

Bericht über das Projekt Bestrafungs- und Belohnungssensitivität bei Patientinnen mit Anorexia Nervosa –

gefördert durch die Roland-Ernst-Stiftung

Das Ziel der beantragten Studie war es, Bestrafungssensitivität und Belohnungssensitivität in ihrer Interaktion auf behavioraler sowie neuronaler Ebene (mittels funktioneller Magnetresonanztomografie, fMRT) bei acAN und bei recAN zu untersuchen. Da Bestrafungssensitivität eng mit dem 5-HT- System verbunden ist, und die 5-HT-Parameter stark zwischen den Erkrankungsstadien (akut versus gewichtsrehabilitiert) variieren, wurden Unterschiede hinsichtlich der Bestrafungssensitivität zwischen den Gruppen vermutet. Hinsichtlich der Belohnungssensitivität wurden ebenfalls Unterschiede zwischen Patientinnen und Kontrollen erwartet.

Studiendesign und Studienteilnehmer

Die Studie wurde wie beantragt mit einem querschnittlichen Studienarm mit drei Teilnehmergruppen (Patientinnen mit akuter AN [acAN], ehemalige gewichtsrehabilitierte Patientinnen [recAN] und weiblichen gesunden Kontrollen [HC]), sowie einer längsschnittlichen Verlaufsmessung nach 10% BMI Zunahme, in die nur acAN eingeschlossen werden (acANT2), aufgebaut. Die Diagnose von AN bzw. der Ausschluss von (weiteren) Essstörungen erfolgte durch ein semistrukturiertes Experteninterview (SIAB-EX, siehe unten). Ausschlusskriterien für acAN sowie HC sind in der Tabelle 1 gelistet. Patientinnen wurden als gewichtsrehabilitiert angesehen, wenn sie einen BMI über 18,5 (wenn älter als 18 Jahre) oder einen BMI über der zehnten Altersperzentile (Frank et al., 2002) für mindestens sechs Monate hatten, menstruierten und kein auffälliges Essverhalten zeigten. In die längsschnittliche Verlaufsuntersuchung wurden acAN-Patientinnen aufgenommen, die zehn Prozent des Aufnahme-BMIs zugenommen hatten. Die Ethikkommission genehmigte die Studie in Form einer Erweiterung (Amendment) eines bereits genehmigten Forschungsvorhabens.

Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren bei gesunden Kontrollprobanden und akut erkrankten Patienten ein Alter von unter 14 bzw. über 25 Jahren, ein IQ kleiner als 85,

Alkohol – oder Drogenmissbrauch, akute oder chronische neurologische oder entzündliche Erkrankungen, eine bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit bzw. die Einnahme von psychotropen Medikamenten innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienteilnahme. Bei gesunden Kontrollprobanden galten des Weiteren aktuelles Diätverhalten sowie generell psychiatrische Erkrankungen als Ausschlusskriterien. Für akut erkrankte Patienten stellten zusätzlich zu den oben genannten Kriterien eine diagnostizierte Bulimia nervosa (lifetime) sowie diagnostizierte Psychosen oder bipolare Störungen (lifetime) Gründe für den Studienausschluss dar.

Die verwendeten klinischen und psychometrischen Instrumente umfassten zur Erfassung von Essstörungssymptomen das EDI-2 (Eating Disorder Inventory, (Rathner & Waldherr, 1997)), das SIAB-EX (Strukturiertes Inventar für anorektische und bulimische Essstörungen, (Fichter & Quadflieg, 1999)), für die Erfassung von Angst, Zwangs- und depressiven Symptomen das ZWIK (Zwangsinventar für Kinder und Jugendliche“, (Goletz & Doepfner, 2008)), das STAI (State-Trait-Anxiety Inventory, (Laux, Ganzmann, Schaffner, & Spielberger, 1981)), das BDI-II (Beck Depression Inventory, (Hautzinger, Kuehner, & Keller, 2006)), für weitere Komorbiditäten die SCL-90-R (Symptom Check List, (Franke, 2002)) und das Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (Sheehan et al., 2010). Die Persönlichkeitsdiagnostik wurde mit Hilfe des J-TCI (Junior Temperament und Charakter Inventar, (Goth & Schmeck, 2009)), Belohnungs- und Bestrafungssensitivität und Anhedonie mit Hilfe von BIS/BAS Scale (Strobel, Beauducel, Debener, & Brocke, 2001), der Chapman Anhedonia Scale for Adolescents (Burgdorfer & Hautzinger, 1987) sowie der Snaith-Hamilton-Pleasure Scale – SHAPS-D (Franz et al., 1998) erfasst.

