

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin VI
(Schwerpunkt: Psychosomatische Medizin und Psychotherapie)

**Untersuchung der Assoziation des COMT Val(108/158)Met-
Polymorphismus mit Impulsivität bei Patientinnen mit
Binge Eating-Störung**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Overkamp, Kristina Elisabeth

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Dr. K. Schag

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Batra

Tag der Disputation: 08.09.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
1 Einleitung	11
1.1 Binge Eating-Störung	12
1.1.1 Klinisches Bild und Komorbiditäten.....	12
1.1.2 Diagnosekriterien	13
1.1.3 Verlauf, Therapie und Prognose	14
1.1.4 Ätiologie und Risikofaktoren.....	16
1.2 Im Fokus: Impulsivität als potentieller Risikofaktor für eine BES	18
1.2.1 Psychologische Aspekte	18
1.2.2 Neurobiologische und genetische Aspekte	20
1.2.3 Dopaminerges System und die COMT	22
1.3 Methoden zur Untersuchung von Impulsivität	25
1.4 Fragestellung dieser Arbeit	26
1.4.1 Hypothesen.....	28
2 Methoden	30
2.1 Studiendesign	30
2.2 Ethikvotum	30
2.3 Beschreibung der Stichprobe	30
2.4 Datenerhebung	33
2.4.1 Psychometrische Messinstrumente	34
2.4.1.1 <i>Eating Disorder Examination</i> (EDE)	34
2.4.1.2 Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV (SKID).....	34
2.4.1.3 <i>Beck Depression Inventory</i> (BDI)	34
2.4.1.4 <i>Barratt Impulsivness Scale</i> (BIS).....	35
2.4.2 Antisakkaden-Task	35
2.4.3 Eye Tracking	37
2.4.4 DNA-Isolation aus EDTA-Blut	38
2.4.5 Genotypisierung des COMT Val(108/158)Met-Polymorphismus.....	38
2.5 Statistische Analyse	39
3 Ergebnisse	41
3.1 Genotypisierung des COMT-Val(108/158)-Met-Polymorphismus	41
3.2 Zentrale Stichprobenmerkmale	42

3.3	Einfluss des COMT-Genotyps auf die Leistung im Antisakkaden-Task	44
3.4	Einfluss des COMT-Genotyps auf die Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal	45
3.5	Einfluss des COMT-Genotyps auf den BMI.....	47
3.6	Einfluss des COMT-Genotyps auf die Essstörungspathologie	48
3.7	Einfluss des COMT-Genotyps auf die Depressivität	49
3.8	Korrelative Zusammenhänge zwischen dem COMT-Genotyp und Impulsivität, BMI, Essstörungspathologie sowie Depressivität.....	51
4	Diskussion.....	52
4.1	Der COMT-Genotyp scheint keinen Einfluss auf die behaviorale Impulsivität zu haben.....	52
4.2	Der COMT-Genotyp scheint keinen Einfluss auf die Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal zu haben.....	55
4.3	Der COMT-Genotyp scheint keinen Einfluss auf den BMI zu haben.....	56
4.4	Der COMT-Genotyp scheint keinen Einfluss auf die Essstörungspathologie zu haben	58
4.5	Der COMT-Genotyp scheint keinen Einfluss auf die Depressivität zu haben.....	59
4.6	Mögliche Einflussfaktoren auf die inkonsistente Datenlage	60
4.6.1	Impulsivität und ihre zahlreichen neurobiologischen Einflussfaktoren ..	60
4.6.2	Einfluss der Messverfahren.....	62
4.6.3	Einfluss der Stichprobe	64
4.7	Stärken	66
4.8	Limitationen	67
4.9	Konklusion.....	68
4.10	Zukünftiges Studiendesign	69
4.11	Fazit.....	71
5	Zusammenfassung	72
6	Literaturverzeichnis	74
7	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	89
8	Anhang.....	90
8.1	Material.....	90
8.2	Danksagung.....	91

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom
ADIP	Gruppe adipöser Patientinnen
AN	<i>Anorexia nervosa</i>
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i> (Varianzanalyse)
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
BDI	<i>Beck Depression Index</i>
BDNF	<i>Brain derived neurotropic factor</i>
BES	<i>Binge Eating</i> -Störung
BES(+)	Gruppe von Patientinnen <u>mit</u> <i>Binge Eating</i> -Störung
BES(-)	Kontrollgruppe adipöser oder normalgewichtiger, gesunder Patientinnen <u>ohne</u> <i>Binge Eating</i> -Störung
BIS-15	<i>Barratt Impulsiveness Scale</i> (Kurzfassung mit 15 Items)
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BN	<i>Bulimia nervosa</i>
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DAT1	Dopamintransporter 1
DNA	<i>Desoxyribonucleic acid</i> (Desoxyribonukleinsäure)
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen)
EDE	<i>Eating Disorder Examination</i>
EDNOS	<i>Eating Disorder Not Otherwise Specified</i> (Nicht näher spezifizierte Essstörung)
EDTA	<i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i> (Ethyldiamintetraessigsäure)
ICD	<i>Index of Clinical Diseases</i> (Internationale Klassifikation der Krankheiten)
IMPULS	Impulsivitätsbezogene Verhaltensmodifikation zur Reduktion von Essanfällen bei Patienten mit <i>Binge Eating</i> -Störung
IPT	Interpersonelle Psychotherapie
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
M	<i>Mean</i> (Mittelwert)
Met	Methionin

NG	Gruppe normalgewichtiger, gesunder Personen
OSFEDs	<i>Other Specified Feeding or Eating Disorders</i> (Andere spezifische Fütter- oder Essstörung)
RCT	<i>Randomized controlled trial</i> (randomisiert, kontrollierte Studien)
SD	<i>Standard deviation</i> (Standardabweichung)
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i> (Einzelnukleotidpolymorphismus)
SPSS	<i>Superior Performing Software System</i>
UFED	<i>Unspecified Feeding or Eating Disorders</i> (Unspezifische Fütter- oder Essstörung)
Val	Valin
VNTR	<i>variable number tandem repeat</i> (Variable Anzahl an Tandemwiederholungen)
UTR	<i>untranslated region</i> (untranslatierte Region)
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Neuronale Grundlage der Impulsivität.	20
Abb. 2: Proband:innenfluss der Gesamtstichprobe.....	33
Abb. 3: Schematische Darstellung des A) klassischen und B) modifizierten, nahrungsbezogenen Antisakkaden-Task.	36
Abb. 4: Allelische Diskrimination zur Analyse der COMT-Val(108/158)Met-Genotypen.	41
Abb. 5: Einfluss des COMT-Genotyps auf die Leistung im Antisakkaden-Task.	45
Abb. 6: Einfluss des COMT-Genotyps auf den BIS-15-Gesamtscore.	46
Abb. 7: Einfluss des COMT-Genotyps auf den BMI.....	47
Abb. 8: Einfluss des COMT-Genotyps auf den EDE-Gesamtscore.....	48
Abb. 9: Einfluss des COMT-Genotyps auf den BDI-Gesamtscore.	50
Abb. 10: Modell des Zusammenhangs von COMT-Genotyp, Geschlecht und Impulsivität....	54

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Diagnosekriterien einer BES.....	14
Tab. 2: Putative, an der Entstehung von Impulsivität beteiligte Gene.....	22
Tab. 3: Zugrundeliegende Studien mit Ein- bzw. Ausschlusskriterien.....	32
Tab. 4: Verwendete Bilder und Anzahl der Trials in den vier zugrunde liegenden Studien.....	36
Tab. 5: <i>Eye Tracking</i> -Spezifikationen in den vier zugrunde liegenden Studien.....	37
Tab. 6: Temperaturprogramm für die allelische Diskrimination mittels StepOne™ Real-Time PCR-Systems.....	39
Tab. 7: Verteilung der COMT-Genotypen in der Gruppe BES(+) und BES(-).....	42
Tab. 8: Ausprägung zentraler Stichprobenmerkmale in der Gesamtstichprobe.....	42
Tab. 9: Psychische Komorbiditäten nach SKID-I (Wittchen et al., 1997).....	43
Tab. 10: Diagnosen der psychischen Komorbiditäten in der Gesamtstichprobe (N=111).....	44
Tab. 11: ANCOVA zur Untersuchung des Einflusses des COMT-Genotyps auf die Leistung im Antisakkaden-Task.....	44
Tab. 12: ANCOVA zur Untersuchung von Unterschieden zwischen den COMT-Genotypen bezüglich der Leistung im Antisakkaden-Task innerhalb der BES(+)-Gruppe.....	45
Tab. 13: ANCOVA zur Untersuchung des Einflusses des COMT-Genotyps auf den BIS-15-Gesamtscore.....	46
Tab. 14: ANCOVA zur Untersuchung von Unterschieden zwischen den COMT-Genotypen im Zusammenhang mit dem BIS-15-Gesamtscore innerhalb der BES(+)-Gruppe.....	46
Tab. 15: ANCOVA zur Untersuchung des Einflusses des COMT-Genotyps auf den BMI.....	47
Tab. 16: ANCOVA zur Untersuchung von Unterschieden zwischen den COMT-Genotypen im Zusammenhang mit dem BMI innerhalb der BES(+)-Gruppe.....	48
Tab. 17: ANCOVA zur Untersuchung des Einflusses des COMT-Genotyps auf den EDE-Gesamtscore.....	48
Tab. 18: ANCOVA zur Untersuchung von Unterschieden zwischen den COMT-Genotypen im Zusammenhang mit dem EDE-Gesamtscore innerhalb der BES(+)-Gruppe.....	49
Tab. 19: ANCOVA zur Untersuchung des Einflusses des COMT-Genotyps auf den BDI-Gesamtscore.....	49
Tab. 20: ANCOVA zur Untersuchung von Unterschieden zwischen den COMT-Genotypen im Zusammenhang mit dem BDI-Gesamtscore innerhalb der BES(+)-Gruppe.....	50
Tab. 21: Korrelationen (Kendall'sTau-b) zwischen dem COMT-Genotyp und den untersuchten Stichprobenmerkmalen.....	51
Tab. 22: Verbrauchsmaterialien, Geräte und Software.....	90

1 Einleitung

Essstörungen sind gekennzeichnet durch maßgebliche Störungen des Essverhaltens, der Körperwahrnehmung und des Selbstwertgefühls (Crowell et al., 2015, Pasold et al., 2014, Schmidt et al., 2016). Betroffene leiden nicht nur unter einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität, sondern müssen auch mit gesundheitlichen Folgeschäden bis hin zu einer erhöhten Mortalität rechnen. Weltweit lag die Lebenszeitprävalenz für Essstörungen im Zeitraum 2000 - 2018 bei 8.4 % bei Frauen und 2.2 % bei Männern (Galmiche et al., 2019).

Laut dem aktuellen *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5th Edition* (DSM-5, APA (2013)) zählen zu den spezifischen Essstörungen die *Anorexia nervosa* (AN), die *Bulimia nervosa* (BN) und die *Binge Eating*-Störung (BES). Atypische Formen der AN, BN oder BES werden darin unter dem neuen Begriff *Other Specified Feeding or Eating Disorders* (OSFEDs) zusammengefasst, wohingegen andere, unspezifische Essstörungen unter die Kategorie *Unspecified Feeding or Eating Disorders* (UFED) fallen. Letztere wurden im DSM-IV noch als *Eating Disorder Not Otherwise Specified* (EDNOS) bezeichnet. Die Lebenszeitprävalenzen für die spezifischen Essstörungen liegen für die AN bei 1.4 % (Frauen) und 0.2 % (Männer), für die BN bei 1.9 % (Frauen) und 0.6 % (Männer), für die BES bei 2.8 % (Frauen) und 1.0 % (Männer) und für die EDNOS bei 4.3 % (Frauen) und 3.6 % (Männer) (Galmiche et al., 2019). Für die relativ neue Kategorie der OSFEDs geben Micali et al. (2017) für beide Geschlechter zusammen eine Lebenszeitprävalenz von 7.6 % an.

Folglich stellen Essstörungen eine relevante Diagnose nicht nur für die Betroffenen selbst, sondern auch für das Gesundheitswesen dar. Unter den spezifischen Essstörungen AN, BN und BES ist die BES jene mit der höchsten Lebenszeitprävalenz. Diese wurde jedoch erst 2013 im DSM-5 als eigenständige Diagnose eingeführt, nachdem sie im DSM-IV noch unter die EDNOS fiel.

Es verdichten sich die Hinweise, dass eine gesteigerte Impulsivität einen potentiellen Risikofaktor für die BES darstellt (Giel et al., 2017b, Steward et al., 2017). Die neuronalen Prozesse, welche an der Entstehung von Impulsivität beteiligt sind, werden u. a. vom dopaminergen System beeinflusst (Dalley & Robbins, 2017). In dessen Regulation ist das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT) involviert (Tunbridge et al., 2004). Genetische Variationen der COMT stehen im Verdacht, einen Einfluss auf die Enzymfunktion und damit das Maß der Impulsivität zu haben (Congdon et al., 2009, Forbes et al., 2009). In dieser Arbeit soll weitergehend untersucht werden, ob

und inwiefern ein Zusammenhang zwischen verschiedenen COMT-Genotypen und dem Ausmaß an Impulsivität bei Patient:innen mit BES besteht.

1.1 Binge Eating-Störung

1.1.1 Klinisches Bild und Komorbiditäten

Die BES ist charakterisiert durch wiederkehrende Essanfälle mit einhergehendem Kontrollverlust, wobei im Gegensatz zur BN keine unangemessenen, kompensatorischen Maßnahmen (Erbrechen, exzessiver Sport, Abführmittel etc.) ergriffen werden (APA, 2013, Kessler et al., 2013). Der Kontrollverlust beim Essen steht hierbei im Zentrum der von BES betroffenen Personen. Grundlage für die mangelnde Kontrolle scheint eine beeinträchtigte nahrungsbezogene Impulsivität zu sein (Giel et al., 2017b). Das Alter der Erstmanifestation liegt zwischen 15 und 32 Jahren, wobei Frauen zwei bis drei Mal so häufig betroffen sind wie Männer (Hudson et al., 2007, Kessler et al., 2013). Es handelt sich bei der BES häufig um eine lang anhaltende, stabile Erkrankung, die im Mittel vier bis acht Jahre anhält (Hudson et al., 2007, Kessler et al., 2013), wobei andere Studien von einer mittleren Dauer von 14,4 Jahren ausgehen (Pope Jr et al., 2006).

Ein Großteil der psychischen Belastung ergibt sich für die Patient:innen aus dem Kontrollverlust während der Essanfälle, welcher in der Regel Schuldgefühle, Scham, Ekelgefühle und/oder Niedergeschlagenheit nach sich zieht (APA, 2013). Hierbei können objektive und subjektive Essanfälle voneinander unterschieden werden. Objektive Essanfälle sind charakterisiert durch eine gemeinhin als groß angesehene Menge aufgenommener Nahrung, wobei bei einem subjektiven Essanfall kleine bis mittlere Nahrungsmengen zu sich genommen werden. In die Diagnose (s. 1.1.2) fließen jedoch nur die objektiven Essanfälle mit ein (APA, 2013).

Zudem berichten Betroffene häufig von unregelmäßigem Essverhalten zwischen den Essanfällen oder dem permanenten Essen kleiner Nahrungsmengen über einen längeren Zeitraum, ohne dabei tatsächlich ein Hungergefühl zu verspüren (Conceição et al., 2013, Mitchell et al., 2007). Letzteres wird als „*Grazing*“ bezeichnet und betrifft rund zwei Drittel der Patient:innen mit BES (Heriseanu et al., 2017).

Neben den Essanfällen entstehen weitere somatische und psychische Belastungen aus dem häufig erhöhten Körpergewicht, welches aus den Essanfällen resultiert. Die Betroffenen unternehmen in der Regel immer wieder meist erfolglose Diätversuche

zwischen den Episoden mit Essanfällen, sodass Patient:innen mit BES häufiger (36 – 42 %) übergewichtig oder adipös als Personen ohne Essstörung (16 %) sind (Hudson et al., 2007, Kessler et al., 2013). Wichtigstes Kriterium für die Diagnose einer Adipositas ist der *Body Mass Index* (BMI), welcher als der Quotient von Körpergewicht in Kilogramm und der Körpergröße in Metern zum Quadrat definiert ist. Dabei gilt folgende Einteilung: Untergewicht: BMI < 18,5 kg/m²; Normalgewicht: BMI 18,5 – 24,9 kg/m²; Übergewicht: BMI 25 – 29,9 kg/m²; Adipositas: BMI > 30 kg/m².

Im weiteren Verlauf stellt eine Adipositas, welche in die Schweregrade I (BMI 30 – 35 kg/m²), II (BMI 35 – 40 kg/m²) und III (BMI > 40 kg/m²) eingeteilt wird, einen Risikofaktor für metabolische Erkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus Typ II, arterielle Hypertonie oder ein Schlafapnoesyndrom dar (Jehan et al., 2017, Kessler et al., 2013). Darüber hinaus leiden 79 % der Patient:innen mit BES unter einer, rund 50 % sogar unter zwei oder mehr psychischen Komorbiditäten (Hudson et al., 2007, Kessler et al., 2013). Dabei handelt es sich zu rund 60 % um Angststörungen, zu 50 % um affektive Störungen, zu 40 % um Impulskontrollstörungen und zu 20 % um Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit. Ähnlich wie bei der AN und BN, scheinen die Betroffenen dem Gewicht und der Figur eine überhöhte Bedeutung für das Selbstwertgefühl beizumessen (Mond et al., 2007). Je ausgeprägter die Essstörungspathologie sowie Anzahl und Stärke der psychischen Komorbiditäten sind, desto höher scheint das Ausmaß der Überbewertung und damit auch der Leidensdruck für die Betroffenen zu sein (Mond et al., 2007).

1.1.2 Diagnosekriterien

Obwohl die BES die häufigste spezifische Essstörung ist, wurde sie erst 2013 als eigenständige Diagnose in das DSM-5 aufgenommen (APA, 2013)), während sie im DSM-IV lediglich als Forschungsdiagnose bei EDNOS aufgeführt wurde. In der bis Ende 2021 gültigen deutschen Fassung des *Index of Clinical Diseases* – 10th Edition [ICD-10]) wird sie nach wie vor in den Kategorien *Sonstige Essstörungen* (F50.8) geführt (Dilling et al., 2011). Der seit dem 01. Januar 2022 gültige ICD-11 (WHO, 2019) führt die BES erstmals als eigenständige Diagnose (Code: 6B82) auf, wobei die Diagnosekriterien deutlich weniger streng gefasst sind als im DSM-5..

Im Zuge der Klassifikation als eigenständige Diagnose im DSM-5 wurden einige Neuerungen gegenüber dem Vorgänger DSM-IV eingebracht (Tab. 1). So lautet eines

der Diagnosekriterien im DSM-5, dass durchschnittlich mindestens ein unkontrollierter Essanfall pro Woche über einen Zeitraum von drei Monaten stattfinden muss. Dahingegen waren nach DSM-IV durchschnittlich mindestens zwei Essanfälle pro Woche über einen Zeitraum von sechs Monaten für die Diagnose obligatorisch (APA, 2013).

Eine weitere Neuerung des DSM-5 gegenüber dem DSM-IV ist die Einteilung in unterschiedliche Schweregrade der BES: Mild (ein bis drei Essanfälle/Woche), moderat (vier bis sieben Essanfälle/Woche), schwer (acht bis 13 Essanfälle/Woche) und extrem (≥ 14 Essanfälle/Woche).

Tab. 1: Diagnosekriterien einer BES.

Nach deutscher Fassung des DSM-5, Falkai & Wittchen (2015).

-
- A. Wiederkehrende Episoden von Essanfällen, in denen:
1. Mehr gegessen wird, als Menschen gewöhnlich in einem vergleichbaren Zeitraum und unter ähnlichen Umständen gegessen hätten
 2. Ein Gefühl des Kontrollverlustes herrscht
- B. Essanfälle treten mit mindestens drei der fünf folgenden Verhaltensmerkmale auf:
- a. Deutlich schnelleres Essen als normal
 - b. Essen bis zu einem unangenehmen Völlegefühl
 - c. Viel Essen, ohne hungrig zu sein
 - d. Aus Scham alleine essen
 - e. Ekelgefühle, Niedergeschlagenheit oder Schuldgefühle nach einem Essanfall
- C. Deutlicher Leidensdruck wegen der Essanfälle
- D. Essanfälle treten durchschnittlich mindestens einmal wöchentlich über einen Zeitraum von drei Monaten auf
- E. Auf die Essanfälle folgen nicht regelmäßig unangemessene, gegenregulatorische Maßnahmen und die Essanfälle treten nicht im Verlauf einer AN oder BN auf
-

1.1.3 Verlauf, Therapie und Prognose

Die Studienlage zum unbehandelten Verlauf der BES ist bislang relativ gering, die Kohorten sind auch aufgrund der bis 2013 nicht vorliegenden Diagnosekriterien nicht gut vergleichbar und die Daten sind daher heterogen. So zeigen Crow et al. (2002), dass nach einem 1-Jahres-*Follow-Up* noch 64 % der Patient:innen die Kriterien einer BES erfüllen und nur 7 % keine Essstörungsdiagnose mehr aufweisen. Dagegen wiesen in einer Studie von Fairburn et al. (2000) nach einem 5-Jahres-*Follow-Up* nur noch 10 % der Stichprobe eine BES, 18 % eine Essstörungsdiagnose auf.

Die Behandlung der BES beruht vor allem auf Psychotherapie, wobei insbesondere die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) und die interpersonelle Psychotherapie (IPT) die stärkste Evidenz für Therapieerfolge bringen (Fichter et al., 2008, Hilbert et al., 2012, Hilbert et al., 2017). Aktuell zeigt auch die Dialektisch behaviorale Therapie (DBT) starke Evidenz für eine Wirksamkeit bei der Behandlung der BES (Giel et al., 2022a). Im 12-Jahres-Follow-Up einer Stichprobe von stationär verhaltenstherapeutisch behandelten Patient:innen zeigten sich rund zwei Drittel ohne Essstörungsdiagnose (Fichter et al., 2008). Auch die störungsbezogenen und störungsübergreifenden allgemeinen Psychopathologien waren stabil reduziert (Fichter et al., 2008). Eine ambulante Psychotherapie vermag ebenfalls stabile Behandlungserfolge hervorzubringen. So waren im 4-Jahres-Follow-Up nach ambulanter KVT 52 % der Stichprobe und nach IPT 77 % der behandelten Patient:innen mit BES ohne Essstörungsdiagnose (Hilbert et al., 2012). Allerdings zielen die psychotherapeutischen Verfahren bislang mehr auf eine Verringerung der Essanfälle, aber nicht auf eine Reduktion des Gewichtes ab (Brownley et al., 2007, Vocks et al., 2010). Da letzteres jedoch häufig die Hauptmotivation ist, wegen der Patient:innen mit BES sich in Behandlung begeben und Adipositas schwerwiegende somatische Folgeerkrankungen nach sich ziehen kann, werden die gängigen Behandlungsstrategien kritisch gesehen und neue Therapiekonzepte untersucht, die auch eine Gewichtsreduktion implementieren (de Zwaan et al., 2017, Giel et al., 2017a, Vancampfort et al., 2013). Laut Linardon (2018) führen die existierenden Therapieformen außerdem nur bei ca. 50 % der Patient:innen mit BES zur Remission, weshalb ein großer Bedarf an der Entwicklung neuer Therapiemethoden besteht (Hay, 2020)

Neben der Psychotherapie gibt es Ansätze zur (begleitenden) pharmakologischen Behandlung, welche bisher unterschiedliche Effekte auf den Behandlungserfolg aufweisen (Monteleone et al., 2022). Hierbei kommen beispielsweise Antidepressiva der zweiten Generation, Antikonvulsiva wie Topiramate oder Stimulantien wie Lisdexamfetamin zum Einsatz, welche einen positiven Effekt auf die Anzahl der Essanfälle haben, jedoch kaum die Essstörungspsychopathologie beeinflussen (Brownley et al., 2016). Lisdexamfetamin, von dem angenommen wird, dass es regulierend in das Dopamin- und Noradrenalinneurotransmittersystem eingreift und damit die Impulsivität beeinflusst, ist bisher nur in den USA als einziges Medikament zur Behandlung der BES zugelassen (FDA, 2015, Griffiths et al., 2019, Guerdjikova et

al., 2016). Generell sind Antidepressiva und Lisdexamfetamin aufgrund von Nebenwirkungen weniger akzeptiert, schneiden bei Patient:innen mit BES jedoch besser ab als Placebos, wobei bisher nur kurzzeitige Effekte untersucht werden (Monteleone et al., 2022).

Die Prognose der BES wird im Vergleich zur AN oder BN als günstiger angenommen (Fichter et al., 2008, Nazar et al., 2017). Dennoch werden chronische Krankheitsverläufe von 15 Jahren und mehr berichtet (Pope Jr et al., 2006) Entscheidend für den Langzeitverlauf scheint hier neben dem Ausmaß der Essstörungspsychopathologie auch die störungsübergreifende Psychopathologie zu sein (Fichter et al., 2003, Grilo et al., 2012, Vall & Wade, 2015). Zudem wirkt sich ein schnelles Ansprechen auf die Therapie positiv auf den Langzeitverlauf aus (Grilo et al., 2012, Nazar et al., 2017, Vall & Wade, 2015).

1.1.4 Ätiologie und Risikofaktoren

Generell ist die Datenlage zur Ätiologie der BES bislang gering. Es scheint jedoch eine multifaktorielle Pathogenese zugrunde zu liegen, an denen psychosoziale und biologische Faktoren beteiligt sind (Striegel-Moore & Bulik, 2007). Die allgemeinen psychosozialen Risikofaktoren für psychische Erkrankungen umfassen u. a. bestimmte Persönlichkeitszüge, einschneidende Lebensereignisse, Stress, Depressivität oder Missbrauchserfahrungen (Fairburn et al., 1998, Hartmann et al., 2012, Hilbert et al., 2014). Essstörungsspezifische Risikofaktoren unterscheiden sich für die verschiedenen Essstörungen insofern, als dass AN und BN sowie BN und BES jeweils ähnliche Risikofaktoren teilen, wohingegen AN und BES kaum gemeinsame Risikofaktoren aufweisen (Fairburn et al., 1998, Hilbert et al., 2014, Striegel-Moore & Bulik, 2007). Hierbei scheinen speziell bei BES Verhaltensprobleme, Substanzmissbrauch, Überernährung in der Familie oder starkes Übergewicht in der Kindheit Risikofaktoren für die Entwicklung einer BES darzustellen (Fairburn et al., 1998, Hilbert et al., 2014).

Als auslösende und aufrechterhaltende psychische Faktoren für eine BES gelten vor allem Sorgen um Gewicht und Figur sowie negative Stimmung, die durch die Essanfälle abgemildert werden können (Gianini et al., 2013, Hartmann et al., 2012, Stice, 2016). Aber auch die allgegenwärtige Präsenz und die ständige Verfügbarkeit großer Mengen an (hochkalorischer) Nahrung tragen zur Aufrechterhaltung der Symptomatik bei (Munsch & Herpertz, 2011). Hinzu kommt speziell bei BES häufig

eine Beeinträchtigung exekutiver Funktionen, was nicht nur das Entscheidungs- und Handlungsverhalten sondern auch die Impulskontrolle negativ beeinflusst (Kessler et al., 2016, Kittel et al., 2015). So könnte die Einschränkung exekutiver Funktionen dazu führen, dass belohnungsorientierte Entscheidungen bevorzugt werden, impulsives Verhalten verstärkt auftritt und Problemlösestrategien weniger effektiv sind, was insgesamt das Auftreten von Essanfällen begünstigt (Kittel et al., 2015). Ebenso spielen wahrscheinlich Defizite in der Emotionsregulation als Risikofaktor eine bedeutende Rolle (Aldao et al., 2010, Barnow, 2020, Svaldi et al., 2012).

Grundsätzlich legen erste Studien mit Familien und Zwillingen die Vermutung nahe, dass der Entstehung einer BES zu ca. 40 – 50 % genetische Faktoren zugrunde liegen (Bulik et al., 2003, Mitchell et al., 2010). Eine aktuell laufende, genomweite Assoziationsstudie soll helfen, den Zusammenhang von genetischen Faktoren, dem Mikrobiom und behavioralen Aspekten zu verstehen, um Risikofaktoren, den Verlauf und das Therapieansprechen bei der BES und BN besser vorhersagen zu können (Bulik et al., 2020).

Weitere biologische Risikofaktoren für die BES sind beispielsweise Übergewicht im Kindes- und Jugendalter (Fairburn et al., 1998, Hilbert et al., 2014), aber auch Veränderungen im dopaminergen und opioiden Neurotransmittersystem (Cambridge et al., 2013, Kessler et al., 2016). Erste Studien zeigen, dass die Veränderungen im dopaminergen Belohnungssystem bei Patient:innen mit BES die Homöostase und kognitive Kontrolle dahingehend beeinflussen, dass eine Hypersensibilität gegenüber Nahrung entsteht (Berridge, 2009, Carnell et al., 2012). Tatsächlich konnte bei Patient:innen mit BES eine erhöhte Aktivität des Belohnungssystems im orbitofrontalen Kortex gegenüber einer Kontrollgruppe festgestellt werden (Schienle et al., 2009). Zusätzlich scheint bei von einer BES Betroffenen die Inhibitionskontrolle im dorsolateralen, präfrontalen Kortex beeinträchtigt zu sein (Balodis et al., 2013, Carnell et al., 2012). Ein möglicher Einfluss des opioiden Systems auf die Pathogenese der BES konnte von Cambridge et al. (2013) gezeigt werden. Hier senkte die Gabe eines μ -Opioidrezeptorantagonisten die Aktivität im rechten *Globus pallidus* und *Putamen*, was in einer verringerten Motivation hochkalorische Nahrung zu sich zu nehmen resultierte.

Der hier bereits angeklungene potentielle Risikofaktor Impulsivität ist zentraler Gegenstand dieser Arbeit und wird daher im Folgenden ausführlicher beschrieben und diskutiert (s. 1.2).

