

**Kognitive Funktionen bei adoleszenten Patienten mit
Anorexia nervosa und unipolaren Affektiven Störungen**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktorin der Philosophie
(Dr. phil.)

eingereicht bei der Humanwissenschaftlichen Fakultät der Universität Potsdam

vorgelegt von
Dipl.-Psych. Lea Sarrar (geb. Woldt)

Juli 2013

Online veröffentlicht auf dem
Publikationsserver der Universität Potsdam:
URL <http://opus.kobv.de/ubp/volltexte/2014/7243/>
URN <urn:nbn:de:kobv:517-opus-72439>
<http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:kobv:517-opus-72439>

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
I Einleitung	5
II Theoretischer Hintergrund	6
1 Anorexia nervosa und Affektive Störungen.....	6
1.1 Klassifikation und Beschreibung	6
2 Neuropsychologie psychischer Störungen	8
2.1 Exkurs kognitive Funktionen	8
2.2 Neuropsychologische Befunde bei Anorexia nervosa und Affektiven Störungen.....	9
3 Zusammenfassung.....	13
4 Fragestellungen und Hypothesen	14
4.1 Publikation 1	15
4.2 Publikation 2	15
4.3 Publikation 3	15
III Methodik	17
5 Studiendesign	17
6 Stichproben	18
7 Studiendurchführung.....	20
8 Operationalisierung	21
8.1 Kognitive Funktionen	21
8.1.1 Kognitive Flexibilität	21
8.1.1.1 Probabilistic Object Reversal Task	21
8.1.1.2 Computergestütztes Kartensortierverfahren.....	23
8.1.2 Verarbeitungsgeschwindigkeit	23
8.1.2.1 Zahlen-Symbol-Test.....	23
8.1.2.2 Zahlenverbindungstest	24
8.2 Weitere Variablen	24
8.2.1 Depressive Symptomatik	24
8.2.2 Allgemeine psychische Belastung.....	24
8.2.3 Intelligenz.....	25
9 Statistische Datenanalyse	25
9.1 Publikation 1	25
9.2 Publikation 2	27
9.3 Publikation 3	28

IV	Ergebnisse	29
10	Publikationsergebnisse	29
10.1	Publikation 1	29
10.2	Publikation 2	30
10.3	Publikation 3	31
10.4	Ergebniszusammenfassung	32
V	Diskussion	34
11	Ergebnisdiskussion.....	34
12	Limitationen	42
13	Ausblick und klinische Implikationen	46
	Literaturverzeichnis.....	48
	Anhang	60

Abkürzungsverzeichnis

AGRP	Agouti-related Protein
AN	Anorexia nervosa
APA	American Psychiatric Association
AS	Affektive Störungen
BDI-II	Beck Depressionsfragebogen-II
BMI	Body-Mass-Index
CFT 20-R	Grundintelligenztest Skala 2
CIDI-DIA-X	Diagnostisches Expertensystem für psychische Störungen
CKV	Computergestütztes Kartensortierverfahren
DIKJ	Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
HAWIK	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder
ICD	International Classification of Diseases
IQ	Intelligenzquotient
KG	Kontrollgruppe
pORT	probabilistic Object Reversal Task
SCL-90-R	Symptom-Checkliste-90-R
SIAB	Strukturiertes Inventar für Anorektische und Bulimische Essstörungen
UAS	unipolare Affektive Störungen
WHO	World Health Organization
WIE	Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
ZST	Zahlen-Symbol-Test
ZVT	Zahlenverbindungstest

I Einleitung

Anorexia nervosa (AN) und Affektive Störungen (AS) stellen häufige und schwerwiegende kinder- und jugendpsychiatrische Störungsbilder dar. Beide sind durch einen langwierigeren Krankheitsverlauf, mit einer oftmals zu beobachtenden Persistenz bis in das Erwachsenenalter, starke Beeinträchtigungen in der Lebensqualität sowie bei der AN gravierende somatische Folgen gekennzeichnet (Blanz, Remschmidt, Schmidt & Warnke, 2006).

Patienten¹ mit AN zeigen häufig ein hohes Maß zwanghafter, perfektionistischer, beharrlicher sowie ritualisierter Verhaltensweisen und scheinen sich nur schwer von gewohnten Abläufen und Gedanken lösen zu können (Hueg et al., 2006; Schneider et al., 2008). Die klinische Symptomatik der AS äußert sich oftmals in Antriebslosigkeit, Verlangsamung und Ruminati-on, d.h. wiederkehrenden Gedanken über eigene Gefühle und Probleme (Alsaker & Bütikofer, 2005; Preiß & Remschmidt, 2007). Weiterhin offenbaren sich bei beiden Störungsbildern Einschränkungen in der Bewältigung von Alltagsanforderungen, wie der Zielsetzung, Planung und Entscheidungsfindung. Diese Eigenschaften können eine adäquate Mitarbeit in der Psychotherapie erschweren und zu einer Beeinträchtigung des Behandlungserfolgs beitragen. Es existieren Hinweise dafür, dass die beschriebenen charakteristischen Eigenschaften bei Patienten mit AN und AS im Zusammenhang mit kognitiven Dysfunktionen stehen (u.a. Beblo & Lautenbacher, 2009; Lena, Fiocco & Leyenaar, 2004).

Da sich AN und AS typischerweise erstmals in der Adoleszenz manifestieren, erscheint eine Erforschung diesbezüglicher Auffälligkeiten in diesem Altersabschnitt äußerst bedeutsam. Zudem können derartige Forschungsvorhaben einen wichtigen Beitrag für klinische Implikationen und präventive Ansätze leisten.

Die vorliegende Studie liefert daher einen wissenschaftlichen Beitrag zur Erforschung von neuropsychologischen Auffälligkeiten bei adolescenten Patienten mit AN und AS. Im Rahmen einer kumulativen Dissertation wurden drei Publikationen veröffentlicht bzw. zur Veröffentlichung eingereicht. Die vorliegende Schrift soll den inhaltlichen Zusammenhang dieser Publikationen verdeutlichen.

¹ Um das Lesen der vorliegenden Arbeit zu erleichtern, wurde auf die gleichzeitige Nennung der weiblichen und männlichen Form von Patient verzichtet. Lediglich bei den ausschließlich die weibliche bzw. männliche Stichprobe dieser Arbeit betreffenden Beschreibungen wurden entsprechende Formulierungen verwendet.

II Theoretischer Hintergrund

In dem nachfolgenden Abschnitt wird zunächst ein Überblick über die beiden Störungsbilder AN und AS gegeben, bevor im Anschluss der Fokus auf neuropsychologische Befunde bei beiden Störungsbildern gerichtet wird sowie abschließend die Fragestellungen und Hypothesen für die vorliegende Arbeit formuliert werden.

1 Anorexia nervosa und Affektive Störungen

1.1 Klassifikation und Beschreibung

AN und AS werden nach dem multiaxialen Klassifikationssystem für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach ICD-10 (International Classification of Diseases) der WHO (World Health Organization; Remschmidt, Schmidt & Poustka, 2001) und dem international verwendeten Diagnoseschlüssel „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-IV; American Psychiatric Association; APA, 1994; deutsche Bearbeitung nach Saß, Wittchen, Zaudig & Houben, 2003) klassifiziert.

Es können Subtypen der AN unterschieden werden, die der Diagnosespezifizierung dienen. Dabei findet sich eine Unterscheidung zwischen restriktiver (ICD-10: F50.00; DSM-IV: 307.1, „restricting type“) und aktiver AN (ICD-10: F50.01; DSM-IV: 307.1, „binge-eating/purging type“). Während sich Ersterer durch einen diätischen Gewichtsverlust, Fasten oder übermäßige körperliche Betätigung auszeichnet, liegen bei dem letzteren Subtypus regelmäßige Essanfälle und/oder gegensteuernde Maßnahmen in Form von selbstinduziertem Erbrechen, Missbrauch von Laxantien, Diuretika oder Klistieren vor.

Unter dem Abschnitt der AS werden verschiedene Störungsbilder gefasst. Neben den bipolaren Störungen zählen unter die AS die depressiven Episoden (ICD-10: F32.x) bzw. Major Depression (DSM-IV: 296.2x), als einzelne Episode oder rezidivierend (ICD-10: F33.x; DSM-IV: 296.3x) sowie die Dysthyme Störung (ICD-10: F34.1; DSM-IV: 300.4) und Zykllothymia (ICD-10: F34.0; DSM-IV: 300.13). Dabei kann die depressive Episode bzw. Major Depression als leicht, mittelgradig, schwer (mit oder ohne dem Vorliegen psychotischer Symptome) sowie teil- oder vollremittiert spezifiziert werden.

Da sich die vorliegende Arbeit auf die Untersuchung von neuropsychologischen Auffälligkeiten bei unipolaren AS (UAS) und AN konzentriert und somit manische und hypomanische Phasen AS sowie andere Formen von Essstörungen ausgeschlossen werden, wird auf die Darstellung entsprechender Störungsbilder verzichtet.

Die Angaben zur Punktprävalenz in der Adoleszenz variieren zwischen 0,4% und 3,4% für die AN (Gonzales, Kohn & Clarke, 2007) sowie 2% und 8% für UAS (Groen & Petermann, 2008). Die AN tritt vormerklich in der Adoleszenz mit einem Erkrankungsgipfel zwischen dem 15. und 19. Lebensjahr auf (Smink, van Hoeken & Hoek, 2012) und auch UAS steigen in der Adoleszenz ab dem 13. Lebensjahr deutlich an (Merikangas et al., 2010).

Das Verhältnis von Frauen zu Männern beträgt bei der AN etwa 12:1 (Currin, Schmidt, Treasure & Jick, 2005). Aktuelle Daten aus dem deutschsprachigen Raum sprechen ebenfalls für eine stärkere Betroffenheit des weiblichen Geschlechts bei adoleszenten UAS. So ergab eine Auswertung der Versichertendaten einer gesetzlichen Krankenversicherung eine Prävalenz AS bei 3,7% der weiblichen und 2,5% der männlichen Jugendlichen (Hoffmann, Petermann, Glaeske & Bachmann, 2012).

Ätiologische Angaben beziehen sich bei beiden Störungsbildern auf ein multikausales Geschehen bei dem allgemeine, soziale, familiäre, entwicklungsbezogene, psychologische, kognitive, emotionale, verhaltensbezogene, kulturelle und biologische Faktoren sowie kritische Lebensereignisse postuliert werden (Groen & Petermann, 2011; Jacobi, Morris & de Zwaan, 2004).

Bei der AN und UAS treten eine Vielzahl komorbider Störungen auf. UAS sind bei der AN die prominentesten Begleitstörungen gefolgt von Angst- und Zwangsstörungen (Jacobi, Paul & Thiel, 2004). In Bezug auf depressive Symptome wird dabei diskutiert, dass diese einerseits in Folge der Starvation, während der akuten Phase der AN, als Zeichen der körperlichen Auszehrung (Herpertz-Dahlmann & Hebebrand, 2008) sowie andererseits im Voraus oder als Konsequenz der AN auftreten (Jacobi, Paul et al., 2004). Zu den häufigsten komorbiden Störungen bei UAS werden im Kindesalter aggressiv-dissoziales Verhalten, Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitäts- und Angststörungen sowie im Jugendalter Substanzkonsum und Essstörungen gezählt (Ihle, Groen, Walter, Esser & Petermann, 2012).

Insbesondere die AN ist oftmals von einem chronischen Krankheitsverlauf und schwerwiegenden somatischen Komplikationen geprägt. Die zahlreichen körperlichen Veränderungen betreffen dabei Haut, Magen-Darm-Trakt, Herz-Kreislauf-System, Niere und Elektrolythaushalt sowie das endokrine, neurologische, muskuloskelettläre, metabolische und hämatologische System (Blanz et al., 2006). Verschiedene Studien zeigen Remissionsraten von etwa 50% (u.a. Fichter & Quadflieg, 2007). Zu beachten bleibt jedoch, dass sich bei vielen Patienten im Verlauf der Erkrankung ein Wechsel in andere Essstörungsformen oder ein noch immer stark gestörtes Essverhalten abzeichnet. So geben Fichter und Quadflieg (2007) in einer

Follow-up-Studie von 12 Jahren an, dass 9% der ehemaligen AN Patienten nun an einer Bulimia nervosa litten und 15,7% die Kriterien einer nicht näher bezeichneten Essstörung erfüllten. Es herrscht weitgehende Einigkeit darüber, dass ein jüngeres Erkrankungsalter und eine kürzere Erkrankungsdauer günstige Ausgangsfaktoren für den Verlauf der AN darstellen (u.a. Fichter, Quadflieg & Hedlund, 2006). Ungeachtet dessen gehört die AN zu den psychischen Störungen mit vergleichsweise hoher Mortalitätsrate. Im Rahmen einer aktuellen Metaanalyse konnte sie auf etwa 0,5% beziffert werden (Arcelus, Mitchell, Wales & Nielsen, 2011). Bei Betrachtung von UAS zeigen sich bezüglich der Major Depression bei Kindern und Jugendlichen Remissionsraten von etwa 90% nach ein bis zwei Jahren. Dennoch liegt mit 25% bis 75% ein erhebliches Rückfallrisiko sowie ein im Verlauf insgesamt erhöhtes Depressions- und Suizidrisiko sowie eine Gefahr für die Entwicklung anderer psychischer Störungen vor (vgl. Groen & Petermann, 2011, S. 58). Auch bei UAS finden sich Befunde zu zahlreichen, jedoch überwiegend unspezifischen Prädiktoren für den Krankheitsverlauf. Hierunter fallen beispielsweise das Erkrankungsalter oder das Ausmaß komorbider Störungen. Eindeutige, spezifische und gesicherte Aussagen bezüglich günstiger oder risikobehafteter Ausgangsfaktoren können bislang jedoch nicht getroffen werden (vgl. Groen & Petermann, 2011, S. 64).

2 Neuropsychologie psychischer Störungen

Bei einer Vielzahl psychischer Störungen, wie Schizophrenien, Zwangserkrankungen, Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörungen und Autismus, sind kognitive Dysfunktionen zu verzeichnen, die im Zusammenhang mit der klinisch zu beobachtenden Symptomatik stehen können. Eine zusammenfassende Darstellung betroffener kognitiver Dysfunktionen bei den genannten Störungsbildern findet sich bei Seiferth und Thienel (2013).

Bevor auf neuropsychologische Befunde bei der AN und UAS insgesamt sowie im Besonderen auf die aktuelle Forschungslage bei adoleszenten Patienten mit AN und UAS eingegangen wird, soll zunächst zum besseren Verständnis eine kurze Zusammenfassung kognitiver Funktionen gegeben werden.

2.1 Exkurs kognitive Funktionen

Birbaumer und Schmidt (2007) verstehen unter kognitiven Funktionen „ . . . alle bewussten und nicht bewussten Vorgänge, die bei der Verarbeitung von Organismus-externer oder -interner Information ablaufen . . . “ (S. 260). Hierunter fallen demnach u.a. Gedächtnis- und Sprachprozesse, visuell-räumliche Funktionen, räumliche und zeitliche Orientierung, Wahrnehmung, Aufmerksamkeit sowie Exekutivfunktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit.

Exekutivfunktionen werden dabei als „ . . . kognitive Prozesse, die den Ausdruck, die Organisation, die Aufrechterhaltung, Kontrolle und Modulation von Verhalten ermöglichen“ (Seiferth & Thienel, 2013, S. 360) definiert. Zu ihnen zählen ebenfalls verschiedene Teilfunktionen, u.a. kognitive Flexibilität, Planungs-, Entscheidungs- und Inhibitionsprozesse, Monitoring und Arbeitsgedächtnis. All diesen Funktionen ist gemeinsam, dass sie „ . . . durch die Kontrolle, Steuerung und Koordination verschiedener Subprozesse . . . “ (Seiferth & Thienel, 2013, S. 360) die Voraussetzung für „ . . . das Erreichen eines übergeordneten Ziels . . . “ (Seiferth & Thienel, 2013, S. 360) bilden. Als bedeutsamste Hirnstruktur für die kognitiven Funktionen hat sich der präfrontale Kortex erwiesen (Seiferth & Thienel, 2013).

In der vorliegenden Arbeit werden insbesondere die kognitive Flexibilität sowie die Verarbeitungsgeschwindigkeit als Teilbereiche kognitiver Funktionen untersucht. Kognitive Flexibilität wird als „die Fähigkeit zur Variation in Denken und Handeln zur Adaptation an veränderte Umweltbedingungen . . . “ (Seiferth & Thienel, 2013, S. 361) definiert, die ihrerseits für die Fähigkeit Entscheidungen zu treffen sowie flexibles Lernen und Umlernen erforderlich. Verarbeitungsgeschwindigkeit kann als „ . . . die Schnelligkeit, mit der kognitive Prozesse ablaufen“ (Lösslein & Deike-Beth, 2000, S. 208) verstanden werden. Expliziter ausgedrückt ist „ . . . die Verarbeitungsgeschwindigkeit von Reizen über die Kette Wahrnehmung, Aufnahme, Verarbeitung, Speicherung und Abruf gemeint“ (Lösslein & Deike-Beth, 2000, S. 208). Die Operationalisierung dieser beiden Teilbereiche kognitiver Funktionen wird in Abschnitt 8 näher erläutert.

2.2 Neuropsychologische Befunde bei Anorexia nervosa und Affektiven Störungen

Wie bereits einleitend beschrieben, zeigen sich bei Patienten mit AN und UAS häufig typische klinische Charakteristika, wie zwanghafte, perfektionistische, beharrliche und ritualisierte Verhaltensweisen bei Patienten mit AN (Hueg et al., 2006; Schneider et al., 2008) sowie Antriebslosigkeit, Verlangsamung und Rumination bei Patienten mit UAS (Alsaker & Bütikofer, 2005; Preiß & Remschmidt, 2007). Es häufen sich Hinweise dafür, dass diese Charakteristika im Zusammenhang mit Auffälligkeiten in den kognitiven Funktionen stehen.

So beschreiben verschiedene Studien neuropsychologische Auffälligkeiten bei erwachsenen Patienten mit AN im Sinne von Einschränkungen in den visuell-räumlichen Fähigkeiten, der Inhibition, der Aufmerksamkeit, der zentralen Kohärenz sowie der Lern- und Merkfähigkeit (Fagundo et al., 2012; Galimberti, Martoni, Cavallini, Erzegovesi & Bellodi, 2012; Konstantakopoulos, Tchanturia, Surguladze & David, 2011; Lena et al., 2004; Tenconi et al., 2010). Verschiedene Forschungsgruppen weisen zudem auf Einschränkungen in der Entscheidungs-

findung sowie eine erhöhte kognitive Inflexibilität bei dieser Patientengruppe hin (Abbate-Daga et al., 2011; Fagundo et al., 2012; Guillaume et al., 2010; Konstantakopoulos et al., 2011; Roberts, Tchanturia & Treasure, 2010; Tchanturia et al., 2011; Tchanturia et al., 2012; Tenconi et al., 2010). Bislang herrscht Uneinigkeit darüber, inwieweit eine gestörte kognitive Flexibilität die Ursache oder Folge der AN darstellt. Einige Autoren nehmen zwar einen Zusammenhang zwischen Mangelernährung bzw. niedrigem Körpergewicht und eingeschränkter kognitiver Flexibilität an (Abbate-Daga et al., 2011; Pönicke, Albacht & Leplow, 2005), jedoch steht der Großteil der aktuellen Forschungsbefunde im Einklang mit Cavedini et al. (2006), die ihrerseits Folgendes postulieren: „The decision-making impairment seems to be stable over time and does not appear to depend on physical and clinical modifications after treatment” (S. 185). Dementsprechend zeigen viele aktuelle Studien keinen Zusammenhang zwischen kognitiver Inflexibilität und Starvation, Krankheitsdauer oder Krankheitsremission (Fagundo et al., 2012; Guillaume et al., 2010; Roberts et al., 2010). Auch Tchanturia et al. (2012) verweisen auf eine störungsüberdauernde kognitive Rigidität nach Remission der AN. Sie vermuten, dass eine gestörte kognitive Flexibilität vielmehr einen Endophänotypen der AN darstellt und somit als Risikofaktor für die Entwicklung derselben zu werten ist (Lena et al., 2004). Desgleichen wurden bei erwachsenen Patienten mit UAS kognitive Dysfunktionen in verschiedenen Studien beobachtet, die auch nach Remission der affektiven Symptomatik persistierten (u.a. Bhalla et al., 2006). Betroffen ist neben der Gedächtnisfunktion, Aufmerksamkeit, Wortflüssigkeit, Handlungskontrolle und -planung, psychomotorischen Geschwindigkeit, insbesondere die kognitive Flexibilität (Beblo & Lautenbacher, 2009). Fossati, Ergis und Allilaire (2002) berichten in ihrer Übersichtsarbeit von einer Vielzahl an Studien, die bei Patienten mit UAS Einschränkungen in der Bearbeitung von Kartensortierverfahren gefunden und damit auf Defizite in der kognitiven Flexibilität geschlossen haben. Whitmer und Banich (2007) stützen die Annahme, dass die klinisch häufig zu beobachtende Rumination eine Konsequenz der gestörten kognitiven Flexibilität darstellt und diese Rumination durch die kognitive Inflexibilität aufrechterhalten wird.

Die berichteten Studien haben sich auf die Erforschung kognitiver Funktionen bei erwachsenen Patienten mit AN und AS konzentriert. Da jedoch die AN, wie in Abschnitt 1.1 berichtet, vormerklich in der Adoleszenz mit einem Erkrankungsgipfel zwischen dem 15. und 19. Lebensjahr auftritt (Smink et al., 2012) und auch bei UAS ein deutlicher Anstieg ab dem 13. Lebensjahr zu verzeichnen ist (Merikangas et al., 2010), stellt die Erforschung kognitiver Funktionen bei dieser Patientengruppe ein wichtiges Unterfangen dar. Es ist anzunehmen, dass kognitive Dysfunktionen, die bereits in der Adoleszenz auftreten, den Krankheitsverlauf

und die Behandlungsergebnisse in stärkerem Maße beeinträchtigen als im Erwachsenenalter. Weiterhin ist von einem höheren Chronifizierungsrisiko auszugehen. Shott et al. (2012) verglichen erwachsene und adoleszente Patienten mit AN hinsichtlich kognitiver Flexibilität und fanden keine Auffälligkeiten bei adoleszenten Patienten, jedoch deutliche Einschränkungen in der kognitiven Flexibilität bei erwachsenen Patienten. Im Einklang mit diesem Ergebnis steht die Mehrheit der aktuellen Forschungsbefunde zu kognitiven Funktionen bei adoleszenten Patienten mit AN. Bis auf eine Studie (Allen et al., 2012) berichten die verschiedenen Studien über keine oder lediglich leichte Auffälligkeiten in den kognitiven Funktionen und insbesondere der kognitiven Flexibilität bei adoleszenten Patienten mit AN (Bühren et al., 2012; Calderoni et al., 2013; Dmitrzak-Węglarz et al. 2011; Hatch et al., 2010; Shott et al., 2012). Lediglich zwei Studien führten bislang eine Follow-up-Untersuchung nach Gewichtszunahme bei adoleszenten Patienten mit AN durch (Bühren et al., 2012; Hatch et al., 2010). Dabei fanden Hatch et al. (2010) signifikante Verbesserungen und insgesamt bessere Leistungen zum zweiten Messzeitpunkt bei den Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe (KG) in verschiedenen kognitiven Funktionen, wie verbaler Flüssigkeit, Arbeitsgedächtnis und Inhibitionsprozessen. Bühren et al. (2012) beobachteten signifikante Verbesserungen in der Reaktionszeit im Rahmen einer visuell basierten neuropsychologischen Aufgabe zur Überprüfung kognitiver Flexibilität sowohl bei der Patienten- als auch bei der KG, jedoch insgesamt mehr Einschränkungen auf Seiten der Patientengruppe. Aus klinischer Perspektive konnten Schneider et al. (2009) zeigen, dass adoleszente Patienten mit AN nach Gewichtszunahme, trotz insgesamt maßgeblich verbesserter psychischer Symptombelastung, eine weiterhin signifikant stärkere Ausprägung perfektionistischer Verhaltensweisen im Vergleich zu einer KG berichteten. Diese charakteristischen Eigenschaften können, wie bereits berichtet, im Zusammenhang mit einer beeinträchtigten kognitiven Flexibilität stehen. Eine Studie von McAnarney et al. (2011) hebt jedoch die Unterschiede in der Selbstwahrnehmung und neuropsychologischen Erfassung kognitiver Flexibilität hervor. So berichteten adoleszente Patienten mit AN und deren Eltern in einem Selbstbeurteilungsfragebogen über deutliche stärkere Einschränkungen in der kognitiven Flexibilität im Vergleich zu einer gesunden KG, zeigten jedoch im Rahmen der neuropsychologischen Überprüfung keine diesbezüglichen Einschränkungen.

Da insbesondere bei AN appetitregulierende Peptide, wie Leptin, eine entscheidende Rolle spielen und Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Kognition und Leptin existieren, ist eine Untersuchung dieser möglichen zugrundeliegenden biologischen Mechanismen für kognitive Dysfunktionen von besonderem Interesse. Leptin wird von den Fettzellen abgegeben und gibt dem zentralen Nervensystem eine Rückmeldung über die Füllung der Energiespei-

cher (Elmqvist, Elias & Saper, 1999; Zhang, Chen, Heiman & Dimarchi, 2005). In diesem Zusammenhang postuliert Morrison (2009), dass Leptinrezeptoren in vielen Gehirnregionen vorhanden sind, insbesondere auch in kortikalen Bereichen und dem Hippocampus, die ihrerseits in Verbindung mit Lernprozessen und Merkfähigkeit gebracht werden. Leptin verbessert auf dem Hippocampus basierendes Lernen und Gedächtnisfunktionen, indem es eine Form der synaptischen Plastizität, die sogenannte „Langzeit-Potenzierung“, eine langandauernde Verstärkung der synaptischen Übertragung, beeinflusst (Harvey, 2007). Der Mangel an Leptin im zentralen Nervensystem, zum Beispiel bei Alzheimer Erkrankungen, wird als direkter Grund für typische kognitive Dysfunktionen gesehen (Paz-Filho, Wong & Licinio, 2010). Auch bei AN ist der Leptinspiegel erniedrigt (Hebebrand, Müller, Holtkamp & Herpertz-Dahlmann, 2007; Moriya, Takimoto, Yoshiuchi, Shimosawa & Akabayashi, 2006), so dass eine Beeinflussung kognitiver Funktionen ebenfalls angenommen werden kann. Bislang existieren lediglich Informationen zu dem Zusammenhang zwischen Leptin und kognitiven Funktionen im Allgemeinen, wohingegen nur wenig über den Zusammenhang appetitregulierender Peptide und spezifischen kognitiven Funktionen, wie etwa der kognitiven Flexibilität, bekannt ist. Es findet sich beispielsweise ein anderes appetitregulierendes Peptid im Hypothalamus, das Agouti-related Protein (AGRP). Es wird von Leptin gehemmt und wirkt als ein starker appetitanregender Mediator, der die Nahrungsaufnahme steigert und den Energieumsatz verringert (Ebihara et al., 1999; Goto et al., 2003; Graham, Shutter, Sarmiento, Sarosi & Stark, 1997; Lu, Nicholson, Akil & Watson, 2001; Rossi et al., 1998). Demzufolge sind AGRP Neuronen während des Fastenzustands stimuliert und im überfütterten Zustand gehemmt (Hagan et al., 1999; Mizuno & Mobbs, 1999). Moriya et al. (2006) konnten in ihrer Studie eine signifikant erhöhte AGRP Plasmakonzentrationen bei Patienten mit akuter AN zeigen. Zudem verweisen Vink et al. (2001) auf einen Zusammenhang zwischen AN und AGRP Gen-Polymorphismen. Zusammenfassend betrachtet lässt sich feststellen, dass das appetitregulierende Peptid Leptin von Ernährungsbedingungen wie Fasten, Gewichtsverlust sowie Mangelernährung beeinflusst wird und diese Faktoren zu einem erniedrigten Leptinspiegel führen. Somit ist die Hypoleptinämie als ein Kernsymptom bei akuter AN zu betrachten und führt ihrerseits zu einem Anstieg der AGRP-Expression. Wie bereits erwähnt, liegen bislang recht deutliche Hinweise für den Zusammenhang zwischen erniedrigtem Leptinspiegel und kognitiven Dysfunktionen vor. Trotz der eindeutigen pleiotropen Funktion von Leptin (Ehrlich et al., 2009; Holden et al., 2009; Paz-Filho et al., 2008) und seinem direkten Einfluss auf AGRP, ist bisher allerdings nur wenig über den Einfluss von AGRP auf kognitive Funktionen bekannt.

Im Bereich AS zeigen neuropsychologische Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen mit bipolaren AS Einschränkungen in der kognitiven Flexibilität im Sinne erhöhter Fehlerraten, Schwierigkeiten bei Umkehraufgaben sowie häufigeren Perseverationen (Dickstein et al., 2007, 2010; Gorrindo et al., 2005). Während die Befundlage bei Kindern und Jugendlichen mit bipolaren AS hinsichtlich kognitiver Dysfunktionen recht eindeutig erscheint, ergibt sich bei der Untersuchung von Kindern und Jugendlichen mit UAS ein anderes Bild. Diese Patientengruppe scheint, ebenso wie adoleszente Patienten mit AN, eher leichte Einschränkungen in den kognitiven Funktionen aufzuweisen. So werden zwar von einigen Autoren Einschränkungen in der verbalen Flüssigkeit und Merkfähigkeit sowie Verarbeitungsgeschwindigkeit beschrieben (Brooks, Iverson, Sherman & Roberge, 2010; Cataldo, Nobile, Lorusso, Battaglia & Molteni, 2005), andere Studien finden jedoch beispielsweise im Bereich der verbalen Flüssigkeit keine Auffälligkeiten (Favre et al., 2009). Auch in Bezug auf die kognitive Flexibilität ergeben sich bei Kindern und Jugendlichen mit UAS keine Hinweise auf Defizite (Favre et al., 2009; Korhonen et al., 2002; Kyte, Goodyer & Sahakian, 2005; Matthews, Coghill & Rhodes, 2008).

3 Zusammenfassung

Insgesamt ist festzuhalten, dass AN und UAS ernstzunehmende und schwerwiegende kinder- und jugendpsychiatrische Störungsbilder darstellen, deren Pathogenese bislang nicht vollständig entschlüsselt ist. Bei erwachsenen Patienten ergeben sich deutliche Hinweise für Auffälligkeiten in neuropsychologischen Parametern, die sich mutmaßlich im klinischen Bild dieser Störungen in rigiden und inflexiblen Denkmustern manifestieren, wohingegen diese Dysfunktionen bei adoleszenten Patienten, wenn überhaupt, im Sinne leichter Einschränkungen auftreten. Es ist jedoch anzunehmen, dass kognitive Dysfunktionen, die sich bereits in der Adoleszenz abzeichnen, den weiteren Krankheitsverlauf bis in das Erwachsenenalter, die Behandlungsergebnisse und die Prognose maßgeblich beeinträchtigen können. Zudem ist von einem höheren Chronifizierungsrisiko, bei bereits in der Adoleszenz bestehenden kognitiven Dysfunktionen, auszugehen.

Bei der Untersuchung adoleszenter Patienten mit AN fällt auf, dass die bisher durchgeführten Studien in nur wenigen Fällen eine Follow-up-Untersuchung für die Patienten- und KG beinhalteten und somit Fragen über Veränderungen kognitiver Funktionen bei derselben Stichprobe, z.B. im Rahmen einer Gewichtszunahme, unbeantwortet bleiben. Überdies beschäftigen sich bisherige Studien zu kognitiven Dysfunktionen bei adoleszenten Patienten mit AN kaum mit zugrundeliegenden biologischen Mechanismen.

Es ist zu beobachten, dass bei Patienten mit AN und UAS Überschneidungen in der klinischen Symptomatik und im Bereich neuropsychologischer Dysfunktionen vorliegen. Bislang liegt jedoch lediglich eine vergleichende Untersuchung beider Störungsbilder im Erwachsenenalter vor. Giel et al. (2012) zeigten in ihrer Untersuchung stärkere kognitive Dysfunktionen bei Patienten mit UAS im Sinne verlangsamter Verarbeitungsgeschwindigkeit und kognitiver Inflexibilität im Vergleich zu Patienten mit AN. Bei adoleszenten Patienten findet sich bisher keine derartige vergleichende Untersuchung, so dass die Frage nach der Spezifität kognitiver Dysfunktionen für die jeweiligen Störungsbilder in der Adoleszenz bislang unbeantwortet ist.

Hinsichtlich der Erforschung kognitiver Dysfunktionen bei adoleszenten Patienten mit UAS ergeben sich weitere offene Forschungsfragen. Da sich insbesondere bei AS geschlechtsbezogene Spezifika ergeben, erscheint der eindeutige Mangel an diesbezüglichen neuropsychologischen Untersuchungen verwunderlich. So zeigen sich neben den Befunden zur Geschlechterdivergenz bezüglich der Auftrittshäufigkeit von UAS bereits ab dem Jugendalter geschlechtsbezogene Unterschiede in der Rumination mit einer stärkeren Ausprägung bei Mädchen (Jose & Brown, 2008).

4 Fragestellungen und Hypothesen

Ausgehend von dem dargestellten Forschungsstand lassen sich für die vorliegende Arbeit verschiedene Fragestellungen und Hypothesen ableiten, die im Rahmen folgender drei Publikationen bearbeitet wurden:

1. Sarrar, L., Ehrlich, S., Merle, J. V., Pfeiffer, E., Lehmkuhl, U. & Schneider, N. (2011). Cognitive flexibility and Agouti-related protein in adolescent patients with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*, 36 (9), 1396-1406.
2. Sarrar, L., Holzhausen, M., Warschburger, P., Pfeiffer, P., Lehmkuhl, U. & Schneider, N. (eingereicht). Cognitive functions in adolescent patients with anorexia nervosa and unipolar affective disorders. *International Journal of Eating Disorders*.
3. Sarrar, L., Warschburger, P., Pfeiffer, E., Lehmkuhl, U. & Schneider, N. (2013). Kognitive Flexibilität bei jugendlichen Patienten mit unipolaren Affektiven Störungen unter Berücksichtigung geschlechtsbezogener Unterschiede. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie*, 41 (4), 261-270.

Die Publikationen finden sich im Anhang. Nachstehend werden die Fragestellungen und Forschungshypothesen der einzelnen Publikationen dargestellt.

4.1 Publikation 1

In der ersten Publikation wurde der Frage nachgegangen, inwieweit sich kognitive Dysfunktionen und insbesondere Defizite in der kognitiven Flexibilität bei adolescenten Patientinnen mit AN finden lassen. Zudem sollte erfasst werden, inwieweit sich diese etwaigen Dysfunktionen im Rahmen einer Gewichtszunahme verändern. Weiterhin sollten zugrundeliegende biologische Mechanismen überprüft und die Rolle des appetitregulierenden Peptids AGRP im Zusammenhang mit kognitiven Dysfunktionen untersucht werden.

H1.1: Patientinnen mit AN im akut untergewichtigen Zustand weisen zum ersten Messzeitpunkt im Vergleich zu Kontrollprobandinnen stärkere kognitive Dysfunktionen, im Sinne eingeschränkter kognitiver Flexibilität und verlangsamter Verarbeitungsgeschwindigkeit, auf.

H1.2: Die kognitiven Funktionen, d.h. die kognitive Flexibilität und Verarbeitungsgeschwindigkeit, verbessern sich bei Patientinnen mit AN im Zuge der Gewichtszunahme stärker als dies bei Kontrollprobandinnen aufgrund von Lerneffekten beim zweiten Messzeitpunkt zu erwarten ist.

H1.3: Das appetitregulierende Peptid AGRP steht im Zusammenhang mit kognitiven Funktionen, im Sinne kognitiver Flexibilität und Verarbeitungsgeschwindigkeit.

4.2 Publikation 2

Nachdem in der ersten Publikation das Ausmaß kognitiver Dysfunktionen bei adolescenten Patientinnen mit AN dargestellt wurde, stand im Rahmen der zweiten Publikation die Frage im Vordergrund, inwieweit diese Aspekte spezifisch für das Störungsbild der AN oder UAS sind. Daher wurden adolescenten Patientinnen mit AN und UAS sowie Kontrollprobandinnen hinsichtlich kognitiver Dysfunktionen vergleichend untersucht.

H2: Patientinnen mit AN und UAS zeigen vergleichbare kognitive Dysfunktionen, im Sinne eingeschränkter kognitiver Flexibilität und verlangsamter Verarbeitungsgeschwindigkeit; beide Gruppen sind stärker beeinträchtigt als Kontrollprobandinnen.

4.3 Publikation 3

Die Fragestellung der dritten Publikation beschäftigte sich mit dem Ausmaß kognitiver Dysfunktionen bei adolescenten Patienten mit UAS. Dabei sollte insbesondere der Frage nachgegangen werden, ob sich etwaige geschlechtsbezogene Unterschiede bei dieser Patientengruppe finden lassen.

H3.1: Patienten mit UAS zeigen im Vergleich zu Kontrollprobanden stärkere kognitive Dysfunktionen, im Sinne eingeschränkter kognitiver Flexibilität und verlangsamer Verarbeitungsgeschwindigkeit.

H3.2: Weibliche Patienten mit UAS zeigen im Vergleich zu männlichen Patienten mit UAS und Kontrollprobanden die stärksten kognitiven Dysfunktionen, im Sinne eingeschränkter kognitiver Flexibilität und verlangsamer Verarbeitungsgeschwindigkeit.

III Methodik

In diesem Abschnitt wird die methodische Vorgehensweise beschrieben. Es folgt eine Darstellung zu dem Studiendesign, den Stichproben, der Operationalisierung kognitiver Funktionen, den Durchführungsbedingungen sowie der statistischen Datenanalyse.