Datenverarbeitung und Qualitätssicherung

Da fMRT-Daten anfällig gegenüber vielen Störvariablen sind, etablierten wir eine standardisierte Qualitätskontrolle und eine voll automatisierte Analysepipeline zur Präprozessierung. Die Daten wurden vor allem auf Artefakte und Bewegungsausreißer überprüft. Die Präprozessierungs-Pipeline wurde mit Python programmiert und beinhaltet eine Korrektur für die Aufnahmezeit der jeweiligen Schicht, ein Wiederaneinanderfügen der Schichten und eine Ko-Registrierung zu strukturellen MRT-Scans. Das genaue Ablaufschema ist in Abbildung 1 visualisiert. Die Qualität des Prozesses der Ko-Registrierung zu anatomischen Aufnahmen wurde manuell mit einem extra dafür programmierten Kantenmechanismus überprüft (Abbildung 2). Danach wurden die fMRT-Daten auf der

erhobenen Symptomdaten haben wir prioritär die Fragebögen zur Belohnungssensitivität, insbesondere die Snaith-Hamilton-Pleasure Scale (SHAPS-D) ausgewertet. In einer Stichprobe von 36 acAN, 33 recAN und 62 HC sowie einem longitudinalen Arm nach 10% BMI Zunahme (n=24) ergab sich ein Bild, in dem alle Patientinnen, auch recAN, von einer geringeren Fähigkeit, Freude zu empfinden, gekennzeichnet waren. Bemerkenswert dabei ist, dass vor allem recAN keine allgemein erhöhte Depressivität zeigten und es auch keine Zusammenhänge mit BMI oder der Länge der Zeit, in der Patientinnen bereits wieder rehabilitiert waren, gab (siehe Tab. 3 und 4). Wir interpretierten diese Daten so, dass eine geringere Fähigkeit, Freude zu empfinden (möglicherweise einhergehend mit einer geringeren Belohnungssensitivität) ein depressionsunabhängiger trait marker für Anorexie sein könnte. Ein entsprechendes Manuskript für eine Einreichung in einem peer-reviewed Journal ist derzeit in Vorbereitung. Gleichzeitig ist eine medizinische Doktorarbeit aus diesen Daten entstanden, die ebenfalls kurz vor der Einreichung steht.

	acAN T1 (N=35)		recAN (N=33)		HC (N=62)		Teststatistiken ⁱ⁾
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Age	15.78 a, b	2.56	21.90 a, c	3.09	19.11 b, c	4.15	F(2,127)=25.72, p<.001
BMI	14.63 a, b	1.29	20.86 a	1.94	21.14 b	2.67	F(2,127)=109.25, p<.001
BMI-SDSⁱⁱ⁾	-3.17 a, b	1.45	-0.48 a, c	.61	-.14 b, c	.80	F(2,127)=113.90 p<.001
Dauer der Rehabilitationⁱⁱⁱ⁾	-	-	49.86 (N=29)	33.38	-	-	-
SCL90-R GSI^{j)} P Depression	.77 d, e 7.00 d, e	.64 4.09	.42 d 4.36 d	.36 3.40	.31 e 3.05 e	.39 3.06	H(2,130)=19.37, p<.001 H(2,130)=21.64, p<.001
EDI total^{jj)}	190.06 a, b	49.63	160.15 a, c	41.01	139.47 b, c	27.9 7	F(2,129)=19.67, p<.001
DT	25.17 a	9.30	20.00 b	9.18	13.61 a, b	6.18	F(2,129)=24.80, p<.001
BD	32.09 a	11.15	29.45 b	10.91	24.50 a, b	9.27	F(2,129)=6.73, p=.002
BU	10.71	4.94	9.88	3.08	10.00	3.08	F(2,129)=0.55, p=.576
BDI II	18.52 d, e	12.52	7.84 d	6.97	4.58 e	5.25	H(2,130)=37.72, p<.001
SHAPS	2.43 d	2.55	1.61 e	1.78	.87 d, e	1.57	H(2,130)=17.18, p<.001