1.2 Im Fokus: Impulsivität als potentieller Risikofaktor für eine BES

1.2.1 Psychologische Aspekte

Impulsivität spielt bei verschiedenen psychologischen und psychiatrischen Pathologien eine Rolle, beispielsweise bei dem Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Sucht und Abhängigkeit, Borderline-Persönlichkeitsstörung, Suizidalität oder Essstörungen (Bornovalova et al., 2005, Dougherty et al., 2004, Ersche et al., 2010, Schag et al., 2013a, Winstanley et al., 2006). Ein Zusammenhang zwischen gesteigerter Impulsivität, insbesondere bei der Verarbeitung von Nahrungsreizen, und der Entwicklung einer BES kristallisierte sich in den vergangenen Jahren immer deutlicher heraus (Giel et al., 2017b, Schag et al., 2013b, Schienle et al., 2009).

Impulsivität als Persönlichkeitseigenschaft gilt als multifaktorielles Konstrukt, deren Komponenten viel diskutiert werden (Dawe & Loxton, 2004, Gullo et al., 2014, Sharma et al., 2014). Das Modell von Dawe & Loxton (2004) beschreibt Impulsivität als ein multidimensionales Persönlichkeitskonzept, welches aus zwei Hauptkomponenten besteht: 1) Gesteigerte Belohnungssensitivität und 2) überstürzt-spontanes Verhalten bei verringerter inhibitorischer Kontrolle. Demnach ist die Belohnungssensibilität bei Patient:innen mit BES als auslösender Faktor eines Essanfalls beteiligt, wohingegen die verminderte inhibitorische Kontrolle zu fehlendem Widerstand während des Essanfalls führt und diesen somit wider besseren Wissens über die Konsequenzen aufrecht erhält (Davis, 2009, Dawe & Loxton, 2004, Schag et al., 2013a). Neurobiologisches Korrelat beider Komponenten der Impulsivität scheint sowohl der orbitofrontale Kortex und assoziierte Areale (Belohnungssystem) als auch der dorsolaterale, präfrontale Kortex (inhibitorische Kontrolle) zu sein (Balodis et al., 2013, Carnell et al., 2012, Schienle et al., 2009).

Laut aktuellen systematischen Übersichtsartikeln (Giel et al., 2017b, Iceta et al., 2021, Maxwell et al., 2020, Waltmann et al., 2021) zeigen sowohl adipöse Menschen mit BES als auch solche ohne BES eine erhöhte Belohnungssensitivität, wohingegen die verringerte inhibitorische Kontrolle als zweite Komponente der Impulsivität bei Patient:innen mit BES deutlich stärker ausgeprägt ist. Hieraus ergibt sich, dass Patient:innen mit BES ebenso sensibel wie adipöse Personen ohne BES auf Nahrungsreize reagieren. Sie kommen dem Drang zu essen aber wesentlich schneller und spontaner nach und sind weniger gut in der Lage, diesen zu stoppen, was in einem

unkontrollierten Essanfall mündet (Schag et al., 2013a). Dem gegenüber stehen einige Studien, welche keinen Unterschied der inhibitorischen Kontrolle zwischen übergewichtigen/adipösen Patient:innen mit und ohne BES feststellen konnten (Voon et al., 2014, Wu et al., 2013). Nichtsdestotrotz geht der Großteil der Studien davon aus, dass die BES eine spezielle Form innerhalb des Adipositasspektrums darstellt, die mit einer gesteigerten Impulsivität einhergeht (Giel et al., 2017b).

Neuere psychotherapeutische Therapieansätze beziehen daher speziell die Impulsivität in das Behandlungskonzept der BES mit ein. Hierbei kommen verschiedenste Ansätze basierend auf Psychotherapie, Pharmakotherapie, Computer-assistiertem kognitivem Training oder transkranielle Hirnstimulation zum Einsatz (Ince et al., 2021b, Tyszkiewicz-Nwafor, 2020). So konzipierten und untersuchten Schag et al. (2019) in einer randomisiert-kontrollierten Studie (*randomized controlled trial*, RCT) eine impulsivitätsbezogene Gruppenintervention für Patient:innen mit BES im ambulanten Setting (IMPULS). Im Gegensatz zur Kontrollgruppe nahm die Experimentalgruppe an der IMPULS-Behandlung teil, wobei beide Gruppen wöchentliche Selbstbeobachtungsprotokolle führten (Schag et al., 2019). Beide Gruppen reduzierten in den letzten vier Wochen des Behandlungszeitraums die Anzahl ihrer Essanfälle, nach drei Monaten wies jedoch nur noch die Experimentalgruppe eine Verringerung der Essanfälle sowie eine reduzierte depressive Symptomatik auf. Eine signifikante Reduktion des BMI konnte in keiner der beiden Gruppen beobachtet werden (Schag et al., 2019).

Das Therapiekonzept ImpulsE für übergewichtige Personen mit impulsgesteuertem, disinhibiertem Essverhalten (darunter ein Drittel Patient:innen mit BES) kombiniert Elemente der klassischen KVT, der KVT der dritten Generation sowie der Akzeptanz- und Commitment-Therapie, mit einem nahrungsspezifischen *Stop Signal*-Task zum Training der Inhibitionskontrolle (Preuss et al., 2017). Im 3-Monats-Follow-up, profitierte eine Subgruppe aus Patient:innen mit BES signifikant von ImpulsE ($p = .028$) und Proband:innen, die ImpulsE vollständig durchlaufen hatten, zeigten eine signifikant größere Gewichtsreduktion ($p = .030$) (Preuss et al., 2017).

Ein weiterer neuer Ansatz zur Behandlung von *Binge Eating*-Symptomen im Rahmen von Essstörungen ist die Nutzung nicht-invasiver Hirnstimulation (Burgess et al., 2016, Gay et al., 2016, Ince et al., 2021a, Kekic et al., 2017, Max et al., 2020, Schag et al., 2020, Van den Eynde et al., 2010). Hierbei wird der Sitz der inhibitorischen Kontrolle im dorsolateralen, präfrontalen Kortex mittels transkranieller Gleichstromstimulation

(*transcranial direct current stimulation*, tDCS) stimuliert. In einer Studie wurde parallel dazu eine Aufgabe zur Steigerung der kognitiven Kontrolle in Form eines nahrungsbezogenen Antisakkaden-Tasks durchgeführt (Max et al., 2020). Ziel war es, die inhibitorische Kontrolle während des Essens bei Patient:innen mit BES zu erhöhen. Erste Daten dieser Pilotstudie zeigen, dass Patient:innen mit BES möglicherweise von dieser Kombination von tDCS und kognitiver Kontrollaufgabe profitieren (Max et al., 2020). Dagegen weisen weitere vorläufige EEG-Daten darauf hin, dass die tDCS keinen zusätzlichen Einfluss auf den Trainingsfortschritt bezüglich der Inhibitionskontrolle hat, der durchgeführte nahrungsbezogene Antisakkaden-Task jedoch schon (İnce et al., 2021a). Eine fundierte Bewertung dieses Therapieansatzes erfordert daher weiterführende Studien mit einer größeren Anzahl an Proband:innen.

1.2.2 Neurobiologische und genetische Aspekte

Aktuelle Modelle gehen davon aus, dass der Impulsivität ein komplexer Schaltkreis (Abb. 1) mit Beteiligung des medialen und ventralen präfrontalen Kortexes (regulatorisches System), dem ventralen Striatum, dem *Nucleus accumbens* und dem ventralen tegmental Areal (Belohnungssystem) sowie der Amygdala (aversive Konditionierung) zugrunde liegt (Kozak et al., 2019).

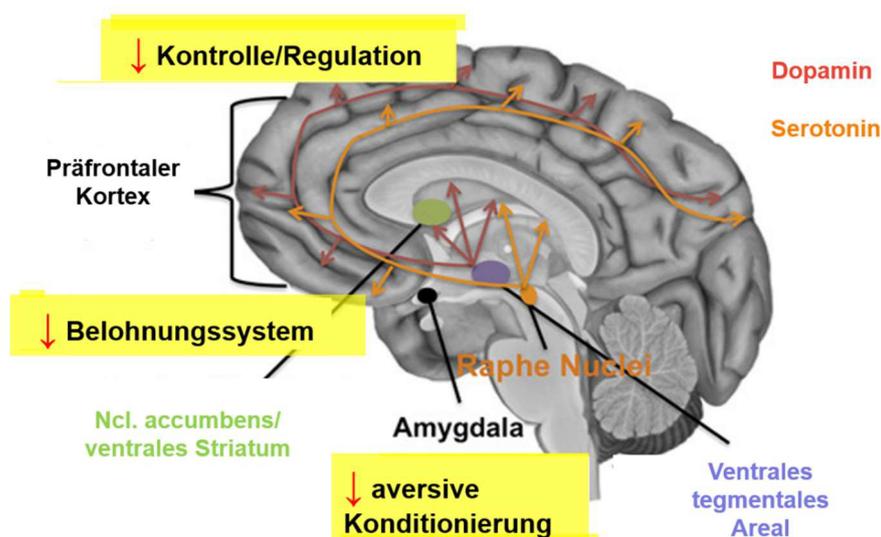


Abb. 1: Neuronale Grundlage der Impulsivität.

Beteiligt sind das Kontroll-/Regulationssystem im präfrontalen Kortex, das Belohnungssystem im *Ncl. accumbens*/ventralen Striatum und ventralen tegmental Areal sowie die Amygdala, welche u. a. für aversive Konditionierung verantwortlich ist. Die drei Systeme kommunizieren u. a. über die stimulierenden Neurotransmitter Dopamin (rot) sowie dem hemmenden Neurotransmitter Serotonin (orange). Modifiziert nach Kozak et al. (2019).

Das ventrale tegmentale Areal reagiert auf Belohnungsreize mit einer gesteigerten Aktivität und bedingt mit seinen dopaminergen Projektionen eine verstärkte Freisetzung von Dopamin im *Ncl. accumbens*, was letztendlich zur Wahrnehmung eines Glücksgefühls führt (Dahlström & Fuxe, 1964). Hemmende Interneurone, welche vom Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) aktiviert werden und vom *Ncl. accumbens* ins ventrale tegmentale Areal projizieren, inhibieren das ventrale tegmentale Areal bei verstärkter Aktivität im *Ncl. accumbens*, was u. a. zur Modulation von Lernprozessen im Neocortex beiträgt (Yamaguchi et al., 2011). Da die GABAergen Neurone μ_1 -Opioidrezeptoren besitzen, können Opioide, über weitere Rezeptoren aber auch Alkohol, Nikotin oder Benzodiazepine, diese inhibitorischen Interneurone hemmen und somit die Aktivität im *Ncl. accumbens* indirekt verstärken (Koob, 1992, Peciña & Berridge, 2013, Wise, 1996). Diese Prozesse scheinen maßgeblich in die Entstehung von Sucht und Abhängigkeit involviert zu sein (Dalley & Roiser, 2012). Auch im Zusammenhang mit der BES und Adipositas wird postuliert, dass es sich um ähnliche Mechanismen wie bei Suchterkrankungen handeln könnte (Gearhardt et al., 2011, Hebebrand et al., 2014, Smith & Robbins, 2013), wobei die Datenlage hier noch nicht eindeutig ist.

Neben dem dopaminergen und GABAergen System spielt Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) als dritter Neurotransmitter eine wichtige Rolle im neuronalen Schaltkreis der Impulsivität. Serotoninerge Neurone entspringen den medianen und dorsalen Raphe-Kernen und projizieren u. a. auf das ventrale tegmentale Areal, den *Ncl. accumbens*, die Amygdala und den präfrontalen Kortex (Dahlström & Fuxe, 1964, Dalley et al., 2011, Hayes & Greenshaw, 2011). Serotonin fungiert über verschiedene Rezeptoren entweder direkt oder möglicherweise auch indirekt über die Aktivierung hemmender, GABAerger Interneurone als Gegenspieler des stimulierenden dopaminergen Systems (Oades, 2007). Ein Mangel an Serotonin spielt somit nicht nur bei der Entstehung von Impulsivität, sondern z. B. auch bei Depressionen, Schlafstörungen und Suizidalität eine entscheidende Rolle (Dalley & Roiser, 2012). In den vergangenen Jahren wurden diverse Gene identifiziert, u. a. auch das COMT-Gen, welche im Verdacht stehen, einen Einfluss auf die Impulsivität im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen zu haben (Tab. 2).

Tab. 2: Putative, an der Entstehung von Impulsivität beteiligte Gene.

Dargestellt sind das Gen, das Genprodukt bzw. seine Funktion sowie möglicherweise assoziierte Pathologien.

Gen	Genprodukt/Funktion	Neben Impulsivität mögliche Assoziation mit:	Referenzen
OXTR-Gen	Oxytocinrezeptor	Essstörungen	Bozorgmehr et al. (2020), Giel et al. (2022b)
SLC6A4	Serotonintransporter		Bozorgmehr et al. (2020), Hennig et al. (2020)
SLC6A3	Dopamintransporter DAT1r		Hennig et al. (2020)
Adgrl3-Gen	Adhäsion G-Protein-gekoppelter Receptor L3	ADHS	Mortimer et al. (2019)
BDNF-Gen	<i>Brain derived neurotropic factor</i>	Suizidalität	Pasyk et al. (2020)
DRD2/ANKK1-Gen und HTR2A-Gen	Dopamin-/Serotoninrezeptorgene	Alkoholabhängigkeit	Leamy et al. (2016)
COMT-Gen	Catechol-O-Methyltransferase	v. a. inhibitorische Kontrolle	Congdon et al. (2009), Kasparbauer et al. (2015)

Die aktuell laufende, genomweite Assoziationsstudie BEGIN (*Binge Eating Genetics Initiative*) soll weiteren Aufschluss über die Rolle bestimmter Gene geben, die konkret an der Ausprägung einer BES beteiligt sein könnten (Bulik et al., 2020).

Die COMT steht im Zentrum dieser Arbeit. Ihre Funktion und ihr Einfluss auf die Impulsivität werden im folgenden Kapitel (s. 1.2.3) näher erläutert.

1.2.3 Dopaminerges System und die COMT

Auf molekularer Ebene wird Impulsivität maßgeblich vom dopaminergen System beeinflusst (Dalley & Roiser, 2012), welches darüber hinaus auch in die Regulation des Essverhaltens involviert ist (Val-Laillet et al., 2015). Dopamin gehört zu den Katecholaminen, wird vor allem in den präsynaptischen Endigungen im zentralen Nervensystem (ZNS) ausgehend von der Aminosäure Tyrosin synthetisiert und ist damit eine Vorstufe von Noradrenalin und Adrenalin (Feldman et al., 1997). Die Postsynapsen besitzen fünf verschiedene Dopaminrezeptortypen (D₁ – D₅), die unterschiedliche Dopaminwirkungen vermitteln (Vallone et al., 2000). Die Bindung von Dopamin an D₁ und D₅ (D1-Gruppe) bewirkt ein exzitatorisches, postsynaptisches Potential und dadurch eine Stimulation. Dagegen führt das Vorhandensein der Rezeptoren D₂ – D₄ (D2-Gruppe) zu einem inhibitorischen, postsynaptischen Potential

und damit zu einem hemmenden Effekt. Insgesamt überwiegt im ZNS die erregende, stimulierende Wirkung des Dopamins.

Eine suffiziente Kontrolle der Impulsivität und des Essverhaltens setzt ein ausgewogenes Verhältnis der Neurotransmitter Dopamin, GABA, Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin im ZNS voraus. Daher sind zahlreiche Enzyme an der Biosynthese und dem Abbau dieser Neurotransmitter beteiligt, um eine schnelle und feingliedrige Regulation der Neurotransmitterlevel und damit der emotionalen und kognitiven Funktionen zu ermöglichen (Savitz et al., 2006).

Ein wichtiges Enzym zur Regulation des Dopaminspiegels vor allem im präfrontalen Kortex ist die COMT (Tunbridge et al., 2004), welche durch die Methylierung von Dopamin dafür sorgt, dass es dem Abbau zugeführt wird (Chen et al., 2004, Fallgatter & Lesch, 2007). Die COMT kommt in unterschiedlichen Geweben wie der Leber, der Niere, den Erythrozyten und dem Gehirn vor. Es können eine kürzere, lösliche Form (S-COMT, 108 Aminosäuren) und eine längere, membranständige Form (MB-COMT, 158 Aminosäuren) unterschieden werden, wobei im Gehirn überwiegend die membranständige COMT exprimiert wird. Der kinetische Mechanismus beider Formen ist ähnlich, jedoch besitzt die MB-COMT ($3,3 \mu\text{M}$) gegenüber der S-COMT ($208 \mu\text{M}$) einen niedrigeren K_m -Wert für das Substrat Dopamin und damit eine höhere Substrataffinität (Lotta et al., 1995).

Ein weit verbreiteter funktionaler Polymorphismus im COMT-kodierenden Gen auf Chromosom 22q11.2 ist die Valin-Methionin-Substitution am Codon 108/158 (COMT-Val(108/158)Met-Polymorphismus [rs4680]) (Lachman et al., 1996, Weinshilboum & Raymond, 1977). Hierbei besitzt die COMT mit Valin (Val) an Position 108/158 eine höhere Aktivität als die Variante mit Methionin (Met), wodurch das kortikale Dopaminlevel im Falle der Met-Variante erhöht ist (Lotta et al., 1995). Dies beruht nicht auf einer veränderten Substrataffinität, sondern gründet auf einer erhöhten Thermolabilität der Met-Variante.

Es gibt erste Hinweise darauf, dass sich der COMT-Val(108/158)Met-Polymorphismus und dessen Einfluss auf das Dopaminlevel und auf die Impulsivität auswirkt (Congdon et al., 2009, Donofry et al., 2014, Elton et al., 2017, Forbes et al., 2009, Gurvich & Rossell, 2014, Kasparbauer et al., 2015, Malloy-Diniz et al., 2013, Soeiro-De-Souza et al., 2013). Allerdings finden sich in der Literatur zum Teil gegensätzliche Aussagen darüber, welche Genotypen und damit Enzymaktivitäten eine erhöhte bzw. erniedrigte Impulsivität nach sich ziehen. Beispielsweise beschreiben Ziegler et al. (2014) für

Patient:innen mit Morbus Parkinson, dass Met-Allel-Träger:innen eine gesteigerte behaviorale Impulsivität gegenüber Val-Allel-Homozygoten aufweisen. Ebenso zeigten gesunde, erwachsene Met-Allel-Träger:innen vermehrt Schwierigkeiten bei der Entscheidungsfindung sowie der kognitiven Impulsivität (Malloy-Diniz et al., 2013) oder der mittels BIS-11 erfassten nicht-planenden Impulsivität (Soeiro-De-Souza et al., 2013). Dahingegen beobachteten Boettiger et al. (2007) eine erhöhte Impulsivität bei Val-Allel-homozygoten alkoholabhängigen Personen im Vergleich zu Met-Allel-homozygoten. Die niedrigste Impulsivität zeigten jedoch Val/Met-heterozygote Individuen, woraus sich ein U-förmiger Zusammenhang ergibt. Auch Elton et al. (2017) beschreiben einen U-förmigen Zusammenhang zwischen COMT-Genotyp und Impulsivität, der jedoch auch den Einfluss des Geschlechts mit einbezieht. Zusammengefasst weist die aktuelle Datenlage auf keinen linearen, direkten Zusammenhang zwischen COMT-Genotyp und Impulsivität, sondern auf eine multifaktorielle Genese hin. Hierbei scheinen zusätzliche Einflussfaktoren wie das Geschlecht, die Stichprobenauswahl sowie das experimentelle Setting eine Rolle zu spielen.

Bezüglich einer Assoziation von Essstörungen und dem COMT-Val(108/158)Met-Polymorphismus gibt es bislang nur wenige Studien, die ebenfalls eine inkonsistente Datenlage aufweisen (Brandys et al., 2012, Collantoni et al., 2017, Donofry et al., 2014, Gervasini et al., 2018, Gervasini et al., 2013, Leehr et al., 2016). Laut den Metaanalysen von Brandys et al. (2012) und Collantoni et al. (2017) besteht kein Zusammenhang zwischen dem COMT-Val(108/158)Met-Polymorphismus und AN.

Donofry et al. (2014) beobachteten bei Met-Allel-Träger:innen eine um 87 % erhöhte Wahrscheinlichkeit Symptome einer BN zu zeigen. Auch Gervasini et al. (2018) zeigten einen möglichen Zusammenhang zwischen dem COMT-Val(108/158)Met-Polymorphismus und BN. Dagegen konnte die Metaanalyse von Collantoni et al. (2017) keinen Einfluss des COMT-Val(108/158)Met-Polymorphismus auf die BN bestätigen.

Bislang gibt es nur zwei Studien mit relativ geringer Stichprobenzahl, die explizit den Einfluss des COMT-Val(108/158)Met-Polymorphismus bei Patient:innen mit einer BES untersucht haben (Gervasini et al., 2018, Leehr et al., 2016). In der bereits angeführten Studie von Gervasini et al. (2018) fanden sich bei weiblichen Patientinnen mit BES (n = 30) keine Korrelationen zwischen dem COMT-Val(108/158)Met-Polymorphismus und diversen psychopathologischen Symptomen (Depression, Ängstlichkeit,

Zwanghaftigkeit etc.). Dagegen weist die Pilotstudie von Leehr et al. (2016) (n = 20) auf einen möglichen Zusammenhang des COMT-Val(108/158)Met-Polymorphismus mit Impulsivität bei Patient:innen mit BES hin. Demnach gibt es erste Hinweise darauf, dass Met-Allel-homozygote Individuen (n = 3) eine erhöhte Impulsivität aufweisen. Aufgrund der sehr geringen Stichprobenzahl sind die Ergebnisse jedoch mit Vorsicht zu interpretieren.

Hieran anknüpfend soll in dieser Arbeit eine größere Anzahl an Patient:innen hinsichtlich ihres COMT-Genotyps und einer möglichen Assoziation des COMT-Val(108/158)Met-Polymorphismus mit der Impulsivität untersucht werden, um eindeutigere Aussagen darüber treffen zu können.

1.3 Methoden zur Untersuchung von Impulsivität

Klassischerweise erfolgt die psychometrische Erfassung der Impulsivität über Selbstauskunftsfragebögen, die aufgrund der ihnen zugrunde liegenden Subjektivität nicht unumstritten sind (Sharma et al., 2014). Hierzu zählen vorwiegend der *Barratt Impulsiveness Scale* mit 15 *Items* (BIS-15; (Meule et al., 2011a, Stanford et al., 2009)) und die *Urgency, Lack of Premeditation, Lack of Perseverance and Sensation Seeking* (UPPS)-Impulsive Behavior Scale (Whiteside & Lynam, 2001).

Seit einigen Jahren werden zunehmend objektivere Methoden zur Erfassung der behavioralen Impulsivität eingesetzt. Klassische computergestützte Paradigmen sind beispielsweise der *Go/No-Go-Task* oder der *StopSignal-Task*, bei denen die Proband:innen einen Tastendruck infolge eines *No-go-* oder *Stop-*Signals unterdrücken müssen (Gomez et al., 2007, Logan, 1994).

Eine weitere gängige Methode, welche auch in der vorliegenden Arbeit eingesetzt wurde, ist der Antisakkaden-Task in Kombination mit *Eye Tracking* (Antoniades et al., 2013, Hutton & Ettinger, 2006). Hierbei sollen die Patient:innen ein Kreuz in der Mitte eines Computerbildschirms fixieren und es erscheinen in der Peripherie links oder rechts Objekte. Die Aufgabe besteht darin, möglichst schnell in die dem Objekt entgegengesetzte Richtung zu schauen. In dem in dieser Arbeit verwendeten Antisakkaden-Task wurden im Gegensatz zur klassischen Variante keine einfachen geometrischen Formen, sondern Bilder mit (hochkalorischen) Nahrungsmitteln präsentiert, um gezielt die nahrungsbezogene Impulsivität zu untersuchen (Giel et al., 2013). Während der gesamten Aufgabe wurden die Blickbewegungen der Patient:innen mittels *Eye Tracking* erfasst. *Eye Tracking* ermöglicht mit hoher zeitlicher

Auflösung eine objektive, direkte sowie nicht-invasive Untersuchung kognitiver und motivationaler Prozesse, und damit der beiden Impulsivitätskomponenten Belohnungssensitivität und inhibitorische Kontrolle (Giel et al., 2011, Luna et al., 2008). Augenbewegungen setzen sich aus drei Komponenten zusammen: Sakkaden, Fixationen und Augenfolgebewegungen. Sakkaden beschreiben die großen, schnellen Augenbewegungen, die nötig sind, um die Umgebung nach einem Stimulus abzusuchen und den Blick zunächst in dessen Richtung zu lenken (Kowler, 2011, Kristjansson, 2007). Im Anschluss wird der Blick fixiert, wobei kleine Oszillationen und minimale Sakkaden auftreten, um das Objekt im Blick zu halten und scharf stellen zu können (Henderson, 2003, Kowler, 2011). Sich bewegende Objekte müssen flüssig verfolgt werden, um eine optimale Scharfstellung gewährleisten zu können (Kowler, 2011, Luna et al., 2008). Mittels *Eye Tracking* werden diese Komponenten hinsichtlich verschiedener Fragestellungen wie Sakkaden-Latenzzeit oder Fixationsdauer erfasst (Henderson, 2003, Luna et al., 2008). Im Antisakkaden-Task wird speziell die Blickrichtung der Sakkaden erfasst und die Anzahl der fehlerhaft ausgeführten Sakkaden erhoben, d.h. wenn das präsentierte Nahrungsmittel betrachtet wird (anstatt davon weg zu blicken). Dies gilt als Maß für die Fähigkeit zur Inhibitionskontrolle. Patient:innen mit BES machen hierbei mehr Fehler als Kontrollgruppen, was für eine verringerte Inhibitionskontrolle spricht (Schag et al., 2013b)

Die Fähigkeit zur Kontrolle von Augenbewegungen wird von unterschiedlichen Faktoren wie Kontrast, Helligkeit und Farbgebung des Stimulus, Hunger, dem Alter der Patient:innen oder auch schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankungen wie z. B. Schizophrenie beeinflusst (Hutton & Ettinger, 2006, Knudsen, 2007, Luna et al., 2008, Stice et al., 2013), weshalb diese Faktoren in der Versuchsplanung bzw. bei der Auswahl der Proband:innen berücksichtigt werden müssen. Das für diese Arbeit angewandte methodische Vorgehen sowie die verwendeten *Eye Tracking*-Paradigmen werden in Kapitel 2.4.3 genauer erläutert.

1.4 Fragestellung dieser Arbeit

Essstörungen sind weit verbreitet in der Gesellschaft und vor allem die BES hat eine hohe Prävalenz in der Normalbevölkerung (s. 1.1.1). Für die Entstehung einer BES werden diverse soziokulturelle, psychologische sowie biologische Prädispositionen und Risikofaktoren angenommen, die in die multifaktorielle Pathogenese einfließen können (s. 1.1.4). Hierzu zählen beispielsweise bestimmte Persönlichkeitszüge, ein

schlankes Schönheitsideal, Adipositas im Kindheits- und Jugendalter, Probleme mit der Emotionsregulation, aber auch eine erhöhte Impulsivität. Impulsivität wird derzeit als ein multidimensionales Konzept verstanden, dem zum einen eine erhöhte Belohnungssensitivität und zum anderen eine verringerte inhibitorische Kontrolle zugrunde liegen (s. 1.2.1).

Neurobiologisches Korrelat beider Komponenten der Impulsivität scheint sowohl der orbitofrontale Kortex (Belohnungssystem) als auch der dorsolaterale, präfrontale Kortex (inhibitorische Kontrolle) zu sein (s. 1.2.2). Für die Kommunikation der beteiligten zerebralen Areale ist neben dem serotonergen und GABAergen System vor allem das dopaminerge System relevant. Eine reibungslose Kommunikation wird jedoch nur gewährleistet, solange die Ausschüttung der involvierten Neurotransmitter ausgewogen und optimal gesteuert ist (s. 1.2.3). In diese Regulation der Neurotransmitterspiegel sind zahlreiche Enzyme und andere Faktoren involviert. Aktuell sind einige für diese Regulatoren kodierende Gene bekannt, welche auf molekularer Ebene die Impulsivität beeinflussen könnten (s. 1.2.2). Hierzu zählt beispielsweise das COMT-Gen, das für die Catechol-O-Methyltransferase kodiert, welche durch Methylierung den Neurotransmitter Dopamin dem Abbau zuführt (s. 1.2.3). Der weit verbreitete COMT-Val(108/158)Met-Polymorphismus führt zu einer erhöhten Enzymaktivität und damit einem vermehrten Abbau von Dopamin. Die resultierende Imbalance im dopaminergen System steht im Verdacht, Auswirkungen auf das Ausmaß der Impulsivität zu haben.

Aktuell liegen nur wenige Studien vor, die den möglichen Einfluss genetischer Faktoren auf die Ausprägung von Essstörungen im Allgemeinen und entsprechende Zusammenhänge von Impulsivität und der BES im Speziellen untersucht haben (s. 1.2.3). Tiefergehende Einblicke in die bislang unzureichend bekannte Pathophysiologie der BES könnten jedoch helfen, angepasste Interventionen und Therapiestrategien dieser weitverbreiteten, bisher aber noch unzureichend therapierbaren Essstörung zu entwickeln. Eine Pilotstudie unserer Arbeitsgruppe ergab erste Hinweise darauf, dass Met-Allel-homozygote Patient:innen mit BES (n = 3) mehr Schwierigkeiten im Bereich der Inhibitionskontrolle und damit der Impulsivität haben als Val-Allel-tragende Patient:innen mit BES oder normalgewichtige und adipöse Personen ohne BES (Lehr et al., 2016). Aufgrund der geringen Stichprobengröße (Adipöse Patient:innen mit BES: n = 20; adipöse Patient:innen ohne

BES: n = 17; normalgewichtige, gesunde Kontrollen: n = 21) haben diese Ergebnisse jedoch einen deskriptiven Charakter.