5 Studiendesign

Es wurde ein Quer- sowie Längsschnittdesign realisiert, in deren Rahmen eine Untersuchung der kognitiven Funktionen bei adolescenten Patientinnen mit AN zu Beginn der Behandlung im akut untergewichtigen Zustand [unterhalb der 3. Body-Mass-Index-(BMI)-Perzentile; Kromeyer-Hauschild et al., 2001; BMI: Körpergewicht (in Kilogramm) dividiert durch das Quadrat der Körpergröße (in Metern)] sowie nach einer Gewichtszunahme von mindestens 10% ihres Körpergewichts und/oder nach Erreichen der 3. BMI-Perzentile stattfand. Der Follow-up-Zeitpunkt ist mit dem Studiendesign von Kingston, Szmukler, Andrewes, Tress und Desmond (1996) vergleichbar, die Patienten mit AN vor und nach einer Gewichtszunahme von mindestens 10% untersuchten. Patienten mit UAS wurden zu Behandlungsbeginn, die Kontrollprobanden zu einem ersten Messzeitpunkt sowie durchschnittlich nach 2,8 Monaten zu einem zweiten Messzeitpunkt untersucht. Die drei Gruppen wurden hinsichtlich Alter und Intelligenzquotient (IQ) gematcht. Sämtliche Studienteilnehmer durchliefen eine neuropsychologische Testbatterie. Eine Übersicht der eingesetzten diagnostischen Verfahren findet sich in Tabelle 1. Weitere detaillierte Angaben zu den einzelnen neuropsychologischen Testinstrumenten werden in Abschnitt 8 gegeben.

Tabelle 1

Diagnostische Verfahren

Kognitive Flexibilität	
pORT	probabilistic Object Reversal Task (Reischies, 1999)
CKV	Computergestütztes Kartensortierverfahren (Drühe-Wienholt & Wienholt, 2004)
Verarbeitungsgeschwindigkeit	
ZST (<i>psychomotorisch</i>)	Zahlen-Symbol-Test (aus Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder III, HAWIK-III; Tewes, Schallberger & Rossmann, 1999 bzw. Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, WIE; von Aster, Neubauer & Horn, 2006)

Fortsetzung Tabelle 1

Diagnostische Verfahren

Verarbeitungsgeschwindigkeit	
ZVT (<i>visuell</i>)	Zahlenverbindungstest (Oswald & Roth, 1982)
weitere Angaben	
depressive Symptomatik	
DIKJ	Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche (Stiensmeier-Pelster, Schürmann & Duda, 2000)
BDI-II	Beck Depressionsfragebogen-II (Hautzinger, Keller & Kühner, 2006)
allgemeine psychische Belastung	
SCL-90-R	Symptom-Checkliste-90-R (Franke, 2002)
Intelligenz	
CFT 20-R	Grundintelligenztest Skala 2 (Weiß, 2008)

6 Stichproben

Insgesamt wurden 164 Probanden im Alter von 13 bis 20 Jahren in die Publikationen einbezogen. Die Gesamtstichprobe bestand dabei aus 47 Patientinnen mit AN, 22 weiblichen und 17 männlichen Patienten mit UAS sowie 48 weiblichen und 30 männlichen Kontrollprobanden. Abbildung 1 gibt einen Überblick zu den einbezogenen Stichproben für die jeweiligen Publikationen. 30 der insgesamt 47 Patientinnen mit AN sowie 28 der 48 Kontrollprobandinnen wurden zu zwei Messzeitpunkten untersucht (vgl. Abschnitt 5) und aufgrund der spezifischen Fragestellung bezüglich etwaiger Veränderungen kognitiver Dysfunktionen im Rahmen einer Gewichtszunahme in die Analysen der ersten Publikation eingeschlossen. Die anderen Patientinnen mit AN konnten aufgrund fehlender Gewichtszunahme, Therapieabbrüchen oder vorzeitigen Entlassungen aus der stationären jugendpsychiatrischen Behandlung zu keinem zweiten Messzeitpunkt exploriert werden. Zusätzlich wurde einer Untergruppe von 13 Patientinnen mit AN im akut untergewichtigen Zustand Blut abgenommen und dieses hinsichtlich AGRP-Levels analysiert. Detaillierte Angaben hierzu finden sich in der ersten Publikation. Im

Rahmen der zweiten Publikation wurden sämtliche zu dem Zeitpunkt untersuchten weiblichen Studienteilnehmer (47 Patientinnen mit AN, 21 Patientinnen mit UAS und 48 Kontrollprobandinnen) in die Analysen einbezogen. Im Verlauf der Studie konnte eine weitere Patientin mit UAS nacherhoben werden, weshalb in die Analysen der dritten Publikation 22 weibliche sowie 17 männliche Patienten mit UAS gingen. Zudem wurden für die dritte Publikation 30 weibliche und 20 männliche Kontrollprobanden einbezogen, die zufällig ausgewählt und mit der Patientengruppe nach Alter und IQ gematcht wurden.

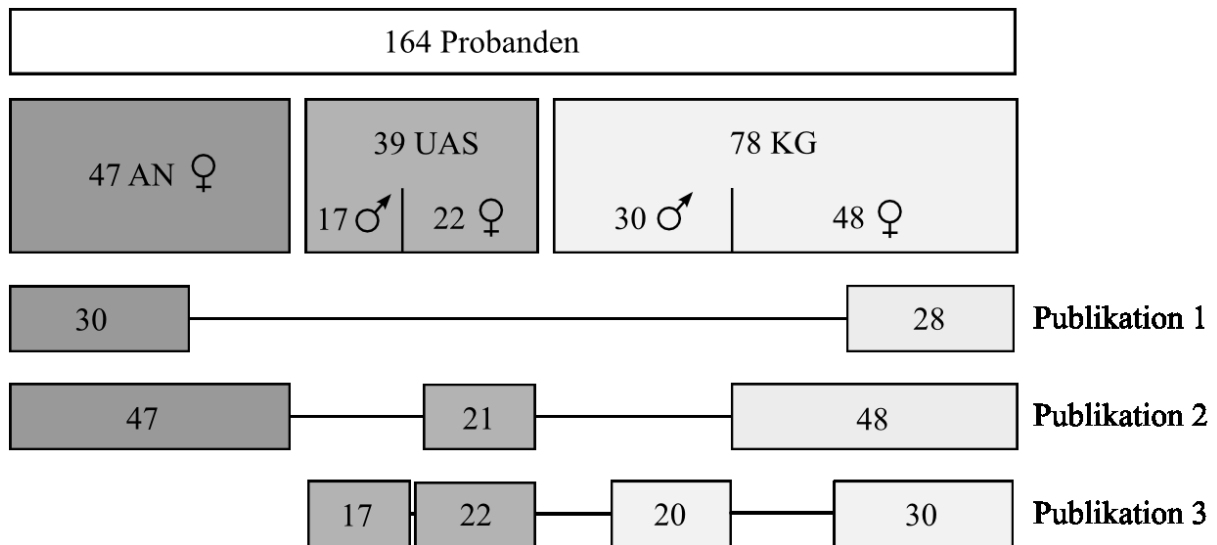


Abbildung 1. Übersicht zu der Gesamtstichprobe und den Teilstichproben der Publikationen.

Die Patienten wurden in der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, die Kontrollprobanden durch Flyer und Anzeigen rekrutiert. Bei den Patientengruppen galt als Einschlusskriterium das Vorliegen einer Erstdiagnose AN bzw. UAS gemäß ICD-10 (Remschmidt et al., 2001) bzw. DSM-IV (APA, 1994; vgl. Abschnitt 1.1). Die klinische Diagnose einer AN bzw. UAS wurde durch den Einsatz diagnostischer standardisierter Interviewverfahren abgesichert (Strukturiertes Inventar für Anorektische und Bulimische Essstörungen, SIAB; Fichter & Quadflieg, 1999; Diagnostisches Expertensystem für psychische Störungen, CIDI-DIA-X; Wittchen & Pfister, 1997). Patientinnen mit AN, die unter einem Appetitverlust, einem psychogenen Appetitverlust, einer nicht näher bezeichneten Polyphagie sowie einer Obesitas litten wurden von der Teilnahme an der Untersuchung ausgeschlossen. Auf Seiten der Patienten mit UAS galten als Ausschlusskriterien manische oder hypomani-sche Phasen, komorbide hyperkinetische Störungen und Anpassungsstörungen. Bei den Kontrollprobanden wurde das Vorliegen einer psychischen Störung ausgeschlossen. Allgemeines Ausschlusskriterium war zudem eine unterdurchschnittliche kognitive Gesamtbefähigung (IQ kleiner als 85). 40 Patientinnen mit AN wiesen den restriktiven Subtypus, sieben den aktiven

Subtypus auf. Eine Aufschlüsselung der eingeschlossenen Diagnosesubtypen von UAS findet sich in Publikation 3. Tabelle 2 gibt einen Überblick zu den Charakteristika der Gesamtstichprobe, wohingegen eine genaue Beschreibung der weiteren und für die jeweiligen Unterstichproben geltenden Merkmale in den einzelnen Publikationen zu finden ist.

Tabelle 2

Charakteristika der Gesamtstichprobe

		AN	UAS			KG		
		(N = 47)	gesamt (N = 39)	weiblich (N = 22)	männlich (N = 17)	gesamt (N = 78)	weiblich (N = 48)	männlich (N = 30)
Alter	M	16,3	15,5	15,6	15,4	16,5	16,4	16,7
	SD	1,6	1,3	1,4	1,3	1,3	1,4	1,3
IQ	M	100,8	104,5	103,5	106,0	101,9	102,5	101,1
	SD	8,7	12,3	15,1	7,2	10,4	10,5	10,4
BMI	M	14,9	21,7	22,5	20,6	21,6	20,9	22,7
	SD	1,3	4,8	5,2	4,1	3,0	2,5	3,5
BMI-Perz.	M	0,7	53,0	58,5	46,0	52,9	49,0	59,5
	SD	1,3	32,0	32,8	30,4	28,2	26,1	30,8

Anmerkungen. AN = Anorexia nervosa, UAS = unipolare Affektive Störungen, KG = Kontrollgruppe, BMI = Body-Mass-Index, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung.

7 Studiendurchführung

Das Projekt wurde durch die zuständige Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Die Untersuchung der Probanden fand in dem Zeitraum von 2007 bis 2013 in den Räumlichkeiten der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters statt. Die Probanden sowie ihre Erziehungsberechtigten wurden über Ziele und Methoden der Untersuchung informiert. Sie erhielten eine mündliche und schriftliche Studienaufklärung, in der sie über die Freiwilligkeit der Teilnahme sowie über den Datenschutz aufgeklärt wurden. Gemäß einem internen Datenschutzkonzept wurde zur Wahrung der Anonymität der Probanden eine Pseudonymisierung vorgenommen. Hierbei wurde für jeden Probanden ein Code bestehend aus Ziffern des Geburtsdatums und Bestand-

teilen des Namens generiert. Sämtliche Probanden sowie Erziehungsberechtigten erklärten schriftlich ihr Einverständnis für die Studienteilnahme. Vor der Untersuchung hatten die Probanden Gelegenheit, Fragen bezüglich der Studie zu stellen. Zudem wurde vereinbart, dass bei zu starker psychischer Belastung oder Konzentrationsproblemen während oder vor der Testsituation die Untersuchung abgebrochen werden kann.

8 Operationalisierung

Bei den Probanden wurden Angaben zu Alter, Körpergröße, Gewicht, BMI und BMI-Perzentile (Kromeyer-Hauschild et al., 2001) erfasst. Weiterhin kamen die im Folgenden beschriebenen Testinstrumentarien zum Einsatz.

8.1 Kognitive Funktionen

Wie bereits in Abschnitt 2.1 erwähnt, wurden in der vorliegenden Arbeit die Verarbeitungsgeschwindigkeit und insbesondere die kognitive Flexibilität als Teilbereiche kognitiver Funktionen untersucht.

8.1.1 Kognitive Flexibilität

Die kognitive Flexibilität wurde in sämtlichen Publikationen anhand des pORT (Reischies, 1999) operationalisiert, im Verlauf der zweiten und dritten Publikation erfolgte zusätzlich eine Untersuchung mittels CKV (Drühe-Wienholt & Wienholt, 2004).

8.1.1.1 Probabilistic Object Reversal Task

Der probabilistic Object Reversal Task (pORT; Reischies, 1999) ist ein computergestütztes Testverfahren und misst belohnungsassoziiertes (Um-)Lernen. Es werden vier von sechs möglichen Buchstaben simultan auf einem Computerbildschirm gezeigt. Die Probanden werden gebeten, einen der Buchstaben per Pfeiltaste auf der Tastatur auszuwählen. Daraufhin wird eine Belohnung in Form von Punkten (-40, -20, 0, 20, 40) zurückgemeldet (siehe Abbildung 2). Die Probanden werden instruiert, so oft wie möglich die maximale Belohnung zu erhalten. Das Testverfahren umfasst sechs Lernblöcke mit jeweils 25 möglichen Wahlversuchen. Zur Erfassung flexiblen Umlernens wechseln die Belohnungskontingenzen, also der mit einem Buchstaben verbundene Punktwert, nach sechs bis acht erfolgreich gelernten Trials. Im Rahmen der drei Publikationen wurden folgende Variablen statistisch analysiert:

- Gesamtwert: Summe der durch Buchstabenwahl erreichten Punkte über die sechs Lernblöcke
- Reaktionszeit: durchschnittliche zur Buchstabenwahl benötigte Zeit ab Präsentation der Buchstaben
- Versuche bis zum Lernkriterium: Mittelwert aus benötigten Versuchen bis zum Erreichen des Lernkriteriums über die sechs Lernblöcke
- gefundene, aber ignorierte Buchstaben: Häufigkeit gefundener, richtig gedrückter, aber nicht weiter gelernter Ziel-Buchstaben
- gefundene und gelernte Buchstaben: Häufigkeit gefundener, richtig gedrückter und anschließend gelernter Ziel-Buchstaben
- Fehler gesamt: Summe aller Versuche, in denen nicht der profitabelste Buchstabe gewählt wurde
- perseverative Fehler: Versuche, in denen trotz Wechsel der Belohnungskontingenz weiterhin der zuletzt profitabelste Buchstabe gedrückt wurde
- Anzahl gelernter Blöcke: Blöcke, in denen 6-8mal der höchst belohnte Buchstabe hintereinander gedrückt und somit das Lernkriterium erreicht wurde

Angaben zu Gütekriterien des pORT (Reischies, 1999) liegen nicht vor.

Im Anschluss an die Aufgabenbearbeitung wurden die Probanden gebeten einen Selbstbeurteilungsfragebogen hinsichtlich der Schwere der Aufgabe (1 = leicht, 2 = mittel, 3 = schwer), Freude bei Erreichen der Höchstpunktzahl (1 = ja, 2 = etwas, 3 = nein), Enttäuschung bei Minuspunkten (1 = ja, 2 = etwas, 3 = nein) sowie Motivation (1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = mittelmäßig, 4 = gering), Phasen von Gleichgültigkeit (1 = ja, 2 = nein) und Müdigkeit (1 = ja, 2 = nein) während der Aufgabenbearbeitung auszufüllen. Der Selbstbeurteilungsfragebogen wurde in die Analysen der ersten und zweiten Publikation einbezogen.

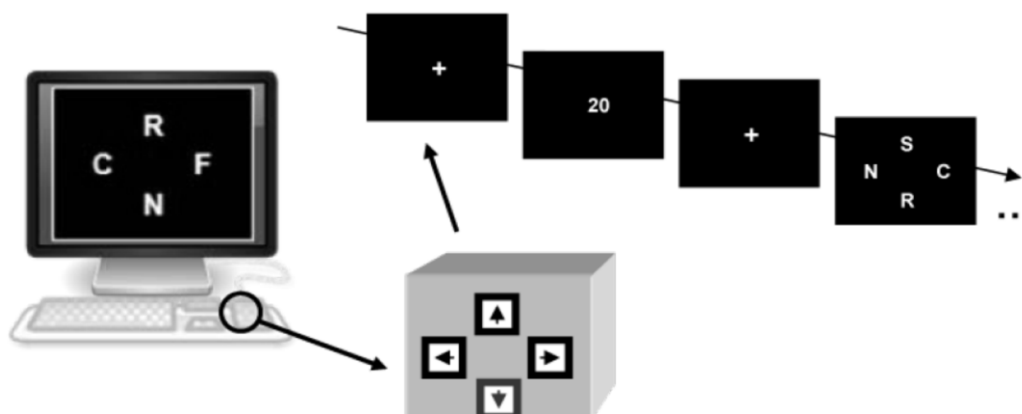


Abbildung 2. Beispieldarstellung zu dem Ablauf des pORT (Reischies, 1999).

8.1.1.2 Computergestütztes Kartensortierverfahren

Das Computergestützte Kartensortierverfahren (CKV; Drühe-Wienholt & Wienholt, 2004) ist eine computergestützte Version des Wisconsin Kartensortiertest (Grant & Berg, 1948). Es erfasst abstraktes Denken, frontallhirntypische Symptome und kognitive Flexibilität. Die Probanden werden gebeten Reaktionskarten den vier auf dem Bildschirm präsentierten Zielkarten nach Farbe, Form oder Anzahl zuzuordnen. Anschließend erfolgt eine Rückmeldung darüber, ob eine korrekte oder falsche Zuordnung erfolgte. Nach zehn aufeinanderfolgenden richtigen Zuordnungen in einer Kategorie erfolgt ein Kategorienwechsel, ohne dass dieser den Probanden mitgeteilt wird. Die Probanden müssen die Reaktionskarten den Zielkarten nun nach einem anderen Sortierprinzip zuordnen. Für die statistischen Analysen der einzelnen Publikationen wurden die Gesamtklassifizierungen, die Anzahl richtiger Klassifizierungen sowie die Perseverationsfehler einbezogen. Der Wisconsin Kartensortiertest zeigt eine gute Reliabilität ($\alpha = 0,77$; Wiedl, 1999). Ergebnisse der Studie von Drühe-Wienholt und Wienholt (2004) sprechen zudem für die Validität des Verfahrens.

8.1.2 Verarbeitungsgeschwindigkeit

In den drei Publikationen erfolgte, als weiteres Maß kognitiver Funktionen, die Untersuchung der psychomotorischen und visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit.

8.1.2.1 Zahlen-Symbol-Test

Der Zahlen-Symbol-Test (ZST), ein Untertest des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder III (HAWIK-III; Tewes, Schallberger & Rossmann, 1999) bzw. Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (WIE; von Aster, Neubauer & Horn, 2006), wurde zur Erfassung der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit eingesetzt. Er besteht aus vier bzw. sechs Reihen mit insgesamt 100 bzw. 126 leeren Feldern, über denen jeweils eine wahllos zugeteilte Nummer von eins bis neun steht. Über den Reihen ist ein Chiffrierschlüssel abgebildet, bei dem jeder dieser neun Zahlen ein Symbol zugeordnet ist. Nach einer Übungssequenz werden die Probanden gebeten die leeren Felder, gemäß den vorgegebenen Zuordnungen im Chiffrierschlüssel, so schnell wie möglich auszufüllen. Das Zeitlimit beträgt 90 bzw. 120 Sekunden. Der Gesamtwert, der aus der Anzahl korrekt zugeordneter Symbole besteht, wurde für die statistischen Analysen genutzt. Das Verfahren zeigt eine gute Reliabilität (HAWIK-III: $\alpha = 0,85$; WIE: $\alpha = 0,84$). Befunde zu der Validität liegen ebenfalls vor (Tewes et al., 1999; von Aster et al., 2006).

8.1.2.2 Zahlenverbindungstest

Der Zahlenverbindungstest (ZVT; Oswald & Roth, 1982) erfasst die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit. Hierbei sollen die auf einem Blatt wahllos angeordneten Zahlen eins bis neunzig in aufsteigender Reihenfolge verbunden werden. Insgesamt müssen vier Aufgabenblätter bearbeitet werden. In die statistischen Analysen der drei Publikationen ging der Gesamtwert, errechnet aus Summe der Sekunden, die der Proband zur Aufgabebearbeitung benötigt, ein. Der Test zeigt eine gute Reliabilität ($\alpha = 0,84 - 0,97$). Korrelationen mit verschiedenen Intelligenzverfahren ($r = 0,40 - 0,83$) sprechen zudem für die Validität des Verfahrens.

8.2 Weitere Variablen

8.2.1 Depressive Symptomatik

Zur Erfassung einer depressiven Symptomatik wurde in den Publikationen das Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche (DIKJ; Stiensmeier-Pelster, Schürmann & Duda, 2000) bzw. der Beck Depressionsfragebogen-II (BDI-II; Hautzinger, Keller & Kühner, 2006) eingesetzt. Beide Instrumente sind Selbstbeurteilungsfragebögen zur Erfassung einer UAS nach DSM-IV (APA, 1994) bei Jugendlichen zwischen 8 und 16 Jahren (DIKJ) bzw. Jugendlichen ab 13 Jahren und Erwachsenen (BDI-II). Die Verfahren enthalten 26 Items mit je drei (DIKJ) bzw. 21 Items mit je vier Antwortalternativen (BDI-II), die für verschiedene Ausprägungen der Symptomschwere stehen. Beide Instrumente weisen eine befriedigende interne Konsistenz auf (DIKJ: $\alpha = 0,82 - 0,91$; BDI-II: $\alpha = 0,84$). Zudem liegen Hinweise für eine zufriedenstellende Validität des DIKJ bzw. BDI-II vor (Kühner, Bürger, Keller & Hautzinger, 2007; Stiensmeier-Pelster et al., 2000).

8.2.2 Allgemeine psychische Belastung

Zusätzlich zu der depressiven Symptombelastung wurde in der dritten Publikation die allgemeine psychische Belastung mittels Symptom-Checkliste-90-R (SCL-90-R; Franke, 2002) erhoben. Dieses Selbstbeurteilungsinstrument dient der Erfassung psychischer Symptombelastung in den letzten sieben Tagen. Sie besteht aus 90 Items, aus denen sich drei Kennwerte berechnen lassen, die Auskunft über verschiedene Aspekte der gesamten psychischen Belastung geben. Der „Global Severity Index“ misst die grundsätzliche psychische Belastung, der „Positive Symptom Distress Index“ die Intensität der Antworten und der Wert „Positive Symptom Total“ die Anzahl der Symptome, bei denen eine Belastung vorliegt. Für die Charakterisierung des Ausmaßes der psychischen Belastung wurde bei den Patienten und Kontrollprobanden der Global Severity Index genutzt. Die interne Konsistenz des Fragebogens

liegt bei $\alpha = 0,74 - 0,97$. Untersuchungen sprechen für eine gute Validität des Verfahrens (Franke, 2002).

8.2.3 Intelligenz

Aufgrund des Ausschlusskriteriums bezüglich einer unterdurchschnittlichen kognitiven Gesamtbefähigung (IQ kleiner als 85) wurde in sämtlichen Publikationen ein Intelligenzscreening mittels Grundintelligenztest Skala 2 (CFT 20-R; Weiß, 2008) durchgeführt. Dieses Testverfahren misst die fluide Intelligenz nach Cattell. Dabei sollen figurale Beziehungen und formal-logische Denkprobleme mit unterschiedlichem Komplexitätsgrad erkannt und innerhalb einer bestimmten Zeit verarbeitet werden. Die Grundintelligenzskala besteht aus zwei Testteilen mit jeweils vier Untertests (Reihenfortsetzen, Klassifikationen, Matrizen und topologische Schlussfolgerungen). Die Reliabilität wird mit $\alpha = 0,80 - 0,82$ angegeben. Korrelationen mit anderen Intelligenztests von $r = 0,57 - 0,73$ sprechen für die Validität des Verfahrens (Weiß, 2008).

9 Statistische Datenanalyse

Die Datenanalysen erfolgten mit dem Computer- und Statistikprogramm SPSS für Windows. Für die erste Publikation wurden die Berechnungen mit der Version 18.0, für die zweite und dritte Publikation mit der Version 19.0 durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde vorab auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Die bei Signifikanzprüfungen von Mittelwertunterschieden erforderliche Normalverteilungs- und Varianzhomogenitätsvoraussetzung (vgl. Bortz, 2005, S. 141, 284-287) wurde jeweils anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests und Levene-Tests untersucht. Effektstärken wurden, im Falle eines Einsatzes verteilungsgebundener Testverfahren, angegeben.

9.1 Publikation 1

Die Unterschiede zwischen den Gruppen, d.h. Patientinnen mit AN und Kontrollprobandinnen, wurden zum ersten und zweiten Messzeitpunkt für die stichprobenbeschreibenden Variablen Alter, Intelligenz, Depressionsscore (DIKJ), Gewicht, Körpergröße, BMI und BMI-Perzentile sowie für die hypothesenprüfenden Variablen hinsichtlich der visuellen und psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit (ZST und ZVT) mittels T-Tests für unabhängige Stichproben überprüft. Für die Analyse von Unterschieden zwischen den beiden Gruppen bezüglich kognitiver Flexibilität (Variablen des pORT) wurden aufgrund von Verletzungen der Normalverteilung verteilungsfreie Verfahren für unabhängige Stichproben (Mann-Whitney-Tests) genutzt (H1.1 und H1.2).

Die jeweiligen Unterschiede innerhalb der beiden Gruppen zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt wurden für die stichprobenbeschreibenden Variablen Alter, Gewicht, BMI, BMI-Perzentile und Intelligenz sowie die hypothesenprüfenden Variablen hinsichtlich der visuellen und psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit (ZST und ZVT) mittels T-Tests für verbundene Stichproben überprüft. Angaben zum Depressionsscore (DIKJ) waren für den zweiten Messzeitpunkt nicht verfügbar. Für die Analyse der Unterschiede innerhalb der beiden Gruppen bezüglich kognitiver Flexibilität (Variablen des pORT) wurden aufgrund von Verletzungen der Normalverteilung abermals verteilungsfreie Verfahren für verbundene Stichproben (Wilcoxon-Tests) genutzt (H1.2).

Der Selbstbeurteilungsfragebogen zum pORT wurde aufgrund fehlender Intervallskalierung und verletzter Normalverteilung ebenfalls mit Hilfe verteilungsfreier Verfahren analysiert. Die Analyse der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zum ersten und zweiten Messzeitpunkt erfolgte mit Hilfe von Mann-Whitney-Tests sowie innerhalb der beiden Gruppen zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt mit Hilfe von Wilcoxon-Tests.

Der Zusammenhang zwischen kognitiven Funktionen und AGRP (H1.3) wurde anhand verschiedener Korrelationskoeffizienten angegeben. Es wurde einerseits der Zusammenhang zwischen visueller bzw. psychomotorischer Verarbeitungsgeschwindigkeit (ZST und ZVT) und AGRP mittels Korrelationskoeffizienten nach Pearson sowie andererseits der Zusammenhang zwischen kognitiver Flexibilität (Variablen des pORT) und AGRP mittels Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman berichtet. Die Berechnungen erfolgten zum ersten Messzeitpunkt bei einer Untergruppe von 13 Patientinnen mit AN. Angaben bei den anderen Patientinnen mit AN, den Kontrollprobandinnen sowie zum zweiten Messzeitpunkt waren nicht verfügbar.

Zusätzlich wurden korrelative Zusammenhänge bei beiden Gruppen zwischen BMI und kognitiven Funktionen zu beiden Messzeitpunkten sowie zwischen Depressionsscore (DIKJ) und kognitiven Funktionen zum ersten Messzeitpunkt berechnet. Angaben zum Depressionsscore (DIKJ) waren für den zweiten Messzeitpunkt nicht verfügbar. Die Berechnungen zum Zusammenhang zwischen visueller bzw. psychomotorischer Verarbeitungsgeschwindigkeit (ZST und ZVT) und Depressionsscore (DIKJ) bzw. BMI erfolgten abermals mittels Korrelationskoeffizienten nach Pearson, zwischen kognitiver Flexibilität (Variablen des pORT) und Depressionsscore (DIKJ) bzw. BMI mittels Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman.

9.2 Publikation 2

Die Unterschiede zwischen den Gruppen, d.h. Patientinnen mit AN, Patientinnen mit UAS und Kontrollprobandinnen, wurden für die stichprobenbeschreibenden Variablen Alter, Intelligenz, Depressionsscore (DIKJ) und BMI sowie für die hypothesenprüfenden Variablen hinsichtlich der visuellen und psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit (ZST und ZVT) mittels einfaktorieller univariater Varianzanalysen und anschließendem Post-Hoc-Tests (Tukey-B) überprüft (H2). Die Berechnungen zu Gruppenunterschieden bezüglich der BMI-Perzentile erfolgten aufgrund von Verletzungen der Normalverteilung anhand verteilungsfreier Verfahren für unabhängige Stichproben. Hierbei kamen der Kruskal-Wallis-Test sowie anschließend ein Post-Hoc-Test, d.h. ein paarweiser Vergleiche mittels Mann-Whitney-Test, zum Einsatz. Die Berechnung von Häufigkeitsangaben bezüglich der stichprobenbeschreibenden Variable Behandlungssettings (ambulant versus stationär) erfolgte mittels Häufigkeitsanalysen (exakter χ^2 -Test nach Fisher).

Aufgrund von Verletzungen der Normalverteilung wurden Unterschiede zwischen den drei Gruppen (AN, UAS, KG) bezüglich der hypothesenprüfenden Variablen der kognitiven Flexibilität (Variablen des pORT und CKV) mit Hilfe verteilungsfreier Verfahren für unabhängige Stichproben (Kruskal-Wallis-Tests) sowie anschließenden Post-Hoc-Tests (paarweise Vergleiche mittels Mann-Whitney-Tests) untersucht (H2).

Der Selbstbeurteilungsfragebogen zum pORT wurde aufgrund fehlender Intervallskalierung und Verletzungen der Normalverteilung anhand verteilungsfreier Verfahren für unabhängige Stichproben (Kruskal-Wallis-Tests) und Häufigkeitsanalysen (χ^2 -Tests) sowie anschließenden Post-Hoc-Tests (paarweise Vergleiche mittels Mann-Whitney-Tests bzw. χ^2 -Tests) analysiert.

Für eine weitergehende explorative Analyse erfolgte der Einsatz binär logistischer Regressionsanalysen. Zunächst wurden für die Variablen der kognitiven Funktionen (ZST, ZVT, pORT und CKV) Perzentilen hinsichtlich der erreichten Leistung in den jeweiligen Testverfahren ermittelt. Leistungen bis zur 25. Perzentile wurden als „gering“, solche oberhalb der 25. Perzentile als „durchschnittlich bis gut“ klassifiziert. Im Anschluss wurden für die genannten Variablen binär logistische Regressionsanalysen mit der Testleistung („gering“ versus „durchschnittlich bis gut“) als Kriteriumsvariable berechnet. In einem ersten Modell wurden die Patientengruppe (AN versus KG bzw. UAS versus KG), der IQ und die Selbstbeurteilung hinsichtlich der Freude bei Erreichen der Höchstpunktzahl im pORT, sowie in einem zweiten Modell zusätzlich der Depressionsscore (DIKJ), als Prädiktoren berücksichtigt.

9.3 Publikation 3

Die Unterschiede zwischen den Gruppen, d.h. weiblichen und männlichen Patienten mit UAS sowie weiblichen und männlichen Kontrollprobanden, wurden für die stichprobenbeschreibenden Variablen Alter und psychische Belastung (SCL-90-R) sowie die hypothesenprüfenden Variablen hinsichtlich der visuellen und psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit (ZST und ZVT) mittels zweifaktorieller univariater Varianzanalysen (Gruppe/Geschlecht) berechnet (H.3.1 und H3.2).

Aufgrund von Verletzungen der Normalverteilung wurden Unterschiede zwischen den vier Gruppen (weibliche und männliche Patienten mit UAS sowie weibliche und männliche Kontrollprobanden) bezüglich der stichprobenbeschreibenden Variablen Intelligenz und Depressionsscore (BDI-II) sowie der hypothesenprüfenden Variablen hinsichtlich kognitiver Flexibilität (Variablen des pORT und CKV) mit Hilfe verteilungsfreier Verfahren für unabhängige Stichproben (Kruskal-Wallis-Tests) sowie anschließenden Post-Hoc-Tests (paarweise Vergleiche mittels Mann-Whitney-Tests) untersucht (H.3.1 und H3.2). Die Berechnungen von Häufigkeitsangaben bezüglich der stichprobenbeschreibenden Variablen Behandlungssetting (ambulant versus stationär) und Medikation erfolgten mittels Häufigkeitsanalysen (Chi²-Test).

IV Ergebnisse

In dem folgenden Abschnitt wird zunächst eine Übersicht über die jeweiligen Publikationsergebnisse gemäß den in Abschnitt 4 aufgestellten Fragestellungen und Hypothesen sowie im Anschluss eine zusammenfassende Ergebnisdarstellung gegeben. Weitere Angaben zu den Studienergebnissen finden sich in den einzelnen Publikationen.

10 Publikationsergebnisse

10.1 Publikation 1

Insgesamt betrachtet zeigten sich in der ersten Publikation, sowohl im akut untergewichtigen Zustand als auch nach der Gewichtszunahme, lediglich leichte Einschränkungen in den kognitiven Funktionen, im Sinne kognitiver Inflexibilität, bei Patientinnen mit AN im Vergleich zu Kontrollprobandinnen.

Zum ersten und zweiten Messzeitpunkt ergaben sich hinsichtlich der stichprobenbeschreibenden Variablen Alter, Körpergröße und Intelligenz zwischen Patientinnen mit AN und Kontrollprobandinnen keine signifikanten Unterschiede. Erwartungsgemäß zeigten Patientinnen mit AN zu beiden Messzeitpunkten ein niedrigeres Gewicht, BMI und BMI-Perzentile sowie eine stärkere Ausprägung depressiver Symptome. Bei Patientinnen mit AN ergaben sich zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt signifikante Veränderungen bezüglich Körpergröße, BMI, BMI-Perzentile und Intelligenz, wohingegen bei Kontrollprobandinnen lediglich in Bezug auf die Körpergröße signifikante Veränderungen zu verzeichnen waren.

Zu beiden Messzeitpunkten offenbarten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich visueller und psychomotorischer Verarbeitungsgeschwindigkeit, jedoch zeigten Patientinnen mit AN sowohl im akut untergewichtigen Zustand als auch nach Gewichtszunahme stärkere, obgleich insgesamt betrachtet nur als leicht zu klassifizierende, Einschränkungen in der kognitiven Flexibilität. Patientinnen mit AN verbesserten sich zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt hinsichtlich der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie in fast allen Variablen des pORT; Kontrollprobandinnen bezüglich psychomotorischer Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie einigen Variablen des pORT.

Die Überprüfung des Zusammenhangs zwischen BMI und kognitiven Funktionen zeigte lediglich zum ersten Messzeitpunkt zwischen BMI und der Reaktionszeit im pORT eine signifikante positive Korrelation. Zudem konnten signifikante negative Zusammenhänge zwischen AGRP und einigen Variablen des pORT, jedoch keine signifikanten Zusammenhänge zwi-

schen AGRP und visueller oder psychomotorischer Verarbeitungsgeschwindigkeit bei Patientinnen mit AN zum ersten Messzeitpunkt aufgezeigt werden. Weiterhin ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Depressionsscore und kognitiven Funktionen.

In dem Selbstbeurteilungsfragebogen zum pORT offenbarten sich zu beiden Messzeitpunkten signifikante Gruppenunterschiede zwischen Patientinnen mit AN und Kontrollprobandinnen hinsichtlich der Phasen von Müdigkeit während der Aufgabenbearbeitung sowie zum zweiten Messzeitpunkt bezüglich der Schwere der Aufgabe. Innerhalb der beiden Gruppen zeigten sich zwischen den beiden Messzeitpunkten keine signifikanten Veränderungen.

H1.1: Patientinnen mit AN im akut untergewichtigen Zustand weisen zum ersten Messzeitpunkt im Vergleich zu Kontrollprobandinnen stärkere kognitive Dysfunktionen auf. Es zeigt sich jedoch, entgegen der Erwartung, eine lediglich milde kognitive Inflexibilität sowie keine Einschränkungen in der visuellen und psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit.

H1.2: Die kognitive Flexibilität und visuelle, nicht jedoch die psychomotorische, Verarbeitungsgeschwindigkeit verbessern sich bei Patientinnen mit AN im Zuge der Gewichtszunahme. Die Patientinnen mit AN erreichen dabei aber dennoch nicht das Leistungsniveau von Kontrollprobandinnen.

H1.3: Es zeigen sich signifikante negative Zusammenhänge zwischen dem appetitregulierenden Peptid AGRP und kognitiver Flexibilität, nicht jedoch zwischen AGRP und visueller oder psychomotorischer Verarbeitungsgeschwindigkeit.

10.2 Publikation 2

Auch in dieser Publikation konnten in der Gesamtbetrachtung weder bei Patientinnen mit AN noch bei Patientinnen mit UAS im Vergleich zu Kontrollprobandinnen schwerwiegende kognitive Dysfunktionen gefunden werden. Dennoch zeigte sich bei Patientinnen mit AN im Gegensatz zu Patientinnen mit UAS in deutlich mehr Bereichen der kognitiven Funktionen ein höheres Risiko für eine geringe Testleistung.

Mit Blick auf die stichprobenbeschreibenden Variablen offenbarten sich zwischen Patientinnen mit AN, Patientinnen mit UAS und Kontrollprobandinnen in der Intelligenz keine signifikanten Unterschiede, jedoch tendenzielle Gruppenunterschiede in Bezug auf das Alter. Hierbei ergaben Post-Hoc-Analysen ein jüngeres Alter bei Patientinnen mit UAS im Vergleich zu Kontrollprobandinnen. Erwartungsgemäß offenbarten Patientinnen mit AN einen niedrigeren BMI sowie eine niedrigere BMI-Perzentile als Patientinnen mit UAS und Kontrollprobandinnen. Patientinnen mit AN und UAS zeigten eine vergleichbare Ausprägung depressiver

Symptome und unterschieden sich dabei signifikant von Kontrollprobandinnen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen hinsichtlich des Behandlungssettings.

Im Hinblick auf die Überprüfung kognitiver Funktionen zeigten sich, bis auf die psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit, keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. In der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit offenbarten Patientinnen mit AN im Vergleich zu Kontrollprobandinnen tendenziell stärkere Einschränkungen.

In dem Selbstbeurteilungsfragebogen zum pORT ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede zwischen Patientinnen mit AN und Kontrollprobandinnen hinsichtlich der Schwere der Aufgabe. Des Weiteren zeigten sowohl Patientinnen mit AN als auch Patientinnen mit UAS im Vergleich zu Kontrollprobandinnen häufiger Phasen von Gleichgültigkeit und Müdigkeit während der Aufgabenbearbeitung.

In der weitergehenden explorativen Analyse mittels binär logistischen Regressionsanalysen konnten folgende signifikante Prädiktoren ermittelt werden:

In dem ersten Modell prädizierte die Zugehörigkeit zu der Patientengruppe AN, nicht aber die Zugehörigkeit zu der Patientengruppe UAS, ein erhöhtes Risiko für eine geringe Testleistung in der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit, den Gesamtklassifizierungen des CKV sowie den Perseverationsfehlern des pORT. Erwartungsgemäß prädizierte zudem der IQ eine bessere Testleistung in der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie dem Gesamtwert des pORT.

