 143).

Es wurden Volumina bestehend aus 34 Schichten (64 x 64 Matrix, Auflösung 3.6mm x 3.6mm x 3.6mm) mit einer Wiederholungszeit (repetition time, TR) von 2.1s, einer Echozeit (echo time, TE) von 30ms und einem Drehwinkel (flip angle, FA) von 90° gemessen. Die Schichten wurden entlang der anterioren und posterioren Kommissur (AC/PC line) um 25° geneigt, um Ausfall-Artefakte in mediotemporalen und orbitofrontalen Regionen zu minimieren. Als Anregungs- und Empfangsspule wurde eine Birdcage-Kopfspule eingesetzt. Die in dieser Arbeit verwendeten Daten enthalten nur Bilder von Probanden mit einer Kopfbewegung von weniger als 3mm/3°.

### 2.6.2 Vorverarbeitung und 1<sup>st</sup>-Level-Analysen

Die Analyse der funktionellen MRT-Daten erfolgte mit Statistical Parametric Mapping Software (SPM8, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Mithilfe dieser wurden die Bilder aller Probanden inklusive Neuausrichtung, Entzerrung und Bewegungskorrekturen anhand der Vorlage des International Consortium for Brain Mapping (ICBM) vorverarbeitet.

Dafür wurde, wie in früheren Protokollen (135, 143) bereits beschrieben, die „unwarp“-Funktion der gleichnamigen Toolbox (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/toolbox/unwarp/>) verwendet. Anschließend wurden die Daten im Montreal Neurological Institute (MNI)-Atlas mit einer Auflösung von 2mm x 2mm x 2mm auf ein Echo-Planar-Imaging (EPI)-Standardtemplate räumlich normalisiert und mit einer Gauß'schen Halbwertsbreite (full width at half maximum, FWHM) von 6 mm geglättet. Um neuronale Aktivitäten während der verschiedenen Blöcke (Gewinn, Verlust, Kontrolle) des Paradigmas zu isolieren, wurden Beginn und Dauer der entsprechenden experimentellen Bedingungen mithilfe einer kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion festgelegt. Dies wurde im Kontext des allgemeinen linearen Modells (general linear model, GLM) durchgeführt, welches Korrekturen für Serienkorrelationen beinhaltet. Ein high-pass-Filter für 128 Sekunden wurde verwendet, um niedrigfrequente Geräusche zu unterdrücken. Durch die für jeden Probanden individuell durchgeführten 1<sup>st</sup>-

Level-Analysen wurden probandenweise jeweils zwei Kontrastbilder für die Bedingungen Gewinn > Kontrolle und Verlust > Kontrolle generiert. Die berechneten Daten wurden für alle darauffolgenden 2<sup>nd</sup>-Level-Analysen verwendet.

### 2.6.3 2<sup>nd</sup>-Level Analysen

Um die Hypothese möglicher Assoziationen zwischen dem PRS und der Aktivierung belohnungsrelevanter Gehirnareale zu stützen, wurden Kovarianzanalysen (analysis of covariance, ANCOVA) durchgeführt. Diese werden in Abschnitt 2.8.3 näher erläutert.

## 2.7 Genetische Analysen

Die genetischen Analysen wurden nach Protokollen bereits veröffentlichter Publikationen der Arbeitsgruppe durchgeführt (40, 107). Die Probanden der Kohorte wurden mithilfe des Infinium PsychArray-24 genotypisiert, welches 265.000 bewährte Einzelnukleotid-Polymorphismen (single nucleotide polymorphism, SNP) enthält. Diese wurden auf dem Infinium Human Core-24 BeadChip gefunden, weitere 245.000 auf dem Infinium Exome-24 BeadChip. Zusätzliche 50.000 Marker sind mit gängigen psychiatrischen Störungen assoziiert. Sie stellen genetische Variationen dar, die beispielsweise mit Anorexia nervosa, Schizophrenie, dem Tourette-Syndrom, bipolaren oder schweren depressiven Störungen, Autismus-Spektrum-, Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts- und Zwangsstörungen assoziiert sind.

Die Genotypisierung fand in einer einzelnen Charge statt und unterlag Qualitätskontrollen durch die PLINK-Software (34, 137, <https://www.cog-genomics.org/plink/>). In der vorliegenden Studie wurden weder genetisch verwandte Personen noch welche mit niedriger Genotypenrate < 95% oder Geschlechtsinkonsistenz berücksichtigt. Es wurden zudem die SNPs mit schlechter Genotypenrate (< 95%), Mehrdeutigkeit (A/T und C/G), geringer Allelfrequenz (< .01) und jene, die vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht ( $p < 10^{-6}$ ) abweichen, ausgeschlossen.

Für die Imputation der Genotypdaten wurde das Referenzpanel (v3.20101123) des Haplotyp Reference Consortiums (HRC, 115, <http://www.haplotype-reference-consortium.org/home>), verwendet. Dem zufolge wurden nur die autosomalen SNPs für die Erstellung der am ehesten anzunehmenden Genotypen und deren polygenetischen Analysen verwendet, welche die Kriterien der Qualitätskontrolle (Allelhäufigkeit >10%, imputation quality score (IQS) >0.9) erfüllten. Die Region mit dem Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex, MHC) wurde aufgrund des Kopplungsungleichgewichts (linkage disequilibrium, LD) von der Berechnung der PRS ausgenommen. Die qualitätskontrollierten SNPs wurden mithilfe der PLINK-Software (34, 137, plink-clump-p1 1 -clump-p2 1 -clump-r2 0.1 -clump-kb 250) in einem 250-kb-Fenster zu Sets zusammengefasst, die sich in einem LD von  $r^2 = 0.1$  befinden. Diese Sets basieren auf GWAS assoziierten p-Werten.

Für jeden Probanden wurden zunächst insgesamt 16 PRS für AN mit p-Schwellenwerten zwischen .001 und 1.0 erstellt. Dem Berechnungsansatz des Internationalen Schizophrenie-Konsortiums (International Schizophrenia Consortium, ISC, 138) folgend ergaben sich die Risikoscores aus der Summe der unabhängigen SNPs (Genotyp-Dosierung von null bis zwei), welche mit der Effektgröße des Referenz-Allels gewichtet wurden. Das Referenz-Allel stammt aus der AN GWAS (19).

Die daraus resultierenden PRS enthielten Informationen aus insgesamt 68099 SNPs. Um in der Stichprobe die genetische Heterogenität auszugleichen, wurden vier Komponenten der multidimensionalen Skalierung (multi-dimensional scaling, MDS) verwendet, welche sich aus den genetischen Populationsschicht-Analysen in PLINK ergaben. Für die hier vorliegende Arbeit wurde der PRS für AN mit einem Grenzwert von p .001 ausgewählt. Zum einen war die Korrelation zwischen diesem PRS und dem BMI in der vorliegenden Stichprobe unter allen zur Verfügung stehenden PRS am höchsten. Zum anderen wurde der PRS .001 bereits durch Lehr et al. (107) in einer vorangehenden Studie anhand einer unserer sehr ähnlichen Stichprobe mit teilweise überlappenden Probanden zur Untersuchung der AN und strukturellen Gehirnveränderungen etabliert. In dieser Studie zeigte sich anhand der Regressionsanalysen, dass der PRS mit dem p-Wert .001 die Varianz des BMIs am besten erklären konnte. Die Untersuchungen dieser Arbeit spiegeln diesen Zusammenhang in gleicher Weise wider (siehe Abschnitt 3.2).

## 2.8 Statistische Analysen

Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 25 des Herstellers International Business Machines Corporation (IBM) durchgeführt. Es fand eine mehrschrittige Analyse der erhobenen Daten statt, die im Folgenden näher beschrieben wird.

### 2.8.1 Stichprobenbeschreibung

Zunächst wurden für die relevanten soziodemographischen Daten der Mittelwert, Minimum und Maximum sowie die Standardabweichung bestimmt. Die Stichprobe wurde außerdem auf mögliche Gruppenunterschiede zwischen den Geschlechtern untersucht. Alle metrischen Variablen wurden dafür mithilfe des Kolmogorov-Smirnow-Tests auf das Vorliegen einer Normalverteilung geprüft. Da alle Variablen nicht normalverteilt waren, wurden diese daraufhin mittels Mann-Whitney-U-Test auf signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen getestet. Die Ergebnisse der non-parametrischen Tests werden in Abschnitt 3.1 und Tabelle 1 dargestellt.

### 2.8.2 Polygener Risikoscore .001 – Body-Mass-Index

Es wurden ANCOVAs durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen dem PRS und dem BMI zu untersuchen. Dabei wurde der BMI als abhängige Variable und das Geschlecht sowie der PRS als

unabhängige Variable festgelegt. Die vier MDS-Komponenten zur Überprüfung der genetischen Ähnlichkeit, das Alter und der BDI-Wert, aufgrund dessen signifikanten Unterschiedes zwischen Männern und Frauen, galten als Kovariaten.

Die Vorannahme der Varianzgleichheit wurde mittels Levene-Tests geprüft. Für die Interpretation signifikanter Interaktionen zwischen dem PRS und dem BMI wurden partielle Korrelationsanalysen für Männer und Frauen getrennt durchgeführt. Die determinierten Variablen BMI und PRS wurden durch die vier MDS-Komponenten als Kontrollvariablen ergänzt.

### 2.8.3 Polygener Risikoscore .001 – funktionelle MRT-Daten

Die Kovarianzanalysen wurden mit den Faktoren Geschlecht und PRS für deren Haupt- und Interaktionseffekte sowie dem Alter, dem BDI und den MDS-Komponenten als Kovariaten aufgestellt. Diese wurden jeweils zunächst mit der Gewinn-Bedingung als abhängige Variable für die ROI-Analysen des Striatums, des cingulären Kortex und des OFC einzeln durchgeführt. Für die Maske des Striatums wurde mithilfe des WFU-PickAtlas (113) mittels der Anatomical Automatic Labeling (AAL)-Toolbox der linke und der rechte Ncl. caudatus und das Putamen integriert. Aus dieser Toolbox stammen auch die Masken für das bilaterale Cingulum und den bilateralen OFC. Im Anschluss an die ROI-Analysen fanden explorative whole-brain-Analysen statt. Um für die alpha-Fehler Inflation durch multiples Testen zu korrigieren, wurde die Threshold-free Cluster Enhancement (TFCE)-Korrektur (mittels Monte-Carlo-Simulation  $n=5000$  Wiederholungen) angewendet. Die Ergebnisse jeder Maske wurden mit einem family-wise error korrigiert  $p_{FWE}<.05$  und mit einer Cluster-Ausdehnung von  $k=0$  betrachtet. Neben der Betrachtung der Ergebnisse mit  $p_{FWE}<.05$  wurde geprüft, ob diese auch einer Bonferroni-Korrektur, zur Korrektur für multiples Testen der drei ROIs, standhielten. Dabei wurde ein  $p<.017$  als Signifikanzschwelle verwendet. Für die explorativen whole-brain-Analysen wurden die TFCE-korrigierten Ergebnisse mit einem unkorrigierten p-Wert von  $<.01$  und einer Cluster-Ausdehnung von  $k=20$  untersucht. In einem weiteren Schritt wurden erneut Kovarianzanalysen durchgeführt, um die Gültigkeit der dritten Hypothese zur Reaktion auf die Verlustbedingung zu prüfen. Dafür wurden die soeben beschriebenen Analyseschritte wiederholt und die ANCOVAs mit der Verlust-Bedingung als abhängige Variable zunächst für die drei ROIs durchgeführt. Im Anschluss daran fand ebenfalls eine explorative whole-brain-Analyse statt. Analog zur vorherigen Prozedur wurde mittels TFCE für multiples Testen kontrolliert und die Ergebnisse mit denselben Grenzwerten betrachtet. Im Anschluss wurden die Ergebnisse der drei Masken erneut für die Signifikanzschwelle  $p<.017$  nach Bonferroni-Korrektur überprüft. Im Einklang mit der vierten und letzten Hypothese wurde einem möglichen Zusammenhang zwischen der veränderten Gehirnfunktion mit dem BMI mittels partieller Korrelationsanalysen nachgegangen. Dazu wurde die Aktivierung der Peak-Voxel im Cingulum jedes

Probanden extrahiert und diese Werte daraufhin auf eine mögliche Korrelation mit dem BMI hin untersucht.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Beschreibung der finalen Stichprobe

Für diese Arbeit wurden gesunde Probanden aus der Münster Neuroimaging Kohorte ausgewählt, für die alle relevanten Daten vollständig erhoben wurden. Die MRT-Daten mussten den in Abschnitt 2.6 beschriebenen Qualitätsanforderungen entsprechen. Daraus resultierte eine Stichprobengröße von  $n=337$  (166 Männer und 171 Frauen). In Tabelle 1 sind die Parameter der soziodemographischen und klinischen Daten der Stichprobe gelistet. Die beiden Geschlechter waren in Bezug auf das Alter, den IQ und die Anzahl der Bildungsjahre vergleichbar (siehe Tabelle 1). Allerdings zeigte sich ein signifikanter Unterschied der BDI-Werte zwischen Männern und Frauen:  $U=12336.5$ ,  $p=.03$ , weshalb der BDI-Wert für die weiteren Analysen stets als Kontrollvariable berücksichtigt wurde.

Tabelle 1: Soziodemographische und klinische Stichprobenbeschreibung

Variable	Total (n=337)	HC männlich (n=166)	HC weiblich (n=171)	Teststatistik (U-Wert)	Signifikanz (p-Wert)
Alter	39.02 (11.36)	38.19 (11.18)	39.84 (11.51)	12983.00	.176
BMI	24.61 (4.12)	25.25 (3.74)	23.99 (4.38)	10428.00	<.01
BDI	1.78 (2.35)	1.62 (2.31)	1.94 (2.38)	12336.50	.03
IQ	116.18 (12.37)	115.97 (12.52)	116.26 (12.26)	14129.00	.943
Bildungsjahre	15.22 (2.29)	15.34 (2.27)	15.11 (2.30)	13315.50	.317

Anmerkung: Dargestellt sind die Mittelwerte (Standardabweichung). Gruppenunterschiede zwischen Männern und Frauen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet. HC = gesunde Kontrollprobanden; BMI = Body-Mass-Index; BDI = Beck-Depressions-Inventar; IQ = Intelligenzquotient

#### 3.2 Polygener Risikoscore .001 – Body-Mass-Index

Die Kovarianzanalysen zeigten, dass eine signifikante Assoziation zwischen dem BMI und dem Geschlecht besteht ( $F(1, 325)=5.863$ ,  $p=.016$ ,  $\eta_p^2=.018$ ). Es gibt zudem einen signifikanten Haupteffekt des PRS auf den BMI ( $F(1, 325)=6.635$ ,  $p=.01$ ,  $\eta_p^2=.02$ ). Außerdem ließ sich ein signifikanter Interaktionseffekt des Geschlechts mit dem PRS .001 auf den BMI aufdecken ( $F(1, 325)=6.05$ ,  $p=.014$ ,  $\eta_p^2=.018$ )

Dieser Interaktionseffekt lässt sich durch die partiellen Korrelationen so erklären, dass bei Männern kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem PRS und dem BMI besteht ( $r_p=.031$ ,  $p=.699$ ), während dieser bei Frauen signifikant negativ ausfällt ( $r_p=-.195$ ,  $p=.012$ ). Je höher der PRS der Frauen, desto

niedriger ist ihr selbstberichteter BMI. Für eine graphische Darstellung der Zusammenhänge siehe Abbildung 4.

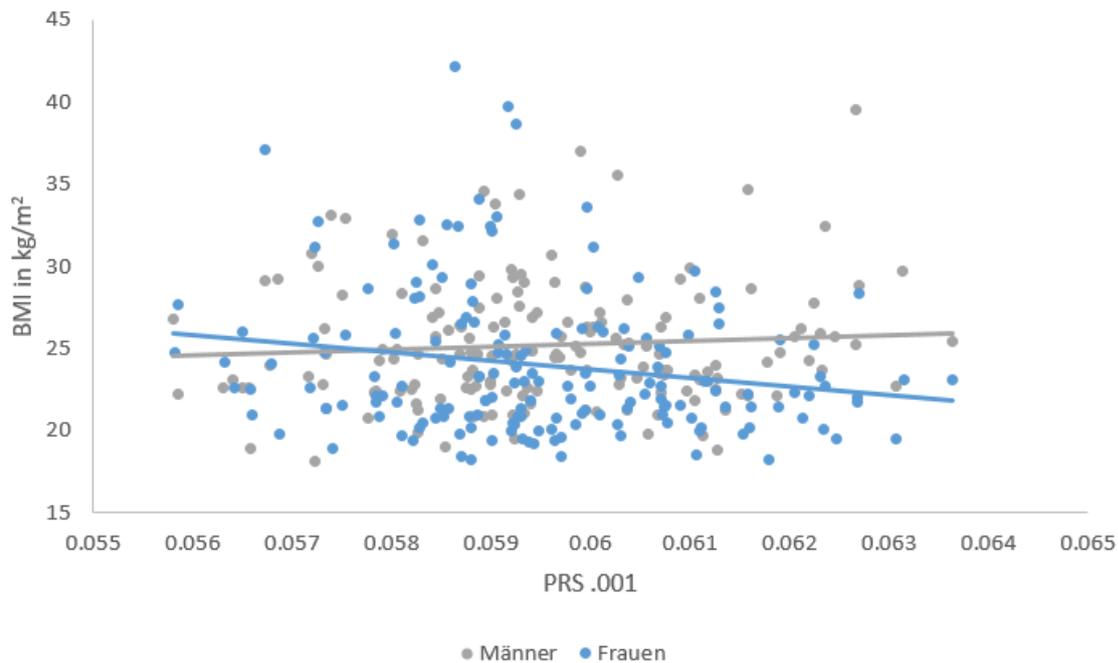


Abbildung 4: Assoziation des PRS .001 mit dem BMI. PRS = polygener Risikoscore; BMI = Body-Mass-Index

### 3.3 Polygener Risikoscore .001 – Gehirnfunktion in der Gewinn-Bedingung

#### 3.3.1 Striatum

Für die Reaktion auf die Gewinnbedingung konnten im Striatum weder signifikante Hauptwirkungen des PRS oder des Geschlechts noch signifikante Interaktionseffekte zwischen dem PRS und dem Geschlecht gefunden werden.

#### 3.3.2 OFC

Auch bei der ROI-Analyse des OFC zeigte sich kein signifikanter Einfluss des PRS oder des Geschlechts auf die Gehirnaktivität während der Belohnungsverarbeitung, gleiches gilt für die Betrachtung der Interaktionseffekte.

#### 3.3.3 Cingulum

Im Cingulum besteht ein signifikanter Haupteffekt des PRS ( $p_{FWE}=.025$ ) auf die Gehirnaktivität in der Gewinn-Bedingung. Dieses Ergebnis hält jedoch nicht der Bonferroni-Korrektur ( $p>.017$ ) stand. Das Cluster ist in Abbildung 5 graphisch dargestellt ( $k=65$ ,  $x=0$ ,  $y=-18$ ,  $z=30$ ). Die Faktoren PRS und das Aktivitätsniveau weisen eine negative Korrelation auf (siehe Abbildung 6). Das heißt, je höher das genetische Risiko für AN der Probanden ist, desto niedriger fällt die Reaktion des Cingulums auf den

Geldgewinn aus. Für den Haupteffekt des Geschlechts und den Interaktionseffekt des Geschlechts mit dem PRS ergaben sich keine signifikanten Resultate.

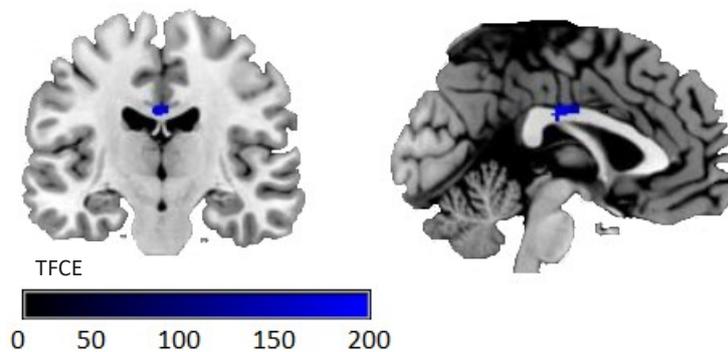


Abbildung 5: signifikante Cluster-Aktivierung im Cingulum ( $k=65$ ,  $x=0$ ,  $y=-18$ ,  $z=30$ )

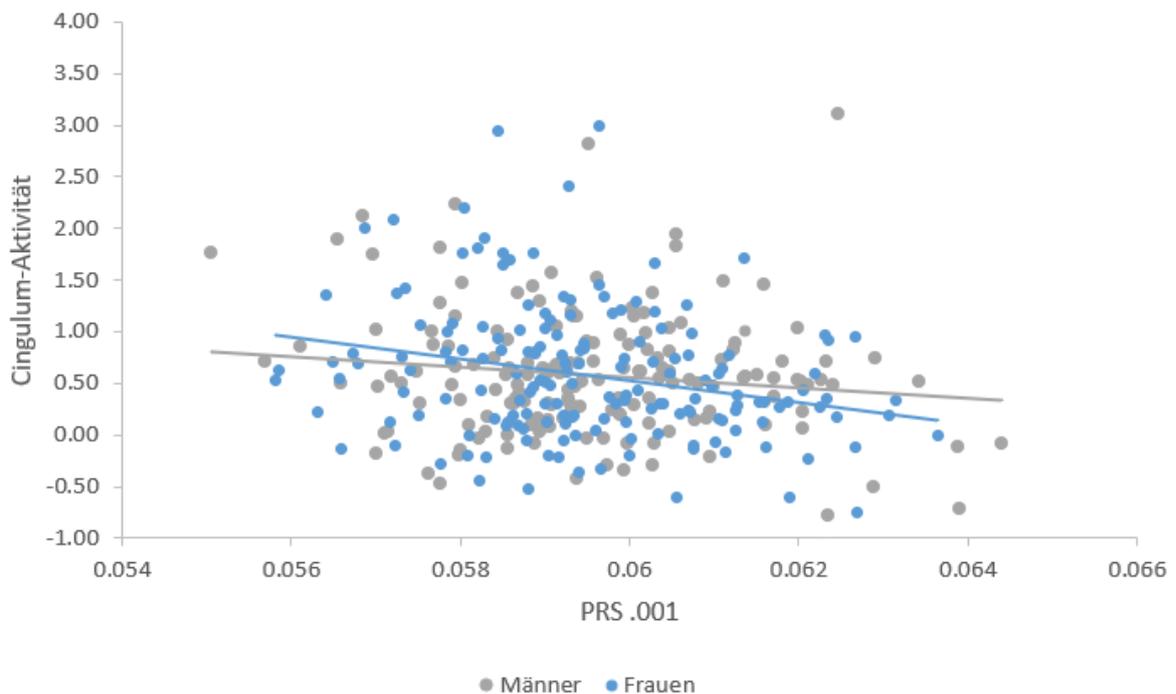


Abbildung 6: Assoziation des PRS .001 mit dem Ausmaß der Aktivität im signifikanten Cingulum-Cluster. PRS = polygener Risikoscore

### 3.3.4 Whole-brain

Weder die Haupt- noch die Interaktionseffekte der explorativen whole-brain-Analysen ergaben signifikante Ergebnisse.

### **3.4 Polygener Risikoscore .001 – Gehirnfunktion in der Verlust-Bedingung**

Sowohl bei den ROI-, als auch bei den whole-brain-Analysen ließ sich für die Gehirnaktivität als Reaktion auf Verluste kein signifikanter Zusammenhang mit dem Geschlecht, dem PRS oder deren Interaktion aufdecken. Auch bei unkorrigierter Betrachtung konnte kein Trend beobachtet werden.

### **3.5 Zusammenhang zwischen BMI und der Gehirnaktivierung**

Es besteht keine signifikante partielle Korrelation zwischen dem BMI und der Gehirnaktivität im Cingulum, welches sich zuvor als für die Belohnungsverarbeitung von Gewinnen bei Personen mit einem polygenen Risiko für AN als bedeutsam erwiesen hat.

