

Endokrine Folgen der Anorexia nervosa



Endocrine Consequences of Anorexia Nervosa

Gabriella Milos¹ und Johannes Hebebrand²

¹Universitätsspital Zürich, Klinik für Konsiliarpsychiatrie und Psychosomatik, Zentrum für Essstörungen, Zürich

²LVR-Klinikum, Kliniken/Institut der Universität Duisburg-Essen; Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Essen, Deutschland

Zusammenfassung: Anorexia nervosa ist eine gefährliche Krankheit mit noch unbekannter Ätiologie, die eine Vielzahl von endokrinen Auswirkungen verursacht. Charakteristisch für Anorexia nervosa sind eine reduzierte Nahrungsaufnahme und dadurch deutliches Untergewicht, sowie die Angst vor Gewichtszunahme. Oft haben Betroffene auch eine verzerrte Selbstwahrnehmung, Bewegungsdrang und eine ausbleibende Regelblutung. Anorexia nervosa ist schwierig zu behandeln, hat einen oft chronischen Verlauf und ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden. Die endokrinologischen Veränderungen treten in mehreren endokrinen Achsen auf, ihr Ausmass hängt mit dem Grad der Unterernährung zusammen. Ein niedriger Leptin-Serumspiegel, bedingt durch das Untergewicht, signalisiert dem Gehirn einen potenziell gefährlichen Energiemangel. Es kommt zu einer Kaskade von neuroendokrinen Anpassungsreaktionen, um dem Organismus das Überleben zu sichern. Die Auswirkungen des Hungerzustandes sind weitreichend und beeinträchtigen Hypophyse, Schilddrüse, Nebennieren, Gonaden und Knochen. Bei positiven Verläufen sind die meisten Dysfunktionen reversibel; die kompromittierte Knochenstabilität kann sich nur zögerlich erholen.

Schlüsselwörter: Anorexia nervosa, Untergewicht, Endokrinologie, Hormone, Leptin

Abstract: Anorexia nervosa is a perilous disease of unknown etiology that causes a variety of endocrine effects. Characteristic for anorexia nervosa are a reduced food intake and thus significant underweight, as well as the fear of gaining weight. Often sufferers also have a distorted self-perception, the urge to move and amenorrhoea. AN is difficult to treat and often has a chronic course, and is associated with an increased mortality risk. The endocrinological changes occur in several endocrine axes, their extent is related to the degree of malnutrition. Low leptin levels, due to the underweight, signal a potentially dangerous lack of energy to the brain. There is a cascade of neuroendocrine adaptive responses to help the organism to survive. The effects of starvation are extensive, affecting the pituitary gland, thyroid gland, as well as the adrenal glands, gonads and bones. In positive cases, most dysfunctions are reversible; the compromised bone stability recovers only slowly.

Keywords: Anorexia nervosa, underweight, endocrinology, hormones, leptin

Résumé: L'anorexie mentale est une maladie dangereuse dont l'étiologie est encore inconnue et qui cause divers effets endocriniens. L'anorexie mentale se caractérise par une diminution de l'apport alimentaire, ce qui entraîne une insuffisance pondérale importante et la peur de prendre du poids. Souvent, les personnes atteintes d'anorexie ont aussi une perception déformée d'elles-mêmes, une envie de faire de l'exercice et un manque de règles. L'anorexie mentale est difficile à traiter, a souvent une évolution chronique et est associée à un risque accru de mortalité. Les changements endocriniens se produisent dans plusieurs axes endocriniens et leur ampleur dépend du degré de malnutrition. Un faible taux sérique de leptine dû à une insuffisance pondérale indique un manque d'énergie potentiellement dangereux pour le cerveau. Une cascade de réactions d'adaptation neuroendocriniennes se produit pour assurer la survie de l'organisme. Les effets de la faim sont considérables et touchent l'hypophyse, la glande thyroïde, les glandes surrénales, les gonades et les os. Si la progression est positive, la plupart des dysfonctionnements sont réversibles; la stabilité osseuse compromise ne peut que ne se rétablir que lentement.