In dem zweiten Modell prädizierte die Zugehörigkeit zu der Patientengruppe UAS ein erhöhtes Risiko für eine geringe Testleistung in der Gesamtanzahl der Lernkriterien des pORT. Für weitere tendenzielle Prädiktoren wird auf die detaillierte Ergebnisdarstellung in Publikation 2 verwiesen.

H2: Abgesehen von einer stärkeren Einschränkung in der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit auf Seiten der Patientinnen mit AN, zeigen beide Patientengruppen keine schwerwiegenden kognitiven Dysfunktionen und insgesamt mit Kontrollprobandinnen vergleichbare kognitive Funktionen.

10.3 Publikation 3

Zusammenfassend offenbarten sich in dieser Publikation keine Hinweise für gravierende Einschränkungen in den kognitiven Funktionen bei Patienten mit UAS. Weibliche Probanden

wiesen, unabhängig von einer psychischen Beeinträchtigung, Vorteile in Bezug auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit auf.

Bezüglich der stichprobenbeschreibenden Variablen Alter und Intelligenz ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit UAS und Kontrollprobanden. Erwartungsgemäß offenbarten sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden hinsichtlich der Ausprägung psychischer Belastung und depressiver Symptome.

Hinsichtlich der kognitiven Flexibilität konnte keine gruppen- oder geschlechtsbezogenen Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Patienten mit UAS sowie weiblichen und männlichen Kontrollprobanden entdeckt werden. In Bezug auf die visuelle und psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit offenbarte sich ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Geschlecht mit besseren Leistungen bei weiblichen Probanden. Zudem zeigte sich ein tendenzieller Haupteffekt für den Faktor Gruppe mit besseren Leistungen bei Kontrollprobanden in der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit.

H3.1: Patienten mit UAS zeigen im Vergleich zu Kontrollprobanden keine wesentlich stärkeren kognitiven Dysfunktionen, im Sinne eingeschränkter kognitiver Flexibilität und verlangsamter visueller Verarbeitungsgeschwindigkeit. Lediglich in Bezug auf die psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit ergibt sich eine tendenziell schwächere Leistung bei der Patientengruppe.

H3.2: Weibliche Patienten mit UAS zeigen im Vergleich zu männlichen Patienten mit UAS und Kontrollprobanden keine stärkeren kognitiven Dysfunktionen, im Sinne eingeschränkter kognitiver Flexibilität und verlangsamter Verarbeitungsgeschwindigkeit. Es ergibt sich ein genereller geschlechtsbezogener Vorteil für weibliche Probanden in der visuellen und psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit.

10.4 Ergebniszusammenfassung

Bei adolescenten Patientinnen mit AN zeigten sich, sowohl im akut untergewichtigen Zustand (unterhalb der 3. BMI-Perzentile) als auch nach Gewichtszunahme (mindestens 10% des Körpergewichts und/oder Erreichen der 3. BMI-Perzentile), lediglich milde Beeinträchtigungen in den kognitiven Funktionen, im Sinne kognitiver Inflexibilität sowie zum Teil leicht verlangsamter psychomotorischer Verarbeitungsgeschwindigkeit. Kognitive Flexibilität und visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit verbesserten sich bei adolescenten Patientinnen mit AN im Zuge der Gewichtszunahme, erreichten jedoch insgesamt nicht das Leistungsniveau gesunder Kontrollprobandinnen. Weiterhin zeigten sich bei adolescenten Patientinnen mit AN im akut

untergewichtigen Zustand signifikante Zusammenhänge zwischen dem appetitregulierenden Peptid AGRP und kognitiver Flexibilität, nicht jedoch zwischen AGRP und visueller oder psychomotorischer Verarbeitungsgeschwindigkeit.

Bei dem Vergleich beider Störungsbilder prädizierte die Zugehörigkeit zu der Patientengruppe AN häufiger ein erhöhtes Risiko für kognitive Dysfunktionen, im Sinne geringerer neuropsychologischer Testleistungen.

Adoleszente Patienten mit UAS zeigten lediglich in der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit tendenziell schwächere Leistungen als gesunde Kontrollprobanden. Es ergab sich jedoch ein genereller geschlechtsbezogener Vorteil für weibliche Probanden in der visuellen und psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit.

In der Gesamtbetrachtung muss festgestellt werden, dass sich bei den untersuchten adoleszenten Patientinnen mit AN und adoleszenten Patienten mit UAS keine Hinweise auf schwerwiegenden kognitiven Dysfunktionen ergeben.

V Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse der drei Publikationen zusammenfassend diskutiert. In den nachfolgenden Abschnitten soll anschließend auf die Limitationen der vorliegenden Publikationen hingewiesen und ein Ausblick auf erforderliche weitergehende Forschungsvorhaben gegeben werden.

11 Ergebnisdiskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Frage nachgegangen, inwieweit kognitive Dysfunktionen, im Sinne kognitiver Inflexibilität und eingeschränkter Verarbeitungsgeschwindigkeit, bei adoleszenten Patienten mit AN und UAS auftreten. Zudem sollten etwaige Verbesserungen kognitiver Dysfunktionen im Rahmen einer Gewichtszunahme sowie zugrundeliegende biologische Mechanismen bei Patientinnen mit AN untersucht werden. Auf Seiten der Patienten mit UAS standen insbesondere geschlechtsbezogene Unterschiede in den kognitiven Funktionen im Untersuchungsfokus.

Zunächst kann festgestellt werden, dass die vorliegenden Befunde bei adoleszenten Patientinnen mit AN als auch bei adoleszenten Patienten mit UAS auf keine schwerwiegenden Einschränkungen in den kognitiven Funktionen hindeuten.

Bezüglich der kognitiven Flexibilität zeigten sich bei Patientinnen mit AN im Rahmen der ersten Publikation zum ersten Messzeitpunkt milde Einschränkungen, im Sinne geringerer Testleistungen in einigen Variablen des pORT (Gesamtwert und Anzahl gelernter Blöcke). Auch in der zweiten Publikation offenbarten sich keine schwerwiegenden Beeinträchtigungen in der kognitiven Flexibilität. Gleiches konnte für Patienten mit UAS beobachtet werden: Sowohl in der zweiten Publikation als auch in der dritten Publikation ergaben sich keine Hinweise auf Einschränkungen in der kognitiven Flexibilität. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der aktuellen Forschungslage, die bei adoleszenten Patienten mit AN entweder keine oder lediglich milde Beeinträchtigungen in den kognitiven Funktionen und insbesondere der kognitiven Flexibilität finden (Bühren et al., 2012; Calderoni et al., 2013; Dmitrzak-Węglarz et al., 2011; Shott et al., 2012). Auch bei adoleszenten Patienten mit UAS wird von der Mehrheit der Studien über keine schwerwiegenden Beeinträchtigungen in den kognitiven Funktionen bzw. der kognitiven Flexibilität berichtet (Favre et al., 2009; Korhonen et al., 2002; Kyte et al., 2005; Matthews et al., 2008). Ausnahmen stellen die Studie von Allen et al. (2012) und Brooks et al. (2010). Allen et al. (2012) beobachteten bei adoleszenten Patienten

mit AN Einschränkungen in ganzheitlichen Verarbeitungsprozessen sowie der kognitiven Flexibilität. Auch Brooks et al. (2010) berichten über Einschränkungen in den kognitiven Funktionen, u.a. der kognitiven Flexibilität, bei adoleszenten Patienten mit UAS. Ebenso zeigen Befunde bei adoleszenten Patienten mit bipolaren AS deutliche Einschränkungen in den kognitiven Funktionen und insbesondere kognitiver Flexibilität, im Sinne erhöhter Fehlerraten und häufigeren Perseverationen in Reversal-Paradigmen (Dickstein et al., 2007, 2010; Gorrindo et al., 2005). Die Inhomogenität der Forschungsbefunde zwischen adoleszenten Patienten mit UAS und bipolaren AS sowie die Unterschiede zwischen den berichteten Studien bei adoleszenten Patienten mit AN bzw. UAS und den Untersuchungen von Allen et al. (2012) und Brooks et al. (2010) könnten im Zusammenhang mit der methodischen Vorgehensweise stehen. So könnte die Operationalisierung kognitiver Flexibilität eine entscheidende Rolle spielen. Die Studien wählten jeweils unterschiedliche neuropsychologische Verfahren. Allen et al. (2012) selbst merken in ihrer Untersuchung kritisch an, dass die eingesetzte CogState Testbatterie bislang nicht zur Erfassung neuropsychologischer Auffälligkeiten bei Essstörungen erprobt wurde und der Untertest zur kognitiven Flexibilität mutmaßlich nicht spezifisch genug diesen Teilbereich, sondern globalere Prozesse kognitiver Funktionen, erfasst. Um eine Vergleichbarkeit künftiger Forschungsbefunde zu ermöglichen, erscheint der Einsatz einer einheitlichen neuropsychologischen Testbatterie wünschenswert. Bei Patienten mit UAS kann jedoch davon ausgegangen werden, dass insbesondere die Form und Schwere der AS eine entscheidende Rolle spielt. In die vorliegende Arbeit wurden ausschließlich Patienten mit UAS eingeschlossen. Die bisherige Studienlage bei Kindern und Jugendlichen zeigt dementsprechend lediglich bei Patienten mit bipolaren AS kognitive Dysfunktionen (Dickstein et al., 2007, 2010; Gorrindo et al., 2005), während sich dieser Befund bei Kindern und Jugendlichen mit UAS nicht eindeutig replizieren lässt (Favre et al., 2009; Korhonen et al., 2002; Kyte et al., 2005; Matthews et al., 2008). Auch Sweeney, Kmiec und Kupfer (2000) verweisen in ihrer Untersuchung auf unterschiedliche kognitive Profile verschiedener Formen von AS (bipolar versus unipolar). Dabei berichten sie über stärkere kognitive Dysfunktionen bei Patienten mit bipolaren AS im Vergleich zu Patienten mit UAS. Zudem wies in der vorliegenden Arbeit nur etwa die Hälfte der Patienten mit UAS ($n = 22$, 56.4%) eine mittelgradige oder schwere depressive Episode bzw. gegenwärtig mittelgradige bzw. schwere Episode einer rezidivierenden depressiven Störung auf. Andere Studien, die auf Einschränkungen in der kognitiven Flexibilität bei Kindern bzw. Jugendlichen mit AS hinweisen, bezogen in ihre Untersuchungen ausschließlich Patienten mit schweren Formen AS ein, bei denen sich stärkere kognitive Dysfunktionen vermuten lassen (Dickstein et al., 2007). Als eine der wenigen Studien zeigten

Brooks et al. (2010) Einschränkungen in den kognitiven Funktionen bei adoleszenten Patienten mit UAS, jedoch gaben sie einschränkend zu bedenken, dass ihnen keine Informationen hinsichtlich der Symptomschwere vorlagen. Es kann also vermutet werden, dass die deutlicheren Einschränkungen in den kognitiven Funktionen mit einer stärkeren Symptombelastung bei der einbezogenen Stichprobe zusammenhängen. Klimkeit, Tonge, Bradshaw, Melvin und Gould (2011) stützen diese Annahme, indem sie über stärkere kognitive Dysfunktionen bei adoleszenten Patienten mit schweren Formen UAS im Vergleich zu leichteren Formen UAS berichteten.

Bezüglich der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit offenbarten sich sowohl bei Patientinnen mit AN als auch bei Patienten mit UAS in den einzelnen Publikationen keine Hinweise auf Einschränkungen. Während sich im Rahmen der ersten Publikation hinsichtlich der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit bei Patientinnen mit AN im Vergleich zu Kontrollprobandinnen ebenfalls keine Einschränkungen ergaben, offenbarten sich jedoch in der zweiten Publikation leichte Defizite erneut im Vergleich zu Kontrollprobandinnen. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass in die zweite Publikation zusätzlich 17 Patientinnen mit AN einbezogen wurden, die lediglich zu einem Messzeitpunkt untersucht werden konnten. Aufgrund von Therapieabbrüchen, fehlendem Erreichen des Gewichtskriteriums oder vorzeitigen Entlassungen aus der stationären jugendpsychiatrischen Behandlung konnten sie zu keinem zweiten Messzeitpunkt exploriert werden und gingen somit lediglich in die zweite Publikation ein. Es kann vermutet werden, dass diese Patientengruppe von stärkerer Psychopathologie und mutmaßlich ernsthafteren Einschränkungen in den kognitiven Funktionen und somit auch in der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit betroffen ist und dies zu den in der zweiten Publikation gefundenen Defiziten beitrug. Es muss jedoch kritisch betrachtet werden, dass sich in Bezug auf die kognitive Flexibilität im Rahmen der zweiten Publikation keine stärkeren Einschränkungen finden ließen. Auch bei Patienten mit UAS ergaben sich divergente Befunde in den verschiedenen Publikationen. So zeigten sich in der zweiten Publikation keine Hinweise auf Einschränkungen in der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit, wohingegen in der dritten Publikation eine tendenziell schlechtere Leistung bei der Patientengruppe im Vergleich zu der KG offensichtlich wurde. Für die Einordnung dieser divergenten Befunde muss erwähnt werden, dass in die zweite Publikation ausschließlich weibliche Patienten mit UAS einbezogen wurden, wohingegen in der dritten Publikation sowohl weibliche als auch männliche Patienten mit UAS exploriert wurden. Im Rahmen der dritten Publikation wurde offensichtlich, dass männliche Probanden einen Nachteil in der Verarbeitungsgeschwindigkeit aufweisen, so dass sich die schlechtere Leistung der Patienten-

gruppe in der dritten Publikation mutmaßlich auf die Einbeziehung männlicher Patienten mit UAS zurückführen lässt. Anderweitige Forschungsbefunde zur Verarbeitungsgeschwindigkeit bei adoleszenten Patienten mit AN und UAS zeigen ein ebenfalls inkonsistentes Bild. So werden bei beiden Patientengruppen von einigen Autoren Einschränkungen in der Verarbeitungsgeschwindigkeit beschrieben (Brooks et al., 2010; Bühren et al., 2012; Cataldo et al., 2005), wohingegen andere Studien keine derartigen Auffälligkeiten finden (Calderoni et al., 2013; Favre et al., 2009). Bühren, Holtkamp, Herpertz-Dahlmann und Konrad (2008) vermuten eine defizitäre psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit insbesondere in der Akutphase der Starvation, jedoch zeigte sich in der hiesigen ersten Publikation kein Zusammenhang zwischen BMI und Verarbeitungsgeschwindigkeit. Insgesamt scheint auf Grundlage der aktuellen Forschungslage das Ausmaß der Einschränkungen in der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit bei beiden Patientengruppen äußerst heterogen und nicht abschließend beurteilbar (vgl. Bühren et al., 2008; Sweeney et al., 2000). Auf Grundlage der vorliegenden Befunde ist zu vermuten, dass lediglich eine Untergruppe von Patientinnen mit AN und insbesondere männliche Patienten mit UAS deutliche diesbezügliche Einschränkungen aufweisen. Auch Rose, Frampton und Lask (2012) betonen die weite Variationsbreite kognitiver Funktionen bei adoleszenten Patienten mit AN und schlagen eine Unterteilung in verschiedene Untergruppen vor. In ihrer Untersuchung fanden sich drei Untergruppen von Patienten mit unterschiedlichen kognitiven Leistungsprofilen. Während eine Gruppe gute verbale Leitungen und deutliche Einschränkungen in der zentralen Kohärenz zeigte, ergaben sich bei einer zweiten Gruppen Einschränkungen in der zentralen Kohärenz und den visuell-räumlichen Fähigkeiten sowie bei einer dritten Gruppe keinerlei Einschränkungen in den kognitiven Funktionen.

Bei dem Vergleich beider Störungsbilder fällt im Rahmen der zweiten Publikation lediglich eine leicht stärkere Beeinträchtigung im Bereich der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit bei adoleszenten Patientinnen mit AN auf. Insgesamt kann aber wohl davon ausgegangen werden, dass Einschränkungen in den kognitiven Funktionen wenig spezifisch für eines der beiden Störungsbilder sind. So werden, wie in Abschnitt 2 bereits beschrieben, bei einer Vielzahl psychischer Störungen neuropsychologische Auffälligkeiten im Sinne eingeschränkter kognitiver Flexibilität oder Verarbeitungsgeschwindigkeit berichtet (vgl. Seiferth & Thienel, 2013). Dennoch wurde im Rahmen der explorativen Analyse der vorliegenden zweiten Publikation deutlich, dass die Zugehörigkeit zu der Patientengruppe AN häufiger zu einem erhöhten Risiko für kognitive Dysfunktionen, im Sinne geringerer neuropsychologischer Testleistung, beitrug. Eventuell kann hieraus ein etwas höheres Risiko für die Entwicklung kognitiver Dysfunktionen bei adoleszenten Patientinnen mit AN im Vergleich zu Patien-

tinnen mit UAS abgeleitet werden. Diese Annahme steht jedoch im Kontrast zu den Befunden von Giel et al. (2012), die erstmals eine vergleichende Untersuchung bei erwachsenen Patienten mit AN und UAS hinsichtlich kognitiver Flexibilität vorgenommen haben. Hierbei zeigte sich eine stärkere Beeinträchtigung der Patienten mit UAS; Patienten mit AN offenbarten hingegen eine mit der KG vergleichbare kognitive Flexibilität. Die Divergenzen dieser Forschungsergebnisse sind mutmaßlich darauf zurückzuführen, dass Giel et al. (2012) Patienten mit AN ohne komorbide depressive Störung in ihre Untersuchung einbezogen, wohingegen die adolescenten Patientinnen mit AN in der vorliegenden Arbeit deutliche depressive Symptome aufwiesen. Die Entscheidung Patientinnen mit erhöhten Depressionsscores in die Publikation einzubeziehen, liegt in der Bemühung um klinische Repräsentativität begründet. Es ist bekannt, dass Patienten mit AN äußerst häufig komorbide depressive Störungen aufweisen (vgl. Abschnitt 1.1). In der zweiten Publikation wurde deutlich, dass die untersuchten Patientinnen mit AN ein überdurchschnittliches und mit den Patientinnen mit UAS vergleichbares Maß an depressiver Symptombelastung aufwiesen. Es kann daher angenommen werden, dass die klinische Symptomatik der AN in Kombination mit einer deutlichen depressiven Symptomatik zu schwerwiegenderen Beeinträchtigungen in den kognitiven Funktionen führt. So nehmen einige Autoren einen Zusammenhang zwischen der depressiven Symptomatik und neuropsychologischen Testleistung an (Tchanturia et al., 2007). Jedoch fand sich in der ersten Publikation dieser Arbeit sowie bei Tenconi et al. (2010) kein derartiger Zusammenhang. In einer weiteren Studien offenbarten sich sogar bessere Testleistungen bei adolescenten Patienten mit AN und komorbider depressiver Symptomatik im Vergleich zu Patienten mit AN ohne komorbide depressive Symptomatik (Calderoni et al., 2013). Die Unterschiede in den verschiedenen Studien könnten erneut im Zusammenhang mit der methodischen Vorgehensweise stehen. So wurden in den verschiedenen Studien unterschiedliche klinische Verfahren zur Erfassung der depressiven Symptomatik eingesetzt (Calderoni et al., 2013: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children/Present and Lifetime Version; Tchanturia et al., 2007: Beck Depression Inventory; Tenconi et al., 2010: Hopkins Symptoms Checklist). Zudem wurden verschiedene Teilbereiche kognitiver Funktionen überprüft und demnach unterschiedliche neuropsychologische Testverfahren eingesetzt. Tchanturia et al. (2007) untersuchten Entscheidungsfindungsprozesse mittels Iowa Gambling Task, Tenconi et al. (2010) kognitive Flexibilität mit Hilfe des Wisconsin Card Sorting Tests und zentrale Kohärenz mittels Rey-Osterrieth Complex Figure Test, während Calderoni et al. (2013) eine Reihe kognitiver und wenig abgegrenzter Funktionen wie Aufmerksamkeit, verbale Fähigkeiten, Gedächtnis und Lernprozesse, sensomotorische Funktionen, soziale Perzeption und visu-

ell-räumliche Funktionen mit Hilfe des Developmental Neuropsychology Assessment explorierten. Es ist anzumerken, dass die in der Studie von Calderoni et al. (2013) untersuchten adoleszenten Patienten mit AN keine schwerwiegende klinische Symptomatik aufwiesen und somit mutmaßlich bessere Leistungen in den kognitiven Funktionen zeigen konnten. Weiterhin ist zu beachten, dass die Patienten insbesondere in den Bereichen Wortflüssigkeit und verbaler Merkfähigkeit überlegene Leistungen offenbarten. Dementsprechend verweisen Rose et al. (2012) auf Untergruppen von adoleszenten Patienten mit AN, die in diesen Bereichen, trotz Einschränkungen in anderen Teilbereichen kognitiver Funktionen, wie der zentralen Kohärenz, sehr gute Leistungen zeigen. Insgesamt betrachtet ist von einer weiten Variationsbreite kognitiver Funktionen bei Patienten mit AN auszugehen und die Rolle depressiver Symptome bei AN für das Auftreten kognitiver Dysfunktionen erscheint bislang nicht abschließend beurteilbar.

Es bleibt festzuhalten, dass die berichteten Befunde bei adoleszenten Patienten mit AN und UAS in deutlichem Kontrast zu den Studienergebnissen bei erwachsenen Patienten stehen. So lassen sich sowohl bei erwachsenen Patienten mit AN und UAS übereinstimmend deutliche Einschränkungen in den kognitiven Funktionen, d.h. der kognitiven Flexibilität, Verarbeitungsgeschwindigkeit und anderen Teilbereichen kognitiver Funktionen, finden (u.a. Fagundo et al., 2012; Fossati et al., 2002; Galimberti et al., 2012; Tchanturia et al., 2012). Diese Unterschiede könnten durch die längere Erkrankungsdauer und somit mutmaßlich stärkere Symptombelastung bei erwachsenen Patienten zu erklären sein. Andererseits ist anzunehmen, dass vor allem die Unterschiede in der Gehirnentwicklung zwischen adoleszenten und erwachsenen Patienten eine entscheidende Rolle spielen. So ist bekannt, dass die Entwicklung frontostriataler Gehirnareale sowie des dopaminergen Systems, die ihrerseits mit kognitiven Funktionen und kognitiver Flexibilität in Verbindung gebracht werden, in der Adoleszenz noch nicht abgeschlossen ist (u.a. Paus & Toro, 2009; Perrin et al., 2009). Daher vermuten Bühren et al. (2012), dass sich kognitive Dysfunktionen erst nach Abschluss der Reifung der genannten Gehirnareale bzw. Entwicklung des Neurotransmittersystems manifestieren. Zusammenfassend wird diese Sichtweise für Patienten mit AN von Shott et al. (2012) unterstützt, die erwachsene und adoleszente Patienten mit AN hinsichtlich kognitiver Flexibilität untersuchten und zu folgender Einschätzung kamen: „. . . set-shifting inefficiencies may not be a vulnerability factor for AN development in adolescents with AN, but might become an important aspect of the disorder at later age, and could point towards developmental neurobiologic brain changes that could affect AN at different ages“ (S. 343). Auch Klimkeit et al. (2011) nehmen Ähnliches für Patienten mit UAS an, indem sie hervorheben, dass neuropsychologische Defi-

zite mutmaßlich erst mit schwereren depressiven Symptomen entstehen und diese mit zunehmendem Alter häufiger auftreten.

Im Hinblick auf etwaige Veränderungen in den kognitiven Funktionen im Zuge einer Gewichtszunahme konnte in der ersten Publikation gezeigt werden, dass sich Patientinnen mit AN in der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit und den meisten der Variablen des pORT verbesserten. Dementsprechend zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen BMI und der Reaktionszeit im pORT zum ersten Messzeitpunkt bei den Patientinnen mit AN. Jedoch offenbarten auch Kontrollprobandinnen Verbesserungen in einigen der pORT-Variablen sowie im Bereich der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit. Da keine Parallelversionen der Testverfahren vorlagen, kann ein Übungseffekt angenommen werden. Dennoch erreichte die Patientengruppe sowohl zum ersten als auch zum zweiten Messzeitpunkt im Bereich der kognitiven Flexibilität nicht das Leistungsniveau der KG, so dass von milden persistierenden Einschränkungen in der kognitiven Flexibilität ausgegangen werden kann. Studien bei erwachsenen Patienten mit AN zeigen ebenfalls Verbesserungen in einigen Bereichen (z.B. Reaktionszeit), jedoch auch überdauernde Einschränkungen in den kognitiven Funktionen (Tchanturia et al., 2004). Zwar nehmen einige Autoren, wie in Abschnitt 2.1 berichtet, einen Zusammenhang von Mangelernährung bzw. niedrigem Körpergewicht und eingeschränkter kognitiver Flexibilität an (Abbate-Daga et al., 2011; Pönicke et al., 2005), jedoch zeigen aktuelle Studien mehrheitlich keinen Zusammenhang zwischen kognitiver Inflexibilität und Starvation, Krankheitssauer oder -remission (Fagundo et al., 2012; Guillaume et al., 2010; Roberts et al., 2010). Dementsprechend ergeben sich bei der Untersuchung von Patienten mit remittierter AN Hinweise auf eine störungsüberdauernde kognitive Rigidität. So konnten Tchanturia et al. (2012) zeigen, dass diese Patientengruppe zwar Verbesserungen in der kognitiven Flexibilität offenbarte, jedoch hinsichtlich perseverativer Fehler nicht das Leistungsniveau der KG erreichte. Ebenso fand sich in einer weiteren Studie eine persistierende kognitive Inflexibilität bei Patienten mit remittierter AN (Roberts et al., 2010). Leider liegen bei adoleszenten Patienten mit AN nur vereinzelte Studien vor, die eine Follow-up-Untersuchung nach Gewichtszunahme realisierten. Hierbei konnten jedoch beispielsweise Bühren et al. (2012) eine signifikante Verbesserung in der Reaktionszeit im Rahmen einer visuell basierten neuropsychologischen Aufgabe zur Überprüfung kognitiver Flexibilität sowohl bei der Patienten- als auch bei der KG beobachten. Insgesamt zeigte jedoch die Patientengruppe zu beiden Messzeitpunkten mehr Einschränkungen in der Reaktionszeit, jedoch weniger Fehler in der neuropsychologischen Testung. Hatch et al. (2010) fanden signifikante Verbesserungen und insgesamt bessere Leistungen zum zweiten Messzeitpunkt bei Patienten

mit AN im Vergleich zu einer KG in einigen Teilbereichen kognitiver Funktionen, wie verbaler Flüssigkeit, Arbeitsgedächtnis und Inhibitionsprozessen, jedoch in anderen Teilbereichen, z.B. der kognitiven Flexibilität, persistierende Einschränkungen auch nach Gewichtszunahme. Aus klinischer Perspektive konnten auch Schneider et al. (2009), trotz insgesamt zu verzeichnender psychischer Symptomstabilisierung, eine Persistenz perfektionistischer Verhaltensweisen nach Gewichtszunahme bei adolescenten Patienten mit AN beobachten. Diese Befunde stehen im Einklang mit den in der ersten Publikation gefundenen milden persistierenden Einschränkungen in der kognitiven Flexibilität. Insgesamt betrachtet ist also davon auszugehen, dass sich im Rahmen einer Gewichtszunahme sowohl bei erwachsenen als auch bei adolescenten Patienten mit AN Verbesserungen in den kognitiven Funktionen ergeben können, jedoch keine vollständige Remission der kognitiven Dysfunktionen zu erwarten ist. Es kann also angenommen werden, dass adolescenten Patienten mit AN, die bereits im akut untergewichtigen Status von milden kognitiven Dysfunktionen, insbesondere im Bereich der kognitiven Flexibilität, betroffen sind, diese auch nach Gewichtszunahme zeigen. Bei erwachsenen Patienten mit AN scheinen, wie bereits berichtet, schwerwiegendere kognitive Dysfunktionen vorzuliegen, die auch, trotz Verbesserungen in einigen Teilbereichen, nach Gewichtszunahme bzw. Krankheitsremission persistieren und somit wohl eher einen Trait- und weniger einen State-Marker für AN im Erwachsenenalter darstellen. Lena et al. (2004) schlagen daher vor kognitive Inflexibilität als Endophänotyp der AN anzusehen. Diese Annahme kann jedoch nach den derzeitigen Erkenntnissen in dieser Form lediglich auf erwachsene Patienten mit AN angewendet werden.

Ein weiteres Ergebnis der ersten Publikation offenbarte signifikante negative Zusammenhänge zwischen dem appetitregulierenden Peptid AGRP und kognitiver Flexibilität, nicht jedoch zwischen AGRP und visueller oder psychomotorischer Verarbeitungsgeschwindigkeit, bei adolescenten Patientinnen mit AN. Es ist bekannt, dass AGRP-Injektionen bzw. -Überexpression bei Ratten zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme führen (Graham et al., 1997; Lu et al., 2001; Rossi et al., 1998). Zudem zeigen genetische Studien einen Zusammenhang zwischen einem einzelnen Nukleotid-Baustein, d.h. „single nucleotide polymorphism“ (SNP rs5030980) im AGRP-Gen und AN (Dardennes et al., 2007; Vink et al., 2001). Daher ist anzunehmen, dass AGRP eine Rolle in der Pathophysiologie von AN spielt. Moriya et al. (2006) fanden erhöhte AGRP-Level bei Patienten mit akuter AN, jedoch nicht bei gesunden normalgewichtigen Kontrollprobanden, und schlagen daher vor, AGRP-Level als Ernährungsparameter bei Patienten mit akuter AN auszuweisen. Weiterhin ist der Zusammenhang zwischen erniedrigtem Leptinspiegel und kognitiven Dysfunktionen sowie erniedrigtem Leptinspiegel

und erhöhten AGRP-Levels bekannt (vgl. Abschnitt 2.2). Es könnte also angenommen werden, dass erhöhte AGRP-Levels, die mutmaßlich charakteristisch für schwer untergewichtige Patienten und damit für akute Phasen der AN sind, spezifische kognitive Funktionen beeinflussen und somit im Zusammenhang mit den im Rahmen der ersten Publikation gezeigten milden Einschränkungen in der kognitiven Flexibilität bei Patientinnen mit AN stehen. Es ist zu vermuten, dass sich die AGRP-Levels mit der Gewichtszunahme verändern und dann weniger Einfluss auf die kognitive Flexibilität nehmen. Leider konnten in der vorliegenden Publikation jedoch keine AGRP-Levels zum Zeitpunkt nach Gewichtszunahme erhoben werden.

Bezüglich etwaiger geschlechtsbezogener Aspekte bei Patienten mit UAS fielen in der dritten Publikation sowohl bei der Patienten- als auch KG keine Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Studienteilnehmern hinsichtlich der kognitiven Flexibilität auf. Studien zu geschlechtsspezifischen Befunden bezüglich der Rumination, die möglicherweise Ausdruck einer gestörten kognitiven Flexibilität sein kann, stehen im Widerspruch zu den vorliegenden Ergebnissen. Sowohl im Erwachsenen- als auch im Jugendalter wird über entsprechende Unterschiede mit einer stärkeren Betroffenheit des weiblichen Geschlechts berichtet (Butler & Nolen-Hoeksema, 1994; Jose & Brown, 2008). Ein aussagekräftiger Vergleich erscheint jedoch kaum möglich, da in den genannten Studien keine Überprüfung zugrundeliegender neuropsychologischer Mechanismen stattgefunden hat. Hinsichtlich der visuellen und psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit kann von einem allgemeinen Vorteil für weibliche Jugendliche ausgegangen werden. Dieser Befund repliziert Ergebnisse anderer Untersuchungen, die bei Erwachsenen von einem Vorteil in der Verarbeitungsgeschwindigkeit für das weibliche Geschlecht ausgehen (vgl. Hirnstein & Hausmann, 2010), wohingegen die Befundlage bei Kindern als heterogen einzustufen ist (u.a. Overman, 2004; Röthlisberger, Neuenchwander, Michel & Roebbers, 2010). Vergleiche mit anderen Studien bei adoleszenten Patienten mit UAS hinsichtlich geschlechtsbezogener Aspekte bezogen auf die kognitive Flexibilität oder Verarbeitungsgeschwindigkeit können aufgrund des Mangels an derartigen Untersuchungsvorhaben nicht erfolgen (Preiß & Remschmidt, 2007).

12 Limitationen

Die vorliegenden Publikationen unterliegen, neben den bereits in der Diskussion aufgeführten Einschränkungen, einigen allgemeinen Limitationen, die in diesem Abschnitt zusammenfassend dargestellt werden.

Hinsichtlich der eingesetzten diagnostischen Testverfahren müssen einige Aspekte kritisch beachtet werden. Zunächst ist anzumerken, dass zur Operationalisierung kognitiver Flexibilität unter anderem der pORT eingesetzt wurde, für dieses Verfahren jedoch keine Angaben zu Gütekriterien noch eine Normierung vorliegen und dieses Verfahren bislang erstmalig bei adoleszenten Patienten mit AN und UAS eingesetzt wurde. Es muss aber beachtet werden, dass dieses Testverfahren bereits in anderen Studien zur Untersuchung von, mit dem präfrontalen Kortex assoziierten, kognitiven Funktionen eingesetzt wurde (Hornak et al., 2004; Krin-gelbach & Rolls, 2004; Schneider, 2010). Zudem sollte bedacht werden, dass für die neuropsychologische Testbatterie keine Parallelförmigkeiten vorliegen. Somit könnten die Ergebnisse der ersten Publikation hinsichtlich der Verbesserung der kognitiven Funktionen bei Patientinnen mit AN im Zuge der Gewichtszunahme durch Übungseffekte beeinflusst sein. Diese Annahme wird durch die Verbesserungen in einigen Variablen der kognitiven Funktionen auf Seiten der KG zum zweiten Messzeitpunkt gestützt. Ferner sollte als weitere Einschränkung die begrenzte Auswahl der untersuchten kognitiven Funktionen Erwähnung finden. Wie bereits in Abschnitt 2.1 erwähnt, zählen eine Reihe anderer Teilbereiche unter den Gesamtkomplex der kognitiven Funktionen. Zudem existieren Hinweise dafür, dass erwachsene Patienten mit AN und UAS deutliche und adoleszente Patienten mit AN und UAS milde Beeinträchtigungen in weiteren kognitiven Funktionen aufweisen (u.a. Beblo & Lautenbacher, 2009; Brooks et al., 2010; Bühren et al., 2008; Lena et al., 2004). Da jedoch die kognitive Flexibilität und Verarbeitungsgeschwindigkeit als zentral für die klinische Symptomatik der AN und UAS erschienen, wurden diese Teilbereiche der kognitiven Funktionen für die vorliegende Arbeit ausgewählt. Die Ergebnisse lassen sich jedoch nicht auf andere Teilbereiche kognitiver Funktionen übertragen. Weiterhin sind Veränderungen der Testbatterie im Studienverlauf kritisch zu erwähnen. Während in der ersten und zweiten Publikation die Untersuchung der depressiven Symptomatik mittels DIKJ (Stiensmeier-Pelster et al., 2000) erfolgte, wurde im Rahmen der dritten Publikation der BDI-II (Hautzinger et al., 2006) eingesetzt. Da der SCL-90-R (Franke, 2002) leider nur bei Patienten mit UAS, nicht aber bei Patientinnen mit AN Anwendung fand, konnten diesbezügliche Daten lediglich im Rahmen der dritten Publikation analysiert werden. Weiterhin ist zu erwähnen, dass die depressive Symptomatik sowie die allgemeine psychische Belastung bei Patienten und Kontrollprobanden mit Hilfe von Selbstbeurteilungsfragebögen (BDI-II, DIKJ, SCL-90-R) erfasst wurden. Somit kann eine beabsichtigte oder unbeabsichtigte Verfälschung durch die Abhängigkeit der Einschätzung der Probanden vom Erinnerungsvermögen, der Selbsterkenntnis und Aufmerksamkeit nicht ausgeschlossen (vgl. Bortz & Döring, 2002, S. 190). In Anbetracht der guten Etablierung dieser

Instrumente in bisherigen Studien (u.a. Balázs et al., 2013; Holtkamp et al., 2005; Ravi, Forsberg, Fitzpatrick & Lock, 2009) wurde auf ihren Einsatz dennoch nicht verzichtet. Zudem wurde in der vorliegenden Arbeit die Diagnose AN bzw. UAS durch langjährig erfahrene klinische Mitarbeiter sowie den Einsatz semistrukturierter Interviews abgesichert (SIAB, Fichter & Quadflieg, 1999; DIA-X, Wittchen & Pfister, 1997).

Weitere Einschränkungen betreffen die Stichprobenzusammensetzung. Zunächst sollten die Überschneidungen der einbezogenen Unterstichproben in der einzelnen Publikation kritisiert werden. Es muss beachtet werden, dass es sich bei den einzelnen Untersuchungen um erneute Auswertungen an denselben (Unter-)Stichproben mit einer anderen Fragestellung handelt. Zudem muss die geringe Stichprobengröße männlicher Patienten mit UAS erwähnt werden. Das Stichprobengrößenverhältnis zwischen weiblichen und männlichen Patienten in der vorliegenden Publikation spiegelt jedoch die empirischen Befunde zur geschlechtsbezogenen Auftrittshäufigkeit bei UAS wider (vgl. Abschnitt 1.1). Weiterhin sollte erwähnt werden, dass verschiedene Subtypen von UAS sowie der AN (restriktiv und aktiv) einbezogen wurden. Auf eine Überprüfung kognitiver Funktionen zwischen den verschiedenen Subtypen UAS bzw. der AN musste aufgrund der geringen Unterstichprobengrößen verzichtet werden. Dennoch sollte beachtet werden, dass Roberts et al. (2010) die stärksten Einschränkungen in der kognitiven Flexibilität bei Patienten mit aktiver AN fanden. Zudem verweisen Klimkeit et al. (2011) auf unterschiedlich starke kognitive Dysfunktionen in Abhängigkeit von der Schwere UAS. Die vorliegenden Befunde können nicht auf andere Formen von Essstörungen oder AS, wie Bulimia nervosa oder bipolare AS, und männliche Patienten mit AN übertragen werden. Es bleibt jedoch anzunehmen, dass Einschränkungen in den kognitiven Funktionen bei einer Vielzahl psychischer Störungsbilder, wie beispielsweise Schizophrenien oder Zwangserkrankungen eine Rolle spielen (vgl. Abschnitt 2). Bei dem Vergleich der beiden Störungsbilder AN und UAS sollte, wie bereits in der Ergebnisdiskussion angeklungen, beachtet werden, dass beide Gruppen ein vergleichbares Maß an depressiver Symptombelastung aufwiesen. Damit ist eine klare Abgrenzung zwischen Auffälligkeiten in den kognitiven Funktionen aufgrund der AN bzw. depressiven Symptomatik kaum möglich. Jedoch muss aus klinischer Perspektive angemerkt werden, dass eine depressive Symptomatik charakteristisch für das Störungsbild einer AN ist und kaum Patienten ohne eine derartige psychische Belastung in die Behandlung kommen (vgl. Abschnitt 1.1). Aufgrund der freiwilligen Studienteilnahme der Patienten und der Kontrollprobanden kann zudem eine positive Selektion nicht ausgeschlossen werden. Möglicherweise haben insbesondere Probanden mit starken kognitiven Dysfunktionen nicht an der Studie teilgenommen.

