



Στρατηγικές
Αναπτυξιακής
και Εφηβικής
Υγείας



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικών και Καποδιστριακών
Πανεπιστημίων Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ
ΣΧΟΛΗ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ
ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΗΣ ΕΦΗΒΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ**

Διευθύντρια: Αν. Καθηγήτρια Αρτεμισία Τσίτσικα

“Νευροαπεικονιστικά ευρήματα του εγκεφάλου εφήβων και νεαρών ενηλίκων με
νευρογενή ανορεξία: συστηματική ανασκόπηση των μεθόδων Αξονικής
Τομογραφίας (CT), Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (MRI),
Φασματοσκοπίας Μαγνητικού Συντονισμού (MRS) & Τομογραφίας Εκπομπής
Μονήρους Φωτονίου (SPECT)”

Κάπου Καλλιόπη

ΑΜ:20170097

Ιατρός

Επιβλέπουσα: Αν. Καθηγήτρια Αρτεμισία Τσίτσικα, Διευθύντρια του ΠΜΣ «Στρατηγικές
Ανάπτυξης Εφηβικής Υγείας» της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

2020

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΗΣ ΕΦΗΒΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
Διευθύντρια: Αν. Καθηγήτρια Αρτεμισία Τσίτσικα

“Νευροαπεικονιστικά ευρήματα του εγκεφάλου εφήβων και νεαρών ενηλίκων με νευρογενή ανορεξία: συστηματική ανασκόπηση των μεθόδων Αξονικής Τομογραφίας (CT), Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (MRI), Φασματοσκοπίας Μαγνητικού Συντονισμού (MRS) & Τομογραφίας Εκπομπής Μονήρους Φωτονίου (SPECT)”

Κάπου Καλλιόπη
ΑΜ:20170097

Ιατρός

Επιβλέπουσα: Αν. Καθηγήτρια Αρτεμισία Τσίτσικα, Διευθύντρια του ΠΜΣ «Στρατηγικές Ανάπτυξης Εφηβικής Υγείας» της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Τριμελής επιτροπή

Αρτεμισία Τσίτσικα: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Εφηβικής Ιατρικής, Διευθύντρια του ΠΜΣ «Στρατηγικές Ανάπτυξης Εφηβικής Υγείας» της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Θεοδώρα Ψαλτοπούλου: Παθολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Φραγκίσκος Γονιδάκης: Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής στην Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ Επιστημονικός Συνεργάτης στην Μονάδα Διαταραχών Πρόσληψης Τροφής της Α΄ Πανεπιστημιακής Ψυχιατρικής Κλινικής του Αιγινήτειου Νοσοκομείου

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία με θέμα “Νευροαπεικονιστικά ευρήματα του εγκεφάλου εφήβων και νεαρών ενηλίκων με νευρογενή ανορεξία: συστηματική ανασκόπηση των μεθόδων Αξονικής Τομογραφίας (CT), Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (MRI), Φασματοσκοπίας Μαγνητικού Συντονισμού (MRS) & Τομογραφίας Εκπομπής Μονήρους Φωτονίου (SPECT)” πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της πτυχιακής εργασίας του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Στρατηγικές Ανάπτυξης Εφηβικής Υγείας» του τμήματος Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ.

Επομένως θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους υπευθύνους καθηγητές, αλλά και το επιστημονικό προσωπικό της Μονάδας Εφηβικής Υγείας, καθώς και όλους όσους συντέλεσαν στην διεξαγωγή αυτού του μεταπτυχιακού, για τις πολύτιμες γνώσεις και εμπειρίες που μου προσέφεραν.

Ειδικότερα οφείλω να ευχαριστήσω την αναπληρώτρια καθηγήτρια Αρτεμισία Τσίτσικα, που με αποτέλεσε και αποτελεί πηγή έμπνευσης για μένα στην ενασχόληση μου με την εφηβική ιατρική. Η ενέργεια και η θετική διάθεση με την οποία ασχολείται με τους εφήβους, αποτελούν κίνητρο για κάθε νέο μέλος τους μεταπτυχιακού που θέλει να ασχοληθεί με τον τομέα της εφηβικής υγείας.

Ακόμη, θέλω να ευχαριστήσω τον ιατρό-επιδημιολόγο Θεόδωρο Σεργεντάνη, πανεπιστημιακό υπότροφο της έδρας της Επιδημιολογίας της Ιατρικής και επιστημονικό συνεργάτη της ΜΕΥ, για την βοήθεια του και την υποστήριξη κατά την εκπόνηση της παρούσας μελέτης. Χωρίς τις πολύτιμες συμβουλές του θα ήταν εξαιρετικά δύσκολη η διεκπεραίωση της εργασίας.

Τέλος, θέλω να εκφράσω ένα τεράστιο ευχαριστώ στον σύζυγό μου, για την υποστήριξη, την εμπιστοσύνη και την υπομονή που έδειξε κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

Περιεχόμενα

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	- 6 -
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	- 6 -
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ	- 9 -
ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	- 17 -
ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ.....	- 23 -
ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	- 38 -
ΘΕΡΑΠΕΙΑ	- 39 -
ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ & ΥΠΟΤΡΟΠΗ.....	- 44 -
ΒΑΣΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ.....	- 47 -
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	- 53 -
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	- 53 -
ΜΕΘΟΔΟΣ	- 56 -
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	- 58 -
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	- 63 -
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ	- 80 -
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	- 84 -
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	- 85 -
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	- 87 -
ΣΧΗΜΑΤΑ & ΠΙΝΑΚΕΣ.....	- 100 -
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	- 108 -
ABSTRACT	- 109 -

***«Η τροφή να είναι το φάρμακό σου
και το φάρμακο η τροφή σου»***

Ιπποκράτης

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ιστορική αναδρομή

Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον να ανατρέξει κανείς στην ιστορία των διαταραχών διατροφής και ιδίως της νευρογενούς ανορεξίας. Οι ασκητές αποτελούν χαρακτηριστικές μορφές των μεσαιωνικών χρόνων, που ακόμη και σήμερα προκαλούν δέος με τον βαθμό της πειθαρχίας που είχαν πάνω στο σώμα τους στερώντας από τον εαυτό τους τροφή και υλικά αγαθά. Θεωρούνται ως οι πρώτες περιπτώσεις ακραίας αποστέρησης φαγητού στον δυτικό κόσμο. Ο Άγιος Ιερώνυμος, αποτελεί χαρακτηριστική φιγούρα της ασκητικής σχολής, ο οποίος με παράδειγμα τον ίδιο του τον εαυτό, διακήρυττε ότι η αποχή από την τροφή και τα υλικά αγαθά, θα μπορούσε να οδηγήσει στην κάθαρση και εξυγίανση της ψυχής. Πολλές γυναίκες την εποχή εκείνη, ακολουθώντας τις συμβουλές του στερούσαν τη τροφή, με χαρακτηριστικότερη την περίπτωση μιας νεαρής κοπέλα που, όπως αναφέρεται κατέληξε από ασιτία.(1)

Αρκετά αργότερα περί τον 14^{ος} αιώνα η Κατερίνα της Σιένας αποτελεί χαρακτηριστική φιγούρα στην ιστορία της ψυχογενούς ανορεξίας. Με την τακτική της, δίδαξε την Καθολική Εκκλησία, σχετικά με το αν θα έπρεπε η απίσχναση να αποτελεί ένδειξη αγιοποίησης. Αναφέρεται συγκεκριμένα πως οι Αρχές της Εκκλησίας επιδίωξαν την επανασίτιση της, χωρίς επιτυχία και έτσι απεβίωσε σε ηλικία 34 ετών.(2) Αυτή η μορφή ψυχογενούς ανορεξίας έχει αναφερθεί με τον όρο “Anorexia Mirabilis”, τονίζοντας έτσι τον θρησκευτικό της χαρακτήρα. Πέρα από τον Μεσαίωνα μια αρκετά πρόσφατη περίπτωση anorexia mirabilis, περιεγράφηκε το 2014 που αφορά σε μία γυναίκα 60 ετών από το Σικάγο, η οποία από τα 13 της έτη επιδίωξε την απίσχνασή της με σκοπό την αγιοποίηση.(3,4)

Η πρώτη επίσημη ιατρική περιγραφή αποδίδεται στον Ρίτσαρντ Μόρτον το 1689, η οποία περιγράφει ξεκάθαρα το βασικότερο χαρακτηριστικό της νόσου:

«I do not remember that I did ever in all my practice see one, that was conversant with the living so much wasted with the greatest degree of consumption (like a skeleton only clad with skin)».

Ο όρος νευρογενής ανορεξία, αναφέρεται σε ιατρικό άρθρο, πρώτη φορά το 1874, από τον Sir William Gull, προσωπικό ιατρό της βασίλισσας Βικτώριας, στο οποίο περιγράφει μια σειρά ασθενών με ψυχογενή ανορεξία, καθώς και την αντιμετώπιση τους. Παράλληλα, δημοσιεύεται μια δεύτερη σειρά περιστατικών νευρογενούς ανορεξίας, από τον Γάλλο ιατρό Ernest-Charles Lasègue (De l'Anorexie Hystérique). Ο όρος υστερία είχε χρησιμοποιηθεί και νωρίτερα, το 1868, και από τον ίδιο τον Gull, ο οποίος όμως, πλέον τον θεωρεί αδόκιμο. Διότι κατά την βικτωριανή εποχή η υστερία αναφερόταν στην γυναικεία φύση, θέτοντας έτσι την ψυχογενή ανορεξία ως «προνόμιο» των γυναικών, δεδομένο που ο ίδιος ο Gull απορρίπτει λέγοντας χαρακτηριστικά:

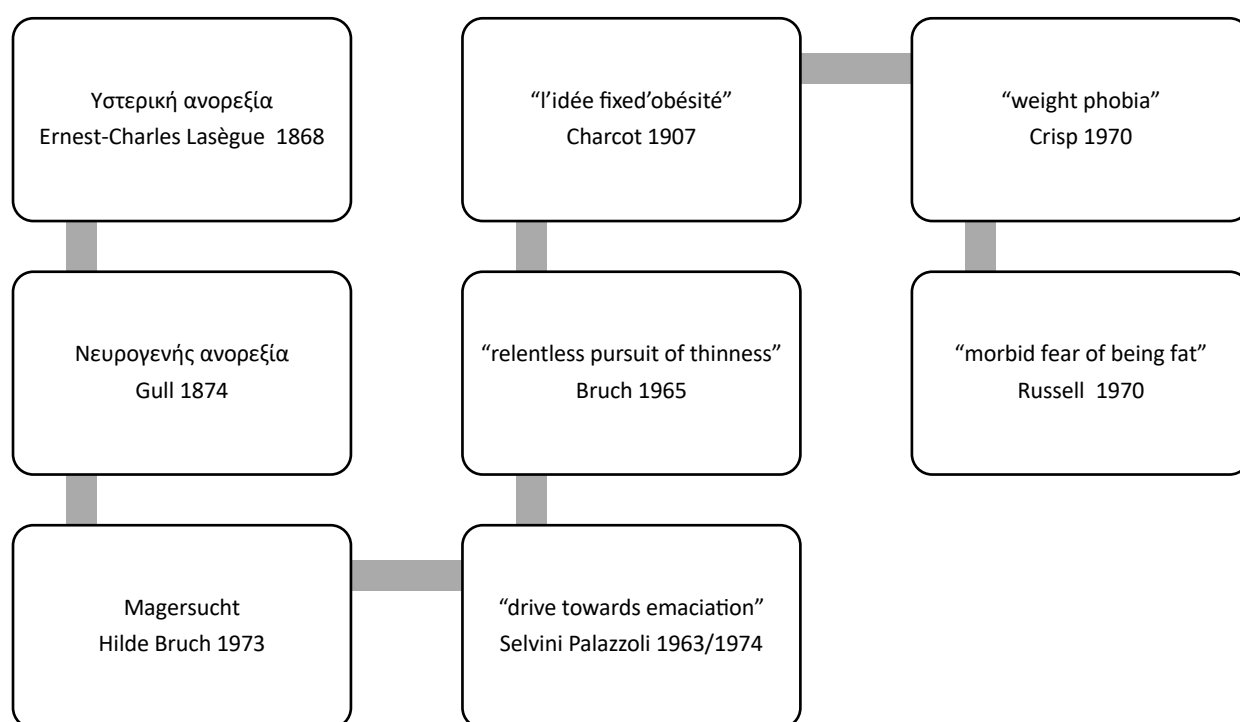
«We might call the state hysterical without committing ourselves to the etymological value of the word or maintaining that the subjects of it have the common symptoms of hysteria. I prefer, however, the more general term "nervosa," since the disease occurs in males as well as females, and is probably rather central than peripheral. The importance of discriminating such cases in practice is obvious; otherwise prognosis will be erroneous, and treatment misdirected. » (5)

Όμως και ο όρος του Gull αμφισβητήθηκε, καθώς η λέξη ετυμολογικά δηλώνει την έλλειψη όρεξης, κάτι που δεν ισχύει απαραίτητα στην κατάσταση της ψυχογενούς ανορεξίας. Έτσι, το 1973 η ψυχαναλύτρια Hilde Bruch, προτείνει τον όρο "Magersucht", δηλώνοντας την ανάγκη των πασχόντων για ακραία απώλεια βάρους. Διάφοροι όροι χρησιμοποιήθηκαν ανά τα έτη, καθώς ως νόσος έχει απασχολήσει και συνεχίζει να απασχολεί την ιατρική κοινότητα, καταλήγοντας σήμερα στον όρο νευρογενής/ψυχογενής ανορεξία.(1)

Η νευρογενής ανορεξία ήταν η πρώτη διατροφική διαταραχή που εισήχθη στην πρώτη έκδοση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Ψυχικών Διαταραχών (DSM-I), όπου χαρακτηρίστηκε ως νευρωτική νόσος. Στην δεύτερη έκδοση του DSM-II, η νόσος συμπεριλήφθηκε στις διαταραχές διατροφής με ιδιαίτερα συμπτώματα, μαζί με την PICA και τον μηρυκασμό. Στην τρίτη έκδοση και την αναθεωρημένη της μορφή, κατατάχθηκε στις διαταραχές της παιδικής και εφηβικής ηλικίας αγνοώντας περιστατικά που εμφανίζονται στην ενήλικη ζωή.