Mots-clés: Anorexie mentale, insuffisance pondérale, endocrinologie, hormones, leptine

Anorexia nervosa (AN) ist eine komplexe psychische Erkrankung, durch die die Betroffenen nicht fähig sind, genug Nahrung für den eigenen Stoffwechsel regelmässig einzunehmen. Die Erkrankten essen restriktiv, essen mit anschliessendem Erbrechen oder wenden andere Mass-

Im Artikel verwendete Abkürzungen

AN	Anorexia nervosa
BMI	Body-Mass-Index
LH	Luteinisierendes Hormon
PYY	Peptid YY

nahmen zur Gewichtsreduktion an; damit fällt die Kalorienbilanz negativ aus. Daraus resultieren Mangelernährung und Untergewicht. Die Erkrankung beginnt in der Regel in der Adoleszenz, Frauen sind viel häufiger betroffen als Männer, und nur ca. die Hälfte der Betroffenen findet einen Ausweg aus der Krankheit [1]. Bei vielen verläuft die Erkrankung chronisch; bei mehr als ca. 5% der Betroffenen endet die Krankheit mit frühzeitigem Tod [2–4].

Der Unterschied zwischen AN und einem langanhaltenden Fastenzustand, der während Zeiten von Nahrungsmittelknappheit in der Geschichte der Menschheit oft vorkam, besteht darin, dass Menschen, die an AN erkranken, nach einer ersten Phase der Nahrungsrestriktion (oft einer Diät) nicht mehr in der Lage sind, sich normal zu ernähren und die Nahrungsrestriktion perpetuieren.

Für das Verständnis der Folge des Untergewichts auf Körper und Psyche spielte das «Minnesota Starvation Experiment» [5] eine grosse Rolle; über sechs Monate waren junge Männer auf eine mittlere Energieaufnahme von 1600 kcal pro Tag beschränkt. Neben vielen medizinischen Parametern wurden hier auch Verhaltensauffälligkeiten untersucht. Interessanterweise konnte man bei diesen Personen viele Ähnlichkeiten mit den typischen Symptomen der AN feststellen, wie z.B. Fixierung auf Essthemen, depressive Verstimmungen, reduzierte Spontanität [6].

Der Zustand des akuten Untergewichts geht mit veränderten Serumspiegeln einer Vielzahl von Hormonen und anderen Signalpeptiden einher. So sind u. a. Leptin, Geschlechts- und Schilddrüsenhormone stark erniedrigt, Cortisol und das appetitstimulierende Hormon Ghrelin hingegen erhöht [7, 8]. Viele dieser Veränderungen sind Ausdruck einer neuroendokrinen Anpassungsreaktion an akutes Untergewicht. Aktueller Gegenstand der Forschung ist, ob bestimmte neuroendokrinologische Veränderungen nicht nur Folgen, sondern auch prädisponierende Faktoren für die Erkrankung sein könnten. Dies auch, weil neueste genomweite Assoziationsstudien Auffälligkeiten gefunden haben, nicht nur in psychiatrischen, sondern auch in metabolischen Bereichen [9].

In diesem Artikel werden nur die zentralen hormonellen Mechanismen bei AN summarisch zusammengefasst.

Die Rolle des Untergewichts beim Stoffwechsel der AN

Von der AN Betroffene weisen eine geringere Einnahme von Makro- und Mikronährstoffen auf. Fett wird in der Ernährung deutlich vermieden, aber auch Kohlenhydrate und Eiweisse sind in der Regel reduziert. Es resultiert eine geringe Gesamtkalorienaufnahme. Die Betroffenen haben einen geringeren Ruheenergieaufwand als Menschen mit Normalgewicht, um Energie für Vitalfunktionen zu bewahren [10].

Leptin, ein Peptidhormon, wird hauptsächlich von Fettzellen produziert [11]. Die Fettmasse ist bei AN durch die Unterernährung reduziert, was mit einem reduzierten Leptinspiegel im Blut einhergeht [12]. Bei Normalisierung des Gewichts steigt der Leptinspiegel wieder an [6].

Leptin fungiert wahrscheinlich als der wichtigste endokrine Auslöser der Anpassungsprozesse, die erforderlich sind, um die Überlebenschancen während des Hungerns zu erhöhen [6]. Leptin kann gesehen werden als Hormon, das im Dialog zwischen Fettgewebe und Gehirn steht [13]. Wenn die Fettmasse während eines Zeitraums mit negativer Energiebilanz abnimmt, fallen die Leptinspiegel im Blut, wodurch hormonelle Kaskaden ausgelöst werden, die die schrittweise Anpassung an den Hungerzustand bewirken. Neben der Gewichtsregulation werden damit auch die Immunregulation, die Reproduktion und die Knochenbildung beeinflusst [14].