Hinsichtlich des Studiendesigns muss kritisch angemerkt werden, dass in den vorliegenden Publikation Querschnittstudien bzw. eine Längsschnittstudie mit einem kurzfristigen Follow-up Zeitpunkt durchgeführt wurden. Zudem zeigten Patientinnen mit AN im Rahmen der ersten Publikation der vorliegenden Arbeit, trotz Gewichtszunahme, zum zweiten Messzeitpunkt weiterhin pathologisches Untergewicht (BMI-Perzentile: 7,1). Damit können keine langfristigen Aussagen über die Entwicklung kognitiver Funktionen mit zunehmendem Alter sowie vollständiger oder partieller Krankheitsremission bei Patienten mit AN und UAS getroffen werden.

Ferner muss beachtet werden, dass die Ergebnisse der ersten Publikation zu AGRP und AN aufgrund der lediglich korrelativen Zusammenhänge keine kausalen Schlüsse zulassen. Zudem ist die Ergebnisinterpretation aufgrund der geringen Unterstichprobengröße von nur 13 Patientinnen mit AN deutlich eingeschränkt. Weiterhin ist anzumerken, dass aus organisatorischen Gründen für Kontrollprobanden sowie zum zweiten Messzeitpunkt, d.h. nach Gewichtszunahme, für Patientinnen mit AN keine Daten zu AGRP-Levels vorliegen. Somit kann keine Abgrenzung zu biologischen Mechanismen bei gesunden Probandinnen erfolgen und keine Aussage zu Veränderungen in den biologischen Parametern und ihrem Zusammenhang zu kognitiven Funktionen im Zuge einer Gewichtsrehabilitation bei Patientinnen mit AN getroffen werden.

Zudem sollte der Einfluss von Psychopharmaka auf kognitive Funktionen bedacht werden. Zwar wurden in den vorliegenden Arbeit Patientinnen mit AN, die eine medikamentöse Behandlung erhielten, von der Studienteilnahme ausgeschlossen, jedoch war dies bei den Patienten mit UAS aus klinischen Gesichtspunkten nicht realisierbar. Zu beachten bleibt jedoch, dass die Mehrheit der Patienten mit UAS keine Medikation erhielt (66,7 %) und sich im Rahmen einer Untergruppenanalyse in der dritten Publikation keine Unterschiede in der kognitiven Flexibilität oder Verarbeitungsgeschwindigkeit bei Patienten in Abhängigkeit von der Medikation ergaben. Auch Dickstein et al. (2007) konnten keine Hinweise für den Einfluss psychotroper Medikation auf die kognitive Flexibilität bei adoleszenten Patienten mit AS finden.

Des Weiteren muss erwähnt werden, dass in der vorliegenden Arbeit die Krankheitsdauer bei den Patienten nicht bekannt ist. Die Erfassung dieses Faktors erscheint aus zwei Gründen äußerst schwierig. Zum einen sind die Patienten häufig schon lange psychisch belastet, bevor sie Zugang zu psychotherapeutischen Interventionen gelangen, zum anderen ist der Erkrankungs-

beginn häufig schleichend. Dennoch hätte die vorliegende Arbeit von einer Erfassung und eingehenden Analyse in Bezug auf die kognitiven Funktionen sicher profitieren können.

13 Ausblick und klinische Implikationen

Trotz der beschriebenen Einschränkungen, lassen sich deutliche Stärken der vorliegenden Arbeit identifizieren. So lässt sich festhalten, dass mit dieser Arbeit dem derzeitigen Kenntnisstand nach erstmalig eine vergleichende Untersuchung ausgewählter kognitiver Funktionen bei adoleszenten Patienten mit AN und UAS vorliegt. Zudem wurden in bisherigen Forschungsarbeiten keine geschlechtsbezogenen Aspekte kognitiver Funktionen bei adoleszenten Patienten mit UAS berücksichtigt.

Auch wenn sich lediglich milde Beeinträchtigungen in den kognitiven Funktionen bei beiden Patientengruppen finden ließen, können diese das Engagement in der Therapie und den Behandlungserfolg beeinträchtigen. Künftig sind daher Langzeituntersuchungen mit mehreren Katamnesezeitpunkten an größeren (Unter-)stichproben über die Lebensspanne wünschenswert. Dabei sollten diese Untersuchungen, wie auch von Alsaker und Bütikofer (2005) sowie Shott et al. (2012) vorgeschlagen, biologische Faktoren berücksichtigen, die einen Einfluss auf die Gehirnreifung und damit auf die sensible Phase der Veränderung von kognitiven Funktionen in der späten Adoleszenz und dem frühen Erwachsenenalter haben. Besonders interessant wäre zu beobachten, inwieweit die milden beobachteten Einschränkungen in den kognitiven Funktionen bei adoleszenten Patienten mit AN und UAS im Erwachsenenalter einen minimierenden, persistierenden oder schwerwiegenderen Verlauf nehmen. Möglicherweise ließen sich durch ein derartiges Vorgehen Patientenuntergruppen identifizieren, die besonders starke Einschränkungen in den kognitiven Funktionen entwickeln und damit eventuell eine schlechtere Prognose und stärkere Symptombelastungen bis in das Erwachsenenalter zeigen. Zudem könnte das Ausmaß der Beeinträchtigungen in den kognitiven Funktionen und insbesondere der kognitiven Flexibilität als eine Hilfe für die Entscheidung über ein geeignetes Behandlungssetting (stationär versus ambulant) dienen.

Weiterhin könnte überprüft werden, ob sich für verschiedene Subtypen der AN oder UAS bzw. Mädchen und Jungen unterschiedliche Entwicklungen kognitiver Profile und damit die Notwendigkeit individuell angepasster Therapiemaßnahmen ergeben. Rose et al. (2012) verweisen auf eine große Variationsbreite kognitiver Funktionen inklusive unterschiedlicher neuropsychologischer Profile innerhalb der AN, so dass das Ziel künftiger Forschung insbesondere in der Entwicklung individueller angepasster Therapieinterventionen mit unterschiedlichen gewichteten Schwerpunkten bei verschiedenen neuropsychologischen Profilen liegen könnte.

Die Befunde der vorliegenden Arbeit sowie die Ergebnisse von Rose et al. (2012) legen nahe, dass bei einer neuropsychologischen Überprüfung kognitiver Funktionen Patienten identifiziert werden könnten, die Einschränkungen in einigen Teilbereichen zugleich aber keinerlei Beeinträchtigungen oder womöglich Stärken in anderen Teilbereichen kognitiver Funktionen aufzeigen. Somit erscheint neben der Aufdeckung von Beeinträchtigungen die Berücksichtigung individueller kognitiver Stärken erforderlich. Diese könnten in der Therapie als Resource und Coping-Strategie genutzt werden und somit zu einer Verbesserung des individuellen Funktionsniveaus führen.

Aus klinischer Perspektive sollte die Überprüfung kognitiver Funktionen bei adoleszenten Patienten mit AN sowie UAS, zumindest bei Behandlungsbeginn, in die Routinediagnostik implementiert werden. Die Beeinträchtigungen in den kognitiven Funktionen scheinen sich bei beiden Störungsbildern mit zunehmendem Alter zu entwickeln und im Erwachsenenalter deutlich in Erscheinung zu treten (vgl. Klimkeit et al., 2011; Shott et al., 2012). Zudem existieren Hinweise dafür, dass diese Beeinträchtigungen zu einer schlechteren Behandlungsprognose führen (Roberts et al., 2010). Daher erscheint die rechtzeitige Identifikation sowie Behandlung derartiger Beeinträchtigungen unbedingt erforderlich. Dementsprechend sollten bereits adoleszente Patienten mit AN und UAS, wenn möglich vor der etwaigen Entwicklung kognitiver Dysfunktionen, untersucht und behandelt werden. Dabei könnten sie von spezifischen Therapieprogrammen profitieren, die Beeinträchtigungen in den kognitiven Funktionen mildern bzw. präventiv behandeln. Insbesondere die sogenannte „cognitive remediation therapy“ ist auf die Behandlung inflexibler und detailfokussierter Denkstile bei Patienten mit AN ausgerichtet und versucht die klinisch häufig zu beobachtende Rigidität sowie perfektionistische und zwanghafte Verhaltensweisen zu reduzieren. Damit scheint diese Therapieform sowohl aus klinischer als auch aus neuropsychologischer Perspektive ein vielversprechender Ansatz zu sein. Derartige Therapieprogramme wurden bereits erfolgreich bei erwachsenen und adoleszenten Patienten mit AN eingesetzt (Danner et al., 2011; Davies et al., 2012; Fitzpatrick, Lock, Lin, Colborn & Gudorf, 2011; Tchanturia et al., 2008). Künftige Studien könnten entsprechende und insbesondere präventive Therapieeffekte für adoleszente Patienten mit UAS klären. Von besonderem Interesse erscheint, inwieweit die frühzeitige Implementierung dieser neuartigen Therapieansätze die generelle Entwicklung bzw. das Ausmaß kognitiver Dysfunktionen mildern kann. Daher sind an dieser Stelle abermals Längsschnittstudien erforderlich, die den langfristigen Einfluss dieser Maßnahmen auf die kognitiven Funktionen bei verschiedenen Patientengruppen überprüfen.

Literaturverzeichnis

- Abbate-Daga, G., Buzzichelli, S., Amianto, F., Rocca, G., Marzola, E., McClintock, S. M. et al. (2011). Cognitive flexibility in verbal and nonverbal domains and decision making in anorexia nervosa patients: a pilot study. *BMC Psychiatry*, *11*, 162.
- Alsaker, F. D. & Bütikofer, A. (2005). Geschlechtsunterschiede im Auftreten von psychischen und Verhaltensstörungen im Jugendalter. *Kindheit und Entwicklung*, *14* (3), 169-180.
- Allen, K. L., Byrne, S. M., Hii, H., van Eekelen, A., Mattes, E. & Foster, J. K. (2012). Neurocognitive functioning in adolescents with eating disorders: A population-based study. *Cognitive Neuropsychiatry*. doi:10.1080/13546805.2012.698592
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC: Author.
- Arcelus, J., Mitchell, A. J., Wales, J. & Nielsen, S. (2011). Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Archives of General Psychiatry*, *68* (7), 724-731.
- Balázs, J., Miklósi, M., Keresztény, A., Hoven, C. W., Carli, V., Wasserman, C. et al. (2013). Adolescent subthreshold-depression and anxiety: psychopathology, functional impairment and increased suicide risk. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *54* (6), 670-677.
- Beblo, T. & Lautenbacher, S. (2009). Neuropsychologie affektiv-emotionaler Störungen: Depression und Angststörungen. In: W. Sturm, M. Herrmann & T. F. Münte (Hrsg.), *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie: Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie* (S. 751-766). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Bhalla, R. K., Butters, M. A., Mulsant, B. H., Begley, A. E., Zmuda, M. D., Schoderbek, B. et al. (2006). Persistence of neuropsychologic deficits in the remitted state of late-life depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *14* (5), 419-427.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (2007). Kognitive Funktionen und Denken. In: R. F. Schmidt & F. Lang (Hrsg.), *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie* (S. 259-269). Berlin: Springer Medizin Verlag.
- Blanz, B., Remschmidt, H., Schmidt, M. & Warnke, A. (2006). *Psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter: Ein entwicklungspsychopathologisches Lehrbuch*. Stuttgart: Schattauer Verlag.

- Bortz, J. (2005). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Bortz, J. & Döring, N. (2002). *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler*. Berlin: Springer Medizin Verlag.
- Brooks, B. L., Iverson, G. L., Sherman, E. M. & Roberge, M. C. (2010). Identifying cognitive problems in children and adolescents with depression using computerized neuropsychological testing. *Applied Neuropsychology*, 17 (1), 37-43.
- Bühren, K., Holtkamp, K., Herpertz-Dahlmann, B. & Konrad, K. (2008). Neuropsychologische Befunde bei Anorexia und Bulimia nervosa im Kindes- und Jugendalter. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 36 (6), 377-388.
- Bühren, K., Mainz, V., Herpertz-Dahlmann, B., Schäfer, K., Kahraman-Lanzerath, B., Lente, C. et al. (2012). Cognitive flexibility in juvenile anorexia nervosa patients before and after weight recovery. *Journal of Neural Transmission*, 119 (9), 1047-1057.
- Butler, L. D. & Nolen-Hoeksema, S. (1994). Gender differences in responses to depressed mood in a college sample. *Sex Roles*, 30 (5-6), 331-346.
- Calderoni, S., Muratori, F., Leggero, C., Narzisi, A., Apicella, F., Balottin, U. et al. (2013). Neuropsychological functioning in children and adolescents with restrictive-type anorexia nervosa: an in-depth investigation with NEPSY-II. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 35 (2), 167-179.
- Cataldo, M. G., Nobile, M., Lorusso, M. L., Battaglia, M. & Molteni, M. (2005). Impulsivity in depressed children and adolescents: a comparison between behavioral and neuropsychological data. *Psychiatry Research*, 136 (2-3), 123-133.
- Cavedini, P., Zorzi, C., Bassi, T., Gorini, A., Baraldi, C., Ubbiali, A. et al. (2006). Decision-making functioning as a predictor of treatment outcome in anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, 145 (2-3), 179-187.
- Currin, L., Schmidt, U., Treasure, J. & Jick, H. (2005). Time trends in eating disorder incidence. *British Journal of Psychiatry*, 186, 132-135.
- Danner, U. N., Dingemans, A. E., van der Kruijk, C., Donker, J., van Furth, E. F. & van Elburg, A. A. (2011, September). *The influence of cognitive remediation therapy on neuropsychological functioning in eating disorders*. Eating disorders research society 17th annual meeting, Edinburgh, Scotland.

- Dardennes, R. M., Zizarri, P., Tolle, V., Foulon, C., Kipman, A., Romo, L. et al. (2007). Family trios analyses of common polymorphisms in the obestatin/ghrelin, BDNF and AGRP genes in patients with Anorexia nervosa: association with subtype, body-mass index, severity and age of onset. *Psychoneuroendocrinology*, 32 (2), 106-113.
- Davies, H., Fox, J., Naumann, U., Treasure, J., Schmidt, U. & Tchanturia, K. (2012). Cognitive remediation and emotion skills training for anorexia nervosa: an observational study using neuropsychological outcomes. *European Eating Disorders Review*, 20 (3), 211-217.
- Dickstein, D. P., Finger, E. C., Skup, M., Pine, D. S., Blair, J. R. & Leibenluft, E. (2010). Altered neural function in pediatric bipolar disorder during reversal learning. *Bipolar Disorders*, 12 (7), 707-719.
- Dickstein, D. P., Nelson, E. E., McClure, E. B., Grimley, M. E., Knopf, L., Brotman, M. A. et al. (2007). Cognitive flexibility in phenotypes of pediatric bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46 (3), 341-355.
- Dmitrzak-Węglarz, M., Słopeń, A., Tyszkiewicz, M., Rybakowski, F., Rajewski, A. & Hauser, J. (2011). Polymorphisms of the SNAP-25 gene and performance on the Wisconsin Card Sorting Test in anorexia nervosa and in healthy adolescent participants. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*, 13 (1), 43-51.
- Drühe-Wienholt, C. M. & Wienholt, W. (2004). *Computergestütztes Kartensortierverfahren*. Frankfurt am Main: Pearson Assessment.
- Ebihara, K., Ogawa, Y., Katsuura, G., Numata, Y., Masuzaki, H., Satoh, N. et al. (1999). Involvement of agouti-related protein, an endogenous antagonist of hypothalamic melanocortin receptor, in leptin action. *Diabetes*, 48 (10), 2028-2033.
- Ehrlich, S., Burghardt, R., Schneider, N., Hein, J., Weiss, D., Pfeiffer, E. et al. (2009). Leptin and its associations with measures of psychopathology in patients with anorexia nervosa. *Journal of Neural Transmission*, 116 (1), 109-115.
- Elmqvist, J. K., Elias, C. F. & Saper, C. P. (1999). From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron*, 22 (2), 221-232.
- Fagundo, A. B., de la Torre, R., Jiménez-Murcia, S., Agüera, Z., Granero, R., Tárrega, S. et al. (2012). Executive functions profile in extreme eating/weight conditions: from anorexia nervosa to obesity. *PloS One*, 7 (8), e43382.

- Favre, T., Hughes, C., Emslie, G., Stavinoha, P., Kennard, B. & Carmody, T. (2009). Executive functioning in children and adolescents with major depressive disorder. *Child Neuropsychology*, 15 (1), 85-98.
- Fichter, M. M. & Quadflieg, N. (1999). *Strukturiertes Inventar für Anorektische und Bulimische Eßstörungen (SIAB). Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Fichter, M. M. & Quadflieg, N. (2007). Long-term stability of eating disorders diagnosis. *International Journal of Eating Disorders*, 40, Suppl. 61-66.
- Fichter, M. M., Quadflieg, N. & Hedlund, S. (2006). Twelve-year course and outcome predictors of anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 39 (2), 87-100.
- Fitzpatrick, K. K., Lock, J. D., Lin, I., Colborn, D. & Gudorf, C. (2011, September). *Set shifting and central coherence: a developmental perspective on neurocognitive features*. Eating disorders research society 17th annual meeting, Edinburgh, Scotland.
- Fossati, P., Ergis, A. M. & Allilaire, J. F. (2002). Executive functioning in unipolar depression: a review. *L'Encéphale*, 98 (2), 97-102.
- Franke, G. H. (2002). *SCL-90-R. Symptom-Checkliste*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Galimberti, E., Martoni, R. M., Cavallini, M. C., Erzegovesi, S. & Bellodi, L. (2012). Motor inhibition and cognitive flexibility in eating disorder subtypes. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 36 (2), 307-312.
- Giel, K. E., Wittorf, A., Wolkenstein, L., Klingberg, S., Drimmer, E., Schönenberg, M. et al. (2012). Is impaired set-shifting a feature of “pure” anorexia nervosa? Investigating the role of depression in set-shifting ability in anorexia nervosa and unipolar depression. *Psychiatry Research*, 200 (2-3), 538-543.
- Gonzales, A., Kohn, M. R. & Clarke, S. D. (2007). Eating disorders in adolescents. *Australian Family Physician*, 36 (8), 614-619.
- Gorrindo, T., Blair, R. J., Budhani, S., Dickstein, D. P., Pine, D. S. & Leibenluft, E. (2005). Deficits on a probabilistic response-reversal task in patients with pediatric bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 162 (10), 1975-1977.
- Goto, K., Inui, A., Takimoto, Y., Yuzuriha, H., Asakawa, A., Kawamura, Y. et al. (2003). Acute intracerebroventricular administration of either carboxyl-terminal or amino-terminal fragments of agouti-related peptide produces a long-term decrease in energy expenditure in rats. *International Journal of Molecular Medicine*, 12 (3), 379-383.

- Graham, M., Shutter, J. R., Sarmiento, U., Sarosi, I. & Stark, K. L. (1997). Overexpression of Agprt leads to obesity in transgenic mice. *Nature Genetics*, 17 (3), 273-274.
- Grant, D. A. & Berg, E. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, 38 (4), 404-411.
- Groen, G. & Petermann, F. (2008). Depression. In: F. Petermann (Hrsg.), *Lehrbuch der Klinischen Kinderpsychologie* (S. 427-443). Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Groen, G. & Petermann, F. (2011). *Wie wird mein Kind wieder glücklich? Praktische Hilfen gegen Depressionen*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Guillaume, S., Sang, C. N., Jaussent, I., Raingeard, I., Bringer, J., Jollant, F. et al. (2010). Is decision making really impaired in eating disorders? *Neuropsychology*, 24 (6), 808-812.
- Hagan, M. M., Rushing, P. A., Schwartz, M. W., Yagaloff, K. A., Burn, P., Woods, S. C. et al. (1999). Role of the CNS melanocortin system in the response to overfeeding. *The Journal of Neuroscience*, 19 (6), 2362-2367.
- Harvey, J. (2007). Leptin regulation of neuronal excitability and cognitive function. *Current Opinion in Pharmacology*, 7 (6), 643-647.
- Hatch, A., Madden, S., Kohn, M. R., Clarke, S., Touyz, S., Gordon, E. et al. (2010). In first presentation adolescent anorexia nervosa, do cognitive markers of underweight status change with weight gain following a refeeding intervention? *International Journal of Eating Disorders*, 43 (4), 295-306.
- Hautzinger, M., Keller, F. & Kühner, C. (2006). *Beck Depressionsfragebogen-II (BDI-II)*. Frankfurt: Pearson Assessment.
- Hebebrand, J., Müller, T. D., Holtkamp, K. & Herpertz-Dahlmann, B. (2007). The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications. *Molecular Psychiatry*, 12 (1), 23-35.
- Herpertz-Dahlmann, B. & Hebebrand, J. (2008). Ess-Störungen. In: B. Herpertz-Dahlmann, F. Resch, M. Schulte-Markwort & A. Warnke (Hrsg.), *Entwicklungspsychiatrie: Biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen* (S. 835-864). Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Hirnstein, M. & Hausmann, M. (2010). Neuropsychologie. Kognitive Geschlechtsunterschiede. In: G. Steins (Hrsg.), *Handbuch Psychologie und Geschlechterforschung* (S. 69-85). Wiesbaden: Verlag für Sozialwissenschaften.

- Hoffmann, F., Petermann, F., Glaeske, G. & Bachmann, C. J. (2012). Prevalence and comorbidities of adolescent depression in Germany. An analysis of Health Insurance Data. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 40 (6), 399-404.
- Holden, K. F., Lindquist, K., Tylavsky, F. A., Rosano, C., Harris, T. B. & Yaffe, K. (2009). Serum leptin level and cognition in the elderly: Findings from the health ABC study. *Neurobiology of Aging*, 30 (9), 1483-1489.
- Holtkamp, K., Konrad, K., Kaiser, N., Ploenes, Y., Heussen, N., Grzella, I. et al. (2005). A retrospective study of SSRI treatment in adolescent anorexia nervosa: insufficient evidence for efficacy. *Journal of Psychiatric Research*, 39 (3), 303-310.
- Hornak, J., O'Doherty, J., Bramham, J., Rolls, E. T., Morris, R. G., Bullock, P. R. et al. (2004). Reward-related reversal learning after surgical excisions in orbito-frontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16 (3), 463-478.
- Hueg, A., Resch, F., Haffner, J., Poustka, L., Parzer, P. & Brunner, R. (2006). Temperaments- und Charaktermerkmale jugendlicher Patientinnen mit Anorexia und Bulimia Nervosa. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 34 (2), 127-137.
- Ihle, W., Groen, G., Walter, D., Esser, G. & Petermann, F. (2012). *Depression*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Jacobi, C., Morris, L. & de Zwaan, M. (2004). An overview of risk factors for anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge eating disorder. In: T. D. Brewerton (Hrsg.), *Clinical Handbook of Eating Disorders. An Integrated Approach* (S. 117-163). New York: Marcel Dekker Inc.
- Jacobi, C., Paul, T. & Thiel, A. (2004). *Essstörungen*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Jose, P. E. & Brown, I. (2008). When does the gender difference in rumination begin? Gender and age differences in the use of rumination by adolescents. *Journal of Youth and Adolescence*, 37 (2), 180-192.
- Kingston, K., Szmukler, G., Andrewes, D., Tress, B. & Desmond, P. (1996). Neuropsychological and structural brain changes in anorexia nervosa before and after refeeding. *Psychological Medicine*, 26 (1), 15-28.

- Klimkeit, E. I., Tonge, B., Bradshaw, J. L., Melvin, G. A. & Gould, K. (2011). Neuropsychological deficits in adolescent unipolar depression. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26 (7), 662-676.
- Konstantakopoulos, G., Tchanturia, K., Surguladze, S. A. & David, A.S. (2011). Insight in eating disorders: clinical and cognitive correlates. *Psychological Medicine*, 41 (9), 1951-1961.
- Korhonen, V., Laukkanen, E., Antikainen, R., Peiponen, S., Lehtonen, J. & Viinamaki, H. (2002). Effect of major depression on cognitive performance among treatment-seeking adolescents. *Nordic Journal of Psychiatry*, 56 (3), 187-193.
- Kringelbach, M. L. & Rolls, E. T. (2004). The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in Neurobiology*, 72 (5), 341-372.
- Kromeyer-Hauschild, K., Wabitsch, M., Kunze, D., Geller, F., Geiss, H. C., Hesse, V. et al. (2001). Perzentile für den Body Mass Index für das Kindes-und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 149 (8), 807-818.
- Kühner, C., Bürger, C., Keller, F. & Hautzinger, M. (2007). Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). Befunde aus deutschsprachigen Stichproben. *Der Nervenarzt*, 78 (6), 651-656.
- Kyte, Z., Goodyer, I. M. & Sahakian, B. J. (2005). Selected executive skills in adolescents with recent first episode major depression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46 (9), 995-1005.
- Lena, S. M., Fiocco, A. J. & Leyenaar, J. K. (2004). The role of cognitive deficits in the development of eating disorders. *Neuropsychology Review*, 14 (2), 99-113.
- Lösslein, H. & Deike-Beth, C. (2000). *Hirnfunktionsstörungen bei Kindern und Jugendlichen: Neuropsychologische Untersuchungen für die Praxis*. Köln: Deutscher Ärzte Verlag.
- Lu, X. Y., Nicholson, J. R., Akil, H. & Watson, S. J. (2001). Time course of short-term and long-term orexigenic effects of Agouti-related protein. *Neuroreport*, 12 (6), 1281-1284.
- Matthews, K., Coghill, D. & Rhodes, S. (2008). Neuropsychological functioning in depressed adolescent girls. *Journal of Affective Disorders*, 111 (1), 113-118.

- McAnarney, E. R., Zarcone, J., Singh, P., Michels, J., Welsh, S., Litteer, T. et al. (2011). Restrictive anorexia nervosa and set-shifting in adolescents: a biobehavioral interface. *Journal of Adolescent Health, 49* (1), 99-101.
- Merikangas, K. R., He, J.-P., Burstein, M., Swanson, S. A., Avenevoli, S., Cui, L. et al. (2010). Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication-Adolescent Supplement (NCS-A). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 49* (10), 980-989.
- Mizuno, T. M. & Mobbs, C. V. (1999). Hypothalamic agouti-related protein messenger ribonucleic acid is inhibited by leptin and stimulated by fasting. *Endocrinology, 140* (2), 814-817.
- Morrison, C. D. (2009). Leptin signaling in brain: a link between nutrition and cognition? *Biochimica et Biophysica Acta, 1792* (5), 401-408.
- Moriya, J., Takimoto, Y., Yoshiuchi, K., Shimosawa, T. & Akabayashi, A. (2006). Plasma agouti-related protein levels in women with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology, 31* (9), 1057-1061.
- Oswald, W. D. & Roth, E. (1982). *Zahlenverbindungstest*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Overman, W. H. (2004). Sex differences in early childhood, adolescence and adulthood on cognitive tasks that rely on orbital prefrontal cortex. *Brain and Cognition, 55* (1), 134-147.
- Paus, T. & Toro, R. (2009) Could sex differences in white matter be explained by g ratio? *Frontiers in Neuroanatomy, 3*, 14.
- Paz-Filho, G. J., Babikian, T., Asarnow, R., Delibasi, T., Esposito, K., Erol, H. K. et al. (2008). Leptin replacement improves cognitive development. *PLoS One, 3* (8), e3098.
- Paz-Filho, G., Wong, M. L. & Licinio, J. (2010). The procognitive effects of leptin in the brain and their clinical implications. *International Journal of Clinical Practice, 64* (13), 1808-1812.
- Perrin, J. S., Leonard, G., Perron, M., Pike, G. B., Pitiot, A., Richer, L. et al. (2009). Sex differences in the growth of white matter during adolescence. *NeuroImage, 45* (4), 1055-1066.
- Pönicke, J., Albacht, B. & Leplow, B. (2005). Kognitive Veränderungen beim Fasten. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie, 34* (2), 86-94.

- Preiß, M. & Remschmidt, H. (2007). Depressive Störungen im Kindes- und Jugendalter - Eine Übersicht. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 35 (6), 385-397.
- Ravi, S., Forsberg, S., Fitzpatrick, K. & Lock, J. (2009). Is there a relationship between parental self-reported psychopathology and symptom severity in adolescents with anorexia nervosa? *Eating Disorders*, 17 (1), 63-71.
- Reischies, F. M. (1999). Pattern of disturbance of different ventral frontal functions in organic depression. *Annals of the New York Academy of Science*, 877, 775-780.
- Remschmidt, H., Schmidt, M. H. & Poustka, F. (Hrsg.) (2001). *Multiaxiales Klassifikations-schema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach ICD-10 der WHO*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Roberts, M. E., Tchanturia, K. & Treasure, J. L. (2010). Exploring the neurocognitive signature of poor set-shifting in anorexia and bulimia nervosa. *Journal of Psychiatric Research*, 44 (14), 964-970.
- Röthlisberger, M., Neuenschwander, R., Michel, E. & Roebbers, C. M. (2010). Exekutive Funktionen: Zugrundeliegende kognitive Prozesse und deren Korrelate bei Kindern im späten Vorschulalter. *Zeitschrift für Entwicklungspsychologie und Pädagogische Psychologie*, 42 (2), 99-110.
- Rose, M., Frampton, I. & Lask, B. (2012). A case series investigating distinct neuropsychological profiles in children and adolescents with anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review*, 20 (1), 32-38.
- Rossi, M., Kim, M. S., Morgan, D. G., Small, C. J., Edwards, C. M., Sunter, D. et al. (1998). A C-terminal fragment of Agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone in vivo. *Endocrinology*, 139 (10), 4428-4431.
- Sarrar, L., Ehrlich, S., Merle, J. V., Pfeiffer, E., Lehmkuhl, U. & Schneider, N. (2011). Cognitive flexibility and Agouti-related protein in adolescent patients with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*, 36 (9), 1396-1406.
- Sarrar, L., Holzhausen, M., Warschburger, P., Pfeiffer, E., Lehmkuhl & Schneider, N. (eingereicht). Cognitive functions in adolescent patients with anorexia nervosa and unipolar affective disorders. *International Journal of Eating Disorders*.

- Sarrar, L., Warschburger, P., Pfeiffer, E., Lehmkuhl & Schneider, N. (2013). Kognitive Flexibilität bei jugendlichen Patienten mit unipolaren Affektiven Störungen unter Berücksichtigung geschlechtsbezogener Unterschiede. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie*, 41 (4), 261-270.
- Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Houben, I. (2003). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen - Textrevision (DSM-IV-TR)*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Seiferth, N. Y. & Thienel, R. (2013). Exekutive Funktionen. In: F. Schneider & G. R. Fink (Hrsg.), *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (S. 359-374). Berlin: Springer Medizin Verlag.
- Schneider, N. (2010). *Belohnungsassoziiertes Lernen und kortikale Dicke bei Patienten mit Morbus Alzheimer*. Unveröffentlichte Dissertation, Freie Universität Berlin.
- Schneider, N., Frieler, K., Ehrlich, S., Pfeiffer, E., Lehmkuhl, U. & Salbach-Andrae, H. (2008). Persönlichkeitsstile und dimensionale Diagnostik bei jugendlichen Patientinnen mit Anorexia und Bulimia nervosa. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 37 (4), 236-244.
- Schneider, N., Salbach-Andrae, H., Merle, J. V., Hein, J., Pfeiffer, E., Lehmkuhl, U. et al. (2009). Psychopathology in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. *Eating and Weight Disorders*, 14 (4), e205-211.
- Shott, M. E., Filoteo, J. V., Bhatnagar, K. A., Peak, N. J., Hagman, J. O., Rockwell, R. et al. (2012). Cognitive set-shifting in anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review*, 20 (5), 343-349.
- Smink, F. R., van Hoeken, D. & Hoek, H. W. (2012). Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Current Psychiatry Report*, 14 (4), 406-414.
- Stiensmeier-Pelster, J., Schürmann, M. & Duda, K. (2000). *Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Sweeney, J. A., Kmiec, J. A. & Kupfer, D. J. (2000). Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological Psychiatry*, 48 (7), 674-684.
- Tchanturia, K., Davies, H., Lopez, C., Schmidt, U., Treasure, J. & Wykes, T. (2008). Neuropsychological task performance before and after cognitive remediation in anorexia nervosa: a pilot case-series. *Psychological Medicine*, 38 (9), 1371-1373.

- Tchanturia, K., Davies, H., Roberts, M., Harrison, A., Nakazato, M., Schmidt, U. et al. (2012). Poor cognitive flexibility in eating disorders: examining the evidence using the Wisconsin Card Sorting Task. *PloS One*, 7 (1), e28331.
- Tchanturia, K., Harrison, A., Davies, H., Roberts, M., Oldershaw, A., Nakazato, M. et al. (2011). Cognitive flexibility and clinical severity in eating disorders. *PloS One*, 6 (6), e20462.
- Tchanturia, K., Liao, P. C., Uher, R., Lawrence, N., Treasure, J. & Campbell, I. C. (2007). An investigation of decision making in anorexia nervosa using the Iowa Gambling Task and skin conductance measurements. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13 (4), 635-641.
- Tchanturia, K., Morris, R. G., Anderluh, M. B., Collier, D. A., Nikolaou, V. & Treasure, J. (2004). Set shifting in anorexia nervosa: an examination before and after weight gain, in full recovery and relationship to childhood and adult OCPD traits. *Journal of Psychiatric Research*, 38 (5), 545-552.
- Tenconi, E., Santonastaso, P., Degortes, D., Bosello, R., Titton, F., Mapelli, D. et al. (2010). Set-shifting abilities, central coherence, and handedness in anorexia nervosa patients, their unaffected siblings and healthy controls: exploring putative endophenotypes. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 11 (6), 813-823.
- Tewes, U., Schallberger, P. & Rossmann, U. (1999). *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder III*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Vink, T., Hinney, A., van Elburg, A. A., van Goozenm, S. H., Sandkuijl, L. A., Sinke, R. J. et al. (2001). Association between an agouti-related protein gene polymorphism and anorexia nervosa. *Molecular Psychiatry*, 6 (3), 325-328.
- von Aster, M. G., Neubauer, A. & Horn, R. (2006). *Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (WIE-III)*. Frankfurt: Pearson Assessment.
- Weiß, R. H. (2008). *Grundintelligenztest Skala 2 - Revision*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Whitmer, A. J. & Banich, T. B. (2007). Inhibition versus switching deficits in different forms of rumination. *Psychological Science*, 18 (6), 546-553.
- Wiedl, K. H. (1999). Rehab rounds: cognitive modifiability as a measure of readiness for rehabilitation. *Psychiatric Services*, 50 (11), 1411-1413, 1419.

- Wittchen, H-U. & Pfister, H. (1997). *DIA-X-Interview. Instruktionsmaterial zur Durchführung von DIA-X-Interviews*. Frankfurt: Swets & Zeitlinger.
- Zhang, F., Chen, Y., Heiman, M. & Dimarchi, R. (2005). Leptin: structure, function and biology. *Vitamin and Hormones*, 71, 345-372.

Anhang

- Publikationen

- 1 Sarrar, L., Ehrlich, S., Merle, J. V., Pfeiffer, E., Lehmkuhl, U. & Schneider, N. (2011). Cognitive flexibility and Agouti-related protein in adolescent patients with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*, 36 (9), 1396-1406.
- 2 Sarrar, L., Holzhausen, M., Warschburger, P., Pfeiffer, P., Lehmkuhl, U. & Schneider, N. (eingereicht). Cognitive functions in adolescent patients with anorexia nervosa and unipolar affective disorders. *International Journal of Eating Disorders*.
- 3 Sarrar, L., Warschburger, P., Pfeiffer, E., Lehmkuhl, U. & Schneider, N. (2013). Kognitive Flexibilität bei jugendlichen Patienten mit unipolaren Affektiven Störungen unter Berücksichtigung geschlechtsbezogener Unterschiede. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie*, 41 (4), 261-270.

- Erklärung

- Danksagung

available at www.sciencedirect.comjournal homepage: www.elsevier.com/locate/psyneuen

Cognitive flexibility and Agouti-related protein in adolescent patients with anorexia nervosa

Lea Sarrar^{a,*}, Stefan Ehrlich^{b,c}, Julia Valeska Merle^a, Ernst Pfeiffer^a,
Ulrike Lehmkuhl^a, Nora Schneider^a

^a Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Berlin, Germany

^b Department of Child and Adolescent Psychiatry, University Hospital Carl Gustav Carus, Technical University Dresden, Germany

^c Psychiatric Neuroimaging Research Program, Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Charlestown, MA, USA

Received 19 August 2010; received in revised form 18 March 2011; accepted 21 March 2011

KEYWORDS

Anorexia nervosa;
Cognitive functions;
Cognitive flexibility;
Adolescents;
Weight gain;
Agouti-related protein

Summary

Introduction: Cognitive flexibility and the flexible learning and relearning of stimulus-reward-associations are important for decision-making and goal-directed behavior. Studies on patients with anorexia nervosa (AN) have shown difficulties in cognitive functions associated with malnutrition and extreme underweight. However, to date we find a lack of neuropsychological studies on cognitive flexibility among adolescent patients with AN. Furthermore, the underlying biological mechanisms remain unclear. Therefore, we aim to examine cognitive functions, especially reward association learning, as a measure of cognitive flexibility in adolescent patients with AN and investigate the relationship between Agouti-related protein (AGRP) and cognitive functions.

Methods: The study population consists of 30 patients with AN ($M_{\text{age}} = 16.2 \pm 1.2$) and a healthy control group (CG) of 28 female adolescents ($M_{\text{age}} = 16.3 \pm 1.3$). All subjects completed a neuropsychological test battery including the probabilistic Object Reversal Task, the Digit Symbol Test and the Trail Making Test. Patients with AN were explored before and after weight gain, the CG initially and after 3 months.

Results: Subtle deficits in cognitive flexibility were found in patients with AN compared to the CG. After weight gain, the AN group improved relative to their baseline values in most of the variables but did not reach CG values. They still showed slight impairments. Moreover the study revealed a clear association between AGRP levels and cognitive flexibility.