Tabelle 1: Klinische und demographische Charakteristika der Stichprobe: acAN T1= Patientinnen mit akuter Anorexia nervosa, recAN = rehabilitierte Probandinnen, HC= gesunde Kontrollgruppe, SD=Standardabweichung, ⁱ⁾Teststatistiken F(df) sind ANOVAs, H(df) sind Kruskal-Wallis-Tests, gleiche Buchstaben bezeichnen signifikante Intergruppendifferenzen (a, b, c= ANOVA Post-hoc-Test, p<0.05; d, e= Mann-Whitney-U, p<0.05), BMI=Body Mass Index (kg/m²), ⁱⁱ⁾BMI-SDS Perzentilen gültig in einem Altersbereich von 18 bis 80 Jahren (Hemmelmann, 2010), ⁱⁱⁱ⁾Rehabilitationsdauer in Monaten, ^{j)}Global Severity Index SCL90-R zu generellem psychischen Druck, P Depressionssubskala als Indikator für Belastungstendenzen, ⁱⁱ⁾EDI Summenscore Subskalen (Subskalen: DT= Schlankheitsstreben, BD= Unzufriedenheit mit dem eigenen Körper, BU=Bulimie), ⁱⁱⁱ⁾SHAPS Werte ohne Item 4

	acAN T1 (N=24)		acAN T2 (N=24)		Teststatistiken ⁱ⁾
	Mean	SD	Mean	SD	
BMI	14.73	1.23	18.56	1.25	t(23)=16.646, p<.001*
BMI-SDS	-2.90	1.18	-.71	.74	t(23)=13.348, p<.001*
SCL90-R GSI	.70	.53	.41	.34	W(23)=31.00, z=-3.400, p=.001*
P Depression	6.92	3.72	4.96	3.91	W(23)=48.00, z=-2.367, p=.018*
EDI total	188.43	49.63	174.71	46.66	t(23)=1.949, p=.064
BDI II	17.75	11.77	9.38	7.56	W(23)=26.00, z=-3.546, p<.001*
SHAPS	2.04	2.20	1.66	1.66	W(23)=36.00, z=-1.046, p=.295

Tabelle 2: Klinische und demographische Charakteristika der longitudinalen Stichprobe: acAN T1= Patientinnen mit Anorexia nervosa, acAN T2= acAN mit 10% BMI Steigerung, weitere Abkürzungen siehe Tabelle 1. ⁱ⁾Teststatistiken t(df) sind verbundene t-Tests, W(df) sind Wilcoxon-Tests, * kennzeichnet signifikante p-Werte

Ergebnisse und Interpretation der experimentellen Untersuchungen

Das *Bestrafungs- und Belohnungssensitivitätsparadigma* wurde bei 12 acAN Patientinnen und 14 gesunden Kontrollen (HC) durchgeführt. Erste Analysen zeigten tatsächlich, dass Patienten niedrigere Gewinne erreichten (Mittelwert=434, Standardabweichung=145 vs. bei HC Mittelwert=562, Standardabweichung =111; t=2.4, p=0.027), das heißt, sie vermeiden den Verlust der gesamten Gewinne, um das Risiko zu minimieren und vergeben sich dadurch aber auch die Chance, größere Gewinne zu erreichen. Die Höhe der Gewinne war mit der Persönlichkeitsdimension „Suche nach Abwechslung und neuen Erlebnissen“, die mit dem JTCI erhoben wurde, korreliert.

Bei der Analyse der fMRT-Daten zeigten sich erhebliche Probleme mit dem Paradigma. Dadurch, dass die Patienten und Probanden in der entscheidenden Phase des Experimentes so

häufig und so schnell wie möglich einen Knopf im fMRI-Scanner drücken müssen, ergaben sich genau in diesem Zeitfenster eine erhöhte Anzahl von Kopfbewegungen (Abbildung 3). Dies führte zu einer erheblichen Konfundierung der Ergebnisse durch Bewegungsartefakte und verhinderte eine erfolgreiche Analyse von Gruppeneffekten.