Es gibt klare Hinweise, dass Leptin und Insulin an Belohnungskreisläufen im Mittelhirn beteiligt sind und mit dopaminergen Neuronen der Ventral Tegmental Area und Substantia nigra interagieren [15–18]. Damit könnten Leptin und Insulin das Belohnungsverhalten und das Motivationsverhalten für die Nahrungsaufnahme beeinflussen [19]. Dies ist von Interesse, da bei AN das Belohnungssystem pathologisch reagiert [20].

Das Semistarvation-Hyperaktivitäts-Modell [21] hat zum Ziel, auf tierexperimenteller Ebene mehr über die Erkrankung und insbesondere über die «Starvation»-bedingte Zunahme der motorischen Aktivität zu erfahren. Zwei Faktoren simulieren die Erkrankung: ein auf ca. 1–2 h täglich eingeschränkter Zugang zu Nahrung und die eingeschränkte Möglichkeit, sich im Käfig in einem Lauf rad zu bewegen. Unter diesen Bedingungen nehmen die Tiere stark ab und entwickeln innerhalb von Tagen eine sehr starke motorische Aktivität (Lauf rad). Das Modell fasst viele der pathophysiologischen und Verhaltensmerkmale von AN zusammen: die Verringerung der Nahrungsaufnahme, übermässige körperliche Betätigung, dramatischer Gewichtsverlust, Verlust von Fortpflanzungszyklen, Unterkühlung und Anhedonie. Nach der subkutanen Gabe von Leptin konnte man eine starke Reduktion der motorischen Aktivität beobachten. Dieses Experiment zeigte, dass die Hypoleptinämie via Hypothalamus-Hypophysen-Endorganachsen eine Kaskade von endokrinen Veränderungen induziert, die typischerweise auch bei AN zu sehen sind [6, 22].

Zahlreiche von der AN Betroffene weisen eine Hyperkinese auf. Sie üben sowohl isotonische wie isometrische Muskelaktivität aus; sie treiben viel Sport und bewegen sich teilweise so viel sie können [6]. Da die Hyperkinese bei gewissen Fällen kaum zu beeinflussen ist und sich extrem negativ auf den Verlauf auswirkt, werden einige Hoffnungen darin gelegt, dass die Hyperkinese durch die subkutane Gabe eines Leptin-Präparats zu verbessern wäre. Möglicherweise wären mit dieser Behandlung auch andere AN-Symptome positiv zu beeinflussen [6].

Untergewicht und niedrigere Glukosespiegel bei AN sind mit niedrigeren *Insulins*piegeln als bei Gesunden ver-

bunden [23]. Niedrigere Insulinspiegel ermöglichen ge- gensteuernde Mechanismen einschliesslich Glykogenoly- se, Lipolyse und Glukoneogenese. Niedrigere Insulin- und Amylinspiegel tragen zur Aufrechterhaltung der Euglykämie bei, jedoch auch zur Senkung der Knochendichte bei AN [10].

Veränderungen treten auch bei den Darmpeptiden in AN auf. Es ist nicht klar, ob sich alle Veränderungen in die- sen Peptiden an den Hunger anpassen und bei anhalten- der Gewichtszunahme wieder normalisieren oder ob eini- ge bei der Pathogenese von AN eine Rolle spielen könnten. *Ghrelin* ist ein orexigenes Hormon, das von den parietalen Zellen des Magens [10] ausgeschüttet wird. Die Spiegel von Ghrelin und Peptid YY (PYY) sind bei AN im Vergleich zu Gesunden mit normalem Gewicht höher [10]. Höhere Ghrelinspiegel stehen im Einklang mit einem Anpassungs- mechanismus zur Erhöhung der Nahrungsaufnahme. Eine zweimal tägliche Ghrelininfusion über zwei Wochen führ- te bei einer kleinen Gruppe von Frauen mit AN zu einer Verringerung der gastrointestinalen Symptome und einer Steigerung des Hungers und der Kalorienaufnahme [24]. Eine randomisierte Studie analysierte die subkutane Gabe eines Ghrelinagonisten bei Frauen mit AN und konnte feststellen, dass die Magenentleerungszeit sich erheblich verkürzte [25]. Weitere Studien sind erforderlich, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit eines Ghrelinago- nisten bei der Behandlung von AN zu bestimmen.