Um diesen möglichen Zusammenhang weitergehend zu analysieren, wurde in dieser Arbeit eine größere Stichprobenzahl weiblicher Patient:innen mit BES und der Kontrollgruppe bestehend aus normalgewichtigen bis stark adipösen Proband:innen untersucht. Es wurde eine Kontrollgruppe dieses Gewichtsspektrums gewählt, da auch in der Gruppe der Patient:innen mit BES ein ähnliches Gewichtsspektrum vertreten ist. Hierbei lag der Fokus vor allem auf der Fragestellung, ob das Met-Allel tatsächlich mit einer ausgeprägteren Impulsivität einhergeht und ob es Unterschiede zwischen Personen mit und ohne BES gibt. Darüber hinaus wurde der Einfluss der unterschiedlichen COMT-Genotypen auch in Bezug auf den BMI sowie die Essstörungspathologie und das Maß an Depressivität explorativ analysiert.

Aufgrund des angenommenen starken Einflusses des Geschlechts auf die dopaminerge Signaltransduktion (Elton et al., 2017) wurde eine rein weibliche Stichprobe gewählt. Blutproben der Probandinnen wurden hinsichtlich des COMT-Val(108/158)Met-Polymorphismus genotypisiert. Die drei Genotypen Val/Val vs. Met/Met vs. Val/Met wurden mit der nahrungsbezogenen Impulsivität im Antisakkaden-Task und dem Ausmaß der Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal (BIS-15) sowie dem BMI, der Essstörungspathologie (EDE) und dem Ausmaß an Depressivität (BDI) in Beziehung gesetzt und deren Einfluss analysiert.

1.4.1 Hypothesen

Aufgrund der oben dargestellten bisherigen Evidenz ergeben sich folgende Haupthypothesen in Bezug auf die Inhibitionskontrolle:

- i. Probandinnen mit einer BES zeigen im Antisakkaden-Task eine geringere Inhibitionskontrolle als Probandinnen ohne BES. Dieser Effekt wird beeinflusst vom COMT-Genotyp.
- ii. Dabei zeigen Met-Allel-homozygote Personen eine geringere Inhibitionskontrolle als diejenigen, welche mindestens ein Val-Allel aufweisen.
- iii. Zwischen dem Met-Allel und der Inhibitionskontrolle zeigt sich ein negativer Zusammenhang, d.h. umso mehr Fehler im Antisakkaden-Task gemacht werden, desto eher handelt es sich um Met-Allel-homozygote Personen.

Des Weiteren werden folgende z. T. explorative Hypothesen überprüft:

- iv. Probandinnen mit einer BES zeigen eine höhere, vom COMT-Genotyp beeinflusste Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal als Probandinnen ohne BES. Dabei zeigen die Met-Allel-homozygoten Personen eine höhere Impulsivität als jene, die mindestens ein Val-Allel aufweisen. Zwischen dem Met-Allel und der Impulsivität zeigt sich ein positiver Zusammenhang, d. h. Met-Allel-homozygote Personen zeigen eine höhere Impulsivität.
- v. Probandinnen mit einer BES zeigen einen höheren, vom COMT-Genotyp beeinflussten BMI als Probandinnen ohne BES. Dabei zeigen die Met-Allel-homozygoten Personen einen höheren BMI als jene, die mindestens ein Val-Allel aufweisen. Zwischen dem Met-Allel und dem BMI zeigt sich ein positiver Zusammenhang, d. h. Met-Allel-homozygote Personen zeigen einen höheren BMI.
- vi. Probandinnen mit einer BES zeigen eine ausgeprägtere, vom COMT-Genotyp beeinflusste Essstörungspathologie als Probandinnen ohne BES. Dabei zeigen die Met-Allel-homozygoten Personen eine ausgeprägtere Essstörungspathologie als jene, die mindestens ein Val-Allel aufweisen. Zwischen dem Met-Allel und der Essstörungspathologie zeigt sich ein positiver Zusammenhang, d. h. Met-Allel-homozygote Personen zeigen eine ausgeprägtere Essstörungspathologie.
- vii. Probandinnen mit einer BES zeigen eine größere, vom COMT-Genotyp beeinflusste Depressivität als Probandinnen ohne BES. Dabei zeigen die Met-Allel-homozygoten Personen eine größere Depressivität als jene, die mindestens ein Val-Allel aufweisen. Zwischen dem Met-Allel und der Depressivität zeigt sich ein positiver Zusammenhang, d. h. Met-Allel-homozygote Personen zeigen eine größere Depressivität.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine Beobachtungsstudie zur Untersuchung des Einflusses des COMT-Val(108/158)Met-Polymorphismus auf die Leistung im Antisakkaden-Task und weitere, mit der BES assoziierte Variablen. Hierzu wurde ein einfaktorielles *between-subjects*-Design mit dem Faktor *Gruppe* und dem *Prozentsatz an Fehlern in der ersten Sakkade* im Antisakkaden-Task (behaviorale Impulsivität, s. 2.4.2) als abhängige Variable verwendet bzw. wurden Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal (BIS-15), BMI, Essstörungspathologie (*Eating Disorder Examination*, EDE) oder Depressivität (*Beck Depression Inventory*, BDI) als weitere abhängige Variablen eingesetzt. Der Faktor *Gruppe* ist hierbei zweifach gestuft, bestehend aus einer Gruppe mit BES-Diagnose (BES(+)) und einer Gruppe adipöser (ADIP) und normalgewichtiger, gesunder Probanden (NG) ohne BES-Diagnose (BES(-)); s. 2.3). Dabei ging der COMT-Genotyp als dreistufige Kovariate (Val/Val vs. Met/Met vs. Val/Met) in das Modell mit ein. Zur weiteren Spezifikation wurde der Einfluss des COMT-Genotyps auf oben genannte abhängige Variablen innerhalb der BES(+)-Gruppe in einem einfaktoriellen *between-subjects*-Design mit drei Faktorstufen (Val/Val vs. Met/Met vs. Val/Met) weiter analysiert.

2.2 Ethikvotum

Die in dieser Arbeit durchgeführte Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen genehmigt (861/2019BO2).

2.3 Beschreibung der Stichprobe

In dieser Arbeit wurden die Gruppen BES(+), also Patient:innen mit einer BES-Diagnose nach DSM-5, und BES(-), also normalgewichtige bis adipöse Personen ohne BES-Diagnose, hinsichtlich ihres COMT-Genotyps und der Stichprobenmerkmale Impulsivität (Antisakkaden-Task und BIS-15), BMI, Essstörungspathologie (EDE) sowie Depressivität (BDI) verglichen.

Für die Erfassung der Diagnosen sowie der oben genannten Stichprobenmerkmale wurde retrospektiv auf Daten aus bereits abgeschlossenen Studien zurückgegriffen (Lehr et al., 2016, Max et al., 2020, Schag et al., 2019, Schag et al., 2013b). Zudem

wurden Blutproben der Proband:innen asserviert, anhand derer im Rahmen dieser Arbeit die jeweiligen Genotypen experimentell bestimmt wurden. Alle ausgewählten Teilnehmer:innen hatten zuvor ihre Zustimmung für die Verwendung der gesammelten Daten und Blutproben für Folgestudien entsprechend des „Broad Consent: Patienten-Einwilligung zur Verwendung von Biomaterial und Daten“ des Universitätsklinikum Tübingen gegeben. Die genannten Studien wurden im Arbeitsbereich Psychobiologie des Essverhaltens in der Klinik Innere Medizin VI, Abteilung Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt.

Basierend auf den jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien der oben genannten Studien (Tab. 3) galten im Rahmen dieser Arbeit folgende erweiterte Einschlusskriterien: Weibliches Geschlecht, schriftliche Einwilligung in die Verwendung der Daten und Blutproben für Folgestudien, Antisakkaden-Task durchgeführt und verwertbare *Eye Tracking*-Daten vorhanden, *Ethylenediaminetetraacetic acid* (EDTA)-Blutprobe vorhanden, Essstörungspathologie mittels EDE-Interview erfasst, weitere psychiatrische Diagnosen mittels *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SKID)-Interview erfasst, depressive Störungen mittels BDI-II-Fragebogen erfasst, Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal mittels BIS-15 erfasst (s. 2.4.1.4).

Die Diagnose BES wurde in den Originalstudien anhand der Diagnosekriterien gemäß DSM-IV (Leehr et al., 2016, Schag et al., 2013b) bzw. DSM-5 (Max et al., 2020, Schag et al., 2019) gestellt. Im Falle der Diagnostik nach DSM-IV wurden die entsprechenden Interviews nochmals gesichtet und die Diagnose für diese Studie nach DSM-5-Kriterien neu bewertet. So änderte sich die Diagnose von fünf Probandinnen (Leehr et al., 2016) von einer subsyndromalen BES gemäß DSM-5 in eine voll ausgeprägte BES. Fehlte eines der Einschlusskriterien führte dies zum Ausschluss des Probanden/der Probandin, sodass letztendlich $n = 111$ Probandinnen in die Studie eingeschlossen wurden (Abb. 2).

Tab. 3: Zugrundeliegende Studien mit Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Schag et al. (2019)	<ul style="list-style-type: none"> - Alter über 18 - Schriftliches Einverständnis - BES(+): BES nach DSM-5 	<ul style="list-style-type: none"> - Kein normales oder korrigierbares Sehvermögen - Akute Suizidalität - Psychosen - Aktuelle Psychotherapie - Substanzabhängigkeit Bipolar-I-Störung - Schwangerschaft oder Stillzeit - Somatische Erkrankungen oder Medikation, die Essverhalten oder Körpergewicht beeinflussen (z. B. Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen mit Medikationsumstellungen in den letzten drei Wochen) - Augenerkrankungen, Farb-/Fehlsichtigkeit - Keine ausreichenden Sprachkenntnisse - Psychotrope Medikamente außer Antidepressiva
Schag et al. (2013b)	<ul style="list-style-type: none"> - Alter über 18 - Schriftliches Einverständnis - BES(+): (subsyndromale) BES nach DSM-IV, BMI > 27 - ADIP: keine BES-Diagnose, BMI > 27 - NG: keine BES-Diagnose, BMI 19 – 25 kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> - s. Schag et al. (2019) zzgl: - In NG und ADIP aktuell keine psychische Erkrankung abgesehen von einer leichtgradigen depressiven Episode oder spezifischen Phobie
Leehr et al. (2016)	<ul style="list-style-type: none"> - s. Schag et al. (2013b) 	<ul style="list-style-type: none"> - s. Schag et al. (2013b)
Max et al. (2020)	<ul style="list-style-type: none"> - Alter über 18 - Schriftliches Einverständnis - BES(+): BES nach DSM-5 - BMI ≥ 20 kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> - s. Schag et al. (2019) zzgl: ADHS, Z. n. bariatrischer OP, neurologische Erkrankung, Schrittmacher, Metallimplantate am Kopf

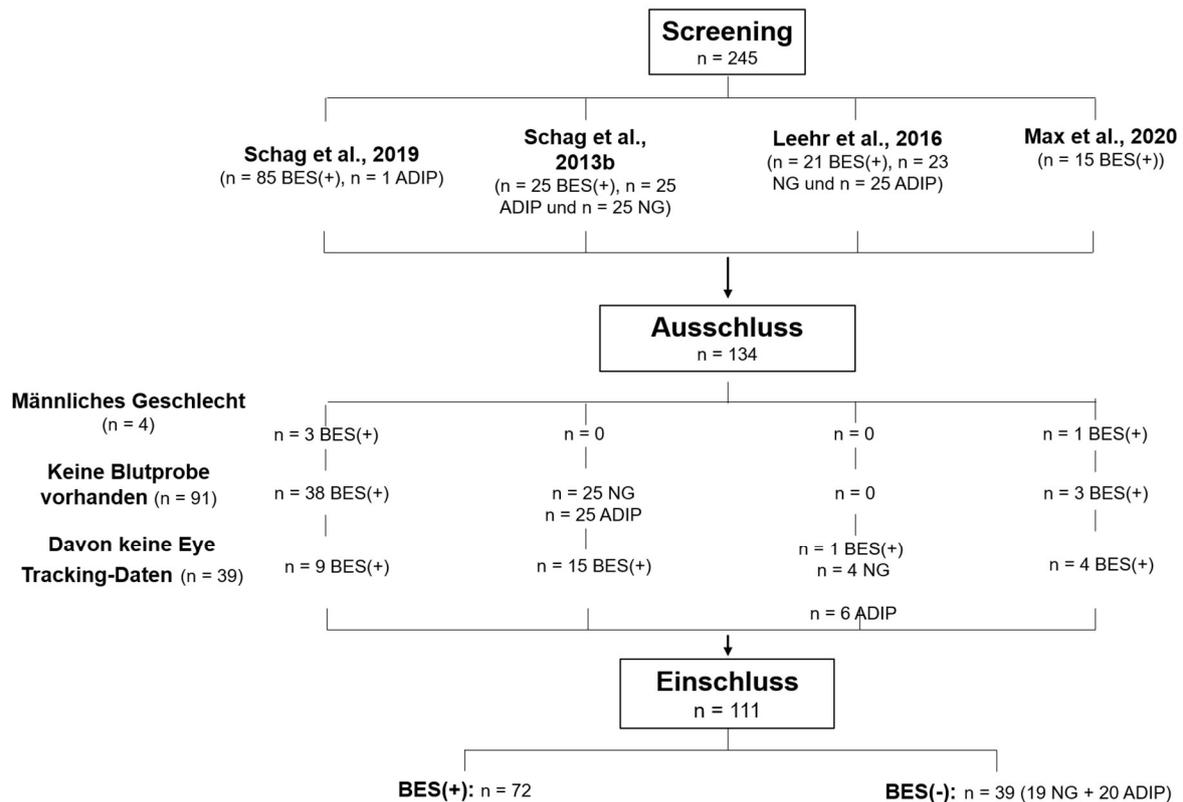


Abb. 2: Proband:innenfluss der Gesamtstichprobe.

BES(+): Patient:innen mit BES; ADIP: Kontrollgruppe bestehend aus adipösen Patient:innen; NG: Kontrollgruppe bestehend aus normalgewichtigen Patientinnen, N: Anzahl.

2.4 Datenerhebung

Neben der Erhebung soziodemographischer Daten wie Alter und Geschlecht wurde mittels Messung von Größe und Gewicht der BMI der Probandinnen errechnet. Darüber hinaus wurden die Essstörungspathologie, psychische Komorbiditäten, depressive Symptomatik und die Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal mittels der im Folgenden näher erläuterten psychometrischen Instrumente erfasst (s. 2.4.1). Die Einschätzung der behavioralen, nahrungsbezogenen Inhibitionskontrolle wurde mittels Antisakkaden-Task (s. 2.4.2) erfasst. Aus dem Vollblut aller Probandinnen wurde DNA extrahiert (s. 2.4.4) und diese hinsichtlich des COMT-Val(108/158)Met-Polymorphismus genotypisiert (s. 2.4.5).

2.4.1 Psychometrische Messinstrumente

2.4.1.1 *Eating Disorder Examination* (EDE)

Die Essstörungspathologie wurde mittels der deutschen Version des EDE-Interviews erfasst (Hilbert et al., 2004), welche auf dem englischen Original beruht (Fairburn et al., 2008). Es handelt sich dabei um ein validiertes und strukturiertes Interview, anhand dessen sich die spezifische Essstörungspathologie mit sehr guter Interrater-Reliabilität ($r = .99$) und hoher interner Konsistenz (Subskalen zwischen Cronbach's $\alpha = .73$ und Cronbach's $\alpha = .86$, Gesamtwert bei Cronbach's $\alpha = .93$) beurteilen lässt (Hilbert et al., 2004). Hierzu werden vier Subskalen herangezogen: Gezügelt Essen (*Restraint*), essensbezogene Sorgen (*Eating Concern*), Gewichtssorgen (*Weight Concern*) und Figursorgen (*Shape Concern*). Das EDE-Interview gilt als der Goldstandard für die Diagnosestellung von Essstörungen.

2.4.1.2 Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV (SKID)

Weitere psychische Komorbiditäten wurden mittels SKID-Interview (Achse I) ermittelt (Wittchen et al., 1997), welcher die Erfassung gängiger psychischer Störungen nach DSM-IV ermöglicht. Hierzu zählen beispielsweise affektive und psychotische Störungen, Angststörungen, Substanzmissbrauch und -abhängigkeit, Essstörungen, somatoforme Störungen und Anpassungsstörungen. Das SKID-I gilt mit einer sehr guten Interrater-Reliabilität (SKID-I: $\kappa = .71$, SKID-II: $\kappa = .84$, Lobbestael et al. (2011)) als Goldstandard für die Beurteilung psychischer Diagnosen (Zanarini & Frankenburg, 2001).

2.4.1.3 *Beck Depression Inventory* (BDI)

Depressive Symptome wurden weiterführend mit Hilfe der 2. Version des BDI (BDI-II) abgeklärt (Hautzinger et al., 2006), welches 21 Items umfasst, die die Schwere einer depressiven Symptomatik während der letzten Wochen zu beurteilen vermögen. Die Punktzahlen der einzelnen Items werden summiert, wobei die Schwere der Depression mit steigender Punktzahl zunimmt. Die interne Konsistenz des BDI-II ist sehr gut und liegt bei Patient:innen mit Depressionen bei Cronbach's $\alpha = .93$ und bei Gesunden bei Cronbach's $\alpha = .90$. Die Retest-Reliabilität liegt bei $r = .78$.

2.4.1.4 *Barratt Impulsivness Scale* (BIS)

In dieser Arbeit wurde der BIS-15, die verkürzte Version des BIS-11 (elfte revidierte Version der Langfassung (Patton et al., 1995)), in deutscher Fassung verwendet (Meule et al., 2011b), welcher nur 15 statt 30 Items beinhaltet, aber stark ($r = .94$) mit der Langfassung korreliert. Die interne Konsistenz ist mit Cronbach's $\alpha = .81$ gut (Meule et al., 2011a). Der BIS-15 erfasst die Impulsivität als Persönlichkeitseigenschaft mittels dreier Subskalen: Nicht-planende, motorische und aufmerksamkeitsbasierte Impulsivität. Die nicht-planende Impulsivität beschreibt einen Mangel an Zukunftsorientierung und Voraussicht, die motorische Impulsivität spiegelt Handeln ohne nachzudenken wider und die aufmerksamkeitsbasierte Impulsivität ist durch die Unfähigkeit charakterisiert, Aufmerksamkeit zu fokussieren oder sich zu konzentrieren.

2.4.2 **Antisakkaden-Task**

Der Antisakkaden-Task ist eine etablierte, objektive Methode zur Erfassung der behavioralen Impulsivität (Antoniades et al., 2013, Hutton & Ettinger, 2006). Die Proband:innen sollen ein Kreuz in der Mitte eines Computerbildschirms fixieren und es erscheinen in der Peripherie in zufälliger Reihenfolge links oder rechts Objekte. Die Aufgabe besteht darin, möglichst schnell in die dem Objekt entgegengesetzte Richtung zu schauen. Die in dieser Arbeit verwendeten Antisakkaden-Task-Daten beruhen nicht auf dem klassischen Prinzip (Antoniades et al., 2013), sondern auf einer modifizierten Variante (Schag et al., 2013b). Hierbei werden im Gegensatz zur klassischen Aufgabe keine einfachen geometrischen Formen, sondern Bilder mit (hochkalorischen) Nahrungsmitteln bzw. nicht-nahrungsbezogenen Alltagsgegenständen präsentiert, um nahrungsbezogene und generell Inhibitionskontrolle zu untersuchen (Abb. 3).

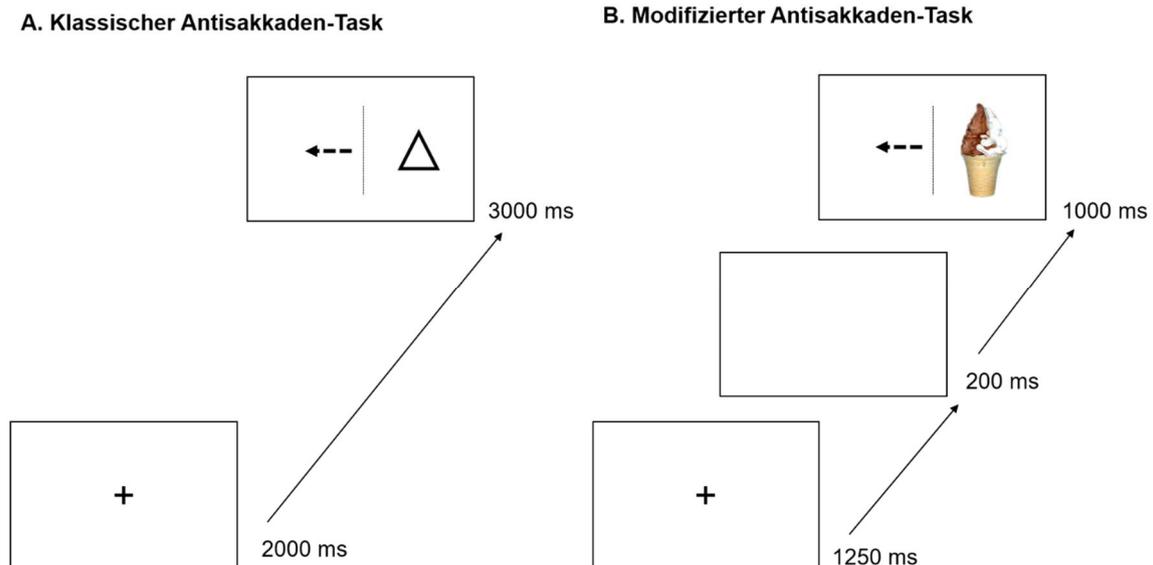


Abb. 3: Schematische Darstellung des A) klassischen und B) modifizierten, nahrungsbezogenen Antisakkaden-Task.

Die gestrichelten Pfeile markieren die Richtung, in die die Probandinnen blicken sollen. Die Sequenz des Fixierkreuzes [A) 2000 ms und B) 1250 ms] und der Stimuli [A) 3000 ms, B) 1000 ms] können variieren oder es kann dazwischen ein weißer Bildschirm (200 ms) gezeigt werden. Modifiziert nach Schag et al. (2013b).

Es wurden in zufälliger Reihenfolge Bilder mit Nahrungsmitteln bzw. Alltagsgegenstände gezeigt, die in Bezug auf Kontrast, Helligkeit und Farbintensität aufeinander abgestimmt waren, da diese Eigenschaften die Fähigkeit zur Kontrolle von Augenbewegungen maßgeblich beeinflussen (Hutton & Ettinger, 2006). Die Anzahl und Art der gezeigten Bilder unterschieden sich teilweise in den hier einbezogenen Studien (Tab. 4).

Tab. 4: Verwendete Bilder und Anzahl der Trials in den vier zugrunde liegenden Studien.

Bei drei der Studien wurde dasselbe Bildmaterial verwendet, in Schag et al. (2013b) anderes Bildmaterial.

Studie	Bilder mit Nahrungsmitteln n	Bilder mit Alltagsgegenständen	Anzahl der Trials
Schag et al. (2013b)	2 x 24	2 x 24	96
Leehr et al. (2016)	2 x 40	2 x 40	160
Schag et al. (2021)	2 x 40	2 x 40	160
Max et al. (2020)	4 x 40	---	160

Während der gesamten Aufgabe wurden die Augenbewegungen der Patient:innen mittels *Eye Tracking* (s. 2.4.3) erfasst. Der Prozentsatz an Fehlern bei der ersten Sakkade korreliert mit Impulsivität und stellt ein Maß für die Inhibitionskontrolle dar (Hutton & Ettinger, 2006). Für die statistische Auswertung in dieser Arbeit wurde daher der Prozentsatz an Fehlern bei der ersten Sakkade bei Nahrungsstimuli eingeschlossen, um speziell die nahrungsbezogene Impulsivität zu untersuchen (s. 2.5).

2.4.3 Eye Tracking

Eye Tracking ermöglicht mit hoher zeitlicher Auflösung eine objektive, direkte sowie nicht-invasive Untersuchung kognitiver und motivationaler Prozesse, und damit in Kombination mit dem Antisakkaden-Task die Untersuchung der inhibitorischen Kontrolle (s. 1.3, Giel et al. (2011), Luna et al. (2008)). Die technischen Spezifikationen der *Eye Tracking*-Messungen, auf welche in dieser Arbeit zurückgegriffen wurde, unterschieden sich teilweise in den verschiedenen Studien und wurden bei der Datenaufbereitung entsprechend berücksichtigt (Tab. 5).

Tab. 5: *Eye Tracking*-Spezifikationen in den vier zugrunde liegenden Studien.

Studie	Gerät	Einstellungen	Auswertung	Ausschluss
Schag et al. (2013b)	IViewX Hi-Speed eye tracking system (SensoMotoric Instruments, 2010)	500 Hz Probenrate, 0.25° - 0,5° Blickpositions-genauigkeit	IViewX 2.8 software, BeGaze 3.0 (SensoMotoric Instruments, 2010a)	Technische Probleme, Sakkaden < 80 ms und > 700 ms
Leehr et al. (2016)		Schag et al. (2013b)		Technische Probleme, > 2 SD Blickfehler in erster Sakkade
Schag et al. (2021)		Schag et al. (2013b)		
Max et al. (2020)	SMI RED250mobile (iMotions)	250 Hz Probenrate, 0.4° Blickpositions-genauigkeit	iViewRed software, BeGaze 3.7	Schag et al. (2013b)

2.4.4 DNA-Isolation aus EDTA-Blut

Die Isolation von humaner, genomischer DNA fand aus je 400 µl venösem, antikoaguliertem EDTA-Vollblut laut Herstellerangaben mittels QIAmp® DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Deutschland) statt. Die zuvor bei -80 °C gelagerten EDTA-Vollblutproben wurden vor der DNA-Extraktion bei Raumtemperatur für 30 min aufgetaut. Im Anschluss wurde die Konzentration der extrahierten DNA mit Hilfe des Qubit Fluorometers 2.0 dsDNA BR Assay Kit (Life Technologies, Darmstadt, Deutschland) gemäß Herstellerangaben gemessen, die DNA mit dem Elutionspuffer des QIAmp® DNA Blood Mini-Kits auf eine Konzentration von 10 ng/µl eingestellt und bis zur weiteren Verwendung bei -20 °C gelagert.

2.4.5 Genotypisierung des COMT Val(108/158)Met-Polymorphismus

Die Genotypisierung hinsichtlich des COMT-Val(108/158)Met-Polymorphismus [rs4680] wurde per allelischer Diskrimination mittels StepOne™ Real-Time PCR-System (Life Technologies, Darmstadt, Deutschland) und des kommerziell erhältlichen TaqMan® SNP Genotyping Assay C__25746809_50 (Life Technologies, Darmstadt, Deutschland) nach Herstellerangaben durchgeführt. Abweichend davon war jeder Reaktionsansatz wie folgt zusammengesetzt (Nieratschker et al., 2015):

Reaktionsansatz (1x)

2X TaqMan® Genotyping Master Mix	60 % (v/v)
20x Assaymix (ID: C__25746809_50)	3 % (v/v)
Genomische DNA	20 ng
<i>ddA. dest</i> (RNase-frei)	ad 7 µl

Die allelische Diskrimination wurde mittels RT-PCR und einem etablierten Temperaturprogramm durchgeführt (Tab. 6). Die Reliabilität wurde mittels 25 %iger Replikation der Originalproben überprüft. Dabei waren die Ergebnisse zu 100 % reproduzierbar. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der StepOne™ Software (Life Technologies, Darmstadt, Deutschland).

In dieser Arbeit wurden insgesamt 57 Individuen genotypisiert, hinzu kamen 58 Individuen, die bereits in der Pilotstudie (Lehr et al., 2016) nach identischem Protokoll genotypisiert wurden.

Tab. 6: Temperaturprogramm für die allelische Diskrimination mittels StepOne™ Real-Time PCR-Systems.

Reaktionsschritt	Temperatur [°C]	Zeit [min]
	60	0,5
AmpliTaq Gold®, UP, Enzymaktivierung	95	10,0
<u>40 Zyklen:</u>		
Denaturierung	95	0,25
Hybridisierung/Elongation	60	1,0
Finale Elongation	60	0,5

2.5 Statistische Analyse

Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe der Software IBM *Superior Performing Software System* (SPSS) *Statistics* für Windows, Version 27.0, durchgeführt (SPSS, 2020). Das Signifikanzniveau wurde auf $p < .05$ festgelegt und die Testungen erfolgten nach dem Signifikanzniveau zweiseitig.

Zur Beschreibung der Stichprobe wurden die deskriptiven Statistiken sowie Gruppenunterschiede über parametrische (*t*-Tests für unabhängige Stichproben) bzw. nonparametrische (*Mann-Whitney-U*-Tests) Tests der zentralen Stichprobenmerkmale Alter, BMI, EDE-Gesamtscore, BIS-15-Gesamtscore, BDI-Gesamtscore und der Leistung im Antisakkaden-Task ermittelt. Sowohl die aktuellen als auch die auf die Lebenszeit bezogenen psychischen Komorbiditäten wurden mittels SKID erfasst und Gruppenunterschiede mit Hilfe von Chi-Quadrat-Tests analysiert.

Das COMT-Gen wird per kodominantem Erbgang vererbt. Zur Überprüfung, ob innerhalb der Stichprobe ein Hardy-Weinberg-Equilibrium vorliegt, wurde die Verteilung der COMT-Val(108/158)Met-Genotypen (Val-Allel-homozygot, Val/Met-Allel-heterozygot und Met-Allel-homozygot) mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson analysiert.