## 4 Diskussion

Die AN ist eine ernst zu nehmende, bedrohliche Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität (193). Da noch keine evidenzbasierte und wirksame Behandlung existiert, ist die weitere Erforschung der Krankheit unabdingbar (27). Neurobiologische Veränderungen des belohnungsverarbeitenden dopaminergen Systems stehen im Blickpunkt vieler Studien, da sie maßgeblich an der Entstehung und Aufrechterhaltung von AN beteiligt sind (58). Sie werden verdächtigt, unter genetischem Einfluss zu stehen, wenn auch die pathophysiologischen Mechanismen der Erkrankung noch nicht gänzlich verstanden sind (26, 29). Die vorliegende Arbeit soll zu einem besseren Verständnis der Ätiologie der AN beitragen. Hierzu wurde der Zusammenhang zwischen polygenetischem Risiko für AN und dem BMI mit der Aktivierung von verschiedenen Gehirnarealen während der Belohnungsverarbeitung an einer gesunden Stichprobe untersucht. Der PRS zur Bestimmung des kumulativen Risikos wurde dabei aufbauend auf genetischen Studien zu einzelnen AN-Risikogenen entwickelt. Anhand dieser Untersuchungen sollen Rückschlüsse auf eine mögliche Prädisposition für dysfunktionale neuronale Verarbeitungsmechanismen gesunder Menschen mit einem genetischen Risiko für AN gezogen werden können. Die Ergebnisse decken eine signifikante negative Assoziation des BMIs der weiblichen Probanden mit dem PRS .001 für AN auf. Es wurde zudem ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der genetischen Belastung für AN und der Cingulum-Reaktion auf Belohnungen nachgewiesen. Dieser Effekt hielt jedoch nicht der Bonferroni-Korrektur stand.

### 4.1 Polygener Risikoscore .001 – Body-Mass-Index

Der BMI spiegelt als ein klinisches Maß das Verhältnis zwischen Körpergewicht und -größe wider und ermöglicht somit die Vergleichbarkeit des Ernährungszustandes verschiedener Personen. Ein niedriger BMI zählt zu den Diagnosekriterien des DSM-5 für AN und wird zur Einstufung der Aktualität sowie der Schwere der Erkrankung genutzt (51). In unserer ersten Hypothese äußern wir die Vermutung, dass genetische Polymorphismen, die mit einem hohen Risiko für AN verbunden sind, vor allem bei Frauen einen nachweisbaren Einfluss auf das Körpergewicht haben. Dazu wurde der Zusammenhang zwischen selbstberichtetem BMI und dem errechneten PRS .001 unserer gesunden Probanden untersucht, um das Vorliegen einer signifikanten Assoziation zu beweisen. Die Ergebnisse der statistischen Analysen konnten die erste Hypothese bestätigen. Es besteht eine signifikante negative Korrelation zwischen dem weiblichen Geschlecht und dem PRS auf den BMI. Bei den männlichen Probanden konnte weder in unserer Studie, noch in einer dieser vorangehenden Studie von Lehr et al. (107) mit einer ähnlichen Stichprobe ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Unser Verdacht, ein hohes polygenetisches Risiko führe auch ohne die Diagnose einer AN in der gesunden weiblichen Bevölkerung

zu einem geringeren Körpergewicht, wurde bestätigt und ist mit der bisher veröffentlichten Literatur zu vereinbaren.

Weshalb der PRS für AN in unserer Stichprobe nicht mit dem Körpergewicht männlicher Probanden assoziiert ist, ist unklar. Möglicherweise beeinflussen die genetischen Faktoren die Entwicklung des Körpergewichts in einem geringeren Ausmaß, als es bei Frauen der Fall ist. Eine plausible Erklärung dafür, dass der Effekt nur auf die weibliche Gruppe zutrifft, wäre die im Vergleich zu Männern deutlich erhöhte Prävalenz der AN bei Frauen (193). Da Frauen vermehrt von der Essstörung betroffen sind, ist es schlüssig, dass der Zusammenhang zwischen AN-Genpolymorphismen und dem Körpergewicht beim weiblichen Geschlecht stärker ausgeprägt ist als bei Männern. Die erhöhte Vulnerabilität weiblicher Personen gegenüber der Entwicklung eines niedrigeren Körpergewichts bei höherem genetischen Risiko für AN könnten auch auf offensichtliche physiologische Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern zurückzuführen sein (100). Da zwischen den Geschlechtern bezüglich der erhobenen klinischen und soziodemographischen Daten allerdings keine signifikanten Gruppenunterschiede bestehen und potenzielle Störfaktoren als Kovariaten in die statistischen Analysen mit einbezogen wurden, können wir konfundierende Effekte durch diese weitgehend ausschließen. Da annähernd gleich viele Männer wie Frauen gemessen wurden, ist der fehlende Nachweis eines signifikanten Zusammenhangs des PRS mit dem BMI bei Männern demnach kaum auf eine zu kleine Stichprobengröße und damit auf einen nicht ausreichend starken Effekt zurückzuführen. Jedoch muss in der Diskussion berücksichtigt werden, dass der PRS für AN in den GWAS anhand genetischer Daten weiblicher AN-Patienten entwickelt wurde (19). Die Erkenntnisse zu Genpolymorphismen, die bei Frauen mit einem höheren Risiko für AN verknüpft sind, gelten möglicherweise nicht gleichermaßen für Männer. Geschlechterunterschiede müssten gegebenenfalls bei der Bestimmung des PRS berücksichtigt werden, um potenzielle bestehende Effekte beim männlichen Geschlecht aufdecken zu können. Dafür werden mehr Studien zu genetischen und klinischen Daten der AN bei Jungen und Männern benötigt.

Keiner der Probanden dieser Studie hat gegenwärtig oder hatte jemals eine diagnostizierte Essstörung. Zudem liegt das Durchschnittsalter der Stichprobe bei 39 Jahren und damit deutlich über dem typischen Erkrankungsalter der AN, weshalb die Wahrscheinlichkeit einer sich noch entwickelnden Erkrankung sehr gering ist (193). Dass sich die Zusammenhänge zwischen genetischen Faktoren und dem BMI bei Frauen auch ohne klinisch manifeste AN präsentieren, ist umso beeindruckender. Die Bedeutung des genetischen Risikos tritt somit in den Vordergrund und kann für die Erklärung gewichtsbezogener Veränderungen herangezogen werden. Diese Erkenntnisse könnten außerdem von klinischer Relevanz sein. Denn ein niedrigerer BMI deutet darauf hin, dass AN-typische Gewohnheiten wie die übermäßige Beschäftigung mit der Kalorienzufuhr, dem Körpergewicht oder der Figur ausgeübt werden, ohne dass es zu einer manifesten und diagnostizierbaren Essstörung kommt. Da diese

Verhaltensweisen ebenso wie ein niedriger Ausgangs-BMI die Krankheitsentstehung begünstigen und zu einem schlechteren Outcome führen können (74), scheint das genetische Risiko auch für gesunde, aber genetisch belastete (beispielsweise Familienangehörige von AN-Patienten) von präventiver Bedeutung zu sein.

Unsere erste Hypothese belegt, dass der Genotyp relevante Zusammenhänge mit dem Phänotyp der weiblichen Probanden aufweist. Die Ursachen dieses Effektes sind noch nicht klar, ließen sich aber durch verschiedene Aspekte erklären, die Gegenstand weiterer Forschung sein sollten. Zu diesen zählen eine möglicherweise größere Willenskraft der Frauen, Gewicht verlieren zu wollen. Dies könnte beispielsweise durch Charaktereigenschaften wie ein höheres Maß an Selbstdisziplin, Perfektionismus und Kontrollvermögen begründet werden. Diese Merkmale werden häufig schon in der Kindheit und noch vor dem Auftreten der Essstörung beobachtet und stellen ebenfalls vermutlich teils genetisch bedingte Risikofaktoren dar (88). Es könnte eine wechselseitige Beeinflussung der verschiedenen genetischen Faktoren oder sogar übereinstimmende Genpolymorphismen geben, die den abnehmenden Gewichtstrend begünstigen.

Des Weiteren ließe sich die hohe Prävalenz von Körperunzufriedenheit zur Erklärung des niedrigeren BMIs bei weiblichen Probanden mit höherem PRS heranziehen. Da vor allem Frauen, unabhängig vom Alter, häufig nicht mit ihrem Körper und ihrem Gewicht zufrieden sind (63), neigen sie eher zu diätischem Verhalten und Streben nach Gewichtsabnahme und in der Folge zu niedrigerem Körpergewicht (109). Die Körperunzufriedenheit wird wiederum als Risikofaktor für Essstörungen diskutiert (50). In der vorliegenden Stichprobe könnten sie Ursache des niedrigeren BMIs bei Frauen mit einem höheren genetischen Risiko für AN angesehen werden, ohne dabei zur vollen Ausprägung des Krankheitsbildes geführt zu haben.

Die Neigung hin zu einem niedrigeren BMI könnte außerdem auch durch neurobiologische und -chemische Faktoren erklärt werden. Hormonelle und Neurotransmitter-Verschiebungen werden zum einen durch Änderungen des Körpergewichts und der Nahrungszufuhr ausgelöst (75). Andererseits führen sie selbst zu (Ess-)Verhaltensänderungen und beeinflussen den Metabolismus, was sich wiederum auf das Körpergewicht und damit auch auf den BMI auswirkt (86). Der Hormon- und Neurotransmitter-Haushalt stehen interessanterweise auch unter genetischem Einfluss (29). Ihrerseits wirken sie sich als epigenetische Faktoren auf die Ausprägung und Aktivität von Genen aus (26). Bezüglich der neurobiologischen Mechanismen kann hier demnach analog zu den Persönlichkeitsmerkmalen ein wechselseitiger Einfluss der verschiedenen genetischen Faktoren diskutiert und zur Erklärung unserer Ergebnisse herangezogen werden.

## 4.2 Polygener Risikoscore .001 – Gehirnfunktion in der Gewinn-Bedingung

### 4.2.1 Striatum

Mit unserer zweiten Hypothese stellten wir die Vermutung auf, dass gesunde Personen mit hohem genetischem Risiko für AN erkrankungstypische neuronale Verarbeitungsmechanismen positiver Belohnungsreize in Form von monetären Gewinnen aufweisen. Da wir keinen Zusammenhang des PRS .001 für AN mit dem striatalen Aktivitätsniveau in der Gewinn-Bedingung nachweisen konnten, müssen wir unsere Hypothese bezüglich des Striatums in Frage stellen. Im Folgenden soll dies vor dem Hintergrund der bestehenden Literatur diskutiert werden.

Das Striatum ist ein dopaminerg gesteuerter Teil des Mittelhirns und wird zu den bottom-up Regionen des belohnungsverarbeitenden Systems gezählt (24). Das Striatum setzt sich aus einem ventralen Teil, bestehend aus Nucleus accumbens und ventralem Putamen und einem dorsalen Teil, bestehend aus dem Nucleus caudatus und dorsalem Putamen, zusammen (129). Gemeinsam stellen diese Bereiche das Zentrum der Belohnungsverarbeitung dar (131). Hier werden ankommende Belohnungsreize integriert und es wird zwischen angenehmen und aversiven Reizen unterschieden. Der Nucleus accumbens repräsentiert die limbischen Anteile der striatalen Verbindungen, die unter affektivem Einfluss stehen. Der Nucleus caudatus zählt zu den exekutiven Regionen und wird stärker durch kontrollierende und planende Instanzen beeinflusst. (44) Gesunde Erwachsene zeigen vor allem in anterioventralen Striatum-Teilen (Ncl. accumbens) eine Reaktion auf Belohnungsstimuli, die auf aversive Reize, Verluste oder Bestrafungen geringer ausfällt (16, 130).

Die Entwicklung, Aufrechterhaltung und Behandlungsresistenz der AN liegen den Veränderungen im striatal zentrierten Belohnungssystem zugrunde, so O'Hara et al. (131) und Steward et al. (161). Dementsprechend wird das Striatum in zahlreichen Studien zu Essstörungen, wie auch in dieser, näher untersucht. Wir stellten die Hypothese auf, dass sich aufgrund eines erhöhten polygenetischen Risikos für AN auch bei Gesunden bereits Veränderungen der neuronalen Belohnungsverarbeitung im Striatum darstellen lassen.

Auch bei konträrem Essverhalten und übergewichtigen Personen ist das zentrale Belohnungssystem von Aberrationen betroffen. In der zuvor beschriebenen Studie von Opel et al. (133) ist die Aktivität des Striatums bei Probanden mit einem höheren selbstberichteten BMI während der Verarbeitung monetärer Gewinne gesteigert (siehe Abschnitt 1.9). Unsere Analysen zeigten, dass der BMI negativ mit dem PRS .001 korreliert (siehe Abschnitt 3.2), sodass von einem bestehenden Zusammenhang zwischen BMI, PRS und striataler Reaktionsbereitschaft auf Gewinne ausgegangen werden kann. Außerdem konnten Frank et al. (62) bereits bei AN-Probanden eine im Vergleich zu Übergewichtigen entgegengesetzte striatale Reaktion auf Belohnungen nachweisen. Dementsprechend haben wir eine niedrigere Aktivierung des Striatums bei steigendem PRS in der Gewinn-Bedingung angenommen,

sofern diese denn auf einer genetischen Prädisposition beruht. Ein solcher Zusammenhang konnte jedoch durch unsere Studie nicht bewiesen werden. Möglicherweise lässt sich die zu erwartende striatale Aktivitätsveränderung nur als Zustandsmerkmal während der Erkrankung sowie im weiteren Verlauf als Überbleibsel darstellen und manifestiert sich nicht allein durch ein erhöhtes polygenetisches Risiko bei Gesunden.

Zu den Aberrationen der Kernstrukturen des Belohnungssystems existieren bereits zahlreiche Publikationen. In den bottom-up Regionen, inklusive des Striatums, zeigte sich bei Messungen des Gehirnvolumens anorektischer Probanden eine Verminderung der grauen Substanz (168). Dies stellt das strukturelle Korrelat der von Brooks et al. (24) in ihrem Modell zur Impulskontroll-Störung zusammengefassten funktionellen Aberrationen mesolimbischer Areale dar, die sich durch eine verminderte Aktivität und Sensibilität im Prozess der Belohnungsverarbeitung äußern. Das Modell basiert auf den zusammengefassten Ergebnissen zahlreicher Reviews, in welchen AN-Probanden eine gestörte, häufig allgemein verminderte Aktivität zentraler limbischer Regionen bei der Belohnungsverarbeitung zugesprochen wird (24, 86, 87, 161). Kaye et al (87) gehen davon aus, dass die niedrige Belohnungsbewertung von Essen und anderen positiven Reizen mit den gestörten Reaktionen des Striatums auf diese zusammenhängen. Dem Review von Steward et al. (161) zufolge tragen die AN-typischen neuronalen Prozesse im Striatum und weiteren bottom-up-Regionen in der Belohnungsverarbeitung zur Formierung restriktiver Essgewohnheiten bei.

Im Einklang mit diesen Annahmen berichten Wagner et al. (175) von einer verminderten Reaktion des ventralen und dorsalen Striatums genesener AN-Patienten im Vergleich zu HC auf die Gabe von Zuckerwasser. Das spricht für die Hyposensibilität des zentralen Belohnungssystems bei AN sowie die Unfähigkeit, angenehme (Geschmacks-)Stimuli als belohnend zu erfahren. Friederich et al. (64) messen die Aktivierung der Kernregionen des Belohnungssystems mittels der motivationsabhängigen Reaktionsbereitschaft von AN-Patienten. Auch ihre Ergebnisse legen nahe, dass Personen, die an einer AN leiden, eine verminderte Sensitivität des Belohnungssystems aufweisen. Vor allem sticht die verminderte Reaktion auf positive Reize wie Essen oder weibliche Körperbilder als Diskrepanz zu der im Vergleich deutlich erhöhten Reaktion der Probanden mit einer Bing- Eating-Esstörung hervor. Wierenga et al. (183) untersuchten den Einfluss des Hungerzustandes auf anorektische Patienten im Vergleich zu HC auf die neurale Belohnungsverarbeitung. Dabei stellte sich heraus, dass es bei AN-Probanden im Hungerzustand nicht zu einer mit der von den HC vergleichbaren Erhöhung des striatalen Aktivitätsniveaus als Reaktion auf einen monetären Gewinn kommt. Auch dieses Ergebnis untermauert die Annahme der verminderten Sensibilität für Belohnungsreize anorektischer Personen. Deshalb finden sie womöglich weniger Gefallen am Essen, als es zum Beispiel Personen mit einem typischerweise impulsiven, übermäßigem Essverhalten (Übergewichtige, Binge-Eater) tun (24). Deren Belohnungssystem weist eine erhöhte Sensibilität gegenüber angenehmen Reizen auf (64, 133). Da

sich eine Hyposensibilität der bottom-up-Regionen anorektischer Patienten auch in Studien mit neutralen Reizen herausstellte, kann die Annahme von der essensspezifischen Symptomatik auf die allgemeine Belohnungswahrnehmung erweitert werden (86). Dies passt auch zu dem klinischen Phänotypen der AN, welcher von Anhedonie und grundsätzlicher Verleugnung jeglicher Freuden des alltäglichen Lebens und nicht nur von Alimentation geprägt ist (88).

Studienresultate zu veränderten Neurotransmitter- und Rezeptorfunktionen im Striatum ergänzen die bisher beschriebenen Forschungsergebnisse. So kann eine durch Frank et al. (54) nachgewiesenermaßen erhöhte Bindungskapazität dopaminerger striataler Rezeptoren bei AN-Patienten mit der aberranten Belohnungsverarbeitung und -bewertung des Striatums in Verbindung gebracht werden. Die veränderten Dopaminspiegel im Striatum sollen für eine nicht angemessene Bewertung angenehmer Stimuli verantwortlich sein (86). Es ist bekannt, dass Störungen im Neurotransmitterhaushalt genetisch determiniert sind (53). Veränderte Kapazitäten dopaminerger Rezeptoren korrelieren außerdem positiv mit AN-typischen Charaktereigenschaften und Persönlichkeitsmerkmalen (54). Diese bestehen oft schon vor dem Beginn der AN und stehen demnach im Verdacht, ebenfalls unter genetischem Einfluss zu stehen (85). Umso erstaunlicher ist es, dass wir trotz der hohen genetischen Komponente der AN-typischen Merkmale und der genannten Zusammenhänge keine Veränderungen der striatalen Belohnungsverarbeitung bei gesunden Personen mit einem hohen Risiko für AN aufdecken konnten. Das könnte möglicherweise an wechselseitigen Einflüssen der verschiedenen Genpolymorphismen liegen, die miteinander um eine phänotypische Ausprägung konkurrieren. Um die Zusammenhänge zwischen den AN-typischen Persönlichkeitsmerkmalen, dem Neurotransmitterhaushalt und dem PRS für AN besser verstehen zu können wäre es interessant, klinische, neurochemische und genetische Daten für AN in zukünftigen Studien miteinander abzugleichen. Ein weiterer Erklärungsansatz für die unveränderte striatale Belohnungsverarbeitung unserer Probanden trotz hohen genetischen Risikos für AN sind potenziell protektive Faktoren im Neurotransmittersystem. Unterschiedliche Rezeptordichte, Dopaminspiegel oder Enzymaktivitäten könnten das Striatum vor der Entwicklung pathophysiologischer Signalwege geschützt haben. Untersuchungen zu den Auswirkungen veränderter Neurotransmitterflüsse und Rezeptorbindungskapazitäten vor dem Hintergrund genetischer Risiken für AN könnten diese Wissenslücke füllen.

Im Gegensatz zu der zuvor beschriebenen Hypoaktivität in bottom-up-Regionen bei AN-Patienten weisen Wagner et al. (176) an genesenen AN-Probanden in dorsalen Teilen des Striatums eine erhöhte Aktivierung als Reaktion auf monetäre Gewinne nach. Dies widerspricht der zuvor getroffenen Annahme, dass die bottom-up-Regionen allgemein niedrigere Aktivitätsniveaus bei der Verarbeitung von Belohnungsreizen aufzeigen und weist auf die Divergenz der Ergebnisse verschiedener fMRT-Studien zur AN hin. Diese unterschiedlichen Beobachtungen stellen die Aussagekraft einzelner

Studienergebnisse in Frage und erschweren deren Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext, was auch bei der Diskussion unserer Studienergebnisse berücksichtigt werden muss. Das Ergebnis von Wagner et al. (176) ließe sich durch die Unterscheidung zwischen dorsalem und ventralen Striatum erklären und auf diese Weise mit der zuvor beschriebenen These einer Hyposensibilität der zentralen Belohnungsstrukturen trotz der beobachteten Hyperaktivität in Einklang bringen. Das dorsale Striatum wird nämlich im Unterschied zum ventralen maßgeblich von den entscheidungsfindenden Instanzen gesteuert, welche über eine angemessene Reaktion auf einen Stimulus entscheiden (129). Die nachgewiesene Aktivitätserhöhung im dorsalen Teil des Striatums könnte demnach durch einen vermehrt strategischen statt hedonischen Ansatz zur Bewertung von Belohnungen begründet werden, worauf in Abschnitt 4.2.2 genauer eingegangen wird (44, 86, 176).

Eine fMRT-Studie von Cowdrey et al. (38) deckt allerdings auch eine Aktivitätserhöhung im ventralen Striatum auf. In dieser Studie kamen Geschmacksstimuli als Belohnungsanreiz bei genesenen AN-Patienten zum Einsatz. Die Studienergebnisse stehen damit im direkten Kontrast zu denen von Wagner et al. (175, siehe oben) und verändern die Sicht auf die pathophysiologischen, neurofunktionellen Vorgänge der AN, wie sie von Brooks et al. (24) in ihrem Impuls-Kontroll-Spektrum-Modell dargestellt werden. Es ist fraglich, ob tatsächlich eine verminderte Sensibilität für Belohnungsreize bei AN besteht. Cowdreys et al. (38) Resultaten entspringt die Idee, dass Personen mit AN eine übermäßige neuronale Sensitivität für belohnende Reize wie beispielsweise Essen aufweisen. Zu dieser Annahme passen klinische Daten, die eine erhöhte Sensibilität anorektischer Patienten gegenüber Belohnungsreizen belegen (117). Diese primäre Hypersensibilität könnte im Rahmen der Erkrankung durch übermäßiges Kontrollverhalten und Zurückhaltung kompensiert werden, um dem Drang der Belohnung letztendlich widerstehen zu können (10). Da das Striatum eine die Erkrankung überdauernde Hyperaktivität aufweist, scheint es sich dabei um ein AN-typisches Merkmal zu handeln (38). Da das veränderte Aktivitätsniveau jedoch unseren Ergebnissen zufolge nicht mit dem genetischen Risiko für AN korreliert, scheint es sich dabei eher um ein Residuum der neurofunktionellen Verhaltensstörung zu handeln als um ein genetisch prädisponiertes Merkmal.

Im Einklang mit unserer Studie konnten auch andere Autoren keine relevanten Veränderungen der neuralen Aktivierung in Kernarealen des Belohnungssystems aufweisen. Boehm et al. (18) weisen in ihrer Studie nach, dass sowohl bei der Verarbeitung von neutralen als auch alimentären und sozialen Stimuli kein signifikanter Unterschied der striatalen Reaktion zwischen jungen AN-Patienten und HC besteht. In Anbetracht der zuvor diskutierten Studienergebnisse scheint dies zwar zunächst überraschend. Jedoch passt das Ergebnis in eine Reihe weiterer Studien zur Verarbeitung von monetären Belohnungsreizen bei erwachsenen AN-Patienten (16, 46, 92). Bischoff-Grethe et al. (16) berichten von einer normalen, das heißt den HC entsprechenden, striatalen Reaktion anorektischer Probanden auf monetäre Gewinne. Ehrlich et al. (46) replizierten diese Ergebnisse mit einer Stichprobe

genesener AN-Probanden anhand eines Paradigmas zur Erwartungshaltung gegenüber monetären Gewinnen und zu belohnungsassoziiertem Feedback. Auch King et al. (92) fanden bei jungen, nicht-chronisch erkrankten AN-Patienten keine im Vergleich zu Gesunden veränderte Aktivierung des Striatums während belohnungsabhängiger neuronaler Prozesse. Darauf lässt sich die Hypothese Boehms et al. (18) stützen, dass es falsch sei, davon auszugehen, AN-Patienten könnten generell keine Belohnung empfinden. Da die Autoren der erwähnten Studien eigentlich eine Aberration der zentralen Belohnungsverarbeitungsmechanismen erwarteten, werden potenzielle Störeffekte durch Altersdifferenzen oder den Sättigungszustand der Probanden, Unterschiede in den Subtypen (ANR vs. ANBP) oder der Aktualität der Erkrankung (akut vs. chronisch vs. genesen) sowie die Verwendung verschiedener Aufgabensettings für deren Fehlen verantwortlich gemacht, welche wir auch für die Diskussion unserer Ergebnisse berücksichtigen müssen (92). Allerdings besteht in Anbetracht der Übereinstimmung der Ergebnisse von den drei beschriebenen mit unserer Studie zur Geld-Gewinn-Verarbeitung bei AN nunmehr der Verdacht, dass das Striatum tatsächlich nicht auf eine so pauschalisierte Weise verändert ist, wie es vielfach angenommen wurde (24, 60, 78, 86, 131). Diese Vermutung äußern auch Ehrlich et al. (46), welche die Einzigartigkeit und Komplexität der Psychopathologie der AN, wie auch ihrer neurofunktionellen Grundlage, im Vergleich zu vielen anderen neuropsychiatrischen Störungen hervorheben.