Στα επόμενα κριτήρια DSM-IV δημιουργήθηκαν δύο υποκατηγορίες, του περιοριστικού και του υπερφαγικού/καθαρκτικού τύπου και αναγνωρίστηκε επίσημα η διάγνωση των διατροφικών διαταραχών, η οποία στα DSM-IV-TR αποτελεί ξεχωριστό κεφάλαιο. Οι ασθενείς με περιοριστικού τύπου ανορεξία εμφανίζουν πιο έντονα ιδεοψυχαναγκαστικά στοιχεία, είναι τελειομανείς, εσωστρεφείς και με συναισθηματικές αναστολές. Αντίθετα, οι ασθενείς υπερφαγικού/καθαρκτικού τύπου νόσο περιγράφονται ως πιο παρορμητικοί, σεξουαλικά περιπετειώδεις, με τάση για χρήση/κατάχρηση βλαπτικών ουσιών και με υψηλά επίπεδα γενικής συναισθηματικής δυσφορίας.

Τέλος στα ισχύοντα στην παρούσα φάση κριτήρια DSM-V, έχει αναγνωρισθεί και η ύπαρξη της άτυπης μορφής νευρογενούς ανορεξίας (ο ορισμός και η 5^η έκδοση των κριτηρίων αναλύονται στην επόμενη ενότητα). (6,7)



Όροι που χρησιμοποιήθηκαν κατά καιρούς έναντι του όρου Ψυχογενής Ανορεξία. (1)

Διαγνωστικά Κριτήρια

Η διάγνωση των διαταραχών διατροφής γίνεται με την βοήθεια ενός διαγνωστικού και ταξινομικού «εργαλείου», το **Εγχειρίδιο Διαγνωστικής και Στατιστικής των Ψυχικών Διαταραχών- 5^η έκδοση, DSM-5** (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fifth Edition*), το οποίο εκδίδεται από την Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία και έχει υιοθετηθεί ως εγχειρίδιο διάγνωσης στην παγκόσμια βιβλιογραφία.(8) Τα κριτήρια, τα οποία πρέπει να πληρούν οι ασθενείς για τη διάγνωση της νευρογενούς ανορεξίας εμπεριέχονται στην πιο πρόσφατη έκδοσή του (Μάιος 2013), η οποία διαδέχθηκε την αναθεωρημένη 4^η έκδοση, DSM-IV-TR, και αλλάζει αρκετά δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό και την πρόγνωση της νόσου.(9) Στα νεότερα κριτήρια η διάγνωση επικεντρώθηκε περισσότερο σε παθολογικές συμπεριφορές, όπως στον περιορισμό της πρόσληψης θερμίδων, ενώ αφαιρέθηκε το κριτήριο περί σωματικού βάρους λιγότερου του 85% του ιδανικού βάρους σώματος. Ακόμη, αφαιρέθηκε η αμηνόρροια από τα κριτήρια διάγνωσης της νόσου.(10)

Η ανάγκη της συνεχούς αναθεώρησης και ανανέωσης των κριτηρίων προκύπτει από την εξέλιξη στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας των ψυχιατρικών διαταραχών και την χρήση του εγχειριδίου στην διάγνωση, τη θεραπεία και οικονομική υποστήριξη των ασθενών. (11)

Διαγνωστικά Κριτήρια Ψυχογενούς Ανορεξίας DSM-V (8)

- A. Περιορισμός της θερμιδικής πρόσληψης σε σχέση με τις θερμιδικές ανάγκες του ατόμου, που οδηγεί σε σημαντικά χαμηλό βάρος σώματος για την ηλικία, το φύλο, την καμπύλη ανάπτυξης και την φυσική κατάσταση. Ως σημαντικά χαμηλό βάρος ορίζεται σωματικό βάρος λιγότερο από το κατώτερο φυσιολογικό βάρος για παιδιά και εφήβους.

- B. Έντονος φόβος για πιθανή αύξηση του σωματικού βάρους ή παχυσαρκίας, ή επιμονή συμπεριφορά που παρεμποδίζει την πρόσληψη βάρους παρότι το άτομο είναι σημαντικά λιποβαρές.

- C. Διαστρέβλωση της αντίληψης της σωματικής εικόνας. Δηλαδή διαταραχή στην αντίληψη του σωματικού βάρους ή σχήματος, υπερβολική επιρροή του στην αυτοεκτίμηση, ή άρνηση της σοβαρότητας του τρέχοντος πολύ χαμηλού σωματικού βάρους.

Προσδιορίζεται εάν ο ασθενής είναι σε:

μερική ύφεση: Εφόσον ενώ, προηγουμένως πληρούσε όλα τα κριτήρια, πλέον δεν ικανοποιεί το κριτήριο A για μια παρατεταμένη χρονική περίοδο, αλλά τα κριτήρια B ή C εξακολουθούν να πληρούνται.

πλήρη ύφεση: Εφόσον ενώ, προηγουμένως πληρούσε όλα τα κριτήρια, πλέον δεν ικανοποιεί κανένα για μια παρατεταμένη χρονική περίοδο.

Προσδιορίζεται η βαρύτητας της νόσου:

Η βαρύτητα της νόσου ορίζεται με βάση το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ- BMI) στους ενήλικες, ενώ στα παιδιά και τους εφήβους με την εκατοστιαία θέση του BMI. Αρχικά, υπολογίζεται ο BMI με βάση τον τύπο:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Βάρος(kg)}}{\text{Ύψος(cm)} \div \text{Ύψος(cm)} \times 10.000}$$

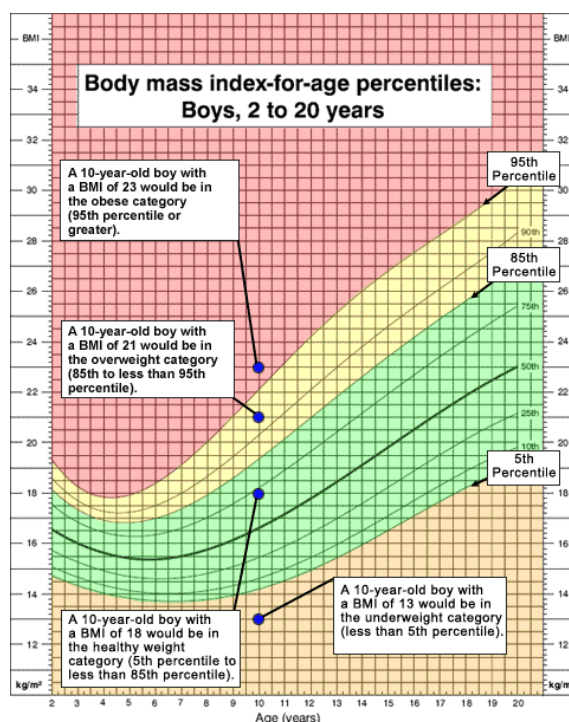
Ενήλικες:

Ήπια: BMI > 17 kg/m²

Μέτρια: BMI 16-16.99 kg/m²

Σοβαρή: BMI 15-15.99 kg/m²

Εξαιρετικά Σοβαρή: BMI < 15 kg/m²



Εικόνα 1: Διάγραμμα BMI για αγόρια 2-20 ετών. (https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm)

Παιδιά & Έφηβοι:

Χρησιμοποιούνται ειδικές καμπύλες υπολογισμού του BMI, ανάλογα με το φύλο και την ηλικία του παιδιού. Όπου είναι διαθέσιμα, συστήνεται η χρήση των εθνικών διαγραμμάτων, καθώς η κάθε παράμετρος επηρεάζεται από την φυλή. (παράδειγμα: εικ.1)

Το αποτέλεσμα τοποθετείται στην κατάλληλη για το φύλο καμπύλη. Λιποβαρή θεωρούνται τα παιδιά με $BMI < 5^{η} Ε.Θ.$

Αναγνωρίζονται δύο τύποι νευρογενούς ανορεξίας:

- **Περιοριστικός Τύπος:** Πρόκειται για την τυπική με τη στερεοτυπική έννοια του όρου της νευρικής ανορεξίας. Το άτομο απέχει εσκεμμένα από την λήψη τροφής ή επιλέγει αποκλειστικά χαμηλής ενέργειας τροφή.
- **Βουλμικός/Καθαρκτικός Τύπος:** Το άτομο χάνει τον έλεγχο της τροφής, έχοντας επεισόδια υπερφαγίας, τα οποία ακολουθούνται από εκκαθαριστικές συμπεριφορές, όπως πρόκληση εμετού ή χρήση καθαρτικών ή διουρητικών.

Και η **άτυπη μορφή** της νόσου, σύμφωνα με την οποία το άτομο πληροί όλα τα διαγνωστικά κριτήρια, αλλά ο BMI παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων ή και σε ανώτερα των φυσιολογικών. Η μορφή αυτή κατατάσσεται σύμφωνα με το DSM-5 στην κατηγορία των Άλλων Καθορισμένων Διαταραχών Διατροφής (Other Specified Feeding or Eating Disorder) (8)

Στη Διεθνή Στατιστική Ταξινόμηση Νόσων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας, (σύστημα ICD-10 του Παγκόσμιου οργανισμού υγείας) για την νευρογενή ανορεξία αναφέρεται:

F50.0 Ψυχογενής ανορεξία

Διαταραχή που χαρακτηρίζεται από σκόπιμη απώλεια βάρους, η οποία προκαλείται και διατηρείται από τον ασθενή. Απαντάται πολύ συχνά σε κορίτσια εφηβικής ηλικίας και νεαρές γυναίκες, αλλά μπορεί επίσης προσβληθούν αγόρια εφηβικής ηλικίας και νεαροί άνδρες, παιδιά που πλησιάζουν στην ήβη, καθώς και μεγαλύτερες γυναίκες ή

άντρες μέχρι και την ηλικία της εμμηνόπαυσης. Η διαταραχή σχετίζεται με ειδική ψυχοπαθολογία, όπου ο ασθενής εμφανίζει εμμονές σχετικά με την εικόνα σώματος και έντονο φόβο για αύξηση του βάρους, ιδέες που υπερεκτιμούνται. Έτσι, οι ασθενείς επιβάλουν στον εαυτό τους χαμηλά όρια βάρους. Συνήθως παρατηρείται υποθρεψία ποικίλης βαρύτητας με δευτεροπαθείς ενδοκρινικές και μεταβολικές αλλαγές και διαταραχές των σωματικών λειτουργιών. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν περιορισμένη πρόσληψη τροφής, υπερβολική άσκηση, πρόκληση εμέτου και χρήση καθαρτικών φαρμάκων, όπως και κατασταλτικών της όρεξης ή/και διουρητικών.

Δεν περιλαμβάνει:

- Απώλεια της όρεξης (R63.0)
- Ψυχογενής απώλεια όρεξης (F50.8)

Διαγνωστικά Κριτήρια Ψυχογενούς Ανορεξίας Κατά το ICD-10 (12)

1. Το σωματικό βάρος παραμένει τουλάχιστον 15% κάτω από το αναμενόμενο, ο δείκτης μάζας σώματος κατά Quetelet είναι 17,5 ή λιγότερο. Σε ασθενείς προεφηβικής ηλικίας μπορεί να παρατηρείται αδυναμία επίτευξης της προσδοκώμενης για την ηλικία αύξησης του σωματικού βάρους.
2. Η απώλεια βάρους αυτό-προκαλείται με την αποφυγή τροφών υψηλής θερμιδικής αξίας και επίσης μπορεί να υπάρχουν ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω:
 - Αυτό-προκαλούμενοι έμετοι
 - Αυτό-προκαλούμενες κενώσεις με καθαρτικές ουσίες
 - Υπερβολική σωματική άσκηση
 - Χρήση φαρμάκων κατασταλτικών της όρεξης ή/και διουρητικών
3. Παραμόρφωση της εικόνας του σωματικού Εγώ υπό τη μορφή ειδικής ψυχοπαθολογίας, κατά την οποία ο φόβος του πάχους επιδιάρκει ως παρέμβλητη, υπεραξιολογούμενη ιδέα και ο ασθενής επιβάλλει στον εαυτό του χαμηλό επίπεδο σωματικού βάρους.
4. Εκτεταμένη ενδοκρινική διαταραχή του υποθαλάμο-υποφυσιο-γοναδικού άξονα, εκδηλούμενη στις γυναίκες ως αμηνόρροια και στους άνδρες ως απώλεια του σεξουαλικού ενδιαφέροντος και της ικανότητας. Δυνατόν επίσης

να υπάρχουν αυξημένα επίπεδα αυξητικής ορμόνης και κορτιζόλης, μεταβολές στον περιφερικό μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών και ανωμαλίες στην έκκριση ινσουλίνης.

5. Εάν η έναρξη της ψυχογενούς ανορεξίας τοποθετείται στην προεφηβική ηλικία η διαδοχή των διαφόρων γεγονότων της ήβης καθυστερεί ή αναστέλλεται. Με την ανάρρωση συχνά η ήβη συμπληρώνεται φυσιολογικά, αλλά η εμμηναρχή καθυστερεί. (12)

Τι άλλαξε στα καινούργια κριτήρια;

Συγκρίνοντας τα παλαιότερα με τα καινούργια κριτήρια DSM, αναγνωρίζει κανείς εύκολα τις διαφορές στον αριθμό των κριτηρίων που εντοπίζονται στους ασθενείς για την διάγνωση και στην ακρίβεια του ορισμού της απώλειας βάρους.