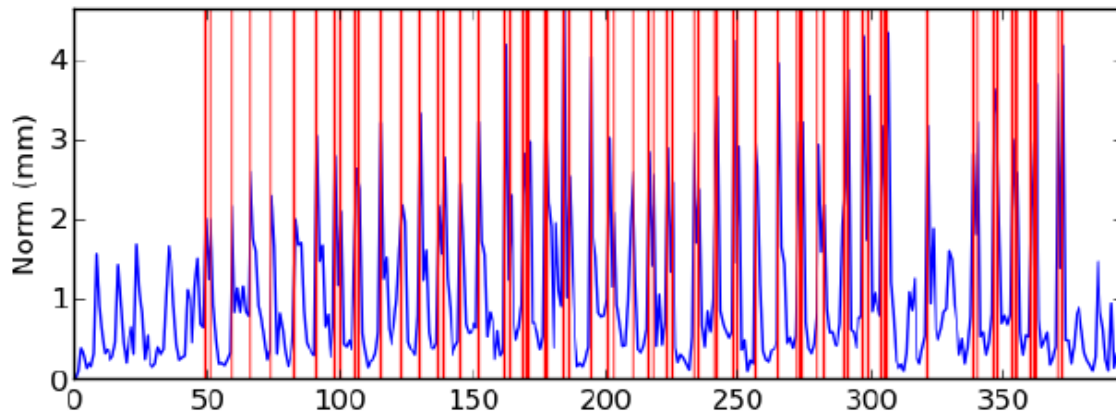


Abbildung 3: Beispiel für aufgabenbedingte Kopfbewegungen (blau), die eine Toleranzschwelle von 2mm (rot) deutlich und regelhaft überschreiten bei einem Probanden während der Pilotstudie der Bestrafungssensitivitätsaufgabe (mit Hilfe der SPM ART Toolbox ermittelt).

Aus diesen Gründen musste der ursprüngliche Forschungsplan abgeändert werden. Dadurch kam es auch zu erheblichen Verzögerungen im Projektablauf.

Es wurde ein *Lernumkehr-Paradigma* (LRU) benutzt. Nach einer kurzen Trainingsphase wurden den Probanden im Scanner mittels einer Spiegelprojektion links und rechts vom Fixationskreuz zwei unterschiedliche Symbole gezeigt. Die Probanden sollten sich innerhalb von zwei Sekunden für eines der Symbole entscheiden. Nach einer gewissen Latenzzeit wurde ein Geldgewinn oder -verlust (+/- 20 Cent) angezeigt. Wiederum nach einer gewissen Latenzzeit wurden erneut die gleichen Symbole dargeboten und der Proband sollte erneut eine Entscheidung treffen. Insgesamt wurden so 120 Durchgänge des Versuches absolviert. Das Paradigma wurde so programmiert, dass eines der beiden Symbole jeweils mit einer 80%igen Wahrscheinlichkeit mit einem Gewinn verbunden ist, während das andere mit einer ebenso hohen Wahrscheinlichkeit mit einem Verlust verbunden ist. Die Probanden konnten nun durch Versuch und Irrtum herausfinden, welches Symbol zu Gewinn führt. Die Aufgabe der Probanden war, ihren Gewinn zu maximieren. Dieser Gewinn wurde am Ende der Aufgabe auch ausgezahlt. Wenn ein Lernkriterium erreicht war, d.h. die Probandin wiederholt das richtige Symbol, welches mit Gewinn verknüpft war, ausgesucht hatte, wurden die Kontingenzen der Symbole gewechselt, so dass die Probanden nun anhand von negativem Feedback umlernen mussten.