Als ursächliche Faktoren für die Dysfunktion striataler Verarbeitungsprozesse werden genetische Faktoren, physiologische, stressbedingte und emotionsgetriebene Erscheinungen sowie soziodemografische Umstände diskutiert (131). Unsere Untersuchung zeigt, dass genetische Risikomerkmale für AN nicht mit einer veränderten neuralen Belohnungsverarbeitung im Striatum einhergehen. Eine aberrante striatale Aktivität scheint daher eher mit anderen Risikofaktoren im Zusammenhang zu stehen oder enger an die Ausprägung der krankheitstypischen Symptomatik als an Genpolymorphismen geknüpft zu sein. Mögliche Gründe für einen nicht nachweisbaren Effekt werden des Weiteren in den folgenden Diskussionsabschnitten sowie in den Einschränkungen unserer Studie angeführt (siehe Abschnitt 4.5.2). Hierzu zählen die möglicherweise zu geringe Effektstärke des Zusammenhangs bei alleinigem genetischem Risiko gesunder Probanden mit neurofunktionellen Aberrationen. Außerdem könnte dies durch die Wahl eines neutralen, nicht AN-spezifischen Belohnungsstimulus bedingt sein oder darauf zurückzuführen sein, dass das unrealistische Erleben eines virtuellen Gewinnes nicht einem tatsächlichen Belohnungserlebnis entspricht.

Zusammenfassend kann kein Konsens der Studienlage bezüglich der Verarbeitung belohnender, vor allem neutraler, Belohnungsstimuli im Striatum anorektischer Patienten herausgearbeitet werden. Die bestehende Inkonsistenz der publizierten Ergebnisse zeigt, dass pathophysiologische neurofunktionelle Mechanismen der AN noch nicht ausreichend erforscht und verstanden sind. Erst

wenn das der Fall ist, können wir das Wissen durch unsere Ergebnisse aus genetischen Analysen ergänzen und diese sinnvoll interpretieren.

#### 4.2.2 OFC

Wir konnten keine Assoziation zwischen erhöhten genetischen Risikomerkmalen für AN und einer veränderten Aktivierung im OFC gesunder Probanden bei monetären Gewinnen aufdecken. Die zweite Hypothese muss zumindest im Hinblick auf den OFC verworfen werden. Unsere Ergebnisse sowie die Limitationen der Analysen sollen im Folgenden unter Berücksichtigung des bisherigen Kenntnisstands pathophysiologischer Mechanismen der AN diskutiert werden.

Der OFC ist ein Teil des präfrontalen Kortex (prefrontal cortex, PFC, 99). Er zählt damit zu den top-down Regionen des Belohnungssystems (24). Hierbei handelt es sich um übergeordnete kognitive Kontrollbereiche, in denen wichtige Verarbeitungsprozesse verschaltet werden (161). Dazu zählt unter anderem die Regulation der Nahrungsaufnahme, da der OFC sowohl sensorische Afferenzen als auch viszeromotorische Efferenzen enthält (99). Er ist außerdem an der Evaluation und Korrektur der Bewertung von Belohnungsreizen beteiligt und übt Impuls- und Inhibitionskontrolle aus (7, 118). Die Beeinflussung der Belohnungsverarbeitung durch den OFC geschieht vor allem über dopaminerge neuronale Verbindungen vom OFC zum ventralen Striatum (44). Über diese frontostriatalen Verbindungen wird auch das Gewohnheitslernen vermittelt (60). Der OFC ist zudem mit seinen umliegenden Kortexarealen wie dem dorsolateralen (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) und dem cingulären Kortex gut vernetzt (99).

Die Ergebnisse verschiedener fMRT-Studien zu Essstörungen legen nahe, dass die Aberrationen in neuronalen Schaltkreisen höherer Ordnung für das Abfangen der Belohnungsreaktion (Impulskontrolle) und deren übermäßigen Hemmung (Inhibitionskontrolle) verantwortlich sind (24, 161). Dieser pathophysiologische Vorgang ist für die Entstehung der AN von großer Bedeutung, da er die immense kognitive Kontrolle über emotionale und potenziell belohnende sowie motivationale Schlüsselreize wie Essen oder schlanke Körperbilder repräsentiert (88). Kaye et al. (86) und Brooks et al. (24) suggerieren in ihren Reviews, dass die Reaktion limbischer Instanzen auf belohnende Reize durch die übermäßige Aktivität kognitiver Kortexareale, zu denen der OFC zählt, bei Patienten mit AN stark inhibiert werden. So kommt es, dass die OFC-Aktivierung eher mit dem Ausmaß der Kontrolle über Verarbeitungsprozesse von Belohnungsreizen und dem erlernten subjektiven Gefallen an diesen, als mit deren tatsächlichen Werten übereinstimmt (98). Diese Beobachtungen scheinen neuronale Korrelate zahlreicher AN-typischer Symptome zu sein (24). Eine erhöhte OFC-Aktivierung soll beispielsweise im Zusammenhang mit dem hohen Maß an Impulskontrollvermögen sowie der lang anhaltenden Fähigkeit, Appetit unterdrücken zu können, stehen und äußert sich durch die kontrollierte restriktive Nahrungsaufnahme anorektischer Patienten (22, 62, 161).

Die Veränderung des Essverhaltens kann zudem als Ausdruck eines operanten Konditionierungsprozesses interpretiert werden, in welche der OFC maßgeblich involviert ist. Im Hinblick auf die Konsequenz (Belohnung oder Bestrafung), welche mit einem Stimulus (z.B. Essen) assoziiert wird, trägt der OFC nämlich zur Regulierung und Anpassung von Verhaltensweisen bei (60, 98). Um die negativen Konsequenzen zu vermeiden, welche AN-Patienten mit der Nahrungszufuhr assoziieren (Angst vor Gewichtszunahme) folgt auf den ursprünglich belohnenden Reiz eine Verhaltensänderung. Dieser Prozess wird im Englischen als ‚reversal learning‘ bezeichnet. Eine Hyperaktivität des OFCs könnte demnach für eine gesteigerte Fähigkeit anorektischer Patienten sprechen, dem Drang zu Essen widerstehen zu können, um negative Konsequenzen zu vermeiden. (10, 60, 98)

In dem von Brooks et al. (24) entworfenen Impuls-Kontroll-Spektrum Modell wird die AN mit einer allgemeinen Aktivitätserhöhung der top-down-Regionen in Verbindung gebracht. Dies ergibt sich aus den bereits publizierten Ergebnissen zahlreicher Studien (23, 46, 170, 176, 191). Wagner et al. (176) konnten beispielsweise eine erhöhte Aktivität im PFC als Korrelat strategischer Herangehensweisen der Verarbeitung neutraler (monetärer) belohnungsassoziierter Reize genesener AN-Patienten aufdecken. Ehrlich et al. (46) verglichen die neuronale Reaktion genesener AN-Patienten auf Belohnungsreize mit der von Gesunden anhand desselben Karten-Rate-Paradigmas wie wir. Sie konnten zwar ebenfalls keine signifikante Aktivitätsveränderung bei der Verarbeitung monetärer Gewinne im OFC selbst nachweisen. Jedoch zeigte sich in den funktionellen Konnektivitätsanalysen, dass bei Personen mit ehemaliger AN eine höhere Verbindung zwischen dem OFC und dem DLPFC besteht als bei Gesunden (46). Da der DLPFC in ihrer sowie einer weiteren Studie von Brooks et al. (23) eine Hyperaktivität aufweisen, scheint der OFC zumindest in die Aberrationen neuraler Belohnungsverarbeitungsprozesse involviert, wenn auch nicht immer direkt selbst von diesen betroffen zu sein. Stärkere Aktivierungen präfrontaler Netzwerke wurden bei akut an AN erkrankten Patienten außerdem als Indikator einer bewussten Selbstregulierung (im Englischen ‚effortful control‘) ausgemacht und repräsentierten in einer Aufgabe, die eine Verhaltensanpassung erforderte, die erhöhte kognitive Kontrollbereitschaft (191). Um auszuschließen, dass wir durch unsere ROI-Analyse des OFC potenziell bestehende Effekte in umliegenden PFC-Regionen nicht erkennen würden, haben wir ergänzend explorative whole-brain-Analysen durchgeführt. Da nicht nur der OFC, sondern der gesamte PFC keine signifikanten Aktivitätsveränderungen in Abhängigkeit des PRS .001 für AN zeigten (siehe Abschnitt 3.3.4), können wir diesen Verdacht widerlegen.

In einigen Studien wird explizit auf orbitofrontale Kortexareale eingegangen (42, 62, 170, 171). In diesen stellt sich im Einklang mit den beschriebenen PFC-Ergebnissen eine verstärkte Reaktion des OFC auf Essensstimuli bei Patienten mit AN im Vergleich zu Gesunden heraus. Uher et al. (170) berichten von einer erhöhten Reaktion orbitofrontaler Kortexareale auf visuelle Reize mit Bezug zu Essen oder

Emotionen sowohl bei chronisch kranken als auch bei genesenen AN-Patienten. Diese Ergebnisse ließen sich in einer ähnlichen Studie replizieren (171). Frank et al. (62) verglichen in einer fMRT-Studie anhand visueller und geschmacklicher Stimuli die neurofunktionellen Veränderungen der Belohnungsverarbeitung bei anorektischen, normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten. Dabei stellten sich vor allem im OFC Unterschiede zwischen allen drei Gruppen dar. Im OFC ist die Reaktion auf den belohnenden Stimulus bei AN-Probanden höher und bei übergewichtigen Probanden niedriger als bei Gesunden. An dieser Stelle soll erneut auf die institutsinterne fMRT-Studie von Opel et al. (133) verwiesen werden, die belohnungsabhängige BOLD-Signalveränderungen bei Übergewichtigen untersucht. Da wir, wie in Abschnitt 4.2.1 bereits beschrieben, von konträren Effekten bei einem hohen genetischen Risiko für AN ausgehen, hätten wir demnach eine negative Korrelation des PRS mit der OFC-Aktivität erwarten können. Auf der einen Seite steht dies jedoch im Gegensatz zu der Theorie, der OFC als Teil der top-down-Regionen würde eine erhöhte Reaktion auf belohnende Reize aufweisen (24). Andererseits kann die Annahme mit der Behauptung Wus et al. (187) in Einklang gebracht werden, dass ähnliche neurobiologische Aberrationen bei konträrem Essverhalten bestehen. Da in unseren Analysen weder eine positive noch eine negative Korrelation des PRS mit der OFC-Aktivierung in der Gewinn-Bedingung auf Signifikanzniveau getestet werden konnte, ist dieser Aspekt jedoch für die Diskussion unserer Ergebnisse zu vernachlässigen. Eine höhere OFC-Aktivierung bei AN-Patienten als Reaktion auf Belohnungsreize konnte zudem mit einem schlechteren Outcome der Erkrankung im Sinne einer Behandlungsresistenz in Verbindung gebracht werden (42). Ritschel et al. (144) bewiesen durch ihre Untersuchungen zu Verhaltensänderungen bei genesenen AN-Probanden eine erhöhte OFC-Aktivierung, die zu der oben erwähnten Theorie der exzessiven Kontrollfunktion passt.

Zusammenfassend legen die übereinstimmenden Befunde einer erhöhten OFC-Aktivierung bei kranken und genesenen AN-Patienten nahe, dass es sich bei der erhöhten OFC-Aktivierung um einen Biomarker der veränderten Gehirnfunktion bei AN handelt. Es ist unklar, ob es sich bei diesen neurofunktionellen Veränderungen um prämorbid bestehende Eigenschaften handelt oder ob sie sich mit der Erkrankung entwickeln (62). Unsere Analysen haben ergeben, dass die Aktivierung des OFC nicht signifikant mit dem genetischen Risiko für AN assoziiert ist. Aufgrund dessen gehen wir davon aus, dass die Abnormalität im OFC erst mit dem Verlauf der Essstörung entsteht und nicht schon durch genetische Faktoren allein vorbestimmt und ausgeprägt ist. Diese Argumentation wird durch an Nagetieren gewonnenen Erkenntnissen neuronaler Grundlagenforschung gestützt, welche zeigen, dass Dopamin-abhängige Veränderungen in belohnungsverarbeitenden Hirnarealen erst im Laufe der Zeit durch eine erniedrigte Kalorienzufuhr bedingt entstehen (32). Die Vermutung liegt demnach nahe, dass es sich eher um adaptive Prozesse und krankheitsbedingte Zustände („state“) als um genetisch bedingte Merkmale („traits“) handelt. Die ist angesichts de Langes et al. (104) Behauptung, dass neurale Veränderungen teilweise erst im Laufe der Zeit durch pathophysiologische Krankheitsmechanismen

entstehen, nachzuvollziehen. Bezüglich der AN könnte dies bedeuten, dass pathologische neurofunktionelle Effekte erst zum Vorschein kommen, wenn erkrankungstypische Symptome ausgeprägt sind. Da in der vorliegenden Studie gesunde Probanden gemessen wurden, die keine der AN-typischen klinisch relevanten Merkmale aufweisen, ist dies eine logische Erklärung für das Ausbleiben von signifikanten Effekten. Zumindest vermag das genetische Risiko nicht allein eine übermäßige Reaktion kontrollierender und planender Instanzen auf belohnende Reize auszulösen. Es wäre auch denkbar, dass genetische Einflüsse nur dann zu einem signifikanten Effekt führen, wenn sie durch weitere Faktoren (psycho-soziale Umstände o.ä.) ergänzt würden. Dieser Erklärungsansatz basiert auf der Annahme Opels et al. (135), dass Umweltfaktoren wie Kindheitstraumata den Einfluss BMI-assoziierter Gene auf neuronale Veränderungen des belohnungsverarbeitenden Systems moderieren. Beides könnte die Normalität der kognitiven Verarbeitungsprozesse von Belohnungsreizen im OFC trotz eines hohen genetischen Risikos für AN erklären und begründen, weshalb es bei unseren gesunden Probanden nicht zur Ausprägung von Essverhaltensstörungen oder anderer AN-typischer Symptome gekommen ist.

Es gäbe jedoch auch plausible Erklärungen für den fehlenden Nachweis eines Zusammenhangs zwischen genetischen Risikofaktoren für AN und aberranter Belohnungsverarbeitung im OFC, selbst wenn ein solcher bestünde. Zum einen könnte die Wahl eines neutralen Stimulus in Form von monetären Reizen für das Nichteintreten erwarteter Effekte verantwortlich sein. Dagegen spricht im Allgemeinen, dass Thut et al. (167) demonstrieren konnten, wie sogar abstrakte Belohnungsreize wie Geld zu einer Aktivierung des OFC führen können. Außerdem wurde bereits in weiteren neurofunktionellen Studien eine Veränderung präfrontaler Kortexareale bei AN-Patienten mithilfe neutraler Stimuli nachgewiesen, jedoch nicht explizit des OFC (46, 176). Es ist also fraglich, ob sich potenziell bestehende genetische Effekte gegebenenfalls nur symptomspezifisch äußern und bezüglich neutraler Belohnungsverarbeitungsprozesse nicht zum Vorschein kommen. Dies ließe sich anhand weiterführender fMRT-Studien mit Essens- oder Körperbild-assozierten Stimuli unter Berücksichtigung des PRS für AN untersuchen. Zum anderen erschwert die Heterogenität der Funktionen und Verknüpfungen des OFC die Auswertung funktioneller Bildgebungsdaten (98). Der OFC gilt auch als sekundär gustatorischer Kortex (175) und wird durch sensorische (zum Beispiel visuelle) und viszerale Informationen wie den Erregungszustand beeinflusst. Das Ergebnis seiner multimodalen Integration externer und interner Reize nimmt demnach Einfluss auf die subjektive Bewertung von Reizen und könnte die Aktivierung des OFC unserer Probanden gestört haben. Unsere negativen Ergebnisse könnten auch aufgrund der Anfälligkeit von fMRT-Daten für Dropout-Signale, geometrische Verzerrungen und Suszeptibilitätsartefakte entstehen. Dies gilt vor allem für den OFC aufgrund seiner Nähe zu den luftgefüllten Sinus. (43, 98)

Ergänzend zu den neurofunktionellen Studien bestehen zahlreiche Untersuchungsergebnisse zu Veränderungen der Struktur präfrontaler Kortexareale bei AN. Frank et al. (56) stellen bei hirnstrukturellen Messungen ein vergrößertes Volumen des OFC sowohl bei akut an AN erkrankten als auch bei genesenen AN-Patienten im Vergleich zu Gesunden fest, was im Einklang mit der zuvor beschriebenen erhöhten Aktivierung des OFC bei AN steht. In zwei Reviews zu neurostrukturellen Daten akut symptomatischer und auch genesener AN-Patienten wird ebenfalls eine Erhöhung der OFC-Substanz herausgestellt und spekulativ mit einer erhöhten kognitiven Kontroll- und Inhibitionsbereitschaft in Verbindung gebracht (57, 58). Bei Übergewichtigen können Shott et al. (153) ein niedrigeres OFC-Volumen nachweisen, was zu den konträren Ausprägungen der Phänotypen von AN und Adipositas passt. Es könnte sich nun bei den volumetrischen, wie auch bei den funktionellen Aberrationen anorektischer Patienten um ‚traits‘ oder ‚states‘ handeln. Leehr et al. (107) konnten bereits eine Assoziation zwischen einem höheren polygenetischen Risiko für AN und einer Zunahme der Oberflächengröße präfrontaler Areale wie dem OFC aufdecken. Volumetrische und funktionelle Veränderungen hängen oftmals zusammen (21), jedoch ist noch unklar, ob es einen nachweisbaren Zusammenhang bei AN-Patienten zwischen Volumen und Funktion gibt (22). Deshalb beschäftigen wir uns mit der naheliegenden Frage, ob neurofunktionelle Veränderungen ebenfalls bei einem erhöhten genetischen Risiko für AN nachweisbar sind. Da unsere Probanden unabhängig ihres Risikos für AN von keinen funktionellen Veränderungen betroffen sind, spricht dies gegen einen Zusammenhang zwischen volumetrischen und funktionellen Aberrationen vor gleichem genetischen Hintergrund. Es scheint sich ein wissenschaftlicher Konsens zu einer erhöhten Reaktionsbereitschaft präfrontaler, teils auch orbitofrontaler Kortexareale anorektischer Patienten auf Belohnungsreize gebildet zu haben. Wir sind angesichts der uns vorliegenden Literatur die Ersten, die den Zusammenhang zwischen genotypischen Merkmalen für AN und neurofunktionellen Veränderungen der Belohnungsverarbeitung bei gesunden Probanden untersuchen. Wir müssen die zweite Hypothese hinsichtlich des OFC trotz dessen Bedeutung für pathophysiologische Mechanismen der AN verwerfen. Wir konnten keine signifikante Assoziation zwischen dem PRS und der OFC-Aktivierung aufdecken und vermuten daher, dass es sich bei der hyperaktiven exekutiven Kontrollfunktion bei AN eher um einen ‚state‘ als um ein ‚trait‘ handelt. Trotzdem sollten unsere Ergebnisse aufgrund der bereits diskutierten Limitationen und fehlender vergleichbarer Studien mit Vorsicht interpretiert werden. Um zuverlässigere Aussagen über das Ausmaß genetischer Einflussfaktoren auf die neurale Belohnungsverarbeitung treffen zu können, sollten unsere Ergebnisse mithilfe weiterer Studien zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs ergänzt werden.

### 4.2.3 Cingulum

Unsere Ergebnisse der ROI-Analyse des Cingulums ergeben eine signifikante negative Korrelation des PRS .001 für AN mit der Aktivität des cingulären Kortex in der Gewinn-Bedingung, die jedoch einer Bonferroni-Korrektur nicht standhält. Das bedeutet, je höher das genetische Risiko für AN der Probanden ist, desto niedriger fällt ihre Cingulum-Reaktion auf monetäre Belohnungsreize aus. Im Kontext der bisher bereits veröffentlichten Studien zur Untersuchung der Funktion und Aktivität des Cingulums anorektischer Probanden und der Belohnungsverarbeitung sollen die Ergebnisse nachfolgend diskutiert werden.

Der cinguläre Kortex stellt einen funktionell sehr heterogenen Bereich des Gehirns dar, der durch seine zahlreichen Konnektionen an der Belohnungs- und Emotionsverarbeitung sowie der Aktions- und Aufmerksamkeitssteuerung beteiligt ist (146). Der anteriore cinguläre Kortex (anterior cingulate cortex, ACC) wird funktionell dem limbischen System zugeordnet (86). Abhängig vom Ergebnis des Belohnungs- und Bestrafungsverarbeitungsprozesses wird im ACC eine affektive Antwort auf den jeweiligen Stimulus generiert (146). Dies geschieht im Sinne einer adäquaten Verhaltensanpassung sowie durch die Kontrolle und Lenkung der Aufmerksamkeit (86, 192). Zusammen mit dem OFC ist der ACC außerdem für die Identifizierung der emotionalen Bedeutung von Reizen zuständig (86). Beide Gehirnareale gehören zudem zum Netzwerk des orbitalen und medialen präfrontalen Kortex, in welchem die Nahrungsaufnahme reguliert wird (132).

Durch die beschriebenen Funktionen und Interaktionen des ACC wird dessen besondere Bedeutung für die Neuropathophysiologie der AN deutlich. In Keatings (89) Theorie zur veränderten Belohnungsverarbeitung bei AN spielt der ACC die zentrale Rolle. Keating (89) zufolge sollen die im Rahmen der Essstörung ausgeübten, pathologischen Verhaltensweisen von den Betroffenen selbst als belohnend wahrgenommen werden. Der durch die Hunger-induzierten Auswirkungen entstehende negative Aspekt der vermeintlich belohnenden Vorgänge wird nicht wahrgenommen (90). Dieses Phänomen wird als Belohnungskontamination bezeichnet (89). In ihrem systematischen Review zu neurofunktionellen Bildgebungsdaten bei AN berichten Pietrini et al. (136) eine konsistent alterierende Funktion des ACCs bei erkrankten Personen. Beispielsweise konstatieren Wagner et al. (175) eine niedrigere Reaktion des ACC anorektischer Patienten auf zuckrige Wasserlösungen als des Cingulums gesunder Probanden. Auch McFadden et al. (117) decken eine Hypoaktivität des ACC in einer kognitiven Aufgabe zur Konditionierung positiver Reize in Form einer zuckerhaltigen Wasserlösung auf. Decker et al. (41) weisen eine verringerte Aktivierung des anterioren Cingulums anorektischer Probanden im Vergleich zu HC in einer monetären Belohnungsaufgabe nach. Die scheinbar bei AN konsistent auftretende Dysfunktionalität des Cingulums reiht sich in die Ergebnisse zahlreicher single photon emission computed tomography (SPECT)-Bildgebungsstudien, die eine cinguläre Hypofunktion (hauptsächlich anteriorer Anteile) durch eine niedrigere Durchblutung bei anorektischen Patienten im

Vergleich zu HC nachweisen (94, 127, 164). Des Weiteren fanden Frank et al. (55) heraus, dass der ACC genesener AN-Probanden eine geringere Serotonin-Bindungs Kapazität aufweist als der ACC gesunder Probanden. Der Dysfunktionalität des ACCs sei es geschuldet, dass AN-Patienten nicht angemessen auf die negativen Konsequenzen reagieren und ihr unzureichend angepasstes Verhalten dementsprechend nicht adäquat verändern können. (89)

Diese Dysfunktion könnte zur Aufrechterhaltung und Chronifizierung der Erkrankung beitragen oder aber, sofern sie denn vor Erkrankungsbeginn bereits bestehen, ihre Auftrittswahrscheinlichkeit erhöhen. In unserer Studie untersuchen wir, ob Veränderungen des Cingulären Kortex mit einem hohen genetischen Risiko für AN in Verbindung stehen. Wir konnten eine signifikante Aktivitätsminderung des Cingulums auf Belohnungsstimuli bei Personen mit einem hohen PRS im Vergleich zu weniger risikobehafteten Personen feststellen. Bei weiterer Analyse dieses Ergebnisses stellte sich heraus, dass sich diese Aktivitätsminderung allerdings zu einem großen Teil im posterioren Cingulum einordnen lässt. Wir stellen die Vermutung auf, dass eher anteriore Teile des Cingulums eine pathophysiologische Bedeutung für die AN spielen und unser Sample deshalb trotz neurofunktionaler Abnormalitäten im posterioren Cingulum gesund geblieben ist. Im Folgenden soll die Bedeutung des posterioren cingulären Kortex (posterior cingulate cortex, PCC) für die Belohnungsverarbeitung im Kontext der AN dargestellt und diskutiert werden.