Συγκεκριμένα, το DSM-V διατηρεί τα βασικά κριτήρια του DSM-IV, σχετικά με το χαμηλό βάρος και τη διαστρεβλωμένη αντίληψη της εικόνας του σώματος αφήνοντας εκτός τις διαταραχές εμμήνου ρύσεως και συγκεκριμένα την αμηνόρροια. Στα κριτήρια DSM-IV, απαιτείται κοπέλες με έμμηνο ρύση να οδηγηθούν σε αμηνόρροια (απουσία τριών κύκλων περιόδου) εν προκειμένω να τεθεί η διάγνωση της νόσου. Η συνεχής παρατήρηση ότι γυναίκες με κλινική εικόνα νευρογενούς ανορεξίας οι οποίες διατηρούσαν φυσιολογική περίοδο, δεν διαφέρουν από γυναίκες με αμηνόρροια, οδήγησε στον αποκλεισμό της αμηνόρροιας από τα κριτήρια. Πλέον, με αυτή την αλλαγή, κοπέλες που μέχρι πρότινος δεν μπορούσαν να ταξινομηθούν διαγνωστικά πλέον φέρουν διάγνωση, όπως και οι ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται υπό ορμονική υποκατάσταση λόγω πρωτοπαθούς αμηνόρροιας.(13)

Ακόμη, τα νεότερα κριτήρια χρησιμοποιούν το χαρακτηρισμό χαμηλό βάρος σώματος χωρίς να γίνεται αναφορά σε συγκεκριμένη τιμή BMI, επιτρέποντας έτσι στον θεράποντα ιατρό να κρίνει με βάση την εικόνα του ασθενή του και την βαρύτητα της κατάστασής του.

Αλλαγές έχουν γίνει και στο κριτήριο που περιγράφει τον φόβο του ατόμου να ανακτήσει βάρος. Σύμφωνα με το DSM-IV, ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια για νευρογενή ανορεξία πρέπει να δηλώνουν άρνηση ή φόβο, ανάκτησης και διατήρησης ενός φυσιολογικού βάρους. Με τα νεότερα κριτήρια, δεν είναι ανάγκη πλέον να υποστηρίζουν ρητά ή να εκφράζουν φόβο για αύξηση βάρους. Αντί αυτού, η

συμπεριφορά ενός ατόμου μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη στήριξη της διάγνωσης της νευρογενούς ανορεξίας. Αυτή η αλλαγή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε σχέση με τους ασθενείς μικρότερης ηλικίας που ενδέχεται να μην είναι σε θέση να εκφράσουν με λόγια τα κίνητρα τους για την περιοριστική διατροφική συμπεριφορά και για τα άτομα που δεν βιώνουν άγχος για την πρόσληψη βάρους, αλλά η στέρηση τροφής αποτελεί για αυτούς έναν τρόπο αντίδρασης, ή διαχείρισης άλλων καταστάσεων (non-fat phobic anorexia nervosa).(14)

Σύμφωνα με τους ερευνητές οι αλλαγές αυτές οδηγούν σε μικρές αλλά αρκετά σημαντικές μεταβολές στον επιπολασμό τόσο της νευρογενούς ανορεξίας, όσο και των άλλων καθορισμένων και μη διαταραχών διατροφής. Οι έρευνες υποδεικνύουν ότι, περιστατικά που με τα παλαιότερα κριτήρια υπήρχε δυσκολία στην ταξινόμηση τους, ανακατανέμονται πλέον στην νευρογενή ανορεξία.(15) Τα περιστατικά αυτά, είναι ίδιας βαρύτητας με περιπτώσεις που έχουν καταγραφεί ήδη με το DSM-IV.

Σύμφωνα με τους L. Mustelin et al., με τα αναθεωρημένα κριτήρια αυξήθηκε ο επιπολασμός της νόσου σε νεαρές ενήλικες γυναίκες κατά 60%.(16) Αυτή η σημαντική αύξηση δείχνει ότι με τη νέα ταξινόμηση τα κριτήρια μπορούν να ανιχνεύσουν ασθενείς σε ανάγκη που μέχρι πρότινος ήταν αδιάγνωστοι, αυξάνοντας παράλληλα την φαινοτυπική ετερογένεια, αλλά και την ευθύνη του θεραπευτή, καθώς τα νέα κριτήρια βασίζονται περισσότερο από την κλινική κρίση. Στην συγκεκριμένη μελέτη, συγκρίνοντας τους πληθυσμούς που ανιχνεύθηκαν με τα δύο κριτήρια DSM-IV & -V, βρέθηκε ότι οι περιπτώσεις που αφορούσαν στο DSM-V, είχαν μεγαλύτερη ηλικία εμφάνισης, υψηλότερο ελάχιστο BMI, μικρότερη διάρκεια νόσου και σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα ανάκαμψης από τις περιπτώσεις DSM-IV. Έτσι, υπογραμμίζεται η ανάγκη ύπαρξης καλύτερων εργαλείων αξιολόγησης της βαρύτητας της νόσου.(16) Παρόλα αυτά, τα διευκρινισμένα και τροποποιημένα κριτήρια θεωρείται πως μπορούν να ανιχνεύσουν και να συμπεριλάβουν μεγαλύτερο αριθμό ατόμων που ταιριάζουν στην κλινική εικόνα της νευρογενούς ανορεξίας.

DSM-IV(17)**DSM-V**

Κριτήρια	Κατηγορία: Διαταραχές Διατροφής	Κατηγορία: Διαταραχές Διατροφής & Σίτισης
A.	Άρνηση του ατόμου να διατηρήσει το βάρος του σώματος εντός φυσιολογικών ορίων ή πάνω από το ελάχιστο φυσιολογικό του βάρους για την ηλικία και το ύψος του (κάτω της 85 ^{ης} ΕΘ).	Περιορισμός της θερμιδικής πρόσληψης σε σχέση με τις θερμιδικές ανάγκες του ατόμου, που οδηγεί σε σημαντικά χαμηλό βάρος σώματος για την ηλικία, το φύλο, την καμπύλη ανάπτυξης και την φυσική υγεία (κάτω του ελάχιστου φυσιολογικού ορίου).
B.	Έντονος φόβος του ατόμου μήπως αυξηθεί το βάρος του ή γίνει υπέρβαρο, ακόμα και όταν το BMI του είναι πολύ κάτω από το κανονικό.	Έντονος φόβος για πιθανή αύξηση του σωματικού βάρους ή συμπεριφορά που συνεχώς παρεμποδίζει την πρόσληψη βάρους.
Γ.	Διαταραχή στον τρόπο με τον οποίο το άτομο αντιλαμβάνεται το βάρος ή το σχήμα του σώματος του, αδικαιολόγητη επίδραση του σωματικού βάρους ή του σχήματος στην εκτίμηση του εαυτού ή στην άρνηση της επικινδυνότητας του χαμηλού του σωματικού βάρους.	Αμετάβλητο.
Δ.	Σε γυναίκες μετά την εμμηνарχή, αμηνόρροια, δηλαδή απουσία τουλάχιστον τριών διαδοχικών εμμηνορροισιακών κύκλων.	Κατάργηση.

	Ταυτοποίηση τύπου:	Τυποποίηση εάν:
	<p>Περιοριστικός Τύπος: Πρόκειται για την τυπική εικόνα, με τη στερεοτυπική έννοια του όρου της νευρογενούς ανορεξίας. Το άτομο απέχει από την πρόσληψη τροφής ή επιλέγει χαμηλής θερμιδικής αξίας τροφή.</p>	<p>Περιοριστικός Τύπος: Διάρκεια τους τελευταίους 3 μήνες... Αμετάβλητο.</p>
	<p>Βουλιμικός Τύπος: Το άτομο χάνει τον έλεγχο της τροφής, κάνοντας βουλιμικά επεισόδια τα οποία συνοδεύονται από αντιρροπιστικές συμπεριφορές, όπως πρόκληση εμετού, χρήση καθαρτικών ή διουρητικών.</p>	<p>Βουλιμικός Τύπος: Διάρκεια τους τελευταίους 3 μήνες... Αμετάβλητο.</p>

Αιτιοπαθογένεια της νόσου

Αν προσπαθήσει κανείς να αναζητήσει την αιτία εμφάνισης της ψυχογενούς ανορεξίας, σίγουρα δεν θα μπορέσει να καταλήξει σε έναν μόνο παράγοντα. Τόσο βιολογικοί παράγοντες, όπως η εγκεφαλική λειτουργία, το γονιδίωμα του ατόμου, όσο και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, όπως στρεσογόνα γεγονότα, η προσωπικότητα του ατόμου και φυσικά η οικογένεια και οι διαπροσωπικές σχέσεις μέσα σε αυτήν, έχουν εξεταστεί κατά καιρούς ως αιτιολογικοί παράγοντες από τους ερευνητές. Οι ίδιοι οι ασθενείς όμως, εφόσον αναρρώσουν συχνά αποδίδουν την εμφάνιση της νόσου κυρίως στο ατομικό επίπεδο, δηλαδή σε στοιχεία της προσωπικότητας τους και όχι τόσο στην σχέση τους με την οικογένεια τους.(18) Στη συνέχεια παρουσιάζονται τα κύρια σημεία στην πορεία της αναζήτησης της αιτιοπαθογένειας της νόσου.

Αρχικά, θεωρήθηκε πως η νευρογενής ανορεξία είναι απόρροια ορμονικών διαταραχών, οι οποίες προκύπτουν από ατροφία της υπόφυσης, κάτι που αμφισβητήθηκε σχετικά σύντομα. Από την πλευρά της ψυχανάλυσης, η ακραία άρνηση σίτισης θεωρήθηκε ότι προκύπτει ως μηχανισμός άμυνας έναντι στην υποσυνείδητη επιθυμία για στοματική ικανοποίηση.

Εν συνεχεία, μεταξύ 1960 και 1970, έκανε την εμφάνιση του το μοντέλο της «*ανορεξιογενούς οικογένειας*». Σύμφωνα με αυτό, η οικογένεια κατακυριεύει τον έφηβο δημιουργώντας αισθήματα καταπίεσης και απόγνωσης που τον οδηγούν στην ανάγκη για αυτοκυριαρχία. Έτσι, εξωθείται σε ακραίες συμπεριφορές, όπως εξαντλητική άσκηση και ασιτία, σε μια προσπάθεια να ελέγξει το σώμα του εφόσον δεν μπορεί να ελέγξει οτιδήποτε άλλο. Μέσα από το μοντέλο αυτό διακρίνεται η υπεραξία που δίνεται από το άτομο στην διαστρεβλωμένη εικόνα του εαυτού του. Ο έφηβος, υποτάσσεται στην γονική φιγούρα, αδυνατώντας να ανταπεξέλθει στις ψυχολογικές μεταβολές της εφηβείας, την φυσιολογική ανεξαρτητοποίηση και το διαχωρισμό του από την οικογένεια.(19)

Η έναρξη της ήβης και η ίδια η εφηβεία σαφώς λειτουργούν καταλυτικά στην εμφάνιση της νευρογενούς ανορεξίας, αλλά όχι χωρίς κάποιο υπόβαθρο. Πλέον η ανορεξία δεν θεωρείται απλός μηχανισμός αντιμετώπισης των αναπτυξιακών μεταβολών, της μεταβατικής περιόδου της εφηβείας, των οικογενειακών συγκρούσεων

και των ακαδημαϊκών πιέσεων. Θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα μιας σειράς ενδογενών και εξωγενών παραγόντων, οι οποίοι συμβάλουν στην εκδήλωση της.

1. Οικογενειακοί παράγοντες

Σύμφωνα με μελέτες που έχουν γίνει σε οικογένειες, ο κίνδυνος εμφάνισης διατροφικής διαταραχής σε κορίτσια-συγγενείς άτομου με διατροφική διαταραχή είναι 7 έως 20 φορές υψηλότερος από ότι στον γενικό πληθυσμό. Αντίστοιχα, η ορθορεξία, μια τάση που τείνει να παρατηρείται όλο και περισσότερο στην εποχή μας, και αφορά στην υπερβολική ενασχόληση με την διατροφή, συναντάται συχνά στο περιβάλλον ατόμων που πάσχουν. Τέλος, συχνά άτομα του περιβάλλοντος μπορεί να μην πάσχουν από ανορεξία αλλά να εμφανίζουν δυσαρέσκεια με το σώμα τους και υπερβολική ενασχόληση με το βάρος τους, ιδίως οι μητέρες εφήβων με διαταραχή διατροφής.(19,20)

Το δίπολο μητέρας-παιδιού φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο ήδη από τις πρώτες μέρες ζωής. Νεογνά που γεννιούνται πρόωρα και ειδικά με χαμηλό βάρος έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν νευρογενή ανορεξία. Η συσχέτιση αυτή έχει αποδοθεί στο γεγονός του ότι γυναίκες οι οποίες πάσχουν από κάποια μορφή διαταραχής διατροφής δεν σιτίζονται σωστά ούτε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οπότε και γεννούν μικρόσωμα νεογνά. Ακόμη, έχει προταθεί η εξήγηση του ότι παιδιά που εμφανίζουν δυσκολίες στην σίτιση κατά την παιδική ηλικία, λόγω της προωρότητας και του στρες, μπορεί να εμφανίσουν πιο εύκολα διαταραχές σίτισης στην εφηβεία, άποψη που όμως αμφισβητείται από πολλούς. Η σχέση του ατόμου με την οικογένεια του και ειδικότερα της έφηβης με την μητέρα της έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση της νόσου. Οι ίδιες οι έφηβες περιγράφουν τις μητέρες τους ως καταπιεστικές, ιδιαίτερα παρεμβατικές στην ζωή τους και υπερπροστατευτικές.(21)

2. Γενετικοί Παράγοντες

Υπάρχουν πολλά δεδομένα υπέρ του ότι η γενετική έχει ουσιαστικό ρόλο στην προδιάθεση του ατόμου να εκδηλώσει μια διαταραχή διατροφής. Στο πλαίσιο της