Discussion: Cognitive flexibility plays an important role in AN and may be modulated by abnormal levels of the appetite-regulating peptide AGRP. Even subtle impairments in cognitive flexibility can be relevant for the ability to fully engage in therapy and therefore may hinder a prosperous treatment.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

* Corresponding author. Tel.: +49 30 450 555417; fax: +49 30 450 566924.
E-mail address: lea.sarrar@charite.de (L. Sarrar).

1. Introduction

AN is a severe psychiatric disorder with a long course of disease. The point prevalence varies between .4% and 3.4% (Gonzales et al., 2007) and the mortality rate amounts to 5.6% per decade of illness (Sullivan, 1995). A multifactor aetiology model including biological, intrapersonal, psychosocial, cultural and familial factors has been claimed regarding the genesis of AN (Herpertz-Dahlmann, 2003).

Two subtypes of AN are distinguished: the binge-purging type (AN-BP) and the restricting type (AN-R). Patients with AN-BP seem to be similar to patients with bulimia nervosa (BN) regarding personality traits, whilst differing from patients with AN-R (Vervaet et al., 2004; Rosval et al., 2006). The personality profile of patients with AN-BP and BN is similar in terms of increased impulsivity (Hueg et al., 2006). In contrast common clinical features in patients with AN-R are high levels of compulsivity, perfectionism, persistency and rituals as well as a rigid adherence to familiar and practiced paradigms, which hampers the flexible adaptation to a changing environment (Hueg et al., 2006; Schneider et al., 2008). These characteristics reduce the ability to fully engage in the therapy and hinder therefore a successful treatment. The described features in patients with AN may result from abnormalities in cognitive functions. Several studies have found difficulties in cognitive functioning, visual-spatial ability, attention, learning and memory (Lena et al., 2004). Various groups have shown that patients with AN exhibit difficulties in cognitive flexibility (Tchanturia et al., 2005; Wilsdon and Wade, 2006). Cognitive flexibility is the ability to vary thoughts and behaviors in order to adapt to changing environmental conditions (Schneider and Fink, 2006). Steinglass et al. (2006) reported a reduced flexibility in AN compared to healthy control subjects regarding perseverative errors in the Wisconsin Card Sorting Test. Moreover there is a possible association between cognitive inflexibility with malnutrition and extreme underweight (Kingston et al., 1996; Pönicke et al., 2005). Nevertheless Tchanturia et al. (2004) found continued impairment of cognitive flexibility in patients who had recovered from AN. They suggested reduced cognitive flexibility to be an endophenotype of AN and therefore maybe a risk factor for developing disordered eating (Lena et al., 2004). Despite the different personality styles of patients with AN-R and AN-BP, most of the studies included both subtypes without a differentiated analysis. Solely Tchanturia et al. (2004) highlighted that the two subtypes show comparable neuropsychological performance.

The reported studies have dealt with adult patients, whilst only little is known about adolescent patients with AN (Bühren et al., 2008). This is remarkable as AN typically occurs during adolescence with a peak between the age of 15 and 19 (Steinhausen, 2005). Furthermore, cognitive impairments that occur during adolescence may exacerbate the course of disease. Early cognitive deficits may also hinder treatment efforts to a greater extent than during adulthood. Moreover there is a higher risk for chronification. There are some studies investigating cognitive functions among adolescent patients with AN but having several limitations. Witt et al. (1985) found impairments in learning ability in patients with AN, associated with duration of illness, whereas no difficulties were detected in attention, visual memory learn-

ing and psychomotor ability compared to healthy control subjects. Blanz et al. (1997) found a significantly higher IQ in patients with AN compared to patients with other disorders. Bradley et al. (1997) found no differences in cognitive functions between patients with AN and healthy control subjects at baseline assessment. At follow-up patients with AN showed a significant improvement on visuospatial tasks compared to the healthy control subjects. Neumärker et al. (2000) examined intelligence and number processing in patients with AN and healthy control subjects. The number processing performance was significantly lower in patients with AN. After weight gain, patients with AN showed significant changes in general intelligence test and number processing. Grunwald et al. (2002) reported difficulties in the haptic perception in patients with AN associated with a functional disturbance of the right parietal cortex. Fowler et al. (2006) examined 25 patients with AN and 25 healthy control subjects and found no remarkable deficits in cognitive flexibility. Accordingly, Castro-Fornieles et al. (2007) found no significant differences in cognitive functions between patients with AN and healthy control subjects. Finally, Hatch et al. (2010) found impairments on sensorimotor speed tasks in patients with AN. Nevertheless, patients with AN showed a superior working memory compared to the healthy control subjects. After weight gain, patients with AN were significantly faster on attention and cognitive function tasks. They exhibited superior verbal fluency, working memory, and a significantly superior ability to inhibit well-learned responses.

Albeit there are some studies on cognitive functions in adolescent patients with AN, only few studies investigated cognitive flexibility in particular and only two studies included a follow-up for patients and healthy control subjects (Bradley et al., 1997; Hatch et al., 2010). Again there are no differentiated analysis for the both subtypes of AN. Furthermore, most of the studies based on small sample sizes and none of these studies aimed to investigate underlying biological mechanism.

Although there is increasing evidence for a relationship between malnutrition and cognitive functions, the underlying biological mechanisms remain unclear. Recent research has established links between cognition and appetite-regulating peptides. For example, leptin, a hormone secreted by fat cells which communicates the abundance of available energy stores to the CNS (Elmqvist et al., 1999; Zhang et al., 2005), plays an important role in cognition. In this context, Morrison (2009) stated that its receptors are present in many brain areas, including cortical regions and the hippocampus related to learning and memory abilities. Leptin ameliorates hippocampal-dependent learning and memory by influencing one form of synaptic plasticity known as long-term potentiation (Harvey, 2007). Its absence in the CNS, for example in Alzheimer's disease, has been supposed to be a direct cause of cognitive impairment (Paz-Filho et al., 2010). In AN leptin plasma levels are also suppressed (Moriya et al., 2006; Hebebrand et al., 2007), which may lead to cognitive impairments, too. Certainly, to our knowledge there is only information about the relationship between leptin and cognitive functions in general but not for cognitive flexibility in particular.

Agouti-related protein (AGRP) is another appetite-regulating peptide. It is expressed in the hypothalamus, inhibited by leptin and acts as a powerful orexigenic mediator that

increases food intake and decreases energy expenditure (Graham et al., 1997; Rossi et al., 1998; Ebihara et al., 1999; Lu et al., 2001; Goto et al., 2003). Hence, AGRP neurons are stimulated during fasting and inhibited in the overfed state (Hagan et al., 1999; Mizuno and Mobbs, 1999). Subsequently, Moriya et al. (2006) were able to show significantly elevated plasma AGRP concentrations in patients with acute AN. Moreover, Vink et al. (2001) found an association between AN and AGRP gene polymorphism. However, very little is known about other functions of AGRP, particularly in terms of cognitive functions, especially cognitive flexibility.

In summary, leptin is influenced by nutritional conditions. Fasting, weight loss and malnutrition lead to a decreased leptin plasma level. Consequently, hypoleptinaemia is characteristic for patients with acute AN and in turn leads to an increased AGRP expression. As mentioned, there are several indicators for the relation between decreased leptin levels and cognitive impairments, whereas no information about the role of AGRP in cognitive functions exists to date. However, given the well-documented pleiotropic functions of leptin (Holden et al., 2009; Paz-Filho et al., 2008; Ehrlich et al., 2009) and the direct influence of leptin on AGRP secretion, we hypothesised that AGRP just as leptin may play a role in cognitive functions. Furthermore, we assumed an association between AGRP and cognitive flexibility.

The aim of the following study was to investigate cognitive functions, especially reward association learning, as a measure of cognitive flexibility, in adolescent patients with AN before and after weight gain compared to a healthy CG. In addition we investigated the relationship between plasma AGRP and cognitive functions in patients with acute AN.

2. Methods

2.1. Study population

The study population consists of 58 subjects at the age of 14–18 years. 28 healthy female adolescents and 30 patients with AN (25 patients with AN-R, 5 patients with AN-BP) participated in our study. All patients were treated at the Department for Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, Charité – Universitätsmedizin, Berlin, Germany and fulfilled the DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; American Psychiatric Association, 1994) diagnostic criteria for AN. The eating disorder diagnosis was confirmed by a structured interview based on DSM-IV (SIAB-EX; Fichter and Quadflieg, 1999) that assesses the prevalence and severity of specific eating-related pathology. Comorbid disorders were observed in 7 patients, 5 of these fulfilled the diagnostic criteria for an affective disorder and 2 the diagnostic criteria for an obsessive-compulsive disorder. Including criterion for patients with AN was a BMI below the 3 percentile.

The healthy CG was recruited from local high schools. Eating disorders were excluded using the SIAB-EX (Fichter and Quadflieg, 1999).

All subjects were screened for intelligence and only participated in the study with $IQ > 85$.

A subgroup of 13 patients with AN (9 patients with AN-R, 4 patients with AN-BP) was investigated respective AGRP

levels. Statistical analyses revealed no significant differences between this subgroup and the other patients with AN regarding descriptive variables (age: $p = .922$, height: $p = .581$, weight: $p = .570$, BMI: $p = .737$, BMI percentile: $p = .687$, IQ: $p = .942$).

The project was approved by the Research Ethics Board at the Charité-Universitätsmedizin Berlin.

2.2. Procedure

2.2.1. Neuropsychological assessment

All patients were explored after admission. Cognitive flexibility in patients with AN was assessed before (< 3 BMI percentile; T_0) and after weight gain ($\geq 10\%$ of admission weight and ≥ 3 percentile; T_1). The CG was assessed initially and after 3 months with a mean time-period of 2.8 months.

2.2.2. Blood collection and biochemical assessments

Blood samples of 9 ml were taken within the first 5 days of treatment initiation. The blood samples were collected into vacutainer tubes containing EDTA between 7:30 and 9:30 a.m. after the subjects had fasted overnight. After centrifugation of the blood ($800 \times g$ for 15 min) plasma samples were frozen and stored at -80°C until analysing.

We measured endogenous AGRP levels in the thawed plasma samples using commercial Enzyme-Linked Immunosorbent Assay kits (ELISA; R&D systems, Minneapolis, MN, USA) according to the manufacturer's instructions. Analytical sensitivity of the test ranged from .17 to 2.68 pg/ml. Since weight gain would be the most important variable which could influence AGRP concentrations (and this may happen also before admission, e.g. to "prevent" an admission organized by parents or caretakers) we did record if a patient had a weight gain of more than 400 g in the last week before venipuncture. Unfortunately, detailed data only exist for 10 patients. A weight gain of more than 400 g in the last week before venipuncture was detected in 7 cases. However, we detected no significant differences between these patients and patients without weight gain concerning AGRP concentrations ($p = .442$).

2.3. Variables and assessment

For all subjects body height (in m) and body weight (in kg) were objectively measured. Subsequently, the BMI (body weight/body height²) and BMI percentiles were calculated as described by Kromeyer-Hauschild et al. (2001).

A battery of neuropsychological tests for cognitive functions was used including the pORT (probabilistic Object Reversal Task; Reischies, 1999), the Trail Making Test A (TMT; Oswald and Roth, 1982) and the Digit Symbol Test (DST) of age-appropriate German versions of the Wechsler Intelligence Scales [subjects at the age of 14–16 years: HAWIK-III (Tewes et al., 1999); subjects at age of 17–18 years: WIE (von Aster et al., 2006)].

Moreover intelligence and depressive symptoms were assessed.

2.3.1. pORT

The pORT explores cognitive flexibility. It is a computer based test with six stimuli (letters). Four letters are presented at

the same time and one of them is most rewarded (the letters are rewarded with -40 , -20 , 0 , 20 and 40 points). It is a probabilistic design and exists of six blocks of 25 learning trials. The reward conditions change and a different letter becomes best. The subjects are instructed to find the letters with the highest points and to collect as much points as possible. Following variables were analyzed: total score (sum of collected points for letter choices across all learning trials), mean reaction time (mean time for choosing a letter across all learning trials), trials to criterion (sum of trials required for achieving the learning criterion across the six blocks), total errors (sum of all trials not choosing the most rewarded letter), perseverative errors (sum of trials selecting the last most rewarded letter although the reward condition changed), letter found and learned (frequency of finding, choosing and subsequent learning the target-letters), letter found but ignored (frequency of finding, choosing and subsequent not learning the target-letters) and successful blocks (number of blocks with selecting the most rewarded letter 6–8 times in series and thus achieving the learning criterion). Unfortunately, information about psychometric properties of the pORT is not available.

Furthermore, the subjects completed a pORT self-report questionnaire with following questions: How difficult was the task for you? Did you enjoy getting 40 points? Were you disappointed when losing points? How motivated have you been during the task? Did you get tired during the task?.

2.3.2. TMT

A version of TMT A was used, which assesses visual processing speed. The TMT requires the graphical connection, by pencil lines, between 90 encircled numbers randomly arranged on a page in proper order. Altogether the subjects have to complete four pages. The total score, which is the number of seconds that the subject takes to complete the tasks, was translated into a t -score and used for statistical analysis. The TST shows good reliability ($r = .84-.97$). Furthermore, correlations ($r = .40-.83$) with several intelligence measures support the validity of the TMT.

2.3.3. DST

The DST is a subtest of the HAWIK-III or WIE and explores psychomotor speed and attention. It consists of six or four rows containing, in all, 126 or 100 small blank squares, each paired with a randomly assigned number from one to nine. Above these rows a key is printed that pairs each number with a different nonsense symbol. Following a practice trial, the task is to fill in the blank spaces with the symbol that is paired to the number above the blank space as quickly as possible for 120 or 90 seconds. The total score, which is the number of squares filled in correctly, was used for statistical analysis. The DST can be considered as a reliable (HAWIK-III: $r = .85$; WIE: $r = .84$) measure. Supporting evidence for the validity of the HAWIK-III and WIE exists. A detailed description is given in Tewes et al. (1999) and von Aster et al. (2006).

2.3.4. Further assessments

The IQ was determined by the Culture Fair Intelligence Test (CFT-20-R; Weiß, 2008). For assessing depressive symptoms a self-report measure (German version of the child depression inventory; DIKJ; Stiensmeier-Pelster et al., 2000) was used. They can be considered as reliable and valid measures.

2.4. Statistical analyses

SPSS 18.0 was used for data analysis. Normal-distribution was tested by Kolmogorov–Smirnov-test. t -Tests were applied to examine between-group differences at baseline and follow-up in age, weight, BMI, BMI-percentile, depression, IQ, DST and TMT. Mann–Whitney U tests were used for non-normally distributed variables of the pORT. Within-group differences at baseline and follow-up were examined with t -tests for paired samples or Wilcoxon tests for non-normally distributed variables. Within-group differences for the pORT self-report questionnaire were tested with Mann–Whitney U tests, intra group differences with Wilcoxon tests. Spearman or Pearson correlations were performed to investigate the association between AGRP levels and cognitive functions, the association between depression scores and cognitive functions as well as the association between BMI and cognitive functions. The values of Cohen's d effect size (ES) were calculated for normally distributed variables (.20: small ES, .50: medium ES, .80: large ES).

3. Results

3.1. Between-group differences at baseline and follow-up

3.1.1. General characteristics

General characteristics of both groups are presented in Table 1. No group differences were detected regarding age ($p = .139$), height ($T_0: p = .497$, $T_1: p = .451$) and IQ ($T_0: p = .853$, $T_1: p = .759$). Patients with AN had a significant lower weight ($T_0, T_1: p < .001$), BMI ($T_0, T_1: p < .001$) and BMI-percentile ($T_0, T_1: p < .001$). The ES were calculated to be 2.33 at T_0 and 1.40 at T_1 for weight, 2.80 at T_0 and 1.56 at T_1 for BMI and 2.17 at T_0 and 1.76 at T_1 for BMI-percentile. Patients with AN showed more depressive symptoms than healthy female adolescents ($p < .001$). The ES was calculated to be 1.68.

3.1.2. Cognitive functions

There were no group differences regarding TMT ($T_0: p = .281$, $T_1: p = .136$) and DST ($T_0: p = .154$, $T_1: p = .887$) at baseline and follow-up as presented in Table 2. The results for the pORT task showed at baseline assessment a significant lower performance for patients with AN regarding the total score ($p = .038$) and successful blocks ($p = .018$). After weight gain the results for pORT showed that patients with AN more often found but ignored the correct letters ($p = .024$) (Table 3).

3.1.3. pORT self-report questionnaire

At baseline significant group differences were observed regarding tiredness during the pORT task ($p = .011$); at follow-up again regarding tiredness ($p = .002$) as well as difficulties during the pORT task ($p = .004$) (Table 4).

3.2. Within-group differences at baseline and follow-up

3.2.1. General characteristics

As presented in Table 1, patients with AN showed significant higher weight ($p < .001$), BMI ($p < .001$), BMI-percentile

Table 1 General characteristics of the sample (mean and standard deviation).

	AN (n = 30)		CG (n = 28)		Paired samples t-tests			Independent samples t-tests					
	T ₀	T ₁	T ₀	T ₁	Intra group comparison AN T ₀ /T ₁	Intra group comparison CG T ₀ /T ₁	Inter group comparison T ₀ AN/CG	Inter group comparison T ₁ AN/CG	df	t	p		
	df	t	p	df	t	p	df	t	p	df	t	p	
Age (years)	16.2 (1.2)	—	16.7 (1.3)	—	—	—	56	1.5	.139	—	—	—	
Height (in cm)	166.9 (6.1)	167.0 (5.9)	168.0 (5.3)	168.2 (5.3)	29	.7	.513	27	2.8	.009**	56	.7	.497
Weight (in kg)	41.9 (4.5)	48.6 (3.9)	58.1 (8.7)	58.5 (9.2)	29	12.5	<.001***	27	1.0	.326	40	8.8	<.001***
BMI	15.0 (1.2)	17.4 (.7)	20.5 (2.5)	20.6 (2.8)	29	13.0	<.001***	27	1.0	.361	39	10.4	<.001***
BMI-percentile	.6 (1.3)	7.1 (4.6)	43.0 (27.6)	43.3 (28.7)	29	8.2	<.001***	27	.13	.894	27	8.1	<.001***
IQ	100.7 (9.1)	106.1 (12.5)	101.1 (9.2)	104.3 (12.1)	27	2.7	.011*	27	1.4	.178	55	.2	.853
DIKJ	21.8 (8.7)	—	9.2 (6.1)	—	—	—	—	—	—	—	35	4.3	<.001***

* p ≤ .05.
 ** p ≤ .01.
 *** p ≤ .001.

Table 2 Group differences for TMT and DST (mean and standard deviation).

	AN (n = 30)		CG (n = 28)		Paired samples t-tests			Independent samples t-tests					
	T ₀	T ₁	T ₀	T ₁	Intra group comparison AN T ₀ /T ₁	Intra group comparison CG T ₀ /T ₁	Inter group comparison T ₀ AN/CG	Inter group comparison T ₁ AN/CG	df	t	p		
	df	t	p	df	t	p	df	t	p	df	t	p	
TMT	52.9 (6.1)	61.1 (10.6)	57.7 (10.3)	61.4 (8.6)	29	4.8	<.001***	27	1.5	.137	56	1.4	.154
DST	68.3 (14.2)	72.5 (13.1)	72.0 (11.7)	76.9 (8.7)	28	1.4	.165	27	2.1	.043*	55	1.1	.281

* p ≤ .05.
 *** p ≤ .001.

Table 3 Group differences for pORT (median).

	AN (n = 30)		CG (n = 28)		Wilcoxon tests			Mann-Whitney U tests				
	T ₀	T ₁	T ₀	T ₁	Intra group comparison AN T ₀ /T ₁	Intra group comparison CG T ₀ /T ₁	Intra group comparison T ₀ AN/CG	Intra group comparison T ₁ AN/CG	U	p		
	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p	U	p		
Total score	770.0	1030.0	1220.0	1030.0	2.6	.009**	.51	.608	287.0	.038*	399.0	.744
Reaction time	1.5	1.5	1.4	1.4	.29	.770	.34	.733	372.0	.587	356.0	.319
Trials to criterion	41.5	33.5	35.5	29.0	2.4	.015*	2.9	.004**	322.5	.129	312.5	.094
Total errors	30.5	26.0	25.0	23.0	2.5	.014*	1.5	.145	302.0	.066	356.0	.249
Perseverative errors	1.0	1.0	2.0	1.0	.81	.417	2.7	.007**	342.0	.208	330.0	.143
Letter found but ignored	1.5	1.0	1.0	.0	2.4	.017*	3.6	<.001***	346.0	.239	291.0	.024*
Letter found and learned	5.0	6.0	5.5	6.0	2.7	.007**	1.9	.053	336.0	.165	390.0	.585
Successful blocks	2.0	2.0	4.0	3.0	1.3	.196	1.5	.125	271.0	.018*	402.0	.746

* p ≤ .05.
 ** p ≤ .01.
 *** p ≤ .001.

Table 4 Group differences for pORT self-report questionnaire (median).

	AN (n = 30)		CG (n = 28)		Wilcoxon tests			Mann-Whitney U tests				
	T ₀	T ₁	T ₀	T ₁	Intra group comparison AN T ₀ /T ₁	Intra group comparison CG T ₀ /T ₁	Intra group comparison T ₀ AN/CG	Intra group comparison T ₁ AN/CG	U	p		
	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p	U	p		
How difficult was the task for you?	2.0	2.0	2.0	2.0	-.4	.705	-.6	.527	352.5	.214	328.0	.161
Did you enjoy getting 40 points?	3.0	3.0	3.0	3.0	-.7	.480	-.4	.705	402.5	.722	368.5	.624
Were you disappointed when losing points?	2.0	2.0	2.0	2.0	-.8	.405	-.8	.439	337.0	.161	241.0	.004**
How motivated have you been during the task?	2.0	2.0	2.5	2.0	-.4	.971	-1.2	.248	324.0	.104	359.0	.558
Did you get tired during the task?	1.5	2.0	2.0	2.0	.0	1.0	-.8	.414	285.0	.011*	253.5	.002**

* p ≤ .05.
 ** p ≤ .01.

($p < .001$) and IQ ($p = .011$) at follow-up. The ES were calculated to be 1.59 for weight, 2.44 for BMI, 1.92 for BMI-percentile and .49 for IQ. Results for CG revealed no significant differences between baseline assessment and assessment after three months except for height ($p = .009$). The ES was calculated to be .04.

3.2.2. Cognitive functions

Patients with AN presented significant improvements on TMT ($p < .001$) and in most of the pORT-variables ("total score", $p = .009$; "trials to criterion", $p = .015$; "total errors", $p = .014$; "letter found, but ignored", $p = .017$; "letter found and learned", $p = .007$). The ES was calculated to be .95 for TMT. Significant improvements for the CG were observed concerning the DST ($p = .043$) and the pORT-variables "trials to criterion" ($p = .004$), "perseverative errors" ($p = .007$) as well as "letter found, but ignored" ($p < .001$) (Table 3). The ES was calculated to be .48 for DST.

3.2.3. pORT self-report questionnaire

Patients with AN and CG showed no significant changes with AN and CG showed no significant changes between baseline and follow-up regarding difficulties, enjoyment, disappointment, motivation or tiredness during the pORT task (Table 4).

3.3. BMI and cognitive functions

Examining the relationship between BMI and cognitive functions, only BMI and pORT mean reaction time showed a significant positive association in patients with AN at baseline ($r = .461$, $p = .012$).

3.4. AGRP and cognitive functions

Fig. 1 shows a negative association between AGRP levels and pORT total score ($r = -.676$, $p = .011$) in patients with AN at baseline. Fig. 2 shows a negative association between AGRP

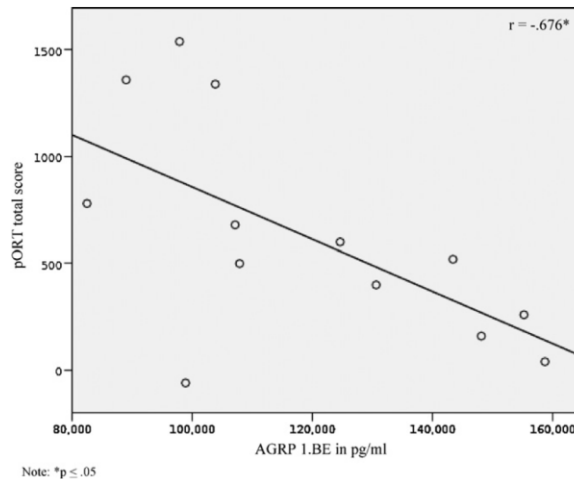


Figure 1 Correlation of AGRP and pORT total score in patients with AN ($n = 13$).

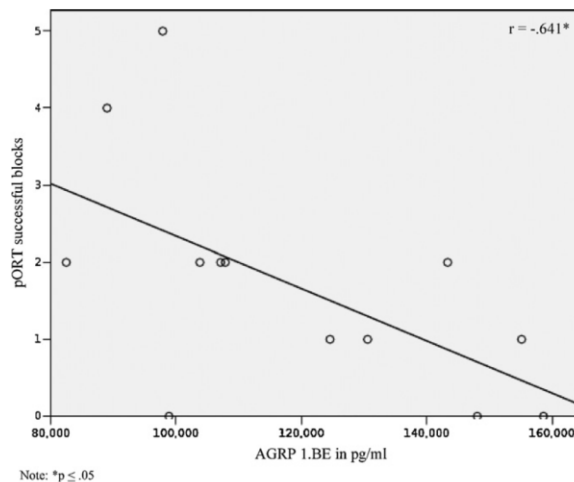


Figure 2 Correlation of AGRP and pORT successful blocks in patients with AN ($n = 13$).

levels and pORT successful blocks ($r = -.641$, $p = .018$) in patients with AN at baseline. No associations were detected between AGRP levels and visual processing speed (TMT) or psychomotor speed (DST). AGRP data for CG and at follow-up were not available.

3.5. Depression and cognitive functions

The analysis revealed no significant associations between depression scores and cognitive functions (pORT, TMT, DST) at baseline. Depression scores at follow-up were not available.

4. Discussion

The aim of the present study was to examine cognitive functions, particular cognitive flexibility, in adolescent patients with AN compared to a healthy CG. We found slight deficits in cognitive flexibility in patients with AN compared to the CG before and after weight gain. In addition we found a negative association between plasma AGRP and cognitive flexibility in patients with acute AN.

Our findings support the view of Kingston et al. (1996) that, in general, cognitive impairment in patients with AN 'reflect subtle not gross deficits' and is in accord to several studies on adolescent patients with AN who found either no impairments in cognitive functions compared to healthy control subjects or only impairments in some parameters (Witt et al., 1985; Bradley et al., 1997; Fowler et al., 2006; Castro-Fornieles et al., 2007; Hatch et al., 2010). Nevertheless our results are in contrast to other studies that found broad impairments in cognitive flexibility in patients with AN (Tchanturia et al., 2004; Wilsdon and Wade, 2006). This might be due to the age of the patients in the current study. The mean age of the adolescent patients in our study was 16.2 years, whereas the reported studies focused on adult patients (Tchanturia et al., 2004: mean age: 27.2; Wilsdon and Wade, 2006: mean age: 27.6). These patients have probably a longer history of disease and maybe therefore more severe deficits in cognitive functions, particular in cognitive flexibility. Furthermore, as there are a lot of differences between the adult and the still developing brain of adolescent patients with AN only a limited comparability is given (Bühren et al., 2008). Besides, the heterogeneous results could be due to the use of different measures like Wisconsin Card Sorting Test (Steinglass et al., 2006; Wilsdon and Wade, 2006), common objects tests (Wilsdon and Wade, 2006) or the Cat Bat Task (Tchanturia et al., 2004) to objectify cognitive flexibility. For a better comparability between several studies a unique test battery would be preferable.

Moreover we wanted to examine the persistence of deficits in cognitive functions, particular cognitive flexibility, in patients with AN. Therefore all patients were explored again after weight gain of at least 10% and a BMI equal or above the 3 percentile. The CG was assessed initially and after 3 months with a mean time-period of 2.8 months. This approach is comparable with Kingston et al. (1996), who investigated patients with AN before and after weight gain of at least 10%. They found persistent impairments in visuospatial ability and memory. Beyond no improvements were observed regarding cognitive flexibility using the TMT. Tchanturia et al. (2004)

found improvements only in the time taken to complete the Cat Bat Task, but no changes in the number of errors. Furthermore, other tests of cognitive flexibility (Brixton Test, TMT, Illusion tasks) showed no improvements after weight gain. In summary several studies investigated cognitive flexibility after weight gain and found persistent neuropsychological impairment, but improvements in some measures. In contrast, our study showed improvements for patients with AN in visual processing speed (TMT A) and most of the variables in the pORT task. In line with that finding, several authors reported improvements in cognitive functions during weight gain (e.g. Grunwald et al., 2002; Kingston et al., 1996). Moreover, we found patients with AN to have significant higher IQ scores after weight gain. This result is comparable to Neumärker et al. (2000), who found significant changes in test performance after weight gain. Accordingly, Blanz et al. (1997) reported about a significant relation between IQ and weight loss prior to treatment.

Furthermore, our results revealed a significant positive association between BMI and pORT mean reaction time in patients with AN at baseline. Interestingly, compared to the CG we found no significant impairments in patients with AN concerning psychomotor speed, measured by DST. In addition, the performance in DST did not significantly change with weight gain in patients with AN. Our results reflect the current state of research as there are disagreements regarding the psychomotor speed performance in patients with AN. Some authors observe reduced psychomotor speed, whereas others postulate no differences compared to healthy control subjects (Bühren et al., 2008).

Besides, our results show that cognitive flexibility correlates with plasma AGRP levels in female adolescent patients with acute AN. AGRP is an endogenous antagonist (inverse agonist) at the melanocortin 4 receptor and at the melanocortin 3 receptor (Fong et al., 1997; Yang et al., 1999; Nijenhuis et al., 2001). According to our findings, several lines of evidence suggest that AGRP plays a role in the pathophysiology of AN. First, AGRP injection or overexpression increases food intake in rats (Graham et al., 1997; Rossi et al., 1998; Lu et al., 2001) and AGRP levels are elevated in patients with acute AN (Moriya et al., 2006). Second, genetic studies revealed associations between a functional single nucleotide polymorphism (SNP rs5030980) in the AGRP gene and AN (Vink et al., 2001; Dardennes et al., 2007). Our study is the first showing a relationship between AGRP and cognitive flexibility. Moriya et al. (2006) found AGRP levels to be elevated in patients with acute AN but not in age-matched female controls with normal weight. They suggest to use AGRP levels as a nutritional marker in patients with AN. A possible reason for our findings regarding cognitive impairments in patients with AN is the fact that increased AGRP levels, which might be characteristic for those severe malnourished patients, affect cognitive flexibility. The AGRP levels might change with weight gain and have therefore less influence on cognitive flexibility. However, our data cannot clearly support this assumption. First, correlations do not allow causal interpretations concerning the relationship between AGRP and cognitive flexibility. Second, AGRP data for the CG and at follow-up were unfortunately not available. Therefore, longitudinal studies investigating the relationship between AGRP and cognitive flexibility in healthy control subjects as well as acute underweight and

recovered patients with AN are needed. Furthermore, the underlying biochemical pathways remain to be elucidated. Interestingly, we found no association between AGRP levels and visual processing speed or psychomotor speed, measured by TMT and DST. Unfortunately, there are no comparable studies available investigating this topic in patients with AN. However, without looking at the underlying biological mechanism, previous research revealed heterogeneous results concerning these abilities in patients with AN, whereas more agreement is supposed regarding impairments in cognitive flexibility (Bühren et al., 2008). Accordingly, our results are in line with these findings showing impairments in cognitive flexibility, whereas no reduced visual processing speed or psychomotor speed was detected compared to the CG.

Deficits in cognitive functions are associated with other psychiatric disorders like depression (Reischies, 1999; Mattheys et al., 2008). Most of patients with AN show depressive symptoms, commonly as a consequence of weight loss, malnutrition and starvation. Accordingly, in our study depressive symptoms were significantly higher in patients with AN compared to the CG. Furthermore, 5 patients fulfilled the diagnostic criteria for a comorbid affective disorder. Nevertheless, we observed no significant association between depression scores and cognitive functions. In line with our finding, Kingston et al. (1996) observed no association between cognitive performance and comorbid depressive disorders in patients with AN. However, further research should explore depressive patients as a comparison group for patients with AN regarding cognitive functions.

Certain limitations have to be taken into account. In order to assess reward association learning, as a measure of cognitive flexibility, we used the pORT without information about psychometric properties. Moreover, our results may be confounded because of practice effects as also the CG improved in several parameters. Parallel test forms were only available for intelligence screening. Furthermore, the patients with AN in our study showed a mean BMI percentile of 7.1 after weight gain, which still indicates pathological underweight (Kromeyer-Hauschild et al., 2001). For that reason a longitudinal study in recovered patients would be helpful to learn more about the progress of cognitive functions. As we only explored female patients with AN, we cannot generalize our data to other forms of eating disorders, such as bulimia nervosa or male eating disordered patients. Furthermore, it should be taken into account that we included patients with AN-R as well as patients with AN-BP. Due to the small sample size we did not analyze cognitive flexibility between the two subtypes. However, we suppose that cognitive inflexibility relates to the state of acute malnutrition, which is a phenomenon in both subtypes. In line with that assumption Tchanturia et al. (2004) found no differences in neuropsychological performance between the two subtypes of AN. Nevertheless, future studies should compare the subtypes in terms of cognitive functions, particularly cognitive flexibility.

In summary, our findings reveal only subtle impairments in cognitive flexibility in patients with AN. Cognitive flexibility was inversely associated with plasma levels of the orexigenic peptide AGRP and deficits in cognitive flexibility improved with weight gain. Our study supports the assumption that impaired cognitive flexibility is a phenomenon related to the state of acute malnutrition and changes in appetite-regulating

peptides. Although the identified deficits were of small magnitude, they can hinder the ability to fully engage in the therapy and therefore comprise successful treatment outcome.

Role of funding source

None.

Conflict of interest

All authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgements

None.

References

- American Psychiatric Association, 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., Washington, DC, Author.
- Blanz, B.J., Detzner, U., Lay, B., Rose, F., Schmidt, M.H., 1997. The intellectual functioning of adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 6, 129–135.
- Bradley, S.J., Taylor, M.J., Rovet, J.F., Goldberg, E., Hood, J., Wachsmuth, R., Azcue, M.P., Pencharz, P.B., 1997. Assessment of brain function in adolescent anorexia nervosa before and after weight gain. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 19, 20–33.
- Bühren, K., Holtkamp, K., Herpertz-Dahlmann, B., Konrad, K., 2008. Neuropsychological performance in anorexia and bulimia nervosa. *Z. Kinder Jugendpsychiatr. Psychother.* 36, 377–388.
- Castro-Fornieles, J., Bargallo, N., Lazaro, L., Andres, S., Falcon, C., Plana, M.T., Junqué, C., 2007. Adolescent anorexia nervosa: cross-sectional and follow-up frontal gray matter disturbances detected with proton magnetic resonance spectroscopy. *J. Psychiatr. Res.* 41, 952–958.
- Dardennes, R.M., Zizari, P., Tolle, V., Foulon, C., Kipman, A., Romo, L., Iancu-Gontard, D., Boni, C., Sinet, P.M., Bluet, M.T., Estour, B., Mouren, M.C., Guelfi, J.D., Rouillon, F., Gorwood, P., Epelbaum, J., 2007. Family trios analyses of common polymorphisms in the obestatin/ghrelin, BDNF and AGRP genes in patients with Anorexia nervosa: association with subtype, body-mass index, severity and age of onset. *Psychoneuroendocrinology* 32, 106–113.
- Ebihara, K., Ogawa, Y., Katsuura, G., Numata, Y., Masuzaki, H., Satoh, N., Tamaki, M., Yoshioka, T., Hayase, M., Matsuoka, N., Aizawa-Abe, M., Yoshimasa, Y., Nakao, K., 1999. Involvement of agouti-related protein, an endogenous antagonist of hypothalamic melanocortin receptor, in leptin action. *Diabetes* 48, 2028–2033.
- Ehrlich, S., Burghardt, R., Schneider, N., Hein, J., Weiss, D., Pfeiffer, E., Lehmkuhl, U., Salbach-Andrae, H., 2009. Leptin and its associations with measures of psychopathology in patients with anorexia nervosa. *J. Neural Transm.* 116, 109–115.
- Elmqvist, J.K., Elias, C.F., Saper, C.P., 1999. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron* 22, 221–232.
- Fichter, M.M., Quadflieg, N., 1999. Strukturiertes Inventar für Anorektische und Bulimische Eßstörungen (SIAB). Handanweisung. Hogrefe, Göttingen.
- Fong, T.M., Mao, C., MacNeil, T., Kalyani, R., Smith, T., Weinberg, D., Tota, M.R., van der Ploeg, L.H.T., 1997. ART (protein product of agouti-related transcript) as an antagonist of MC-3 and MC-4 receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 237, 629–631.