Der PCC zeigt eine starke Vernetzung mit frontalen kognitiven Kontrollregionen, dorsalen aufmerksamkeitssteuernden Arealen sowie dem sensomotorischen Netzwerk (105). Im Gegensatz zum ACC wird der PCC nicht dem ventralen limbischen, sondern dem dorsalen exekutiven System zugeordnet (146). Es existieren ebenfalls Verbindungen zwischen dem PCC und dem OFC, über die Informationen bezüglich Belohnungen oder Bestrafungen vermittelt werden (173). Die Idee Rolls (146) zur Funktion des PCCs ist die, dass er selbst zielgerichtet das aktionsgebundene Ergebnis optimieren kann, abhängig davon, ob die Aktion zuvor mit Belohnung oder Bestrafung assoziiert wurde. In einer Meta-Analyse zu funktionellen Bildgebungsstudien zu neuronalen Netzwerken der Belohnungsverarbeitung von Liu et al. (111) wird dem PCC eine konstante Aktivierung durch positive Belohnungsreize bei Gesunden zugesprochen. Auf die genaue Funktion des PCC wird jedoch im Kontext der Belohnungsverarbeitung weder in dem Bericht von Liu et al. (111) noch in den meisten anderen Publikationen, die zu dieser Arbeit recherchiert wurden, weiter eingegangen. Das posteriore Cingulum zeigt allerdings in zahlreichen anderen neurologischen und psychiatrischen Störungen Abnormalitäten, zu denen fokale und traumatische Läsionen, Autismus-Spektrum-Störungen, Alzheimer-Erkrankung, Depression, Schizophrenie und Aufmerksamkeitsdefizitstörungen gehören (106). Einige davon weisen eine hohe Komorbidität mit Essstörungen, speziell der AN, auf (74). Die genaue Bedeutung des PCC für die Pathophysiologie der AN ist jedoch noch nicht geklärt.

Wierenga et al. (183) zeigen, dass Hunger bei Probanden mit ANR zu einer geringeren Aktivierung des anterioren und posterioren Cingulums führt als bei Gesunden. Diese Hyposensibilität bezüglich metabolischer Faktoren könnte eine kritische Rolle für die erfolgreiche Essensrestriktion ANR-Patienten spielen, wobei Hunger scheinbar nicht den belohnenden Wert eines positiven Stimulus wie Essen verstärkt (183). Joos et al. (81) fanden eine verminderte Reaktion des cingulären Cortex an der Grenze zwischen seinem mittleren Teil und dem PCC anorektischer Probanden als Reaktion auf symptomsspezifische visuelle Reize. Zusätzlich dazu zeigte sich die Amygdala hyperaktiv. Da der PCC eine funktionelle Konnektivität zur Amygdala aufweist (157) und diese vor allem für emotionale Bewertungen zuständig ist, wird die Hypoaktivität des Cingulums zusammen mit einer übermäßigen Amygdala-Reaktion als neuronales Korrelat dysfunktionaler Verarbeitungsmechanismen von emotionalen Reizen bei AN-Patienten verstanden (81).

Für den Vergleich mit unseren Ergebnissen ist die Studie von Wagner et al. (176) wohl am interessantesten. Wagner et al. (176) untersuchten die Belohnungsverarbeitungsprozesse genesener AN-Patienten anhand desselben monetären Karten-Rate-Paradigmas wie wir und deckten ebenfalls eine verminderte Reaktion des PCC auf den Erhalt von Geldgewinnen auf. Diese Tatsache wecken den starken Verdacht, dass das posteriore Cingulum AN-spezifisch während der Belohnungsverarbeitung auch von neutralen Reizen in einer Form gestört ist, die sich durch eine verminderte Aktivierung bei positivem Feedback äußert. Dieser Effekt besteht nicht nur, wie Wagner et al. (176) zeigen konnten, über den akuten Krankheitsverlauf hinweg sondern tritt unserer Ergebnisse nach zufolge unabhängig von einer jemals auftretenden Essstörung auf. Es scheint sich demnach eher um ein krankheitsunabhängig bestehendes Persönlichkeitsmerkmal mit genetischem Hintergrund, als um einen erkrankungsbedingten Zustand zu handeln.

Eine ganz andere Herangehensweise zur Untersuchung der Funktion des Cingulums anorektischer Probanden wendeten Wierenga et al. (182) an. Anhand einer Stopp-Signal-Aufgabe untersuchten sie die inhibitorische kognitive Funktionsfähigkeit anorektischer Patienten und wiesen ein Defizit sowohl in anterioren als auch posterioren cingulären Anteilen nach. Aufgrund der unterschiedlichen Aufgaben-Settings können wir allerdings von keiner direkten Vergleichbarkeit mit unseren Studienergebnissen ausgehen. Jedoch spricht die aberrante Funktion des posterioren Cingulums im Sinne einer verminderten Aktivität in unserer gesunden Stichprobe auch bei fehlender klinischer Diagnose einer AN für ein mit der Erkrankung assoziiertes Merkmal. Dies Fehlfunktion könnte als Vulnerabilitätsfaktor gelten, scheint jedoch nicht allein oder nicht in einer so schwachen Ausprägung wie es bei unseren Probanden der Fall war zur Verhaltensänderung oder Entwicklung von Symptomen führen, da unsere gesunden Probanden trotz des genetischen Risikos und der cingulären Hypofunktion keine Essstörung entwickelten. Welche Rolle das posteriore Cingulum bei der Belohnungsverarbeitung

genau spielt und warum es bei AN-Patienten in seiner Funktion gestört ist, bleibt unklar und sollte Thema weiterer Studien sein.

Das Cingulum zeigt ebenfalls signifikante Aberrationen in Studien, die neurofunktionelle Korrelate AN-konträren Essverhaltens untersuchten. Bei Verwendung desselben Karten-Rate-Paradigmas deckten Opel et al. (133) eine erhöhte Aktivierung cingulärer Anteile bei der Gewinn-Bedingung an übergewichtigen Probanden auf. Wie wir angenommen haben, fallen unsere Ergebnisse gegensätzlich zu denen von Opel et al. (133) aus. An einer Stichprobe bestehend aus Patienten mit einer Essstörung vom bulimischen Typ konnten Simon et al. (154) eine erhöhte Aktivierung des PCC auf den Erhalt von Belohnung durch Essen aufweisen. Die Ergebnisse sind jedoch symptomspezifisch, da sie nicht durch die Verwendung monetärer Belohnungsstimuli repliziert werden konnten. Umso bemerkenswerter ist es, dass wir anhand einer monetären Belohnungsaufgabe einen, wie zu erwartenden, signifikanten konträren Effekt (verringerte Aktivierung des PCC) bei hohem genetischem Risiko für AN aufdecken konnten.

Im Unterschied zu den zuvor zitierten Studien, die eine Hypofunktionalität des Cingulums anorektischer Patienten belegen und welche die Argumentationslinie zu der Aussagekraft unserer Ergebnisse stützen, gibt es jedoch auch gegensätzliche Befunde. So konnten Uher et al. (171) im Gegensatz zu Joos et al. (81) in ihrer Studie aufdecken, dass Essensbilder bei Probanden mit akuter AN eine höhere Aktivierung sowohl anteriorer als auch posteriorer cingulärer Kortextareale aufweisen, als es bei den HC der Fall war. Auch die Autoren dieser Studie (171) vermuten eine gestörte emotionale Reizverarbeitung anorektischer Patienten als Ursache des vorliegenden Ergebnisses. In einer weiteren Studie können Uher et al. (170) ihre Ergebnisse eine auf visuelle Essensreize folgende erhöhte Aktivierung des anterioren, nicht jedoch des posterioren Cingulums bei genesenen und chronisch kranken AN-Patienten replizieren. Da wir eine aberrante PCC-Funktion mit AN-assoziierten Genpolymorphismen in Verbindung bringen konnten, wäre eher eine Persistenz der Dysfunktionalität im posterioren als im anterioren Cingulum zu erwarten gewesen. Die divergierenden Resultate und unerwarteten Ergebnisse lassen sich angesichts des aktuellen Forschungsstandes noch nicht ausreichend erklären und erschweren die Einordnung unserer Studienergebnisse in den wissenschaftlichen Kontext. Da es Uher et al. (170) nicht gelang, die erhöhten BOLD-Signale im Cingulum auch durch unspezifische Stimuli hervorzurufen, könnte es sich bei der Cingulum-Hyperaktivität eher um einen symptomspezifischen neuropathologischen Mechanismus, als um eine generelle Dysfunktionalität des Cingulums handeln. Auch Zhu et al. (192) schreiben der ACC-Dysfunktionalität in ihrem Review zu fMRT-Studien bei AN einen symptomspezifischen Bezug zu. In einer Studie von Cowdrey et al. (38) wurde zudem eine signifikante Hyperaktivität des PCC genesener AN-Patienten auf symptomspezifische, vermeintlich belohnende Reize, nachgewiesen. Das Ergebnis fällt damit konträr zu der von uns aufgedeckten verminderten Reaktion des Cingulums auf neutrale

Belohnungsreize aus. Da es sich in der Studie von Cowdrey et al. (38) bei dem vermeintlichen Belohnungsreiz um den Geschmack von Schokolade handelt, muss die Abneigung AN-Patienten gegenüber hochkalorischen Nahrungsmitteln bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Die gegensätzliche Reaktion des Cingulums ließe sich auch auf die Unterschiede in der Wahrnehmung von Belohnungswerten im Sinne einer Belohnungskontamination zurückführen (89). Dabei würde Schokolade von den AN-Patienten eher als bestrafend, statt wie monetäre Gewinne als belohnend, wahrgenommen und somit andere neuronale Prozesse in Gang gesetzt werden.

Neben den funktionellen MRT-Daten liegen auch zahlreiche strukturelle Messdaten vor, die ein niedrigeres Volumen des Cingulums bei AN-Probanden belegen (9, 22, 65). Es besteht eine nachgewiesene Korrelation zwischen der Volumenminderung des Cingulums und der Schwere der AN-Symptomatik (niedrigster Life-Time-BMI, 121). McCormick et al. (116) können zudem durch ihre Untersuchungen cinguläre volumetrische Abnormalitäten bei AN-Patienten mit einem höheren Risiko für einen Rückfall nach Behandlung der Essstörung in Verbindung bringen. Untersuchungen ergaben, dass eine Volumenminderung im ACC auch bei Genesung bestehen bleibt, was auf die meisten anderen betrachteten Hirnregionen nicht zutrifft (168). Dies führt zu der Annahme, dass das Cingulum womöglich entweder für volumetrische Aberrationen prädisponiert ist oder dieser Effekt als Residuum der Erkrankung zu interpretieren ist. Zur Klärung dieser Frage tragen die Ergebnisse einer weiteren Studie unserer Arbeitsgruppe an einer ähnlichen Stichprobe bei, in denen kein Zusammenhang zwischen einem höheren PRS für AN und einer strukturellen Aberration des Cingulums aufgedeckt werden konnte (181). Unsere Ergebnisse zeigen jedoch, dass ein Zusammenhang zwischen dem PRS .001 und funktionellen Veränderungen des Cingulums besteht, sodass es sich zumindest bei diesen vermutlich eher um ein rigides Merkmal, als um einen krankheitsbedingten Effekt handelt. In Anbetracht des fehlenden Zusammenhangs funktioneller und struktureller Resultate bei Verwendung desselben PRS für AN bezüglich des Cingulums und des OFC (vgl. Abschnitt 4.2.2), scheinen sich AN-assoziierte Genpolymorphismen interessanterweise unterschiedlich auf Funktion und Struktur belohnungsassoziierter Gehirnareale auszuwirken. Eine Unabhängigkeit beider Aspekte beweisen auch Friederich et al. (65), die zwar sowohl volumetrische als auch funktionelle Aberrationen des cingulären Cortex anorektischer Patienten nachgewiesen haben. Jedoch zeigte sich in den explorativen Analysen keine Assoziation der strukturellen und funktionellen Daten miteinander.

Die Vermutung, dass genetische Faktoren im Cingulum weniger das Volumen, als die Funktion zu beeinflussen scheinen, wird durch verschiedene Beobachtungen gestützt. Erstens stellten McCormick et al. (116) im Gegensatz zu Titova et al. (168) eine Normalisierung des Cingulum-Volumens bei Gewichtszunahme AN-erkrankter Patienten fest und implizieren damit, dass es sich bei den strukturellen Veränderungen vermutlich eher um einen ‚state‘ als um ein ‚trait‘ handelt. Zweitens bleiben im Kontrast dazu funktionelle Veränderungen des Cingulums, welche wir mit

Genpolymorphismen für AN in Verbindung bringen konnten, auch bei Genesung bestehen (55, 176). Die funktionellen Aberrationen scheinen daher als determiniertes Merkmal zu gelten und nicht fest mit volumetrischen Abweichungen verbunden zu sein.

In unserer Studie zeigen gesunde Probanden mit einem höheren PRS für AN eine Tendenz zu AN-typischen Veränderungen der Reaktion des Cingulums auf Belohnungsreize. Die Reaktion auf monetäre Gewinne fällt umso niedriger aus, je höher das polygenetische Risiko für AN ist. Die genaue Bedeutung dieses Effekts für die Entstehung und Aufrechterhaltung der AN ist jedoch unklar, unter anderem, da die Funktion insbesondere des posterioren Cingulums für die Belohnungsverarbeitung noch nicht ausreichend erforscht ist. Trotz des hohen genetischen Risikos und des nachgewiesenen neuropathophysiologischen Merkmals für AN ist es bei den Probanden jedoch nicht zur Ausprägung einer Essstörung gekommen. Warum das der Fall ist, könnte unterschiedliche Gründe haben.

Langanhaltende Verhaltensänderungen gelten als Verstärkungsfaktoren für die Desensibilisierung neuronaler Netzwerke (89). Da unsere gesunden Probanden unseren Voruntersuchungen zufolge diese pathologischen Verhaltensänderungen vermutlich nicht aufweisen, ist es möglicherweise nicht zu einer ausreichend starken Aktivitätsminderung gekommen, die zu AN-typischen Symptomen wie dem Konflikt zwischen pathologischer Belohnung und dem Verkennen von Bestrafungen geführt hätte (89). Es besteht auch die Möglichkeit, dass es nur in Verbindung mit pathophysiologischen Aberrationen anderer Hirnregionen zum Erkrankungsausbruch gekommen wäre. So impliziert Rolls (146), dass zwar der ACC den Belohnungs- oder Bestrafungswert eines Reizes und der darauffolgenden Konsequenz repräsentiert, aber andere neuronale Netzwerke für die Verschaltung einer Reaktion auf diese Reize zuständig sind. Die anderen Gehirnareale, welche in unserer Stichprobe keine erkrankungstypische Dysfunktion aufweisen (siehe Abschnitte 4.2.1, 4.2.2 und 4.2.4), könnten eine protektive Wirkung ausgeübt haben.

Da wir unserer Kenntnis nach die Ersten sind, die einen Zusammenhang zwischen genetischem Risiko für AN und neurofunktionellen Aberrationen des Cingulums aufdecken konnten, ist die klinische Bedeutung dieses Befundes rein spekulativ. Unsere Ergebnisse sollen zunächst einem besseren Verständnis der Pathophysiologie und Ätiologie der AN dienen. Um zukünftig möglicherweise eine präventive, diagnostische oder gar therapeutische Relevanz der Ergebnisse zu implizieren, sollten weitere Studien zur Rolle des Cingulums in der Entstehung und Aufrechterhaltung der AN durchgeführt werden. Vor allem gilt es, den wechselseitigen Einfluss genetischer und umweltbedingter Faktoren besser zu verstehen, damit ein Ausbruch der Krankheit frühzeitig erkannt und verhindert werden kann. Therapeutisch wird das Cingulum bereits bei schweren psychischen Störungen wie der Depression durch tiefe Hirnstimulation (deep brain stimulation, DBS) anvisiert. Da diese Methode zu signifikanter Stimmungsverbesserung und Angstminderung führt, wurde es von Lipsman et al. (110) angewendet, um Frauen mit therapierefraktärer AN zu behandeln. Dabei half die DBS, den BMI deutlich zu erhöhen

und erzielte eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik, Ängstlichkeit und der gestörten Stimmungsregulierung (110). Da wir in unserer Studie das Cingulum als vulnerablen Ort für neuropathophysiologische Veränderungen bei genetischer Prädisposition für AN hervorheben konnten, kommt diesem Hirnareal eine besondere Bedeutung für die Essstörung zu, die auch therapeutisch zukünftig nicht zu vernachlässigen ist.

#### 4.2.4 Whole-brain

Aufgrund der Komplexität der neuronalen Belohnungsverarbeitung und des Krankheitsbildes der AN sowie unseres unzulänglichen Verständnisses dieser wurden zusätzlich zu den verdächtigen AN-relevanten Arealen explorative whole-brain-Analysen durchgeführt. Ziel dieser Analysen soll sein, gegebenenfalls weitere Region mit Bezug zu erkrankungstypischen neurofunktionellen Mechanismen ausfindig zu machen und in Verbindung zu dem jeweiligen Risikoprofil für AN zu bringen. Denn viele belohnungsrelevante oder emotionsassoziierte Areale werden nicht durch die ROIs abgedeckt und scheinen dennoch für die vorliegende Fragestellung von Relevanz zu sein, da sie in bereits veröffentlichten Studien zu AN durch konstant veränderte Aktivierungsmuster aufgefallen sind. Dazu zählen vor allem Insula (24, 175) und Amygdala (81, 192) sowie frontale und parietale Kortexareale (24, 86, 100). Leehr et al. (107) berichten außerdem von neuronalen strukturellen Abnormalitäten in Abhängigkeit des PRS für AN in Hirnregionen, welche nicht in unseren ROI-Analysen eingeschlossen sind. Auch um den Zusammenhang zwischen strukturellen und funktionellen Aberrationen bei einem erhöhten genetischen Risiko für AN zu untersuchen, wurden unsere spezifischen regionären Hirndaten durch explorative whole-brain-Daten vervollständigt.

Wie im Ergebnisteil (s. Abschnitt 3.3.4) berichtet wurde, konnte außerhalb der ROI-Analysen kein signifikanter Effekt des PRS auf die Hirnfunktion nachgewiesen werden. Erklärungsansätze für das Ausbleiben von nachweisbaren Zusammenhängen zwischen genetischen Risiken für AN und einer veränderten Belohnungsverarbeitung werden in den vorigen Diskussionsabschnitten 4.2.1 - 4.2.3 bereits beschrieben. Eine weitere Ursache für das fehlende Auftreten krankheitstypischer neurofunktioneller Veränderungen könnte das Überwiegen schützender interner Faktoren wie ein besonders großes Selbstvertrauen, ein stabiles Selbstbild und eine gesunde Selbstwahrnehmung sein. Solche internen Ressourcen gelten als wichtige Faktoren, um krankheitsauslösenden oder -begünstigenden Stressoren standhalten zu können und stärken die Resilienz, die vor dem Ausbruch von Erkrankungen schützt. (83). Auch externe Faktoren wie ein stabiles soziales Umfeld, in dem normales (Ess-)Verhalten praktiziert und weniger Wert auf körper- und gewichtsbezogene Merkmale gelegt wird, könnten für das Ausbleiben von pathophysiologischen Entwicklungen verantwortlich sein. Denn Umweltfaktoren beeinflussen nachgewiesenermaßen ebenso wie genetische Faktoren das hormonelle und neuronale System und spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung psychischer

Erkrankungen (7, 149). Genetische und Umweltfaktoren können sich außerdem gegenseitig verstärken oder blockieren (156). Dass eine genetische Prädisposition für Veränderungen des belohnungsverarbeitenden Systems besteht, heißt also nicht, dass sich diese auch klinisch manifestieren und nachweisen lassen, sofern nicht weitere externe Faktoren dazu beitragen. Möglicherweise führt der PRS für AN nur in Verbindung mit einer hohen Vulnerabilität und gemeinsam mit Umweltfaktoren zu einer pathologischen Merkmalsausprägung. Das würde begründen, warum auch Probanden mit höherem genetischem Risiko für AN nicht an der Essstörung erkrankt sind.

#### 4.3 Polygener Risikoscore .001 – Gehirnfunktion in der Verlust-Bedingung

AN-Patienten zeigen eine erhöhte Sensibilität gegenüber Kritik und Bestrafungen und damit einhergehend ein höheres Schadensvermeidungsverhalten (62, 80, 88). Diese Charaktereigenschaften anorektischer und von AN genesenen Personen konnten in neurofunktionellen Bildgebungsstudien im Vergleich zu Gesunden veränderten neuronalen Mechanismen zugeordnet werden. Deren Entstehungsursache ist jedoch noch unklar. Mit unserer dritten Hypothese versuchen wir, der erhöhten Sensibilität gegenüber Verlusten durch den Vergleich funktioneller MRT-Daten mit dem PRS .001 für AN eine genetische Determinante zuzuweisen. Da sowohl in den drei ROIs (Striatum, OFC und Cingulum) sowie auch in den whole-brain-Analysen keine vom genetischen Risiko für AN abhängige neurofunktionelle Aberration unserer gesunden Probanden in der Verlust-Bedingung nachgewiesen werden konnte, scheint es sich bei diesen neuronalen Verarbeitungsmechanismen scheinbar nicht um genetisch prädisponierte Krankheitsmerkmale zu handeln.

Die Verarbeitung von negativen Reizen bei AN ist Forschungsgegenstand einiger bereits veröffentlichter Studien. Cowdrey et al. (38) verwendeten zwei verschiedene Arten aversiver symptom-spezifischer Reize, einmal unappetitliche visuelle Essens- und einmal abstoßende Geschmacksstimuli, um die Untersuchung der neuralen Verarbeitung von Bestrafungen an einer genesenen AN-Patienten-Stichprobe zu untersuchen. Aus dieser Studie wurde eine im Vergleich zu HC deutlich erhöhte Aktivierung diverser Hirnareale erkennbar, was für eine erhöhte Sensibilität gegenüber symptom-spezifischen negativen Reizen spricht. Die stärkeren Reaktionen betreffen Striatum, Insula, den präfrontalen Kortex und das Cingulum (38). Frank et al. (59) belegen im Einklang dazu durch klinische Daten eine erhöhte Sensibilität genesener AN-Probanden gegenüber Bestrafungen. Als neuronales Korrelat dazu decken sie zugleich in fMRT-Messungen eine erhöhte Aktivierung der Insula im Vergleich zu Gesunden beim Ausbleiben von erwarteten Gewinnen auf, was mit einer Bestrafung gleichgesetzt werden kann (59). Außerdem wurde beobachtet, dass AN-Patienten auch noch nach Heilung der Erkrankung ein höheres Maß an Schadensvermeidungsverhalten zeigen (86). Da es sich bei den beschriebenen Veränderungen teilweise um Merkmale handelt, die

über den Krankheitsverlauf hinweg bestehen, scheint es sich um konstitutionelle neurale und psychologische Biomarker der AN zu handeln.

Uher et al. (171) zeigen an einer Stichprobe anorektischer Probanden, dass sich die Aktivierung durch aversive emotionale (nicht symptom-spezifische) Stimuli, außer in einem belohnungsunabhängigen und unspezifischen zerebellären Bereich, nicht von der gesunder Probanden unterscheidet. Dies weckt zunächst den Verdacht, dass es sich bei den zuvor berichteten Effekten lediglich um symptom-spezifische Phänomene aberranter neuronaler Reaktionen auf Verluste und Bestrafungen handelt. Dies könnte erklären, weshalb wir mit der Wahl eines neutralen Stimulus potenziell bestehende Effekte nicht aufdecken konnten. In Anbetracht weiterer Studienergebnisse, die mithilfe der Verwendung neutraler und teilweise auch monetärer Stimuli produziert wurden, kann dieser Verdacht jedoch, wie nachfolgend erklärt wird, entkräftet werden (16, 125, 176).

In einer Studie von Bischoff-Grethe et al. (16) wurde beispielsweise eine erhöhte Aktivierung des dorsalen Striatums anorektischer Probanden als Reaktion auf monetäre Verluste aufgedeckt. Des Weiteren zeigte sich in einer Studie von Wagner et al. (176), dass sich die Antwort des Striatums auf sowohl positives als auch negatives neutrales Feedback bei genesenen AN-Patienten von der gesunder Probanden unterscheidet. Diese Aberration kam ebenfalls bei Verwendung eines neutralen Stimulus in Form von monetären Gewinnen beziehungsweise Verlusten zum Vorschein. Während Gesunde in der Lage sind, durch striatale Verarbeitungsprozesse Reize adäquat zu beurteilen und angenehme von aversiven Reizen zu unterscheiden, gelingt dies den genesenen AN-Patienten nicht (176). In unserer Studie konnte weder in der Gewinn- noch in der Verlust-Bedingung eine in Abhängigkeit des genetischen Risikos für AN veränderte Reaktion des Striatums beobachtet werden. Aufgrund dessen können wir auch diesem Phänomen keinen genotypischen Hintergrund zuweisen.