PYY ist ein anorexigenes Hormon, das von endokrinen Zellen des distalen Darms ausgeschüttet wird, dies in Ab- hängigkeit von der Nahrungsaufnahme. Bei AN ist die Kon-

zentration im Blut von PYY hoch und scheint auch bei Normalisierung des Gewichts hoch zu bleiben [10]. Im Gegensatz zu anderen hormonellen Veränderungen, die bei AN wahrscheinlich adaptiv sind, wäre ein Anstieg von PYY nicht adaptiv. Somit könnte PYY eine noch unbestimmte Rolle beim Perpetuieren des Nicht-Essens spielen [10].

Somatotropin, ein Wachstumshormon (Growth Hormone, GH), stimuliert das lineare Wachstum, das Wachstum der Muskelmasse, reduziert die Fettmasse und stabilisiert den Blutzuckerspiegel. Fasten stimuliert über die entstehende Hypoleptinämie (Hypothalamus-Hypophyse-Wachstums- hormon-Achse) die Sekretion von Somatotropin [26]. Ju- gendliche und Erwachsene mit AN haben höhere Wachs- tumshormon-Werte als Gesunde und diejenigen mit dem niedrigsten BMI und der niedrigsten Fettmasse scheinen die höchsten Wachstumshormon-Werte zu haben. Jedoch ist der systemisch aktive IGF-1(Insulin-ähnlicher Wachstums- faktor-1)-Spiegel bei AN niedrig, was auf eine ernährungs- bedingte erworbene Resistenz gegen Wachstumshormone hinweist. Diese Resistenz wirkt sich negativ auf den Kno- chenstoffwechsel aus [26] (Abb. 1).

Hypothalamus-Hypophyse- Nebennieren(HHN)-Achse

AN ist assoziiert mit Hypercortisolämie. Die Aktivierung der HHN-Achse ist eine typische Antwort auf Stress, in diesem

Fall massgeblich ausgelöst durch die Starvation bzw. Hy- poleptinämie. Die erhöhte Sek- retion des hypothalamischen Corticotropin-Releasing-Hor- mons (CRH) stimuliert in der Hypophyse die Produktion des adrenokortikotropen Hormons (ACTH); diese führt dann zu erhöhter Sekretion von Gluko- kortikoiden aus der Nebenniere [12, 27]. Der morgendliche Cortisolspiegel ist in der akuten Phase der AN erhöht; er scheint sich mit der Norma- lisierung des Gewichts zu nor- malisieren [28].

Höhere Cortisolspiegel bei AN stehen in Verbindung mit einer geringeren prozentualen Muskelmasse der Extremitäten und einer geringeren Knochendichte [27, 29]. Es wurde auch berichtet, dass hö- heres Cortisol bei Mädchen mit AN einen späteren Anstieg der Fettmasse vorhersagt, was wiederum die Wiederaufnah-