γενετικής εξετάζονται γονίδια που αφορούν στο σύστημα νευροδιαβίβασης μέσω της σεροτονίνης με εστίαση τόσο στον υποδοχέα, και πολυμορφισμούς του, όσο και στον μεταφορέα του νευροπεπτιδίου. Η λειτουργία σεροτονίνης του ΚΝΣ εμπλέκεται σαφώς στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και έχει επίσης εμπλακεί σε ψυχαναγκαστικές διαταραχές φάσματος. Άλλες προσπάθειες επικεντρώθηκαν στα γονίδια που εμπλέκονται στη ρύθμιση του σωματικού βάρους και στη διατροφή, όπως η λεπτίνη, ο υποδοχέας της μελανοκορτίνης και τα γονίδια των υποδοχέων των οιστρογόνων. Τα αποτελέσματα είναι ακόμη αντιφατικά οδηγώντας σε αρκετές διαφωνίες μεταξύ των ερευνητών. Εξετάζονται επίσης μεγαλύτερες γενετικές περιοχές, ακόμη και ολόκληρα χρωμοσώματα, όπως τα 1, 2, 10 και 11 που έχει βρεθεί ενδεχομένως κάποια συσχέτιση τους στην πιθανότητα εμφάνισης της νόσου.(22,23)

Το γενετικό υπόβαθρο υποστηρίζεται επιπλέον από μελέτες διερεύνησης της κληρονομικότητας σε μονοζυγωτικούς διδύμους, οι οποίοι φαίνεται να έχουν υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης της νόσου σε σχέση με τους διζυγωτικούς διδύμους. Θεωρείται πως το 58-76% της διακύμανσης στην πιθανότητα εμφάνισης διαταραχής διατροφής σχετίζεται ενδεχομένως με τους γενετικούς παράγοντες. Η υπόλοιπη ετερογένεια στην συχνότητα εμφάνισης αποδίδεται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες μη κοινούς για τους διδύμους, όπως η διαφορετική μεταχείριση από τους γονείς, οι ομάδες συνομηλίκων και οι διαφορετικές εμπειρίες ζωής, μέσω της διαδικασίας των «δύο χτυπημάτων».(20)

3. Προσωπικότητα

Η προσωπικότητα του ατόμου αποτελεί σύμφωνα με πολλούς ερευνητές καθοριστικό παράγοντα στην εμφάνιση της νόσου. Η τυπική εικόνα ενός ανορεξικού ασθενή φωτογραφίζει ένα άτομο με χαρακτηριστική τελειοθηρία, πολλές φορές με ουτοπικά υψηλούς στόχους, εξαρτώμενο από την επιβράβευση του περιβάλλοντος του. Οι έφηβες είναι προσκολλημένες στους στόχους τους, χωρίς ιδιαίτερο ενδιαφέρον για νέες εμπειρίες, με ελάχιστο παρορμητισμός σε σύγκριση με τους συνομηλίκους τους. Συχνά αξιολογούν αυστηρά τον εαυτό τους και θεωρούν κάθε λάθος που μπορεί να κάνουν ως ισοδύναμο αποτυχίας, με άλλοτε άλλη επίδραση στην ψυχολογία τους. Ακόμη, αρκετά συχνή είναι η συννοσηρότητα με ιδεοψυχαναγκαστικές διαταραχές. Η έννοια

των διαταραχών του «ιδεοψυχαναγκαστικού φάσματος» (OCSD-obsessive compulsive spectrum disorders) αποτελεί αντικείμενο συζήτησης και μελέτης των τελευταίων δεκαετιών. Σε αυτό συγκαταλέγονται κλινικά σύνδρομα που θεωρείται ότι παρουσιάζουν έως ένα βαθμό κοινή φαινομενολογία, συναφή χαρακτηριστικά και οικογενειακή κληρονομικότητα. Στα σύνδρομα αυτά περιλαμβάνονται οι διαταραχές διατροφής και άλλα όπως η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (OCD), η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή προσωπικότητας (OCPD), η σωματική δυσμορφική διαταραχή (BDD). Η συχνή συνύπαρξη της νευρογενούς ανορεξίας με την OCD υποδηλώνει ότι υπάρχει έως ένα βαθμό κοινό υπόβαθρο στα δύο κλινικά σύνδρομα. Υπάρχει ένας ευρύτερος φαινότυπος που χαρακτηρίζεται από τελειοθηρία, συμπεριφορική ακαμψία, ψυχαναγκασμό και αρνητική συναισθηματικότητα, του οποίου η νευρογενής ανορεξία είναι μία πιθανή έκφραση.(21,24)

4. Αναπτυξιακοί παράγοντες

Η παρατήρηση ότι η εμφάνιση της νευρογενούς ανορεξίας γίνεται πιο συχνά από κάθε άλλη περίοδο της ζωής, κατά την εφηβεία την κατατάσσει αυτόματα στους παράγοντες κινδύνου. Τόσο οι ορμονικές μεταβολές στο υπό ωρίμανση αναπαραγωγικό σύστημα, όσο και οι ψυχολογικές μεταβολές σε συνδυασμό με τις αλλαγές που παρατηρούνται στις σχέσεις με τους φίλους αλλά και τα άτομα της οικογένειας, επηρεάζουν καθοριστικά τη διάθεση και τη διατροφική συμπεριφορά του ατόμου. Αυτές οι καινούργιες ρυθμίσεις και οι νέες προκλήσεις της ζωής διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ανορεξίας.(25)

Επιπρόσθετα, η τροποποίηση των νευρωνικών κυκλωμάτων του εγκεφάλου που συμβαίνει κατά την εφηβεία θεωρείται ότι μπορεί να καταστήσει πιο ευάλωτους τους έφηβους σε εθιστικές διαταραχές. Έτσι, παράλληλα με την ευαλωτότητα αυτής της ηλικίας στις παρορμήσεις και τις καταχρήσεις διαφόρων ουσιών, παρατηρείται και ευαλωτότητα στην εγκατάσταση παθολογικών διατροφικών συμπεριφορών, χωρίς να υπάρχει ακόμη άμεση συσχέτιση μεταξύ αυτών των δυσπροσαρμοστικών συμπεριφορών. (25,26)

Τέλος, το ψυχολογικό στρες μπορεί να παίξει κάποιο ρόλο στην εμφάνιση της διαταραχής και σε υποτροπές εκείνων που επιτυγχάνουν ύφεση. Η επίδραση ενός

στρεσογόνου παράγοντα έχει συσχετιστεί με εκδήλωση ψυχιατρικών διαταραχών και διαταραχών διατροφής. Συνήθως, γεγονότα όπως κακοποίηση, σωματική ή συναισθηματική οδηγούν πιο συχνά σε νευρογενή ανορεξία. (27)

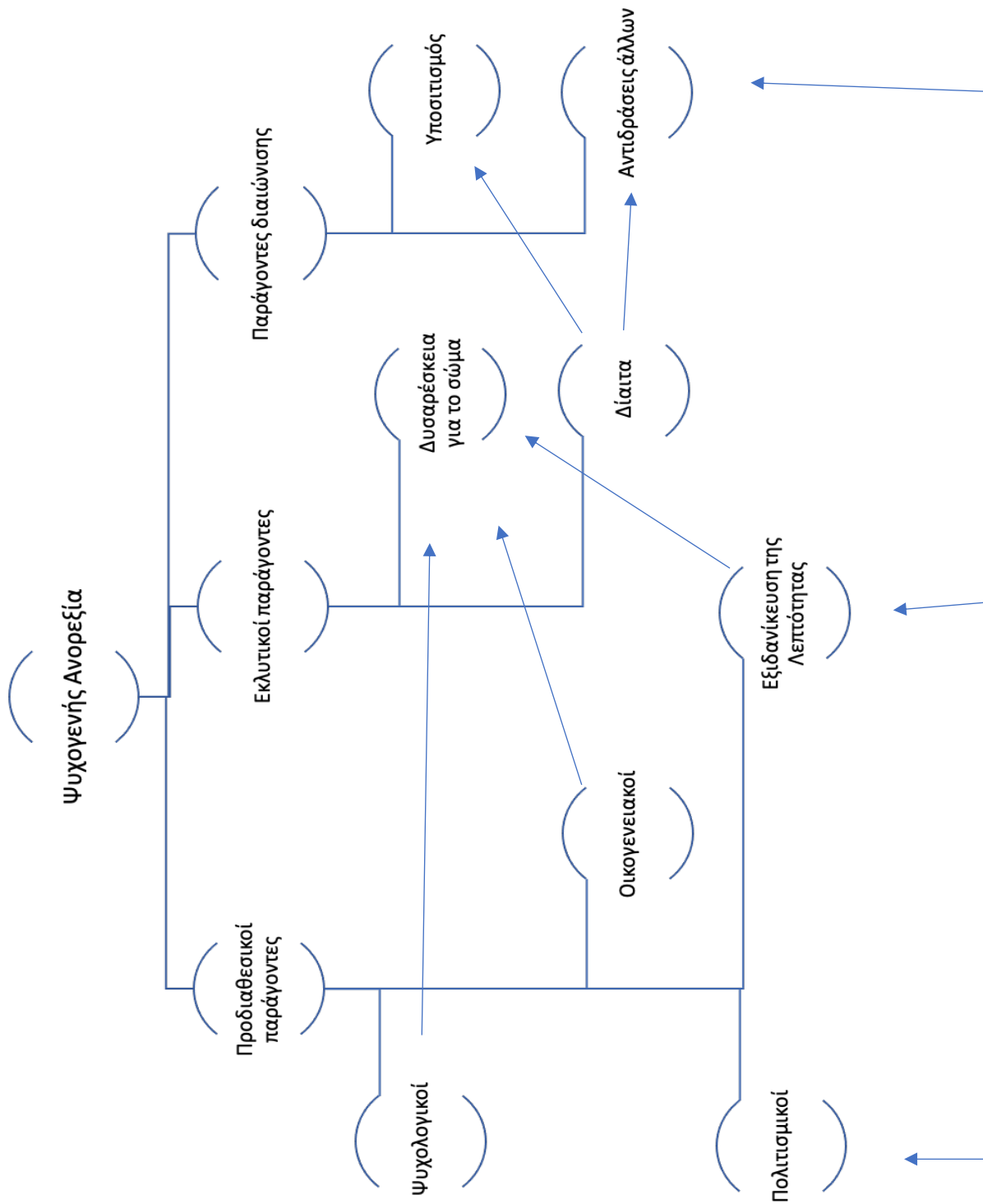
5. Κοινωνικό-πολιτισμικές επιρροές

Οι κοινωνικό-πολιτισμικές επιρροές εμπλέκονται άμεσα με την εμφάνιση διαταραχών διατροφής και ιδιαίτερα την εγκατάσταση παθολογικών συμπεριφορών. Η συνεχής προβολή από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης, της λεπτής φιγούρας, ως συνώνυμης με την ομορφιά, και της επίτευξης της μέσω της δίαιτας, έχει οδηγήσει πολλά παιδιά να ανησυχούν για την εικόνα τους και το βάρος τους σε όλο και μικρότερη ηλικία. Στις δυτικές κοινωνίες, η επίδραση των ΜΜΕ είναι πιο έντονη και ως επόμενο οι διατροφικές διαταραχές είναι πιο διαδεδομένες.(28) Με την ανάπτυξη του διαδικτύου παρατηρήθηκε επιπλέον ραγδαία αύξηση της επίπτωσης τους. Ενδιαφέρον και αντιπροσωπευτικό παράδειγμα είναι τα νησιά των Φίτζι, όπου ο πληθυσμός ζούσε «απομονωμένος» από τις δυτικές πολιτισμικές επιρροές μέχρι το 1995. Μετά την είσοδο των μέσων ενημέρωσης καταγράφηκε μια απότομη άνοδος στα περιστατικά με διαταραχή διατροφής.(29)

Το μοντέλο του Garner αναπτύχθηκε την δεκαετία του 1990 και περιλαμβάνει στην αιτιοπαθογένεια του, όλους τους παράγοντες που προαναφέρθηκαν και θα μπορούσαν να συντελέσουν στην εμφάνιση της νόσου τους οποίους κατατάσσει σε τρεις κατηγορίες:(6,30)

- τους προδιαθεσικούς
- τους εκλυτικούς
- τους παράγοντες που διαιωνίζουν την διαταραχή.

Εικόνα 2: Αιτιοπαθογενετικό Μοντέλο Garner(3)



Επιπτώσεις στην Υγεία

Είναι αναμενόμενο πως η ψυχογενής ανορεξία, συνοδεύεται από μια σειρά επιπτώσεων άμεσων αλλά και μακροπρόθεσμων στην υγεία του ασθενούς. Η συνεχής στέρηση θερμίδων και το παθολογικό βάρος σώματος, παρεμποδίζουν τη σωστή λειτουργία διαφόρων συστημάτων του οργανισμού, προκαλώντας παροδικές και μη παροδικές βλάβες. Ιδιαίτερα σημαντικές είναι οι επιπτώσεις στον οργανισμό ενός εφήβου, ο οποίος βρίσκεται σε μια περίοδο ταχείας ανάπτυξης και εξέλιξης. (31) Έτσι, η στέρηση βασικών θρεπτικών συστατικών βλάπτει ζωτικής σημασίας συστήματα όπως το καρδιαγγειακό, το νευρικό, τους ενδοκρινείς αδένες, προκαλώντας σοβαρές βλάβες, πολλές φορές μη αναστρέψιμες. (32) Στην συνέχεια να αναφέρονται μερικές από τις πιο σοβαρές επιπλοκές που προκύπτουν από τα διάφορα συστήματα.