Frank et al. (62) weisen bei AN-Patienten im akuten Krankheitsstadium eine im Vergleich zu HC stärkere Reaktion striataler sowie orbitofrontaler Kortex-Anteile auf Bestrafung in Form eines erwarteten, aber ausbleibenden Gewinnes nach. Dabei kamen symptom-spezifische Geschmacksstimuli zum Einsatz. Der OFC ist ebenfalls bedeutsam für die Verarbeitung und Bewertung von Bestrafungen (99). Es wurden zudem erhöhte Reaktionen in umliegenden präfrontalen Kortexarealen bei genesenen AN-Patienten auf aversive Reize beobachtet, welche für den verstärkten Versuch stehen sollen, durch einen strategischen Ansatz die Exposition gegenüber negativen Stimuli verhindern zu können (38). Auch im Cingulum, speziell im ACC, werden sowohl belohnende als auch bestrafende Reize verarbeitet (146). Der ACC präsentierte sich in einer fMRT-Studie genesener Probanden hyperaktiv bei der Verarbeitung negativer Stimuli, was im Einklang mit einer erhöhten emotionalen Empfänglichkeit und Hypersensibilität für Kritik und Bestrafungen bei AN steht (38). Auch der Zusammenhang, dass AN-Patienten ängstlicher sind, der ACC an der Entstehung von Ängsten beteiligt ist und sich Angst unter anderem durch die erhöhte Sensibilität gegenüber Verlusten oder

Bestrafungen repräsentiert, dient als Erklärungsansatz für eine Hyperaktivität des ACC (88, 136). Ellison et al. (47) konnten eine große Angst anorektischer Patienten vor hochkalorischen Getränken mit einer Hyperaktivität des ACC, der Insula und der Amygdala in Verbindung bringen. Murao et al. (125) berichten ebenso von einer höheren Aktivität des ACC sowie der Insula bei ANBP-Probanden in der Erwartung monetärer Verluste im Vergleich zu HC. In einer Studie von Bär et al. (9) spiegelt sich die Hypersensibilität gegenüber Bestrafungen AN-Patienten auch im posterioren Cingulum wieder. Die Autoren berichten von einer im Vergleich zu Gesunden erhöhten Reaktion des PCC anorektischer Probanden auf thermische Schmerzreize (9). Dieses Studienergebnis könnte darauf zurückzuführen sein, dass es sich um eine Störung der interozeptiven Wahrnehmung und externen Reizverarbeitung handelt. Dafür spricht, dass der PCC mit anderen Hirnarealen zusammen eine wichtige Rolle für die Körperwahrnehmungsstörung anorektischer Probanden spielt (67, 119), von welcher unsere gesunden Probanden ebenso wenig betroffen sind, wie von Aberrationen des Cingulums in der Verlust-Bedingung.

Geisler et al. (68) weisen in ihrer fMRT-Studie nach, dass eine erhöhte ACC-Aktivierung auf negatives Feedback bei Probanden mit AN mit einer Verhaltensänderung assoziiert ist. Nicht nur Belohnungen, sondern auch Bestrafungen beeinflussen das Erlernen von Stimulus-bezogenen Verhaltensweisen (114). Da jene verschiedenen Hirnregionen von AN-Patienten bei negativem Feedback vermehrt aktiviert werden, welche mit Aktions-Ergebnis-Lernen (aus dem Englischen ‚action-outcome learning‘) in Verbindung stehen, kann demnach von einer größeren Fähigkeit anpassenden Lernverhaltens auf negative Stimuli bei AN-Patienten ausgegangen werden (16). Auch diesem Phänomen können wir aufgrund fehlender signifikanter Ergebnisse unserer Kovarianzanalysen keine genetische Assoziation zuweisen.

Da keiner der beschriebenen pathophysiologischen neuronalen Mechanismen bezüglich der Verarbeitung von negativen, bestrafenden Stimuli durch unsere Studie repliziert werden konnten, verlieren genetische Faktoren als Auslöser dieser an Bedeutung. Dies würde implizieren, dass es sich bei den oben genannten Effekten eher um erkrankungsspezifische als um Persönlichkeitsmerkmale handelt. Zweifel daran kommen allerdings angesichts der Tatsache auf, dass die AN-typischen Eigenschaften, die mit den neurofunktionellen Aberrationen assoziiert werden (Hypersensibilität gegenüber Verlusten, Kritik und Gedanken des Scheiterns, erhöhtes Schadensvermeidungsverhalten, 16) zu den der Essstörung vorausgehenden und vermutlich genetisch determinierten kindlichen Persönlichkeitsmerkmalen zählen (75). Es überrascht daher, dass wir in unserer Untersuchung kein mit Genpolymorphismen für AN verknüpfted neuronales Korrelat dieser finden konnten. Möglicherweise sind weder die genannten Charaktereigenschaften noch die Gehirnaktivität bezüglich der Belohnungsverarbeitung in einem signifikanten Ausmaß mit Genpolymorphismen für AN assoziiert.

Von Interesse wäre daher die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem PRS für AN und klinischen Daten bezüglich der AN-typischen Persönlichkeitsmerkmalen.

#### 4.4 Zusammenhang zwischen BMI und der Gehirnaktivierung

Zwischen der Gehirnaktivierung im Cingulum und dem BMI konnte keine Korrelation aufgedeckt werden, obwohl beide Faktoren jeweils in einem signifikanten Zusammenhang mit dem PRS .001 stehen. Bevor wir unsere vierte Hypothese verwerfen, sollen unsere Ergebnisse jedoch zunächst in den Kontext der bestehenden Literatur eingeordnet und auf mögliche Ursachen für eine fehlende Assoziation in unserer Stichprobe eingegangen werden.

Der Zusammenhang zwischen dem BMI und der Cingulum-Aktivität könnte in unserer Stichprobe lediglich zu schwach sein, um das Signifikanzniveau zu erreichen und den strengen Fehlerkorrekturen deswegen nicht standgehalten haben. Grundlagenforschungen in Studien an Nagetieren stellten einen Zusammenhang zwischen der Nahrungszufuhr und neuronalen Veränderungen heraus, welche sich unter anderem auch auf die Belohnungsverarbeitung auswirken (32). Auf diesen Erkenntnissen basiert die Annahme, dass Kalorienzufuhr und Ernährungszustand, repräsentiert durch den BMI, auch beim Menschen auf neurofunktionelle Prozesse Einfluss nehmen. So konnten Killgore et al. (91) bei gesunden, normalgewichtigen Frauen eine negative Korrelation des BMIs mit der Aktivierung cingulärer Hirnareale ausfindig machen. Diese unerwarteten Tatsachen machen fehlende Zusammenhänge in unserer Stichprobe erstaunlich. Ein weiterer Grund dafür könnte sein, dass der PRS .001 allerdings nur bei Frauen einen signifikanten Zusammenhang mit dem BMI aufweist (siehe Abschnitt 4.1), in unserer Studie aber annähernd gleich viele Männer und Frauen gemessen wurden. Es muss zudem bei der Interpretation unserer Ergebnisse berücksichtigt werden, dass in der vorliegenden Stichprobe 32 Probanden mit einem BMI > 30 eingeschlossen wurden, die damit als adipös gelten (62). Ein höherer PRS für AN geht zwar mit einem niedrigeren BMI (siehe Abschnitt 4.1) und mit einer niedrigeren Cingulum-Aktivierung (siehe Abschnitt 4.2.3) bei monetären Gewinnen einher. Allerdings könnte ein Zusammenhang zwischen den untersuchten Faktoren Cingulum-Aktivierung und BMI durch die höheren BMI einiger unserer Probanden gestört worden sein. Denn Übergewichtige zeigen eine veränderte, und dabei untergewichtigen Personen meist sogar konträre, Verarbeitungsweise von Belohnungsreizen (187). Selbst bei einem hohen Risiko für AN ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen AN-typischer neuronaler Mechanismen bei übergewichtigen Personen also als außerordentlich gering einzustufen. Die für AN charakteristischen genotypischen Eigenschaften werden durch andere Geneffekte, die mit einem höheren BMI assoziiert sind, vermutlich überdeckt oder zumindest abgeschwächt. Dies könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt und somit einen möglicherweise bestehenden Effekt kaschiert haben.

Der Zusammenhang zwischen dem BMI und neuronalen Aberrationen wurde in einigen weiteren Studien an essgestörten Probanden untersucht. Råstam et al. (142) fanden zwar einen reduzierten Blutfluss in verschiedenen Kortex-Arealen bei AN-Patienten, jedoch korrelierte dieser nicht mit dem BMI. Außerdem konnten Bailer et al. (8) keine Assoziation des BMI mit der veränderten Bindekapazität AN-relevanter, serotonerger Rezeptoren nachweisen. Auch AN-bedingte Volumenveränderungen des Gehirns scheinen nicht signifikant mit dem BMI assoziiert zu sein (22), was in einer Studie von Bär et al. (9) sogar speziell für den PCC belegt wurde. All diese Ergebnisse stehen im Einklang mit unseren Befunden und führen zu dem Verdacht, dass tatsächlich kein Zusammenhang zwischen BMI und neuronalen Veränderungen bei AN besteht.

Leehrs et al. (107) Untersuchung des PRS für AN und dessen Zusammenhang mit dem BMI sowie den gefundenen strukturellen Gehirnveränderungen ergab ebenfalls keinen signifikanten Mediationseffekt zwischen den drei Faktoren. Dementsprechend ist es auch nicht unwahrscheinlich, dass unsere Assoziationsanalysen ebenfalls nicht das Signifikanzniveau erreichten.

## 4.5 Stärken und Einschränkungen

Im folgenden Abschnitt wird auf methodische und inhaltliche Stärken und Einschränkungen verwiesen. Dahingehend kann die Aussagekraft der Ergebnisse bewertet werden.

### 4.5.1 Stärken

#### *Screeningverfahren*

Durch das Screeningverfahren entstand eine für die Allgemeinbevölkerung repräsentative Stichprobe, deren Gruppen (hier die Geschlechter Männer und Frauen) gut miteinander vergleichbar sind. Da die Teilnahme auf Freiwilligkeit basiert und sich der Aufruf an die breite Öffentlichkeit richtete, sind keine relevanten Verzerrungen durch eine von den Durchführern beeinflusste Auswahl der Stichprobe zu befürchten. Die strengen Ein- bzw. Ausschlusskriterien und die ausführlichen Interviews gewährleisteten den Ausschluss von Störfaktoren wie beispielsweise psychologische oder somatische Krankheiten.

#### *Stichprobe*

Die in dieser Arbeit untersuchte Stichprobe ist mit einer Größe von  $n=337$  im Vergleich zu anderen Studien im Forschungsgebiet der AN sehr groß. Viele Studien arbeiten im Gegensatz zur vorliegenden Studie mit tatsächlich erkrankten oder rehabilitierten AN-Patienten. Durch die Auswahl eines gesunden Probandenkollektivs konnten wir nicht nur eine derartige Stichprobengröße gewährleisten, sondern auch eine Erleichterung der Untersuchungsumstände. Denn akut erkrankte AN-Patienten befinden sich in einem sehr belastenden und kritischen Zustand, was ihre Beteiligung an klinischen Studien erschwert. Die psychische Instabilität sowie die mit der Erkrankung einhergehende somatische

Problematik machen eine neuropsychologische Testung und MRT-Messung nicht nur aufwendig und sogar gesundheitsgefährdend. Sie führen außerdem durch Nebeneffekte des Hungerzustandes wie Dehydratation, Elektrolytverschiebungen, Veränderungen im Neurotransmitter- und Hormonhaushalt sowie allgemeine körperliche Schwäche zu Verzerrungen von Ergebnissen (58). Psychische und physische Stressoren beeinträchtigen die Fähigkeit, gewohnte Reaktionsmuster zu kontrollieren und erschweren somit die Erhebung repräsentativer neurofunktioneller Daten (190). Die Minimierung dieser Störfaktoren durch eine Auswahl gesunder Probanden stellt somit einen Vorteil für die Qualität der vorliegenden Daten dar.

Da für alle Kofaktoren nicht-parametrische Tests für den Gruppenvergleich zwischen Männern und Frauen durchgeführt und bis auf den BDI-Wert keine signifikanten Unterschiede festgestellt wurden, können Asymmetrien zwischen den Gruppen als vernachlässigbar betrachtet werden. Durch eine zusätzliche Korrektur des Störfaktors BDI, für den ein signifikanter Gruppenunterschied besteht, wurde dessen depressionsbedingte Beeinflussung auf die statistischen Berechnungen und 2nd-Level-Analysen der funktionellen Bilddaten verhindert. Die zuvor stattgefundene Filterung der Stichprobe nach einem BDI-Wert  $< 13$  zum Ausschluss stimmungsabhängiger Verzerrungen der neuronalen Aktivierung während der Belohnungsverarbeitung sichert zusätzlich gegen eine mögliche Verzerrung ab. Bei dem Probandenkollektiv handelt es sich in Bezug auf alle relevanten Parameter (Alter, IQ, Bildungsjahre) um eine statistisch reliable Gruppe. Da der IQ aller Probanden bei über 80 lag, kann ein Störeffekt durch verminderte Intelligenz ausgeschlossen werden. Um für genetische Vergleichbarkeit zu sorgen wurde eine ethnisch homogene Probandenpopulation mit ausschließlich europäischem Ursprung rekrutiert. Trotz der homogenen Verteilung des Alters von Männern und Frauen wurde das Lebensalter zum Testzeitpunkt ebenfalls stets als Kovariate in die Berechnungen mit einbezogen, um die Analysen gegen potenzielle Störeinflüsse dieses Faktors abzusichern. Denn normales Altern führt auch bei Gesunden zu kognitiven Veränderungen, die zur Verzerrung von Ergebnissen führen könnten (71). Das Durchschnittsalter der Stichprobe von 39 Jahren liegt weit über dem erkrankungstypischen Manifestationsalter der AN (193), weshalb die Wahrscheinlichkeit für die Probanden, diese Erkrankung zukünftig noch zu entwickeln, als äußerst gering einzustufen ist. Dies verdeutlicht die Relevanz des genetischen Risikos für AN und dessen Auswirkung auf die von uns aufgezeigte neurofunktionelle Veränderung des Cingulums auch außerhalb der Diagnosestellung einer AN.

#### *Messinstrumente*

Die Fragebögen als Selbstbeurteilungsinstrument erwiesen sich als praktikabel und effizient. Sie lassen Rückschlüsse auf soziodemographische und -kulturelle Hintergründe sowie auf die psychische und physische Verfassung zu. Das Fremdrating-SKID ergänzt als klinisch diagnostischer Goldstandard umfassend die mögliche Verzerrung der an einem Tag erhobenen Fragebogen-Werte. Die Interviews

wurden stets entsprechend einheitlicher Vorgaben und nur nach einer ausgiebigen Schulung des Interviewers durchgeführt, sowie nachträglich durch erfahrene Mitarbeiter des Instituts kontrolliert. Es kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei den hier erhobenen Daten bezüglich der Anamnese und zum Ausschluss vergangener oder bestehender Essstörungen um verlässliche Angaben handelt.

Die MRT stellt für die Gewinnung funktioneller Bildgebungsdaten ein präzises Messinstrument dar (66). Durch die Verwendung eines 3-Tesla-MRT-Geräts ist eine sehr hohe Datenqualität gewährleistet (151). Da alle Daten durch dasselbe MRT-Gerät erhoben wurden, ist von einer guten Vergleichbarkeit der Ergebnisse auszugehen. Die Entwicklung von paradigmengestützten funktionellen MRT-Untersuchungen ermöglichte in den letzten Jahren die tiefgründige Erforschung der neuropathophysiologischen und hirnfunktionellen Grundlagen von der AN und von weiteren psychischen Störungen. Da sich zahlreiche Studien, inklusive unserer, dieser Technik bedienen und somit immer mehr Erkenntnisse über die neuronalen Grundlagen der AN gewonnen werden, nähern wir uns einem besseren Verständnis der Erkrankung und ihrer Hintergründe. Die NAE-Studie, in deren Rahmen die Daten für die vorliegende Arbeit erhoben wurden, bewies sich bereits in zahlreichen weiteren Untersuchungen als gewinnbringend. Das in dieser Studie verwendete Karten-Rate-Paradigma lieferte sowohl für bereits veröffentlichte Publikationen des Münsteraner Instituts für Translationale Psychiatrie (133, 135, 143) als auch für weitere externe Studien (16, 176) fundierte Ergebnisse zur Untersuchung der Belohnungsverarbeitung und stellt somit einen verlässlichen Parameter zur Erhebung belohnungsrelevanter neuronaler Aktivitätsmuster dar. Durch die Auswahl eines neutralen Stimulus in Form monetärer Gewinne oder Verluste wird in dieser Studie das Belohnungsverhalten allgemein und nicht nur auf die krankheitsbezogene Symptomatik hin untersucht. Dadurch können mögliche Störfaktoren Nahrungsmittel-assoziierte Stimuli eliminiert werden, welche die neuronalen Aktivitäten in Bezug auf die Belohnungsverarbeitung beeinflussen könnten.

#### *Analyse der funktionellen MRT-Daten*

Für die Auswertung der funktionellen Bildgebungsdaten wurde das bewährte Programm SPM verwendet. Es kam bereits in zahlreichen neuronalen Bildgebungsstudien für eine qualitativ hochwertige und zuverlässige Vorverarbeitung und Analyse funktioneller Bilddaten zum Einsatz (168). Neben den zuvor festgelegten ROI-Analysen wurde die Sichtung der Ergebnisse durch whole-brain-Analysen ergänzt. Dieses explorative Vorgehen bietet den Vorteil, dass weitere Areale aufgedeckt werden können, die mit genetischen Risiken für AN und der Belohnungsverarbeitung assoziiert sind. Durch die Integration genetischer, klinischer (Alter, Geschlecht, BMI, BDI, Gesundheitsstatus), sozialer

(IQ, Bildungsjahre, Herkunft) und neurofunktioneller Daten können diese auf verschiedenen Ebenen analysiert und abstrahiert werden.

#### *Polygener Risikoscore*

Der PRS als Mittel zur Risikoidentifizierung und -determinierung von gesunden Personen hinsichtlich einer bestimmten Erkrankung ist ein vergleichsweise neues Verfahren. Er fand aber in einigen Studien zu hirnstrukturellen Veränderungen bereits Anwendung und stellte dort ein gewinnbringendes Messinstrument zur Einordnung des genetischen Risikos der Probanden dar (107, 177). Der PRS wurde als vielversprechende Optionen etabliert, um Krankheiten und deren genetische Hintergründe zu untersuchen und besser verstehen zu lernen. Der PRS hilft außerdem dabei, Erkenntnisse darüber zu gewinnen, inwiefern genetische Faktoren isoliert zu Veränderungen neurologischer Verarbeitungsprozesse von Belohnungsreizen führen können. Im Kontext der AN ist die Konstellation der in dieser Arbeit untersuchten Faktoren (PRS, BMI, Geschlecht und neuronale Aktivierungsmuster) neuartig und verleiht ihr ein Alleinstellungsmerkmal. Zu den aufgestellten Hypothesen wurden unserer Kenntnis und dem aktuellen Stand der Literatur nach bisher noch keine Studien durchgeführt, sodass diese Arbeit einen spannenden Beitrag zum Forschungsstand der AN leistet. Die Fragestellung orientiert sich an dem durch Autoren von vorangehenden Studien zum Thema der Belohnungsverarbeitung bei AN geäußerten Bedarf nach einer weitergehenden und vor allem grundlegenden Untersuchung des Belohnungssystems und rechtfertigt somit ihre Induktion.

#### **4.5.2 Einschränkungen**

##### *Fragestellung*

Bei den untersuchten Hypothesen handelt es sich um eine neuartige Fragestellung. Da die beiden Faktoren, genetisches Risiko und funktionelle Belohnungsverarbeitung bei AN, in dieser Form bisher noch nicht miteinander in Verbindung gebracht und analysiert wurden, gibt es jedoch kaum Möglichkeiten der Vergleichbarkeit mit anderen Studienergebnissen. Es ist daher schwierig, die untersuchten Ergebnisse in den Konsens der bereits veröffentlichten Literatur zu integrieren und die Diskussionsmöglichkeiten sind limitiert. Eine Einordnung und Interpretation der Ergebnisse sollte demnach zurückhaltend vorgenommen werden.

##### *Studiendesign und Stichprobe*

Trotz der bereits dargelegten Vorteile des Screeningverfahrens (siehe Abschnitt 4.5.1) kann eine Selektion der Studienteilnehmer aufgrund der Freiwilligkeit, der finanziellen Entlohnung, der örtlichen Beschränkung auf Münster und Umgebung sowie der Ein- und Ausschlusskriterien nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Wir untersuchten in etwa gleich viele Männer wie Frauen, während viele der

von uns zitierten Studien aufgrund der höheren Prävalenz der AN unter Frauen größtenteils an weiblichen Probanden durchgeführt wurden. Die Vergleichbarkeit der verschiedenen Studienergebnisse ist aufgrund der unterschiedlichen Geschlechterverteilung erschwert. In unserer Stichprobe wurden zudem mehrere Probanden mit einem BMI > 30 eingeschlossen und gelten somit als übergewichtig (187). Wie bereits in Abschnitt 4.4 beschrieben wurde, stellt dies einen möglichen Störfaktor dar, da der BMI einen Einfluss auf die Belohnungsverarbeitung hat (133, 187). Außerdem handelt es sich bei den Angaben zum BMI unserer Probanden um selbstberichtete Werte, was eventuell zu Verzerrungen der Ergebnisse geführt haben könnte. Der MWT-B beurteilt nur die verbale Intelligenz als Teil der kristallinen Intelligenz und überschätzt diesen außerdem tendenziell, sodass Rückschlüsse auf den Gesamt-IQ nur bedingt verlässlich sind (148). Dieser Einschränkung wurde durch eine zusätzliche Erhebung der Bildungsjahre entgegengewirkt. Da alle Probanden mithilfe desselben Tests untersucht wurden, liegt zudem dennoch eine hohe interne Vergleichbarkeit vor und es ist von einer ausreichenden Zuverlässigkeit der Angaben in Bezug auf die Intelligenz der Probanden auszugehen. Ein weiterer Punkt ist, dass es sich um ein gesundes Probandenkollektiv handelt und die gewonnenen Erkenntnisse deshalb nicht einfach auf Personen mit einer diagnostizierten AN übertragen werden können. Es muss davon ausgegangen werden, dass weitere Faktoren die Krankheitsentstehung begünstigen, welche wiederum Einfluss auf die neuronale Belohnungsverarbeitung haben könnten. Zur Differenzierung zwischen ‚traits‘ und ‚states‘ wäre es sinnvoll, im Rahmen von Longitudinalstudien prämorbid Zustände zu erfassen, die anhand junger Personen mit hohem Risiko für AN vor dem Beginn einer Essstörung erhoben werden könnten.

#### *Cards-Paradigma*

Eine weitere Limitation, die bereits in der Diskussion angeschnitten wurde, ergibt sich durch die Verwendung des Cards-Paradigmas mit neutralen Stimuli zur Untersuchung der Belohnungsverarbeitung. Das Paradigma regt lediglich allgemeine, nicht jedoch krankheitsbezogene neuronale Verarbeitungsmechanismen an, welche möglicherweise unterschiedlich stark mit dem polygenen Risiko für AN verknüpft sind. Es könnte demnach der Neutralität des gegebenen Reizes geschuldet sein, dass ein eventuell bestehender Effekt in unserer Studie nicht zum Vorschein kam. Des Weiteren müssen die Untersuchungsbedingungen berücksichtigt werden, die eine nicht-realitätsgetreue Nachahmung eines Belohnungs- oder Verlustereignisses bedingen. Unter anderen Umständen, beispielsweise in einem Casino, würde ein Geldgewinn vermutlich einen stärkeren Effekt auf die neuronale Aktivität belohnungsrelevanter Hirnareale ausüben, als es im MRT-Scanner im Rahmen der Studie der Fall war.