Wir konnten Daten von 25 ehemaligen Patientinnen und 25 entsprechend altersangepassten gesunden Kontrollen erheben und bereits erste Auswertungen vornehmen. Die klinischen Variablen sind in Tabelle 3 dargestellt und entsprechen den Erwartungen.

	recAN		HC		t	p
	Mean	SD	Mean	SD		
Age	22.29	2.8	22.01	3.0	-.35	.726
BMI	20.87	1.9	21.29	2.1	.60	.552
Minimal lifetime BMI	14.29	1.8	20.23	2.1	11.74	.000
IQ	109.4	9.2	110.7	8.0	.62	.539
BDI-II	.85	1.1	.27	0.7	-2.56	.014
EDI-total	20.24	5.7	16.70	3.3	-2.98	.005

Tabelle 3: Klinische Variablen im Vergleich (T-Tests) zwischen recAN (ehemalige Patientinnen) und HC (gesunde Kontrollen).

Auf der Verhaltensebene ergaben sich für die Auswertung des Paradigmas für jeden Probanden Variablen wie z.B.: der insgesamt erreichte Gewinn, Hitratio (Verhältnis der korrekten Antworten im Verhältnis zu den Gesamtantworten) und die Wahrscheinlichkeit, dass jeweils nach Gewinn oder Verlust ein Verhaltenswechsel erfolgt.

Erste Auswertungen der Verhaltensdaten deuten an, dass Patientinnen dazu neigen, nach Verlust vorschnell ihr Antwortverhalten zu ändern (Mittelwert = 0.237, Standardabweichung = 0.6; gesunde Kontrollen: Mittelwert = 0.198, Standardabweichung = 0.6; $t = -2.50$, $p = 0.02$). Dadurch erreichen sie dann insgesamt eine geringere Leistung (Hit ratio (Mittelwert = 0.068, Standardabweichung = 0.6; gesunde Kontrollen: Mittelwert = 0.711, Standardabweichung = 0.5; $t = 2.24$, $p = 0.29$), insgesamt erreichter Gewinn in Euro (Mittelwert = 4.68, Standardabweichung = 2.7; gesunde Kontrollen: Mittelwert = 6.06, Standardabweichung = 2.3; $t = 2.16$, $p = 0.35$)).

In der Persönlichkeitsdiagnostik (JTCl) zeigten die Patienten Hinweise auf erhöhte Zukunftssorgen (Mittelwert = 10.00, Standardabweichung = 3.2; gesunde Kontrollen: Mittelwert = 8.00, Standardabweichung = 2.8; $t = -2.63$, $p = 0.11$), Angst vor Unsicherheit (Mittelwert = 11.84, Standardabweichung = 4.4, gesunde Kontrollen: Mittelwert = 9.65,

Standardabweichung = 3.4; $t = -2.20$, $p = 0.32$), ein erhöhtes Beharrungsvermögen (Mittelwert = 54.29, Standardabweichung = 6.5, gesunde Kontrollen: Mittelwert = 50.10, Standardabweichung = 8.7; $t = -2.153$, $p = 0.035$) und eine erhöhte Bestrafungssensitivität (BIS, Mittelwert = 22.94, Standardabweichung = 20.44, gesunde Kontrollen: Mittelwert = 20.44, Standardabweichung = 3.0; $t = -2.53$, $p = 0.16$).

In unseren ebenfalls präliminären fMRT-Auswertungen, die wir spezifisch für jene Durchgänge, in denen Patienten nach einer Bestrafung ihre Verhaltensstrategie änderten, durchgeführt haben, zeigte sich eine erhöhte Aktivität in Hirnregionen des fronto-parietalen Netzwerkes, insbesondere im Gyrus frontalis inferior (siehe auch Abb. 4).