A. Καρδιαγγειακό Σύστημα

Ένα ζωτικής σημασίας σύστημα για τον ανθρώπινο οργανισμό, το οποίο δύναται να πληγεί αρκετά σοβαρά από την νόσο. Μελέτες δείχνουν πως επηρεάζεται ήδη από τα πρώτα στάδια και χωρίς να χρειάζεται μακροχρόνια στέρηση του οργανισμού σε θερμίδες. Οι πρώτες καρδιακές επιπλοκές είναι συνήθως λειτουργικές και με την πάροδο του χρόνου προστίθενται και οι ανατομικές. (33)

Οι πιο συχνά παρατηρούμενες μεταβολές είναι:

- Διαταραχές αγωγής:
 - Βραδυκαρδία
 - Παράταση του QTc
 - Κοιλιακή αρρυθμία
- Δομικές αλλοιώσεις:
 - Λέπτυνση του τοιχώματος και της μάζας της αριστεράς κοιλίας.
 - Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας
 - Περικαρδιακή συλλογή.
- Λειτουργικές μεταβολές:
 - Μειωμένη συσταλτικότητα μυοκαρδίου με εμφάνιση μειωμένων δυναμικών σε ΗΚΓ
 - Ορθοστατική υπόταση

Οι περισσότερες εξ αυτών αποκαθίστανται με την επαναφορά του σωματικού βάρους, εν τούτοις μπορούν ανάλογα με την βαρύτητα να αποβούν μοιραίες για τον ασθενή. Δυστυχώς, ένας στους τρεις ενήλικες, κατά άλλους ένας στους δύο, που πάσχει από ψυχογενή ανορεξία, πεθαίνει από επιπλοκή του καρδιαγγειακού συστήματος. (12,34)

A.1. Βραδυκαρδία

Παρατηρείται πιο συχνά από όλες τις άλλες επιπλοκές του καρδιαγγειακού συστήματος. Πτώση του καρδιακού ρυθμού κάτω από τις 60 σφύξεις/min, αποτελεί κλινικό σημείο σοβαρού υποσιτισμού, καθώς και ένδειξη εισαγωγής σε νοσοκομείο. Επιδείνωση της βραδύτητας ρυθμού (>50 σφύξεις/min) μπορεί να οδηγήσει σε εκδήλωση απειλητικών για την ζωή αρρυθμιών. Η βραδυκαρδία μπορεί να οφείλεται σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υποκαλιαιμία), λόγω του υποσιτισμού και των εμέτων, σε διαταραχή του θυρεοειδούς (μειωμένη συγκέντρωση T3), που συχνά συνοδεύει την νευρογενή ανορεξία, σε ελάττωση της συγκέντρωσης του γλυκογόνου στον καρδιακό μυ ή και να εμφανίζεται ως παρενέργεια της φαρμακευτικής αγωγής που ενδεχομένως λαμβάνουν οι ασθενείς. Ακόμη, μπορεί να προκαλείται από υπερλειτουργία του πνευμονογαστρικού νεύρου, ως μια προσπάθεια του οργανισμού να μειώσει τον βασικό του μεταβολισμό, έτσι ώστε να ανταπεξέλθει στην ακραία στέρση ενέργειας που υπόκειται. (35,36)

A.2. Παράταση του QT (long QT)

Η παράταση του διαστήματος QT είναι ένα συχνό εύρημα στο ΗΚΓ των ατόμων με νευρογενή ανορεξία, ενώ παρατηρείται συχνά στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ασθενών με σοβαρό υποσιτισμό. Οφείλεται σε αλλοιώσεις που προκαλούνται στον καρδιακό μυ και στις ίνες κολλαγόνου, επηρεάζοντας την αιμάτωση και κατ' επέκταση την επαναπόλωση των κοιλιών. Στην εμφάνιση της παράτασης συμβάλλουν επιπλέον, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οι προκλητοί έμετοι, η χρήση διουρητικών και καθαρτικών και η λήψη φαρμακευτικής αγωγής, ιδίως τα νευροληπτικά φάρμακα. Οι πιο σημαντικές ηλεκτρολυτικές διαταραχές που συναντώνται και θα πρέπει να ελέγχονται εργαστηριακά είναι, η υπονατρίαμία, η υποκαλιαιμία, η υπό- και υπέρμαγνησιαμία, η υπασβεστιαμία και η υπόφωσφοραιμία.(37)

Επί εδάφους μακρού QT, η πρόιμη εκπόλωση των κοιλιών μπορεί να υποδεικνύει έκτοπη εστία εκπόλωσης τους, κατάσταση που μπορεί να οδηγήσει σε επικίνδυνες

κοιλιακές αρρυθμίες, όπως Torsades des Pointes (TdP) και κοιλιακή μαρμαρυγή, που είναι πιθανό να οδηγήσουν σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Εξαιρετικά σημαντικό είναι να τονισθεί ότι το QT μπορεί να είναι φυσιολογικό ή ελαφρώς παρατεταμένο σε ηρεμία, αλλά να παραταθεί παθολογικά κατά τη διάρκεια της άσκησης, όπως συμβαίνει ανάλογα και στο σύνδρομο του μακρού QT. Αυτό το καθιστά ακόμη πιο επικίνδυνο πρόβλημα σε άτομα που πάσχουν από σοβαρή ανορεξία, καθώς συχνά επιδίδονται σε έντονη σωματική δραστηριότητα. Ως εκ τούτου, σε αυτούς τους ασθενείς επιβάλλεται η διενέργεια ΗΚΓ και ο προσδιορισμός του διαστήματος QT και πιο συγκεκριμένα του διορθωμένου με βάση του καρδιακού ρυθμού διαστήματος QTc και να λαμβάνεται υπόψιν πριν την απόφαση έναρξης αγωγής σε έναν ασθενή με ανορεξία, ιδίως με νευροληπτικά φάρμακα. Ακολουθεί ένας πίνακας από τους Fanoe S et al., όπου αναφέρονται συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα σε άτομα με νευρογενή ανορεξία και η επικινδυνότητα τους στην εμφάνιση παράτασης QT.(38)

Τύπος Φαρμάκου	Προαρρυθμικός κίνδυνος
Αντιψυχωσικά	
Amisulpride	+
Chlorprothizen	+
Chlozapin	+
Flupenthixol	+
Haloperidol	++
Levoprenomazine	+
Paliperidone	+
Pimozide	++
Quetiapine	+
Risperidone	+
Sertindole	++
Sulpiride	+
Ziprasidone	++
Αντικαταθλιπτικά	
Amitriptyline	+ #
Clomipramine	+
Doxepin	+ #

Imipramine	+
Moclobemide	+
Nortriptyline	+ #
Citalopram	+
Escitalopram	+
Venlafaxine	+
Σταθεροποιητές διάθεσης	
Lithium	+ #
Carbamazepine	#
Υποκατάστατα οπιοειδών	++
Methadone	

+ Μέτριος κίνδυνος παράτασης QT διαστήματος

++ Υψηλός κίνδυνος παράτασης QT & εμφάνισης κοιλιακής αρρυθμίας

Κολποκοιλιακός αποκλεισμός

A.3. Δομικές & Λειτουργικές Αλλοιώσεις

Σε ασθενείς με χρόνια υποσιτισμό έχουν αναφερθεί αλλαγές στη δομή του μυοκαρδίου, οι οποίες ομοιάζουν με αλλαγές που παρατηρούνται σε άλλες παθολογικές καταστάσεις (καρδιομυοπάθειες).(39) Στον υπέρηχο καρδιάς φαίνεται ελαττωμένη η καρδιακή μάζα, ιδίως της αριστερής κοιλίας, η οποία είναι ανάλογη της ελάττωσης του BMI και αποδίδει μικρότερο έργο. Δυσλειτουργία εντοπίζεται και στην καρδιακή διαστολή, καθώς φαίνεται να ελαττώνεται. Η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας αποτελεί συχνό εύρημα στους ασθενείς με αμφίβολη κλινική σημασία.(40)

Η παθοφυσιολογία των αλλοιώσεων είναι μόνο εν μέρει γνωστή. Πέραν της χρόνιας υποθρεψίας και της υποογκαιμίας στην επιβάρυνση του μυοκαρδίου, φαίνεται πως ρόλο έχει και η έλλειψη θειαμίνης (B1) και ενδεχομένως και άλλων βιταμινών. Σε περίπτωση ανεπάρκειας θειαμίνης (νόσος beri-beri), προκαλείται συσσώρευση πυροσταφυλικού και γαλακτικού οξέος, οδηγώντας σε καρδιακή ανεπάρκεια με αυξημένο έργο καρδιάς, οδηγώντας σε καρδιακό θάνατο. Τα εκτιμώμενα ποσοστά ανεπάρκειας θειαμίνης σε ασθενείς με νευρογενή ανορεξία έχουν εκτιμηθεί σε 0-13%. Σύμφωνα όμως με τους Winston et al, φτάνουν ακόμη και το 38% των ασθενών, με 19% εξ αυτών να παρουσιάζουν βαριά ανεπάρκεια. Έτσι έχει προταθεί η μέτρηση των

επιπέδων της B1 σε όλους τους βαριά υποσιτισμένους ασθενείς και χορήγηση υψηλής δόσης προς αποκατάσταση της έλλειψης.(41)

Πιο σπάνια, μπορεί να εμφανιστεί οξεία έκπτωση της καρδιακής λειτουργίας. Ιδίως η αριστερή δυσλειτουργία μπορεί να αποδοθεί σε μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo, η οποία είναι απόρροια, παροδικού σοκ του μυοκαρδίου μετά από έντονη σωματική ή ψυχολογική πίεση, όπως λιμοκτονία, έντονη υπογλυκαιμία ή και κατά την επανασίτιση (σύνδρομο επανασίτισης).(42) Άλλες κλινικές εκφράσεις της μπορεί να είναι ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή διάτρηση ή θανατηφόρα αρρυθμία. Σε περίπου 35% των ασθενών με νευρογενή ανορεξία εντοπίζεται περικαρδιακή συλλογή, η οποία συνήθως είναι μικρή και χωρίς αιμοδυναμική επιβάρυνση. Αυτή η επιπλοκή έχει αποδοθεί στην υπολευκωματιναιμία, την δυσλειτουργία του θυρεοειδούς και τα επίπεδα του IGF-1 και γενικά υποχωρεί με την αποκατάσταση του βάρους.(39)

A.4. Στεφανιαία Νόσος

Όσο παράδοξο και αν φαίνεται η υπερχοληστερολαιμία είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς με νευρογενή ανορεξία, ως αποτέλεσμα της αυξημένης λιπόλυσης, της μειωμένης αποβολής της χοληστερόλης και της αυξημένης δράσης της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερίνης. Το διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ φαίνεται να επηρεάζεται από τις ορμονικές διαταραχές και δείχνει τάση ομαλοποίησης με της αποκατάσταση του βάρους.(43)

Δεδομένου ότι τα αυξημένα επίπεδα των TChol και LDL-Chol συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, ο προσδιορισμός του τύπου και της επίπτωσης της δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς με διατροφικές διαταραχές έχει ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον, αν και δεν αποτελεί για αρκετούς ειδικούς μέρος της καθημερινής πρακτικής στην αξιολόγηση των ασθενών. Δεν έχουν οριστεί επισήμως ακόμη επίπεδα πάνω από τα οποία η τιμή της χοληστερόλης θεωρείται παθολογική ειδικά για αυτή την νόσο. Επίσης, δεν έχει διευκρινιστεί εάν χρήζουν θεραπείας. Το μόνο που έχει γίνει μέχρι στιγμής σαφές σχετικά με το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών, είναι, πως με την αποκατάσταση του βάρους επανέρχονται σε φυσιολογικές τιμές και πως σε καμία περίπτωση οι αυξημένες τιμές δεν είναι ένδειξη για υπολιπιδαιμική διαίτα. (44)

B. Ενδοκρινικό σύστημα

B.1. Άξονας Υποθαλάμου- Υπόφυσης- Θυρεοειδούς

Η σοβαρή απώλεια βάρους στη νευρογενή ανορεξία προκαλεί το Σύνδρομο Μη-Θυρεοειδικής Νόσου (Sick Euthyroid Syndrome), το οποίο, είναι οξύ και αναστρέψιμο, ενώ παρατηρείται σε ασθενείς με συστηματική νόσο, , όπως μετά από χειρουργική επέμβαση, σε παρατεταμένη νηστεία, μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή/και μετά από έντονο στρες/καταπόνηση. Στο σύνδρομο αυτό, τα επίπεδα της ολικής T3 είναι χαμηλά, η αντίστροφη T3 είναι αυξημένη λόγω της αυξημένης περιφερικής αποϊωδίσωσης της T4 προς αντίστροφη T3, η ελεύθερη T4 είναι σε φυσιολογικά ή κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα και η τιμή της TSH κυμαίνεται από φυσιολογική έως οριακά χαμηλή.(45) Αυτές οι αλλαγές ερμηνεύονται ως μια προσπάθεια του οργανισμού να προσαρμοστεί στα χαμηλά ενεργειακά αποθέματα, ελαττώνοντας τον μεταβολικό του ρυθμό. Το σύνδρομο μη-θυρεοειδικής νόσου δεν απαιτεί θεραπεία. Εν αντιθέσει, η χορήγηση θεραπείας μπορεί να είναι επιβλαβής για τον ασθενή, καθώς οδηγεί σε φαρμακογενή υπερθυρεοειδισμό και επομένως σε επιπλέον απώλεια βάρους. Αξίζει να σημειωθεί ότι η χορήγηση της στην συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών μπορεί να οδηγήσει σε κατάχρηση τους προς επιπλέον απώλεια βάρους.(46)