- Fowler, L., Blackwell, A., Jaffa, A., Palmer, R., Robbins, T.W., Sahakian, B.J., Dowson, J.H., 2006. Profile of neurocognitive impairments associated with female in-patients with anorexia nervosa. *Psychol. Med.* 36, 517–527.
- Gonzales, A., Kohn, M.R., Clarke, S.D., 2007. Eating disorders in adolescents. *Aust. Fam. Physician* 36, 614–619.
- Goto, K., Inui, A., Takimoto, Y., Yuzuriha, H., Asakawa, A., Kawamura, Y., Tsuji, H., Takahara, Y., Takeyama, C., Katsuura, G., Kasuga, M., 2003. Acute intracerebroventricular administration of either carboxyl-terminal or amino-terminal fragments of agouti-related peptide produces a long-term decrease in energy expenditure in rats. *Int. J. Mol. Med.* 12, 379–383.
- Graham, M., Shutter, J.R., Sarmiento, U., Sarosi, I., Stark, K.L., 1997. Overexpression of *Agtr* leads to obesity in transgenic mice. *Nat. Genet.* 17, 273–274.
- Grunwald, M., Ettrich, C., Busse, F., Assmann, B., Dähne, A., Gertz, H.-J., 2002. Angle paradigm: a new method to measure right parietal dysfunctions in anorexia nervosa. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 17, 485–496.
- Hagan, M.M., Rushing, P.A., Schwartz, M.W., Yagaloff, K.A., Burn, P., Woods, S.C., Seeley, R.J., 1999. Role of the CNS melanocortin system in the response to overfeeding. *J. Neurosci.* 19, 2362–2367.
- Harvey, J., 2007. Leptin regulation of neuronal excitability and cognitive function. *Curr. Opin. Pharmacol.* 7, 643–647.
- Hatch, A., Madden, S., Kohn, M.R., Clarke, S., Touyz, S., Gordon, E., Williams, L.M., 2010. In first presentation adolescent anorexia nervosa, do cognitive markers of underweight status change with weight gain following a refeeding intervention? *Int. J. Eat. Disord.* 43, 295–306.
- Hebebrand, J., Müller, T.D., Holtkamp, K., Herpertz-Dahlmann, B., 2007. The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications. *Mol. Psychiatry* 12, 23–35.
- Herpertz-Dahlmann, B., 2003. Essstörungen. In: Herpertz-Dahlmann, B., Resch, F., Schulte-Markwort, M., Warnke, A. (Eds.), *Entwicklungspsychiatrie*. Schattauer Verlag, Stuttgart, pp. 668–693.
- Holden, K.F., Lindquist, K., Tylavsky, F.A., Rosano, C., Harris, T.B., Yaffe, K., 2009. Serum leptin level and cognition in the elderly: findings from the health ABC study. *Neurobiol. Aging* 30, 1483–1489.
- Hueg, A., Resch, F., Haffner, J., Poustka, L., Parzer, P., Brunner, R., 2006. Temperament and character profiles of female adolescent patients with anorexia and bulimia nervosa. *Z. Kinder Jugendpsychiatr. Psychother.* 34, 127–137.
- Kingston, K., Szmukler, G., Andrewes, D., Tress, B., Desmond, P., 1996. Neuropsychological and structural brain changes in anorexia nervosa before and after refeeding. *Psychol. Med.* 26, 15–28.
- Kromeyer-Hauschild, K., Wabitsch, M., Kunze, D., Geller, F., Geiss, H.C., Hesse, V., von Hippel, A., Jaeger, U., Johnsen, D., Korte, W., Mener, K., Müller, G., Müller, J.M., Niemann-Pilatus, A., Remer, T., Schaefer, F., Wittchen, H.-U., Zabransky, S., Zellner, K., Ziegler, A., Hebebrand, J., 2001. Percentiles of body mass index in children and adolescents evaluated from different regional German studies. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 149, 807–818.
- Lena, S.M., Fiocco, A.J., Leyenaar, J.K., 2004. The role of cognitive deficits in the development of eating disorders. *Neuropsychol. Rev.* 14, 99–113.
- Lu, X.Y., Nicholson, J.R., Akil, H., Watson, S.J., 2001. Time course of short-term and long-term orexigenic effects of Agouti-related protein (86–132). *NeuroReport* 12, 1281–1284.
- Matthews, K., Coghill, D., Rhodes, S., 2008. Neuropsychological functioning in depressed adolescent girls. *J. Affect. Disord.* 111, 113–118.
- Mizuno, T.M., Mobbs, C.V., 1999. Hypothalamic Agouti-related protein messenger ribonucleic acid is inhibited by leptin and stimulated by fasting. *Endocrinology* 140, 814–817.
- Moriya, J., Takimoto, Y., Yoshiuchi, K., Shimosawa, T., Akabayashi, A., 2006. Plasma agouti-related protein levels in women with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 31, 1057–1061.
- Morrison, C.D., 2009. Leptin signaling in brain: a link between nutrition and cognition? *Biochim. Biophys. Acta* 1792, 401–408.
- Neumärker, K.-J., Bzufka, W.M., Dudeck, U., Hein, J., Neumärker, U., 2000. Are there specific disabilities of number processing in adolescent patients with Anorexia nervosa? Evidence from clinical and neuropsychological data when compared to morphometric measures from magnetic resonance imaging. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 9 (Suppl. 2), 111–121.
- Nijenhuis, W.A., Oosterom, J., Adan, R.A., 2001. AgRP(83–132) acts as an inverse agonist on the human-melanocortin-receptor 4. *Mol. Endocrinol.* 15, 164–171.
- Oswald, W.D., Roth, E., 1982. *Zahlenverbindungstest*, 2nd ed. Hogrefe, Göttingen.
- Paz-Filho, G.J., Babikian, T., Asarnow, R., Delibasi, T., Esposito, K., Erol, H.K., Wong, M.L., Licinio, J., 2008. Leptin replacement improves cognitive development. *PLoS ONE* 3, e3098.
- Paz-Filho, G., Wong, M.L., Licinio, J., 2010. The pro-cognitive effects of leptin in the brain and their clinical implications. *Int. J. Clin. Pract.* 64, 1808–1812.
- Pönicke, J., Albacht, B., Lepow, B., 2005. Cognitive changes during fasting. *Z. Klin. Psychol. Psychiatr. Psychother.* 34, 86–94.
- Reischies, F.M., 1999. Pattern of disturbance of different ventral frontal functions in organic depression. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 877, 775–780.
- Rossi, M., Kim, M.S., Morgan, D.G.A., Small, C.J., Edwards, C.M.B., Sunter, D., Abusnana, S., Goldstone, A.P., Russell, S.H., Stanley, S.A., Smith, D.M., Yagaloff, K., Ghatei, M.A., Bloom, S.R., 1998. A C-terminal fragment of Agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone in vivo. *Endocrinology* 139, 4428–4431.
- Rosval, L., Steiger, H., Bruce, K., Israel, M., Richardson, J., Aubut, M., 2006. Impulsivity in women with eating disorders: problem of response inhibition, planning, or attention? *Int. J. Eat. Disord.* 39, 590–593.
- Schneider, F., Fink, G.R., 2006. *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Springer, Berlin.
- Schneider, N., Frieler, K., Ehrlich, S., Pfeiffer, E., Lehmkuhl, U., Salbach-Andrae, H., 2008. Personality style and assessment of dimensions in adolescent patients with anorexia and bulimia nervosa. *Z. Kinder Jugendpsychiatr. Psychother.* 37, 236–244.
- Steinglass, J.E., Walsh, B.T., Stern, Y., 2006. Set shifting deficit in anorexia nervosa. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 12, 431–435.
- Steinhausen, H.-C., 2005. *Anorexia Nervosa*. Hogrefe, Göttingen.
- Stiensmeier-Pelster, J., Schürmann, M., Duda, K., 2000. *Depressionssinventar für Kinder und Jugendliche*, 2nd ed. Hogrefe, Göttingen.
- Sullivan, P.F., 1995. Mortality in anorexia nervosa. *Am. J. Phys.* 152, 1073–1074.
- Tchanturia, K., Morris, R.G., Anderluh, M.B., Collier, D.A., Nikolaou, V., Treasure, J., 2004. Set shifting in anorexia nervosa: an examination before and after weight gain, in full recovery and relationship to childhood and adult OCPD traits. *J. Psychiatr. Res.* 38, 545–552.
- Tchanturia, K., Campbell, I.C., Morris, R., Treasure, J., 2005. Neuropsychological studies in anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.* 37, 72–76.
- Tewes, U., Schallberger, P., Rossmann, U., 1999. *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder III*. Huber, Bern.
- Vervaeke, M., van Heeringen, C., Audenaert, K., 2004. Personality-related characteristics in restricting versus bingeing and purging eating disordered patients. *Compr. Psychiatry* 45, 37–43.
- Vink, T., Hinney, A., van Elburg, A.A., van Goozenm, S.H.M., Sandkuijl, L.A., Sinke, R.J., Herpertz-Dahlmann, B.M., Hebebrand, J., Remschmidt, H., van Engeland, H., Adank, R.A.H., 2001. Associ-

- ation between an agouti-related protein gene polymorphism and anorexia nervosa. *Mol. Psychiatry* 6, 325–328.
- von Aster, M.G., Neubauer, A., Horn, R., 2006. Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (WIE-III). Harcourt Test Services, Frankfurt.
- Weiß, R.H., 2008. Grundintelligenztest Skala 2 – Revision. Hogrefe, Göttingen.
- Wilsdon, A., Wade, T.D., 2006. Executive functioning in anorexia nervosa: exploration of the role of obsessionality, depression and starvation. *J. Psychiatr. Res.* 40, 746–754.
- Witt, E.D., Ryan, C., Hsu, L.K., 1985. Learning deficits in adolescents with anorexia nervosa. *J. Nerv. Ment. Dis.* 173, 182–184.
- Yang, Y.K., Thompson, D.A., Dickinson, C.J., Wilken, J., Barsh, G.S., Kent, S.B.H., Gantz, I., 1999. Characterization of Agouti-related protein binding to melanocortin receptors. *Mol. Endocrinol.* 13, 148–155.
- Zhang, F., Chen, Y., Heiman, M., Dimarchi, R., 2005. Leptin: structure, function and biology. *Vitam. Horm.* 71, 345–372.

Sarrar, L., Holzhausen, M., Warschburger, P., Pfeiffer, P., Lehmkuhl, U. & Schneider, N. (eingereicht). Cognitive functions in adolescent patients with anorexia nervosa and unipolar affective disorders. *International Journal of Eating Disorders*.

Abstract

Objective: Studies have shown impairments in cognitive functions among patients with anorexia nervosa (AN) and affective disorders (AD). Despite clinical overlap between AN and AD and shared patterns of neuropsychological impairments, the association between cognitive inflexibility, AN and depression as well as the specificity for these psychiatric diagnoses remains unclear. Additionally, to date we find a lack of neuropsychological studies on cognitive flexibility among adolescent patients with AN and AD. Therefore, we examined cognitive functions, especially cognitive flexibility, in adolescent patients with AN, patients with unipolar affective disorders (UAD) and a healthy control group (CG).

Method: The study population consisted of 47 female patients with AN ($M_{\text{age}} = 16.28 \pm 1.60$), 21 female patients with UAD ($M_{\text{age}} = 15.59 \pm 1.41$) and 48 female healthy adolescents ($M_{\text{age}} = 16.44 \pm 1.36$). All participants completed a neuropsychological test battery.

Results: There were no significant group differences regarding cognitive functions, except for psychomotor processing speed with poorer performance in patients with AN. Further analysis revealed that belonging to the AN group significantly predicts a poor performance in many of the neuropsychological variables.

Discussion: We found no severe cognitive impairments in either patient group. Nevertheless, in contrast to the UAD group, belonging to the AN group contributed significantly to a poor performance in several neuropsychological tasks. Therefore, we conclude that the risk of showing cognitive impairments is slightly higher for adolescent patients with AN.

Introduction

Patients with AN, an eating disorder characterised by self-induced weight loss, the fear of being fat, as well as an endocrine dysfunction, commonly show clinical features such as high levels of perfectionism, ritualised behaviour and a rigid adherence to familiar and practiced paradigms. These features may be due to impaired cognitive functioning, especially cognitive inflexibility, as described by several studies. Learning requires the ability to vary thoughts and behaviours in order to adequately perceive process and respond to a situation (1). This capacity of higher mental processing can be referred to as ‘cognitive flexibility’. There is some evidence for impaired inhibition, motor inhibition, visual processing speed, central coherence, visual-spatial ability, attention, learning and memory as well as decision making and cognitive flexibility (e.g. 2-4) in adult patients with AN. Most studies claim that cognitive inflexibility is independent of starvation, illness duration or recovery (e.g. 2 -3). Shott et al. (5) explored cognitive flexibility among adolescent and adult patients with AN in comparison to an adolescent and adult CG. They found no impairments in adolescent patients, but significantly greater impairments in adult patients with AN compared to an adult CG. The majority of recent research on adolescent patients is in line with this finding, showing no deficits in cognitive flexibility at all, or only subtle impairments (e.g. 5-7). In a previous study, we also found only subtle cognitive flexibility impairments in adolescent patients with AN compared to a CG (8).

Most patients with AN show depressive symptoms, and there is evidence for impaired cognitive flexibility in at least adult patients with UAD, too. A review by Fossati, Ergis and Allilaire (9) states several studies to have found evidence for problems in card sorting tasks and a loss of cognitive flexibility among adult depressed patients. Studies on children and adolescents with bipolar AD report impairments in reversal learning tasks in terms of making more errors, having difficulties with reversals, and showing more perseverations compared to control participants (10-12). However, in adolescent patients with UAD there is no reference for severe impairments in cognitive flexibility (e.g. 13). Regarding other executive functioning, some studies report impairments in verbal fluency and processing speed (14), while others found no impairments in processing speed among adolescent patients with UAD (13). Previous findings of our research group revealed no deficits in cognitive flexibility and visual processing speed in adolescent patients with UAD (15).

Despite the large clinical overlap between AN and depression and shared patterns of neuropsychological impairments in adult patients, the association between cognitive inflexibility,

AN and depression as well as the specificity for these psychiatric diagnoses remains unclear. To our knowledge there is only one study comparing adult patients with AN and UAD (16), but no suchlike study on adolescent patients. Giel et al. (16) revealed no cognitive flexibility impairments in patients with AN without a comorbid depression, but significantly poorer cognitive flexibility and processing speed performance in patients with UAD. Other studies on adult patients with AN accounting for depression as a covariate show, however, executive function deficits that are not fully explained by depression. Wilsdon and Wade (17), for instance, reported depression as a suppressive variable with regard to the group effect of perseverative errors in an executive function task.

As cognitive dysfunctions reduce the ability to engage fully in therapy, and therefore hinder a successful treatment, it is of particular importance to assess possible impairments. Recent empirical findings reveal severe impairments in adult patients, while adolescent patients show only subtle or no impairments in cognitive functioning at all. However, very little is known about the association between cognitive functioning, AN and depression in adolescent patients. We therefore examined cognitive functions and especially cognitive flexibility in adolescent patients with AN, patients with UAD and a non-psychiatric CG. Furthermore, we analysed group-related variables as well as IQ, patient's reaction to individual test performance, and depression score as predictors for poor performance on the neuropsychological test battery.

Methods

Participants

We included 47 female in- and outpatients with AN ($M_{\text{age}} = 16.3 \pm 1.6$), 21 female in- and outpatients with UAD ($M_{\text{age}} = 15.6 \pm 1.4$) and 48 non-psychiatric female control participants ($M_{\text{age}} = 16.4 \pm 1.4$) in this study. 40 patients with AN showed the restricting type (AN-R), 7 the binge-purging type (AN-BP). Patients with UAD showed by the majority severe single episodes of Major Depression without psychotic features (33.3%), or Dysthymic Disorders (38.1%). For more details concerning the included subgroups of UAD see Table 1. The clinical groups were recruited at a child and adolescent psychiatry department, while the CG was recruited through flyers and advertisement. For sample characteristics please refer to Table 2. We excluded participants who did not meet the diagnostic criteria according to their group or the diagnostic criteria of a psychiatric disorder, in the case of the CG. The clinical diagnoses were made by clinical experts and ascertained using semi-structured interviews (DIA-X, 18;

SIAB, 19). To assure that participants could engage in the assignments, we excluded those with an IQ score < 85 .

The project was approved by the Research Ethics Board at the Charité-Universitätsmedizin Berlin, Germany. All parents and participants gave written informed consent.

Variables and Assessment

Body height (in m) and body weight (in kg) were objectively measured for all participants to calculate the body mass index [BMI: weight (Kg) divided by height (m) squared] and BMI percentiles as described by Kromeyer-Hauschild et al. (20). Depressive symptoms were assessed by a German version of the Child Depression Inventory (21); intelligence was determined by the Culture Fair Intelligence Test (22).

A battery of neuropsychological tests for cognitive functions was used. Cognitive flexibility was measured by the probabilistic Object Reversal Task (23) and Card Sorting Test (24). Furthermore, we explored processing speed using the Trail Making Test A (25) and the Digit Symbol Test of the Wechsler Intelligence Scales [participants at the age of 14-16 years: (26); participants at the age of 17-18 years: (27)].

Child Depression Inventory

The Child Depression Inventory is a self-report questionnaire for assessing depressive symptoms according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (28) in children and adolescents. It consists of 26 questions with three alternative answers, each representing different symptom severity. The internal consistency is given with $\alpha = .82 - .91$, and it is therefore considered as a reliable measure. Several studies have shown a good convergent and discriminant validity of the Child Depression Inventory (21).

Culture Fair Intelligence Test

The Culture Fair Intelligence Test measures the fluid component of intelligence according to Cattell. It demands the identification and mental processing of figural relations and formal logic tasks within a specified period of time. The test consists of two test parts with four subtests each (series, classifications, matrices and conditions). These parts are combined to give one total IQ score.

Supporting evidence for the reliability of the Culture Fair Intelligence Test is given ($\alpha = .80 - .82$). Correlations ($r = .57-.73$) with several intelligence measures support the validity.

Cognitive flexibility

Probabilistic Object Reversal Task

The probabilistic Object Reversal Task explores cognitive flexibility. It is a computer-based task assessing stimulus-reward association learning. Four out of six letters are presented simultaneously on a screen. Each letter is associated with a non-monetary reward (-40, -20, 0, 20 and 40 points). The participants are instructed to collect as many points as possible, thus getting the highest reward as often as possible. Within a probabilistic design, the participants choose one of the presented letters via button press and receive a feedback about the reward on the screen. The task consists of six blocks of 25 learning trials. Each learning block includes a reversal, meaning that the reward contingencies change and a different letter is associated with the highest reward.

The following variables were analysed: total score (sum of collected points for letter choices across all learning trials), mean of trials to criterion (mean of trials required for achieving the learning criterion across the six blocks), letter found but ignored (frequency of finding, choosing and subsequently not learning the target-letters), letter found and learned (frequency of finding, choosing and subsequently learning the target-letters), total errors (sum of all trials not choosing the most rewarded letter), perseverative errors (sum of trials selecting the last most rewarded letter although the reward condition changed), successful blocks (number of blocks with selecting the most rewarded letter 6-8 times in series and thus achieving the learning criterion), mean reaction time (mean time for choosing a letter across all learning trials) and total learning criteria (number of achieved learning criteria across the six blocks).

Unfortunately, information about psychometric properties of the probabilistic Object Reversal Task is not available.

Subsequently, all participants completed a self-report questionnaire. It evaluates the probabilistic Object Reversal Task and assesses criteria potentially influencing the probabilistic Object Reversal Task outcome. The questionnaire includes the following questions: How difficult was the task for you? Did you enjoy getting 40 points? Have you been disappointed when losing points? How motivated have you been during the task? Did you choose letters in-differently during the task? Did you get tired during the task?

Card Sorting Test

The Card Sorting Test is a computer-based German version (Computergestütztes Kartensortierverfahren) of the Wisconsin Card Sorting Test, which assesses cognitive flexibility. Participants are asked to sort several stimulus and response cards illustrated on a screen according to colour, form, or number. The computer returns whether a particular match is right or wrong. During the course of the test, reversals occur in terms of shifts in the sorting principle. The overall classifications as well as the correct number of classifications are used for statistical analyses. The original Wisconsin Card Sorting Test shows good reliability ($\alpha = 0.77$; 29). Supporting evidence for the validity of the Card Sorting Test is described in a study by Drühe-Wienholt and Wienholt (24).

Processing speed

Trail Making Test

A version of the Trail Making Test A was used, which assesses visual processing speed. The Trail Making Test requires the graphical connection, by pencil lines, between 90 encircled numbers randomly arranged on a page in proper order. In sum, the participants have to complete four pages. The total score, which is the number of seconds that the subject takes to complete the tasks, was translated into a T-score and used for statistical analyses. The Trail Making Test shows good reliability ($\alpha = .84 - .97$). Furthermore, correlations with several intelligence measures ($r = .40 - .83$) support the validity of the Trail Making Test.

Digit Symbol Test

The Digit Symbol Test is a subtest of the Wechsler Intelligence Scales (26-27) and explores psychomotor processing speed. It consists of six or four rows containing, in all, 126 or 100 small blank squares, each paired with a randomly assigned number from one to nine. Above these rows a key is printed that pairs each number with a different nonsense symbol. Following a practice trial, the task is to fill in the blank spaces with the symbol that is paired to the number above the blank space as quickly as possible for 120 or 90 seconds. The total score, which is the number of squares filled in correctly, is used for statistical analyses. The Digit Symbol Test can be considered as a reliable ($\alpha = .85 - .85$) measure. Supporting evidence for the validity of the test exists. A detailed description is given in Tewes et al. (26) and von Aster et al. (27).

Statistical Analyses

All analyses were conducted using IBM SPSS 19.0. Group differences of patient characteristics were tested by univariate analysis of variance, except BMI-percentile (Kruskal-Wallis test, due to non-normal distribution) and inpatient status (Chi-square test; Fisher's exact test). Post hoc testing was done using Tukey-B test and Mann-Whitney test, where appropriate. Group differences of variables related to cognitive performance were tested by univariate analysis of variance for Digit Symbol Test and Trail Making Test, but nonparametric Kruskal-Wallis tests were conducted for probabilistic Object Reversal Task and Card Sorting Test due to mostly non-normal distribution of variables within the groups. Post hoc testing (Tukey-B test, Mann-Whitney test) was done where the overall test for group differences was significant. The values of η^2 (η^2) effect size (ES) were calculated for normally distributed variables (0.001: small ES, 0.10: medium ES, 0.25: large ES).

Group differences on the probabilistic Object Reversal Task questionnaire were tested by nonparametric Kruskal-Wallis Tests on all variables except 'indifference during the task' and 'tiredness during the task' (Chi-Square tests). Post hoc testing (Mann-Whitney test, pairwise Chi-Square tests) was done where the overall test for group differences was significant.

Due to the non-representative character of the sample and skewed distributions on most variables, percentiles were determined for all performance-related outcome variables (Digit Symbol Test total score, Trail Making Test score, Card Sorting Test overall classifications, Card Sorting Test correct classifications, probabilistic Object Reversal Task total score, probabilistic Object Reversal Task mean of trials to criterion, probabilistic Object Reversal Task letter found but ignored, probabilistic Object Reversal Task letter found and learned, probabilistic Object Reversal Task total errors, probabilistic Object Reversal Task perseverative errors, probabilistic Object Reversal Task successful blocks, probabilistic Object Reversal Task mean reaction time, probabilistic Object Reversal Task total learning criteria). Those patients with measurements up to the 25th percentile on a specific variable were coded as "poor performers" regarding that variable, while those above the 25th percentile were coded as "average or good performers".

For all relevant outcome variables, binary logistic regression analyses with performance as an outcome ("poor" versus "average or good") were conducted. Predictors in the first model were patient group (CG versus AN and unipolar affective disorder, respectively), IQ (metric), and the patient's reaction to individual test performance ("Did you enjoy getting 40 points?:

yes/no?"). In the second model, Child Depression Inventory T-score was added as a predictor (resulting in a slightly smaller sample size for the second model due to missing values).

Results

Characteristics of the different groups are given in Table 2. There was a non-significant trend regarding overall group difference on age, with younger age for patients having UAD compared to the CG. Furthermore, there was a significant overall group difference on Child Depression Inventory T-score, with significant post hoc differences between patients with AN and the CG and patients with UAD and the CG. In addition, a significant overall group difference was detected for BMI and BMI-percentile, with significantly lower values for patients with AN. There were no significant group differences regarding cognitive performance testing, except for a non-significant trend on the Digit Symbol Test total score; post hoc testing yielded a significantly lower score in patients with AN as compared with the CG. Table 3 summarises the group values regarding cognitive performance testing. As depicted in Table 4, there were significant group differences in the probabilistic Object Reversal Task self-report questionnaire with respect to difficulty; post hoc testing revealed that patients with AN reported more difficulties in completing the task in comparison to the CG. Also, there were significant overall differences in answering 'yes' to the questions related to indifference and tiredness during the task; the CG reported less frequently indifference and tiredness while doing the task.

Within the logistic regression models, only a few variables contributed significantly to outcome predictions ("poor performer" on respective variable). In Model 1, patients with AN had a higher chance of belonging to the lower quartile of performance on the Digit Symbol Test total score than the CG. Also, they had a higher chance of belonging to the lower quartile of performance on Card Sorting Test overall classifications and probabilistic Object Reversal Task perseverative errors. Unipolar affective disorder did not predict poor performance on any of the outcome variables in Model 1. In Model 2, unipolar affective disorder led to a higher chance of poor performance on probabilistic Object Reversal Task total learning criteria; AN did not predict performance. In Model 1, a higher IQ lowered the chances of poor performance on the Trail Making Test T-score and probabilistic Object Reversal Task total score. In Model 2, IQ was significant for Trail Making Test T-score, for probabilistic Object Reversal Task total score, and probabilistic Object Reversal Task letter found and learned. Child Depression Inventory T-score did not have a significant impact on chances for poor

performance in any of the variables in Model 2. Enjoyment about individual test performance did not contribute significantly to the regression Models 1 or 2 on any of the outcomes.

There were, however, some non-significant trends to be observed (all $p < 0.10$): in Model 1, AN elevated the chances of poor performance on probabilistic Object Reversal Task total score and probabilistic Object Reversal Task successful blocks, and unipolar affective disorder increased the chances of poor performance on probabilistic Object Reversal Task total learning criteria. IQ lowered the chance of poor performance on probabilistic Object Reversal Task letter found and learned, probabilistic Object Reversal Task perseverative errors, and probabilistic Object Reversal Task successful blocks. In Model 2, AN elevated the chances of poor performance on Card Sorting Test overall classifications.

Discussion

The present study aimed to examine the association between cognitive impairments, especially cognitive inflexibility, AN and depression, as well as the specificity for these psychiatric diagnoses. Therefore, we conducted a neuropsychological test battery including measures for cognitive flexibility and processing speed in adolescent patients with AN, patients with UAD and a non-psychiatric CG. Furthermore, we examined potential predictors for poor performance on the neuropsychological tasks.

In the first analysis step we found no significant differences between the groups regarding cognitive functions, except for the Digit Symbol Test (non-significant trend), which explores psychomotor processing speed. Furthermore, in the second analysis step we found only a few group-related variables to predict significantly the outcome variable “poor performers” on the different neuropsychological test variables. As expected, higher IQ scores increased significantly or in a trend the possibility of a good performance on Trail Making Test and several variables on the probabilistic Object Reversal Task. For the AN group, a poor performance was predicted by Digit Symbol Test, Card Sorting Test overall classifications, probabilistic Object Reversal Task perseverative errors and in a trend probabilistic Object Reversal Task total score, probabilistic Object Reversal Task successful blocks (model 1) and Card Sorting Test overall classifications (model 2). For the unipolar affective disorder group a poor performance was predicted merely by probabilistic Object Reversal Task total learning criteria, which is the sum of achieving the learning criterion across the six blocks (model 1 and 2). These results support prior findings (8, 15), revealing no broad impairments in cognitive flexibility in adolescent patients with AN and UAD. They are in line with most recent research on

adolescent patients with AN, showing no deficits in cognitive functions at all or only subtle impairments (e.g.5-7). In a previous study we found subtle cognitive impairments in adolescent patients with acute AN in terms of a lower performance regarding the probabilistic Object Reversal Task total score and successful completed blocks on the probabilistic Object Reversal Task compared to a healthy CG. In addition, performance on the probabilistic Object Reversal Task total score did significantly change with weight gain (Sarrar et al., 2011). Accordingly, studies on adolescent patients with UAD report no severe impairments in cognitive functions and especially cognitive flexibility (e.g. 13, 15). However, the present findings are in contrast to other studies highlighting problems in reversal tasks and perseveration among adolescent patients with bipolar AD (10-12). Such controversial findings may be explained by different methodological approaches or possible inhomogeneity among the patient groups in terms of task differences or severity of symptoms. It can be assumed that the type of affective disorder and severity of symptoms play a major role for the development of cognitive dysfunctions. Therefore, adolescent patients with bipolar AD may show broader cognitive impairments. Sweeney, Kmiec & Kupfer (30) explored different cognitive profiles for several types of AD (bipolar versus unipolar) and referred to broader cognitive impairments in patients with bipolar AD compared to patients with UAD. Furthermore, in the present study we included different subtypes of UAD, in which merely half of the patients showed moderate or severe single or recurrent Major Depression (n = 11, 52.4%). Klimkeit et al. (31) highlight more cognitive dysfunctions in adolescent patients with major depression compared to those with minor depression.

Interestingly, we found impairments in patients with AN compared to the CG concerning psychomotor processing speed (non-significant tend), measured by Digit Symbol Test. There were no significant impairments in patients with UAD compared to patients with AN or the CG. Research in both patient groups revealed impairments in this domain (6, 14), whereas other authors postulate no differences compared to healthy control participants (e.g. 7, 13). Likewise, in a prior study on adolescent patients with AN we found no significant impairments concerning psychomotor processing speed compared to a healthy CG. In addition, the performance on the Digit Symbol Test did not significantly change with weight gain (8). However, prior results on adolescent patients with UAD revealed at least in a trend poorer performance in psychomotor processing speed compared to a healthy CG (15). Our results may reflect the current state of research, as there are some studies demonstrating reduced psychomotor processing speed in patients with AN and UAD, but these findings are inconsistent across several studies (30, 32).

In summary, most studies, including these findings, show, if any, merely subtle cognitive impairments in adolescent patients with AN and UAD, whereas research on adult patients with AN and UAD claim consistently broad cognitive impairments (e.g. 2, 4, 9). The differences between adult and adolescent patients may be due to the duration of illness and differences in brain maturation. Adult patients have probably a longer history of disease and therefore more severe deficits in cognitive functions, particular in cognitive flexibility. Furthermore, frontostriatal brain circuits including the dopaminergic system are associated with cognitive flexibility and maturation of this brain area and dopaminergic system is not completed in adolescence (e.g. 33). Therefore, broad cognitive impairments might not manifest before completion of maturation of the relevant brain area and neurotransmitter system (cf. 6). On the whole, our results support the view of Shott et al. (5) suggesting that cognitive inflexibility “might become an important aspect of the disorder at later age, and could point towards developmental neurobiologic brain changes that could affect AN at different ages” (p. 343). We assume the same for patients with UAD with regard to Klimkeit et al. (31) stating that “neuropsychological deficits (...) occur only with more severe depressive symptoms, all of which are more likely to increase with age” (p. 663).

Some limitations of the present study have to be discussed. In order to assess cognitive flexibility we used, among others, the probabilistic Object Reversal Task without information about psychometric properties. Nevertheless, the probabilistic Object Reversal Task was used in another study exploring cognitive impairments in patients with UAD (23). Furthermore, we already applied the probabilistic Object Reversal Task in a former study detecting impairments in cognitive flexibility (8). As we explored only female adolescent patients with AN and UAD, we cannot generalise our data to other forms of eating disorders, other psychiatric disorders or male patients. However, we suppose that cognitive inflexibility is not characteristic for a single type of psychiatric disorder, but rather a phenomenon of different disorders as difficulties with executive functioning were also found in bulimia nervosa, obsessive-compulsive or schizophrenic disorder (4, 32, 34-35).

Furthermore, it should be taken into account that we included patients with AN-BP and AN-R as well as different subtypes of UAD. Due to the small sample size we did not analyse cognitive functions between the subtypes of AN or UAD, but Roberts et al. (3) demonstrated the poorest cognitive flexibility among patients with AN-BP. Besides, patients with severe UAD revealed broader cognitive impairments compared to patients with minor depressive symptoms (31). Due to the voluntary participation by patients and healthy control participants, we cannot exclude a positive selection in the samples. Participants with broad cognitive impair-

ments may have intentionally not participated in our study. Additionally, we used a self-report questionnaire to assess depressive symptoms. Thus, intended or unintended adulteration due to the participants' memory, self-awareness and attention cannot be excluded (cf. 36, p190). However, the Child Depression Inventory is an established measure and widely applied in several studies (e.g. 37). In addition, in our study clinical experts ascertained the AN or UAD diagnosis assured by semi-structured interviews (18-19).

Furthermore, the present study is, to our knowledge, the first study to compare both adolescent patients with AN and UAD. To conclude, our findings reveal no significant group differences regarding cognitive functions except for reduced psychomotor processing speed in patients with AN. With regard to inconsistent empirical findings concerning the specificity of cognitive dysfunctions and especially cognitive inflexibility for different psychiatric disorders, we suggest no specificity for AN or UAD. However, our further analysis shows that particularly the AN group predicted significantly the outcome variable "poor performers" in several of the neuropsychological tasks, whereas other group-related variables did not. Therefore, we conclude that the risk of showing cognitive impairments is slightly higher for adolescent patients with AN. Nevertheless, cognitive impairments seem to develop over time and become apparent in both disorders in adulthood (cf. 5, 31). These impairments seem to contribute to a poorer treatment prognosis as indicated by results from Roberts et al. (3). Thus, it is absolutely necessary to detect and treat younger patients with AN and UAD before cognitive impairments develop. Adolescent patients with AN and UAD may benefit from specific therapy programs for improving or preventing cognitive inflexibility (e.g. 38). These programs already have been successfully implemented in adult and adolescent patients with AN (e.g. 39-40). Further studies should clarify these effects for adolescent patients with UAD. In addition, it is of particular interest to discover to what extent cognitive impairments will be prevented by an early implementation of specific treatments. In general, longitudinal studies are needed regarding long-term influences of specific treatments on cognitive functioning among the different patient groups.

References

1. Seiferth, NY, Thienel, R. Exekutive Funktionen. In: Schneider, F, Fink, GR, editors. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. 2nd ed. Berlin: Springer, 2013, p. 359-374.
2. Fagundo, AB, de la Torre, R, Jiménez-Murcia, S, Agüera, Z, Granero, R, Tárrega, S, et al. Executive functions profile in extreme eating/weight conditions: from anorexia nervosa to Obesity. *PloS One* 2012;7:e43382. doi: 10.1371/journal.pone.0043382
3. Roberts, ME, Tchanturia, K, Treasure, JL. Exploring the neurocognitive signature of poor set-shifting in anorexia and bulimia nervosa. *J Psychiatr Res* 2010;44:964-70. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.03.001
4. Tchanturia, K, Davies, H, Roberts, M, Harrison, A, Nakazato, M, Schmidt, U, et al. Poor cognitive flexibility in eating disorders: examining the evidence using the Wisconsin Card Sorting Task. *PloS One* 2012;7:e28331. doi: 10.1371/journal.pone.0028331
5. Shott, ME, Filoteo, JV, Bhatnagar, KAC, Peak, NJ, Hagman, JO, Rockwell, R, et al. Cognitive set-shifting in anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev* 2012;20:343-9. doi: 10.1002/erv.2172
6. Bühren, K, Mainz, V, Herpertz-Dahlmann, B, Schäfer, K, Kahraman-Lanzerath, B, Lente, C, Konrad, K. Cognitive flexibility in juvenile anorexia nervosa patients before and after weight recovery. *J Neural Transm* 2012;119:1047-57. doi: 10.1007/s00702-012-0821-z
7. Calderoni, S, Muratori, F, Leggero, C, Narzisi, A, Apicella, F, Balottin, U, et al. Neuropsychological functioning in children and adolescents with restrictive-type anorexia nervosa: an in-depth investigation with NEPSY-II. *J Clin Exp Neuropsychol* 2013;35:167-79. doi: 10.1080/13803395.2012.760536
8. Sarrar, L, Ehrlich, S, Merle, JV, Pfeiffer, E, Lehmkuhl, U, Schneider, N. Cognitive flexibility and Agouti-related protein in adolescent patients with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36:1396-406. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.03.014
9. Fossati, P, Ergis, AM, Allilaire, JF. Executive functioning in unipolar depression: a review. *Encephale* 2002;28:97-107.

10. Gorrindo, T, Blair, RJ, Budhani, S, Dickstein, DP, Pine, DS, Leibenluft, E. Deficits on a probabilistic response-reversal task in patients with pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:1975-7. doi: 10.1176/appi.ajp.162.10.1975
11. Dickstein, DP, Finger, EC, Skup, M, Pine, DS, Blair, JR, Leibenluft, E. Altered neural function in pediatric bipolar disorder during reversal learning. *Bipolar Disord* 2010;12:707-19. doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00863.x
12. Dickstein, DP, Nelson, EE, McClure, EB, Grimley, ME, Knopf, L, Brotman, MA, et al. Cognitive flexibility in phenotypes of pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:341-55. doi: 10.1097/chi.0b013e31802d0b3d
13. Favre, T, Hughes, C, Emslie, G, Stavinoha, P, Kennard, B, Carmody, T. Executive functioning in children and adolescents with major depressive disorder. *Child Neuropsychol* 2009;15:85-98. doi: 10.1080/09297040802577311
14. Cataldo, MG, Nobile, M, Lorusso, ML, Battaglia, M, Molteni, M. Impulsivity in depressed children and adolescents: a comparison between behavioral and neuropsychological data. *Psychiatry Res* 2005;136:123-33. doi: 10.1016/j.psychres.2004.12.012
15. Sarrar, L, Warschburger, P, Pfeiffer, E, Lehmkuhl, U, Schneider, N. Cognitive flexibility in adolescent patients with unipolar affective disorders - gender differences. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2013;41:261-70. doi: 10.1024/1422-4917//a000240
16. Giel, KE, Wittorf, A, Wolkenstein, L, Klingberg, S, Drimmer, E, Schönenberg, M, et al. Is impaired set-shifting a feature of “pure” anorexia nervosa? Investigating the role of depression in set-shifting ability in anorexia nervosa and unipolar depression. *Psychiatry Res* 2012;200:538-43. doi: 10.1016/j.psychres.2012.06.004
17. Wilsdon, A, Wade, TD. Executive functioning in anorexia nervosa: exploration of the role of obsessiveness, depression and starvation. *J Psychiatr Res* 2006;40:746-54. doi: 10.1016/j.jpsychires.2005.10.006
18. Wittchen, H-U, Pfister, H. DIA-X-Interview. Instruktionsmaterial zur Durchführung von DIA-X-Interviews. Frankfurt: Swets & Zeitlinger; 1997.
19. Fichter, MM, Quadflieg, N. Strukturiertes Inventar für Anorektische und Bulimische Eßstörungen (SIAB). Handanweisung. Göttingen: Hogrefe; 1999.