### *Polygener Risikoscore*

Die GWAS zur Bestimmung des genetischen Risikos für AN wurde mit einer Stichprobe durchgeführt, die nur aus weiblichen Probanden besteht (19). Da in unsere Studie viele männliche Probanden eingeschlossen wurden, muss diskutiert werden, inwiefern der Risikoscore auch für die Männer ein valides Beurteilungsinstrument des genetischen Risikos für AN darstellt. Außerdem spiegelt der PRS nicht die Risikobelastung für einen der beiden Subtypen der AN dar. Sowohl einige persönlichkeits- als auch verhaltensbezogene Merkmale sowie die Empfänglichkeit für belohnende oder sanktionierende Reize unterscheiden sich bei dem ANR- und ANBP-Subtyp deutlich voneinander (165). Es kann somit auch von Differenzen in der psychopathologischen Genese und den damit zusammenhängenden genetischen Faktoren ausgegangen werden. Die Verallgemeinerung des genetischen Risikos für beide Ausprägungsformen der AN durch den PRS stellt einen Nachteil dar und sollte in zukünftigen Untersuchungen des genetischen Risikoprofils berücksichtigt werden. Da sich der PRS außerdem auf viele verschiedene Gene bezieht, ist es nicht möglich, einen Rückschluss auf den Zusammenhang einzelner Gene mit der neuronalen Belohnungsverarbeitung zu ziehen. Es fehlt somit auch die Grundlage für die Bestimmung kausaler Zusammenhänge. Spezifischere Informationen und präzisere genetische Daten bezüglich der AN setzen die Durchführung weiterer GWAS und Genkandidaten-Studien voraus. Diese sollten durch größere Stichproben und die Berücksichtigung weiterer Faktoren wie die Subtypen der Erkrankung und Krankheitsverläufe ergänzt werden, um eine höhere Aussagekraft erzielen zu können.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde eine signifikant negative Assoziation zwischen dem PRS .001 für AN und dem BMI bei Frauen ohne eine klinisch diagnostizierte Essstörung auffindig gemacht. Ein hohes genetisches Risiko für AN scheint demnach an der Regulation des Körpergewichts weiblicher Personen beteiligt zu sein und steht im Zusammenhang mit einem niedrigeren BMI. Für Personen mit einem hohen genetischen Risiko für AN und niedrigem Körpergewicht könnten Präventions- und Früherkennungsmaßnahmen von besonderer Relevanz sein, da ein frühes Auftreten der Erkrankung, ein niedrigeres Ausgangskörpergewicht und ein verzögerter Therapiebeginn mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind (193). Mithilfe solcher Maßnahmen könnten Veränderungen frühzeitig detektiert und somit der klinischen Manifestation einer Essstörung entgegengewirkt werden.

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem PRS für AN und der neuronalen Verarbeitung von Belohnungsreizen konnten, bis auf eine Ausnahme im cingulären Kortex keine Effekte aufgedeckt werden. Dies gilt sowohl für die Verarbeitung von positiven als auch negativen Belohnungsreizen in Form von monetären Stimuli. Einzig ein 65-Voxel großes Cluster im Cingulum wurde bei höherem PRS in der Gewinn-Bedingung (bei unkorrigierter Signifikanzschwelle von  $p_{FWE} < .05$ ) signifikant niedriger aktiviert, welches sich größtenteils im PCC befindet. Da Wagner et al. (176) ähnliche Veränderung bei genesenen AN-Patienten feststellen konnten, scheint es sich dabei um ein erkrankungsspezifisches Merkmal zu handeln. Allerdings ist die Bedeutung des PCC für die Belohnungsverarbeitung und die pathophysiologischen Mechanismen der AN noch unklar.

Insgesamt scheint die Belohnungsverarbeitung jedoch nicht in dem Ausmaß durch genetische Faktoren vorbestimmt oder beeinflusst zu sein, wie wir in unserer zweiten und dritten Hypothese vermutet haben. Gesunde Personen mit einem hohen genetischen Risiko für AN, bei denen es nicht innerhalb des vulnerablen Erkrankungsalters zu einer klinisch manifesten Essstörung gekommen ist, weisen nicht in einem annähernd gleichen Ausmaß die AN-typischen neurofunktionellen Veränderungen auf, wie es akut erkrankte oder genesene AN-Patienten tun. Dies gilt nicht nur für das Striatum als Kerngebiet der Belohnungsverarbeitung und den OFC als übergeordnete kognitive Kontrollinstanz. Auch in den explorativen whole-brain-Analysen konnte keine signifikante Assoziation zwischen genetischen Risiken und neuronalen Aktivitätsniveaus anderer Hirnregionen nachgewiesen werden. Auch unsere vierte Hypothese können wir nicht bestätigen, denn die signifikanten Aktivitätsunterschiede im Cingulum zeigen keinen Zusammenhang mit dem BMI. Um auszuschließen, dass wir unsere Hypothesen fälschlicherweise ablehnen, sollten weitere Studien zur Erforschung des genetischen Risikos und dessen Zusammenhang mit neurobiologischen Veränderungen durchgeführt werden. Diese könnten die in unserer Studie erarbeiteten Ergebnisse ergänzen und langfristig zu einem besseren Verständnis pathophysiologischer Mechanismen und deren genetischen Hintergründe beitragen.

Bis zur Belegung des Gegenteils ist ansonsten davon auszugehen, dass die meisten belohnungsassoziierten neurofunktionellen Aberrationen bei AN-Probanden keinen starken Zusammenhang mit AN-assoziierten Genpolymorphismen aufweisen. Da die Veränderungen zu einem großen Teil auch bei genesenen AN-Probanden beobachtet werden, scheinen sie in ihren Grundzügen über den Krankheitsverlauf hinweg fortzubestehen. In Kombination mit den in dieser Studie gewonnenen Erkenntnissen ist dieses Phänomen jedoch eher als neurobiologisches Residuum der Erkrankung, denn als genotypisch determiniertes Merkmal zu interpretieren.

## 6 Anhang

### 6.1 Literaturverzeichnis

1. Adès P, Gorwood M, Bouvard M, Mouren-Siméoni A, Kipman J (1998) Genetics and anorexia nervosa: a review of candidate genes. *Psychiatr Genet* 8: 1–12
2. American Psychiatric Association (2000) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.), Washington, DC.
3. American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.), Washington, DC.
4. Andersen AM, Pietrzak RH, Kranzler HR, Ma L, Zhou H, Liu X, Kramer J, Kuperman S, Edenberg HJ, Nurnberger JI, Rice JP, Tischfield JA, Goate A, Foroud TM, Meyers JL, Porjesz B, Dick DM, Hesselbrock V, Boerwinkle E, Southwick SM et al. (2017) Polygenic scores for major depressive disorder and risk of alcohol dependence. *JAMA psychiatry* 74: 1153–1160
5. Anokhin AP, Grant JD, Mulligan RC, Heath AC (2015) The genetics of impulsivity: Evidence for the heritability of delay discounting. *Biol Psychiatry* 77: 887–894
6. Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, Duncan L, Escott-Price V, Falcone GJ, Gormley P, Malik R, Patsopoulos NA, Ripke S, Wie Z, Yu D, Lee PH, Turley P, Grenier-Boley B, Chouraki V, Amouyel P, Boland A et al. (2018) Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 360: eaap8757
7. Arnsten AFT (2009) Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci* 10: 410–422
8. Bailer UF, Frank GK, Henry SE, Price JC, Meltzer CC, Mathis CA, Wagner A, Thornton L, Hoge J, Ziolkowski SK, Becker CR, McConaha CW, Kaye WH (2007) Exaggerated 5-HT<sub>1A</sub> but normal 5-HT<sub>2A</sub> receptor activity in individuals ill with anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 61: 1090–1099
9. Bär KJ, de la Cruz F, Berger S, Schultz CC, Wagner G (2015) Structural and functional differences in the cingulate cortex relate to disease severity in anorexia nervosa. *J Psychiatry Neurosci* 40: 269–279
10. Bartholdy S, Dalton B, O’Daly OG, Campbell IC, Schmidt U (2016) A systematic review of the relationship between eating, weight and inhibitory control using the stop signal task. *Neurosci Biobehav Rev* 64: 35–62
11. Beck A, Steer R, Brown G (1996) *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. The Psychological Corporation, San Antonio
12. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J EJ (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen psychiatry* 4: 561–571
13. Bergh C, Södersten P (1996) Anorexia nervosa, self-starvation and the reward of stress. *Nat Med* 2: 21–22
14. Berkman ND, Lohr KN, Bulik CM (2007) Outcomes of eating disorders: A systematic review of the literature. *Int J Eat Disord* 40: 293–309
15. Berth H, Balck F (2003) MWT-B (Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest). In: *Psychologische Tests für Mediziner*. Springer, Berlin, Heidelberg S. 28–29
16. Bischoff-Grethe A, McCurdy D, Grenesko-Stevens E, Irvine LE, Wagner A, Wendy Yau WY, Fennema-Notestine C, Wierenga CE, Fudge JL, Delgado MR, Kaye WH (2013) Altered brain

- response to reward and punishment in adolescents with Anorexia nervosa. *Psychiatry Res - Neuroimaging* 214: 331–340
17. Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF, Monastra VI, Miller D, Lubar JO, Chen TJH, Comings DE (2000) The reward deficiency syndrome: A biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs* 32: 1–112
  18. Boehm I, King JA, Bernardoni F, Geisler D, Seidel M, Ritschel F, Goschke T, Haynes JD, Roessner V, Ehrlich S (2018) Subliminal and supraliminal processing of reward-related stimuli in anorexia nervosa. *Psychol Med* 48: 790–800
  19. Boraska V, Franklin C, Floyd J, Thornton L, Huckins L, Southam L, Rayner N, Tachmazidou I, Klump K, Treasure J, Lewis CM, Schmidt U, Tozzi F, Kiezebrink K, Hebebrand J, Gorwood P, Adan RAH, Kas MJH, Favaro A, Santonastaso P et al. (2014) A genome-wide association study of anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 19: 1085–1094
  20. Botvinick M, Braver T (2015) Motivation and cognitive control: From behavior to neural mechanism. *Annu Rev Psychol* 66: 83–113
  21. Brodtmann A, Puce A, Darby D, Donnan G (2009) Regional fMRI brain activation does correlate with global brain volume. *Brain Res* 1259: 17–25
  22. Brooks SJ, Barker GJ, O'Daly OG, Brammer M, Williams SCR, Benedict C, Schiöth HB, Treasure J, Campbell IC (2011) Restraint of appetite and reduced regional brain volumes in anorexia nervosa: A voxel-based morphometric study. *BMC Psychiatry* 11: 179
  23. Brooks SJ, O'Daly O, Uher R, Friederich HC, Giampietro V, Brammer M, Williams SCR, Schiöth HB, Treasure J, Campbell IC (2012) Thinking about eating food activates visual cortex with reduced bilateral cerebellar activation in females with anorexia nervosa: An fmri study. *PLoS One* 7: e34000
  24. Brooks SJ, Rask-Andersen M, Benedict C, Schiöth HB (2012) A debate on current eating disorder diagnoses in light of neurobiological findings: is it time for a spectrum model? *BMC Psychiatry* 12: 76
  25. Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Anttila V, Gusev A, Day FR, Loh PR, Duncan L, Perry JRB, Patterson N, Robinson EB, Daly MJ, Price AL, Neale BM (2015) An atlas of genetic correlations across human diseases and traits. *Nat Genet* 47: 1236–1241
  26. Bulik C, Yilmaz Z, Haraway A (2015) Genetics and epigenetics of eating disorders. *Adv Genomics Genet* 5: 131
  27. Bulik CM, Berkman ND, Brownley KA, Sedway JA, Lohr KN (2007) Anorexia nervosa treatment: A systematic review of randomized controlled trials. *Int J Eat Disord* 40: 310–320
  28. Bulik CM, Blake L, Austin J (2019) Genetics of eating disorders: What the clinician needs to know. *Psychiatr Clin North Am* 42: 59–73
  29. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F, Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen NL (2006) Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 63: 305–312
  30. Bulik CM, Thornton LM, Root TL, Pissetsky EM, Lichtenstein P, Pedersen NL (2010) Understanding the relation between anorexia nervosa and bulimia nervosa in a Swedish national twin sample. *Biol Psychiatry* 67: 71–77
  31. Caglar-Nazali HP, Corfield F, Cardi V, Ambwani S, Leppanen J, Olabintan O, Deriziotis S, Hadjimichalis A, Scognamiglio P, Eshkevari E, Micali N, Treasure N (2014) A systematic review

- and meta-analysis of „systems for social processes“ in eating disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 42: 55–92
32. Carr KD (2007) Chronic food restriction: Enhancing effects on drug reward and striatal cell signaling. *Physiol Behav* 91: 459–472
  33. Chalmer MA, Esserlind A-L, Olesen J, Hansen TF (2018) Polygenic risk score: use in migraine research. *J Headache Pain* 19: 29
  34. Chang CC, Chow CC, Tellier LC, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ (2015) Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *Gigascience* 4: 7
  35. Claes L, Robinson MD, Muehlenkamp JJ, Vandereycken W, Bijttebier P (2010) Differentiating bingeing/purging and restrictive eating disorder subtypes: The roles of temperament, effortful control, and cognitive control. *Pers Individ Dif* 48: 166–170
  36. Coleman JRI, Lester KJ, Keers R, Munafò MR, Breen G, Eley TC (2017) Genome-wide association study of facial emotion recognition in children and association with polygenic risk for mental health disorders. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* 174: 701–711
  37. Comings DE, Blum K (2000) Reward deficiency syndrome: Genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 126: 325–341
  38. Cowdrey FA, Park RJ, Harmer CJ, McCabe C (2011) Increased neural processing of rewarding and aversive food stimuli in recovered anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 70: 736–743
  39. Cronk BB, Johnson DK, Burns JM (2010) Body mass index and cognitive decline in mild cognitive impairment. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 24: 126–130
  40. Dannlowski U, Grabe HJ, Wittfeld K, Klaus J, Konrad C, Grotegerd D, Redlich R, Suslow T, Opel N, Ohrmann P, Bauer J, Zwanzger P, Laeger I, Hohoff C, Arolt V, Heindel W, Deppe M, Domschke K, Hegenscheid K, Völzke H et al. (2015) Multimodal imaging of a tescalcin (TESC)-regulating polymorphism (rs7294919)-specific effects on hippocampal gray matter structure. *Mol Psychiatry* 20: 398–404
  41. Decker JH, Figner B, Steinglass JE (2015) On weight and waiting: Delay discounting in anorexia nervosa pretreatment and posttreatment. *Biol Psychiatry* 78: 606–614
  42. Deguzman M, Shott ME, Yang TT, Riederer J, Frank GW (2017) Association of elevated reward prediction error response with weight gain in adolescent anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 174: 557–565
  43. Deichmann R, Josephs O, Hutton C, Corfield DR, Turner R (2002) Compensation of susceptibility-induced bold sensitivity losses in echo-planar fMRI imaging. *Neuroimage* 15: 120–135
  44. Delgado MR, Nystrom LE, Fissell C, Noll DC, Fiez JA (2000) Tracking the hemodynamic responses to reward and punishment in the striatum. *J Neurophysiol* 84: 3072–3077
  45. Duncan L, Yilmaz Z, Gaspar H, Walters R, Goldstein J, Anttila V, Bulik-Sullivan B, Ripke S, Thornton L, Hinney A, Daly M, Sullivan PF, Zeggini E, Breen G, Bulik CM (2017) Significant locus and metabolic genetic correlations revealed in genome-wide association study of anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 174: 850–858
  46. Ehrlich S, Geisler D, Ritschel F, King JA, Seidel M, Boehm I, Breier M, Clas S, Weiss J, Marxen M, Smolka MN, Roessner V, Kroemer NB (2015) Elevated cognitive control over reward processing in recovered female patients with anorexia nervosa. *J Psychiatry Neurosci* 40: 307–315

47. Ellison ZR, Foong J, Howard R, Bullmore E, Williams S, Treasure J (1998) Functional anatomy of calorie fear in anorexia nervosa. *The Lancet* 352: 1192
48. Eynde F, Suda M, Broadbent H, Guillaume S, Eynde M, Steiger H, Israel M, Berlim M, Giampietro V, Simmons A, Treasure J, Campbell I, Schmidt U (2012) Structural magnetic resonance imaging in eating disorders: A systematic review of voxel-based morphometry studies. *Eur Eat Disord Rev* 20: 94–105
49. Figeo M, Vink M, De Geus F, Vulink N, Veltman DJ, Westenberg H, Denys D (2011) Dysfunctional reward circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 69: 867–874
50. Fiske L, Fallon EA, Blissmer B, Redding CA (2014) Prevalence of body dissatisfaction among United States adults: Review and recommendations for future research. *Eat Behav* 15: 357–365
51. Föcker M, Knoll S, Hebebrand J (2015) Essstörungen im DSM-5. In: Herpertz S, Zwaan M, Zipfel S (Hrsg.) *Handbuch Essstörungen und Adipositas*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 27–33
52. Fonville L, Giampietro V, Williams SCR, Simmons A, Tchanturia K (2014) Alterations in brain structure in adults with anorexia nervosa and the impact of illness duration. *Psychol Med* 44: 1965–1975
53. Forbes E, Brown S, Kimak M, Ferrell R, Manuck S, Hariri A (2009) Genetic variation in components of dopamine neurotransmission impacts ventral striatal reactivity associated with impulsivity. *Mol Psychiatry* 14: 60–70
54. 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 [<sup>11</sup>C]raclopride. *Biol Psychiatry* 58: 908–912
55. Frank GK, Kaye WH, Meltzer CC, Price JC, Greer P, McConaha C, Skovira K (2002) Reduced 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding after recovery from anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 52: 896–906
56. Frank GK, Shott ME, Hagman JO, Mittal VA (2013) Alterations in brain structures related to taste reward circuitry in ill and recovered anorexia nervosa and in bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 170: 1152–1160
57. Frank GW (2014) Advances from neuroimaging studies in eating disorders. *CNS Spectr* 20: 391–400
58. Frank GW (2015) Recent advances in neuroimaging to model eating disorder neurobiology. *Curr Psychiatry Rep* 17: 1–9
59. Frank GW, Collier S, Shott ME, O'Reilly RC (2016) Prediction error and somatosensory insula activation in women recovered from anorexia nervosa. *J Psychiatry Neurosci* 41: 304–311
60. Frank GW, DeGuzman MC, Shott ME (2019) Motivation to eat and not to eat – The psychological conflict in anorexia nervosa. *Physiol Behav* 206: 185–190
61. Frank GW, DeGuzman MC, Shott ME, Laudenslager ML, Rossi B, Pryor T (2018) Association of brain reward learning response with harm avoidance, weight gain, and hypothalamic effective connectivity in adolescent anorexia nervosa. *JAMA Psychiatry* 75: 1071–1080
62. Frank GW, Reynolds JR, Shott ME, Jappe L, Yang TT, Tregellas JR, O'Reilly RC (2012) Anorexia nervosa and obesity are associated with opposite brain reward response. *Neuropsychopharmacology* 37: 2031–2046

63. Frederick DA, Peplau LA, Lever J (2006) The swimsuit issue: Correlates of body image in a sample of 52,677 heterosexual adults. *Body Image* 3: 413–419
64. Friederich HC, Kumari V, Uher R, Riga M, Schmidt U, Campbell IC, Herzog W, Treasure J (2006) Differential motivational responses to food and pleasurable cues in anorexia and bulimia nervosa: A startle reflex paradigm. *Psychol Med* 36: 1327–1335
65. Friederich HC, Walther S, Bendszus M, Biller A, Thomann P, Zeigermann S, Katus T, Brunner R, Zastrow A, Herzog W (2012) Grey matter abnormalities within cortico-limbic-striatal circuits in acute and weight-restored anorexia nervosa patients. *Neuroimage* 59: 1106–1113
66. García-García I, Narberhaus A, Marqués-Iturria I, Garolera M, Rădoi A, Segura B, Pueyo R, Ariza M, Jurado MA (2013) Neural responses to visual food cues: Insights from functional magnetic resonance imaging. *Eur Eat Disord Rev* 21: 89–98
67. Gaudio S, Quattrocchi CC (2012) Neural basis of a multidimensional model of body image distortion in anorexia nervosa. *Neurosci Biobehav Rev* 36: 1839–1847
68. Geisler D, Ritschel F, King JA, Bernardoni F, Seidel M, Boehm I, Runge F, Goschke T, Roessner V, Smolka MN, Ehrlich S (2017) Increased anterior cingulate cortex response precedes behavioural adaptation in anorexia nervosa. *Sci Rep* 7: 42066
69. Goschke T (2014) Dysfunctions of decision-making and cognitive control as transdiagnostic mechanisms of mental disorders: advances, gaps, and needs in current research. *Int J Methods Psychiatr Res* 23: 41–57
70. Gray JC, Sanchez-Roige S, de Wit H, MacKillop J, Palmer AA (2019) Genomic basis of delayed reward discounting. *Behav Processes* 162: 157–161
71. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL (2013) Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med* 29: 737–752
72. Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F (1994) Beck-Depressions-Inventar (BDI): Bearbeitung der deutschen Ausgabe. Testhandbuch. Hans Huber, Bern
73. Heimann PM, Konrad K, Vloet TD (2018) Anorexia nervosa bei Jungen. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 46: 478–487
74. Herpertz-Dahlmann B (2009) Adolescent eating disorders: Definitions, symptomatology, epidemiology and comorbidity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 18: 31–47
75. Herpertz-Dahlmann B, Seitz J, Konrad K (2011) Aetiology of anorexia nervosa: From a „psychosomatic family model“ to a neuropsychiatric disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 261: 177–181
76. Hinney A, Scherag S, Hebebrand J (2010) Genetic findings in anorexia and bulimia nervosa. *Prog Mol Biol Transl Sci* 94: 241–270
77. Hoek HW (2006) Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Curr Opin Psychiatry* 19: 389–394
78. Horndasch S, Roesch J, Forster C, Dörfler A, Lindsiepe S, Heinrich H, Graap H, Moll GH, Kratz O (2018) Neural processing of food and emotional stimuli in adolescent and adult anorexia nervosa patients. *PLoS One* 13: e0191059
79. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Kessler RC (2007) The prevalence and correlates of eating disorders in the national comorbidity survey replication. *Biol Psychiatry* 61: 348–358
80. Jappe LM, Frank GW, Shott ME, Rollin MDH, Pryor T, Hagman JO, Yang TT, Davis E (2011)

- Heightened sensitivity to reward and punishment in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 44: 317–324
81. Joos AAB, Saum B, van Elst LT, Perlov E, Glauche V, Hartmann A, Freyer T, Tüscher O, Zeeck A (2011) Amygdala hyperreactivity in restrictive anorexia nervosa. *Psychiatry Res - Neuroimaging* 191: 189–195
  82. Kan C, Treasure J (2019) Recent research and personalized treatment of anorexia nervosa. *Psychiatr Clin North Am* 42: 11–19
  83. Kane C, Tomotake M, Hamatani S, Chiba S, Kameoka N, Watanabe S, Nakataki M, Numata S, Ohmori T (2019) Clinical factors influencing resilience in patients with anorexia nervosa. *Neuropsychiatr Dis Treat* 15: 391–395
  84. Katzman DK (2005) Medical complications in adolescents with anorexia nervosa: A review of the literature. *Int J Eat Disord* 37: S52–S59
  85. Kaye WH, Bulik CM, Thornton L, Barbarich N, Masters K (2004) Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 161: 2215–2221
  86. Kaye WH, Fudge JL, Paulus M (2009) New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nat Rev Neurosci* 10: 573–584
  87. Kaye WH, Wagner A, Fudge JL, Paulus M (2011) Neurocircuitry of eating disorders. *Curr Top Behav Neurosci* 6: 37–57
  88. Kaye WH, Wierenga CE, Bailer UF, Simmons AN, Bischoff-Grethe A (2013) Nothing tastes as good as skinny feels: The neurobiology of anorexia nervosa. *Trends Neurosci* 36: 110–120
  89. Keating C (2010) Theoretical perspective on anorexia nervosa: The conflict of reward. *Neurosci Biobehav Rev* 34: 73–79
  90. Keating C, Tilbrook AJ, Rossell SL, Enticott PG, Fitzgerald PB (2012) Reward processing in anorexia nervosa. *Neuropsychologia* 50: 567–575
  91. Killgore WDS, Yurgelun-Todd DA (2005) Body mass predicts orbitofrontal activity during visual presentations of high-calorie foods. *Neuroreport* 16: 859–863
  92. King JA, Geisler D, Bernardoni F, Ritschel F, Böhm I, Seidel M, Mennigen E, Ripke S, Smolka MN, Roessner V, Ehrlich S (2016) Altered neural efficiency of decision making during temporal reward discounting in anorexia nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 55: 972–979
  93. King JA, Geisler D, Ritschel F, Boehm I, Seidel M, Roschinski B, Soltwedel L, Zwipp J, Pfuhl G, Marxen M, Roessner V, Ehrlich S (2015) Global cortical thinning in acute anorexia nervosa normalizes following long-term weight restoration. *Biol Psychiatry* 77: 624–632
  94. Kojima S, Nagai N, Nakabeppu Y, Muranaga T, Deguchi D, Nakajo M, Masuda A, Nozoe SI, Naruo T (2005) Comparison of regional cerebral blood flow in patients with anorexia nervosa before and after weight gain. *Psychiatry Res - Neuroimaging* 140: 251–258
  95. Koob GF, Le Moal M (2005) Plasticity of reward neurocircuitry and the „dark side“ of drug addiction. *Nat Neurosci* 8: 1442–1444
  96. Kortegaard LS, Hoerder K, Joergensen J, Gillberg C, Kyvik KO (2001) A preliminary population-based twin study of self-reported eating disorder. *Psychol Med* 31: 361–365
  97. Krauth C, Buser K, Vogel H (2002) How high are the costs of eating disorders - anorexia nervosa and bulimia nervosa - for German society? *Eur J Heal Econ* 3: 244–250