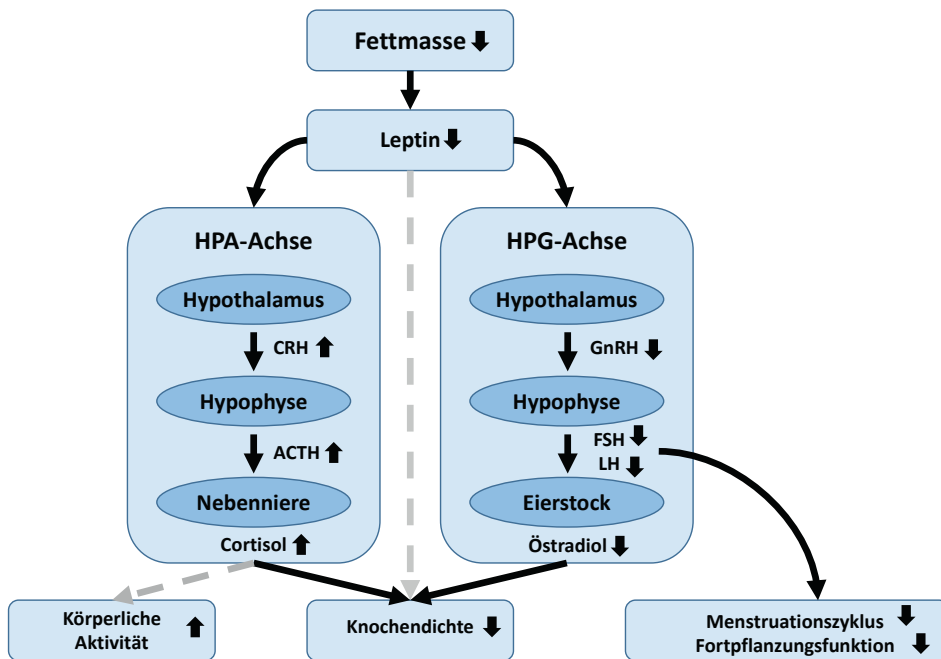


Abbildung 1. Schemata: Durch Restriktion der Nahrungsmittelaufnahme entstehende Veränderungen der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse und der Hypothalamus-Hypophyse-Eierstock-Achse bei Patientinnen mit Anorexia nervosa. Modifiziert nach [12].

Durchgezogener Pfeil: direkter Einfluss; gestrichelter Pfeil: indirekter Einfluss; ACTH: adrenokortikotropes Hormon; GnRH: Gonadotropine-Releasing-Hormon; FSH: follikelstimulierendes Hormon; LH: luteinisierendes Hormon.

me der Menstruation vorhersagt [30]. Im Rattenmodell bedingt die Entfernung der Nebennieren das Ausbleiben der Starvation-induzierten Hyperaktivität [22].

Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden(HHG)-Achse

Normale Leptinspiegel sind für die Pubertät wichtig und erleichtern die normale Gondadotropinsekretion [10]. Es wird angenommen, dass eine verminderte Energieverfügbarkeit bei AN zur hypothalamischen Amenorrhö führt [31]. Eine veränderte LH-Pulsatilität äussert sich in einer hypothalamischen Amenorrhö. Die meisten Frauen mit AN leiden an unregelmässigen Perioden oder an vollständiger Amenorrhö [10]. Mit Gewichtszunahme und Zunahme der Fettmasse nimmt die Menstruationsfunktion bei einem grossen Teil der Frauen mit AN wieder zu; die Studiendaten legen nahe, dass die wichtigste Determinante für die Wiederaufnahme der Menstruationsfunktion eine Zunahme des Leptinspiegels ist [6].

Obwohl es eine signifikante Überlappung des Fettgehalts zwischen denjenigen gibt, die Gewicht und Menstruation wiedererlangen, und denjenigen, die dies nicht wiedererlangen, berichtete eine Studie bei Jugendlichen mit AN, dass alle Mädchen mit einem Körperfettanteil von mehr als 24% die Menstruation wiedererlangten, während keines der Mädchen mit einem Körperfettanteil von weniger als 18% eine Wiederherstellung der Menstruation hatte [10]. Es kann eine Verzögerungszeit zwischen der Zunahme des Körpergewichts und der Wiederherstellung der Menstruation bei AN geben. Es ist ratsam, nach Erreichen des Zielgewichts mindestens sechs Monate zu warten, bevor weitere Untersuchungen in Betracht gezogen werden [32].

Hypothalamische Oligo-Amenorrhö führt zu Hypoöstrogenismus und verminderter Gonadensekretion von Testosteron [10]. Eine verminderte Gonadensteroidsekretion wirkt sich nachteilig auf den Knochenstoffwechsel aus, und hypogonadotroper Hypogonadismus verursacht eine Unfruchtbarkeit, die mit der Erholung von der AN oft reversibel ist [33].

Bei Männern mit AN bewirken niedrigere Sexualhormonwerte eine Verminderung der Libido (wie bei Frauen) und des Bartwuchses; auch bei Männern wirken sich niedrigere Sexualhormonwerte nachteilig auf die Knochen- und Körperzusammensetzung aus [10].

Frauen mit AN und hypothalamischer Oligo-Amenorrhö sind in der Regel unfruchtbar, bis sich ihre HPG-Achse bei stabiler Wiederherstellung des Gewichts erholt hat. Ungeplante Schwangerschaften sind bei AN häufiger als in der Allgemeinbevölkerung [33]. Es gibt Berichte über ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten, Kaiserschnittentbindungen, Frühgeburten und perinatale Letalität bei Frauen mit AN; eine sorgfältige Überwachung dieser Frauen während der Schwangerschaft und ihrer Kinder nach der Geburt ist daher indiziert [33].