B.2. Άξονας Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Γονάδων

Δύο συχνές ορμονικές διαταραχές είναι η δευτεροπαθής ή πρωτοπαθής (ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης) αμηνόρροια, στα κορίτσια και τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης στα αγόρια με νευρογενή ανορεξία. Λόγω του υποσιτισμού, η παλμική έκκριση της GnRH μειώνεται, οδηγώντας σε ανεπαρκή διέγερση της ωοθυλακιοτρόπου (FSH) και της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH). Στα κορίτσια, αυτό οδηγεί σε υποθαλαμική αμηνόρροια λόγω των χαμηλών επιπέδων οιστραδιόλης. Αντίθετα με τις σχετικά πρόσφατες πεποιθήσεις, η έκκριση της GnRH και η αποκατάσταση της εμμήνου ρύσεως, δεν διατηρούν ευθύγραμμη σχέση με την αποκατάσταση του βάρους.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη της σχέσης των επιπέδων της λεπτίνης με την ρύθμιση της έκκρισης της GnRH. Σε τρεις από τις οκτώ γυναίκες με φυσιολογικό βάρος που είχαν υποθαλαμική αμηνόρροια, επανήλθε η έμμηνος ρύση με τη χορήγηση λεπτίνης.(47) Αν και τα επίπεδα λεπτίνης είναι χαμηλά σε άτομα με νευρογενή ανορεξία, δεν συστήνεται η χορήγησή της ως θεραπεία της αμηνόρροιας, καθώς προκαλεί επιπλέον απώλεια βάρους. Επιπλέον, η λεπτίνη θεωρείται ως

ρυθμιστής των νευρώνων της κισπεπτίνης, στον τοξοειδή πυρήνα του υποθάλαμου. Μεταλλάξεις στον υποδοχέα αλλά και στο ίδιο το μόριο της κισπεπτίνης, οδηγούν σε υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό.(48) Μελέτες που έγιναν σε κοπέλες με νευρογενή ανορεξία, δεν κατάφεραν μέχρι στιγμής να βρουν την ακριβή σχέση μεταξύ της χαμηλής κισπεπτίνης και της νόσου, πέραν από μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης κισπεπτίνης και του BMI των ασθενών.(49)

Αν και η ανάκτηση της αναπαραγωγικής λειτουργίας συμβαίνει σε μεγάλο ποσοστό των γυναικών με ψυχογενή ανορεξία με την αποκατάσταση του βάρους και της λιπώδους μάζας, δεν υπάρχει καθορισμένο όριο βάρους σώματος ή ποσοστού λίπους πέραν του οποίου προκαλείται αμηνόρροια. Στην μελέτη των Golden et al, από 100 κορίτσια με νευρογενή ανορεξία, μόνο 86% των ασθενών που κατάφεραν να ανακτήσουν το 90% του ιδανικού βάρους σώματος είχαν αποκατάσταση της εμμήνου ρύσεως εντός 6 μηνών. Δεν είναι ακόμη σαφές ποιος παράγοντας επηρεάζει την αποκατάσταση της εμμήνου ρύσεως.(50)

Αν και το 5-15% των ασθενών που πάσχουν από νευρική ανορεξία είναι άνδρες, πολύ περιορισμένα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με την επίδραση της νόσου στο ανδρικό ενδοκρινικό σύστημα. Στα νεαρά αγόρια με νευρογενή ανορεξία, ανευρίσκονται χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης στο πλαίσιο του επίκτητου υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού, και χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων, δεδομένου ότι η τεστοστερόνη αρωματοποιείται στο περιφερικό λίπος σε οιστρογόνα. Ακόμη, οι νεαροί άνδρες με νευρογενή ανορεξία έχουν υψηλότερο ποσοστό σπλαχνικού λίπους και υψηλότερη αναλογία λίπους στον κορμό από ότι στα άκρα σε σχέση με τους υγιείς άνδρες μετά την αποκατάσταση του βάρους τους. Αυτό το εύρημα αποδίδεται στον υπογοναδισμό, λόγω της νόσου και η θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη φαίνεται επαναφέρει την φυσιολογική εναπόθεση λίπους.(51)

B.3. Άξονας Αυξητικής Ορμόνης – Ινσουλινόμορφου Αυξητικού Παράγοντα

Σε παρατεταμένη νηστεία, όπως στην νευρογενή ανορεξία, μειώνεται η έκκριση του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα I (IGF-I) από το ήπαρ όσο ελαττώνεται ο BMI και το σωματικό λίπος. Αντιδραστικά αυξάνεται η έκκριση της αυξητικής ορμόνης

(GH) ως απάντηση στον μειωμένο IGF-I. Τα χαμηλά επίπεδα του IGF1 θεωρούνται προσαρμοστική αντίδραση του οργανισμού, ώστε να ελαττωθεί ο βασικός μεταβολικός ρυθμός. Ακόμη, η αύξηση της GH εικάζεται ότι έχει προστατευτικό ρόλο διατηρώντας την ευγλυκαιμία μέσω της γλυκονεογένεσης και κινητοποιώντας τις αποθήκες λίπους μέσω της λιπόλυσης σε καταστάσεις χρόνιας πείνας. Με την πάροδο του χρόνου, η αντίσταση στην GH οδηγεί σε επίκτητη ανεπάρκεια GH. (52)

Η αντίσταση της GH σε άτομα με νευρογενή ανορεξία αντιστρέφεται έως ένα βαθμό με την ανάκτηση βάρους. Χορήγηση ανασυνδυασμένης GH δεν φαίνεται να αυξάνει τα επίπεδα του IGF1, ενώ μπορεί να είναι ακόμη και επιβλαβής οδηγώντας σε επιπλέον μείωση του ποσοστού λίπους και σε διέγερση της λιπόλυσης σε έναν ασθενή ο οποίος είναι ήδη καχεκτικός.(52)

B.4. Άξονας Υποθαλάμου- Υπόφυσης- Επινεφριδίων

Η νευρογενής ανορεξία οδηγεί τον οργανισμό σε υπερκορτιζολαιμία, καθώς ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων βρίσκεται σε μια χρόνια διέγερση σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών, η οποία προκύπτει από το χρόνιο άγχος του υποσιτισμού όπως και από την προσπάθεια του οργανισμού να διατηρήσει ευγλυκαιμία σε μία κατάσταση χαμηλής ενεργειακής διαθεσιμότητας. Ωστόσο, τα επίπεδα κορτιζόλης σπάνια υπερβαίνουν το διπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου. Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα γκρελίνης διεγείρουν την έκκριση της ορμόνης απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (CRH) που με την σειρά της οδηγεί σε αύξηση των τιμών κορτιζόλης. Τέλος, η μειωμένη κάθαρση της κορτιζόλης συμβάλλει έως ένα βαθμό στα αυξημένα επίπεδα.(44) Η υπερκορτιζολαιμία είναι ανάλογη της βαρύτητας της νόσου και αντιστρόφως ανάλογη με το BMI και την οστική πυκνότητα και θεωρείται ότι έχει προγνωστική αξία για την πορεία ανάκτησης βάρους.(53) Δεδομένου ότι είναι προσαρμοστική μεταβολή, δεν συνιστάται φαρμακευτική αντιμετώπιση της.(46)

B.5.Ορμόνες Οπίσθιας Υπόφυσης

Η αντιδιουρητική ορμόνη (ADH), βρίσκεται αποθηκευμένη στην οπίσθια υπόφυση και απελευθερώνεται σε απάντηση των διαφόρων ερεθισμάτων. Το χρόνιο στρες φαίνεται ότι προκαλεί αύξηση της απελευθέρωσης της, καθώς εμπλέκεται ως ορμόνη

στην έκκριση ACTH. Σε παθήσεις με χρόνια στρες όπως η κατάθλιψη και η νευρογενής ανορεξία, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα ADH στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ενώ η ευαισθησία της υπόφυσης στην ADH φαίνεται να ποικίλλει.(54) Συχνά συναντώνται διαταραχές ρύθμισης της ωσμωτικότητας και των ηλεκτρολυτών, ως αποτέλεσμα της διαταραχής της ADH και της νεφρικής βλάβης που προκαλείται από την νόσο.(55)

Η νευρογενής ανορεξία σχετίζεται επίσης με τη δυσλειτουργία στην έκκριση της ωκυτοκίνης, η οποία είναι ορμόνη του υποθαλάμου με ανορεξιογόνο δράση, ενώ λειτουργεί παράλληλα επάγοντας την οστεοσύνθεση. Τα επίπεδα της ωκυτοκίνης κατά την διάρκεια της νύχτας είναι χαμηλότερα στις γυναίκες με νευρογενή ανορεξία σε σχέση με νορμοβαρή άτομα. Οπότε οι μειωμένες τιμές της συμβάλουν επιπλέον στην οστεοπενία που χαρακτηρίζει την νόσο. Ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι η έκκριση ωκυτοκίνης αυξάνεται σταδιακά με την επανασίτιση σε άτομα με ανορεξία υποδεικνύοντας την υπολειτουργία του κυκλώματος ευχαρίστησης από το φαγητό.(56)

Γ. Μυοσκελετικό Σύστημα

Η εφηβεία είναι από τις πλέον κρίσιμες περιόδους για την διαμόρφωση του μυοσκελετικού συστήματος και την επιμετάλλωση των οστών, μια διαδικασία της οποίας το αποτέλεσμα ακολουθεί το άτομο στην υπόλοιπη ζωή του. Ελλιπής εμπλουτισμός των οστών των εφήβων με μέταλλα, απαραίτητα για την εφόρου ζωής αντοχή τους είναι ένα συχνό και αρκετά σοβαρό πρόβλημα σε εφήβους με ανορεξία και αποτελεί μια από τις πρώτες επιπτώσεις. Ως διαδικασία λαμβάνει χώρα κυρίως την δεύτερη δεκαετία της ζωής, οπότε ανεπάρκεια της φαίνεται πως οδηγεί σε μείωση της οστικής πυκνότητας, πρόωμη εμφάνιση οστεοπόρωσης και παθολογικά κατάγματα, τα οποία συμβαίνουν έως και 3 φορές πιο συχνά από ότι στον γενικό πληθυσμό. (57)

Σε κάθε άτομο που πάσχει από κάποια διαταραχή διατροφής, και ιδιαίτερα από νευρογενή ανορεξία, πρέπει να εξετάζεται και να αξιολογείται η κατάσταση του μυοσκελετικού του συστήματος. Η αρχική αξιολόγηση περιλαμβάνει ένα εκτενές ιστορικό, διερευνώντας την έκταση της διατροφικής ανεπάρκειας, ιστορικό ορθοπεδικών τραυματισμών και καταγμάτων, ειδικότερα αυτόματων ή χαμηλής ενέργειας, που υποδεικνύουν εξαιρετικά κακής κατάστασης οστά. Επίσης σημαντικός παράγοντας για την υγεία των οστών είναι το οικογενειακό ιστορικό, στο οποίο αναζητούνται κατάγματα ή οστεοπόρωση σε συγγενείς των ασθενών. Εργαστηριακά

λαμβάνεται υπόψιν ο ορμονικός έλεγχος που διενεργείται ούτως ή άλλως στους ασθενείς αυτούς και πρέπει να περιλαμβάνει προσδιορισμό των επιπέδων της βιταμίνης D. Απεικονιστικά, η μέθοδος διπλής ενεργειακής απορρόφηση (DEXA) αποτελεί το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο εργαλείο για την εκτίμηση της οστικής πυκνότητας, τη διάγνωση της οστεοπόρωσης, τον προσδιορισμό του κινδύνου κατάγματος και την παρακολούθηση των ασθενών που βρίσκονται υπό θεραπεία.(58)

Ως παράγοντες εμφάνισης της οστεοπενίας είναι ο χρόνιος υποσιτισμός, η εξαιρετικά χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου και φωσφόρου, αλλά και η αυξημένη αποβολή τους λόγω κατάχρησης διουρητικών, οι ορμονικές διαταραχές και διαταραχή της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας.(59)

Πέρα από την λειτουργία του στην στήριξη και την κίνηση του οργανισμού, ιδίως το σκελετικό σύστημα επιτελεί βασικές λειτουργίες ως τμήμα του ενδοκρινικού συστήματος. Επομένως, είναι αναμενόμενο να επηρεάζεται σοβαρά από τις ενδοκρινικές διαταραχές που προκαλούνται στη νευρογενή ανορεξία. Πιο συγκεκριμένα, η υπερκορτιζολαιμία που ανευρίσκεται στους ασθενείς αυτούς, ως απάντηση στο συνεχές στρες που υπόκεινται, λόγω της πείνας, συμβάλλει στην καταστολή των οστεοβλαστών και τη διέγερση των οστεοκλαστών προς επαγωγή της οστικής απορρόφησης. Επιπλέον, μελέτες δείχνουν πως τα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης συμβάλλουν στον υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό που συχνά συνοδεύει τη νόσο μέσω αρνητικής ρύθμισης στην έκκριση των γοναδοτροπινών. Το διαταραγμένο ορμονικό προφίλ που παρατηρείται επηρεάζει τον σχηματισμό οστού και την απορρόφηση με αντίθετο τρόπο, από αυτόν που φυσιολογικά συμβαίνει κατά την εφηβεία. Ανεπάρκεια των ανδρογόνων και των οιστρογόνων σε αγόρια και κορίτσια αντίστοιχα, οδηγεί στη διακοπή της ανάπτυξης του σκελετού και στην αυξημένη οστική απορρόφηση. Οι έφηβες κοπέλες με ανεπάρκεια οιστρογόνων μπορεί να παρουσιάσουν πτώση οστικής μάζας 3-5% ετησίως, ενώ έχει φανεί πως η διάρκεια της αμηνόρροιας σχετίζεται με μειωμένη οστική πυκνότητα στις γυναίκες με ανορεξία.(60,61)

Επιπλέον, οι θυρεοειδικές ορμόνες εμπλέκονται στη ρύθμιση των οστεοβλαστών, των οστεοκλαστών και στη διατήρηση της καλής λειτουργίας των οστών. Σύμφωνα με μία μελέτη η ολική T3 φαίνεται να σχετίζεται με την διακύμανση της οστικής πυκνότητας σε νεαρές ασθενείς με ανορεξία, οι οποίες μελετήθηκαν διαχρονικά.(62)