Zur Hypothesentestung wurden Gruppenunterschiede zwischen BES(+) und BES(-) hinsichtlich einer abhängigen Variable zunächst mithilfe einer einfaktoriellen Kovarianzanalyse (*Analysis of Covariance*, ANCOVA) untersucht. Die Leistung im Antisakkaden-Task (Hauptthesen), der BIS-15-Gesamtscore, BMI, EDE-Gesamtscore und BDI-Gesamtscore (explorative Hypothesen) gingen dabei jeweils als abhängige Variablen in die Analysen mit ein. Die abhängigen Variablen erfüllten nicht die Normalverteilungsvoraussetzung ($p < .01$), allerdings ist die ANOVA relativ robust gegenüber einer Verletzung dieser Voraussetzung (Blanca et al., 2017, Schmider et

al., 2010) und wurde daher zur Überprüfung des Einflusses der COMT-Ausprägung gewählt. Die Varianzhomogenität war gemäß dem Levene-Test in allen Analysen gegeben ($p < .05$). Des Weiteren ging der COMT-Genotyp (Val/Val, Met/Met, Val/Met) als dreistufige Kovariate in die Kovarianzanalysen mit ein. Aufgrund eines signifikanten Unterschieds des mittleren Alters zwischen der BES(+)-Gruppe und der BES(-)-Kontrollgruppe wurde das Alter als weitere Kovariate in das Modell eingefügt und somit statistisch kontrolliert (Tab. 8).

Der Einfluss der einzelnen Genotypen Val/Val, Met/Met und Val/Met wurde anschließend mittels einer einfaktoriellen Kovarianzanalyse (*Analysis of Variance*, ANOVA) mit dem Alter als Kovariate innerhalb der BES(+)-Gruppe analysiert, falls Unterschiede zwischen den Gruppen in der zuvor durchgeführten Kovarianzanalyse auftraten. Zeigten sich keine Gruppenunterschiede, fungierten die gepoolten Daten der BES(+)- und BES(-)-Gruppen als unabhängige Variable. Von einer Analyse der einzelnen Genotypen innerhalb der BES(-)-Gruppe wurde aufgrund der niedrigen Zellhäufigkeiten bei homozygoten Ausprägungen (Tab. 7: Val/Val $N = 5$ und Met/Met $N = 7$) abgesehen.

Hypothesengeleitet wurden darüber hinaus korrelative Zusammenhänge zwischen dem COMT-Genotyp (Val/Val, Met/Met, Val/Met) und den zentralen Stichprobenmerkmalen Leistung im Antisakkaden-Task (Haupthypothese), BIS-15-Gesamtscore, BMI, EDE-Gesamtscore und BDI-Gesamtscore (explorative Hypothesen) untersucht. Die Berechnungen wurden sowohl gepoolt über die gesamte Stichprobe als auch innerhalb der BES(+)- bzw. BES(-)-Gruppe durchgeführt. Da es sich bei dem COMT-Genotyp um kategoriale Daten handelt, ein Großteil der Daten nicht normalverteilt war und der Korrelationskoeffizient nicht robust gegenüber Ausreißern ist (Croux & Dehon, 2010), wurden die Korrelationen auf Basis des nicht-parametrischen Alternativverfahrens nach Kendall (Kendalls Tau-b) berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Genotypisierung des COMT-Val(108/158)-Met-Polymorphismus

Zur Untersuchung des Einflusses des COMT-Genotyps auf die Impulsivität bei Patientinnen mit BES wurde die allelische Diskrimination bezüglich des COMT-Val(108/158)Met-Polymorphismus bestimmt (Abb. 4). Im ersten Durchlauf konnte im Falle zweier Proben die allelische Diskrimination nicht bestimmt werden (Abb. 4 A). Diese beiden Proben wurden im zweiten Durchgang jeweils mit der ursprünglichen (10 ng) und der doppelten Konzentration (20 ng) an genomischer DNA wiederholt (Abb. 4 B). Für eine der beiden Proben ließ sich im zweiten Durchlauf bei beiden DNA-Konzentrationen, für eine der Proben bei der doppelten DNA-Konzentration ein Signal detektieren. Es konnten folglich die COMT-Genotypen aller 57 Patientinnen bestimmt werden.

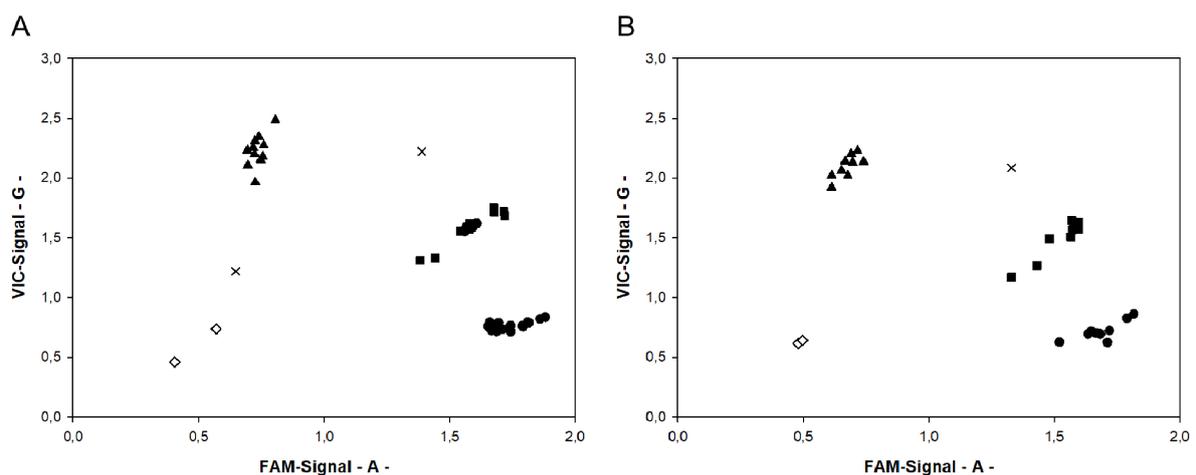


Abb. 4: Allelische Diskrimination zur Analyse der COMT-Val(108/158)Met-Genotypen.

Dargestellt ist die nach *Real Time*-PCR gemessene relative Emission im **A.** ersten Durchgang und **B.** zweiten Durchgang. VICTM: Fluoreszenzfarbstoff zur Markierung der DNA-Sonde, welche das Guanin (G)-tragende Allel detektiert; FAMTM: Fluoreszenzfarbstoff zur Markierung der DNA-Sonde, welche das Adenin (A)-tragende Allel detektiert; ◇: Negativkontrolle ohne genomische DNA; ▲: G/G-Allel-Homozygote \triangleq Val/Val; ■: G/A-Allel-Heterozygote \triangleq Val/Met; ●: A/A-Allel-Homozygote \triangleq Met/Met; x: Nicht detektierbar. Der zweite Durchgang beinhaltete 20 % technische Duplikate.

Die deskriptive Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Anteil der COMT-Genotypen in den Gruppen BES(+) und BES(-), $\chi^2(2) = 7.010$, $p = .03$ (Tab. 7).

Die BES(+)-Gruppe bestand demnach mit 57 % mehrheitlich aus homozygoten Individuen (Val/Val 26,4 % + Met/Met 30,6%), wohingegen die BES(-)-Gruppe mit 69,2 % überwiegend Val/Met-heterozygote Patientinnen umfasste.

Tab. 7: Verteilung der COMT-Genotypen in der Gruppe BES(+) und BES(-).

COMT-Genotyp (Nukleinbasen)	BES(+) n = 72	BES(-) n = 39
Val/Val (G/G), n (%)	19 (26.4)*	5 (12.8)*
Val/Met (G/A), n (%)	31 (43.1)*	27 (69.2)*
Met/Met (A/A), n (%)	22 (30.6)*	7 (17.9)*

BES(+): Patientinnen mit BES; BES(-): Kontrollgruppe bestehend aus adipösen und normalgewichtigen Patientinnen; N: Anzahl; COMT: Catechol-O-Methyltransferase; Val: Valin; Met: Methionin. A: Adenin; G: Guanin; * Chi-Quadrat-Test: $\chi^2(2) = 7,010$, $p = .03$.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der erwarteten und der experimentell bestimmten Genotypenverteilung innerhalb der Stichprobe ($\chi^2(2) = .676$, $p = .713$), weshalb von einem Hardy-Weinberg-Equilibrium ausgegangen werden kann.

3.2 Zentrale Stichprobenmerkmale

Die BES(+)-Gruppe und die BES(-)-Kontrollgruppe unterschieden sich statistisch signifikant bezüglich des Alters sowie der Fehler im Antisakkaden-Task in Hinblick auf den BMI, den BIS-15-Gesamtscore, insbesondere die Subskala aufmerksamkeitsbezogene Impulsivität, den EDE-Gesamtscore und dessen Subskalen und den BDI-Gesamtscore (Tab. 8).

Tab. 8: Ausprägung zentraler Stichprobenmerkmale in der Gesamtstichprobe.

	BES(+) n = 72	BES(-) n = 39	<i>p</i>
Alter (M±SD), Jahre	37.9 ± 12.6	32.1 ± 10.	.026 ^{a*}
BMI (M±SD), kg/m ²	35.7 ± 7.8	27.5 ± 6.5	.001 ^{a**}
Fehler 1. Sakkade (M±SD), %	37.6 ± 31.1	22.4 ± 18.8	.015 ^{a*}
BDI-Gesamtscore (M±SD)	14.6 ± 10.6	5.6 ± 6.2	.001 ^{a**}
EDE-Gesamtscore (M±SD)	2.5 ± 0.8	0.7 ± 0.8	.001 ^{a**}
Gezügelttes Essen (M±SD)	1.9 ± 1.2	0.5 ± 0.9	.001 ^{a**}
Essensbezogene Sorgen (M±SD)	1.5 ± 1.1	0.1 ± 0.0	.001 ^{a**}
Gewichtssorgen (M±SD)	3.2 ± 1.2	1.0 ± 1.1	.001 ^{a**}
Figursorgen (M±SD)	3.57 ± 1.1	1.2 ± 1.4	.001 ^{a**}
BIS-15-Gesamtscore (M±SD)	34.4 ± 7.5	30.0 ± 5.7	.002 ^{b*}
Nicht-planende Impulsivität (M±SD)	11.7 ± 3.2	10.5 ± 2.6	.052 ^b
Motorische Impulsivität (M±SD)	11.8 ± 3.2	10.2 ± 2.5	.178 ^b
Aufmerksamkeitsbezogene Impulsivität (M±SD)	10.7 ± 3.2	8.6 ± 2.3	.001 ^{b**}

BES(+): Patientinnen mit BES; BES(-): Kontrollgruppe bestehend aus adipösen und normalgewichtigen Patientinnen; N: Anzahl; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; BMI: *Body Mass Index*; EDE: *Eating Disorder Examination*; BIS-15: *Barratt Impulsiveness Scale* Kurzversion; BDI: *Beck Depression Inventory*. ^aMann-Whitney-U-Test, ^bT-Test, * $p < .05$, ** $p < .001$.

Zudem zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl an aktuellen ($\chi^2(4) = 14.886$, $p = .005$) sowie der auf die Lebenszeit bezogenen ($\chi^2(4) = 27.572$, $p = .001$) komorbiden psychischen Störungen zwischen den Gruppen (Tab. 9). Die BES(+)-Gruppe wies demnach mehr komorbide psychische Störungen auf als die BES(-)-Gruppe.

Tab. 9: Psychische Komorbiditäten nach SKID-I (Wittchen et al., 1997).

	BES(+) n = 72	BES(-) n = 39
Anzahl Aktuell*		
0, n (%)	40 (55.6)	35 (89.7)
1, n (%)	17 (23.6)	4 (10.3)
>2, n (%)	15 (20.8)	0 (0.0)
Anzahl Lebenszeit**		
0, n (%)	15 (20.8)	29 (74.4)
1, n (%)	26 (36.1)	8 (20.5)
>2, n (%)	31 (43,1)	2 (5.1)

BES(+): Patientinnen mit BES; BES(-): Kontrollgruppe bestehend aus adipösen und normalgewichtigen Patientinnen; N: Anzahl; * $p < .05$, ** $p < .001$.

Die unterschiedlichen Diagnosen der komorbiden psychischen Störungen ($n = 17$) in der Gesamtstichprobe sind in Tab. 10 aufgeführt. Dabei handelt es sich vorwiegend um affektive Störungen (Aktuell $n = 24$, 40.7 %; Lebenszeit $n = 53$, 43.4 %) und Angststörungen (Aktuell $n = 75$, 42.4 %; Lebenszeit $n = 38$, 31.1 %). Entsprechend der Ausschlusskriterien wurden keine psychotischen Störungen oder Substanzabhängigkeiten diagnostiziert.

Tab. 10: Diagnosen der psychischen Komorbiditäten in der Gesamtstichprobe (N=111).

	Aktuell	Lebenszeit
(Rezidivierende) Depressive Störungen, n (%)	20 (33.9)	48 (39.3)
Dysthymie, n (%)	3 (5.1)	3 (2.5)
Bipolar-II-Störungen, n (%)	1 (1.7)	2 (1.6)
Panikstörungen, n (%)	53 (5.1)	4 (3.3)
Spezifische Phobien, n (%)	10 (16.9)	11 (9.0)
Agoraphobie, n (%)	5 (8.5)	7 (5.7)
Soziale Phobie, n (%)	4 (6.8)	6 (4.9)
Posttraumatische Belastungsstörungen, n (%)	3 (5.1)	8 (6.6)
Zwangsstörungen, n (%)	1 (1.7)	2 (1.6)
Anpassungsstörungen, n (%)	1 (1.7)	1 (0.8)
Generalisierte Angststörung, n (%)	1 (1.7)	1 (0.8)
Somatoforme Schmerzstörungen, n (%)	5 (8.5)	5 (4.1)
Unspezifische somatoforme Störungen, n (%)	0 (0.0)	1 (0.8)
Schädlicher Gebrauch: Alkohol, n (%)	0 (0.0)	5 (4.1)
Schädlicher Gebrauch: Andere Substanzen, n (%)	2 (3.4)	6 (4.9)
Essstörungen (exkl. BES) , n (%)	0 (0.0)	11 (9.0)
Trichotillomanie, n (%)	0 (0.0)	1 (0.8)

3.3 Einfluss des COMT-Genotyps auf die Leistung im Antisakkaden-Task

Die BES(+)-Gruppe unterschied sich bezüglich ihrer Leistung im Antisakkaden-Task insofern von der BES(-)-Gruppe, als dass sie statistisch signifikant mehr Fehler bei der 1. Sakkade machten (Tab. 8, Abb. 5 A). Dabei hatte die Kovariate Alter einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Leistung im Antisakkaden-Task, der COMT-Genotyp jedoch nicht (Tab. 11).

Tab. 11: ANCOVA zur Untersuchung des Einflusses des COMT-Genotyps auf die Leistung im Antisakkaden-Task.

	df	F	p
COMT-Genotyp	1	.001	.979
Alter	1	9.156	.003*
Gruppe	1	4.119	.045*

ANCOVA: *Analysis of Covariance*, BES(+): Patientinnen mit BES; BES(-): Kontrollgruppe bestehend aus adipösen und normalgewichtigen Patientinnen. * $p < .05$.

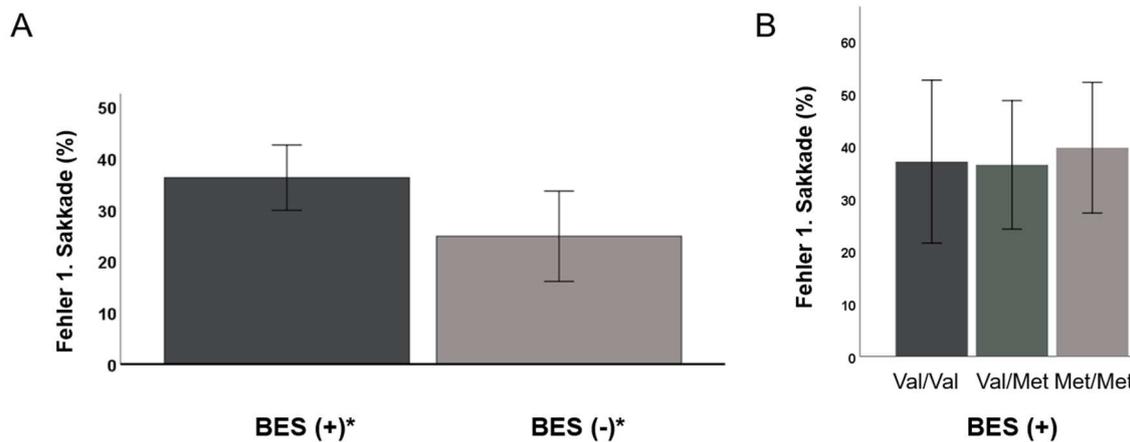


Abb. 5: Einfluss des COMT-Genotyps auf die Leistung im Antisakkaden-Task.

Mittelwerte und Standardabweichung der Fehler in der 1. Sakkade **A.** in der BES(+) und BES(-) Gruppe und **B.** in Abhängigkeit von den COMT-Genotypen Val/Val, Val/Met und Met/Met innerhalb der BES(+)-Gruppe. BES(+): Patientinnen mit BES; BES(-): Kontrollgruppe bestehend aus adipösen und normalgewichtigen Patientinnen. Val: Valin; Met: Methionin. * $p < .05$.

Eine innerhalb der BES(+)-Gruppe durchgeführte ANCOVA zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den COMT-Genotypen Val/Val, Val/Met und Met/Met (Tab. 12 und Abb. 5 B). Hierbei hatte nur das Alter einen signifikanten Einfluss.

Tab. 12: ANCOVA zur Untersuchung von Unterschieden zwischen den COMT-Genotypen bezüglich der Leistung im Antisakkaden-Task innerhalb der BES(+)-Gruppe.

	Val/Val	Val/Met	Met/Met	df	F	p
BES(+), n	19	31	22			
Fehler 1. Sakkade (M±SD),%	37.09±32.19	36.48±33.36	39.75±28.06			
COMT-Genotyp				2	.125	.883
Alter				1	7.927	.006*

ANOVA: *Analysis of Variance*, BES(+): Patientinnen mit BES, N: Anzahl; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung. Val: Valin; Met: Methionin. * $p < .05$.

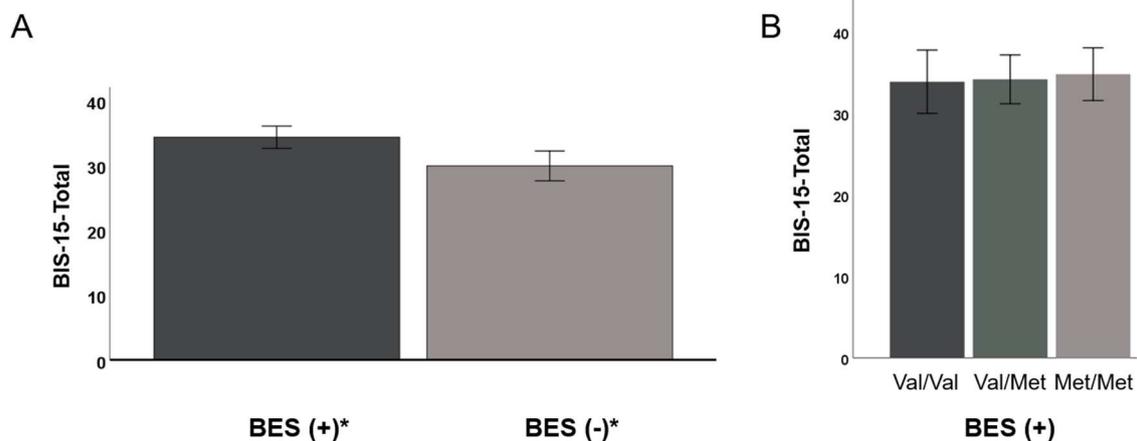
3.4 Einfluss des COMT-Genotyps auf die Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal

Die Gruppe von Patientinnen mit BES unterschied sich insofern von der Kontrollgruppe, als dass sie einen statistisch signifikant höheren BIS-15-Gesamtscore aufwies (Tab. 8, Abb. 6 A). Dabei hatten die Kovariaten Alter und COMT-Genotyp keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den BIS-15-Gesamtscore (Tab. 13).

Tab. 13: ANCOVA zur Untersuchung des Einflusses des COMT-Genotyps auf den BIS-15-Gesamtscore.

	df	F	<i>p</i>
COMT-Genotyp	1	.100	.753
Alter	1	.014	.905
Gruppe	1	8.835	.004*

ANCOVA: *Analysis of Covariance*, BES(+): Patientinnen mit BES; BES(-): Kontrollgruppe bestehend aus adipösen und normalgewichtigen Patientinnen; BIS-15: Verkürzte Version des *Barratt Impulsiveness Scale* mit 15 Items. **p* < .05.

**Abb. 6: Einfluss des COMT-Genotyps auf den BIS-15-Gesamtscore.**

Mittelwerte und Standardabweichung des BIS-15-Gesamtscores **A.** in der BES(+) und BES(-) Gruppe und **B.** in Abhängigkeit von den COMT-Genotypen Val/Val, Val/Met und Met/Met innerhalb der BES(+)-Gruppe. BES(+): Patientinnen mit BES; BES(-): Kontrollgruppe bestehend aus adipösen und normalgewichtigen Patientinnen. BIS-15: Verkürzte Version des *Barratt Impulsiveness Scale* mit 15 Items; Val: Valin; Met: Methionin. **p* < .05.

Eine innerhalb der BES(+)-Gruppe durchgeführte ANCOVA zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den COMT-Genotypen Val/Val, Val/Met und Met/Met (Tab. 14, Abb. 6 B). Das Alter hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss.

Tab. 14: ANCOVA zur Untersuchung von Unterschieden zwischen den COMT-Genotypen im Zusammenhang mit dem BIS-15-Gesamtscore innerhalb der BES(+)-Gruppe.

	Val/Val	Val/Met	Met/Met	df	F	<i>p</i>
BES(+), n	16	30	22			
BIS-15-Gesamtscore (M±SD)	33.94±7.31	34.23±8.04	34.86±7.30			
COMT-Genotyp				2	.057	.945
Alter				1	.410	.524

ANOVA: *Analysis of Variance*, BES(+): Patientinnen mit BES; BIS-15: Verkürzte Version des *Barratt Impulsiveness Scale* mit 15 Items; N: Anzahl; M: Mittelwert (*Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*).

3.5 Einfluss des COMT-Genotyps auf den BMI

Die Gruppe von Patientinnen mit BES unterschied sich insofern von der Kontrollgruppe, als dass sie einen statistisch signifikant höheren BMI aufwies (Abb. 7 A, Tab. 8). Dabei hatte die Kovariate Alter einen statistisch signifikanten Einfluss auf den BMI, der COMT-Genotyp jedoch nicht (Tab. 15).

Tab. 15: ANCOVA zur Untersuchung des Einflusses des COMT-Genotyps auf den BMI.

	df	F	<i>p</i>
COMT-Genotyp	1	.751	.388
Alter	1	8.769	.004*
Gruppe	1	25.400	.001**

ANCOVA: *Analysis of Covariance*, BES(+): Patientinnen mit BES; BES(-): Kontrollgruppe bestehend aus adipösen und normalgewichtigen Patientinnen; BMI: *Body Mass Index* (kg/m^2). * $p < .05$, ** $p < .001$.

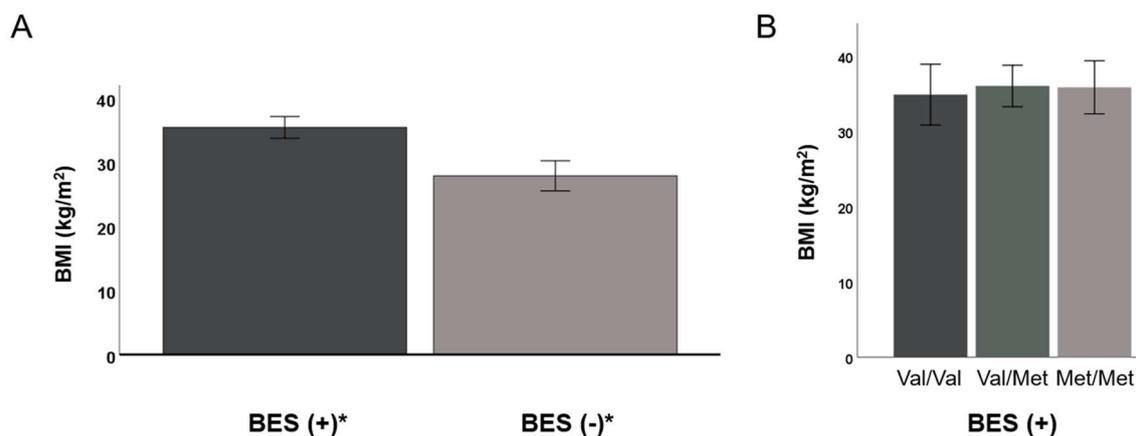


Abb. 7: Einfluss des COMT-Genotyps auf den BMI.

Mittelwerte und Standardabweichung des BMI **A.** in der BES(+) und BES(-) Gruppe und **B.** in Abhängigkeit von den COMT-Genotypen Val/Val, Val/Met und Met/Met innerhalb der BES(+)-Gruppe. BES(+): Patientinnen mit BES; BES(-): Kontrollgruppe bestehend aus adipösen und normalgewichtigen Patientinnen. BMI: *Body Mass Index* (kg/m^2); Val: Valin; Met: Methionin. ** $p < .001$.

Eine innerhalb der BES(+)-Gruppe durchgeführte ANCOVA zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den COMT-Genotypen Val/Val, Val/Met und Met/Met (Tab. 16, Abb. 7 B). Hierbei hatte nur das Alter einen signifikanten Einfluss.

Tab. 16: ANCOVA zur Untersuchung von Unterschieden zwischen den COMT-Genotypen im Zusammenhang mit dem BMI innerhalb der BES(+)-Gruppe.

	Val/Val	Val/Met	Met/Met	df	F	p
BES(+), n	19	31	22			
BMI (M±SD), kg/m ²	34.94±8.40	36.10±7.51	35.91±7.95			
COMT-Genotyp				2	.017	.983
Alter				1	5.818	.019*

ANOVA: *Analysis of Variance*, BES(+): Patientinnen mit BES; BMI: *Body Mass Index (kg/m²)*; N: Anzahl; M: Mittelwert (*Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*). * $p < .05$.

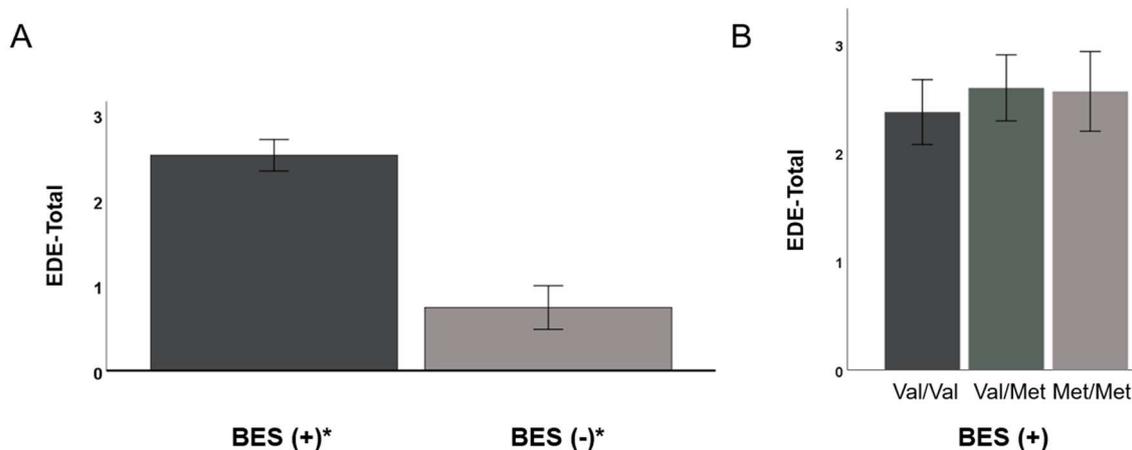
3.6 Einfluss des COMT-Genotyps auf die Essstörungspathologie

Die Gruppe von Patientinnen mit BES unterschied sich insofern von der Kontrollgruppe, als dass sie einen statistisch signifikant höheren EDE-Gesamtscore aufwiesen (Abb. 8 A, Tab. 8). Dabei hatten die Kovariaten Alter und COMT-Genotyp keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den EDE-Gesamtscore (Tab. 17).

Tab. 17: ANCOVA zur Untersuchung des Einflusses des COMT-Genotyps auf den EDE-Gesamtscore.

	df	F	p
COMT-Genotyp	1	1.470	.228
Alter	1	2.999	.086
Gruppe	1	119.377	.001*

ANCOVA: *Analysis of Covariance*, BES(+): Patientinnen mit BES; BES(-): Kontrollgruppe bestehend aus adipösen und normalgewichtigen Patientinnen; EDE: *Eating Disorder Examination*. ** $p < .001$.

**Abb. 8: Einfluss des COMT-Genotyps auf den EDE-Gesamtscore.**

Mittelwerte und Standardabweichung des EDE-Gesamtscores **A.** in der BES(+) und BES(-) Gruppe und **B.** in Abhängigkeit von den COMT-Genotypen Val/Val, Val/Met und Met/Met innerhalb der BES(+)-Gruppe. BES(+): Patientinnen mit BES; BES(-): Kontrollgruppe bestehend aus adipösen und normalgewichtigen Patientinnen. EDE: *Eating Disorder Examination*; Val: Valin; Met: Methionin. ** $p < .001$.

Eine innerhalb der BES(+)-Gruppe durchgeführte ANCOVA zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den COMT-Genotypen Val/Val, Val/Met und Met/Met (Tab. 18, Abb. 8 B). Das Alter hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss.

Tab. 18: ANCOVA zur Untersuchung von Unterschieden zwischen den COMT-Genotypen im Zusammenhang mit dem EDE-Gesamtscore innerhalb der BES(+)-Gruppe.

	Val/Val	Val/Met	Met/Met	df	F	<i>p</i>
BES(+), n	19	31	22			
EDE-Gesamtscore (M±SD)	2.38±.62	2.6±.83	2.57±.83			
COMT-Genotyp				2	.322	.726
Alter				1	1.624	.207

ANOVA: *Analysis of Variance*, BES(+): Patientinnen mit BES, N: Anzahl; M: Mittelwert (*Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*); EDE: *Eating Disorder Examination*.