Hypothalamus-Hypophyse-Thyroidea(HPT)-Achse

Das Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH) ist bei AN in der Regel normal oder im oberen Normbereich. Die in der HPT-Achse bei AN beobachteten Veränderungen führen zum «Euthyroid-Sick-Syndrom» und müssen nicht behandelt werden. Der Gesamt-Triiodthyronin(T3)-Spiegel ist niedrig, wahrscheinlich handelt es sich um einen Anpassungsmechanismus zur Senkung des Energieverbrauchs im Ruhezustand und zur Energieeinsparung für lebenswichtige Funktionen. T3-Spiegel sind bei AN mit niedrigeren BMI-Werten und niedrigen Leptin-Spiegeln und höheren Ghrelin- und Cortisol-Spiegeln assoziiert [10].

Hormonelle Veränderungen mit Auswirkungen auf die Knochen

Seit mehr als drei Jahrzehnten sind reduzierte Knochenmasse und Knochenstruktur bei AN bekannt [34, 35]. Auch der Verlust an Knochenmasse bei AN ist das Ergebnis einer hormonellen Anpassung an den Hungerzustand. Die hormonellen Veränderungen, zusammen mit der Unterernährung, führen zu gravierenden Konsequenzen, die auch bei Gewichtszunahme bestehen bleiben können [10]. Eine niedrige Knochenmineraldichte, die mit einer erhöhten Knochenbrüchigkeit einhergehen kann, besteht bei 85% der Frauen mit AN [36]. AN tritt in der Regel zu einem kritischen Zeitpunkt für den Aufbau von Knochenmasse auf und ist aufgrund des frühen Knochensubstanzverlusts häufig mit einer verringerten Knochenmineraldichte und einer Beeinträchtigung des Knochenaufbaus verbunden [10].

Die wichtigsten Faktoren, die den Knochenstoffwechsel bei AN beeinträchtigen können, sind: GH-Resistenz mit niedrigem IGF-1-Wert, reduzierte (weibliche und männliche) Sexualhormone, erhöhter Cortisol-Spiegel. Auch die niedrigen Leptin-, Insulin- und Amylin-Konzentrationen beeinflussen den Knochenstoffwechsel negativ. Diese Faktoren, gekoppelt mit der reduzierten Einnahme von Vitamin D (fettlösliches Vitamin), Calcium und Eiweissen, führen zur Knochenbrüchigkeit auch im jüngeren Alter. Auch der Parathormon-Stoffwechsel ist bei AN in Mitleidenschaft gezogen, dies wirkt sich auch ungünstig auf den Knochenstoffwechsel aus [36]. Es wird empfohlen, Calcium und Vitamin D zu substituieren, aber die wichtigste und effektivste Strategie zur Verbesserung der Knochendichte bei AN ist die Normalisierung des Gewichts und die Wiederherstellung der Menstruationsfunktion [37].

Bis heute gibt es keine empfohlenen pharmakologischen Behandlungen für Knochenschwund bei AN. Nur wenige pharmakologische/hormonelle Therapien (wie z.B. Bisphosphonate, Teriparatide, IGF-1 und orale Kontra-

Key messages

- Symptome der Anorexia nervosa sind zum grossen Teil Ausdruck der Überlebensstrategie des Körpers aufgrund des Unterernährungs- und Untergewichtszustands.
- Leptin fungiert wahrscheinlich als der wichtigste endokrine Auslöser der Anpassungsprozesse, die erforderlich sind, um die Überlebenswahrscheinlichkeit während des Hungerns zu erhöhen.
- Die Auswirkungen des Hungerzustandes bei Anorexia nervosa sind weitreichend und beeinträchtigen praktisch alle endokrinologischen Systeme: Hypophyse, Schilddrüse, Nebennieren, Gonaden.
- Die endokrinologischen Veränderungen sind bei positiven Verläufen reversibel. Eine Normalisierung des Gewichtes ist durch eine interdisziplinäre Therapie anzustreben.