Μαζί με τον σχηματισμό οστεοβλαστών, παράγονται και λιποκύτταρα εντός του μυελού των οστών, τα οποία εκκρίνουν λεπτίνη και αδιπονεκτίνη. Στα άτομα με νευρογενή ανορεξία τα επίπεδα λεπτίνης είναι χαμηλά, συμβάλλοντας τόσο στον υπογοναδισμό, όσο και στον παθολογικό μεταβολισμό των οστών. Ακόμη, ο μυελός των οστών αυτών των ασθενών έχει υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος, ενώ έχει φανεί ότι υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης του λίπους και της οστικής πυκνότητας.(62,63)

Τα έφηβα αγόρια με ανορεξία έχουν επίσης μειωμένη οστική πυκνότητα με διαφορετική εντόπιση από ότι κορίτσια της ίδιας ηλικίας που πάσχουν. Στα κορίτσια η οστική πυκνότητα ελαττώνεται περισσότερο στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, ενώ στα αγόρια επηρεάζονται περισσότερο τα μακριά οστά, ιδίως το μηριαίο και ο αυχέννας της κεφαλής του ισχίου.(64) Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν την ανάγκη να γίνουν μελέτες ειδικά σε άρρενες με νευρογενή ανορεξία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας υποκατάστασης με τεστοστερόνη στην αποκατάσταση της οστικής μάζας, όπως ούτε και για την βαρύτητα της νόσου όσον αφορά τα αυτόματα κατάγματα, πιθανών λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών που διαγιγνώσκονταν έως σήμερα.(65)

Δ. Δερματολογικές Επιπλοκές

Οι δερματικές εκδηλώσεις είναι ικανές πολλές φορές να θέσουν ισχυρή υποψία της νόσου. Οι Gupta et al. ταξινομούν τις δερματικές εκδηλώσεις σε τέσσερις κατηγορίες:

1. αυτές που προκαλούνται από τον υποσιτισμό,
2. αυτές που οφείλονται στους επαναλαμβανόμενους εμέτους
3. αυτές που προκαλούνται από την κατανάλωση φαρμάκων και
4. αυτές που οφείλονται σε συνυπάρχουσα ψυχιατρική νόσο.(66)

Τα συμπτώματα που οφείλονται στον υποσιτισμό περιλαμβάνουν, κατά σειρά συχνότητας: ξηροδερμία, τρίχωση τύπου laguno, διάχυτη αλωπεκία, καροτένωση, μεσοδακτύλια δερματίτιδα, ακμή, σημηματορροϊκή δερματίτιδα, ακροκυάνωση, πορφύρα, γωνιακή χειλίτιδα και κοιλωνυχία από έλλειψη σιδήρου, δικτυωτή πελίωση, διάχυτος κνησμός και δρυφάδες, οίδημα, ψυχρότητα άκρων, πελλάγρα (έλλειψη

βιταμίνης Β3) και σκορβούτο (έλλειψη βιταμίνης C), εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα (λόγω έλλειψης ψευδαργύρου). (66)

Οι τρίχες σε όλο το σώμα που μοιάζουν με χνούδι (Lanugo) είναι χαρακτηριστικό σημείο ειδικά σε νεότερους ασθενείς. Δεν αποτελεί ένδειξη αρρενοποίησης αλλά έχει συσχετιστεί με μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου 5-α-ρεδουκτάσης, πιθανώς λόγω υποθυρεοειδισμού. Η ακμή μπορεί να προκαλείται από τον υποσιτισμό, αλλά μπορεί και να προϋπάρχει και να επιβαρύνει ψυχολογικά τις έφηβες με ανορεξία. Έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις όπου η νόσος πυροδοτήθηκε από την έναρξη διαίτας στο πλαίσιο αντιμετώπισης της ακμής. Η καροτένωση (ή καροτιναιμία) οφείλεται σε υπερβολική κατανάλωση λαχανικών πλούσιων σε καροτενοειδή, λόγω του χαμηλού θερμιδικού τους φορτίου. Η ακροκυάνωση μπορεί να είναι αποτέλεσμα της υποθερμίας και μια ακραία προσπάθεια διατήρησης της θερμότητας από τον οργανισμό. (67,68)

Ακόμη, έχουν αναφερθεί ευθραυστότητα των νυχιών, επιμήκεις ραβδώσεις, ονυχογρύπωση, περιφερικό ερύθημα. Το πιο χαρακτηριστικό σημάδι στον τύπο της νευρογενούς ανορεξίας με αντιρροπιστικές συμπεριφορές είναι το σημείο του Russell. Πρόκειται για υπερκερατωσικές βλάβες στις ραχιαίες επιφάνειες των δακτύλων του κυρίαρχου χεριού που προκαλούνται από τραυματισμό του χεριού κατά την πρόκληση του εμέτου. Προσοχή πρέπει να δίνεται στην εξέταση του δέρματος των ασθενών αυτών για κλινικές ενδείξεις κακοποίησης ή αυτότραυματισμού. (67,68)

E. Γαστρεντερολογικές Επιπλοκές

E.1. Στοματική κοιλότητα

Οι στοματικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν την διάβρωση της αδαμαντίνης των δοντιών, την οδοντική τερηδόνα και την περιοδοντική νόσο καθώς και οίδημα του παρωτιδικού αδένα σε ασθενείς με νευρογενή ανορεξία και επεισόδια εμέτων. Παράλληλα με την παρωτιδική διόγκωση έχει παρατηρηθεί υπεραμυλασαιμία ανάλογη της συχνότητας πρόκλησης εμέτου η οποία δεν απαιτεί θεραπεία.(69)

E.2. Οισοφάγος- Στόμαχος

Συχνά οι ασθενείς αναφέρουν δυσκαταποσία, η οποία απουσία παθολογικών ευρημάτων κατά τις λειτουργικές δοκιμασίες, κατατάσσεται σε μια ομάδα παθήσεων σύμφωνα με τα κριτήρια Rome III, τις λειτουργικές διαταραχές του γαστρεντερικού

σωλήνα (FGID). Παρόλα αυτά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασθενών με διαταραχές στην κινητικότητα του οισοφάγου, όπως αχαλασία, παλινδρόμηση με υπερτονικότητα του άνω οισοφαγικού σφιγκτήρα, ή διάχυτος οισοφαγικός σπασμός που έχουν διαγνωστεί αρχικά ως διαταραχή διατροφής. Λόγω έκθεσης στο όξινο PH του γαστρικού υγρού, μπορεί να παρατηρηθεί οισοφαγίτιδα σε ασθενείς με εμέτους, η οποία μπορεί να οδηγηθεί σε μεταπλασία του επιθηλίου του οισοφάγου (Barrett), μια κατάσταση που θεωρείται προκαρκινωματώδης.

Οι ασθενείς στο στάδιο της επανασίτισης συχνά αναφέρουν μεταγευματική πληρότητα, γαστρική διάταση, πρώιμο κορεσμό και έντονη ναυτία. Αυτά τα συμπτώματα συγκαταλέγονται στο σύνδρομο της λειτουργικής δυσπεψίας. Η μειωμένη γαστρική κινητικότητα, που συναντάται πιο συχνά στους ασθενείς με ανορεξία από ότι στον γενικό πληθυσμό συμβάλλει σε αυτά τα συμπτώματα.(70)

E.3. Σύνδρομο Άνω Μεσεντερίου Αρτηρίας

Σε αρκετά υποσιτισμένα άτομα, δύναται να εμφανιστεί το σύνδρομο της άνω μεσεντερίου αρτηρίας (SMA), το οποίο είναι αποτέλεσμα εξωαυλικής απόφραξης του δωδεκαδακτύλου από συμπίεσης του από την άνω μεσεντέριο αρτηρία. Σε νορμοβαρή άτομα, αυτό αποτρέπεται από την υποστήριξη της αρτηρίας από το λίπος του μεσεντερίου. Τα συμπτώματα του συνδρόμου είναι αίσθημα κορεσμού, επιγαστραλγία, μεταγευματική διάταση, ναυτία και ο έμετος. Έτσι είναι ακόμη πιο δύσκολη η σίτιση του ασθενούς δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο που διαιωνίζει την κατάσταση. Σε περιπτώσεις ολικής εντερικής απόφραξης λόγω του συνδρόμου SMA, η αποφόρτιση του γαστρεντερικού με την τοποθέτηση ρινογαστρικού σωλήνα και η χειρουργική επέμβαση είναι πιθανόν αναγκαία. (71,72)

E.4. Δυσκοιλιότητα

Η δυσκοιλιότητα είναι ένα από τα πλέον συχνά συμπτώματα του γαστρεντερικού μεταξύ των ασθενών με διατροφικές διαταραχές. Αναφέρεται σε έως και 85% των ασθενών με ανορεξία.(72) Θεωρείται ότι προκαλείται από αδράνεια του παχέος εντέρου λόγω της έλλειψης πρόσληψης τροφής, λόγω της κακής διατροφής ή και της υποκαλιαιμίας. Ακόμη, δυσκοιλιότητα εμφανίζεται ως ανεπιθύμητη ενέργεια των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, ή ως απόρροια του συνδρόμου χαμηλής T3.(73) Η

αύξηση της πρόσληψης τροφής και η αποκατάσταση του σωματικού βάρους φαίνεται να είναι αρκετά για την αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας.(74)

E.5. Ηπατική προσβολή

Πολλοί ασθενείς με νευρογενή ανορεξία παρουσιάζουν ήπια ηπατική δυσλειτουργία η οποία αποκαθίσταται με την αποκατάσταση του βάρους, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να οδηγηθούν σε σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Η βλάβη μπορεί να οφείλεται σε λιπώδη εκφύλιση του ήπατος, και σε χρόνια οξειδωτικό στρες.(75,76)

ΣΤ. Αιματολογικές Επιπλοκές

Στην νευρογενή ανορεξία εμφανίζεται αρκετά συχνά αναιμία, ποικίλης βαρύτητας, ανάλογη της σιτιογενούς έλλειψης σιδήρου, των βιταμινών B12 και B9 και πιο σπάνια του χαλκού, η οποία αποκαθίσταται με την λήψη συμπληρωμάτων διατροφής και την αποκατάσταση της σίτισης. Σε λίγες περιπτώσεις μπορεί να είναι αποτέλεσμα τοξικότητας του μυελού των οστών από λήψη φαρμάκων, η οποία δύσκολα επανέρχεται και είναι ιδιαίτερα επιβαρυντική για τον ασθενή.(77,78) Πιο σπάνια παρατηρείται θρομβοπενία, πάλι λόγω έλλειψης βιταμινών και ιχνοστοιχείων, ενώ ο μηχανισμός πήξης δεν φαίνεται να επηρεάζεται. (79)

Εξίσου σοβαρή επιπλοκή με την αναιμία, είναι η λευκοπενία με ουδετεροπενία που εμφανίζεται και καθιστά τον ασθενή ιδιαίτερα ευάλωτο σε λοιμώξεις. Γενικά το ανοσοποιητικό των χρονίως νοσούντων παρουσιάζει μειωμένη απαντητικότητα σε στρεσογόνα ερεθίσματα, χωρίς όμως αυτό να υποδηλώνει δυσλειτουργία του. Θεωρείται ότι βοηθά στην προσαρμογή του οργανισμού στην κατάσταση του υποσιτισμού.(80)

Z. Νευρολογικές Επιπτώσεις

Οι διαταραχές του νευρικού συστήματος είναι από τις πρώτες επιπλοκές που εμφανίζονται στα άτομα που πάσχουν από νευρογενή ανορεξία, ιδίως στους έφηβους. Γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι, η στέρηση βασικών θρεπτικών ουσιών όπως βιταμινών με νευροπροστατευτική δράση έχει αρνητική επίδραση στην ανάπτυξη του νευρικού και γνωσιακού συστήματος και οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές απόρροια της ασιτίας και της εφαρμογής καθαρτικών μεθόδων άμεσες επιπτώσεις στο ΚΝΣ.