20. Kromeyer-Hauschild, K, Wabitsch, M, Kunze, D, Geller, F, Geiss, HC, Hesse, et al. Percentiles of body mass index in children and adolescents evaluated from different regional German studies. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001;149:807-18.
doi: 10.1007/s001120170107
21. Stiensmeier-Pelster, J, Schürmann, M, Duda, K. *Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche*, 2nd ed. Göttingen: Hogrefe; 2000.
22. Weiß, RH. *Grundintelligenztest Skala 2 - Revision*. Göttingen: Hogrefe; 2008.
23. Reischies, FM. Pattern of disturbance of different ventral frontal functions in organic depression. *Ann N Y Acad Sci* 1999;877:775-80. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb09321.x
24. Drühe-Wienholt, CM, Wienholt, W. *Computergestütztes Kartensortierverfahren*. Frankfurt am Main: Harcourt Test Services; 2004.
25. Oswald, WD, Roth, E. *Zahlenverbindungstest*, 2nd ed. Göttingen: Hogrefe; 1982.
26. Tewes, U, Schallberger, P, Rossmann, U. *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder III*. Bern: Huber; 1999.
27. von Aster, MG, Neubauer, A, Horn, R. *Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (WIE-III)*. Frankfurt: Harcourt Test Services; 2006.
28. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
29. Wiedl, KH. Rehab Rounds: Cognitive modifiability as a measure of readiness for rehabilitation. *Psychiatr Serv* 1999;50:1411-3, 1419.
30. Sweeney, JA, Kmiec, JA, Kupfer, DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry* 2000;48:674-84. doi: 10.1016/S0006-3223(00)00910-0
31. Klimkeit, EI, Tonge, B, Bradshaw, JL, Melvin, GA, Gould, K. Neuropsychological deficits in adolescent unipolar depression. *Arch Clin Neuropsychol* 2011;26:662-76. doi: 10.1093/arclin/acr051
32. Bühren, K, Holtkamp, K, Herpertz-Dahlmann, B, Konrad, K. Neuropsychological performance in anorexia and bulimia nervosa. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2008;36:377-86. doi: 10.1024/1422-4917.36.6.377

33. Perrin, JS, Leonard, G, Perron, M, Pike, GB, Pitiot, A, Richer, L et al. Sex differences in the growth of white matter during adolescence. *Neuroimage* 2009;45:1055-66. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009
34. Rao, NP, Reddy, YC, Kumar, KJ, Kandavel, T, Chandrashekar, CR. Are neuropsychological deficits trait markers in OCD? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1574-9. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.05.026
35. Wobrock, T, Ecker, UK, Scherk, H, Schneider-Axmann, T, Falkai, P, Gruber, O. Cognitive impairment of executive function as a core symptom of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:442-51. doi: 10.1080/15622970701849986
36. Bortz, J, Döring, N. *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler*. 3rd ed. Berlin: Springer; 2002.
37. Holtkamp, K, Konrad, K, Kaiser, N, Ploenes, Y, Heussen, N, Grzella, I, et al. A retrospective study of SSRI treatment in adolescent anorexia nervosa: insufficient evidence for efficacy. *J Psychiatr Res* 2005;39:303-10. doi: 10.1016/j.jpsychires.2004.08.001
38. Davies, H, Fox, J, Naumann, U, Treasure, J, Schmidt, U, Tchanturia, K. Cognitive remediation and emotion skills training for anorexia nervosa: an observational study using neuropsychological outcomes. *Eur Eat Disord Rev* 2012;20:211-7. doi: 10.1002/erv.2170
39. Danner, UN, Dingemans, AE, van der Kruijk, C, Donker, J, van Furth, EF, van Elburg, AA. The influence of cognitive remediation therapy on neuropsychological functioning in eating disorders. In: *Eating disorders research society 17th annual meeting*, September 22-24 2011, Edinburgh, Scotland.
40. Tchanturia, K, Davies, H, Lopez, C, Schmidt, U, Treasure, J, Wykes, T. Neuropsychological task performance before and after cognitive remediation in anorexia nervosa: a pilot case-series. *Psychol Med* 2008;38:1371-3. doi: 10.1017/S0033291708003796

Table 1

Subtypes of unipolar affective disorders

296.21	296.22	296.23	296.32	296.33	300.4	311
4.8%	9.5%	33.3%	4.8%	4.8%	38.1%	4.8%
(n = 1)	(n = 2)	(n = 7)	(n = 1)	(n = 1)	(n = 8)	(n = 1)

Notes: Diagnosis according to DMD-IV: 296.21 = Major Depressive Disorder, single episode, mild; 295.22 = Major Depressive Disorder, single episode, moderate; 296.23 = Major Depressive Disorder, single episode, severe without psychotic features; 296.32 = Major Depressive Disorder, recurrent, moderate; 296.33 = Major Depressive Disorder, recurrent, severe without psychotic features; 300.4 = Dysthymic Disorder; 311 = Depressive Disorder not otherwise specified.

Table 2

Sample characteristics

		AN (n = 47)	UAD (n = 21)	CG (n = 48)	statistical tests
Age	M	16.28	15.59	16.44	F = 2.50, df = 2, p = 0.09 [†] , η ² = 0.042 (post hoc: UAD < CG, AN = UAD, AN = CG)
	SD	1.60	1.41	1.36	
	CI	15.85 - 16.07	14.96 - 16.22	16.02 - 16.86	
IQ	M	100.80	104.43	102.46	F = 0.85, df = 2, p = 0.43, η ² = 0.015
	SD	8.75	14.79	10.47	
	CI	97.66 - 103.95	99.78 - 109.08	99.38 - 105.53	
De- pression (DIKJ)		n = 41	n = 21	n = 31	F = 25.29, df = 2, p < 0.001 ^{***} , η ² = 0.360 (post hoc: AN = UAD > CG)
	M	62.68	64.10	47.39	
	SD	10.35	11.17	8.98	
BMI	CI	59.55 - 65.82	59.71 - 68.48	43.78 - 50.99	F = 74.16, df = 2, p < 0.001 ^{***} , η ² = 0.568 (post hoc: AN < UAD = CG)
	M	14.90	22.52	20.93	
	SD	1.30	5.32	2.47	
BMI- per- centile	CI	14.07 - 15.72	21.28 - 23.77	20.10 - 21.74	χ ² = 85.25, df = 2, p < 0.001 ^{***} (post hoc: AN < UAD = CG)
	Md	0.0	53.0	44.0	
	SE	0.04	16.85	5.47	
Inpatient	CI	0.0 - 0.0	33.0 - 91.0	39.0 - 62.0	Fisher's exact test; p = 0.17
		72.3%	57.1%	n.a.	

Notes: AN = anorexia nervosa, UAD = unipolar affective disorder, CG = control group, M = means, CI = confidence intervals, SD = standard deviations, MD = median, SE = standard error, F/χ² = test values, df = degrees of freedom, p = p-values, η² = effect sizes, [†]p ≤ 0.10, ^{***}p ≤ 0.001.

Table 3

Group differences on cognitive performance tests

Cognitive performance tests		AN (n = 47)	UAD (n = 21)	CG (n = 48)	statistical tests
Processing speed					
DST total score	M	68.59	69.38	74.29	F = 2.88; df = 2, p = 0.06 [†] , η ² = 0.049 (post hoc: AN < CG; AN = UAD; UAD = CG)
	SD	12.98	12.01	11.18	
	CI	65.06 - 72.12	64.16 - 74.60	70.84 - 77.75	
TMT T-score	M	55.21	54.14	56.71	F = 0.43, df = 2, p = 0.65, η ² = 0.008
	SD	13.05	9.87	9.96	
	CI	51.95 - 58.48	49.26 - 59.03	53.48 - 59.03	
Cognitive flexibility					
CKV overall classifications	Md	77.00	80.00	81.00	χ ² = 3.84, df = 2, p = 0.15
	SE	2.22	6.11	3.00	
	CI	72.00 - 79.98	75.00 - 96.00	77.00 - 89.00	
CKV correct classifications	Md	62.00	63.00	62.00	χ ² = 0.31, df = 2, p = 0.86
	SE	1.10	2.25	1.24	
	CI	60.00 - 64.00	60.00 - 67.00	60.00 - 64.00	
pORT total score	Md	980.00	960.00	1100.00	χ ² = 1.84, df = 2, p = 0.40
	SE	128.66	2.08	114.76	
	CI	760.00 - 1300.00	460.00 - 1280.00	720.00 - 1220.00	
pORT mean of trials to criterion	Md	5.83	6.16	6.62	χ ² = 1.43, df = 2, p = 0.49
	SE	0.54	0.73	0.36	
	CI	5.00 - 6.83	3.86 - 7.20	5.50 - 6.83	
pORT letter found but ignored	Md	1.00	1.00	1.00	χ ² = 3.06, df = 2, p = 0.22
	SE	0.43	0.93	0.27	
	CI	0.00 - 2.00	0.00 - 3.00	0.00 - 1.00	
pORT letter found and learned	Md	6.00	6.00	5.00	χ ² = 1.86, df = 2, p = 0.40
	SE	0.47	0.67	0.50	
	CI	5.00 - 6.00	4.00 - 6.00	5.00 - 6.00	
pORT total errors	Md	27.00	30.00	28.00	χ ² = 1.39, df = 2, p = 0.50
	SE	1.93	4.36	2.21	
	CI	23.00 - 31.00	20.03 - 38.00	25.00 - 33.00	
pORT persever. errors	Md	1.00	1.00	1.00	χ ² = 1.15, df = 2, p = 0.56
	SE	0.28	0.37	0.53	
	CI	1.00 - 2.00	1.00 - 2.00	1.00 - 2.00	

Table 3 continued

Group differences on cognitive performance tests

Cognitive performance tests		AN (n = 47)	UAD (n = 21)	CG (n = 48)	statistical tests
Cognitive flexibility					
pORT successful blocks	Md	2.00	2.00	3.00	
	SE	0.71	0.56	0.46	$\chi^2 = 3.78, df = 2, p = 0.51$
	CI	2.00 - 4.00	1.00 - 3.00	2.00 - 4.00	
pORT mean reaction time	Md	1.49	1.40	1.46	
	SE	0.07	0.08	0.71	$\chi^2 = 1.31, df = 2, p = 0.52$
	CI	1.29 - 1.57	1.30 - 1.60	1.40 - 1.63	
pORT total learning criteria	Md	39.00	36.50	37.00	
	SE	3.66	2.13	4.39	$\chi^2 = 1.76, df = 2, p = 0.41$
	CI	35.00 - 49.00	33.00 - 41.00	31.00 - 45.00	

Notes: AN = anorexia nervosa, UAD = unipolar affective disorder, CG = control group, DST = Digit Symbol Test, TMT = Trail Making Test, CKV = Card Sorting Test, pORT = probabilistic Object Reversal Task, M = means, CI = confidence intervals, SD = standard deviations, MD = medians, SE = standard errors, F/χ^2 = test values, df = degrees of freedom, p = p-values, η^2 = effect sizes, $^\dagger p \leq 0.10$.

Table 4

Group differences on pORT self-report questionnaire

pORT self-report questionnaire	AN (n = 47)	UAD (n = 21)	CG (n = 48)	statistical tests
How difficult was the task for you? ,easy'	21.3 %	28.6 %	45.8 %	$\chi^2 = 8.62, df = 2, p = 0.013^*$ (post hoc: AN < CG; AN = UAD; UAD = CG)
Did you enjoy getting 40 points? ,yes'	70.2 %	66.7 %	70.8 %	$\chi^2 = 0.17, df = 2, p = 0.92$
Were you disappointed when losing points? ,yes'	31.9 %	38.1 %	25.0 %	$\chi^2 = 1.62, df = 2, p = 0.44$
How motivated have you been during the task? ,very good' or ,good'	44.7 %	42.8 %	62.5 %	$\chi^2 = 3.44, df = 2, p = 0.18$
Did you choose letters indifferently during the task? ,yes'	57.4 %	61.9 %	31.3 %	$\chi^2 = 8.70, df = 2, p = 0.013^*$ (post hoc: AN = UAD > CG)
Did you get tired during the task? ,yes'	44.7 %	52.4 %	25.0 %	$\chi^2 = 6.18, df = 2, p = 0.05^*$ (post hoc: AN = UAD > CG)

Notes: AN = anorexia nervosa, UAD = unipolar affective disorder, CG = control group, pORT = probabilistic Object Reversal Task, χ^2 = test values, df = degrees of freedom, p = p-values, * $p \leq 0.05$.

Table 5

Binary logistic regression models predicting „poor performance“ on cognitive performance tests

	Processing speed			Cognitive flexibility			pORT mean of trials to criterion
	DST total score	TMT T-score	CKV overall classifications	CKV correct classifications	pORT total score		
Model 1 (n = 116)							
AN	3.08 [1.12, 8.45]*	0.99 [0.37, 2.64]	3.58 [1.23, 10.41]*	1.46 [0.60, 3.53]	2.34 [0.86, 6.38]†	0.88 [0.34, 2.24]	
UAD	3.06 [0.90, 10.39]	1.83 [0.50, 6.07]	1.68 [0.42, 6.73]	1.98 [0.67, 5.82]	2.80 [0.82, 9.60]	1.05 [0.33, 3.32]	
IQ	0.98 [0.94, 1.02]	0.93 [0.89, 0.98]**	1.01 [0.97, 1.06]	1.01 [0.97, 1.05]	0.95 [0.90, 0.99]*	1.02 [0.98, 1.06]	
enjoyment	0.88 [0.42, 1.85]	0.94 [0.43, 2.04]	0.68 [0.30, 1.57]	1.02 [0.52, 2.01]	1.35 [0.66, 2.78]	0.90 [0.43, 1.90]	
Model 2 (n = 93)							
AN	2.46 [0.58, 10.35]	0.55 [0.15, 2.11]	3.21 [0.28, 10.47]†	0.99 [0.31, 3.12]	1.95 [0.47, 8.15]	1.88 [0.52, 6.89]	
UAD	2.36 [0.47, 11.96]	0.93 [0.20, 4.26]	1.23 [0.24, 6.22]	1.07 [0.28, 4.04]	2.57 [0.51, 12.85]	2.06 [0.47, 9.14]	
IQ	0.97 [0.93, 1.02]	0.94 [0.89, 0.99]**	1.01 [0.97, 1.06]	1.01 [0.98, 1.05]	0.95 [0.90, 0.99]*	1.00 [0.96, 1.04]	
enjoyment	0.76 [0.32, 1.79]	0.53 [0.21, 1.35]	0.67 [0.28, 1.61]	0.94 [0.45, 1.93]	1.21 [0.54, 2.75]	1.19 [0.54, 2.63]	
DIKJ T-score	1.03 [0.98, 1.08]	1.01 [0.96, 1.06]	0.99 [0.94, 1.03]	1.00 [0.96, 1.04]	1.01 [0.96, 1.06]	0.97 [0.92, 1.01]	

Table 5 continued

Binary logistic regression models predicting „poor performance“ on cognitive performance tests

Cognitive flexibility										
	pORT letter found but ignored	pORT letter found and learned	pORT total errors	pORT perseverative errors	pORT successful blocks	pORT mean reaction time	pORT total learning criteria			
Model 1 (n = 116)										
AN	0.61 [0.25, 1.49]	2.09 [0.84, 5.18]	0.98 [0.38, 2.54]	2.37 [1.00, 5.59]*	2.34 [0.93, 5.94] [†]	0.85 [0.32, 2.21]	0.98 [0.42, 2.30]			
UAD	0.82 [0.28, 2.45]	1.79 [0.56, 5.71]	1.43 [0.46, 4.44]	1.92 [0.65, 5.65]	2.04 [0.63, 6.57]	0.94 [0.28, 3.11]	2.89 [0.99, 8.39] [†]			
IQ	1.02 [0.98, 1.05]	0.96 [0.92, 1.00] [†]	1.02 [0.99, 1.06]	0.97 [0.93, 1.00] [†]	0.96 [0.92, 1.00] [†]	1.00 [0.96, 1.05]	1.01 [0.98, 1.05]			
enjoy-ment	0.77 [0.37, 1.58]	1.00 [0.50, 2.01]	1.02 [0.49, 2.10]	1.19 [0.60, 2.36]	1.34 [0.68, 2.65]	0.92 [0.43, 1.97]	1.18 [0.61, 2.27]			
Model 2 (n = 93)										
AN	1.12 [0.33, 3.73]	2.10 [0.52, 8.47]	2.22 [0.59, 8.35]	1.62 [0.50, 5.22]	2.02 [0.56, 7.27]	1.48 [0.40, 5.49]	1.29 [0.40, 4.17]			
UAD	1.32 [0.33, 5.30]	2.11 [0.43, 10.35]	2.95 [0.66, 13.24]	1.58 [0.40, 6.24]	1.83 [0.42, 8.01]	1.46 [0.32, 6.70]	4.04 [0.99, 16.57]*			
IQ	1.01 [0.97, 1.05]	0.95 [0.91, 1.00]*	1.01 [0.97, 1.05]	0.97 [0.93, 1.01]	0.97 [0.93, 1.01]	1.00 [0.96, 1.04]	1.02 [0.98, 1.06]			
enjoy-ment	1.00 [0.46, 2.14]	0.87 [0.38, 2.02]	1.37 [0.63, 3.00]	0.91 [0.44, 1.90]	1.20 [0.56, 2.56]	0.95 [0.41, 2.21]	1.21 [0.58, 2.52]			
DIKJ T-score	0.98 [0.93, 1.02]	1.02 [0.97, 1.07]	0.97 [0.92, 1.01]	1.00 [0.96, 1.05]	1.00 [0.96, 1.05]	0.97 [0.92, 1.02]	0.97 [0.92, 1.01]			

Note: AN = anorexia nervosa, UAD = unipolar affective disorder, CG = control group, DST = Digit Symbol Test, TMT = Trail Making Test, CKV = Card Sorting Test, pORT = probabilistic Object Reversal Task, all values are OR [95% CI]; [†] p ≤ 0.10, *p ≤ 0.05, **p ≤ 0.01.

Originalarbeit

Kognitive Flexibilität bei jugendlichen Patienten mit unipolaren Affektiven Störungen unter Berücksichtigung geschlechtsbezogener Unterschiede

L. Sarrar¹, P. Warschburger², E. Pfeiffer¹, U. Lehmkuhl¹ und N. Schneider¹¹Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Charité – Universitätsmedizin Berlin, ²Exzellenzbereich Kognitionswissenschaften, Department Psychologie, Beratungspsychologie, Universität Potsdam

Zusammenfassung. *Fragestellung:* Verschiedene Studien verweisen auf Einschränkungen in der kognitiven Flexibilität bei Patienten mit Affektiven Störungen (AS). Derzeit herrscht jedoch ein Forschungsmangel hinsichtlich neuropsychologischer Untersuchungen bei jugendlichen Patienten mit AS sowie der Erforschung geschlechtsbezogener Unterschiede. Ziel der vorliegenden Studie ist daher die Erfassung kognitiver Funktionen, insbesondere kognitiver Flexibilität, bei jugendlichen Patienten mit unipolaren Affektiven Störungen (UAS) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (KG). *Methodik:* In die Stichprobe wurden 17 männliche ($M_{\text{Alter}} = 15.4 \pm 1.3$) und 22 weibliche ($M_{\text{Alter}} = 15.6 \pm 1.4$) Patienten mit UAS sowie 20 männliche ($M_{\text{Alter}} = 16.0 \pm 1.0$) und 30 weibliche ($M_{\text{Alter}} = 15.7 \pm 0.9$) gesunde Kontrollprobanden einbezogen. Neben dem Einsatz einer neuropsychologischen Testbatterie erfolgte die Erfassung depressiver Symptome, psychischer Belastung sowie Intelligenz. *Ergebnisse:* Die Ergebnisse zeigen keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich kognitiver Flexibilität oder visueller Verarbeitungsgeschwindigkeit und lediglich tendenzielle Unterschiede hinsichtlich der motorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit mit einer besseren Leistung bei der KG. Zudem ergeben sich keine geschlechtsbezogenen Unterschiede in der kognitiven Flexibilität, jedoch bessere Leistungen in der Verarbeitungsgeschwindigkeit bei weiblichen Probanden. *Schlussfolgerung:* Insgesamt betrachtet offenbaren sich keine Hinweise für gravierende Einschränkungen in der kognitiven Flexibilität und Verarbeitungsgeschwindigkeit und diesbezügliche spezifische geschlechtsbezogene Unterschiede bei jugendlichen Patienten mit UAS. Mädchen scheinen, unabhängig von einer psychischen Beeinträchtigung, Vorteile in Bezug auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit aufzuweisen.

Schlüsselwörter: Kognitive Flexibilität, unipolare Affektive Störungen, Geschlechtsunterschiede, Jugendliche

Abstract. *Cognitive flexibility in adolescent patients with unipolar affective disorders – gender differences*

Objective: Several studies have revealed impairments in cognitive functions among patients with affective disorders (AD). However, to date there are few neuropsychological studies on cognitive flexibility among adolescent patients with AD, especially on gender differences in AD. Here, we investigate cognitive functions, especially cognitive flexibility, in adolescent patients with unipolar AD (UAD) compared to a healthy control group (CG). *Method:* The study population consists of 17 male patients ($M_{\text{age}} = 15.4 \pm 1.3$) and 22 female patients with UAD ($M_{\text{age}} = 15.6 \pm 1.4$) as well as 20 male ($M_{\text{age}} = 16.0 \pm 1.0$) and 30 female ($M_{\text{age}} = 15.7 \pm 0.9$) healthy adolescents. A neuropsychological test battery was conducted, and depressive symptoms, psychological stress, and intelligence were also assessed. *Results:* The analyses revealed no significant group differences regarding cognitive flexibility or visual processing speed, albeit slight better performance in motor processing speed for the CG. Furthermore, no gender differences were observed regarding cognitive flexibility, though female subjects general displayed better performance in processing speed. *Conclusions:* Overall, there are no indications for serious deficits and specific gender differences in cognitive flexibility or processing speed in adolescent patients with UAD. Independent of psychological distress, female subjects seem to have some advantages in processing speed.

Keywords: cognitive flexibility, unipolar affective disorders, sex differences, adolescents

Einleitung

Affektive Störungen (AS) gehen mit hohen Rezidivraten sowie starken Beeinträchtigungen in der Lebensqualität einher und treten häufig bereits im Kindes- und Jugendalter auf (Preiß & Remschmidt, 2007; Rathgeber & Gauggel, 2006). In Längsschnittstudien konnte eine Persistenz der AS bis in das Erwachsenenalter beobachtet werden (Preiß & Remschmidt, 2007). Die Prävalenz bei Kindern wird mit 1 % bis 2 % angegeben, wohingegen bei Jugendlichen mit einer Punktprävalenz zwischen 2 % und 4 % ein deutlicher Erkrankungsanstieg zu beobachten ist (Groen & Petermann, 2008). Das Geschlechterverhältnis wird mit 1.5 bis 2.5:1 angegeben (Marneros, 2006). Auch im Jugendalter lässt sich beobachten, dass AS bei Mädchen weitaus häufiger auftreten (Essau, 2002). In einer schweizerischen Gesundheitsbefragung wurden 10 % der Mädchen, aber nur 5.6 % der Jungen als depressiv eingestuft (Narring et al., 2004). Aktuelle Daten aus dem deutschsprachigen Raum sprechen ebenfalls für eine stärkere Betroffenheit des weiblichen Geschlechts. So ergab eine Auswertung der Versichertendaten einer gesetzlichen Krankenversicherung eine Prävalenz der AS bei 3.7 % der weiblichen und 2.5 % der männlichen Jugendlichen (Hoffmann, Petermann, Glaeske & Bachmann, 2012). Als Ursachen für diesen Geschlechtsunterschied werden neben dem früheren Einsetzen der Pubertät und damit einhergehender vorzeitiger Auseinandersetzung mit der Geschlechtsrolle, Erwartung der Umwelt, dem eigenen Körper und dem Selbstkonzept, unterschiedliche Bewältigungsstile sowie hormonelle Einflüsse diskutiert (Alasker & Bütikofer, 2005; Preiß & Remschmidt, 2007). Die klinische Symptomatik der AS äußert sich häufig in Antriebslosigkeit, Verlangsamung und Ruminieren, d. h. wiederkehrenden Gedanken über eigene Gefühle und Probleme (Preiß & Remschmidt, 2007). Weiterhin offenbaren sich Einschränkungen in der Bewältigung von Alltagsanforderungen, wie der Zielsetzung, Planung und Entscheidungsfindung. Grundlage für die beobachtbaren Symptome können neuropsychologische Einschränkungen sein. Derartige Störungen der kognitiven Funktionen wurden in einer Vielzahl von Studien aufgezeigt, die auch nach Remission der affektiven Symptomatik persistieren (u. a. Bhalla et al., 2006). Betroffen ist neben der Gedächtnisfunktion, Aufmerksamkeit, Wortflüssigkeit, Handlungskontrolle und -planung, psychomotorischen Geschwindigkeit, insbesondere die kognitive Flexibilität (Beblo & Lautenbacher, 2009; Rathgeber & Gauggel, 2006). Kognitive Flexibilität bezeichnet «die Fähigkeit zur Variation in Denken und Handeln zur Adaptation an veränderte Umweltbedingungen» (Seiferth, Thienel & Kircher, 2007, S. 266). Dies beinhaltet auch das Erkennen und Verarbeiten von Belohnungen sowie ein darauf basierendes flexibles Umlernen. Fossati, Ergis und Allilaire (2002) berichten in ihrer Übersichtsarbeit von einer Vielzahl an Studien, die bei Patienten mit AS Einschränkungen in der Bearbeitung von Kartensortierverfahren gefunden und damit auf Defizite in der kognitiven Flexibilität geschlossen haben. Whitmer und Banich (2007) stützen die Annahme, dass die

klinisch häufig zu beobachtende Ruminieren eine Konsequenz der gestörten kognitiven Flexibilität darstellt und diese Ruminieren durch die kognitive Inflexibilität aufrechterhalten wird. Bereits im Kindes- und Jugendalter werden bei Patienten entsprechende Veränderungen in der Emotionsregulation und den Kognitionen beschrieben (Groen & Petermann, 2012). Diesbezügliche neuropsychologische Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen haben bei Patienten mit bipolaren AS-Einschränkungen bei der Leistung in Reversal Learning Paradigmen gefunden. Kinder mit einer bipolaren Störung begingen im Vergleich zu Kontrollprobanden mehr Fehler, zeigten Schwierigkeiten bei Umkehraufgaben sowie häufigere Perseverationen (Dickstein et al., 2007, 2010; Gorrindo et al., 2005). Diesen kognitiven Einschränkungen zugrundeliegend können Störungen im Bereich des limbischen Systems und des Präfrontalen Cortex sein (Rathgeber & Gauggel, 2006; Thomas et al., 2009), die sich ebenfalls bei AS im Kindesalter finden lassen. Auch hier scheint insbesondere das frontal-limbische System betroffen zu sein (Frazier et al., 2008). Hendren, de Backer und Pandina (2000) verweisen in ihrer Übersichtsarbeit zu Kindern und Jugendlichen mit AS auf Studien, die Veränderungen im Frontallappen und den lateralen Ventrikeln aufzeigen. Während die Befundlage bei Kindern und Jugendlichen mit bipolaren AS hinsichtlich kognitiver Dysfunktionen recht eindeutig erscheint, ergibt sich bei der Untersuchung von Kindern und Jugendlichen mit unipolaren AS (UAS) ein anderes Bild. Bei dieser Patientengruppe offenbaren sich in Bezug auf die kognitive Flexibilität keine Hinweise auf Defizite (Favre et al., 2009; Korhonen et al., 2002; Kyte, Goodyer & Sahakian, 2005; Matthews, Coghill & Rhodes, 2008). Die Ergebnisse vorheriger Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe zeigen bei jugendlichen Patienten mit UAS im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit Anorexia nervosa ebenfalls kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung kognitiver Dysfunktionen (Sarrar et al., 2013).

Trotz eindeutiger Befunde zur Geschlechterdivergenz bezüglich der Auftrittshäufigkeit AS findet sich allgemein ein Mangel an Untersuchungen zu geschlechtsbezogenen Spezifika (Preiß & Remschmidt, 2007) sowie insbesondere, trotz Hinweisen auf kognitive Dysfunktionen und differenter kognitiver Bewältigungsstilen bei Frauen und Männern mit AS (Nolen-Hoeksema, 1987), zu geschlechtsbezogenen kognitiven Unterschieden. In Bezug auf die Ruminieren, die ihrerseits Ausdruck einer gestörten kognitiven Flexibilität sein könnte, verweisen Studien auf eine stärkere Betroffenheit von Frauen im Vergleich zu Männern (Butler & Nolen-Hoeksema, 1994). Im Jugendalter berichten Jose und Brown (2008) bereits im zwölften Lebensjahr über Geschlechtsunterschiede im Hinblick auf Ruminieren mit einer ebenfalls stärkeren Ausprägung bei Mädchen. Explizite Hinweise auf Geschlechtsunterschiede in den kognitiven Funktionen finden sich bei gesunden Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen. So verweisen Hirnstein und Hausmann (2010) auf relativ robuste Befunde bezüglich geschlechtsbezogener Unterschiede in der räumlichen Wahrnehmung und mentalen Rotation zugunsten von Männern, während Frauen in verbalen Fähigkeiten, insbesondere dem

Tabelle 1
 Stichprobencharakteristika Behandlungssetting, Medikation (Häufigkeiten)

	AS ♂	AS ♀	Chi-Quadrat (df = 1)		AS gesamt		Chi-Quadrat (df = 1)	
			χ^2	p	stationär	ambulant	χ^2	p
Behandlungssetting	stationär 82.4 % (n = 14)	stationär 77.3 % (n = 17)	.2	.508	79.5 % (n = 31)	20.5 % (n = 8)	13.6	.000***
Medikation	47.1 % (n = 8)	22.7 % (n = 5)	2.6	.110	ja 33.3 % (n = 13)	nein 66.7 % (n = 26)	4.3	.037*

Anmerkungen: AS ♂ = männliche Patienten mit Affektiven Störungen, AS ♀ = weibliche Patienten mit Affektiven Störungen, KG ♂ = männliche Kontrollgruppe, KG ♀ = weibliche Kontrollgruppe, df = Freiheitsgrade, χ^2 = Prüfgröße, p = Signifikanz, n = Anzahl, *p ≤ .05; ***p ≤ .001.

Tabelle 2
 Stichprobencharakteristika Subtypen Affektiver Störungen (Häufigkeiten)

	F32.0	F32.1	F32.2	F32.3	F32.8	F33.1	F33.2	F34.1
AS ♂	/	58.8 % (n = 10)	/	/	29.4 % (n = 5)	/	/	11.8 % (n = 2)
AS ♀	4.5 % (n = 1)	13.6 % (n = 3)	18.2 % (n = 4)	13.6 % (n = 3)	4.5 % (n = 1)	4.5 % (n = 1)	4.5 % (n = 1)	36.4 % (n = 8)

Anmerkungen: AS ♂ = männliche Patienten mit Affektiven Störungen; AS ♀ = weibliche Patienten mit Affektiven Störungen.

verbalen Gedächtnis sowie der Wahrnehmungsgeschwindigkeit bessere Leistungen erzielen. Studien zu Geschlechtsunterschieden bei Kindern fallen heterogen aus. Während einige Autoren Vorteile in Exekutivfunktionen bei Mädchen betonen (u. a. Overman, 2004), verweisen andere darauf, dass diese bei Kontrolle der verbalen Fähigkeiten nicht mehr zu finden sind (Carlson, Mandell & Williams, 2004). Röthlisberger, Neuenchwander, Michel und Roebbers (2010) konnten keinen signifikanten Haupteffekt des Geschlechts in Bezug auf Exekutivfunktionsleistungen bei Vorschulkindern finden, jedoch zeigte sich eine tendenziell bessere Leistung der Mädchen bezüglich der kognitiven Flexibilität und Inhibitionsprozessen. Im Jugendalter zeigen sich rapide Verbesserungen der kognitiven Fähigkeiten, die mit einer strukturellen Reorganisation des Gehirns in Verbindung gebracht werden (Silveri, Tzilos & Yurgelun-Todd, 2008).

Aufgrund des Mangels an neuropsychologischen Untersuchungen bei jugendlichen Patienten mit (U)AS einerseits sowie der Erforschung geschlechtsbezogener Unterschiede andererseits besteht das Ziel der vorliegenden Studie in der Generierung von Aussagen über kognitive Funktionen bei dieser Patientengruppe im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (KG) sowie der Erfassung etwaiger geschlechtsbezogener Unterschiede. Im Fokus der Untersuchung soll dabei die kognitive Flexibilität im Sinne belohnungsassozierten (Um-)Lernens liegen, da verschiedene Studien auf eine vorrangige Beeinträchtigung dieser Exekutivdomäne bei Patienten mit AS hinweisen (Beblo & Lautenbacher, 2009). In Anlehnung an Befunde unserer früheren Studie erwarten wir in der vorliegenden Untersuchung keine gravierenden Einschränkungen in der kognitiven Flexibilität und Verarbei-

tungsgeschwindigkeit bei jugendlichen Patienten mit UAS. Bezüglich etwaiger geschlechtsbezogener Unterschiede muss aufgrund des Forschungsdesiderats ein exploratives Vorgehen gewählt werden.

Methodik

Stichprobe

In die Stichprobe wurden 17 ambulant und stationär behandelte männliche sowie 22 weibliche jugendliche Patienten mit UAS einbezogen. Insgesamt nahmen signifikant mehr stationär behandelte (79.5 %) als ambulant behandelte (20.5 %) Patienten an der Studie teil; dabei ergaben sich jedoch zwischen weiblichen und männlichen Patienten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Behandlungssettings. Die Mehrheit der Patienten erhielt keine Medikation (66.7 %). Weitere Angaben zum Behandlungssetting sowie der Medikation finden sich in Tabelle 1. Die klinische Diagnose einer UAS wurde durch den Einsatz des Diagnostischen Expertensystems für psychische Störungen abgesichert (CIDI-DIA-X; Wittchen & Pfister, 1997). Dieses zweistufige Vorgehen entspricht Empfehlungen einer aktuellen Studie und führt zu einer valideren Beurteilung der Diagnose (Dolle, Schulte-Körne, von Hofacker, Izat & Allgaier, 2012). Eine Aufschlüsselung der jeweiligen Diagnosesubtypen UAS für männliche und weibliche Patienten mit UAS findet sich in Tabelle 2. Die Patienten mit UAS wurden in der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Charité-Universitätsmedizin Berlin rekrutiert. Ausschlusskriterien

Tabelle 3

Stichprobencharakteristika Alter, IQ, psychische Belastung (Mittelwerte, Standardabweichungen und Konfidenzintervalle bzw. Mediane)

		AS ♂	AS ♀	KG ♂	KG ♀		ANOVA (<i>df</i> = 1)		
							HE Gruppe	HE Geschlecht	WW Gruppe × Geschlecht
Alter	<i>M</i>	15.4	15.6	16.0	15.7	<i>F</i>	2.4	.1	1.4
	<i>SD</i>	1.3	1.4	1.0	0.9	<i>p</i>	.125	.907	.240
	CI	14.8–15.9	15.1–16.1	15.5–16.5	15.3–16.1	η^2	.027	.000	.016
SCL-90-R	<i>M</i>	53.7	57.6	48.3	46.8	<i>F</i>	9.3	.2	1.0
	<i>SD</i>	13.4	12.0	8.9	11.6	<i>p</i>	.003**	.631	.312
	CI	48.1–52.2	52.7–62.5	43.1–53.4	41.3–52.3	η^2	.114	.003	.014
							Kruskal-Wallis-Test (<i>df</i> = 3)		Post-hoc-Test
							χ^2	<i>p</i>	
IQ	Md	107.5	101.0	100.0	99.0	2.8	.423	/	
BDI-II	Md	8.5	17.0	4.5	5.5	20.5	.000***	AS ♀ > AS ♂ > KG ♂ AS ♀ > KG ♀ AS ♂ = KG ♀ KG ♂ = KG ♀	

Anmerkungen: AS ♂ = männliche Patienten mit Affektiven Störungen, AS ♀ = weibliche Patienten mit Affektiven Störungen, KG ♂ = männliche Kontrollgruppe, KG ♀ = weibliche Kontrollgruppe, Md = Median, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, CI = 95 %-Konfidenzintervall; HE = Haupteffekt, WW = Wechselwirkung bzw. Interaktion, *df* = Freiheitsgrade, *F* bzw. χ^2 = Prüfgrößen, η^2 = Effektstärke Eta Quadrat, *p* = Signifikanz, ***p* ≤ .01; ****p* ≤ .001.

für die Teilnahme an der Untersuchung waren gegenwärtig manische oder hypomanische Phasen, komorbide hyperkinetischen Störungen oder Anpassungsstörungen (Ausschluss mittels CIDI-DIA-X; Wittchen & Pfister, 1997). Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 15.3 Jahren, das der Patientinnen bei 15.6 Jahren.

Weiterhin wurden 20 männliche sowie 30 weibliche jugendliche Kontrollprobanden durch Flyer und Anzeigen rekrutiert. Ausschlusskriterium für die KG war das Vorliegen einer psychischen Störung (Ausschluss mittels CIDI-DIA-X; Wittchen & Pfister, 1997). Das durchschnittliche Alter der Kontrollprobanden lag bei 16.0 Jahren, das der Kontrollprobandinnen bei 15.7 Jahren.

Bei der Patienten- und KG wurde Teilnehmer mit einer unterdurchschnittlichen kognitiven Gesamtbefähigung (IQ < 85) ausgeschlossen.

Weitere Stichprobencharakteristika werden in Tabelle 3 aufgeführt.

Das Projekt wurde durch die zuständige Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Sämtliche Probanden sowie Erziehungsberechtigten erklärten schriftlich ihr Einverständnis zur Studienteilnahme.

Diagnostische Verfahren

Depressive Symptome wurden mit dem Beck Depressionsfragebogen-II (BDI-II; Hautzinger, Keller & Kühner, 2006), die allgemeine psychische Belastung mit der Symptom-Checkliste-90-R (SCL-90-R; Franke, 2002), Intelligenz mit dem Grundintelligenztest Skala 2 – Revision

(CFT 20-R; Weiß, 2008) erfasst. Zur Überprüfung kognitiver Funktionen wurde eine neuropsychologische Testbatterie angewandt. Kognitive Flexibilität wurde anhand des probabilistic Object Reversal Task (pORT; Reischies, 1999) sowie der computergestützten Version des Wisconsin Kartensortiertests (Computergestütztes Kartensortierverfahren, CKV; Drühe-Wienholt & Wienholt, 2004) erfasst. Zudem erfolgte eine Überprüfung der visuellen und psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit mittels Zahlenverbindungstest (ZVT; Oswald & Roth, 1982) sowie Zahlen-Symbol-Test (ZST) aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK-III; Tewes, Schallberger & Rossmann, 1999) bzw. Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (WIE; von Aster, Neubauer & Horn, 2006).

Beck Depressionsfragebogen-II (BDI-II)

Der BDI-II ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erfassung einer AS nach DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) bei Jugendlichen ab 13 Jahren und Erwachsenen. Er besteht aus 21 Items mit je vier Antwortalternativen, die für verschiedene Ausprägungen der Symptomschwere stehen. Die interne Konsistenz wird mit .84 angegeben, zudem liegen Hinweise für die Validität des BDI-II vor (Kühner, Bürger, Keller & Hautzinger, 2007).