98. Kringelbach ML (2005) The human orbitofrontal cortex: Linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci* 6: 691–702
99. Kringelbach ML, Rolls ET (2004) The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: Evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol* 72: 341–372
100. van Kuyck K, Gérard N, Laere K Van, Casteels C, Pieters G, Gabriëls L, Nuttin B (2009) Towards a neurocircuitry in anorexia nervosa: Evidence from functional neuroimaging studies. *J Psychiatr Res* 43: 1133–1145
101. Lambert M, Stephenson A (2000) A Beck Depression Inventory. In: Kazdin A (Hrsg), *Encyclopedia of Psychology Vol.1*. American Psychological Association and Oxford University Press, Washington, S. 375–377
102. Lancaster TM, Ihssen I, Brindley LM, Linden DE (2018) Preliminary evidence for genetic overlap between body mass index and striatal reward response. *Transl Psychiatry* 8: 1–9
103. Lang K, Lopez C, Stahl D, Tchanturia K, Treasure J (2014) Central coherence in eating disorders: An updated systematic review and meta-analysis. *World J Biol Psychiatry* 15: 586–598
104. De Lange FP, Koers A, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, Van Der Meer JWM, Toni I (2008) Increase in prefrontal cortical volume following cognitive behavioural therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Brain* 131: 2172–2180
105. Leech R, Braga R, Sharp DJ (2012) Echoes of the brain within the posterior cingulate cortex. *J Neurosci* 32: 215–222
106. Leech R, Sharp DJ (2014) The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain* 137: 12–32
107. Leehr EJ, Opel N, Werner J, Redlich R, Reppe J, Grotegerd D, Dohm K, Goltermann J, Böhnlein J, Amare AT, Sindermann L, Förster K, Meinert S, Enneking V, Richter M, Hahn T, Baune BT, Dannlowski U (2019) Evidence for a sex-specific contribution of polygenic load for anorexia nervosa to body weight and prefrontal brain structure in nonclinical individuals. *Neuropsychopharmacology* 44(13): 2212–2219
108. Lehrl S (1999) *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest*. Spitta-Verlag, Balingen
109. von Lengerke T, Mielck A (2012) Body weight dissatisfaction by socioeconomic status among obese, preobese and normal weight women and men: results of the cross-sectional KORA Augsburg S4 population survey. *BMC Public Health* 12: 342
110. Lipsman N, Lam E, Volpini M, Sutandar K, Twose R, Giacobbe P, Sodums DJ, Smith GS, Woodside DB, Lozano AM (2017) Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for treatment-refractory anorexia nervosa: 1 year follow-up of an open-label trial. *The Lancet Psychiatry* 4: 285–294
111. Liu X, Hairston J, Schrier M, Fan J (2011) Common and distinct networks underlying reward valence and processing stages: A meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 35: 1219–1236
112. Lucas AR, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ (1999) The ups and downs of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 26: 397–405
113. Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH (2003) An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 19: 1233–1239

114. Mattfeld AT, Gluck MA, Stark CEL (2011) Functional specialization within the striatum along both the dorsal/ventral and anterior/posterior axes during associative learning via reward and punishment. *Learn Mem* 18: 703–711
115. McCarthy S, Das S, Kretschmar W, Delaneau O, Wood AR, Teumer A, Kang HM, Fuchsberger C, Danecek P, Sharp K, Luo Y, Sidore C, Kwong A, Timpson N, Koskinen S, Vrieze S, Scott LJ, Zhang H, Mahajan A, Veldink J et al. (2016) A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation. *Nat Genet* 48: 1279–1283
116. McCormick LM, Keel PK, Brumm MC, Bowers W, Swayze V, Andersen A, Andreasen N (2008) Implications of starvation-induced change in right dorsal anterior cingulate volume in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 41: 602–610
117. McFadden KL, Tregellas JR, Shott ME, Frank GKW (2014) Reduced salience and default mode network activity in women with anorexia nervosa. *J Psychiatry Neurosci* 39: 178–188
118. Menon V, Adleman NE, White CD, Glover GH, Reiss AL (2001) Error-related brain activation during a go/nogo response inhibition task. *Hum Brain Mapp* 12: 131–143
119. Mohr HM, Zimmermann J, Rder C, Lenz C, Overbeck G, Grabhorn R (2010) Separating two components of body image in anorexia nervosa using fMRI. *Psychol Med* 40: 1519–1529
120. Moskowitz L, Weiselberg E (2017) Anorexia nervosa/atypical anorexia nervosa. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 47: 70–84
121. Mühlau M, Gaser C, Ilg R, Conrad B, Leibl C, Cebulla MH, Backmund H, Gerlinghoff M, Lommer P, Schnebel A, Wohlschläger AM, Zimmer C, Nunnemann S (2007) Gray matter decrease of the anterior cingulate cortex in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 164: 1850–1857
122. Müller KU, Gan G, Banaschewski T, Barker GJ, Bokde ALW, Büchel C, Conrod P, Fauth-Bühler M, Flor H, Gallinat J, Garavan H, Gowland P, Heinz A, Ittermann B, Lawrence C, Loth E, Mann K, Martinot J, Nees F, Paus T et al. (2015) No differences in ventral striatum responsivity between adolescents with a positive family history of alcoholism and controls. *Addict Biol* 20: 534–545
123. Müller TD, Greene BH, Bellodi L, Cavallini MC, Cellini E, Di Bella D, Ehrlich S, Erzegovesi S, Estivill X, Fernández-Aranda F, Fichter M, Fleischhaker C, Scherag S, Gratacòs M, Grallert H, Herpetz-Dahlmann B, Herzog W, Illig T, Lehmkuhl U, Nacmias B et al. (2012) Fat mass and obesity-associated gene (FTO) in eating disorders: Evidence for association of the rs9939609 obesity risk allele with bulimia nervosa and anorexia nervosa. *Obes Facts* 5: 408–419
124. Munn-Chernoff MA, Johnson EC, Chou Y-L, Coleman JRI, Thornton LM, Walters RK, Yilmaz Z, Baker JH, Hübel C, Gordon S, Medland SE, Watson HJ, Gaspar HA, Bryois J, Hinney A, Leppä VM, Mattheisen M, Ripke S, Yao S, Giusti-Rodríguez P et al. (2020) Shared genetic risk between eating disorder- and substance-use-related phenotypes: Evidence from genome-wide association studies. *Addict Biol*: e12880
125. Murao E, Sugihara G, Isobe M, Noda T, Kawabata M, Matsukawa N, Takahashi H, Murai T, Noma S (2017) Differences in neural responses to reward and punishment processing between anorexia nervosa subtypes: An fMRI study. *Psychiatry Clin Neurosci* 71: 647–658
126. Nakabayashi K, Komaki G, Tajima A, Ando T, Ishikawa M, Nomoto J, Hata K, Oka A, Inoko H, Sasazuki T, Japanese Genetic Research Group for Eating Disorders, Shirasawa S (2009) Identification of novel candidate loci for anorexia nervosa at 1q41 and 11q22 in Japanese by a genome-wide association analysis with microsatellite markers. *J Hum Genet* 54: 531–537
127. Naruo T, Nakabeppu Y, Deguchi D, Nagai N, Tsutsui J, Nakajo M, Nozoe SI (2001) Decreases in

- blood perfusion of the anterior cingulate gyri in anorexia nervosa restricters assessed by SPECT image analysis. *BMC Psychiatry* 1: 2
128. Nicholls DE, Lynn R, Viner RM (2011) Childhood eating disorders: British national surveillance study. *Br J Psychiatry* 198: 295–301
  129. O’Doherty J, Dayan P, Schultz J, Deichmann R, Friston K, Dolan RJ (2004) Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science* 304: 452–454
  130. O’Doherty JP (2004) Reward representations and reward-related learning in the human brain: Insights from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol* 14: 769–776
  131. O’Hara CB, Campbell IC, Schmidt U (2015) A reward-centred model of anorexia nervosa: A focussed narrative review of the neurological and psychophysiological literature. *Neurosci Biobehav Rev* 52: 131–152
  132. Öngür D, Price JL (2000) The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 10: 206–219
  133. Opel N, Redlich R, Grotegerd D, Dohm K, Hauptenthal C, Heindel W, Kugel H, Arolt V, Dannlowski U (2015) Enhanced neural responsiveness to reward associated with obesity in the absence of food-related stimuli. *Hum Brain Mapp* 36: 2330–2337
  134. Opel N, Redlich R, Grotegerd D, Dohm K, Zaremba D, Meinert S, Bürger C, Plümpe L, Alferink J, Heindel W, Kugel H, Zwanzger P, Arolt V, Dannlowski U (2017) Prefrontal brain responsiveness to negative stimuli distinguishes familial risk for major depression from acute disorder. *J Psychiatry Neurosci* 42: 343–352
  135. Opel N, Redlich R, Repple J, Kaehler C, Grotegerd D, Dohm K, Zaremba D, Goltermann J, Steinmann L, Krughöfer R, Leehr EJ, Böhnlein J, Förster K, Bürger C, Meinert S, Enneking V, Emden D, Lennings R, Winter N, Heindel W et al. (2019) Childhood maltreatment moderates the influence of genetic load for obesity on reward related brain structure and function in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 100: 18–26
  136. Pietrini F, Castellini G, Ricca V, Polito C, Pupi A, Faravelli C (2011) Functional neuroimaging in anorexia nervosa: A clinical approach. *Eur Psychiatry* 26: 176–182
  137. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PIW, Daly MJ, Sham PC (2007) PLINK: A tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet* 81: 559–575
  138. Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O’Donovan MC, Sullivan PF, Ruderfer DM, McQuillin A, Morris DW, O’Gdushlaine CT, Corvin A, Holmans P, MacGregor S, Gurling H, Blackwood DHR, Craddock NJ, Gill M, Hultman CM, Kirov GK, Lichtenstein P et al. (2009) Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 460: 748–752
  139. Raevuori A, Haukka J, Vaarala O, Suvisaari JM, Gissler M, Grainger M, Linna MS, Suokas JT (2014) The increased risk for autoimmune diseases in patients with eating disorders. *PLoS One* 9: e104845
  140. Raevuori A, Keski-Rahkonen A, Hoek HW (2014) A review of eating disorders in males. *Curr Opin Psychiatry* 27: 426–430
  141. Ranlund S, Calafato S, Thygesen JH, Lin K, Cahn W, Crespo-Facorro B, de Zwarte SMC, Díez Á, Di Forti M, Iyegbe C, Jablensky A, Jones R, Hall M, Kahn R, Kalaydjieva L, Kravariti E, McDonald C, McIntosh AM, McQuillin A, Picchioni M et al. (2018) A polygenic risk score analysis of

- psychosis endophenotypes across brain functional, structural, and cognitive domains. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* 177: 21–34
142. Råstam M, Bjure J, Vestergren E, Uvebrant P, Gillberg IC, Wentz E, Gillberg C (2007) Regional cerebral blood flow in weight-restored anorexia nervosa: a preliminary study. *Dev Med Child Neurol* 43: 239–242
  143. Redlich R, Dohm K, Grotegerd D, Opel N, Zwitterlood P, Heindel W, Arolt V, Kugel H, Dannlowski U (2015) Reward processing in unipolar and bipolar depression: A functional MRI study. *Neuropsychopharmacology* 40: 2623–2631
  144. Ritschel F, Geisler D, King JA, Bernardoni F, Seidel M, Boehm I, Vettermann R, Biemann R, Roessner V, Smolka MN, Ehrlich S (2017) Neural correlates of altered feedback learning in women recovered from anorexia nervosa. *Sci Rep* 7: 5421
  145. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y (2019) Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism* 92: 37–50
  146. Rolls ET (2019) The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory. *Brain Struct Funct* 224: 3001–3018
  147. Sass H, Wittchen HU, Zaudig M HI (2003) Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV-TR: Textrevision. Hogrefe Verlag, Göttingen
  148. Satzger W, Fessmann H, Engel R (2002) Liefern HAWIE-R, WST und MWT-B vergleichbare IQ-Werte? *Zeitschrift für Differ und Diagnostische Psychol* 23: 159–170
  149. Schmidt U (2003) Aetiology of eating disorders in the 21 st century. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 12: 1
  150. Schmidt U, Treasure J (2006) Anorexia nervosa: Valued and visible. A cognitive-interpersonal maintenance model and its implications for research and practice. *Br J Clin Psychol* 45: 343–366
  151. Schmitt F, Grosu D, Mohr C, Purdy D, Salem K, Scott KT, Stoeckel B (2004) 3 Tesla MRI: Successful results with higher field strengths. *Radiologe* 44: 31–48
  152. Schultz W, Dayan P, Montague PR (1997) A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275: 1593–1599
  153. Shott ME, Cornier MA, Mittal VA, Pryor TL, Orr JM, Brown MS, Frank GW (2015) Orbitofrontal cortex volume and brain reward response in obesity. *Int J Obes* 39: 214–221
  154. Simon JJ, Skunde M, Walther S, Bendszus M, Herzog W, Friederich HC (2016) Neural signature of food reward processing in bulimic-type eating disorders. *Soc Cogn Affect Neurosci* 11: 1393–1401
  155. Smink FRE, Van Hoeken D, Hoek HW (2012) Epidemiology of eating disorders: Incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep* 14: 406–414
  156. Sonnenmoser M (2004) Genetik und Psyche: Bedeutung der Gene nicht überschätzen. *Dtsch ARZTEBLATT PP* 2: 71
  157. Stein JL, Wiedholz LM, Bassett DS, Weinberger DR, Zink CF, Mattay VS, Meyer-Lindenberg A (2007) A validated network of effective amygdala connectivity. *Neuroimage* 36: 736–745
  158. Steinglass JE, Figner B, Berkowitz S, Simpson HB, Weber EU, Walsh BT (2012) Increased capacity to delay reward in anorexia nervosa. *J Int Neuropsychol Soc* 18: 773–780

159. Steinhausen H-C, Jensen CM (2015) Time trends in lifetime incidence rates of first-time diagnosed anorexia nervosa and bulimia nervosa across 16 years in a Danish nationwide psychiatric registry study. *Int J Eat Disord* 48: 845–850
160. Steinhausen HC (2002) The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry* 159: 1284–1293
161. Steward T, Menchon JM, Jiménez-Murcia S, Soriano-Mas C, Fernandez-Aranda F (2017) Neural network alterations across eating disorders: A narrative review of fMRI studies. *Curr Neuropsychopharmacol* 16: 1150–1163
162. Stice E, Marti CN, Durant S (2011) Risk factors for onset of eating disorders: Evidence of multiple risk pathways from an 8-year prospective study. *Behav Res Ther* 49: 622–627
163. Strober M, Freeman R, Lampert C, Diamond JW, 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: 3
164. Takano A, Shiga T, Kitagawa N, Koyama T, Katoh C, Tsukamoto E, Tamaki N (2001) Abnormal neuronal network in anorexia nervosa studied with I-123-IMP SPECT. *Psychiatry Res - Neuroimaging* 107: 45–50
165. Tamiya H, Ouchi A, Chen R, Miyazawa S, Akimoto Y, Kaneda Y, Sora I (2018) Neurocognitive impairments are more severe in the binge-eating/purging anorexia nervosa subtype than in the restricting subtype. *Front Psychiatry* 9 doi:10.3389/fpsyt.2018.00138
166. Tchanturia K, Davies H, Roberts M, Harrison A, Nakazato M, Schmidt U, Treasure J, Morris R (2012) Poor cognitive flexibility in eating disorders: Examining the evidence using the wisconsin card sorting task. *PLoS One* 7: e28331
167. Thut G, Schultz W, Roelcke U, Nienhusmeier M, Missimer J, Maguire RP, Leenders KL (1997) Activation of the human brain by monetary reward. *Neuroreport* 8: 1225–1228
168. Titova OE, Hjorth OC, Schiöth HB, Brooks SJ (2013) Anorexia nervosa is linked to reduced brain structure in reward and somatosensory regions: A meta-analysis of VBM studies. *BMC Psychiatry* 13: 110
169. Treasure J, Stein D, Maguire S (2015) Has the time come for a staging model to map the course of eating disorders from high risk to severe enduring illness? An examination of the evidence. *Early Interv Psychiatry* 9: 173–184
170. 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
171. 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
172. Voderholzer U, Naab S, Greetfeld M (2016) Das sind die Warnsignale einer Anorexia nervosa. *MMW - Fortschritte der Medizin* 158: 39–43
173. Vogt BA, Laureys S (2009) *Cingulate neurobiology and disease*. Oxford University Press, Oxford
174. Wade TD, Bulik CM, Neale M, Kendler KS (2000) Anorexia nervosa and major depression: Shared genetic and environmental risk factors. *Am J Psychiatry* 157: 469–471
175. Wagner A, Aizenstein H, Mazurkewicz L, Fudge J, Frank GK, Putnam K, Bailer UF, Fischer L,

- Kaye WH (2008) Altered insula response to taste stimuli in individuals recovered from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 33: 513–523
176. Wagner A, Aizenstein H, Venkatraman VK, Fudge J, May JC, Mazurkewicz L, Frank GK, Bailer UF, Fischer L, Nguyen V, Carter C, Putnam K, Kaye WH (2007) Altered reward processing in women recovered from anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 164: 1842–1849
  177. Walton E, Hibar D, Yilmaz Z, Jahanshad N, Cheung J, Batury VL, Seitz J, Bulik CM, Thompson PM, Ehrlich S (2019) Exploration of shared genetic architecture between subcortical brain volumes and anorexia nervosa. *Mol Neurobiol* 56: 5146–5156
  178. Wang K, Zhang H, Bloss CS, Duvvuri V, Kaye W, Schork NJ, Berrettini W, Hakonarson H (2011) A genome-wide association study on common SNPs and rare CNVs in anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 16: 949–959
  179. Warrier V, Baron-Cohen S (2018) Genetic contribution to ‘theory of mind’ in adolescence. *Sci Rep* 8: 3465
  180. Watson HJ, Yilmaz Z, Thornton LM, Hübel C, Coleman JRI, Gaspar HA, Bryois J, Hinney A, Leppä VM, Mattheisen M, Medland SE, Ripke S, Yao S, Giusti-Rodríguez P, Hanscombe KB, Purves KL, Adan RAH, Alfredsson L, Ando T, Andreassen OA et al. (2019) Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nat Genet* 51: 1207–1214
  181. Werner J (2020) Assoziationen zwischen polygenem Risiko für Anorexia Nervosa, BMI und hirnstrukturellen Veränderungen bei Gesunden und Menschen mit Depressionen. Dissertation (Westfälische Wilhelms-Universität Münster).
  182. Wierenga C, Bischoff-Grethe A, Melrose AJ, Grenesko-Stevens E, Irvine Z, Wagner A, Simmons A, Matthews S, Yau W-YW, Fennema-Notestine C, Kaye WH (2014) Altered BOLD response during inhibitory and error processing in adolescents with anorexia nervosa. *PLoS One* 9: e92017
  183. Wierenga CE, Bischoff-Grethe A, Melrose AJ, Irvine Z, Torres L, Bailer UF, Simmons A, Fudge JL, McClure SM, Ely A, Kaye WH (2015) Hunger does not motivate reward in women remitted from anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 77: 642–52
  184. Wirtz M (2014) Beck-Depressions-Inventar (BDI). In: Dorsch - Lexikon der Psychologie. 18. Aufl., Hogrefe Verlag, Bern, S. 243
  185. Wittchen H, Zaudig M, Fydrich T (1997) Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV: SKID I Interviewheft - Achse 1: Psychische Störungen. Hogrefe, Göttingen
  186. Wrase J, Schlagenhauf F, Kienast T, Wüstenberg T, Bermanpohl F, Kahnt T, Beck A, Ströhle A, Juckel G, Knutson B, Heinz A (2007) Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *Neuroimage* 35: 787–794
  187. Wu M, Brockmeyer T, Hartmann M, Skunde M, Herzog W, Friederich HC (2016) Reward-related decision making in eating and weight disorders: A systematic review and meta-analysis of the evidence from neuropsychological studies. *Neurosci Biobehav Rev*: 177–196
  188. Yang J, Bakshi A, Zhu Z, Hemani G, Vinkhuyzen AAE, Lee SH, Robinson MR, Perry JRB, Nolte IM, Van Vliet-Ostaptchouk J V., Snieder H, Esko T, Milani L, Mägi R, Metspalu A, Hamsten A, Magnusson PKE, Pedersen NL, Ingelsson E, Soranzo N et al. (2015) Genetic variance estimation with imputed variants finds negligible missing heritability for human height and body mass index. *Nat Genet* 47: 1114–1120

189. Yilmaz Z, Halvorsen M, Bryois J, Yu D, Thornton LM, Zerwas S, Micali N, Moessner R, Burton CL, Zai G, Erdman L, Kas MJ, Arnold PD, Davis LK, Knowles JA, Breen G, Scharf JM, Nestadt G, Mathews CA, Bulik CM et al. (2020) Examination of the shared genetic basis of anorexia nervosa and obsessive–compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 25: 2036–2046
190. Zald DH, Treadway MT (2017) Reward processing, neuroeconomics, and psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* 13: 471–495
191. Zastrow A, Kaiser S, Stippich C, Walther S, Herzog W, Tchanturia K, Belger A, Weisbrod M, Treasure J, Friederich HC (2009) Neural correlates of impaired cognitive-behavioral flexibility in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 166: 608–616
192. Zhu Y, Hu X, Wang J, Chen J, Guo Q, Li C, Enck P (2012) Processing of food, body and emotional stimuli in anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *Eur Eat Disord Rev* 20: 439–450
193. Zipfel S, Giel K, Bulik C, Hay P, Schmidt U (2015) Anorexia nervosa: aetiology, assessment, and treatment. *The Lancet Psychiatry* 2: 1099–1111





Westfälische  
Wilhelms-Universität  
Münster

**Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt

Albert-Schweitzer-Straße 11



## Neurogenetik Affektiver Erkrankungen (NAE)

### Screeningfragebogen zur Probandeneignungsfeststellung für gesunde Probanden

#### Allgemeine Informationen

- Selber kurz vorstellen (Forschungsprojekt der Uniklinik für Psychiatrie)
- Wir suchen körperlich und psychisch gesunde Probanden, im Alter zwischen 18 und 59 Jahren
- Untersuchungen der Gehirnfunktionen bei emotionalen Prozessen bei Menschen die an einer Depression erkrankt sind, mit Hilfe von bildgebenden Verfahren. Der gesunde Proband wäre Teil der Kontrollgruppe

#### Erläuterungen über die Teilnahme an Studien

- Wir verwenden bildgebende Verfahren: anhand von magnetischen Wellen kann man Bilder vom Gehirn erstellen, und die Gehirnaktivität messen, während der Proband aktiv Aufgaben bearbeitet. Dies geschieht in einem MRT-Scanner
- Beim MRT wird keine Strahlung verwendet, man liegt lediglich in einer Röhre / Scanner. Die Untersuchung ist absolut schmerzfrei und gesundheitlich ungefährlich
- *Für diese Studie wird Ihnen auch Blut zu einer genetische Analyse entnommen*
- Zusätzlich erfolgt ein Interview durch geschulte Klinikmitarbeiter
- Weiterhin werden einige Fragebögen ausgeteilt, die zeitnah ausgefüllt und zurückgeschickt werden können
- Aufwandsentschädigung von 30€, nachdem alle Aufgaben bearbeitet wurden
- Das Geld kann nicht bar ausgezahlt werden; nach Abschluss der Messung wird sofort die Überweisung in die Wege geleitet

#### Einleitung zu Fragen

- Ich werde Ihnen zunächst einige Fragen stellen, damit wir feststellen können, ob Sie als Proband für diese Studie geeignet sind (dauert etwa 15 Minuten)
- Ich versichere Ihnen, dass alles, was Sie sagen, **vertraulich behandelt** wird, alle Beteiligten an der Studie unterliegen der Schweigepflicht
- Ich bitte Sie, alle Fragen möglichst genau zu beantworten

## Persönliche Daten

**Klinik / Station / Raum:**

**Festnetz:**

**Mobil:**

**E-Mail Adresse:**

**Möglicher Termin für Messung /**

**zeitliche Flexibilität:**

1. Probanden-ID (NACH Eignung vergeben):

2. Testdatum (Nachtragen):

3. Datum des Interviews:

4. Name des Interviewers:

5. Name des Interviewten:

6. Alter: <18 und >59 → Ausschlusskriterium

geb. am:

7. Geschlecht:      O m              O f

8. (Soz 1) Aktueller Familienstand:

ledig	<input type="checkbox"/>
Partnerschaft	<input type="checkbox"/>
verheiratet	<input type="checkbox"/>
in eheähnlichem Verhältnis	<input type="checkbox"/>
geschieden	<input type="checkbox"/>
verwitwet	<input type="checkbox"/>
getrennt lebend	<input type="checkbox"/>

9. Händigkeit:      O rechts      O links → Ausschlusskriterium

Bei Unklarheit HQ austeilen

10. Fließend deutsch?: O ja      O nein → Ausschlusskriterium

11. (Soz 2) Höchster erreichter Schulabschluss:

keiner	<input type="checkbox"/>
Hauptschulabschluss	<input type="checkbox"/>

(Soz 3) Schulbildungsjahre: \_\_\_\_\_

(Soz 3.1) davon Wiederholung: \_\_\_\_\_

Realschulabschluss	<input type="checkbox"/>
Fachabitur	<input type="checkbox"/>
Abitur	<input type="checkbox"/>

12. (Soz 6) Berufsbezeichnung: \_\_\_\_\_

13. (Soz 4) Höchster erreichter Berufsabschluss:

keiner	<input type="checkbox"/>
Lehre	<input type="checkbox"/>



7. Lern- oder Leseschwäche:  Nein  Ja → Ausschlusskriterium
8. Farbblindheit/ Rot-Grün-Schwäche:  Nein  Ja → Ausschlusskriterium
9. aktuelle oder frühere neurologische Beschwerden (Erkrankungen, die mit dem Nervensystem zu tun haben, z.B. Schlaganfälle, Gehirnentzündungen/ Enzephalitis, Multiple Sklerose, Lähmungen):
- Nein  Ja → Ausschlusskriterium
10. schwere körperliche Erkrankungen (instabiler Diabetes, KHK/ Herzinfarkte, Herzrhythmusstörungen, Krebserkrankungen)
- Nein  Ja → Ausschlusskriterium

(Bei Unsicherheit → Udo fragen)

11. Besteht grundsätzlich die Möglichkeit einer Schwangerschaft (z.B. bei aktuell keiner wirksamen Empfängnisverhütung)?

Nein  Ja → Ausschlusskriterium

### Psychiatrische Anamnese

→ SKID- Interview.