Lernfragen

1. Welche Aussagen sind richtig? (Mehrfachauswahl)
 - a) Viele hormonelle Veränderungen bei AN sind Ausdruck einer neuroendokrinen Anpassungsreaktion infolge der Unterernährung.
 - b) Der Unterschied zwischen AN und einem langanhaltenden Fastenzustand besteht darin, dass Menschen, die an AN erkranken, nach einer ersten Phase der Nahrungsrestriktion nicht mehr in der Lage sind, sich normal zu ernähren.
 - c) Eine niedrige Knochenmineraldichte, die mit einer erhöhten Knochenbrüchigkeit einhergehen kann, besteht bei der grossen Mehrheit der an AN Erkrankten.
2. Welches Vorgehen ist der der Behandlung von AN am ehesten korrekt? (Einfachauswahl)
 - a) Jedes Hormon soll substituiert werden.
 - b) Anstreben der Normalisierung des Gewichtes (Hauptziel der AN-Behandlung), dann normalisieren sich auch die hormonellen Auffälligkeiten.
 - c) Die reduzierten Schilddrüsenhormone sollen unbedingt substituiert werden.

zeptiva) wurden meistens in Kurzzeitstudien bei erwachsenen Frauen mit AN und reduzierter Knochenmasse und -struktur untersucht [36]. Eine einzige Studie konnte eine Besserung der Knochendichte der Wirbelsäule bei adoleszenten Mädchen durch die transdermale physiologische Gabe von Östrogen während 18 Monaten berichten [38]. Eine andere Studie berichtet über eine Besserung der Knochendichte der Wirbelsäule durch die subkutane Gabe von Teriparatid bei erwachsenen Frauen (Durchschnittsalter 47 Jahre) [39]. Die hormonelle Antikonzeption scheint keine eindeutigen positiven Effekte auf die Knochendichte von jungen Frauen mit AN zu haben [40, 41]. Allgemein ist die Gabe von hormonellen Präparaten für die Verbesserung der Knochendichte und Knochenstruktur momentan noch Gegenstand der Forschung [37].

Bibliografie

1. Zipfel S, Giel KE, Bulik CM, Hay P, Schmidt U: Anorexia nervosa: aetiology, assessment, and treatment. *Lancet Psychiatry* 2015; 2: 1099–1111.
2. Sullivan PF: Mortality in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1073–1074.
3. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S: Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 724–731.
4. Fichter MM, Quadflieg N: Mortality in eating disorders – results of a large prospective clinical longitudinal study. *Int J Eat Disord* 2016; 49: 391–401.
5. Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Brozek J, Anderson JT, Simonson E: Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed fifteen years. *Circulation* 1963; 28: 381–395.
6. Hebebrand J, Milos G, Wabitsch M, et al.: Clinical trials required to assess potential benefits and side effects of treatment of patients with anorexia nervosa with recombinant human leptin. *Front Psychol* 2019; 10: 769.
7. Merle JV, Haas V, Burghardt R, et al.: Agouti-related protein in patients with acute and weight-restored anorexia nervosa. *Psychol Med* 2011; 41: 2183–2192.
8. Schorr M, Miller KK: The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 174–186.
9. Duncan L, Yilmaz Z, Gaspar H, et al.: Significant locus and metabolic genetic correlations revealed in genome-wide association study of anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 850–858.
10. Misra M, Klubanski A: Endocrine consequences of anorexia nervosa. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 581–592.
11. Fried SK, Ricci MR, Russell CD, Laferrere B: Regulation of leptin production in humans. *J Nutr* 2000; 130: 3127S–331S.
12. Muller TD, Focker M, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B, Hebebrand J: Leptin-mediated neuroendocrine alterations in anorexia nervosa: somatic and behavioral implications. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009; 18: 117–129.
13. Viltart O, Duriez P, Tolle V: Metabolic and neuroendocrine adaptations to undernutrition in anorexia nervosa: from a clinical to a basic research point of view. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018; 36.
14. Peelman F, Zabeau L, Moharana K, Savvides SN, Tavernier J: 20 years of leptin: insights into signaling assemblies of the leptin receptor. *J Endocrinol* 2014; 223: T9–23.
15. Fulton S, Woodside B, Shizgal P: Modulation of brain reward circuitry by leptin. *Science* 2000; 287: 125–128.
16. Davis JF, Choi DL, Benoit SC: Insulin, leptin and reward. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21: 68–74.
17. Seidel M, King JA, Ritschel F, et al.: Serum visfatin concentration in acutely ill and weight-recovered patients with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 53: 127–135.
18. Coccorello R, Maccarrone M: Hedonic eating and the «delicious circle»: From lipid-derived mediators to brain dopamine and back. *Front Neurosci* 2018; 12: 271.
19. Figlewicz DP: Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat: Historical perspective. *Brain Res* 2016; 1645: 68–70.
20. Cowdrey FA, Finlayson G, Park RJ: Liking compared with wanting for high- and low-calorie foods in anorexia nervosa: aberrant food reward even after weight restoration. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 463–470.
21. Exner C, Hebebrand J, Remschmidt H, et al.: Leptin suppresses semi-starvation induced hyperactivity in rats: implications for anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 476–481.
22. Hebebrand J, Exner C, Hebebrand K, et al.: Hyperactivity in patients with anorexia nervosa and in semistarved rats: evidence for a pivotal role of hypoleptinemia. *Physiol Behav* 2003; 79: 25–37.