3.7 Einfluss des COMT-Genotyps auf die Depressivität

Die Gruppe von Patientinnen mit BES unterschied sich insofern von der Kontrollgruppe, als dass sie einen statistisch signifikant höheren BDI-Gesamtscore aufwies (Abb. 9 A, Tab. 8). Dabei hatten die Kovariaten Alter und COMT-Genotyp keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den BDI-Gesamtscore (Tab. 19).

Tab. 19: ANCOVA zur Untersuchung des Einflusses des COMT-Genotyps auf den BDI-Gesamtscore.

	df	F	<i>p</i>
COMT-Genotyp	1	1.297	.257
Alter	1	.313	.577
Gruppe	1	22.164	.001**

ANCOVA: *Analysis of Covariance*, BES(+): Patientinnen mit BES; BES(-): Kontrollgruppe bestehend aus adipösen und normalgewichtigen Patientinnen; BDI: *Beck's Depression Inventory*. ***p* < .001.

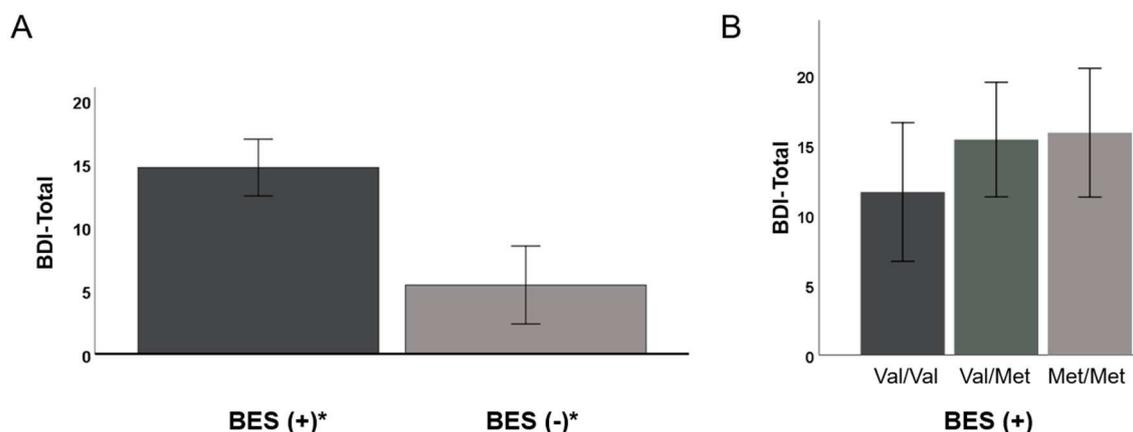


Abb. 9: Einfluss des COMT-Genotyps auf den BDI-Gesamtscore.

Mittelwerte und Standardabweichung des BDI-Gesamtscores **A.** in der BES(+) und BES(-) Gruppe und **B.** in Abhängigkeit von den COMT-Genotypen Val/Val, Val/Met und Met/Met innerhalb der BES(+)-Gruppe. BES(+): Patientinnen mit BES; BES(-): Kontrollgruppe bestehend aus adipösen und normalgewichtigen Patientinnen. BDI: *Beck's Depression Inventory*; Val: Valin; Met: Methionin.

** $p < .001$.

Eine innerhalb der BES(+)-Gruppe durchgeführte ANCOVA zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den COMT-Genotypen Val/Val, Val/Met und Met/Met (Tab. 20 und Abb. 9 B). Das Alter hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss.

Tab. 20: ANCOVA zur Untersuchung von Unterschieden zwischen den COMT-Genotypen im Zusammenhang mit dem BDI-Gesamtscore innerhalb der BES(+)-Gruppe.

	Val/Val	Val/Met	Met/Met	df	F	p
BES(+), n	18	31	22			
BDI-Gesamtscore (M±SD)	11.67±9.98	15.42±11.18	15.91±10.39			
COMT-Genotyp				2	.876	.421
Alter				1	.003	.956

ANOVA: *Analysis of Variance*, BES(+): Patientinnen mit BES, N: Anzahl; M: Mittelwert (*Mean*); SD: Standardabweichung (*Standard deviation*); BDI: *Beck's Depression Inventory*.

3.8 Korrelative Zusammenhänge zwischen dem COMT-Genotyp und Impulsivität, BMI, Essstörungspathologie sowie Depressivität

In der hier untersuchten Gesamtstichprobe zeigte sich kein statistisch signifikanter korrelativer Zusammenhang zwischen den COMT-Genotypen und der behavioralen Impulsivität gemessen über die Leistung im Antisakkaden-Task (Tab. 21). Auch die Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal (BIS-15-Gesamtscore) sowie die Essstörungspathologie, der BMI und die depressive Symptomatik korrelierten nicht statistisch signifikant mit den COMT-Genotypen.

Innerhalb der BES(+) bzw. BES(-)-Gruppe zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen den COMT-Genotypen und einem der oben genannten Merkmale (Tab. 21).

Tab. 21: Korrelationen (Kendall'sTau-b) zwischen dem COMT-Genotyp und den untersuchten Stichprobenmerkmalen.

	Gesamtstichprobe			BES(+)			BES(-)		
	n	r	p	n	r	p	n	r	p
Fehler 1. Sakkade	111	-.039	.598	72	-.050	.591	39	.178	.169
BIS-15 Gesamtscore	107	-.044	.569	68	-.005	.959	39	.048	.719
EDE-Gesamtscore	111	-.074	.317	72	.065	.481	39	.105	.419
BDI-Gesamtscore	110	-.014	.857	71	.087	.356	39	.065	.630
BMI	111	-.005	.949	72	.047	.609	39	.165	.204

BES(+): Patientinnen mit BES; BES(-): Kontrollgruppe bestehend aus adipösen und normalgewichtigen Patientinnen; COMT: Catechol-O-Methyltransferase; COMT-Genotyp: Val/Val, Met/Met, Val/Met; Val: Valin; Met: Methionin; n: Anzahl; r: Korrelationskoeffizient nach Kendall. BMI: *Body Mass Index*; EDE: *Eating Disorder Examination*; BIS-15: Verkürzte Version des *Barratt Impulsiveness Scale*; BDI: *Beck Depression Inventory*. Der Prozentsatz an Fehlern der 1. Sakkade spiegelt die Leistung im Antisakkaden-Task wider.

4 Diskussion

Im Fokus dieser Arbeit stand die Untersuchung der Assoziation von Impulsivität mit dem COMT-Genotyp bei Patientinnen mit BES. Hierfür wurde die Inhibitionskontrolle mittels Antisakkaden-Task und die Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal psychometrisch erfasst. Darüber hinaus wurde der Einfluss des COMT-Genotyps auf den BMI, die Essstörungspathologie und die Depressivität bei Patientinnen mit BES psychometrisch analysiert.

In Bezug auf die Haupthypothese i. bestätigte sich eine geringere Inhibitionskontrolle bei BES(+) im Vergleich zu BES(-), wobei diese nicht auf einem Einfluss des COMT-Genotyps beruht. Dementsprechend konnten gemäß der Haupthypothesen ii. bzw. iii. auch kein (korrelativer) Zusammenhang zwischen einer verringerten Inhibitionskontrolle und einer verstärkten Ausprägung des Met-Allels dargestellt werden. Im Rahmen der weiteren, zum Teil explorativen Hypothesen zeigten sich bei BES(+) im Vergleich zu BES(-) eine erhöhte Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal (iv.), ein erhöhter BMI (v.) sowie eine größere Depressivität (vi.). Auch hier hatte der COMT-Genotyp keinen Einfluss auf die Merkmale und es konnte keine verstärkte Ausprägung des Met-Allels beobachtet werden.

Zusammengefasst unterscheiden sich die Patientinnen mit BES also relevant von der Kontrollgruppe bezüglich der Impulsivität, Essstörungspathologie und generellen Psychopathologie. Der COMT-Genotyp scheint darauf jedoch keinen Einfluss zu haben.

4.1 Der COMT-Genotyp scheint keinen Einfluss auf die behaviorale Impulsivität zu haben

Die psychosozialen und biologischen Risikofaktoren sowie molekularen Pathomechanismen, welche zur Ausprägung einer BES führen, sind komplex und noch nicht vollständig verstanden (s. 1.1.4). Eine gesteigerte Belohnungssensibilität (orbitofrontaler Kortex/Belohnungssystem) sowie ein überstürzt-spontanes Verhalten bei verringerter inhibitorischer Kontrolle (dorsolateraler, präfrontaler Kortex) scheint hier jedoch eine entscheidende Rolle zu spielen (Balodis et al., 2013, Carnell et al., 2012, Dawe & Loxton, 2004, Schienle et al., 2009). Bedeutend ist auf neuronaler Ebene die dopaminerge Signaltransduktion, welche durch diverse Enzyme und weitere Faktoren reguliert wird (Dalley & Roiser, 2012). Die COMT als einer dieser Regulatoren

wird vor allem im präfrontalen Kortex exprimiert und trägt dort zur Beendigung der Signaltransduktion durch den Abbau des Dopamins im synaptischen Spalt bei (Tunbridge et al., 2004). Der COMT-Val108/158Met-Polymorphismus führt zu verschiedenen COMT-Genotypen (Lotta et al., 1995), die mit einer unterschiedlichen Enzymstabilität einhergehen und dadurch den Dopaminabbau beeinflussen (Boettiger et al., 2007, Congdon et al., 2009, Elton et al., 2017, Frieling et al., 2006, Gervasini et al., 2018, Kasparbauer et al., 2015, Malloy-Diniz et al., 2013, Morys et al., 2020, Soeiro-De-Souza et al., 2013).

Gemäß der Haupthypothesen (i-iii) dieser Arbeit wurde angenommen, dass Patientinnen mit BES gegenüber Patientinnen ohne BES eine verringerte inhibitorische Kontrolle besitzen, was durch den COMT-Genotyp beeinflusst wird. Tatsächlich zeigten Patientinnen mit BES im Vergleich mit der Kontrollgruppe eine signifikant geringere Inhibitionskontrolle (i). Somit ließen sich die Ergebnisse von Schag et al. (2013b) replizieren. Dagegen scheint der COMT-Genotyp keinen Einfluss auf die Inhibitionskontrolle zu haben. Die in der Pilotstudie von Lehr et al. (2016) auf deskriptiver Ebene beobachtete verringerte Inhibitionskontrolle bei Met/Met-tragenden Patient:innen mit BES im Vergleich zu Val-Allel-Trägern:innen mit BES konnte in dieser Arbeit mit einer größeren Stichprobe nicht bestätigt werden. Interessanterweise finden sich auch in der Literatur inkonsistente Aussagen darüber, ob und inwieweit sich die verschiedenen COMT-Genotypen auf die Ausprägung von Impulsivität auswirken. So assoziieren einige Studien eine erhöhte Impulsivität mit dem generellen Vorliegen eines oder beider Met-Allele. Ziegler et al. (2014) zeigten beispielsweise für Patient:innen mit Morbus Parkinson, dass Met-Allel-Homozygote, aber auch Val/Met-Allel-Heterozygote eine verringerte Inhibitionskontrolle und damit eine gesteigerte behaviorale Impulsivität gegenüber Val-Allel-Homozygoten aufweisen. Auch in Stichproben gesunder Erwachsener zeigten Met-Allel-Träger:innen vermehrt Schwierigkeiten in Aufgaben zur Entscheidungsfindung und der kognitiven Impulsivität (Malloy-Diniz et al., 2013) oder der mittels BIS-11 erfassten nicht-planenden Impulsivität (Soeiro-De-Souza et al., 2013).

Im Gegensatz dazu berichten Boettiger et al. (2007) von einer erhöhten *Impulsive Choice Ratio* im *Delay Discounting*-Task bei Val-Allel-homozygoten alkoholabhängigen Personen im Vergleich zu Met-Allel-homozygoten. Die niedrigste Impulsivität konnte jedoch den Val/Met-Heterozygoten zugesprochen werden. Dies deckt sich mit der Beobachtung dieser Arbeit, wonach die Gruppe von Patientinnen

ohne BES, welche insgesamt eine niedrigere Impulsivität aufwiesen als Patient:innen mit BES, mehrheitlich aus Val/Met-heterozygoten Probandinnen bestand.

Wieder andere Studien konnten jedoch keinen Zusammenhang der COMT-Genotypen mit einer oder mehreren Dimensionen von Impulsivität nachweisen (Forbes et al., 2009, Kasparbauer et al., 2015, Paloyelis et al., 2010)

Neuere Untersuchungen zeigten U-förmige Effekte des COMT-Genotyps auf das theoretische Dopaminlevel im präfrontalen Kortex und damit die Impulsivität und exekutiver Funktionen im Allgemeinen (s. Abb. 10; Elton et al. (2017)). Dabei scheint aber nicht nur der COMT-Genotyp, sondern unter anderem auch das Geschlecht eine bedeutende Rolle zu spielen (Chen et al., 2011).

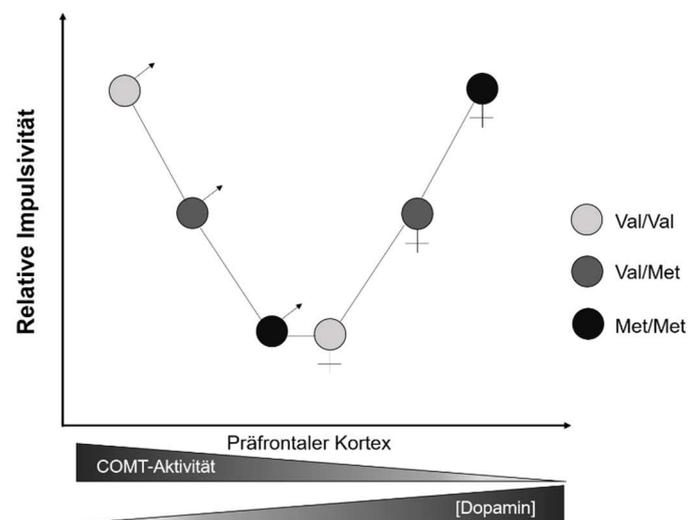


Abb. 10: Modell des Zusammenhangs von COMT-Genotyp, Geschlecht und Impulsivität.

Modifiziert nach Elton et al. (2017).

Man geht davon aus, dass die Effektstärke des Geschlechts vergleichbar ist mit der jedes einzelnen Met-Allels (Cohn & Axelrod, 1971). Weibliche Östrogene inhibieren die COMT, wodurch deren Aktivität gesenkt wird und in der Folge die extrazelluläre Dopaminkonzentration steigt (Chen et al., 2011, Cohn & Axelrod, 1971, Jacobs & D'Esposito, 2011, Smith et al., 2014). Demzufolge verfügen Frauen generell über höhere Dopaminlevel im präfrontalen Cortex als Männer (Jacobs & D'Esposito, 2011). Insgesamt scheinen mittlere Dopaminlevel zur niedrigsten Impulsivität zu beizutragen, wohingegen sowohl niedrige als auch hohe Dopaminlevel eine erhöhte Impulsivität zur Folge haben. Dabei wird die Höhe des Dopaminlevels nicht allein vom COMT-Genotyp beeinflusst, sondern es scheinen vor allem das Geschlecht sowie weitere bekannte und unbekannte Faktoren eine Rolle zu spielen (Elton et al., 2017). Gemäß des oben genannten Modells würde man bei der in dieser Arbeit ausschließlich aus Frauen

bestehenden Stichprobe die größte Impulsivität bei Met-Allel-Homozygoten erwarten, was durch unsere Daten jedoch nicht bestätigt werden konnte.

Diese Annahme einer multifaktoriellen Beeinflussung der Impulsivität wird durch die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützt, wonach dem COMT-Genotyp als isoliertem Faktor kein signifikanter Einfluss auf die behaviorale Impulsivität nachgewiesen werden konnte.

4.2 Der COMT-Genotyp scheint keinen Einfluss auf die Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal zu haben

Die Hypothese (iv.) dieser Arbeit umfasst die Annahme, dass die Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal bei Patientinnen mit BES stärker ausgeprägt ist und diese vom COMT-Genotyp beeinflusst wird. Patientinnen mit BES wiesen gegenüber Patientinnen ohne BES tatsächlich eine signifikant erhöhte Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal auf.

Dahingegen scheint die Ausprägung laut den Ergebnissen dieser Arbeit nicht unmittelbar vom COMT-Genotyp abhängig zu sein. Insbesondere die postulierte Met-Allel-abhängige Erhöhung der Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal konnte nicht nachgewiesen werden. Dies deckt sich sowohl mit den Resultaten der Pilotstudie (Lehr et al., 2016) als auch mit weiteren Studien. So konnten Forbes et al. (2009) bei mittelalten gesunden Erwachsenen (38 männlich, 51 weiblich) ebenfalls keinen Einfluss des COMT-Polymorphismus auf die Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal feststellen, wohingegen jedoch Träger:innen des DAT1 VNTR mit 9 Tandem-*repeats* gegenüber 10-Tandem-*repeat*-Homozygoten eine erhöhte Impulsivität aufwiesen. Laut Malloy-Diniz et al. (2013) sorgt das COMT-Met-Allel bei gesunden Erwachsenen (83 männlich, 109 weiblich) für eine bessere Leistung bei exekutiven Funktionen wie die kognitive Flexibilität oder das Arbeitsgedächtnis, eine Assoziation der COMT auf die Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal gemessen über den BIS-11 konnte jedoch auch hier nicht nachgewiesen werden. Demgegenüber steht beispielsweise die Studie von Soeiro-De-Souza et al. (2013), die bei Met/Met-homozygoten, gesunden Erwachsenen (40 männlich, 42 weiblich) eine gesteigerte nicht-planende Impulsivität (BIS-11) zeigte.

Auch in Bezug auf die Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal kann somit nicht von einem Einfluss des COMT-Val108/158Met-Polymorphismus ausgegangen werden. Vielmehr ist eine multifaktorielle Beeinflussung anzunehmen, in die ineinander

verzahnte genetische, biochemische und neuronale Faktoren eingehen. Vor allem dem Geschlecht und den damit einhergehenden biochemischen und hormonellen Unterschieden kommt eine bedeutende Rolle zu. So zeigten z. B. Chen et al. (2011) bei gesunden Student:innen (250 männlich, 306 weiblich) einen Einfluss des Geschlechts auf die Assoziation des COMT-Val108/158Met-Polymorphismus mit Persönlichkeitsmerkmalen. Demnach wiesen Met-Allel-tragende weibliche Probandinnen tendenziell eine gemäß *Warrior/Worrier*-Modell erwartete, erhöhte Ängstlichkeit auf. Dagegen zeigten sich die männlichen, Met-Allel-tragenden Probanden signifikant weniger ängstlich als Val-Allel-homozygote.

Diese Arbeit umfasste ausschließlich weibliche Probandinnen, bei denen sich kein direkter Einfluss des COMT-Genotyps auf die Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal nachweisen ließ. Auf Grundlage der angenommenen Bedeutung des Geschlechts für die Auswirkungen, die der COMT-Genotyp auf Persönlichkeitsmerkmale hat, sollten in Folgestudien gleich große Gruppen an männlichen und weiblichen Proband:innen untersucht und gegenübergestellt werden.

4.3 Der COMT-Genotyp scheint keinen Einfluss auf den BMI zu haben

Die Hypothese (v.) dieser Arbeit besagt, dass Patientinnen mit BES einen höheren BMI aufweisen als Patientinnen ohne BES, wobei der COMT-Genotyp einen Einflussfaktor darstellt. Patientinnen mit BES wiesen gegenüber Patientinnen ohne BES tatsächlich einen signifikant höheren BMI auf. Allerdings konnte eine Assoziation des erhöhten BMIs mit dem COMT-Genotyp und vor allem dem Vorliegen des Met-Allels nicht nachgewiesen werden.

In der Literatur wird der Einfluss des COMT-Genotyps auf den BMI kontrovers diskutiert. Bislang ist wenig darüber bekannt, inwieweit sich Dopamin und die Regulierung seines Abbaus durch die COMT auf die kortikalen Strukturen und Regelkreise auswirkt, die an der Entstehung von Übergewicht beteiligt sind. Ähnlich der Entstehung von Impulsivität (s. 1.2.2) scheint das Belohnungssystem eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Übergewicht bzw. Adipositas zu spielen (Dreher et al., 2009, Stice et al., 2008). Es wird postuliert, dass ein erhöhtes Ansprechen auf Belohnungsreize bei der Nahrungsaufnahme zu übermäßigem Essen und infolgedessen Gewichtszunahme führt (Stice et al., 2008). In das Belohnungssystem sind vor allem der präfrontale Kortex, das ventrale tegmentale Areal und das ventrale Striatum/der *Ncl. accumbens* involviert, deren Kommunikation zu großen Teilen über

das dopaminerge Systems gesteuert wird (Dahlström & Fuxe, 1964, Dreher et al., 2009, Fiorillo et al., 2003). Somit könnten Unterschiede in der Dopaminabbaurate durch COMT-Genotypen in Dysbalancen resultieren und dadurch das Belohnungsverhalten auf der Ebene eines Persönlichkeitsmerkmals beeinflussen.

Die Hypothese dieser Arbeit, wonach bei Met-Allel-tragenden Probandinnen ein erhöhter BMI erwartet wird, fußt darauf, dass das Met-Allel eine thermolabilere Variante der COMT bedingt, was unter physiologischen Bedingungen zu einer geringeren Enzymaktivität führt (Lotta et al., 1995). Daraus resultieren eine verringerte Abbaurate und eine höhere Verfügbarkeit von Dopamin im synaptischen Spalt. Da Dopamin vor allem im präfrontalen Kortex dominiert, wirkt sich dies dort in Form einer stärkeren Reizantwort während der Belohnungserwartung aus (Dreher et al., 2009). Dieser verstärkte Belohnungsreiz führt bei der Nahrungsaufnahme zu vermehrtem Essen und Gewichtszunahme (Stice et al., 2008).

Bieliński et al. (2017) beschreiben für eine gemischtgeschlechtliche Stichprobe kaukasischer Proband:innen mit Übergewicht (n=364) ohne weitere schwere somatische und psychische Erkrankungen die höchsten BMI-Werte für Val/Met-heterozygote Individuen, jedoch war der Zusammenhang zwischen dem COMT Val158Met-Polymorphismus und dem BMI nicht statistisch signifikant.

Dagegen weisen andere Studien darauf hin, dass Val-Allel-homozygote Individuen eine stärkere Neigung zu Übergewicht haben als Met-Allel-tragende. Vasileva et al. (2021) untersuchten eine Stichprobe junger Proband:innen (n = 451) und postulieren bei Val-Allel-Homozygoten eine geringere muskuloskeletale Masse sowie niedrigere metabolische Umsatzraten, was in Folge schneller zu Übergewicht führe. Galvão et al. (2012) analysierten den Einfluss der COMT-Genotypen auf die Nahrungsaufnahme bei drei- bis vierjährigen Kindern (n = 354). Bei Val-Allel-homozygoten Individuen zeigte sich eine statistisch signifikant höhere Neigung, fettreiche Nahrung zu bevorzugen, was einen möglichen Risikofaktor für die spätere Entwicklung von Übergewicht darstellt.

Insgesamt ist die Datenlage sehr inkonsistent und viele Studien konnten bislang keinen Zusammenhang zwischen COMT-Genotypen und dem BMI als Maß für Übergewicht nachweisen (Morys et al., 2020, Wallace et al., 2015). Ausschlaggebend hierfür ist, dass der Einfluss der COMT nicht isoliert betrachtet werden kann. Vielmehr spielen zahlreiche andere Faktoren eine wichtige Rolle (Dreher et al., 2009, Fiorillo et al., 2003, Rolls, 2021), beispielsweise die Interaktion mit DAT1 (s. 4.6.1). Aufgrund

dieser Komplexität aus verschiedensten bekannten und unbekanntem Faktoren ist die Datenlage zu Assoziationen einzelner Faktoren wie z. B. der COMT mit Übergewicht und Adipositas nach wie vor uneinheitlich.

Zusammenfassend besteht bei PatientInnen mit BES ein zwei-dreifach erhöhtes Risiko für eine BES (Keski-Rahkonen & Mustelin, 2016, Kessler et al., 2013). Es ergeben sich allerdings keine Hinweise darauf, dass dies direkt vom COMT-Genotyp beeinflusst wird. Allerdings sollte dies in zukünftigen Studien mit einer größeren Anzahl an Proband:innen verifiziert und im Kontext anderer Faktoren wie z.B. Interaktionen mit DAT1 untersucht werden.

4.4 Der COMT-Genotyp scheint keinen Einfluss auf die Essstörungspathologie zu haben

Ausgehend von ersten Hinweisen aus unserer Pilotstudie (Leehr et al., 2016) besagt die Hypothese (vi.) dieser Arbeit, dass Patientinnen mit BES eine ausgeprägtere, vom COMT-Genotyp beeinflusste Essstörungspathologie aufweisen als Patientinnen ohne BES. Hierbei wird angenommen, dass vor allem das Met-Allel zu einer verstärkten Ausprägung führt. Diese Annahmen ließen sich jedoch nicht bestätigen.

Zahlreiche weitere Studien haben den möglichen Zusammenhang des COMT-Genotyps mit verschiedenen Essstörungen untersucht und kommen ebenfalls zu inkonsistenten Ergebnissen. Eine Metaanalyse von elf Studien zeigte keine Assoziation des COMT-Genotyps mit AN oder BN (Collantoni et al., 2017). Die Metaanalyse von Gervasini et al. (2018) konnte nur bei Patient:innen mit BN, nicht aber bei Patient:innen mit BES oder AN einen Einfluss des COMT-Genotyps auf generelle psychopathologische Symptome bestätigen.

Zusammengenommen scheint ein direkter Einfluss des COMT-Genotyps auf die Essstörungspathologie nach aktueller Datenlage eher unwahrscheinlich. Vielmehr könnten zugrundeliegende allgemeine Faktoren wie die Impulsivität oder die Expression anderer Gene wie z. B. das Oxytocinogen (Giel et al., 2022a) eine Rolle spielen.

4.5 Der COMT-Genotyp scheint keinen Einfluss auf die Depressivität zu haben

Depressionen sind eine weit verbreitete Erkrankung mit einer multifaktoriellen Genese auf Grundlage von psychologischen, biologischen und umweltbedingten Einflüssen. Zu den psychologischen Faktoren zählen beispielsweise allgemeine kognitive Defizite wie Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen und des Gedächtnisses, eine negativ verzerrte Informationsverarbeitung und maladaptive Emotionsverarbeitung (LeMoult & Gotlib, 2019). Als biologische Einflüsse werden unter anderem zahlreiche (epi)genetische, neurophysiologische und hormonelle Faktoren diskutiert (Bieliński et al., 2017, Gatt et al., 2015, Massat et al., 2005, Morssinkhof et al., 2020). Der COMT Val(108/158)Met-Polymorphismus konnte in diversen Studien bereits mit Depressionen in Zusammenhang gebracht werden, wobei die Assoziationen uneinheitlich waren (Antypa et al., 2013, Bieliński et al., 2017, Massat et al., 2005, Mier et al., 2010, Ohara et al., 1998, Opmeer et al., 2010).

Gemäß der Hypothese (vii.) dieser Arbeit wurde angenommen, dass Patientinnen mit BES gegenüber Patientinnen ohne BES eine größere Depressivität aufweisen, was durch den COMT-Genotyp beeinflusst wird. Tatsächlich zeigten Patientinnen mit BES im Vergleich mit der Kontrollgruppe ein signifikant größeres Maß an Depressivität. Allerdings hatte der COMT-Genotyp dabei keinen Einfluss auf die Depressivität.

Dies steht im Einklang mit der aktuellen Datenlage, wonach eine direkte Assoziation mit dem COMT-Genotyp nicht nachweisbar ist (Antypa et al., 2013). Dagegen zeigten Massat et al. (2005) einen Zusammenhang zwischen dem frühen Auftreten von Depressionen mit dem Val-Allel. Des Weiteren fanden Ohara et al. (1998) eine erhöhte Neigung zu Depressionen bei Met-Allel-Träger:innen. Insgesamt spricht vieles dafür, dass das Met-Allel durch die erhöhte dopaminerge Signaltransduktion im präfrontalen Kortex zu einer weniger effizienten Verarbeitung emotionaler Informationen und damit einer Inflexibilität auf Umweltreize beiträgt (Antypa et al., 2013, Mier et al., 2010). Dagegen können Val-Allel-Träger:innen scheinbar kognitive Informationen weniger gut prozessieren (Mier et al., 2010). Mit den Val/Met-heterozygoten Individuen als Mischform ergibt sich so eine umgekehrte U-förmige Kurve. Hierbei wirkt sich nicht nur das Met-Allel, sondern auch das weibliche Geschlecht negativ auf die Performanz kognitiver Funktionen (Impulsivität) und möglicherweise auch die Verarbeitung emotionaler Informationen (Depressionen) aus (Antypa et al., 2013, Elton et al., 2017, Mier et al., 2010).

Zusammengenommen bestätigen die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse die Annahme, dass Patientinnen mit BES ein höheres Maß an Depressivität aufweisen als Patientinnen ohne BES (Araujo et al., 2010). Allerdings können die Erkenntnisse anderer Studien nicht unterstützt werden, wonach das Met-Allel der COMT Störungen der dopaminergen Signaltransduktion im präfrontalen Kortex begünstigt und sowohl zu gestörtem Essverhalten und als auch zu einer depressiven Symptomatik beitragen kann.

4.6 Mögliche Einflussfaktoren auf die inkonsistente Datenlage

Generell ist die Datenlage zum Einfluss des COMT-Genotyps auf die Impulsivität, aber auch auf den BMI, die Essstörungspathologie oder die Depressivität sehr inhomogen. Auch die Befunde dieser Arbeit lassen keine Zusammenhänge erkennen. Dem liegen vermutlich verschiedene andere Faktoren zugrunde, welche berücksichtigt werden müssen. Ausgewählte Beispiele sind im Folgenden dargestellt.