Symptom-Checkliste-90-R (SCL-90-R)

Die SCL-90-R ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung der psychischen Symptombelastung in den letzten

sieben Tagen. Sie besteht aus 90 Items, aus denen sich drei Kennwerte berechnen lassen, die Auskunft über verschiedene Aspekte der gesamten psychischen Belastung geben. Für die Charakterisierung des Ausmaßes der psychischen Belastung in der Patienten- und KG wurde der Global Severity Index in einen T-Wert umgerechnet. Die interne Konsistenz liegt bei $\alpha = .74-.97$. Untersuchungen sprechen für eine gute Validität des Verfahrens (Franke, 2002).

Grundintelligenztest Skala 2 – Revision (CFT 20-R)

Der CFT 20-R misst die fluide Intelligenz nach Cattell. Dabei sollen figurale Beziehungen und formal-logische Denkprobleme mit unterschiedlichem Komplexitätsgrad erkannt und innerhalb einer bestimmten Zeit verarbeitet werden. Der CFT 20-R besteht aus zwei Testteilen mit jeweils vier Untertests (Reihenfortsetzen, Klassifikationen, Matrizen und topologische Schlussfolgerungen). Die Reliabilität wird mit $\alpha = .80-.82$ angegeben. Korrelationen zwischen $r = .57-.73$ mit anderen Intelligenztests sprechen für die Validität des CFT 20-R.

probabilistic Object Reversal Task (pORT)

Der pORT erfasst kognitive Flexibilität. Dieses computergestützte Testverfahren misst belohnungsassoziertes (Um-)Lernen. Es werden vier von sechs möglichen Buchstaben simultan auf einem Computerbildschirm gezeigt. Die Probanden werden gebeten, einen der Buchstaben per Pfeiltaste auf der Tastatur auszuwählen. Daraufhin wird eine Belohnung in Form von Punkten ($-40, -20, 0, 20, 40$) rückgemeldet. Der Proband wird instruiert, so oft wie möglich die maximale Belohnung zu erhalten. Der pORT umfasst sechs Lernblöcke mit jeweils 25 möglichen Wahlversuchen. Zur Erfassung flexiblen Umlernens wechseln die Belohnungskontingenzen, also der mit einem Buchstaben verbundene Punktwert, nach sechs bis acht erfolgreich gelernten Trials.

Folgende Variablen wurden analysiert: pORT-Gesamtwert (Summe der durch Buchstabenwahl erreichten Punkte über alle Trials), Reaktionszeit (durchschnittliche zur Buchstabenwahl benötigte Zeit ab Präsentation der Buchstaben), Trials Lernkriterium (Mittelwert aus benötigten Trials bis zum Erreichen des Lernkriteriums über die sechs Lernblöcke), ignorierte Buchstaben (Häufigkeit gefundener, richtig gedrückter, aber nicht weiter gelernter Ziel-Buchstaben), gelernte Buchstaben (Häufigkeit gefundener, richtig gedrückter und anschließend gelernter Ziel-Buchstaben), Fehler gesamt (Summe aller Trials, in denen nicht der profitabelste Buchstabe gewählt wurde), perseverative Fehler (Trials, in denen trotz Wechsel der Belohnungskontingenzen weiterhin der zuletzt profitabelste Buchstabe gedrückt wurde), Anzahl gelernter Blöcke (Blöcke, in denen

6–8mal der höchst belohnte Buchstabe hintereinander gedrückt und somit das Lernkriterium erreicht wurde). Angaben zu Gütekriterien liegen nicht vor.

Computergestütztes Kartensortierverfahren (CKV)

Das CKV ist eine computergestützte Version des Wisconsin Kartensortieretest. Er erfasst abstraktes Denken, frontallirntypische Symptome und kognitive Flexibilität. Die Probanden werden gebeten Reaktionskarten vier auf dem Bildschirm präsentierten Zielkarten nach Farbe, Form oder Anzahl zuzuordnen. Der Computer gibt anschließend eine Rückmeldung darüber, ob eine korrekte oder falsche Zuordnung erfolgte. Nach zehn aufeinanderfolgenden richtigen Zuordnungen zu einer Kategorie erfolgt ein Kategorienwechsel, ohne dass dieses dem Patienten mitgeteilt wird. Der Proband muss die Reaktionskarten den Zielkarten nun nach einem anderen Sortierprinzip zuordnen. Die Gesamtklassifizierungen, die Anzahl richtiger Klassifizierungen sowie die Perseverationsfehler wurden in die Analyse einbezogen. Der Wisconsin Kartensortieretest zeigt eine gute Reliabilität ($\alpha = 0.77$; Wiedl, 1999). Frühe-Wienholt und Wienholt (2004) zeigen in ihrer Studie zudem die Validität des Verfahrens auf.

Zahlenverbindungstest (ZVT)

Der ZVT erfasst visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit. Hierbei sollen die auf einem Blatt wahllos angeordneten Zahlen eins bis neunzig in aufsteigender Reihenfolge verbunden werden. Insgesamt müssen vier Aufgabenblätter bearbeitet werden. Der Gesamtwert, errechnet aus Summe der Sekunden, die der Proband zur Aufgabenbearbeitung benötigt, wurde in einen T-Wert umgerechnet und für die statistische Analyse genutzt. Der ZVT zeigt eine gute Reliabilität ($\alpha = .84-.97$). Korrelationen mit verschiedenen Intelligenzverfahren ($r = .40-.83$) sprechen für die Validität des Verfahrens.

Zahlen-Symbol-Test (ZST)

Der ZST ist ein Untertests des HAWIK-III bzw. WIE und misst psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit. Er besteht aus vier bzw. sechs Reihen mit insgesamt 100 bzw. 126 leeren Feldern, über denen jeweils eine wahllos zugeeilte Nummer von eins bis neun steht. Über den Reihen ist ein Chiffrierschlüssel abgebildet, bei dem jeder dieser neun Zahlen ein Symbol zugeordnet ist. Nach einer Übungssequenz werden die Probanden gebeten die leeren Felder, gemäß den vorgegebenen Zuordnungen im Chiffrierschlüssel, so schnell wie möglich auszufüllen. Das Zeitlimit beträgt 90 bzw. 120 Sekunden. Der Gesamtwert, der aus der Anzahl korrekt zugeordneter

Tabelle 4
 Kognitive Flexibilität pORT und CKV (Mediane)

	AS ♂	AS ♀	Mann-Whitney U		KG ♂	KG ♀	Mann-Whitney U	
			U	p			U	p
pORT								
Gesamtwert	840.0	940.0	182.5	.900	940.0	940.0	291.5	.866
Reaktionszeit	1.4	1.4	186.0	.989	1.5	1.4	262.0	.452
Trials Lernkriterium	5.2	6.1	177.5	.790	6.3	6.5	281.5	.714
ignorierte Buchstaben	3.0	1.5	174.0	.726	1.0	1.0	299.5	.992
gelernte Buchstaben	5.0	6.0	179.0	.834	6.0	5.0	248.0	.263
Fehler gesamt	30.0	31.0	179.5	.834	29.0	29.5	297.5	.960
perseverative Fehler	1.0	1.0	183.5	.922	2.0	2.0	273.0	.586
Anzahl gelernter Blöcke	2.0	2.0	177.5	.790	3.0	3.0	264.0	.469
CKV								
Gesamt-klassifizierungen	82.0	80.0	176.0	.769	89.0	81.0	213.5	.404
Anzahl richtiger Klassifizierungen	64.0	62.0	165.5	.547	63.0	62.0	213.0	.395
Perseverationsfehler	3.0	2.5	183.0	.922	3.5	4.0	226.0	.581

Anmerkungen: AS ♂ = männliche Patienten mit Affektiven Störungen; AS ♀ = weibliche Patienten mit Affektiven Störungen; KG ♂ = männliche Kontrollgruppe; KG ♀ = weibliche Kontrollgruppe, U = Prüfgröße, p = Signifikanz.

Symbole besteht, wurde für die statistische Analyse genutzt. Der ZST ist ein reliables Testverfahren (HAWIK-III: $\alpha = .85$; WIE: $\alpha = .84$). Befunde zu der Validität des HAWIK-III und WIE existieren ebenfalls. Eine detaillierte Beschreibung findet sich in Tewes et al. (1999) und von Aster et al. (2006).

Statistische Verfahren

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit Hilfe von SPSS (Version 19.0). Normalverteilung und Varianzhomogenität wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test und Levene-Test überprüft. Gruppenunterschiede intervallskalierter Daten ohne Verletzung der Normalverteilung oder Varianzhomogenität wurden mittels zweifaktorieller (Gruppe/Geschlecht) Varianzanalysen untersucht (Alter, SCL-90-R, ZVT, ZST). Für diese Variablen erfolgte zusätzlich die Angabe des Effektstärkemaßes (ES) η^2 sowie der jeweiligen Konfidenzintervalle. Die Klassifikation der Effektgröße erfolgte nach Bortz und Döring (2006) mit $\eta^2 = .001$ klein; $\eta^2 = .10$ mittel und $\eta^2 = .25$ groß. Bei den Variablen Intelligenz und BDI-II zeigte sich eine Verletzung der Varianzhomogenität, so dass nichtparametrische Berechnungen mittels Kruskal-Wallis-H Test sowie anschließenden Mann-Whitney U Tests eingesetzt wurden. Die Berechnung von Häufigkeitsangaben (Behandlungssetting, Medikation) erfolgte mit Hilfe von Chi-Quadrat-Tests. Aufgrund von Verletzungen der Normalverteilung und Varianzhomogenität wurden für die Variablen des pORT und CKV nichtparametrische Berechnungen mittels Kruskal-Wallis-H Test sowie Mann-Whitney U Tests vorgenommen.

Das Signifikanzniveau wurde a priori auf $\alpha = .05$ festgelegt.

Ergebnisse

Psychische Belastung

Die zweifaktorielle Varianzanalyse ergab erwartungsgemäß einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten- und KG hinsichtlich der Ausprägung psychischer Belastung. Hierbei zeigte sich ein Haupteffekt für den Faktor Gruppe im SCL-90-R ($p < .01$; $\eta^2 = .114$) mit einer durchschnittlich stärkeren Symptombelastung bei der Patientengruppe. In Bezug auf die depressive Belastung ergaben die Analysen mittels Kruskal-Wallis-Test einen signifikanten Gruppenunterschied ($p < .001$). Post-hoc-Analysen (Mann-Whitney U Tests) zeigen, dass Patientinnen mit UAS eine signifikant höhere depressive Symptomausprägung zeigten als Patienten mit UAS, Kontrollprobanden und -probandinnen. Patienten mit UAS wiesen eine höhere depressive Symptombelastung auf als Kontrollprobanden; im Vergleich zu den Kontrollprobandinnen ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied (vgl. Tab. 3).

Kognitive Flexibilität

Bezüglich kognitiver Flexibilität konnten im Kruskal-Wallis-H Test keine Unterschiede zwischen den vier Gruppen (Patienten mit UAS, Patientinnen mit UAS, Kontrollprobanden, Kontrollprobandinnen) entdeckt werden (pORT: Gesamtwert: $p = .976$, Reaktionszeit: $p = .940$; Trials Lernkriterium: $p = .660$, ignorierte Buchstaben: $p = .408$, gelernte Buchstaben: $p = .552$, Fehler gesamt: $p = .967$, perseverative Fehler: $p = .451$, Anzahl gelernter Blöcke: $p = .297$; CKV: Gesamtklassifizierungen: $p = .828$, Anzahl richtiger Klassifizierungen: $p = .759$, Perseverationsfehler:

Tabelle 5
 Verarbeitungsgeschwindigkeit ZVT und ZST (Mittelwerte, Standardabweichungen und Konfidenzintervalle)

		AS ♂	AS ♀	KG ♂	KG ♀	ANOVA (df = 1)			
						HE Gruppe	HE Geschlecht	WW Gruppe × Geschlecht	
ZVT	M	47.6	53.5	49.5	54.8	F	.5	6.4	.01
	SD	9.7	10.2	10.7	10.3	p	.472	.013*	.908
	CI	42.7–52.5	49.1–57.8	44.9–54.0	51.1–58.5	η ²	.006	.070	.000
ZST	M	58.1	69.4	62.1	74.3	F	3.2	22.1	.03
	SD	11.3	11.7	11.0	11.9	p	.076#	.000***	.858
	CI	52.5–63.6	64.5–74.3	57.0–67.2	70.1–78.5	η ²	.037	.207	.000

Anmerkungen: Anmerkungen: AS ♂ = männliche Patienten mit Affektiven Störungen, AS ♀ = weibliche Patienten mit Affektiven Störungen, KG ♂ = männliche Kontrollgruppe, KG ♀ = weibliche Kontrollgruppe, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, CI = 95 %-Konfidenzintervall; HE = Haupteffekt, WW = Wechselwirkung bzw. Interaktion, df = Freiheitsgrade, F = Prüfgröße, η² = Effektstärke Eta Quadrat, p = Signifikanz; #p ≤ .1, **p ≤ .01, ***p ≤ .001.

p = .940). Paarweise geschlechtsbezogene Vergleiche (Patienten versus Patientinnen mit UAS bzw. Kontrollprobanden versus Kontrollprobandinnen) mittels Mann-Whitney U Tests zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im pORT oder CKV zwischen Patienten und Patientinnen mit UAS bzw. Kontrollprobanden und -probandinnen (vgl. Tab. 4).

Verarbeitungsgeschwindigkeit

In Bezug auf die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit (ZVT) offenbarte sich in der zweifaktoriellen Varianzanalyse ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Geschlecht (p < .05; η² = .070) mit besseren Leistungen bei den weiblichen Probanden, hingegen kein Haupteffekt für den Faktor Gruppe (p = .472) oder Interaktionseffekt für die beiden Faktoren (p = .908). Hinsichtlich der motorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit (ZST) ergab sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Geschlecht (p < .001; η² = .207) mit besseren Leistungen bei den weiblichen Probanden sowie ein tendenzieller Haupteffekt für den Faktor Gruppe (p < .1; η² = .037) mit besseren Leistungen bei der KG, jedoch kein Interaktionseffekt für die beiden Faktoren (p = .858) (vgl. Tab. 5).

Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollten geschlechtsbezogene Unterschiede in kognitiven Funktionen und insbesondere der kognitiven Flexibilität im Sinne belohnungsassozierten Lernens bei adoleszenten Patienten mit UAS untersucht werden.

In Bezug auf die kognitive Flexibilität ergaben sich keine Unterschiede zwischen der Patienten- und KG. Dieser Befund widerspricht Hinweisen anderer Studien, die bei erwachsenen Patienten mit UAS und Kindern bzw. Jugendlichen mit bipolaren AS Hinweise auf eine eingeschränkte

kognitive Flexibilität gefunden haben (Dickstein et al., 2007, 2010; Fossati et al., 2002; Gorrindo et al., 2005), steht jedoch im Einklang mit Untersuchungen, die sowohl bei erwachsenen Patienten als auch bei Kindern und Jugendlichen mit UAS keine eingeschränkte kognitive Flexibilität aufzeigen konnten (Favre et al., 2009; Korhonen et al., 2002; Kyte et al., 2005; Matthews et al., 2008; Sweeney, Kmiec & Kupfer, 2000). Ergebnisse vorheriger Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe stützen die vorliegenden Befunde. So konnten wir kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung kognitiver Dysfunktionen bei jugendlichen Patienten mit UAS im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit Anorexia nervosa finden (Sarrar et al., 2013). Die Inhomogenität der dargestellten Forschungsbefunde könnte im Zusammenhang mit der methodischen Vorgehensweise stehen. So könnte insbesondere die Schwere der AS eine Rolle spielen. In unsere Untersuchung wurden Patienten mit unterschiedlichen Subtypen der UAS eingeschlossen, wobei nur etwa die Hälfte der untersuchten Patienten (n = 22, 56.4 %) eine mittelgradige oder schwere depressive Episode bzw. gegenwärtig mittelgradige bzw. schwere Episode einer rezidivierenden depressiven Störung aufwies. Andere Studien, die auf Einschränkungen in der kognitiven Flexibilität bei Kindern bzw. Jugendlichen mit AS hinweisen, bezogen in ihre Untersuchungen ausschließlich Patienten mit schweren AS ein, bei denen sich stärkere kognitive Einschränkungen vermuten lassen (Dickstein et al., 2007). Zu beachten bleibt jedoch, dass eine orientierende Subgruppenanalyse in unserer Untersuchung keine Unterschiede zwischen Patienten mit leichten AS im Vergleich zu Patienten mit mittelgradigen bzw. schweren AS hinsichtlich der kognitiven Flexibilität oder Verarbeitungsgeschwindigkeit ergab.

Weiterhin könnten die Divergenzen im Rahmen unterschiedlicher Operationalisierungen kognitiver Flexibilität zu erklären sein. Die Studien wählten jeweils unterschiedliche neuropsychologische Verfahren (Dickstein et al., 2010: probabilistisches Reversal Learning fMRI Paradigma; Dickstein et al., 2007: ID/ED Paradigma; Gorrindo et al., 2005: unveröffentlichtes Reversal Learning Paradig-

ma). Um eine Vergleichbarkeit vorliegender Forschungsbefunde zu ermöglichen, erscheint der Einsatz einer einheitlichen neuropsychologischen Testbatterie wünschenswert.

Insgesamt kann jedoch davon ausgegangen werden, dass insbesondere die Form der AS eine entscheidende Rolle spielt. In die vorliegende Studie wurden ausschließlich Patienten mit UAS eingeschlossen. Die bisherige Studienlage bei Kindern und Jugendlichen zeigt lediglich bei Patienten mit bipolaren AS kognitive Dysfunktionen (Dickstein et al., 2007, 2010; Gorrindo et al., 2005), während sich dieser Befund bei Kindern und Jugendlichen mit UAS nicht replizieren lässt (Favre et al., 2009; Korhonen et al., 2002; Kyte et al., 2005; Matthews et al., 2008). Auch Sweeney et al. (2000) verweisen in ihrer Untersuchung auf unterschiedliche kognitive Profile verschiedener Formen von AS (bipolar versus unipolar). Dabei berichten sie über stärkere kognitive Einschränkungen bei Patienten mit bipolaren AS im Vergleich zu Patienten mit UAS.

Darüber hinaus konnten bezüglich der kognitiven Flexibilität sowohl in der Patienten- als auch in der KG keine signifikanten Geschlechtsunterschiede beobachtet werden. Studien zu geschlechtsspezifischen Befunden bezüglich der Ruminations, die möglicherweise Ausdruck einer gestörten kognitiven Flexibilität sein kann, bei Patienten mit AS stehen im Widerspruch zu unseren Ergebnissen. Sowohl im Erwachsenen- als auch im Jugendalter wird über entsprechende Unterschiede mit einer stärkeren Betroffenheit des weiblichen Geschlechts berichtet (Butler & Nolen-Hoeksema, 1994; Jose & Brown, 2008). Ein aussagekräftiger Vergleich erscheint jedoch nicht möglich, da in den genannten Studien keine Überprüfung zugrundeliegender neuropsychologischer Mechanismen stattgefunden hat. Vergleiche mit anderen Studien sind zudem nicht möglich, da in der aktuellen Literatur ein Mangel an Untersuchungen zu geschlechtsbezogenen Unterschieden bei AS vorliegt (Preiß & Remschmidt, 2007). Insgesamt betrachtet ergeben sich in Bezug auf die kognitive Flexibilität keine Hinweise auf Einschränkungen bei jugendlichen Patienten mit UAS oder geschlechtsbezogene Unterschiede.

Die Ergebnisse hinsichtlich der Verarbeitungsgeschwindigkeit ergaben global betrachtet lediglich marginale Unterschiede zwischen der Patienten- und KG mit einem tendenziellen Vorteil für die KG in der motorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit. Insgesamt betrachtet zeigten sich sowohl in der visuellen als auch motorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit bessere Leistungen für weibliche Probanden. Der globale Befund steht im Einklang mit Ergebnissen früherer Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe, bei denen wir ebenfalls keine signifikanten Einschränkungen bei Patientinnen mit UAS im Vergleich zu einer KG und Patientinnen mit Anorexia nervosa in Bezug auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit finden konnten (Sarrar et al., 2013). Insgesamt erscheint der gegenwärtige Forschungsstand jedoch heterogen. So finden sich im Erwachsenenbereich Studien, die eine eingeschränkte Verarbeitungsgeschwindigkeit bei Patienten mit AS postulieren

(Sobin & Sackeim, 1997), während andere keine derartigen Auffälligkeiten zeigen können (Sweeney et al., 2000). Bei Kindern und Jugendlichen mit UAS werden lediglich vereinzelt Einschränkungen in der Verarbeitungsgeschwindigkeit beschrieben (z. B. Cataldo, Nobile, Lorusso, Battaglia & Molteni, 2005), so dass sich insgesamt betrachtet unter Einbeziehung der Untersuchungsergebnisse der vorliegenden Studie keine Hinweise auf gravierende Einschränkungen in der visuellen und psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit bei jugendlichen Patienten mit UAS ableiten lassen.

Bezüglich der Geschlechterdivergenzen kann von einem allgemeinen Vorteil für weibliche Jugendliche ausgegangen werden. Dieser Befund repliziert Ergebnisse anderer Untersuchungen, die sowohl bei Erwachsenen von einem Vorteil in der Wahrnehmungsgeschwindigkeit für das weibliche Geschlecht ausgehen (Hirnstein & Hausmann, 2010), wohingegen die Befundlage bei Kindern als heterogen einzustufen ist (u. a. Overman, 2004; Röthlisberger et al., 2010). Vergleiche mit Studien bei jugendlichen Patienten mit AS sind abermals nicht möglich, da in der aktuellen Literatur ein Mangel an Untersuchungen zu geschlechtsbezogenen Unterschieden bei AS vorliegt (Preiß & Remschmidt, 2007).

Die vorliegende Studie unterliegt einigen Limitationen. Eine Einschränkung betrifft die geringe Stichprobengröße männlicher Probanden. Weiterhin muss kritisch angemerkt werden, dass es sich in der vorliegenden Untersuchung um eine Querschnittsstudie handelt. Um langfristige Aussagen bezüglich kognitiver Funktionen bei Patienten mit AS und insbesondere der Entwicklung möglicher geschlechtsbezogener Unterschiede treffen zu können, sollte eine Langzeituntersuchung mit mehreren Katamnesezeitpunkten über die Lebensspanne erfolgen. Dabei ist die Berücksichtigung potentieller Einflüsse von Umweltmodellen und Geschlechtsrollenidentifikationen wünschenswert (Weiss, Deisenhammer, Hinterhuber & Marksteiner, 2005). Zudem sollte eine Untersuchung von Geschlechtshormonen, die einen Einfluss auf die Gehirnreifung haben und damit einen entscheidenden Einfluss auf kognitive Dysfunktionen nehmen können (Alasker & Bütikofer, 2005; Frazier et al., 2008; Preiß & Remschmidt, 2007), erfolgen. Weiterhin muss kritisiert werden, dass wir zur Operationalisierung kognitiver Flexibilität unter anderem den pORT verwendet haben, für den jedoch keine Angaben zu Gütekriterien vorliegen. Es muss aber beachtet werden, dass dieses Testverfahren bereits in anderen Studien zur Untersuchung kognitiver Einschränkungen bei Patienten mit AS eingesetzt wurde (Reischies, 1999). Darüber hinaus konnten wir den pORT in einer früheren Studie bereits erfolgreich zur Aufdeckung kognitiver Inflexibilität bei Patienten mit Anorexia nervosa verwenden (Sarrar et al., 2011). Aufgrund der freiwilligen Studienteilnahme der Patienten und Kontrollprobanden können wir zudem eine positive Selektion nicht ausschließen. Möglicherweise haben insbesondere Probanden mit starken kognitiven Dysfunktionen nicht an der Studie teilgenommen. Weiterhin muss kritisch betrachtet wer-

den, dass wir aufgrund der geringen Stichprobengröße keine Aussagen zu neuropsychologischen Auffälligkeiten innerhalb von Subtypen und verschiedenen Formen AS tätigen können. Wünschenswert wäre daher eine Replikation der Untersuchung an größeren Substichproben. Weiterhin sollte der Einfluss von Psychopharmaka auf kognitive Funktionen bedacht werden. Eine Subgruppenanalyse zeigte in der vorliegenden Studie jedoch keine Unterschiede in der kognitiven Flexibilität oder Verarbeitungsgeschwindigkeit bei Patienten in Abhängigkeit von Medikation. Auch Dickstein et al. (2007) konnten keine Hinweise auf den Einfluss psychotroper Medikation auf die kognitive Flexibilität bei jugendlichen Patienten mit AS finden. Dennoch sollten künftige Studien die potentielle Wirkungsweise verschiedener Medikationen auf kognitive Funktionen stärker berücksichtigen.

Abschließend lässt sich festhalten, dass mit dieser Studie unserem Kenntnisstand nach erstmalig eine neuropsychologische Untersuchung unter Berücksichtigung geschlechtsbezogener Aspekte bei jugendlichen Patienten mit UAS vorliegt. Insgesamt betrachtet ergeben sich jedoch keine Hinweise für gravierende Einschränkungen in der kognitiven Flexibilität und Verarbeitungsgeschwindigkeit oder diesbezügliche geschlechtsbezogene Unterschiede. Mädchen scheinen, unabhängig von einer psychischen Beeinträchtigung, Vorteile in Bezug auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit aufzuweisen.

Literatur

- Alasker, F. D. & Bütikofer, A. (2005). Geschlechtsunterschiede im Auftreten von psychischen und Verhaltensstörungen im Jugendalter. *Kindheit und Entwicklung*, 14, 169–180.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). Washington, DC: Author.
- Beblo, T. & Lautenbacher, S. (2009). Neuropsychologie affektiv-emotionaler Störungen: Depression und Angststörungen. In W. Sturm, M. Herrmann & T. F. Münte (Hrsg.), *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie: Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie* (2. Aufl., S. 751–766). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Bhalla, R. K., Butters, M. A., Mulsant, B. H., Begley, A. E., Zmuda, M. D., Schoderbek, B. et al. (2006). Persistence of neuropsychologic deficits in the remitted state of late-life depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14, 419–427.
- Bortz, J. & Döring, N. (2006). *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler* (4. Aufl.). Berlin: Springer.
- Butler, L. D. & Nolen-Hoeksema, S. (1994). Gender differences in responses to depressed mood in a college sample. *Sex Roles*, 30, 331–346.
- Carlson, S. M., Mandell, D. & Williams, L. (2004). Executive function and theory of mind: Stability and prediction from ages 2 to 3. *Developmental Psychology*, 40, 1105–1122.
- Cataldo, M. G., Nobile, M., Lorusso, M. L., Battaglia, M. & Molteni, M. (2005). Impulsivity in depressed children and adolescents: A comparison between behavioral and neuropsychological data. *Psychiatry Research*, 136, 123–133.
- Dickstein, D. P., Finger, E. C., Skup, M., Pine, D. S., Blair, J. R. & Leibenluft, E. (2010). Altered neural function in pediatric bipolar disorder during reversal learning. *Bipolar Disorders*, 12, 707–719.
- Dickstein, D. P., Nelson, E. E., McClure, E. B., Grimley, M. E., Knopf, L., Brotman, M. A. et al. (2007). Cognitive flexibility in phenotypes of pediatric bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46, 341–355.
- Dolle, K., Schulte-Körne, G., von Hofacker, N., Izat, Y. & Allgaier, A.-K. (2012). Übereinstimmung von klinischer Diagnose, strukturierten Interviews und Selbstbeurteilungsfragebögen bei Depression im Kindes- und Jugendalter. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 40, 405–414.
- Drühe-Wienholt, C. M. & Wienholt, W. (2004). *Computergestütztes Kartensortierverfahren. Manual*. Frankfurt am Main: Harcourt Test Services.
- Essau, C. A. (2002). *Depressionen bei Kindern und Jugendlichen*. München: Reinhardt.
- Favre, T., Hughes, C., Emslie, G., Stavinocha, P., Kennard, B. & Carmody, T. (2009). Executive functioning in children and adolescents with Major Depressive Disorder. *Child Neuropsychology*, 15, 85–98.
- Fossati, P., Ergis, A. M. & Allilaire, J. F. (2002). Executive functioning in unipolar depression: A review. *L'Encéphale*, 98, 97–102.
- Franke, G. H. (2002). *SCL-90-R. Symptom-Checkliste*. Göttingen: Hogrefe.
- Frazier, J. A., Hodge, S. M., Breeze, J. L., Giuliano, A. J., Terry, J. E., Moore, C. M. et al. (2008). Diagnostic and sex effects on limbic volumes in early-onset bipolar disorder and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 37–46.
- Gorrindo, T., Blair, R. J., Budhani, S., Dickstein, D. P., Pine, D. S. & Leibenluft, E. (2005). Deficits on a probabilistic response-reversal task in patients with pediatric bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1975–1977.
- Groen, G. & Petermann, F. (2008). Depression. In F. Petermann (Hrsg.), *Lehrbuch der Klinischen Kinderpsychologie* (6., vollständig überarbeitete Aufl., S. 427–443). Göttingen: Hogrefe.
- Groen, G. & Petermann, F. (2012). Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen im Kindes- und Jugendalter. Vorgehen, Wirksamkeit und Weiterentwicklungen. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 40, 373–384.
- Hautzinger, M., Keller, F. & Kühner, C. (2006). *BDI-II. Beck Depressions-Inventar Revision*. Frankfurt: Pearson Assessment.
- Hendren, R. L., de Backer, I. & Pandina, G. J. (2000). Review of neuroimaging studies of child and adolescent psychiatric disorders from the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 815–828.
- Hirnstein, M. & Hausmann, M. (2010). Neuropsychologie. Kognitive Geschlechtsunterschiede. In G. Steins (Hrsg.), *Handbuch Psychologie und Geschlechterforschung* (S. 69–85). Wiesbaden: Verlag für Sozialwissenschaften.
- Hoffmann, F., Petermann, F., Glaeske, G. & Bachmann, C. J. (2012). Prevalence and comorbidities of adolescent depression in Germany. An analysis of health insurance data. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 40, 399–404.

- Jose, P. E. & Brown, I. (2008). When does the gender difference in rumination begin? Gender and age differences in the use of rumination by adolescents. *Journal of Youth and Adolescence*, 37, 180–192.
- Korhonen, V., Laukkanen, E., Antikainen, R., Peiponen, S., Lehtonen, J. & Viinamäki, H. (2002). Effect of major depression on cognitive performance among treatment-seeking adolescents. *Nordic Journal of Psychiatry*, 56, 187–193.
- Kühner, C., Bürger, C., Keller, F. & Hautzinger, M. (2007). Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). Befunde aus deutschsprachigen Stichproben. *Der Nervenarzt*, 78, 651–656.
- Kyte, Z. A., Goodyer, I. M. & Sahakian, B. J. (2005). Selected executive skills in adolescents with recent first episode major depression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46, 995–1005.
- Marneros, A. (2006). Affektive Störungen. In A. Rhode & A. Marneros (Hrsg.), *Geschlechtsspezifische Psychiatrie und Psychotherapie* (S. 84–93). Stuttgart: Kohlhammer.
- Matthews, K., Coghill, D. & Rhodes, S. (2008). Neuropsychological functioning in depressed adolescent girls. *Journal of Affective Disorders*, 111, 113–118.
- Narring, F., Tschumper, A., Inderwildi Bonviento, L., Jeannin, A., Addor, V., Bütikofer, A. et al. (2004). *Gesundheit und Lebensstil 16- bis 20-jähriger in der Schweiz. SMASH 2002. Swiss multicenter adolescent survey on health 2002*. Lausanne: Institut universitaire de médecine sociale et préventive.
- Nolen-Hoeksema, S. (1987). Sex differences in unipolar depression: Evidence and theory. *Psychological Bulletin*, 101, 259–282.
- Oswald, W. D. & Roth, E. (1982). *Zahlenverbindungstest*. Göttingen: Hogrefe.
- Overman, W. H. (2004). Sex differences in early childhood, adolescence and adulthood on cognitive tasks that rely on orbital prefrontal cortex. *Brain Cognition*, 55, 134–147.
- Preiß, M. & Remschmidt, H. (2007). Depressive Störungen im Kindes- und Jugendalter. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 3, 385–397.
- Rathgeber, K. & Gauggel, S. (2006). Neuropsychologie bipolarer Störungen. *Psychiatrische Praxis*, 33(Suppl. 1), 60–70.
- Reischies, F. M. (1999). Pattern of disturbance of different ventral frontal functions in organic depression. *Annals of the New York Academy of Science*, 877, 775–780.
- Röthlisberger, M., Neuenschwander, R., Michel, E. & Roebbers, C. M. (2010). Exekutive Funktionen: Zugrundeliegende kognitive Prozesse und deren Korrelate bei Kindern im späten Vorschulalter. *Zeitschrift für Entwicklungspsychologie und Pädagogische Psychologie*, 42, 99–110.
- Sarrar, L., Ehrlich, S., Merle, J., Pfeiffer, E., Lehmkuhl, U. & Schneider, N. (2011). Cognitive flexibility and Agouti-related protein in adolescent patients with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 1396–1406.
- Sarrar, L., Holzhausen, M., Warschburger, P., Pfeiffer, P., Lehmkuhl, U. & Schneider, N. (2013). *Specificity of cognitive inflexibility in adolescent patients with anorexia nervosa*. Manuskript in Vorbereitung.
- Seiferth, N. Y., Thienel, R. & Kircher, T. (2007). Exekutive Funktionen. In F. Schneider & G. R. Fink (Hrsg.), *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (S. 265–277). Berlin: Springer.
- Silveri, M. M., Tzilos, G. K. & Yurgelun-Todd, D. A. (2008). Relationship between white matter volume and cognitive performance during adolescence: Effects of age, sex and risk for drug use. *Addiction*, 103, 1509–1520.
- Sobin, C. & Sackeim, H. A. (1997). Psychomotor symptoms of depression. *The American Journal of Psychiatry*, 154, 4–17.
- Sweeney, J. A., Kmiec, J. A. & Kupfer, D. J. (2000). Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological Psychiatry*, 48, 674–684.
- Tewes, U., Schallberger, P. & Rossmann, U. (1999). *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder III*. Bern: Huber.
- Thomas, A. J., Gallagher, P., Robinson, L. J., Porter, R. J., Young, A. H., Ferrier, I. N. et al. (2009). A comparison of neurocognitive impairment in younger and older adults with major depression. *Psychological Medicine*, 39, 725–733.
- von Aster, M. G., Neubauer, A. & Horn, R. (2006). *Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (WIE-III)*. Frankfurt: Pearson Assessment.
- Weiss, E. M., Deisenhammer, E. A., Hinterhuber, H. & Marksteiner, J. (2005). Geschlechtsunterschiede kognitiver Leistungen – populärwissenschaftliche Stereotypen oder evidenzbasierte Studienergebnisse? *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*, 73, 587–595.
- Weiß, R. H. (2008). *Grundintelligenztest Skala 2 – Revision*. Göttingen: Hogrefe.
- Whitmer, A. J. & Banich, M. T. (2007). Inhibition versus switching deficits in different forms of rumination. *Psychological Science*, 18, 546–553.
- Wiedl, K. H. (1999). Rehab rounds: Cognitive modifiability as a measure of readiness for rehabilitation. *Psychiatric Services*, 50, 1411–1413, 1419.
- Wittchen, H.-U. & Pfister, H. (1997). *DIA-X-Interview. Instruktionmaterial zur Durchführung von DIA-X-Interviews*. Frankfurt: Swets Test Services.
- Manuskripteingang 2. Oktober 2012
Nach Revision angenommen 19. Februar 2013
Interessenkonflikte Nein
- Lea Sarrar
- Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
lea.sarrar@charite.de

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst habe. Ich habe nur die in der Dissertation angegebenen Hilfsmittel benutzt und alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen als solche gekennzeichnet.

Datum

Unterschrift

Danksagung

Ich möchte all denen Personen danken, die mich in den letzten Jahren bei dieser Arbeit unterstützt und begleitet haben.

Zunächst gilt ein großer Dank Frau Professor Dr. Petra Warschburger für die ausgezeichnete Betreuung und schnellen Antworten auf inhaltliche und formale Fragen sowie für die wertvollen Hinweise und anregenden Diskussionsideen.

Ein weiterer Dank richtet sich an Frau Professor Dr. Ulrike Lehmkuhl, die mir die Gelegenheit zur Mitarbeit in einem spannenden Forschungsbereich gab und stets inhaltlich wichtige Anregungen bereithielt.

Auch Herrn Professor Dr. Manfred Gross gilt ein besonderer Dank für sein Vertrauen, seine Unterstützung sowie seine stetigen Ermutigungen meine wissenschaftliche Tätigkeit voranzubringen.

Außerdem möchte ich Herrn Dr. Ernst Pfeiffer danken, der mich jederzeit tatkräftig, insbesondere bei organisatorischen Fragen, unterstützte und mir damit half diese Studie durchzuführen.

Weiterhin danke ich an dieser Stelle besonders herzlich Frau Dr. Nora Schneider, die meine Begeisterung für die wissenschaftliche Tätigkeit maßgeblich prägte und mich zu jeder Zeit, auch über größere Entfernungen hinweg, außerordentlich unterstützte. Außerdem danke ich ihr für ihre vielen anregenden Ideen und Hilfestellungen allgemein und insbesondere in Bezug auf diese Arbeit.

Ich möchte an dieser Stelle außerdem Frau Dr. Sibylle Winter danken, die ich für ihren Mut, ihre Kraft und Ausdauer bewundere und die mir damit stets ein Vorbild ist.

Auch meinem Kollegen Herrn Dipl.-Soz. Päd. Stephan Ulrich möchte ich danken, da er sich die Zeit nahm, um mich bei der Fertigstellung des Manuskripts zu unterstützen.

Natürlich gilt ein besonderer Dank den Patienten, die, trotz großer Belastungen, an den Studien teilgenommen haben.

Meiner Mutter und meinen Schwiegereltern danke ich für ihre Ermutigungen und Unterstützung, aber auch Ruhepausen. Auch meinem Schwager sei für die vielen konstruktiven Diskussionen und gemeinsamen Überlegungen gedankt.

Meinem Ehemann gilt der größte Dank. Er hat mich zu jeder Zeit mit viel Kraft und Liebe auf meinem Weg begleitet, mir mit Rat zur Seite gestanden, all meine Zweifel mit mir durchgestanden, mich immer wieder ermutigt und in meinen Entscheidungen außerordentlich unterstützt.