23. Misra M, Miller KK, Cord J, et al.: Relationships between serum adipokines, insulin levels, and bone density in girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2046–2052.
24. Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, Shibasaki T, Takano K, Kangawa K: Ghrelin increases hunger and food intake in patients with restricting-type anorexia nervosa: a pilot study. *Endocr J* 2009; 56: 1119–1128.
25. Fazeli PK, Lawson EA, Faje AT, et al.: Treatment with a ghrelin agonist in outpatient women with anorexia nervosa: a randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2018; 79: pii: 17m11585.
26. Misra M, Klibanski A: Anorexia nervosa and its associated endocrinopathy in young people. *Horm Res Paediatr* 2016; 85: 147–157.
27. Misra M, Miller KK, Almazan C, et al.: Alterations in cortisol secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4972–4980.
28. Monteleone AM, Monteleone P, Serino I, Amodio R, Monaco F, Maj M: Underweight subjects with anorexia nervosa have an enhanced salivary cortisol response not seen in weight restored subjects with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 70: 118–121.
29. Lawson EA, Donoho D, Miller KK, et al.: Hypercortisolemia is associated with severity of bone loss and depression in hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4710–4716.
30. Misra M, Miller KK, Tsai P, et al.: Elevated peptide YY levels in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1027–1033.
31. Gordon CM: Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2010; 363: 365–371.
32. AWMF online. Leitlinien. S3-Leitlinie «Diagnostik und Therapie von Essstörungen». <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-026.html>; letzter Zugriff: 28.08.2019.
33. Kimmel MC, Ferguson EH, Zerwas S, Bulik CM, Meltzer-Brody S: Obstetric and gynecologic problems associated with eating disorders. *Int J Eat Disord* 2016; 49: 260–275.
34. Rigotti NA, Nussbaum SR, Herzog DB, Neer RM: Osteoporosis in women with anorexia nervosa. *N Engl J Med* 1984; 311: 1601–1606.
35. Milos G, Spindler A, Rueggsegger P, et al.: Cortical and trabecular bone density and structure in anorexia nervosa. *Osteoporos Int* 2005; 16: 783–790.
36. Fazeli PK, Klibanski A: Effects of anorexia nervosa on bone metabolism. *Endocr Rev* 2018; 39: 895–910.
37. Misra M, Klibanski A: Anorexia nervosa and bone. *J Endocrinol* 2014; 221: R163–176.
38. Misra M, Katzman D, Miller KK, et al.: Physiologic estrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 2430–2438.
39. Fazeli PK, Wang IS, Miller KK, et al.: Teriparatide increases bone formation and bone mineral density in adult women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1322–1329.
40. Misra M, Golden NH, Katzman DK: State of the art systematic review of bone disease in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2016; 49: 276–292.
41. Maimoun L, Renard E, Lefebvre P, et al.: Oral contraceptives partially protect from bone loss in young women with anorexia nervosa. *Fertil Steril* 2019; 111: 1020–1029 e2.

Manuskript akzeptiert: 22.08.2019

Interessenskonflikt: Die Autoren erklären, dass keine Interessenskonflikte bestehen.

Prof. Dr. Gabriella Milos

Zentrum für Essstörungen
Klinik für Konsiliarpsychiatrie und Psychosomatik
Universitätsspital Zürich
Culmannstr. 8
8091 Zürich

Gabriella.Milos@usz.ch

Antworten zu den Lernfragen:
1. Alle Antworten sind richtig.
2. Antwort b) ist richtig.