4.6.1 Impulsivität und ihre zahlreichen neurobiologischen Einflussfaktoren

Mittlerweile geht man davon aus, dass zwischen dem Dopaminlevel und der Performanz bei exekutiven Funktionen im Allgemeinen und den verschiedenen Impulsivitätskomponenten kein linearer, sondern ein invers U-förmiger Zusammenhang besteht (Elton et al., 2017). Sowohl sehr hohe als auch sehr niedrige extrazelluläre Dopaminkonzentrationen im präfrontalen Kortex oder auch dem Striatum scheinen sich eher ungünstig auszuwirken, wohingegen mittlere Dopaminlevel die Leistungen positiv zu beeinflussen scheinen (Elton et al., 2017, Petzold et al., 2019). Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass die Definition optimaler Neurotransmitterlevel sich in verschiedenen Hirnarealen unterscheidet (Bilder et al., 2004, Mier et al., 2010). Auch unterschiedliche Ansprüche verschiedener kognitiver Funktionen an tonische und phasische Dopaminlevel scheinen in dem Zusammenhang eine bedeutende Rolle zu spielen (Bilder et al., 2004, Kasparbauer et al., 2015, Nogueira et al., 2019).

Nicht zuletzt haben diverse Studien gezeigt, dass die Funktion und Aktivität der COMT allein nicht ausreichen, um Änderungen in Dopaminleveln und die damit zusammenhängende Regulation kognitiver Funktionen zu erklären (Caldú et al., 2007, Elton et al., 2017, Forbes et al., 2009, Hersrud & Stoltenberg, 2009, Kasparbauer et

al., 2015, Malloy-Diniz et al., 2013, Morys et al., 2020, Paloyelis et al., 2010, Ziegler et al., 2014). Neben einer Reihe von Dopaminrezeptoren wie z. B. DRD2 (Morys et al., 2020, Ziegler et al., 2014) ist ein weiterer wichtiger Faktor z. B. der Dopamintransporter DAT1, der im Gegensatz zur COMT im präfrontalen Kortex kaum, im Striatum aber umso mehr exprimiert wird (Caldú et al., 2007, Paloyelis et al., 2010, Vandenberg et al., 1992). Er gilt somit als der wichtigste Faktor bei der Beendigung der Wirkung des ausgeschütteten Dopamins in subkortikalen Regionen (Dreher et al., 2009, Sesack et al., 1998). So bewirkt DAT1 eine schnelle Wiederaufnahme von Dopamin in die Synapsen und damit die Wiederherstellung des tonischen Dopaminlevels nach einer phasischen Ausschüttung. Im ventralen Striatum und im lateralen präfrontalen Kortex sorgt DAT1 während der Belohnungserwartung maßgeblich für die Beendigung der Dopaminwirkung. Dagegen wird die Elimination des Dopamins im präfrontalen Kortex und im Mittelhirn vor allem während der Belohnungsauszahlung durch DAT1 bewerkstelligt (Dreher et al., 2009), wobei die COMT in diesen Regionen eher für den Dopaminabbau während der Belohnungserwartung sorgt.

Für viele der involvierten Enzyme, Rezeptoren und Transporter sind Polymorphismen bekannt, welche sich auf deren Aktivität auswirken. So beeinflussen der COMT-Val158Met-Polymorphismus *rs4680* oder der COMT-Polymorphismus *rs4818* die Aktivität der COMT auf Enzymebene, neben anderen Polymorphismen aber auch die Genexpression auf mRNA-Ebene (Dean et al., 2020, Hirata et al., 2008). Ebenso verändert ein *variable number tandem repeat* (VNTR)-Polymorphismus in der 3'-*untranslated region* (UTR) des DAT1-Gens die Funktion des DAT1 je nachdem, ob neun oder zehn *tandem repeats* vorhanden sind (Vandenberg et al., 1992). Beispielsweise führen zehn *tandem repeats* zu einer erhöhten DAT1-Aktivität und damit Dopaminwiederaufnahme in die Synapsen (Heinz et al., 2000) resultierend in einer verstärkten Impulsivität (Cornish et al., 2005). Da DAT1-Transporter vor allem im Striatum vorhanden sind, werden die Dimensionen der Impulsivität beeinflusst, welche hauptsächlich auf der Funktion des Striatums beruhen.

Darüber hinaus scheinen der COMT-Val158Met-Polymorphismus und der DAT1-VNTR-Polymorphismus auf genetischer Ebene epistatisch zu interagieren (Bertolino et al., 2006), was sich auf die Kognition und die Belohnungsverarbeitung auswirkt (Caldú et al., 2007). Folglich liegt keine simple Mischung beider Phänotypen vor, sondern das eine Allel kann die phänotypische Ausprägung des anderen Allels unterdrücken oder anderweitig beeinflussen. Hersrud & Stoltenberg (2009) haben

diese epistatische Interaktion bei weiblichen Patientinnen mit BES untersucht. Demnach erzielten jene Individuen die höchsten EDE-Q-Scores und hatten die meisten BE-Episoden, die Met-Allel-homozygot plus DAT1-10-Allel-homozygot oder Val-Allel-homozygot plus DAT1-9-Allel-Träger:innen waren. Umgekehrt hatten Met-Allel-homozygote plus DAT1-9-Allel-Träger:innen sowie Val-Allel-homozygote plus DAT1-10-Allel-homozygote Individuen die niedrigsten EDE-Q-Scores und die wenigsten BE-Episoden.

Zudem mehren sich Hinweise darauf, dass epigenetische Mechanismen wie DNA-Methylierungen, Histon-Modifikationen und nicht-kodierende RNAs eine Rolle bei der Ausprägung von Essstörungen und anderen psychiatrischen Erkrankungen spielen (Abdolmaleky et al., 2005, Hübel et al., 2019). Bei Patient:innen mit Schizophrenie konnte *post mortem* beispielsweise eine Hypomethylierung des MB-COMT-Promotors an CpG-Methylierungsstellen nachgewiesen werden (Abdolmaleky et al., 2005). Generell stehen epigenetische Untersuchungen im Zusammenhang mit Essstörungen jedoch noch am Anfang und werden durch die Einflussnahme mannigfaltiger Faktoren wie z. B. die Kost, Medikationen, Chemikalien, körperliche Betätigung, das Mikrobiom, den sozioökonomischen Status und die individuelle Entwicklungsgeschichte erschwert (Hübel et al., 2019).

Folglich liegen der Entstehung von Impulsivität bei BES auf neurobiologischer Ebene viele bekannte, aber vermutlich auch bislang unbekannte exogene und endogene Faktoren zugrunde (Caldú et al., 2007, Soeiro-De-Souza et al., 2013). Eine neue genomweite Assoziationsstudie versucht derzeit speziell in die Ausprägung einer BES involvierte Gene zu identifizieren (Bulik et al., 2020), um die Pathogenese dieser weit verbreiteten Essstörung weiter aufzuklären.

4.6.2 Einfluss der Messverfahren

Ein weiterer Aspekt zur Erklärung der inkonsistenten Datenlage bezüglich der Assoziation der COMT-Genotypen und der Impulsivität ist die Tatsache, dass Impulsivität ein multidimensionales Konzept ist, welches mit unterschiedlichen eher subjektiven psychometrischen und objektiveren behavioralen Testverfahren untersucht werden kann. Hierbei stehen je nach Testverfahren unterschiedliche Dimensionen von Impulsivität im Vordergrund, die entsprechend unterschiedlichen neurobiologischen Korrelaten zuzuordnen sind. Abhängig von der angesprochenen

Hirnregion bestehen außerdem Unterschiede in der Neurotransmission (s. 1.2.2 + 1.2.3).

Selbstauskunftsfragebögen wie der BIS-15 erfassen die Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal auf Ebene der nicht-planenden, motorischen und aufmerksamkeitsbasierten Impulsivität. Wie auch in dieser Arbeit kann auf diese Weise häufig keine Assoziation mit dem COMT-Genotyp beschrieben werden (Forbes et al., 2009, Malloy-Diniz et al., 2013, Paloyelis et al., 2010). Demgegenüber steht beispielsweise die Studie von Soeiro-De-Souza et al. (2013), laut der Met-Allel-homozygote gesunde Erwachsene eine gesteigerte nicht-planende Impulsivität (BIS-11) aufweisen.

Der in dieser Arbeit verwendete Antisakkaden-Task bezieht sich vor allem auf die inhibitorische Kontrolle (Antoniades et al., 2013, Giel et al., 2013, Hutton & Ettinger, 2006), als deren neurobiologisches Korrelat der dorsolaterale präfrontale Kortex angesehen wird. Andere häufig verwendete Aufgaben zur Untersuchung verschiedener Impulsivitätskomponenten wie z. B. der *Iowa Gambling-Task*, *Delay Discounting-Task*, der *Go/NoGo-Task* oder der *Stop-Signal-Task* liefern darüber hinaus auch Aussagen zu unterschiedlichen kognitiven Prozessen in anderen Hirnregionen (Bechara et al., 1999, Buelow & Suhr, 2009 Kirby, 1999 #285, Eagle et al., 2008).

In Abhängigkeit des verwendeten Verfahrens ergeben sich für die Assoziation von Impulsivität und dem COMT-Genotyp unterschiedliche Resultate. In dieser Arbeit konnte kein Einfluss des COMT-Genotyps auf die behaviorale Impulsivität nachgewiesen werden. Dies steht im Gegensatz zu unserer Pilotstudie (Leehr et al., 2016) als auch Untersuchungen bei Patient:innen mit Schizophrenie (Haraldsson et al., 2010). Hier konnte bei Met-Allel-homozygoten Patient:innen verglichen mit Val-Allel-Trägerinnen eine erhöhte behaviorale Impulsivität beobachtet werden.

Auch im *Iowa Gambling-Task* schnitten gesunde erwachsene Met-Allel-Träger:innen gegenüber Val-Allel-Homozygoten schlechter ab (Malloy-Diniz et al., 2013). Dagegen zeigten Val-Allel-homozygote alkoholabhängige Personen eine verstärkte Impulsivität im *Delay Discounting-Task*. Ein Erklärungsansatz für diese Diskrepanzen ist, dass aufgrund der unterschiedlichen Anforderungen an Dopaminlevel in den verschiedenen zugrunde liegenden Hirnarealen Met-Allel-Träger:innen bessere Leistungen bei Aufgaben bringen, die reine exekutive Funktionen erfordern (Malloy-Diniz et al., 2013, Mier et al., 2010). Dagegen sind Val-Allel-Träger:innen im Vorteil bei Aufgaben, die einer emotionalen Prozessierung bedürfen wie z. B. im *Iowa Gambling-Task* (Malloy-

Diniz et al., 2013, Mier et al., 2010). Der in dieser Arbeit verwendete Antisakkaden-Task erfordert vor allem exekutive Funktionen, was eher Met-Allel-Trägerinnen entgegenkommen sollte. Allerdings konnten wir bei diesen keine bessere Leistung nachweisen. Eine Erklärung hierfür liegt möglicherweise in einer gegenseitigen Aufhebung der Effekte des COMT-Genotyps auf die Dopaminlevel in den verschiedenen Hirnarealen und damit auf die dort stattfindenden kognitiven Prozesse. So sprechen die in der hier verwendeten Version des Antisakkaden-Tasks gezeigten Nahrungsmittelbilder das Belohnungszentrum an, sodass auch eine emotionale Komponente wahrscheinlich ist. Zudem wurden in den dieser Arbeit zugrunde liegenden Studien leicht abgeänderte Designs des Antisakkaden-Tasks verwendet, die zu einer weiteren Verzerrung der Ergebnisse beigetragen haben könnten.

4.6.3 Einfluss der Stichprobe

Neben der Komplexität der zugrunde liegenden neuronalen Regelkreise und den gewählten Testverfahren spielt die Stichprobenzusammensetzung in den bisher durchgeführten Studien eine wichtige Rolle. Abhängig von der jeweiligen Studie standen unterschiedlichste Probandenkollektive im Mittelpunkt. Hierbei reicht das Spektrum von gesunden Proband:innen (Malloy-Diniz et al., 2013, Soeiro-De-Souza et al., 2013) über Patient:innen mit Adipositas (Bieliński et al., 2017, Morys et al., 2020), Essstörungen (Collantoni et al., 2017, Gervasini et al., 2018) oder Depressionen (Antypa et al., 2013) bis hin zu Patient:innen mit Parkinson (Ziegler et al., 2014), Schizophrenie (Haraldsson et al., 2010), Alkoholabhängigkeit (Boettiger et al., 2007) oder Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (Paloyelis et al., 2010). Darüber hinaus variierten Stichprobengröße und -zusammensetzung hinsichtlich Alter, Geschlecht und anderer Faktoren enorm.

Beispielsweise scheinen Geschlechtshormone wie Östrogen einen entscheidenden Einfluss auf Neurotransmittersysteme zu haben (Chen et al., 2011, Cohn & Axelrod, 1971, Jacobs & D'Esposito, 2011, Smith et al., 2014), sodass eine Vergleichbarkeit der Studien mit unterschiedlicher Geschlechterzusammensetzung erschwert wird. In dieser Arbeit wurden z. B. ausschließlich weibliche Personen, in der von Morys et al. (2020) nur Männer untersucht. Die meisten Studien analysierten gemischtgeschlechtliche Stichproben.

Impulsivität und insbesondere die Fähigkeit zur Inhibitionskontrolle werden aufgrund von Reifungsprozessen des Gehirns auch durch das Alter beeinflusst (Argyriou et al.,

2018). Von der Kindheit bis zum jungen Erwachsenenalter nimmt die Inhibitionskontrolle stetig zu, stabilisiert sich im mittleren Erwachsenenalter, jedoch sinkt sie im späten Erwachsenenalter wieder ab (Argyriou et al., 2018). Auch in dieser Arbeit zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Alters auf die Leistung im Antisakkaden-Task, welcher auf die Inhibitionskontrolle abzielt. Die hier untersuchte Stichprobe umfasste vorwiegend Personen des frühen und mittleren Erwachsenenalters (BES(+) 37.9 ± 12.6 Jahre, BES(-) 32.1 ± 10 Jahre). Dabei waren die Teilnehmer:innen der Kontrollgruppe signifikant jünger. Basierend auf der aktuellen Literatur kann für jüngere Personen im Vergleich zu Erwachsenen mittleren Alters eine verringerte Inhibitionskontrolle angenommen werden (Argyriou et al., 2018).

Des Weiteren hat das Alter einen Einfluss auf den BMI, was sich auch in unseren Daten gezeigt hat. Im Durchschnitt steigt der BMI bei erwachsenen Personen im Laufe des Lebens an (Nuttall, 2015, Williamson, 1993), wobei dieser Anstieg bei Frauen stärker ausgeprägt ist als bei Männern. Zugrunde liegen altersabhängige Veränderungen des Stoffwechsels im Allgemeinen und des Fettstoffwechsels im Speziellen (Arner et al., 2019). Das Alter entscheidet außerdem über den hormonellen Status der Proband:innen. So kommt beispielsweise ein unterschiedlicher Einfluss durch Geschlechtshormone bei prä- bzw. postmenopausalen Frauen zum Tragen (Chen et al., 2011, Smith et al., 2014).

Ähnliches gilt für die Wahl der sonstigen Ein- und Ausschlusskriterien wie somatische oder psychische Erkrankungen. So wurden in dieser Arbeit explizit Individuen mit BES untersucht und einer gemeinsamen Kontrollgruppe von normal- und übergewichtigen Probandinnen gegenübergestellt. Dagegen gelten Essstörungen wie die BES in anderen Studien häufig als Ausschlusskriterium (Giel et al., 2022b). In dem Zusammenhang spielen außerdem sich wandelnde Diagnosekriterien eine Rolle. Beispielsweise sind für die Diagnose einer BES nach DSM-5 im Schnitt mindestens ein wöchentlicher Essanfall über drei Monate, nach DSM-IV dagegen mindestens zwei Essanfälle pro Woche über sechs Monate obligatorisch (APA, 2013). So beeinflusst auch der Zeitpunkt der Studie entsprechende Ein- und Ausschlusskriterien und damit die Stichprobenszusammensetzung.

Alle diese Aspekte erschweren generelle Aussagen darüber, inwieweit sich die COMT-Genotypen auf die Impulsivität auswirken, da jede Studie durch ihr Design andere Komponenten von Impulsivität in unterschiedlichen Proband:innenkollektiven untersucht hat.

4.7 Stärken

Soweit bekannt, wurde in dieser Arbeit erstmals eine größere Stichprobe in Hinblick auf den Zusammenhang des COMT-Genotyps mit der Impulsivität bei Patientinnen mit BES untersucht. Zudem wurde explorativ auch der Einfluss des COMT-Genotyps auf den BMI, die Essstörungspathologie und das Maß an Depressivität betrachtet. Im Vergleich zu unserer vorausgegangenen Pilotstudie konnte die Stichprobe in dieser Arbeit von $n = 21$ Patientinnen mit BES auf $n = 72$ erhöht werden.

Darüber hinaus wurden aus der Kontrollgruppe ($n = 39$) alle Individuen ausgeschlossen, bei denen jemals eine BES diagnostiziert wurde. Möglichen epigenetischen Modifikationen zum Trotz kann man davon ausgehen, dass sich genetische Polymorphismen auf Ebene der DNA-Struktur im Laufe des Lebens nicht grundlegend ändern. Daher würden Individuen mit remittierter BES die Ergebnisse der Kontrollgruppe verfälschen.

Man geht davon aus, dass Impulsivität ein multimodales Konstrukt ist, welches aus verschiedenen Komponenten besteht (Dawe & Loxton, 2004). Adipöse Menschen mit und ohne begleitende Essstörung wie die BES scheinen laut dem Großteil der Studien eine erhöhte Belohnungssensitivität zu besitzen, wohingegen die verringerte inhibitorische Kontrolle als zweite Komponente der Impulsivität bei Patient:innen mit BES deutlich stärker ausgeprägt ist (Giel et al., 2017b). Daher wurden in dieser Arbeit die inhibitorische Kontrolle als nahrungsbezogene, behaviorale Impulsivität mittels *Eye tracking* im Antisakkaden-Task (Giel et al., 2011, Luna et al., 2008) und die Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal psychometrisch mittels BIS-15 erfasst (Meule et al., 2011b). Das Eye Tracking mit dem nahrungsmittelbezogen modifizierten Antisakkaden-Task bietet den Vorteil eines objektiven und validen Testinstruments für die nahrungsbezogene inhibitorische Kontrolle.

Darüber hinaus wurde die Stichprobe hinsichtlich Störfaktoren wie z. B. Alter oder schwere psychiatrische Erkrankungen kontrolliert. Das Geschlecht scheint unter anderem aufgrund hormoneller Faktoren eine bedeutende Rolle für den Dopaminmetabolismus zu spielen. Aufgrund dessen wurden die für das männliche Geschlecht nicht repräsentativen Datensätze von vier männlichen Probanden aus der Stichprobe exkludiert. So konnte eine eindeutige Zuordnung der Erkenntnisse dieser Arbeit zum weiblichen Geschlecht erreicht werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen vermuten, dass der COMT-Genotyp allein kein Prädiktor für die Ausprägung von Impulsivität sowie des BMIs, der

Esstörungspathologie oder des Maßes an Depressivität darstellt. Vielmehr wird die Annahme unterstützt, dass diverse genetische, biochemische und neuronale Komponenten eine Rolle spielen.

4.8 Limitationen

Neben den methodischen Stärken sind jedoch auch einige methodische Limitationen zu beachten. Obgleich die Stichprobe in dieser Arbeit die bislang größte ist, anhand derer Assoziationen des COMT-Genotyps mit der Impulsivität bei Patientinnen mit BES untersucht wurden, besitzt sie möglicherweise keine ausreichende statistische Power, um statistisch signifikante Effekte aufzudecken.

Des Weiteren wurden in dieser Arbeit ausschließlich weibliche Probandinnen untersucht. Daher können keine Aussagen zu männlichen Personen mit BES getroffen werden, vor allem weil die Literatur nahe legt, dass erhebliche geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Assoziation des COMT-Genotyps mit dem Dopaminmetabolismus und damit indirekt der Impulsivität existieren.

Außerdem wurde in der Kontrollgruppe nicht zwischen normalgewichtigen, gesunden und adipösen Probandinnen unterschieden. Dies erschwert einerseits Aussagen zum Einfluss des COMT-Genotyps auf den BMI im Vergleich zwischen Patientinnen mit BES und der Kontrollgruppe. Adipöse Menschen mit und ohne begleitende Essstörung wie die BES scheinen laut dem Großteil der Studien eine erhöhte Belohnungssensitivität zu besitzen, wohingegen die verringerte inhibitorische Kontrolle als zweite Komponente der Impulsivität bei Patient:innen mit BES deutlich stärker ausgeprägt ist (Giel et al., 2017b). Da die Kontrollgruppe in dieser Arbeit aus einer Mischung von adipösen und normalgewichtigen Probandinnen bestand, sind Aussagen hierüber ebenfalls begrenzt.

Zudem beziehen sich die Analysen dieser Arbeit isoliert auf den COMT-Genotyp, wobei weitere relevante genetische Faktoren wie z. B. den DAT1-Transporter oder epigenetische Modifikationen vollständig außer Acht gelassen werden.

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine Beobachtungsstudie, die auf Daten aus vier bereits abgeschlossenen Studien basiert. Trotzdem nur vergleichbare Datensätze herangezogen und nach verschiedenen Störfaktoren kontrolliert wurde, sind die Bedingungen der Datengewinnung nicht vollständig vergleichbar. Beispielsweise gab es zwischen den Studien kleinere Abweichungen beim verwendeten Bildmaterial im Antisakkaden-Task.

Um ein umfassendes Bild der Assoziation des COMT-Genotyps mit der Impulsivität bei Patientinnen mit BES zu erlangen, sollten die angeführten Limitationen bei weiterführenden Untersuchungen der Thematik berücksichtigt werden.

4.9 Konklusion

Zusammenfassend bestätigt diese Arbeit das Vorliegen von erhöhter Impulsivität, Essstörungspathologie, eines erhöhten BMIs sowie eines größeren Maßes an Depressivität bei Patientinnen mit BES gegenüber einer Kontrollgruppe mit normalgewichtigen und adipösen Probandinnen. Dabei ergaben sich jedoch keine Hinweise darauf, dass der COMT-Genotyp und im Besonderen das Met-Allel einen Einfluss auf die Ausprägung dieser Merkmale haben.

In dieser Arbeit wurden die Impulsivitätskomponente inhibitorische Kontrolle als behaviorale Impulsivität mittels *Eye tracking* im Antisakkaden-Task (Giel et al., 2011, Luna et al., 2008) und die Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal mittels BIS-15 erfasst (Meule et al., 2011b). Dabei war die Inhibitionskontrolle bei Patientinnen mit BES signifikant geringer, die Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal stärker ausgeprägt als in der Kontrollgruppe. Der in der Pilotstudie von Leehr et al. (2016) beobachtete Trend einer verringerten Inhibitionskontrolle bei Met/Met-tragenden Patient:innen mit BES im Vergleich zu Val-Allel-Trägern:innen mit BES konnte in der größeren Stichprobe dieser Arbeit nicht belegt werden. Interessanterweise enthielt die Kontrollgruppe mehrheitlich Val/Met-heterozygote Individuen, wohingegen der Anteil an Val- oder Met-homozygoten Individuen unter den Patientinnen mit BES signifikant höher war als in der Kontrollgruppe. Auch wenn ein direkter Einfluss des COMT-Genotyps auf die Impulsivität hier nicht nachgewiesen werden konnte, so deckt sich diese Beobachtung mit Erkenntnissen anderer Studien wonach Val/Met-heterozygote Individuen tendenziell das geringste Impulsivitätsniveau aufweisen (Boettiger et al., 2007).

Des Weiteren scheinen sowohl bei Patientinnen mit BES als auch der Kontrollgruppe das Maß an Depressivität, der BMI sowie die Essstörungspathologie ebenfalls nicht direkt vom COMT-Genotyp beeinflusst zu werden. Ähnlich den beiden hier untersuchten Komponenten von Impulsivität liegt auch diesen Merkmalen sehr wahrscheinlich keine direkte Beeinflussung durch den COMT-Genotyp zugrunde. Vielmehr ist von einer multifaktoriellen Genese u. a. durch das Geschlecht, weitere

Komponenten des dopaminergen Systems wie z. B. den Dopamintransporter DAT1 oder das serotonerge System auszugehen.

Die Annahme einer multifaktoriellen Genese wird durch viele weitere Studien unterstützt (Antypa et al., 2013, Bulik et al., 2020, Elton et al., 2017, Fields et al., 2021, Manfredi et al., 2021) und sollte bei zukünftigen Studien zur Pathogenese der BES sowie weiterer psychischer Erkrankungen stärker berücksichtigt werden.

4.10 Zukünftiges Studiendesign

Im Rahmen dieser Arbeit konnte keine Assoziation des COMT-Val108/158Met-Polymorphismus mit der Impulsivität bei Patient:innen mit BES nachgewiesen werden. Damit wird deutlich, dass eine isolierte Betrachtung dieses einen Polymorphismus nicht ausreicht, um die Frage vollumfänglich zu beantworten. Neben diversen Einflussfaktoren auf (epi)genetischer, biochemischer und neuronaler Ebene scheinen unter anderem das Geschlecht und das Alter eine entscheidende Rolle zu spielen. Daher kommt der Stichprobenzusammensetzung ebenfalls eine große Bedeutung zu. Darüber hinaus ist beispielsweise von den gewählten Mess- und Testverfahren abhängig, welche Impulsivitätskomponenten im Vordergrund stehen. Eine umfassende Studie zum Zusammenhang von COMT-Polymorphismen und der Impulsivität bei Patient:innen mit BES sollte diese Faktoren entsprechend berücksichtigen. Darüber hinaus sollte vor allem in Bezug auf die Subgruppenanalysen eine ausreichend große Stichprobe rekrutiert werden, insbesondere da bei der Erhebung noch unklar ist, welchen COMT-Polymorphismus die einzelnen Personen aufweisen.

Geschlechtshormone wie Östrogen interagieren mit der COMT und anderen Faktoren des neuronalen Regelkreises der Impulsivität auf enzymatischer sowie genetischer Ebene (Elton et al., 2017). Um den Einfluss des Geschlechts im gegebenen Kontext klarer herausarbeiten zu können, sollte die Verteilung beider Geschlechter innerhalb der Stichprobe ausgewogen sein. Zudem beeinflusst das biologische Alter vor allem bei Frauen den Östrogenhaushalt, sodass eine möglichst einheitliche Altersgruppe gewählt werden sollte. Geeignet wären z. B. Proband:innen zwischen 18 und 50 Jahren, wobei weibliche Probandinnen prämenopausal sein sollten.

Test- und Kontrollgruppe sollten auf Grundlage der aktuell gültigen Diagnosekriterien einer BES laut DSM-5 ausgewählt werden. Der Gruppe von Proband:innen mit sicher diagnostizierter BES (aktuell oder in der Lebensgeschichte) sollte eine ähnlich große

Kontrollgruppe gesunder, normalgewichtiger Proband:innen ohne BES, Adipositas oder Depressionen in der Lebensgeschichte gegenüber gestellt werden, da auch diese mit Störungen der Impulsivität assoziiert sind. Alternativ könnte man auch eine Gruppe von Proband:innen mit BES sowie eine Gruppe von Proband:innen mit Adipositas ohne BES in der Lebensgeschichte der Kontrollgruppe gegenüberstellen, die bezüglich des BMI gematcht sind. So könnte man Unterschiede zwischen Betroffenen mit BES und Adipositas herausarbeiten, aber auch weitere Erkenntnisse zum Einfluss des COMT-Genotyps auf Adipositas im Allgemeinen gewinnen.

Auch epigenetische Modifikationen der DNA, der Histone oder der nicht-kodierenden RNAs werden in der Literatur im Zusammenhang mit Essstörungen und der genetischen Regulation zugrunde liegender neuronaler Prozesse diskutiert (Hübel et al., 2019, Kundaje et al., 2015). Hier steht bislang vor allem die Methylierung von DNA an CpG-Stellen im Vordergrund. Allerdings unterliegen epigenetische Modifikationen einem dynamischen Prozess, welcher stark durch äußere Faktoren beeinflusst werden kann. Hierzu zählen z. B. Geschlecht, Alter, Ernährung, Rauchen, Alkoholkonsum oder Medikamenteneinnahme. Dies sollte bei der Untersuchung epigenetischer Modifikationen als Einflussfaktor auf die Regulierung der COMT und deren Zusammenhang mit der Impulsivität bei Proband:innen mit und ohne BES in das Studiendesign in Form von Ein- und Ausschlusskriterien einfließen.

Inzwischen ist auf Grundlage der Literatur klar, dass die Impulsivität und deren Assoziation mit der BES nicht allein durch den COMT-Val108/158Met-Polymorphismus beeinflusst sind. Vielmehr liegt dem ein kompliziertes Netzwerk aus Gen- und Enzyminteraktionen zugrunde, welche sich auf die Regulierung des dopaminergen Signalwegs sowie anderer Neurotransmitter auswirken. Allen voran der Dopamintransporter DAT1, dem ein maßgeblicher Einfluss auf den Dopaminabbau und eine epistatische Interaktion mit der COMT nachgewiesen werden konnte. Ein vollumfängliches Studiendesign sollte sich daher nicht nur auf die Genotypisierung der COMT beschränken, sondern auch jene von DAT1 (SNP: VNTR) und weiterer vielversprechender Genkandidaten einbeziehen. Im Zusammenhang mit Impulsivität und der BES wären hier beispielsweise der Dopaminrezeptor-SNP Taq1A (ANKK1/DRD2), der Serotoninrezeptor-SNP rs6311 (HT2AR) oder der BDNF-SNP rs6265 (BDNF) interessant (Manfredi et al., 2021).

Basierend auf der Annahme, dass der BES eine gesteigerte Belohnungssensibilität (orbitofrontaler Kortex/Belohnungssystem) sowie ein überstürzt-spontanes Verhalten

bei verringerter inhibitorischer Kontrolle (dorsolateraler, präfrontaler Kortex) zugrunde liegen (Dawe & Loxton, 2004), sollten hierfür geeignete subjektive und objektive Testverfahren gewählt werden. Neben dem in dieser Arbeit gewählten psychometrischen Fragebogen BIS-15 für die Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal und dem Antisakkaden-Task in Kombination mit *Eye Tracking* zur Erfassung der inhibitorischen Kontrolle könnte die Belohnungssensitivität beispielsweise mittels des *Effort Expenditure for Rewards Task* (EEfRT) und dem *Behavioral Inhibition System* (BIS)/*Behavioral Approach System* (BAS) ergänzt werden (Hughes et al., 2017, Treadway et al., 2009). Darüber hinaus könnten weitere objektive Methoden wie Neuroimaging (z. B. fMRI) oder Elektroenzephalographie zum Einsatz kommen.