Ausschlusskriterium sind alle aktuellen oder früheren psychischen Störungen; Bitte besonders auf Zeichen von illegalen Drogen achten (Gelegentlicher THC-Konsum sei ausgenommen)

1. SKID Diagnosen:

2. Aktuelle psychiatrische Medikation des Patienten?  Ja → Ausschlusskriterium

3. %

4. Aktuelle nicht-psychiatrische Medikamente:

Substanz	Tagesdosis	Seit wann gegeben?	Indikation?

Zentral wirksame Medikamente können Ausschlussgrund sein, ggf. Udo kontaktieren

5. Frühere psychiatrische Medikamente (einfach auflisten, was in etwa bis wann gegeben wurde):

- Fall Angaben hier gemacht werden: Erneut nachhaken, warum sie gegeben wurden! Jede frühere psychiatrische Erkrankung ist Ausschluss!

6. Wurde bereits bei Ihnen Elektrokrampftherapie durchgeführt?

Nein

Ja → Ausschlusskriterium

7. (Soz 7) Psychiatrische Erkrankung b. Blutsverwandten:

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

Mutter

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

Vater

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

Schwester

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

Bruder

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

Tochter

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

Sohn

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

Großeltern

## 8. Schwere Belastung des Probanden

Belastet Sie momentan ein akutes Ereignis oder ein andauernder Lebensumstand, z.B. Tod eines nahen Verwandten, Verlust des Arbeitsplatzes, Scheidung oder Geburt des ersten Kindes?

Nein       Ja

8a. Belastungen d. Probanden: Akute Ereignisse (Anzahl pro Kategorie notieren)

- Keine
- Leicht (Auseinanderbrechen der Freundschaft mit Freund oder Freundin; Schulbeginn oder -abschluss, Kind verlässt Elternhaus)
- Mittel (Heirat; Trennung der Ehepartner; Arbeitsplatzverlust; Pensionierung; Misserfolge)
- Schwer (Scheidung; Geburt des ersten Kindes)
- Sehr schwer/extrem (Tod eines nahen Verwandten; Diagnose einer schweren körperlichen Erkrankung; Opfer einer Vergewaltigung)
- Katastrophal (Tod eines Kindes; Suizid eines nahen Angehörigen; verheerende Naturkatastrophe)
- Ungenügende Information

8b. Belastungen d. Probanden: Länger dauernde Lebensumstände (Anzahl pro Kategorie notieren)

- Keine
- Leicht (familiäre Streitigkeiten; Unzufriedenheit mit der Arbeit; Leben in einer Wohngegend mit hoher Kriminalität)
- Mittel (Eheprobleme; schwerwiegende finanzielle Probleme; Ärger mit den Vorgesetzten; allein erziehender Elternteil)
- Schwer (Arbeitslosigkeit; Armut)
- Sehr schwer/extrem (eigene schwere chronische Erkrankung oder des Kindes; fortwährende körperliche Misshandlungen oder sexueller Missbrauch)
- Katastrophal (Gefangennahme als Geisel; Erfahrungen im Konzentrationslager)
- Ungenügende Information

## Fragebogen MRT-Tauglichkeit

1. *Liegt eine Klaustrophobie vor?*

Nein

Ja → Ausschlusskriterium

2. *Liegen ferromagnetische Implantate vor?*

also Herzschrittmacher, Hörhilfen, Neurostimulator, Diaphragma, Insulinpumpe, Gefäßclip, Gelenkprothese, Metallstifte, Zahnschrauben, Piercings, mechanische Verhütungsmittel, Metallsplitter, Permanent Make-up, Tätowierungen (wo befindet sich die Tätowierung und wie groß ist sie?), Verletzungen durch Metallteile am Auge

Nein

Ja → Ausschlusskriterium

Vielen Dank für das Gespräch!

### **GESAMTBEURTEILUNG**

**Kommentar:**

**Gesamtbeurteilung:**

**Einschluss möglich**

**oder**

**Ausschlusskriterium erfüllt**

**Beantworten Sie bitte folgende Fragen (Zutreffendes ankreuzen):**

Sind Sie Träger eines Herzschrittmachers oder anderer elektronisch gesteuerter Geräte wie Hörhilfen, Neurostimulatoren oder Insulinpumpen?

Ja       Nein

Sind Sie bereits einmal am Herzen oder am Kopf operiert worden?

Ja       Nein

Befinden sich metallische Objekte in Ihrem Körper (beispielsweise Gefäßclips, Gelenkprothesen, Metallstifte, Zahnschrauben, Piercing, mechanische Verhütungsmittel, Metallsplitter)? Tragen Sie eine Tätowierung oder ein 'Permanent Make-up'?

Ja       Nein

Wenn ja, bitte angeben: \_\_\_\_\_

Sind Sie in einem Metall verarbeitenden Beruf tätig oder tätig gewesen, oder besteht die Möglichkeit, dass Sie einmal von Metallsplitttern im Auge getroffen worden sind?

Sind Sie schon einmal durch Metallteile am Auge verletzt worden (auch geringfügige Verletzungen)?

Ja       Nein

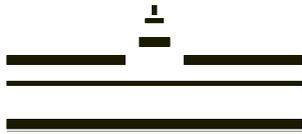
Leiden Sie unter Platzangst?

Ja       Nein

Besteht die Möglichkeit, dass Sie schwanger sind?

Ja       Nein

Sie müssen alle metallenen und magnetischen Gegenstände vor dem Betreten des Untersuchungsraumes ablegen. Sie werden in einem Fach für Sie aufbewahrt.



WESTFÄLISCHE  
WILHELMS-UNIVERSITÄT  
MÜNSTER



Universitätsklinikum Münster ♦ Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
und Institut für Klinische Radiologie ♦ 48149 Münster

**Institut für Klinische Radiologie und Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie**  
**Projektleiter: Prof. Dr. U. Dannlowski (Psychiatrie)**

## **Information zur Vorbereitung der mündlichen Aufklärung über die Teilnahme an der wissenschaftlichen Untersuchung „Verarbeitungsmuster des Gehirns beim Betrachten von Bildern“**

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,  
wir möchten Sie bitten, an einer wissenschaftlichen Untersuchung teilzunehmen, bei der mit der funktionellen Magnetresonanztomographie die Gehirnaktivität bei der Wahrnehmung von Gesichtern und Bildern untersucht wird. Während der Untersuchung werden Ihnen verschiedene Aufgaben gestellt, bei denen Sie Gesichter oder Bilder sehen werden, auf die Sie mit Knopfdruck reagieren sollen. Diese Aufgaben im Tomographen dauern zusammen etwa 50 Minuten.

Wenn Sie Ihr Einverständnis erklären, nehmen Sie an einer Untersuchung teil, bei der Sie in einem Magnetresonanztomographen (MRT) des Instituts für Klinische Radiologie des Universitätsklinikums Münster bei einer Magnetfeldstärke von 3 T untersucht werden. Vor Beginn einer Untersuchung werden Sie vom Untersuchungsleiter ausführlich über die geplante Untersuchung informiert. Die für diese Studie durchgeführte Bildgebung stellt keine umfassende diagnostische Untersuchung dar. Sollten sich Anhaltspunkte für krankhafte Veränderungen des Gehirns ergeben, besteht die Möglichkeit, diese Befunde mit einem Arzt zu besprechen und sich bezüglich weiterer Untersuchungen beraten zu lassen. Sie haben jederzeit das Recht, ohne Angabe von Gründen die Teilnahme abzulehnen oder abbrechen. Die ärztliche Schweigepflicht wird gewahrt. Die Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten.

Für die MRT-Untersuchung müssen Sie sich auf eine Liege legen, der Kopf wird in eine Spule gelegt. Mit der Liege werden Sie langsam in die Röhre des Magnetresonanztomographen geschoben. Dort befinden Sie sich während der gesamten MR-Messung, die insgesamt etwa 50 Minuten dauert. Während der Messung können Sie über eine Lautsprecheranlage jederzeit gehört werden. Die Untersuchung erfolgt mit einem starken Magnetfeld; während der Messung werden zusätzliche Hochfrequenzfelder und Magnetfeldgradienten eingeschaltet. Dies bemerken Sie an einem klopfenden Geräusch. Während der Untersuchung sollten Sie möglichst ruhig liegen, besonders wenn Sie dann im Rahmen der funktionellen Magnetresonanztomographie Aufgaben gestellt bekommen. Um dies zu erleichtern, wird Ihr Kopf mit Polstern fixiert.

Die funktionelle Magnetresonanztomographie ermöglicht es, über die Messung der Durchblutungsveränderung in aktivierten Hirnarealen bei bestimmten Aufgaben (z. B. dem Betrachten von Gesichtern), Aussagen über die Aktivität von Nervenzellen zu machen.

Nach der Magnetresonanztomographie erfolgt eine psychologische Testsitzung, in der Sie in einem Interview nach Ihrem Umgang mit Gefühlen befragt werden. Es werden Ihnen auch einige Fragebogen zu Befindlichkeit und Persönlichkeitseigenschaften vorgegeben. Durch die Kontrolle von

Persönlichkeits- und Fähigkeitsmerkmalen sollen mögliche interindividuelle Unterschiede erkannt und kontrolliert werden, was der Interpretation der Daten aus dem Bereich der Bildgebung zugute kommt.

Vor der tomographischen Untersuchung wird ein psychiatrisch-diagnostisches Interview durchgeführt. Darüber hinaus werden Ihnen einige Fragebogen zur Befindlichkeit vorgegeben.

Bei der MR-Tomographie werden Bilder nicht mit ionisierende Strahlen sondern mit Magnetfeldern erzeugt. Schädliche Wirkungen der verwendeten Magnetfelder auf Körpergewebe sind normalerweise ausgeschlossen. Die Wirkung dieser Felder auf andere Materialien - vor allem aus Metall - können aber erhebliche Gefahren hervorrufen. Daher müssen Sie vor dem Betreten des Messraumes alle Metallgegenstände ablegen und den Mitarbeitern, die die Messung durchführen, vollständig Auskunft geben über mögliche Einschränkungen der Untersuchungsfähigkeit (z.B. wenn Implantate vorhanden sind). Sie werden nach möglichen Untersuchungshindernissen gefragt werden. Insbesondere im Messraum müssen Sie den Anweisungen der Mitarbeiter genau folgen.

Bei Fragen oder Unklarheiten fragen Sie bitte nach !

Folgende Punkte müssen hinsichtlich der Magnetresonanztomographie beachtet werden:

- Elektronisch gesteuerte Geräte wie Herzschrittmacher, Neurostimulatoren, Insulinpumpen oder Hörhilfen können in ihrer Funktion gestört werden, daher dürfen Sie den Messraum nicht mit derartigen Geräten betreten.
- Auf ferromagnetische Gegenstände (z.B. Münzen, Schlüssel, Messer, Haarspangen) wird eine starke Anziehungskraft ausgeübt. Dadurch werden die Gegenstände mit großer Geschwindigkeit in den Magneten gezogen und können Personen im oder am Magneten erheblich verletzen. Diese Gegenstände dürfen nicht in den Messraum gebracht werden.
- Metallische Implantate können ebenfalls ferromagnetisch sein, durch magnetische Kräfte können sie ihre Position im Körper verändern und dadurch innere Verletzungen hervorrufen. Über bekannte oder mögliche Implantate muss der Arzt oder die Ärztin vor der Untersuchung informiert werden.
- Kreditkarten oder andere kodierte Karten mit Magnetstreifen oder Chips werden im Magnetfeld gelöscht und sind von daher nicht in den Untersuchungsraum zu bringen.
- Bei der Messung kommt es zur Abstrahlung von hochfrequenter elektromagnetischer Strahlung, wie sie z.B. bei Radiosendern oder Funktelefonen auftritt. Dies kann zu einer geringfügigen Erwärmung des Körpers führen. Diese Erwärmung ist aber durch technische Sicherheitsmaßnahmen auf ungefährliche Beträge begrenzt.
- In lang gestreckten metallischen Leitern (Kabel, Drähte) können durch die Hochfrequenz hohe Spannungen induziert werden. Daher dürfen keine derartigen Leiter in das MR-Gerät gebracht werden.
- Das Schalten der Gradienten kann Geräusche mit Lautstärken bis zu 100 dB erzeugen. Deshalb müssen bei allen Messungen entweder Schall absorbierende Kopfhörer oder Lärmschutz-Ohrstopfen getragen werden, die von uns zur Verfügung gestellt werden. Bei Einhaltung dieser Vorsichtsmaßnahme kann eine Gehörschädigung ausgeschlossen werden.

Aus diesen Gründen dürfen Sie den MR-Raum nicht betreten, wenn Sie

- Träger eines Herzschrittmachers oder elektronisch gesteuerten Hilfsmittel sind
- Ferromagnetische Implantate im Körper haben (auch Metallsplitter durch Unfälle)
- metallische Implantate im Kopfbereich haben (dies gilt unter Umständen auch bei Zahnersatz)
- Implantierte oder extrakorporale Elektroden oder andere Drähte tragen (Sonden, Stimulatorelektroden, EKG-Elektroden und Anschlusskabel bei Langzeit-EKG, auch wenn sie nicht angeschlossen sind)

## Einverständniserklärung

Frau/Herr Dr. \_\_\_\_\_ hat mich, \_\_\_\_\_ ,  
persönlich über die oben beschriebene wissenschaftliche Untersuchung und deren  
Bedeutung aufgeklärt, ich hatte die Gelegenheit Fragen zu stellen und habe ein  
Exemplar dieses Merkblattes erhalten.

Ich bin mit der Durchführung der Blutentnahme und den anschließenden  
Laboruntersuchungen einverstanden. Ich willige ein, dass Herr Prof. Dr. Arolt und  
Frau Priv.-Doz. Dr. Domschke sowie Mitarbeiter der Klinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie und des Labors für Molekulare Psychiatrie personenbezogene Daten  
(wie meinen Namen in verschlüsselter Form, mein Geburtsdatum sowie das Datum der  
Blutentnahme) für wissenschaftliche Zwecke einschließlich der Entwicklung neuer  
diagnostischer oder therapeutischer Verfahren erheben, verarbeiten und nutzen  
können. Ich bin auch damit einverstanden, dass die im Rahmen dieser Untersuchungen  
erhobenen Befunde gegebenenfalls mit im Rahmen klinischer oder anderer  
wissenschaftlicher Untersuchungen erhobenen Befunden (z.B. MRT) korreliert  
werden.

Die Studie ist primär eine rein wissenschaftliche Studie. Sollte sich jedoch  
unerwarteterweise aus ihr ein wirtschaftlicher oder finanzieller Nutzen ergeben,  
verzichte ich auf etwaige Ansprüche zugunsten der Westfälischen Wilhelms-  
Universität Münster.

Frau/Herr Dr. \_\_\_\_\_ hat mich darauf hingewiesen, dass ich jederzeit von  
dieser Untersuchung zurücktreten kann, ohne dass mir dadurch ein Nachteil entsteht.

\_\_\_\_\_, den \_\_\_\_\_  
(Ort) (Datum)

\_\_\_\_\_  
(Unterschrift)

## Einwilligungserklärung

Name der Probandin / des Probanden: \_\_\_\_\_

Ich bin über die geplante magnetresonanztomographische und psychologische Untersuchung „*Verarbeitungsmuster des Gehirns beim Betrachten von Bildern*“ eingehend und ausreichend unterrichtet worden. Ich habe ein Exemplar des Aufklärungsbogens erhalten. Ich konnte Fragen stellen, die Informationen habe ich inhaltlich verstanden. Ich habe alle Fragen des MRT-Fragebogens wahrheitsgemäß beantwortet. Ich habe keine weiteren Fragen, fühle mich ausreichend informiert und willige hiermit nach ausreichender Bedenkzeit in die Untersuchung ein. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne jedwede Nachteile für mich widerrufen kann. Ich weiß, dass die Untersuchung wissenschaftlichen Zwecken dient und die gewonnenen Daten eventuell für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden. Hiermit bin ich einverstanden, wenn dies in einer Form erfolgt (pseudonymisiert), die eine Zuordnung zu meiner Person ausschließt. Auch diese Einwilligung kann ich jederzeit widerrufen.

Die Messungen im Rahmen dieser Studie stellen keine umfassende diagnostische Untersuchung dar. Falls sich während der MR-Untersuchung bei mir Anhaltspunkte für krankhafte Veränderungen im untersuchten Hirngebiet ergeben, möchte ich darüber von einem Arzt informiert und beraten werden.

### Datenschutzerklärung

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Untersuchung meine Daten einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße sowie der Untersuchungsergebnisse aufgezeichnet und pseudonymisiert (Namen usw. werden durch einen Verschlüsselungscode ersetzt) werden.

Ich erhalte für die Teilnahme an der Untersuchung ein Entgelt, wenn alle Aufgaben der Untersuchung vollständig bearbeitet worden sind. Im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Untersuchungsteilnahme oder einer unvollständigen Aufgabenbearbeitung besteht kein Anspruch auf ein Entgelt. Das Entgelt wird mittels Banküberweisung zugestellt.

Ort, Datum

Unterschrift Probandin / Proband

Ich habe die Probandin/ den Probanden über Wesen, Bedeutung und Risiken des Forschungsvorhabens aufgeklärt.

Ort, Datum

Unterschrift Klinikmitarbeiterin / Klinikmitarbeiter

### 6.3 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski, welcher sich stets für das Gelingen dieser Arbeit eingesetzt hat und durch sein Engagement in der Arbeitsgruppe der Translationalen Psychiatrie am Uniklinikum Münster die Möglichkeiten zur Erstellung der Arbeit überhaupt erst geschaffen hat. Die Mitarbeit in seiner Forschungsgruppe bot mir den Rahmen, wissenschaftliches Arbeiten zu lernen und als Teil eines herzlichen, engagierten und hilfsbereiten Teams einen wissenschaftlichen Beitrag leisten zu können. Ich möchte mich auch bei der gesamten Arbeitsgruppe der Translationalen Psychiatrie bedanken. Alle Mitarbeiter\*innen waren allzeit bereit, Hilfestellung zu leisten und unterstützen mich sowohl fachlich als auch persönlich, wo immer sie konnten. Die Zusammenarbeit von uns Studenten mit dem Kernteam und den wissenschaftlichen Mitarbeitern habe ich als sehr angenehm empfunden. Das vertraute und respektvolle Miteinander prägte eine sehr wichtige Zeit in meinem Leben. Allen voran gilt dies für meine Betreuerin Frau Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Elisabeth Leehr, die mir auf unvergleichliche Weise mit Hand und Herz zur Seite stand. Ihre fachliche und zwischenmenschliche Kompetenz macht sie für mich in jeglicher Sicht zum Vorbild. Die Begeisterungsfähigkeit für wissenschaftliche Arbeit allgemein, aber auch für die Forschung an so einem spannenden Thema hat sie auf mich übertragen und mich dadurch nachhaltig geprägt.

Bedanken möchte ich mich zudem bei meinen Schwestern, meinen Freunden und meinem Partner, die mich nicht nur während der Verfassung meiner Dissertation, sondern auch darüber hinaus und bereits zuvor mit einer ungemeinen Geduld durch die Studienzeit begleitet haben. Danke auch an meinen Vater, ohne den ich heute nicht dort wäre, wo ich bin. Einen besonderen Dank möchte ich zuletzt an meine Mutter richten, die mir mit ihrer liebevollen Art den Weg geebnet hat, welchen ich mithilfe ihrer Unterstützung gegangen bin.

## 6.4 Lebenslauf



## 6.5 Votum der Ethik-Kommission



Ethik-Kommission Münster • Von-Esmarch-Straße 62 • 48149 Münster

Herrn Dr. med. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Str. 11  
48149 Münster

**ETHIK-KOMMISSION**  
der Ärztekammer Westfalen-Lippe  
und der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Von-Esmarch-Str. 62  
D-48149 Münster

Bearbeiter: hup

Telefon: +49 (0)251 83 - 5 52 90  
Telefax: +49 (0)251 83 - 5 70 97  
E-Mail: [ethikkom@uni-muenster.de](mailto:ethikkom@uni-muenster.de)  
Website: <http://www.ukmuenster.de/ethikkommission>

gedruckt: 13. November 2009

**Unser Aktenzeichen: 2007-307-f-S (bitte immer angeben!)**

**Titel des Forschungsvorhabens:**

„Neurogenetik emotionaler und kognitiver Prozesse bei affektiven Störungen im Krankheitsverlauf.“

vorher: Die Rolle neuronaler Netzwerkaktivierung und genetischer Polymorphismen monoaminerger Neurotransmittersysteme bei der automatischen Emotionsverarbeitung hinsichtlich Pathophysiologie und Verlauf der Major Depression“

**Erweiterungsantrag vom 06.08.2009**

Sehr geehrter Herr Doktor Dannlowski,

für die oben genannte klinische Prüfung haben Sie die zustimmende Bewertung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster („Ethik-Kommission“) beantragt.

Die Ethik-Kommission hat in ihrer Sitzung am 18.09.2009 ausführlich über Ihren Erweiterungsantrag beraten, ergänzend vorgelegte Unterlagen in einem Ausschuss nach § 5 Abs. 1 Satz 3 ihrer Satzung geprüft, und beschlossen:

**Die Ethik-Kommission hat keine grundsätzlichen Bedenken ethischer oder rechtlicher Art gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens.**

Die vorliegende Einschätzung gilt für das Forschungsvorhaben, wie es sich auf Grundlage der in Anhang 1 genannten Unterlagen darstellt.

Für die Entscheidung der Ethik-Kommission erhebt die Ärztekammer Westfalen-Lippe Gebühren nach Maßgabe ihrer Verwaltungsgebührenordnung. Auf Ihren Antrag gewährt Ihnen die Ethik-Kommission in Übereinstimmung mit dem Dekanat der Medizinischen Fakultät eine Ermäßigung der Verwaltungsgebühr auf 50 Prozent des regulären Gebührensatzes. Über die Gebühren haben Sie von der Ärztekammer einen gesonderten Bescheid erhalten.

Mitglieder: O. Schäber (Vorsitzender), H.-W. Bothe (Stellv. Vorsitzender)  
A. Autiero, B. Brinkmann, M. Föcking, P. Hücklenbroich, J. Ritter, G. Rudolf, W. Schmitz, H. D. Steinmeyer, D. Voß, I. Wolf  
Leitender der Geschäftsstelle: B. Uebing