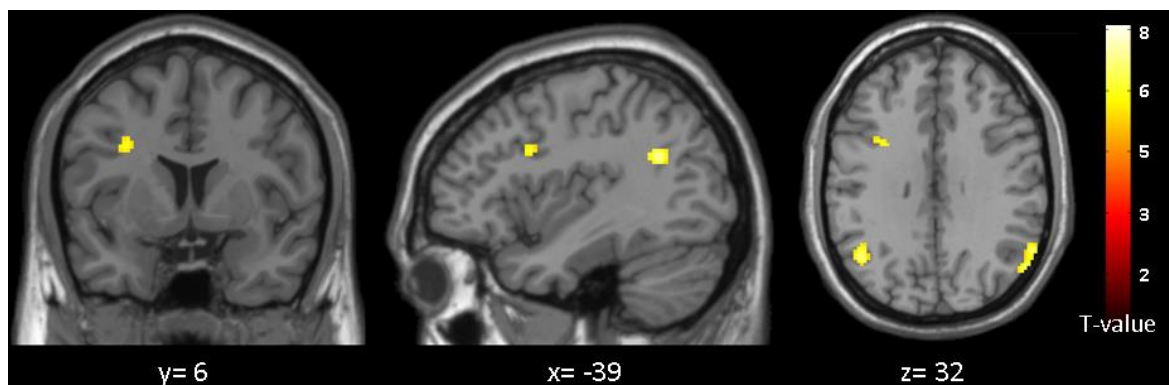


Abbildung 4. Gruppendifferenzen (recAN>HC) für Verhaltensänderung nach negativem Feedback (Verlust von Geld). Die Abbildung zeigt stärkere Aktivierung einzelner Hirnregionen während Anpassung in Folge von Bestrafung bei recAN im Vergleich zu HC ($p < .001$; FWE; $\alpha = .01$; $k = 50$ Voxel).

Diese vorliegenden Ergebnisse können möglicherweise im Sinne einer erhöhten Sensitivität für Bestrafung und einer verstärkten kognitiven Steuerung nach solchen Ereignissen interpretiert werden. Ein Manuskript zu diesen Daten ist derzeit in Vorbereitung.

Referenzen

- Burgdorfer, G., & Hautzinger, M. (1987). Psychological and social anhedonia. Evaluation of a research instrument for measuring a basic psychopathologic disorder. *European Archives of Psychiatry and Neurological Science*, 236(4), 223-229.
- Fichter, M., & Quadflieg, N. (1999). *SIAB. Strukturiertes Inventar fuer anorektische und Bulimische Essstoerungen nach DSM-IV und ICD-10*. Bern: Huber.
- Frank, G. K., Kaye, W. H., Meltzer, C. C., Price, J. C., Greer, P., McConaha, C., & Skovira, K. (2002). Reduced 5-HT_{2A} receptor binding after recovery from anorexia nervosa. *Biological Psychiatry*, 52(9), 896-906.

- Franke, G. (Ed.). (2002). *SCL-90-R Symptom-Checklist von L.R. Derogatis-Deutsche Version*. Goettingen: Beltz Test GmbH.
- Franz, M., Lehmke, M., Meyer, T., Ulferts, J., Puhl, P., & Snaith, R. (1998). German version of the Snaith-Hamilton-Pleasure Scale (SHAPS-D). Anhedonia in schizophrenic and depressive patients. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 66(9), 407-413.
- Goletz, H., & Doepfner, M. (Eds.). (2008). *Zwangsinventar fuer Kinder und Jugendliche - ZWIK*. Koeln.
- Hautzinger, M., Kuehner, C., & Keller, F. (Eds.). (2006). *BDI-II Beck-Depressions-Inventar: Pearson Assessment & Information GmbH*.
- Laux, G., Ganzmann, P., Schaffner, P., & Spielberger, C. (1981). Das State-Trait-Anxiety-Inventory (STAI). *German version.* Hogrefe, Göttingen.
- Rathner, G., & Waldherr, K. (1997). Eating Disorder Inventory-2. Eine deutschsprachige Validierung mit Normen für weibliche und männliche Jugendliche. *Zeitschrift für Klinische Psychologie, Psychiatrie und Psychotherapie*(45), 157–182
- Sheehan, D. V., Sheehan, K. H., Shytle, R. D., Janavs, J., Bannon, Y., Rogers, J. E., . . . Wilkinson, B. (2010). Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview for children and adolescents (MINI-KID). *The Journal of clinical psychiatry*, 71(3), 313-326.
- Strobel, A., Beauducel, A., Debener, S., & Brocke, B. (2001). Eine deutschsprachige Version des BIS/BAS-Fragebogens von Carver und White. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 22(3), 216-227. doi: 10.1024//0170-1789.22.3.216