4.11 Fazit

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich die BES(+)-Gruppe in allen untersuchten Variablen von der BES(-)-Gruppe unterschied, wobei der COMT-Genotyp jedoch keinen Einfluss hatte und daher vermutlich als alleiniger Prädiktor ungeeignet ist. Vielmehr scheint der neurobiologischen Regulation der Impulsivität ein komplexes Zusammenspiel aus verschiedenen Genen, Enzymen, Neurotransmittern und Hormonen zugrunde zu liegen. Dabei könnten beispielsweise andere Regulatoren des dopaminergen Systems wie Dopaminrezeptoren oder Dopamintransporter wie z. B. DAT1 eine Rolle spielen.

Zudem werden die Ergebnisse von den verschiedenen Testverfahren beeinflusst, welche unterschiedliche Dimensionen von Impulsivität und damit verschiedene Hirnareale und ihre unterschiedlichen Ansprüche an Dopaminlevel adressieren. Nicht nur Enzyme wie die COMT oder DAT1 sondern auch Mediatoren wie Geschlechtshormone sind in die Steuerung der Dopaminlevel involviert. So wirken sich auch das Geschlecht oder vom Alter der Proband:innen abhängige Reifungsprozesse des Gehirns auf die Ausprägung von Impulsivität aus.

Eine weiterführende Untersuchung der molekularen Mechanismen und geeigneten Prädiktoren für die Entstehung einer BES sollte ein umfassendes Studiendesign beinhalten, welche die oben genannten Aspekte adressiert.

5 Zusammenfassung

Essstörungen sind weit verbreitet in der Gesellschaft, wobei vor allem die *Binge Eating*-Störung (BES) eine hohe Prävalenz hat. Kernpathologie der BES sind wiederkehrende Episoden von Essanfällen, die mit einem Kontrollverlust und verschiedenen negativen Emotionen einhergehen. Ein viel diskutierter Risikofaktor für die Ausprägung einer BES ist die nahrungsbezogene Impulsivität. Impulsivität wird als ein multidimensionales Konzept verstanden, dem unter anderem eine erhöhte Belohnungssensibilität und eine verringerte inhibitorische Kontrolle zugrunde liegen. Auf molekularer Ebene steht der Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Val(108/158)Met-Polymorphismus im Verdacht, in die Ausprägung von Impulsivität involviert zu sein, wobei es bislang kaum Daten im Zusammenhang mit der BES gibt. Die COMT ist am Dopaminabbau beteiligt und damit in die Regulation der dopaminergen Systems involviert, welches bei der Entstehung von Impulsivität eine bedeutende Rolle spielt.

Grundlage dieser Arbeit war daher die Frage, inwieweit eine Assoziation des COMT-Val(108/158)Met-Polymorphismus mit der Impulsivität, aber auch der generellen Essstörungspathologie, dem Gewicht und der Depressivität bei Patientinnen mit BES im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne BES besteht. Hierzu wurde retrospektiv auf subjektive Daten aus psychometrischen Messinstrumenten und auf objektive Daten mittels *Eye Tracking* bei nahrungsbezogenen Antisakkaden-Tasks zurückgegriffen. Zudem erfolgte die COMT-Genotypisierung der Probandinnen. Die statistische Auswertung ergab bezüglich der behavioralen Impulsivität, der Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal, der Essstörungspathologie, des Gewichts und der Depressivität einen signifikanten Unterschied zwischen Probandinnen mit und ohne BES. Der COMT-Genotyp hatte jedoch keinen Einfluss hierauf, obgleich bei Probandinnen mit BES die homozygoten Allele, bei Probandinnen ohne BES das heterozygote Allel vorherrschten.

Der COMT-Genotyp allein scheint daher kein geeigneter Prädiktor für die Ausprägung der Impulsivität bei Patientinnen mit BES zu sein. In Zusammenschau mit Ergebnissen anderer relevanter Studien ist die Datenlage sehr inkonsistent. Eine mögliche Erklärung ist, dass neben diversen biopsychosozialen Faktoren auch auf molekularer Ebene ein komplexes Zusammenspiel aus Gen- und Enzyminteraktionen anzunehmen ist, welches sich auf die Regulierung des dopaminergen Signalwegs sowie anderer

Neurotransmitter auswirkt. Zudem scheinen verschiedene Hirnregionen unterschiedliche Ansprüche an Dopaminlevel zu haben, sodass die Wahl der Testverfahren, bei welchen unterschiedliche Dimensionen von Impulsivität und damit verschiedene Hirnareale im Vordergrund stehen, einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte. Darüber hinaus scheint auch das Geschlecht durch die Interaktion der verschiedenen Geschlechtshormone mit der COMT und weiteren Faktoren einen Einfluss auf die Ausprägung von Impulsivität zu haben. Auch das Alter und damit einhergehende Reifungsprozesse im Gehirn wirken sich vermutlich darauf aus.

Zur Beantwortung der Frage nach molekularen Mechanismen und geeigneten Prädiktoren für die Entstehung einer BES sollten weiterführende Studien folgende Aspekte adressieren: a) Eine große statistische Power durch eine umfassende Stichprobe mit gleichmäßiger Geschlechter-, Alters- und Kontrollgruppenverteilung, b) einer breiten Auswahl an putativen impulsivitätsbezogenen Genen und Genprodukten und c) unterschiedliche subjektive und objektive Testverfahren, bei denen verschiedene Dimensionen von Impulsivität und damit verschiedene Hirnareale und Ansprüche an Dopaminlevel angesprochen werden.

6 Literaturverzeichnis

- Abdolmaleky, H. M., Thiagalingam, S. & Wilcox, M. (2005). Genetics and epigenetics in major psychiatric disorders. *American Journal of Pharmacogenomics* 5, 149-160.
- Aldao, A., Nolen-Hoeksema, S. & Schweizer, S. (2010). Emotion-regulation strategies across psychopathology: A meta-analytic review. *Clinical psychology review* 30, 217-237.
- Antoniades, C., Ettinger, U., Gaymard, B., Gilchrist, I., Kristjánsson, A., Kennard, C., Leigh, R. J., Noorani, I., Pouget, P. & Smyrnis, N. (2013). An internationally standardised antisaccade protocol. *Vision research* 84, 1-5.
- Antypa, N., Drago, A. & Serretti, A. (2013). The role of COMT gene variants in depression: Bridging neuropsychological, behavioral and clinical phenotypes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 37, 1597-1610.
- APA ed. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. American Psychiatric Assoc. : Washington, DC.
- Araujo, D. M. R., Santos, G. F. d. S. & Nardi, A. E. (2010). Binge eating disorder and depression: a systematic review. *The world journal of biological psychiatry* 11, 199-207.
- Argyriou, E., Um, M., Carron, C. & Cyders, M. A. (2018). Age and impulsive behavior in drug addiction: A review of past research and future directions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 164, 106-117.
- Arner, P., Bernard, S., Appelsved, L., Fu, K.-Y., Andersson, D., Salehpour, M., Thorell, A., Rydén, M. & Spalding, K. (2019). Adipose lipid turnover and long-term changes in body weight. *Nature Medicine* 25, 1385-1389.
- Balodis, I. M., Molina, N. D., Kober, H., Worhunsky, P. D., White, M. A., Sinha, R., Grilo, C. M. & Potenza, M. N. (2013). Divergent neural substrates of inhibitory control in binge eating disorder relative to other manifestations of obesity. *Obesity* 21, 367-377.
- Barnow, S. (2020). Konzepte und Modelle von Emotion und Emotionsregulation. In *Handbuch Emotionsregulation*, pp. 3-18. Springer.
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A. R. & Lee, G. P. (1999). Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *Journal of neuroscience* 19, 5473-5481.
- Berridge, K. C. (2009). 'Liking' and 'wanting' food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. *Physiology & behavior* 97, 537-550.
- Bertolino, A., Blasi, G., Latorre, V., Rubino, V., Rampino, A., Sinibaldi, L., Caforio, G., Petruzzella, V., Pizzuti, A. & Scarabino, T. (2006). Additive effects of genetic variation in dopamine regulating genes on working memory cortical activity in human brain. *Journal of Neuroscience* 26, 3918-3922.
- Bieliński, M., Jaracz, M., Lesiewska, N., Tomaszewska, M., Sikora, M., Junik, R., Kamińska, A., Tretyn, A. & Borkowska, A. (2017). Association between COMT Val158Met and DAT1 polymorphisms and depressive symptoms in the obese population. *Neuropsychiatric disease and treatment* 13, 2221.

- Bilder, R. M., Volavka, J., Lachman, H. M. & Grace, A. A. (2004). The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic–phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 29, 1943-1961.
- Blanca, M. J., Alarcón, R., Arnau, J., Bono, R. & Bendayan, R. (2017). Non-normal data: Is ANOVA still a valid option? *Psicothema* 29, 552-557.
- Boettiger, C. A., Mitchell, J. M., Tavares, V. C., Robertson, M., Joslyn, G., D'Esposito, M. & Fields, H. L. (2007). Immediate reward bias in humans: fronto-parietal networks and a role for the catechol-O-methyltransferase 158Val/Val genotype. *Journal of Neuroscience* 27, 14383-14391.
- Bornovalova, M. A., Lejuez, C., Daughters, S. B., Rosenthal, M. Z. & Lynch, T. R. (2005). Impulsivity as a common process across borderline personality and substance use disorders. *Clinical psychology review* 25, 790-812.
- Bozorgmehr, A., Moayedi, R., Sadeghi, B., Ghadirivasfi, M., Joghataei, M. T. & Shahbazi, A. (2020). A Novel Link between the Oxytocin Receptor Gene and Impulsivity. *Neuroscience* 444, 196-208.
- Brandys, M. K., Slof-Op't Landt, M. C., van Elburg, A. A., Ophoff, R., Verduijn, W., Meulenbelt, I., Middeldorp, C. M., Boomsma, D. I., van Furth, E. F., Slagboom, E., Kas, M. J. & Adan, R. A. (2012). Anorexia nervosa and the Val158Met polymorphism of the COMT gene: meta-analysis and new data. *Psychiatr Genet* 22, 130-6.
- Brownley, K. A., Berkman, N. D., Peat, C. M., Lohr, K. N., Cullen, K. E., Bann, C. M. & Bulik, C. M. (2016). Binge-eating disorder in adults: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine* 165, 409-420.
- Brownley, K. A., Berkman, N. D., Sedway, J. A., Lohr, K. N. & Bulik, C. M. (2007). Binge eating disorder treatment: a systematic review of randomized controlled trials. *International Journal of Eating Disorders* 40, 337-348.
- Buelow, M. T. & Suhr, J. A. (2009). Construct validity of the Iowa gambling task. *Neuropsychology review* 19, 102-114.
- Bulik, C. M., Butner, J. E., Tregarthen, J., Thornton, L. M., Flatt, R. E., Smith, T., Carroll, I. M., Baucom, B. R. & Deboeck, P. R. (2020). The Binge Eating Genetics Initiative (BEGIN): study protocol. *BMC psychiatry* 20, 1-9.
- Bulik, C. M., Sullivan, P. F. & Kendler, K. S. (2003). Genetic and environmental contributions to obesity and binge eating. *International Journal of Eating Disorders* 33, 293-298.
- Burgess, E. E., Sylvester, M. D., Morse, K. E., Amthor, F. R., Mrug, S., Lokken, K. L., Osborn, M. K., Soleymani, T. & Boggiano, M. M. (2016). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on binge-eating disorder. *International Journal of Eating Disorders* 49, 930-936.
- Caldú, X., Vendrell, P., Bartrés-Faz, D., Clemente, I., Bargalló, N., Jurado, M. Á., Serra-Grabulosa, J. M. & Junqué, C. (2007). Impact of the COMT Val108/158 Met and DAT genotypes on prefrontal function in healthy subjects. *Neuroimage* 37, 1437-1444.
- Cambridge, V. C., Ziauddeen, H., Nathan, P. J., Subramaniam, N., Dodds, C., Chamberlain, S. R., Koch, A., Maltby, K., Skeggs, A. L. & Napolitano, A. (2013). Neural and behavioral effects of a novel mu opioid receptor antagonist in binge-eating obese people. *Biological psychiatry* 73, 887-894.

- Carnell, S., Gibson, C., Benson, L., Ochner, C. & Geliebter, A. (2012). Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions. *Obesity Reviews* 13, 43-56.
- Chen, C., Chen, C., Moyzis, R., Dong, Q., He, Q., Zhu, B., Li, J., Li, H., Li, J. & Lessard, J. (2011). Sex modulates the associations between the COMT gene and personality traits. *Neuropsychopharmacology* 36, 1593-1598.
- Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., Kolachana, B. S., Hyde, T. M., Herman, M. M., Apud, J., Egan, M. F., Kleinman, J. E. & Weinberger, D. R. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 75, 807-21.
- Cohn, C. K. & Axelrod, J. (1971). The effect of estradiol on catechol-O-methyltransferase activity in rat liver. *Life Sciences* 10, 1351-1354.
- Collantoni, E., Solmi, M., Gallicchio, D., Santonastaso, P., Meneguzzo, P., Carvalho, A. F., Stubbs, B., Clementi, M., Pinato, C., Forzan, M., Cassina, M., Fontana, F., Piva, I., Siani, R., Salvo, P., Tenconi, E., Veronese, N., Correll, C. U. & Favaro, A. (2017). Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Polymorphism and Eating Disorders: Data From a New Biobank and Meta-Analysis of Previously Published Studies. *Eur Eat Disord Rev* 25, 524-532.
- Conceição, E. M., Crosby, R., Mitchell, J. E., Engel, S. G., Wonderlich, S. A., Simonich, H. K., Peterson, C. B., Crow, S. J. & Le Grange, D. (2013). Picking or nibbling: frequency and associated clinical features in bulimia nervosa, anorexia nervosa, and binge eating disorder. *International Journal of Eating Disorders* 46, 815-818.
- Congdon, E., Constable, R. T., Lesch, K. P. & Canli, T. (2009). Influence of SLC6A3 and COMT variation on neural activation during response inhibition. *Biol Psychol* 81, 144-52.
- Cornish, K. M., Manly, T., Savage, R., Swanson, J., Morisano, D., Butler, N., Grant, C., Cross, G., Bentley, L. & Hollis, C. (2005). Association of the dopamine transporter (DAT1) 10/10-repeat genotype with ADHD symptoms and response inhibition in a general population sample. *Molecular psychiatry* 10, 686.
- Croux, C. & Dehon, C. (2010). Influence functions of the Spearman and Kendall correlation measures. *Statistical methods & applications* 19, 497-515.
- Crow, S. J., Stewart Agras, W., Halmi, K., Mitchell, J. E. & Kraemer, H. C. (2002). Full syndromal versus subthreshold anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge eating disorder: A multicenter study. *International Journal of Eating Disorders* 32, 309-318.
- Crowell, M. D., Murphy, T. B., Levy, R. L., Langer, S. L., Kunin-Batson, A., Seburg, E. M., Senso, M. & Sherwood, N. E. (2015). Eating behaviors and quality of life in pre-adolescents at risk for obesity with and without abdominal pain. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 60, 217.
- Dahlström, A. & Fuxe, K. (1964). A method for the demonstration of monoamine-containing nerve fibres in the central nervous system. *Acta Physiologica Scandinavica* 60, 293-294.
- Dalley, J. W., Everitt, B. J. & Robbins, T. W. (2011). Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron* 69, 680-694.
- Dalley, J. W. & Robbins, T. W. (2017). Fractionating impulsivity: neuropsychiatric implications. *Nat Rev Neurosci* 18, 158-171.

- Dalley, J. W. & Roiser, J. P. (2012). Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience* 215, 42-58.
- Davis, C. (2009). Psychobiological traits in the risk profile for overeating and weight gain. *International journal of obesity* 33, S49-S53.
- Dawe, S. & Loxton, N. J. (2004). The role of impulsivity in the development of substance use and eating disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 28, 343-51.
- de Zwaan, M., Herpertz, S., Zipfel, S., Svaldi, J., Friederich, H.-C., Schmidt, F., Mayr, A., Lam, T., Schade-Brittinger, C. & Hilbert, A. (2017). Effect of internet-based guided self-help vs individual face-to-face treatment on full or Subsyndromal binge eating disorder in overweight or obese patients: the INTERBED randomized clinical trial. *JAMA psychiatry* 74, 987-995.
- Dean, B., Parkin, G. M. & Gibbons, A. S. (2020). Associations between catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes at rs4818 and rs4680 and gene expression in human dorsolateral prefrontal cortex. *Experimental Brain Research* 238, 477-486.
- Dilling, H., Mombour, W. & Schmidt, M. (2011). Internationale Klassifikation psychischer Störungen. *ICD-IO Kapitel V (F). Klinisch—diagnostische Leitlinien (8., überarb. Aufl)*. Bern: Huber.
- Donofry, S. D., Roecklein, K. A., Wildes, J. E., Miller, M. A., Flory, J. D. & Manuck, S. B. (2014). COMT met allele differentially predicts risk versus severity of aberrant eating in a large community sample. *Psychiatry Res* 220, 513-8.
- Dougherty, D. M., Mathias, C. W., Marsh, D. M., Papageorgiou, T. D., Swann, A. C. & Moeller, F. G. (2004). Laboratory measured behavioral impulsivity relates to suicide attempt history. *Suicide and Life-Threatening Behavior* 34, 374-385.
- Dreher, J.-C., Kohn, P., Kolachana, B., Weinberger, D. R. & Berman, K. F. (2009). Variation in dopamine genes influences responsivity of the human reward system. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106, 617-622.
- Eagle, D. M., Bari, A. & Robbins, T. W. (2008). The neuropsychopharmacology of action inhibition: cross-species translation of the stop-signal and go/no-go tasks. *Psychopharmacology* 199, 439-456.
- Elton, A., Smith, C. T., Parrish, M. H. & Boettiger, C. A. (2017). COMT Val158Met polymorphism exerts sex-dependent effects on fMRI measures of brain function. *Frontiers in Human Neuroscience* 11, 578.
- Ersche, K. D., Turton, A. J., Pradhan, S., Bullmore, E. T. & Robbins, T. W. (2010). Drug addiction endophenotypes: impulsive versus sensation-seeking personality traits. *Biological psychiatry* 68, 770-773.
- Fairburn, C., Cooper, Z. & O'connor, M. (2008). Eating disorder examination (Edition 16.0 D). *Cognitive behavior therapy and eating disorders*, 265-308.
- Fairburn, C. G., Cooper, Z., Doll, H. A., Norman, P. & O'Connor, M. (2000). The natural course of bulimia nervosa and binge eating disorder in young women. *Archives of general psychiatry* 57, 659-665.

- Fairburn, C. G., Doll, H. A., Welch, S. L., Hay, P. J., Davies, B. A. & O'Connor, M. E. (1998). Risk factors for binge eating disorder: a community-based, case-control study. *Archives of general psychiatry* 55, 425-432.
- Falkai, P. & Wittchen, H. (2015). American Psychiatric A (2015): Diagnostisches und statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5. Fünfte Fassung, deutsche Ausgabe. DSM.
- Fallgatter, A. J. & Lesch, K. P. (2007). 22q11.2 deletion syndrome as a natural model for COMT haploinsufficiency-related dopaminergic dysfunction in ADHD. *Int J Neuropsychopharmacol* 10, 295-9.
- FDA (2015). FDA expands uses of Vyvanse to treat binge-eating disorder. In *Press release. January 30, 2015. 2015.*
- Feldman, R. S., Meyer, J. S., Quenzer, L. F. & Cooper, J. R. (1997). *Principles of neuropsychopharmacology*. Sinauer Associates Sunderland, MA.
- Fichter, M. M., Quadflieg, N. & Hedlund, S. (2008). Long-term course of binge eating disorder and bulimia nervosa: Relevance for nosology and diagnostic criteria. *International Journal of Eating Disorders* 41, 577-586.
- Fichter, M. M., Quadflieg, N. & Rehm, J. (2003). Predicting the outcome of eating disorders using structural equation modeling. *International Journal of Eating Disorders* 34, 292-313.
- Fields, S. A., Schueler, J., Arthur, K. M. & Harris, B. (2021). The Role of Impulsivity in Major Depression: A Systematic Review. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 1-13.
- Fiorillo, C. D., Tobler, P. N. & Schultz, W. (2003). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 299, 1898-1902.
- Forbes, E. E., Brown, S. M., Kimak, M., Ferrell, R. E., Manuck, S. B. & Hariri, A. R. (2009). Genetic variation in components of dopamine neurotransmission impacts ventral striatal reactivity associated with impulsivity. *Mol Psychiatry* 14, 60-70.
- Frieling, H., Romer, K. D., Wilhelm, J., Hillemacher, T., Kornhuber, J., de Zwaan, M., Jacoby, G. E. & Bleich, S. (2006). Association of catecholamine-O-methyltransferase and 5-HTTLPR genotype with eating disorder-related behavior and attitudes in females with eating disorders. *Psychiatr Genet* 16, 205-8.
- Galmiche, M., Déchelotte, P., Lambert, G. & Tavalacci, M. P. (2019). Prevalence of eating disorders over the 2000–2018 period: a systematic literature review. *The American journal of clinical nutrition* 109, 1402-1413.
- Galvão, A. C., Krüger, R. C., Campagnolo, P. D., Mattevi, V. S., Vitolo, M. R. & Almeida, S. (2012). Association of MAOA and COMT gene polymorphisms with palatable food intake in children. *The Journal of nutritional biochemistry* 23, 272-277.
- Gatt, J. M., Burton, K. L., Williams, L. M. & Schofield, P. R. (2015). Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies. *Journal of psychiatric research* 60, 1-13.
- Gay, A., Jaussent, I., Sigaud, T., Billard, S., Attal, J., Seneque, M., Galusca, B., Van Den Eynde, F., Massoubre, C. & Courtet, P. (2016). A Lack of Clinical Effect of High-

- frequency r TMS to Dorsolateral Prefrontal Cortex on Bulimic Symptoms: A Randomised, Double-blind Trial. *European Eating Disorders Review* 24, 474-481.
- Gearhardt, A. N., Yokum, S., Orr, P. T., Stice, E., Corbin, W. R. & Brownell, K. D. (2011). Neural correlates of food addiction. *Arch Gen Psychiatry* 68, 808-16.
- Gervasini, G., Gonzalez, L. M., Mota-Zamorano, S., Gamero-Villarroel, C., Carrillo, J. A., Flores, I. & Garcia-Herraiz, A. (2018). Association of COMT Val158Met Polymorphism with Psychopathological Symptoms in Patients with Eating Disorders. *Curr Mol Med* 18, 65-70.
- Gervasini, G., Gordillo, I., Garcia-Herraiz, A., Flores, I., Jimenez, M., Monge, M. & Carrillo, J. A. (2013). Influence of dopamine polymorphisms on the risk for anorexia nervosa and associated psychopathological features. *J Clin Psychopharmacol* 33, 551-5.
- Gianini, L. M., White, M. A. & Masheb, R. M. (2013). Eating pathology, emotion regulation, and emotional overeating in obese adults with binge eating disorder. *Eating behaviors* 14, 309-313.
- Giel, K. E., Bulik, C. M., Fernandez-Aranda, F., Hay, P., Keski-Rahkonen, A., Schag, K., Schmidt, U. & Zipfel, S. (2022a). Binge eating disorder. *Nature Reviews Disease Primers* 8, 1-19.
- Giel, K. E., Schag, K., Leehr, E. J., Mack, I., Schuster, L.-S., Wiegand, A., Zipfel, S., Hallschmid, M. & Nieratschker, V. (2022b). OXTR DNA methylation differentiates men on the obesity spectrum with and without binge eating disorder. *Clinical Epigenetics* 14, 1-10.
- Giel, K. E., Schag, K., Plewnia, C. & Zipfel, S. (2013). Antisaccadic training to improve impulsivity in binge eating disorder. *European eating disorders review* 21, 488-492.
- Giel, K. E., Speer, E., Schag, K., Leehr, E. J. & Zipfel, S. (2017a). Effects of a food-specific inhibition training in individuals with binge eating disorder-findings from a randomized controlled proof-of-concept study. *Eat Weight Disord* 22, 345-351.
- Giel, K. E., Teufel, M., Friederich, H. C., Hautzinger, M., Enck, P. & Zipfel, S. (2011). Processing of pictorial food stimuli in patients with eating disorders--a systematic review. *Int J Eat Disord* 44, 105-17.
- Giel, K. E., Teufel, M., Junne, F., Zipfel, S. & Schag, K. (2017b). Food-Related Impulsivity in Obesity and Binge Eating Disorder-A Systematic Update of the Evidence. *Nutrients* 9.
- Gomez, P., Ratcliff, R. & Perea, M. (2007). A model of the go/no-go task. *Journal of Experimental Psychology: General* 136, 389.
- Griffiths, K. R., Yang, J., Touyz, S. W., Hay, P. J., Clarke, S. D., Korgaonkar, M. S., Gomes, L., Anderson, G., Foster, S. & Kohn, M. R. (2019). Understanding the neural mechanisms of lisdexamfetamine dimesylate (LDX) pharmacotherapy in Binge Eating Disorder (BED): a study protocol. *Journal of eating disorders* 7, 1-10.
- Grilo, C. M., Masheb, R. M. & Crosby, R. D. (2012). Predictors and moderators of response to cognitive behavioral therapy and medication for the treatment of binge eating disorder. *Journal of consulting and clinical psychology* 80, 897.

- Guerdjikova, A. I., Mori, N., Casuto, L. S. & McElroy, S. L. (2016). Novel pharmacologic treatment in acute binge eating disorder—role of lisdexamfetamine. *Neuropsychiatric disease and treatment* 12, 833.
- Gullo, M. J., Loxton, N. J. & Dawe, S. (2014). Impulsivity: four ways five factors are not basic to addiction. *Addict Behav* 39, 1547-56.
- Gurvich, C. T. & Rossell, S. L. (2014). Genetic variations in dopamine and inhibitory control: lack of influence on action restraint. *Behav Brain Res* 267, 12-6.
- Haraldsson, H. M., Ettinger, U., Magnúsdóttir, B. B., Sigmundsson, T., Sigurdsson, E., Ingason, A. & Petursson, H. (2010). Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and antisaccade eye movements in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 36, 157-164.
- Hartmann, A. S., Czaja, J., Rief, W. & Hilbert, A. (2012). Psychosocial risk factors of loss of control eating in primary school children: A retrospective case-control study. *International Journal of Eating Disorders* 45, 751-758.
- Hautzinger, M., Keller, F. & Kühner, C. (2006). BDI-II. Beck-Depressions-Inventar Revision-Manual. In: . Harcourt Test Services.
- Hay, P. (2020). Current approach to eating disorders: a clinical update. *Internal medicine journal* 50, 24-29.
- Hayes, D. J. & Greenshaw, A. J. (2011). 5-HT receptors and reward-related behaviour: a review. *Neuroscience & biobehavioral reviews* 35, 1419-1449.
- Hebebrand, J., Albayrak, O., Adan, R., Antel, J., Dieguez, C., de Jong, J., Leng, G., Menzies, J., Mercer, J. G., Murphy, M., van der Plasse, G. & Dickson, S. L. (2014). "Eating addiction", rather than "food addiction", better captures addictive-like eating behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 47, 295-306.
- Heinz, A., Goldman, D., Jones, D. W., Palmour, R., Hommer, D., Gorey, J. G., Lee, K. S., Linnoila, M. & Weinberger, D. R. (2000). Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology* 22, 133-139.
- Henderson, J. M. (2003). Human gaze control during real-world scene perception. *Trends in cognitive sciences* 7, 498-504.
- Hennig, J., Netter, P. & Munk, A. J. (2020). Interaction between serotonin and dopamine and impulsivity: A gene× gene-interaction approach. *Personality and Individual Differences*, 110014.
- Heriseanu, A. I., Hay, P., Corbit, L. & Touyz, S. (2017). Grazing in adults with obesity and eating disorders: A systematic review of associated clinical features and meta-analysis of prevalence. *Clinical psychology review* 58, 16-32.
- Hersrud, S. L. & Stoltenberg, S. F. (2009). Epistatic interaction between COMT and DAT1 genes on eating behavior: a pilot study. *Eating behaviors* 10, 131-133.
- Hilbert, A., Bishop, M. E., Stein, R. I., Tanofsky-Kraff, M., Swenson, A. K., Welch, R. R. & Wilfley, D. E. (2012). Long-term efficacy of psychological treatments for binge eating disorder. *The British Journal of Psychiatry* 200, 232-237.

- Hilbert, A., Petroff, D., Herpertz, S., Kersting, A., Pietrowsky, R., Tuschen-Caffier, B., Vocks, S. & Schmidt, R. (2017). Meta-analysis of the effectiveness of psychological and medical treatments for binge-eating disorder (MetaBED): study protocol. *BMJ open* 7.
- Hilbert, A., Pike, K. M., Goldschmidt, A. B., Wilfley, D. E., Fairburn, C. G., Dohm, F.-A., Walsh, B. T. & Weissman, R. S. (2014). Risk factors across the eating disorders. *Psychiatry Research* 220, 500-506.
- Hilbert, A., Tuschen-Caffier, B. & Ohms, M. (2004). Eating disorders examination: A German version of the structured eating disorder interviews. *Diagnostica* 50, 98-106.
- Hirata, H., Hinoda, Y., Okayama, N., Suehiro, Y., Kawamoto, K., Kikuno, N., Rabban, J. T., Chen, L. M. & Dahiya, R. (2008). COMT polymorphisms affecting protein expression are risk factors for endometrial cancer. *Molecular Carcinogenesis: Published in cooperation with the University of Texas MD Anderson Cancer Center* 47, 768-774.
- Hübel, C., Marzi, S. J., Breen, G. & Bulik, C. M. (2019). Epigenetics in eating disorders: a systematic review. *Molecular psychiatry* 24, 901-915.
- Hudson, J. I., Hiripi, E., Pope Jr, H. G. & Kessler, R. C. (2007). The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biological psychiatry* 61, 348-358.
- Hughes, J. R., Budney, A. J., Muellers, S. R., Lee, D. C., Callas, P. W., Sigmon, S. C., Fingar, J. R. & Priest, J. (2017). Does tobacco abstinence decrease reward sensitivity? A human laboratory test. *Nicotine & Tobacco Research* 19, 677-685.
- Hutton, S. B. & Ettinger, U. (2006). The antisaccade task as a research tool in psychopathology: a critical review. *Psychophysiology* 43, 302-13.
- Iceta, S., Rodrigue, C., Legendre, M., Daoust, J., Flaudias, V., Michaud, A. & Bégin, C. (2021). Cognitive function in binge eating disorder and food addiction: A systematic review and three-level meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 111, 110400.
- Ince, B., Max, S. M., Plewnia, C., Leehr, E. J., Zipfel, S., Giel, K. E. & Schag, K. (2021a). A Pilot Event-Related Potentials Study on Mechanisms Underlying a tDCS-Enhanced Food-Specific Response Inhibition Task for Patients With Binge Eating Disorder. *Frontiers in psychology* 12.
- Ince, B., Schlatter, J., Max, S., Plewnia, C., Zipfel, S., Giel, K. E. & Schag, K. (2021b). Can we change binge eating behaviour by interventions addressing food-related impulsivity? A systematic review. *Journal of eating disorders* 9, 1-15.
- Jacobs, E. & D'Esposito, M. (2011). Estrogen shapes dopamine-dependent cognitive processes: implications for women's health. *Journal of Neuroscience* 31, 5286-5293.
- Jehan, S., Zizi, F., Pandi-Perumal, S. R., Wall, S., Auguste, E., Myers, A. K., Jean-Louis, G. & McFarlane, S. I. (2017). Obstructive sleep apnea and obesity: implications for public health. *Sleep medicine and disorders: international journal* 1.
- Kasparbauer, A. M., Merten, N., Aichert, D. S., Wostmann, N., Meindl, T., Rujescu, D. & Ettinger, U. (2015). Association of COMT and SLC6A3 polymorphisms with impulsivity, response inhibition and brain function. *Cortex* 71, 219-31.

- Kekic, M., McClelland, J., Bartholdy, S., Boysen, E., Musiat, P., Dalton, B., Tiza, M., David, A. S., Campbell, I. C. & Schmidt, U. (2017). Single-session transcranial direct current stimulation temporarily improves symptoms, mood, and self-regulatory control in bulimia nervosa: a randomised controlled trial. *PLoS one* 12, e0167606.
- Keski-Rahkonen, A. & Mustelin, L. (2016). Epidemiology of eating disorders in Europe: prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. *Current opinion in psychiatry* 29, 340-345.
- Kessler, R. C., Berglund, P. A., Chiu, W. T., Deitz, A. C., Hudson, J. I., Shahly, V., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Angermeyer, M. C., Benjet, C., Bruffaerts, R., de Girolamo, G., de Graaf, R., Maria Haro, J., Kovess-Masfety, V., O'Neill, S., Posada-Villa, J., Sasu, C., Scott, K., Viana, M. C. & Xavier, M. (2013). The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biol Psychiatry* 73, 904-14.
- Kessler, R. M., Hutson, P. H., Herman, B. K. & Potenza, M. N. (2016). The neurobiological basis of binge-eating disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 63, 223-238.
- Kittel, R., Brauhardt, A. & Hilbert, A. (2015). Cognitive and emotional functioning in binge-eating disorder: A systematic review. *International Journal of Eating Disorders* 48, 535-554.
- Knudsen, E. I. (2007). Fundamental components of attention. *Annu. Rev. Neurosci.* 30, 57-78.
- Koob, G. F. (1992). Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends in pharmacological sciences* 13, 177-184.
- Kowler, E. (2011). Eye movements: The past 25 years. *Vision research* 51, 1457-1483.
- Kozak, K., Lucatch, A. M., Lowe, D. J., Balodis, I. M., MacKillop, J. & George, T. P. (2019). The neurobiology of impulsivity and substance use disorders: implications for treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1451, 71-91.
- Kristjansson, A. (2007). Saccade landing point selection and the competition account of pro- and antisaccade generation: The involvement of visual attention—A review. *Scandinavian Journal of Psychology* 48, 97-113.
- Kundaje, A., Meuleman, W., Ernst, J., Bilenky, M., Yen, A., Heravi-Moussavi, A., Kheradpour, P., Zhang, Z., Wang, J. & Ziller, M. J. (2015). Integrative analysis of 111 reference human epigenomes. *Nature* 518, 317-330.
- Lachman, H. M., Papolos, D. F., Saito, T., Yu, Y.-M., Szumlanski, C. L. & Weinshilboum, R. M. (1996). Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics and Genomics* 6, 243-250.
- Leamy, T. E., Connor, J. P., Voisey, J., Young, R. M. & Gullo, M. J. (2016). Alcohol misuse in emerging adulthood: Association of dopamine and serotonin receptor genes with impulsivity-related cognition. *Addictive behaviors* 63, 29-36.
- Lehr, E. J., Schag, K., Bruckmann, C., Plewnia, C., Zipfel, S., Nieratschker, V. & Giel, K. E. (2016). A Putative Association of COMT Val(108/158)Met with Impulsivity in Binge Eating Disorder. *Eur Eat Disord Rev* 24, 169-73.

- LeMoult, J. & Gotlib, I. H. (2019). Depression: A cognitive perspective. *Clinical Psychology Review* 69, 51-66.
- Linardon, J. (2018). Rates of abstinence following psychological or behavioral treatments for binge-eating disorder: Meta-analysis. *International Journal of Eating Disorders* 51, 785-797.
- Lobbestael, J., Leurgans, M. & Arntz, A. (2011). Inter-rater reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders (SCID I) and Axis II disorders (SCID II). *Clinical psychology & psychotherapy* 18, 75-79.
- Logan, G. D. (1994). On the ability to inhibit thought and action: A users' guide to the stop signal paradigm.
- Lotta, T., Vidgren, J., Tilgmann, C., Ulmanen, I., Melen, K., Julkunen, I. & Taskinen, J. (1995). Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* 34, 4202-10.
- Luna, B., Velanova, K. & Geier, C. F. (2008). Development of eye-movement control. *Brain and cognition* 68, 293-308.
- Malloy-Diniz, L. F., Lage, G. M., Campos, S. B., de Paula, J. J., Costa, D. D., Romano-Silva, M. A., de Miranda, D. M. & Correa, H. (2013). Association between the Catechol O-Methyltransferase (COMT) Val158met Polymorphism and Different Dimensions of Impulsivity. *Plos One* 8, 7.
- Manfredi, L., Accoto, A., Couyoumdjian, A. & Conversi, D. (2021). A Systematic Review of Genetic Polymorphisms Associated with Binge Eating Disorder. *Nutrients* 13, 848.
- Massat, I., Souery, D., Del-Favero, J., Nothen, M., Blackwood, D., Muir, W., Kaneva, R., Serretti, A., Lorenzi, C. & Rietschel, M. (2005). Association between COMT (Val 158 Met) functional polymorphism and early onset in patients with major depressive disorder in a European multicenter genetic association study. *Molecular psychiatry* 10, 598-605.
- Max, S. M., Plewnia, C., Zipfel, S., Giel, K. E. & Schag, K. (2020). Combined antisaccade task and transcranial direct current stimulation to increase response inhibition in binge eating disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 1-12.
- Maxwell, A. L., Gardiner, E. & Loxton, N. J. (2020). Investigating the relationship between reward sensitivity, impulsivity, and food addiction: A systematic review. *European Eating Disorders Review* 28, 368-384.
- Meule, A., Vogeles, C. & Kubler, A. (2011a). Psychometric evaluation of the German Barratt Impulsiveness Scale - Short Version (BIS-15). *Diagnostica* 57, 126-133.
- Meule, A., Vögele, C. & Kübler, A. (2011b). Psychometrische evaluation der deutschen Barratt impulsiveness scale—Kurzversion (BIS-15). *Diagnostica*.
- Micali, N., Martini, M. G., Thomas, J. J., Eddy, K. T., Kothari, R., Russell, E., Bulik, C. M. & Treasure, J. (2017). Lifetime and 12-month prevalence of eating disorders amongst women in mid-life: a population-based study of diagnoses and risk factors. *BMC medicine* 15, 12.
- Mier, D., Kirsch, P. & Meyer-Lindenberg, A. (2010). Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: a meta-analysis. *Molecular psychiatry* 15, 918-927.

- Mitchell, J. E., Devlin, M. J., de Zwaan, M., Peterson, C. B. & Crow, S. J. (2007). *Binge-eating disorder: Clinical foundations and treatment*. Guilford Press.
- Mitchell, K., Neale, M., Bulik, C., Aggen, S., Kendler, K. & Mazzeo, S. (2010). Binge eating disorder: a symptom-level investigation of genetic and environmental influences on liability. *Psychological medicine* 40, 1899.
- Mond, J. M., Hay, P. J., Rodgers, B. & Owen, C. (2007). Recurrent binge eating with and without the “undue influence of weight or shape on self-evaluation”: Implications for the diagnosis of binge eating disorder. *Behaviour Research and Therapy* 45, 929-938.
- Monteleone, A. M., Pellegrino, F., Croatto, G., Carfagno, M., Hilbert, A., Treasure, J., Wade, T., Bulik, C., Zipfel, S. & Hay, P. (2022). Treatment of Eating Disorders: a systematic meta-review of meta-analyses and network meta-analyses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 104857.
- Morssinkhof, M., van Wylick, D., Priester-Vink, S., van der Werf, Y., den Heijer, M., van den Heuvel, O. & Broekman, B. (2020). Associations between sex hormones, sleep problems and depression: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.
- Mortimer, N., Ganster, T., O'Leary, A., Popp, S., Freudenberg, F., Reif, A., Artigas, M. S., Ribasés, M., Ramos-Quiroga, J. A. & Lesch, K.-P. (2019). Dissociation of impulsivity and aggression in mice deficient for the ADHD risk gene *Adgrl3*: Evidence for dopamine transporter dysregulation. *Neuropharmacology* 156, 107557.
- Morys, F., Simmank, J. & Horstmann, A. (2020). DRD2/ANKK1 Taq1A but not COMT single nucleotide polymorphisms contribute to the link between temporal impulsivity and obesity in men. *bioRxiv*.
- Munsch, S. & Herpertz, S. (2011). Eating disorders associated with obesity and diabetes. *Der Nervenarzt* 82, 1125-1132.
- Nazar, B. P., Gregor, L. K., Albano, G., Marchica, A., Coco, G. L., Cardi, V. & Treasure, J. (2017). Early response to treatment in eating disorders: A systematic review and a diagnostic test accuracy meta-analysis. *European Eating Disorders Review* 25, 67-79.
- Nieratschker, V., Kiefer, C., Giel, K., Kruger, R. & Plewnia, C. (2015). The COMT Val/Met polymorphism modulates effects of tDCS on response inhibition. *Brain Stimul* 8, 283-8.
- Nogueira, N. G. d. H. M., Bacelar, M. F. B., de Paula Ferreira, B., Parma, J. O. & Lage, G. M. (2019). Association between the catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism and motor behavior in healthy adults: A study review. *Brain Research Bulletin* 144, 223-232.
- Nuttall, F. Q. (2015). Body mass index: obesity, BMI, and health: a critical review. *Nutrition today* 50, 117.
- Oades, R. D. (2007). Role of the serotonin system in ADHD: treatment implications. *Expert Review of Neurotherapeutics* 7, 1357-1374.
- Ohara, K., Nagai, M., Suzuki, Y. & Ohara, K. (1998). Low activity allele of catechol-o-methyltransferase gene and Japanese unipolar depression. *Neuroreport* 9, 1305-1308.
- Opmeer, E. M., Kortekaas, R. & Aleman, A. (2010). Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signalling. *Progress in neurobiology* 92, 112-133.

- Paloyelis, Y., Asherson, P., Mehta, M. A., Faraone, S. V. & Kuntsi, J. (2010). DAT1 and COMT effects on delay discounting and trait impulsivity in male adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder and healthy controls. *Neuropsychopharmacology* 35, 2414-2426.
- Pasold, T. L., McCracken, A. & Ward-Begnoche, W. L. (2014). Binge eating in obese adolescents: Emotional and behavioral characteristics and impact on health-related quality of life. *Clinical Child Psychology and Psychiatry* 19, 299-312.
- Pasyk, S., Sanger, N., Kapczynski, F. & Samaan, Z. (2020). Evaluation of BDNF as a Biomarker for Impulsivity in a Psychiatric Population. *Diagnostics* 10, 419.
- Patton, J. H., Stanford, M. S. & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of clinical psychology* 51, 768-774.
- Peciña, S. & Berridge, K. C. (2013). Dopamine or opioid stimulation of nucleus accumbens similarly amplify cue-triggered 'wanting' for reward: entire core and medial shell mapped as substrates for PIT enhancement. *European Journal of Neuroscience* 37, 1529-1540.
- Petzold, J., Lee, Y., Pooseh, S., Oehme, L., Beuthien-Baumann, B., London, E. D., Goschke, T. & Smolka, M. N. (2019). Presynaptic dopamine function measured with [18 F] fluorodopa and L-DOPA effects on impulsive choice. *Scientific reports* 9, 1-7.
- Pope Jr, MD, MPH, Harrison G, Lalonde, J. K., Pindyck, L. J., Walsh, T., Bulik, C. M., Crow, S. J., McElroy, S. L., Rosenthal, N. & Hudson, J. I. (2006). Binge eating disorder: a stable syndrome. *American Journal of Psychiatry* 163, 2181-2183.
- Preuss, H., Pinnow, M., Schnicker, K. & Legenbauer, T. (2017). Improving inhibitory control abilities (ImpulseE)—A promising approach to treat impulsive eating? *European Eating Disorders Review* 25, 533-543.
- Rolls, E. T. (2021). The orbitofrontal cortex, food reward, body weight and obesity. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*.
- Savitz, J., Solms, M. & Ramesar, R. (2006). The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF. *Genes, Brain and Behavior* 5, 311-328.
- Schag, K., Ince, B., Zipfel, S., Max, S., Plewnia, C. & Giel, K. (2020). Nicht-invasive Hirnstimulation als Behandlungsverfahren bei Essstörungen—ein narrativer Überblick. *PPmP-Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie* 70, 246-251.
- Schag, K., Leehr, E. J., Meneguzzo, P., Martus, P., Zipfel, S. & Giel, K. E. (2021). Food-related impulsivity assessed by longitudinal laboratory tasks is reduced in patients with binge eating disorder in a randomized controlled trial. *Scientific reports* 11, 1-12.
- Schag, K., Rennhak, S. K., Leehr, E. J., Skoda, E.-M., Becker, S., Bethge, W., Martus, P., Zipfel, S. & Giel, K. E. (2019). IMPULS: impulsivity-focused group intervention to reduce binge eating episodes in patients with binge eating disorder—a randomised controlled trial. *Psychotherapy and psychosomatics* 88, 141-153.
- Schag, K., Schonleber, J., Teufel, M., Zipfel, S. & Giel, K. E. (2013a). Food-related impulsivity in obesity and binge eating disorder—a systematic review. *Obes Rev* 14, 477-95.
- Schag, K., Teufel, M., Junne, F., Preissl, H., Hautzinger, M., Zipfel, S. & Giel, K. E. (2013b). Impulsivity in binge eating disorder: food cues elicit increased reward responses and disinhibition. *PloS one* 8, e76542.

- Schienze, A., Schafer, A., Hermann, A. & Vaitl, D. (2009). Binge-eating disorder: reward sensitivity and brain activation to images of food. *Biol Psychiatry* 65, 654-61.
- Schmider, E., Ziegler, M., Danay, E., Beyer, L. & Bühner, M. (2010). Is it really robust? *Methodology*.
- Schmidt, U., Adan, R., Böhm, I., Campbell, I. C., Dingemans, A., Ehrlich, S., Elzackers, I., Favaro, A., Giel, K. & Harrison, A. (2016). Eating disorders: the big issue. *The Lancet Psychiatry* 3, 313-315.
- Sesack, S. R., Hawrylak, V. A., Matus, C., Guido, M. A. & Levey, A. I. (1998). Dopamine axon varicosities in the prelimbic division of the rat prefrontal cortex exhibit sparse immunoreactivity for the dopamine transporter. *Journal of Neuroscience* 18, 2697-2708.
- Sharma, L., Markon, K. E. & Clark, L. A. (2014). Toward a theory of distinct types of "impulsive" behaviors: A meta-analysis of self-report and behavioral measures. *Psychol Bull* 140, 374-408.
- Smith, C. T., Sierra, Y., Oppler, S. H. & Boettiger, C. A. (2014). Ovarian cycle effects on immediate reward selection bias in humans: a role for estradiol. *Journal of Neuroscience* 34, 5468-5476.
- Smith, D. G. & Robbins, T. W. (2013). The neurobiological underpinnings of obesity and binge eating: a rationale for adopting the food addiction model. *Biological psychiatry* 73, 804-810.
- Soeiro-De-Souza, M. G., Stanford, M. S., Bio, D. S., Machado-Vieira, R. & Moreno, R. A. (2013). Association of the COMT Met(1)(5)(8) allele with trait impulsivity in healthy young adults. *Mol Med Rep* 7, 1067-72.
- SPSS, I. (2020). IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp.
- Stanford, M. S., Mathias, C. W., Dougherty, D. M., Lake, S. L., Anderson, N. E. & Patton, J. H. (2009). Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Personality and individual differences* 47, 385-395.
- Steward, T., Mestre-Bach, G., Vintró-Alcaraz, C., Agüera, Z., Jiménez-Murcia, S., Granero, R. & Fernández-Aranda, F. (2017). Delay discounting of reward and impulsivity in eating disorders: from anorexia nervosa to binge eating disorder. *European Eating Disorders Review* 25, 601-606.
- Stice, E. (2016). Interactive and mediational etiologic models of eating disorder onset: Evidence from prospective studies. *Annual Review of Clinical Psychology* 12, 359-381.
- Stice, E., Burger, K. & Yokum, S. (2013). Caloric deprivation increases responsivity of attention and reward brain regions to intake, anticipated intake, and images of palatable foods. *Neuroimage* 67, 322-330.
- Stice, E., Spoor, S., Bohon, C. & Small, D. (2008). Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by Taq1A A1 allele. *Science* 322, 449-452.
- Striegel-Moore, R. H. & Bulik, C. M. (2007). Risk factors for eating disorders. *American psychologist* 62, 181.

- Svaldi, J., Griepenstroh, J., Tuschen-Caffier, B. & Ehring, T. (2012). Emotion regulation deficits in eating disorders: a marker of eating pathology or general psychopathology? *Psychiatry Research* 197, 103-111.
- Treadway, M. T., Buckholtz, J. W., Schwartzman, A. N., Lambert, W. E. & Zald, D. H. (2009). Worth the 'EEfRT'? The effort expenditure for rewards task as an objective measure of motivation and anhedonia. *PLoS one* 4, e6598.
- Tunbridge, E., Bannerman, D., Sharp, T. & Harrison, P. (2004). Catechol-o-methyltransferase inhibition improves set-shifting performance and elevates stimulated dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience* 24, 5331-5335.
- Tyszkiewicz-Nwafor, M. (2020). A multi-perspective analysis of dissemination, etiology, clinical view and therapeutic approach for binge eating disorder. *Psychiatr. Pol* 54, 223-238.
- Val-Laillet, D., Aarts, E., Weber, B., Ferrari, M., Quaresima, V., Stoeckel, L. E., Alonso-Alonso, M., Audette, M., Malbert, C. H. & Stice, E. (2015). Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *Neuroimage Clin* 8, 1-31.
- Vall, E. & Wade, T. D. (2015). Predictors of treatment outcome in individuals with eating disorders: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Eating Disorders* 48, 946-971.
- Vallone, D., Picetti, R. & Borrelli, E. (2000). Structure and function of dopamine receptors. *Neuroscience & biobehavioral reviews* 24, 125-132.
- Van den Eynde, F., Claudino, A. M., Mogg, A., Horrell, L., Stahl, D., Ribeiro, W., Uher, R., Campbell, I. & Schmidt, U. (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cue-induced food craving in bulimic disorders. *Biological psychiatry* 67, 793-795.
- Vancampfort, D., Vanderlinden, J., De Hert, M., Adamkova, M., Skjaerven, L. H., Catalan-Matamoros, D., Lundvik-Gyllensten, A., Gomez-Conesa, A., Ijntema, R. & Probst, M. (2013). A systematic review on physical therapy interventions for patients with binge eating disorder. *Disability and rehabilitation* 35, 2191-2196.
- Vandenbergh, D. J., Persico, A. M., Hawkins, A. L., Griffin, C. A., Li, X., Jabs, E. W. & Uhl, G. R. (1992). Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15. 3 and displays a VNTR. *Genomics* 14, 1104-1106.
- Vasileva, A., Vasilyev, V., Okushko, R. & Negasheva, M. (2021). Associations of Catechol-O-Methyl Transferase Gene (COMT) Polymorphism with Morphofunctional Indicators in Russian and Transnistrian Students. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology* 36, 39-45.
- Vocks, S., Tuschen-Caffier, B., Pietrowsky, R., Rustenbach, S. J., Kersting, A. & Herpertz, S. (2010). Meta-analysis of the effectiveness of psychological and pharmacological treatments for binge eating disorder. *International Journal of Eating Disorders* 43, 205-217.
- Voon, V., Irvine, M. A., Derbyshire, K., Worbe, Y., Lange, I., Abbott, S., Morein-Zamir, S., Dudley, R., Caprioli, D., Harrison, N. A., Wood, J., Dalley, J. W., Bullmore, E. T., Grant, J. E. & Robbins, T. W. (2014). Measuring "waiting" impulsivity in substance addictions and binge eating disorder in a novel analogue of rodent serial reaction time task. *Biol Psychiatry* 75, 148-55.

- Wallace, D. L., Aarts, E., Uquillas, F. d. O., Dang, L. C., Greer, S. M., Jagust, W. J. & D'Esposito, M. (2015). Genotype status of the dopamine-related catechol-O-methyltransferase (COMT) gene corresponds with desirability of "unhealthy" foods. *Appetite* 92, 74-80.
- Waltmann, M., Herzog, N., Horstmann, A. & Deserno, L. (2021). Loss of control over eating: a systematic review of task based research into impulsive and compulsive processes in binge eating. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 129, 330-350.
- Weinshilboum, R. M. & Raymond, F. A. (1977). Inheritance of low erythrocyte catechol-o-methyltransferase activity in man. *American journal of human genetics* 29, 125.
- Whiteside, S. P. & Lynam, D. R. (2001). The five factor model and impulsivity: Using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and individual differences* 30, 669-689.
- WHO (2019). World Health Organization, ICD-11: International classification of diseases (11th revision). Retrieved from <https://icd.who.int/>.
- Williamson, D. F. (1993). Descriptive epidemiology of body weight and weight change in US adults. *Annals of internal medicine* 119, 646-649.
- Winstanley, C. A., Eagle, D. M. & Robbins, T. W. (2006). Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: translation between clinical and preclinical studies. *Clinical psychology review* 26, 379-395.
- Wise, R. A. (1996). Neurobiology of addiction. *Current opinion in neurobiology* 6, 243-251.
- Wittchen, H.-U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S. & Zaudig, M. (1997). SKID I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Interviewheft und Beurteilungsheft. Eine deutschsprachige, erweiterte Bearb. d. amerikanischen Originalversion des SKID I.
- Wu, M., Giel, K. E., Skunde, M., Schag, K., Rudofsky, G., de Zwaan, M., Zipfel, S., Herzog, W. & Friederich, H. C. (2013). Inhibitory control and decision making under risk in bulimia nervosa and binge-eating disorder. *Int J Eat Disord* 46, 721-8.
- Yamaguchi, T., Wang, H.-L., Li, X., Ng, T. H. & Morales, M. (2011). Mesocorticolimbic glutamatergic pathway. *Journal of Neuroscience* 31, 8476-8490.
- Zanarini, M. C. & Frankenburg, F. R. (2001). Attainment and maintenance of reliability of axis I and II disorders over the course of a longitudinal study. *Comprehensive psychiatry* 42, 369-374.
- Ziegler, D. A., Ashourian, P., Wonderlick, J. S., Sarokhan, A. K., Prelec, D., Scherzer, C. R. & Corkin, S. (2014). Motor impulsivity in Parkinson disease: Associations with COMT and DRD 2 polymorphisms. *Scandinavian journal of psychology* 55, 278-286.

7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Klinik für Innere Medizin VI, Abteilung für Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Dr. Kathrin Schag durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Kathrin Schag und der Mentorin Prof. Dr. Katrin Giel.

Die Laborversuche wurden von mir mit Unterstützung durch Prof. Dr. Vanessa Nieratschker eigenständig durchgeführt. Die verwendeten Blutproben stammen aus der Blutprobenbank der Abteilung für Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Tübingen.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Dr. Kathrin Schag durch mich. Die hierfür verwendeten psychometrischen und Eye Tracking-Daten stammten aus bereits abgeschlossenen Studien der Arbeitsgruppe (Leehr et al., 2016, Max et al., 2020, Schag et al., 2019, Schag et al., 2013b).

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Gelsenkirchen, den 01.02.2023

8 Anhang

8.1 Material

Tab. 22: Verbrauchsmaterialien, Geräte und Software.

Material	Hersteller
Verbrauchsmaterialien, Kits und Chemikalien	
S-Monovette® 4,9 ml, 90 x 13 mm, EDTA	Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland
Eppendorf Safe-Lock Tubes, 0,5/1,5/2 ml	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Qubit™ Assay Tubes	Invitrogen, Waltham, MA, USA
ep Dualfilter T.I.P.S.® (0,1 µl – 1000 µl)	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
epT.I.P.S.® (0,1 µl – 1000 µl)	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
PCR Plate 96 well	Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA
Adhesive Clear qPCR Seals Sheets	Biozym Scientific, Oldenburg, Deutschland
QIAmp® DNA Blood Mini Kit	Qiagen, Hilden
dsDNA BR Assay Kit	Life Technologies, Darmstadt, Deutschland
TaqMan® SNP Genotyping Assay C__25746809_50	Life Technologies, Darmstadt, Deutschland
TaqMan® Genotyping Master Mix	Life Technologies, Darmstadt, Deutschland
Ethanol absolut <i>p. a.</i>	PanReac AppliChem ITW Reagents
RNase-freies Wasser	Promega, Fitchburg, WI, USA
Geräte	
Wasserbad	GFL®, Burgwedel, Deutschland
Vortex-Genie 2	Scientific Industries, NY, USA
HERAEUS Multifuge 3L-R	Heraeus Holding, Hanau, Deutschland
HERAEUS Fresco 21 Microzentrifuge	Heraeus Holding, Hanau, Deutschland
Mini Plate Spinner MPS 1000	Labnet International, Woodbridge, NJ, USA
Eppendorf Research® Plus-Pipetten (0,1 µl – 1000 µl)	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Qubit Fluorometers 2.0	Life Technologies, Darmstadt, Deutschland
StepOne™ Real-Time PCR-System	Life Technologies, Darmstadt, Deutschland
IViewX Hi-Speed eye tracking system	SensoMotoric Instruments (2010), Teltow
SMI RED250mobile	iMotions, Kopenhagen, Dänemark
Software	
StepOne™ Software	Life Technologies, Darmstadt, Deutschland
IViewX 2.8 software,	SensoMotoric Instruments, (2010), Teltow
BeGaze 3.0 + 3.7	SensoMotoric Instruments, (2010), Teltow
iViewRed software,	
MatLab R2017b	The MathWorks®, Inc., Natick, MA, USA
<i>Superior Performing Software System (SPSS)</i>	IBM Corporation, Armonk, NY, USA
Statistics für Windows, Version 27.0	

8.2 Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei Dr. Kathrin Schag für die hervorragende Betreuung meiner Doktorarbeit, die fortwährende wissenschaftliche Unterstützung, ihre Diskussionsbereitschaft, ihre Geduld und insbesondere ihre Hilfestellung bei der Planung, der statistischen Auswertung sowie dem Schreiben dieser Arbeit.

Ebenfalls großer Dank geht an Prof. Dr. Katrin Giel für die Ermöglichung und Planung dieser Dissertation sowie ihr stets offenes Ohr.

Bei Prof. Dr. Vanessa Nieratschker möchte ich mich herzlich für die Ermöglichung der Genotypisierungsversuche, die Hilfestellung bei deren Durchführung und die Bereitstellung der Labore bedanken. Besonderer Dank geht hierbei an Dr. Gisbert Farger und alle weiteren Mitarbeiter:innen der AG Molekulare Psychiatrie für ihre große Hilfsbereitschaft und Unterstützung.

Mein Dank gilt auch allen wissenschaftlichen, therapeutischen, ärztlichen und pflegerischen Mitarbeiter:innen der Abteilung für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie und insbesondere des Arbeitsbereichs Psychobiologie des Essverhaltens für die ständige Hilfsbereitschaft und die angenehme Arbeitsatmosphäre.

Außerdem gilt mein Dank allen Patient:innen, die an den Studien teilnahmen, welche meiner Dissertation zugrunde liegen. Ein ebenso großer Dank geht an alle Mitarbeiter:innen, welche an der Konzeption, Durchführung und Auswertung dieser Studien beteiligt waren.

Nicht zuletzt danke ich meinem Freund Bastian für sein Verständnis und die großartige Unterstützung während meines Zweitstudiums und der medizinischen Promotion. Ein großes Dankeschön geht außerdem an meine Familie und meine Freund:innen für ihren Rückhalt sowie ihre unglaubliche moralische Unterstützung in allen Lebenslagen.