Έτσι οι ασθενείς με νευρογενή ανορεξία, μπορούν να εμφανίσουν σοβαρού βαθμού περιφερική νευροπάθεια με παραισθησίες έως και κατάργηση των τενόντιων αντανακλαστικών, λόγω έλλειψης βιταμινών του συμπλέγματος Β, μυϊκή αδυναμία η οποία αποδίδεται στην υποκαλιαιμία, αλλά και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σπασμών κυρίως λόγω της υπονατριαμίας, οι οποίοι υποχωρούν με την ρύθμιση της και σπανίως χρήζουν αντιεπιληπτικής αγωγής. Επίσης, περιγράφεται διαταραχή βάρδισης με αταξία, όπως και διαταραχή των κρανιακών συζυγιών με εμφάνιση διπλωπίας, που αποκαθίστανται με την αποκατάσταση της σίτισης. Τέλος, έχει καταγραφεί η εμφάνιση συγκοπτικών επεισοδίων με ορθοστατική υπόταση λόγω της διατραχής του αυτόνομου συστήματος και της έντονης αφυδάτωσης των ασθενών.(81)

Ένα από τα συχνά συμπτώματα των ασθενών με ιδιαίτερη δυσκολία στην εξακρίβωση της αιτιολογίας του, είναι οι κεφαλαλγίες. Συχνή είναι επίσης η έντονη διαταραχή της συγκέντρωσης και η δυσκολία στην εκπλήρωση κάποιας δοκιμασίας, ελλείμματα ουσιαστικά για έφηβους μαθητές και φοιτητές εφόσον επηρεάζουν τις σχολικές τους επιδόσεις. Τέλος, οι έφηβοι ασθενείς στέκονται απαθείς απέναντι σε γεγονότα που ενθουσιάζουν τους υγιείς συνομηλίκους τους, Η απάθεια αποδίδεται σε διαταραχή του συστήματος ανταμοιβής αλλά και της νεύρο-διαβίβασης, που μπορεί με την σειρά της να οδηγήσει σε διαταραχή της διάθεσης, κατάθλιψη και απομόνωση.(82)

Η. Επιπλοκές από το Αναπνευστικό Σύστημα

Αντίθετα με ότι πιστεύαμε μέχρι πρόσφατα, το αναπνευστικό δεν μένει ανεπηρέαστο από την νόσο. Μια παρατήρηση που έχει γίνει σε αρκετές μελέτες συσχετίζει την νευρογενή ανορεξία με την ανάπτυξη εμφυσήματος στους πάσχοντες, ακόμη και χωρίς ιστορικό καπνίσματος.(83) Ακόμη, φαίνεται ότι με την εξέλιξη της νόσου διαταράσσεται η σχέση αερισμού αιμάτωσης των πνευμονικών κυψελίδων, επηρεάζοντας την πνευμονική λειτουργία σε άλλοτε άλλο βαθμό.(84) Δύο, αν και σπάνιες, όμως δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές, της ανορεξίας περιλαμβάνουν τον αυτόματο πνευμοθώρακα και το πνευμομεσοπνευμόνιο, λόγω ρήξης του οισοφάγου κατά τον αυτοπροκαλούμενο έμετο. Με το ίδιο μηχανισμό ρήξης του γαστρεντερικού σωλήνα έχει αναφερθεί και πνευμοπεριτόνιο.(85) Τέλος, ως άλλη επιπλοκή των

επαναλαμβανόμενων εμέτων μπορεί να προκύψει πνευμονία από εισρόφιση εμεσμάτων

Διαφορική διάγνωση

Ένα ευρύ φάσμα οργανικών παθήσεων μπορεί να «υποδυθεί» μια διαταραχή διατροφής. Ενδοκρινοπάθειες, διαταραχές από το γαστρεντερικό, χρόνιες λοιμώξεις, ανοσοανεπάρκειες ακόμη και κακοήθειες μπορούν να εκδηλωθούν με εικόνα τυπική της νευρογενούς ανορεξίας και πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν και να αποκλείονται προτού τεθεί η διάγνωση της ανορεξίας.

Χαρακτηριστικό στοιχείο, που μπορεί να βοηθήσει στην διαφορική διάγνωση μεταξύ οργανικής και ψυχιατρικής νόσου, είναι ότι οι περισσότεροι ασθενείς με κάποια οργανική νόσο εκφράζουν έντονη ανησυχία για τη συνεχή απώλεια βάρους κάτι που οι ασθενείς με ανορεξία επιζητούν και επιδιώκουν συνεχώς.

Πίνακας: Διαφορική διάγνωση νευρογενούς ανορεξίας (πηγή: Adolescent Medicine Secrets)(86)

Οργανικά νοσήματα	Ψυχιατρικά νοσήματα
Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου	Διαταραχές συναισθήματος
Νόσος Addison	Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή
Υπερ-/Υποθυρεοειδισμός	Ψυχωσικές διαταραχές
Διαβήτης	Κατάχρηση ουσιών
Κακοήθεια (Ιδίως όγκος ΚΝΣ)	Διαταραχές προσωπικότητας
Λοίμωξη/ Φλεγμονή	

Θεραπεία

Συχνά, τα άτομα με νευρογενή ανορεξία όχι μόνο δεν αποδέχονται την βαρύτητα της νόσου τους αλλά δεν αναγνωρίζουν καν ότι πάσχουν. Ένα μεγάλο κομμάτι της θεραπείας και επομένως της καλής πρόγνωσης των ασθενών αυτών είναι να αποδεχθούν το πρόβλημα τους έτσι ώστε να εξασφαλισθεί η συνεργασίας τους κατά την θεραπευτική παρέμβαση. Όσον αφορά τις θεραπείες στην νευρογενή ανορεξία, ελάχιστα είναι τα δεδομένα που βασίζονται σε τεκμηριωμένη έρευνα καθώς μεθοδολογικά προβλήματα πλήττουν τις λίγες δημοσιευμένες, ελεγχόμενες δοκιμές. Μέσω της κλινικής εμπειρίας και των αποτελεσμάτων από συσχετίσεις ερευνών έχει παρατηρηθεί ότι η χρονιότητα της νόσου, όπως και η εμφάνιση της ή η επιμονή στην ενήλικο ζωή, επιβαρύνουν την πρόγνωση του ασθενούς. Η οικογενειακή ψυχοθεραπεία φαίνεται αποτελεσματική στην αποκατάσταση βάρους της πλειοψηφίας των εφήβων ασθενών, ενώ οι ενήλικες ασθενείς ή οι ασθενείς με σοβαρή ιατρική ή ψυχιατρική συννοσηρότητα συχνά χρειάζονται νοσηλεία και εντατική θεραπεία σε εξειδικευμένη μονάδα με εμπειρία στην διαχείριση διαταραχών διατροφής. Η αποκατάσταση του βάρους των ασθενών φαίνεται να λειτουργεί ως προστατευτικός παράγοντας έναντι της πιθανότητας υποτροπής.(87)

Στην θεραπεία της ψυχογενούς ανορεξίας θέτονται τέσσερα στάδια-στόχοι:

- Η διακοπή της απώλειας βάρους.
- Η αποκατάσταση της διατροφής και του βάρους.
- Η εξάλειψη παθολογικών συμπεριφορών.
- Η πρόληψη της υποτροπής.

Εξειδικευμένα κέντρα με διεπιστημονική συνεργασία, έχουν αποδειχθεί κλινικά ως η πιο αποτελεσματική προσέγγιση για την επίτευξη γρήγορης αποκατάστασης βάρους επιτυγχάνοντας μια μέση αύξηση βάρους με ρυθμό, 1-2 κιλά ανά εβδομάδα, ενώ παράλληλα εγκαθιστούν μια υγιή διατροφική συμπεριφορά. Η επιλογή της θεραπείας ποικίλλει ανάλογα με τις ανάγκες του ατόμου αλλά συνήθως συνίσταται από ένα συνδυασμό των ακόλουθων στρατηγικών:

A. Ψυχοθεραπεία

Προσεγγίζει εξατομικευμένα το άτομο επικεντρώνοντας στην αλλαγή της σκέψης (γνωστική θεραπεία) και της συμπεριφοράς του (συμπεριφορική θεραπεία). Περιλαμβάνει συμβουλευτική με πρακτικές τεχνικές για την ανάπτυξη υγιούς στάσης απέναντι στην διατροφή και το βάρος, καθώς και τροποποίηση των τρόπων με τους οποίους το άτομο αντιδρά σε δύσκολες καταστάσεις.(88) Εφαρμόζονται διάφοροι τύποι ψυχοθεραπείας όπως:

- Η γνωστική συμπεριφορική θεραπεία που στοχεύει στη διαστρεβλωμένη εικόνα του ασθενούς σχετικά με το σώμα του και προσπαθεί να τροποποιήσει τη συμπεριφοράς του.
- Η διαλεκτική συμπεριφορική θεραπεία η οποία είναι μια πιο εξελιγμένη προσέγγιση της γνωσιακής, κατά την οποία όχι μόνο αναπτύσσονται νέες δεξιότητες αντιμετώπισης των δύσκολων καταστάσεων, αλλά επίσης βοηθά το άτομο να μπορέσει να αναγνωρίσει έγκαιρα καταστάσεις οι οποίες ενδέχεται να πυροδοτήσουν μια ανεπιθύμητη συμπεριφορά.
- Η οικογενειακή θεραπεία (μέθοδος Maudsley) η οποία εμπλέκει τους γονείς καθώς τους καθιστά «υπεύθυνους» για την επανασίτιση των ασθενών. Θεωρείται ως η πλέον ενδεδειγμένη μέθοδος για την επανασίτιση εφήβων ασθενών.
- Η διαπροσωπική ψυχοθεραπεία που στοχεύει στην επίλυση των προβληματικών διαπροσωπικών σχέσεων και επικοινωνιών.
- Η θεραπεία αποδοχής και δέσμευσης, για την ανάπτυξη κινήτρων για αλλαγή δράσεων και όχι των σκέψεων και των συναισθημάτων.
- Η θεραπεία γνωστικής αποκατάστασης προσπαθεί να αναπτύξει την ικανότητα εστίασης σε περισσότερα από ένα πράγματα κάθε φορά.
- Η ψυχοδυναμική ψυχοθεραπεία η οποία στοχεύει στην ανίχνευση των βασικών αιτίων της νευρικής ανορεξίας.

Η Γνωστική Συμπεριφορική Θεραπεία (CBT) θεωρείται αποδοτική στην θεραπεία εφήβων με ανορεξία. Η λογική της προσέγγισης βασίζεται στο ότι ο ασθενής με νευρογενή ανορεξία έχει διαστρεβλώσει τις σκέψεις του σχετικά με το σχήμα σώματος και το βάρος του, ενώ υπερεκτιμά την λεπτή εικόνα.(89) Έτσι οδηγείται σε εξαντλητική

δίαιτα και υπερβολική άσκηση για να χάσει βάρος. Η CBT προσπαθεί να αντιμετωπίσει αυτές τις συμπεριφορές και παραμορφωμένες σκέψεις μέσω της ομαλοποίησης του τρόπου διατροφής, της παρακολούθησης της πρόσληψης τροφής μέσω αρχείων καταγραφής, της συλλογικής επίλυσης προβλημάτων και της γνωστικής αναδιάρθρωσης.

Όσον αφορά το μοντέλο της οικογενειακής θεραπείας, μόνο μία μορφή έχει δοκιμαστεί συστηματικά μέχρι σήμερα αξιολογημένη από κλινικές μελέτες, η μέθοδος Maudsley (FBT). Η προσέγγιση βασίζεται στην ιδέα ότι οι οικογένειες υιοθετούν συμπεριφορές και τεχνάσματα για να πετύχουν τη σίτιση του παιδιού τους που αρχικά φαίνονται χρήσιμες, αλλά τελικά καθίστανται ακατάλληλες.(90) Η θεραπεία στοχεύει στον εντοπισμό των λανθασμένων στάσεων και την υποστήριξη στην οικογένεια έτσι ώστε να τροποποιήσει αυτές τις συμπεριφορές. Η FBT έχει δοκιμαστεί σε διάφορες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με εφήβους και τα συμπεράσματα δείχνουν ότι ως τρόπος προσέγγισης των εφήβων είναι αποτελεσματικός βραχυπρόθεσμα με το 80-90% των ασθενών να έχουν καλή έως άριστη πρόοδο, με μακροπρόθεσμη διατήρηση της ύφεσης των ασθενών. (91,92)

Σύμφωνα με πρόσφατα δημοσιευμένες θεραπευτικές οδηγίες αντιμετώπισης ασθενών με νευρογενή ανορεξία στην κλινική πράξη, η οικογενειακή θεραπεία συνιστάται ιδιαίτερα για παιδιά και εφήβους με νευρογενή ανορεξία, ενώ ικανή θέση στην θεραπευτική παρέμβαση έχουν επίσης η CBT, η θεραπεία με τη συμμετοχή πολλαπλών οικογενειών MFT, και η θεραπεία εστιασμένη στον έφηβο AFP.(93)

B. Φαρμακευτική Παρέμβαση

Τα βασικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της νευρογενούς ανορεξίας περιλαμβάνουν, εν μέρει, αντικαταθλιπτικά και αντιψυχωσικά α΄ και β΄ γενιάς, ανταγωνιστές οπιούχων και σταθεροποιητές της διάθεσης.(94) Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει σαφής τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας των φαρμακολογικών θεραπειών για την αποκατάσταση του βάρους κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της νευρογενούς ανορεξίας, αν και η χορήγηση ορισμένων αντιψυχωσικών, όπως η ολανζαπίνη, μπορεί να βοηθήσει στην αύξηση του. Εκτός από την αποκατάσταση και διατήρηση ενός υγιούς βάρους σώματος, προτείνεται η κατάλληλη φαρμακευτική

παρέμβαση για την βελτίωση της συννοσηρότητας (αγχώδης διαταραχή και κατάθλιψη).(95)

Οι μελέτες της αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής παρέμβασης σε εφήβους είναι περιορισμένες και αν και υπάρχουν μελέτες σε μικρές σειρές ασθενών καμία από αυτές δεν αποδεικνύει συστηματική αποτελεσματικότητα. Αρχικά, υπήρξε ενθουσιασμός για την χορήγηση SSRIs (π.χ. φλουοξετίνη) θεωρώντας πως βοηθάει στην πρόληψη υποτροπής μετά από την αποκατάσταση του βάρους, γεγονός που δεν επιβεβαιώθηκε από μεγάλες μελέτες.(96) Επί του παρόντος, η φλουοξετίνη φαίνεται ως το πλέον συμβατό και αποδοτικό φάρμακο στη θεραπεία της κατάθλιψης και του άγχους σε παιδιά και εφήβους. (97)

Δυνητικά χρήσιμα θεωρήθηκαν και τα άτυπα αντιψυχωσικά, λόγω των αγχολυτικών ιδιοτήτων τους και της τάσης τους να οδηγούν σε αύξηση βάρους. Τα δεδομένα από μερικές μικρές σειρές περιπτώσεων που χρησιμοποιούν ολανζαπίνη σε παιδιά και εφήβους είναι ασυνεπή ως προς τα οφέλη αυτού του φαρμάκου και έτσι σε κάποιες μελέτες συστήνεται η χορήγηση τους ενώ σε άλλες όχι.(98,99) Σε ορισμένες από αυτές αναφέρεται μείωση του άγχους γύρω από το φαγητό και την εικόνα σώματος, βελτίωση των συμπτωμάτων της αγχώδους διαταραχής και ταχύτερη πρόσληψη βάρους.(100) Σύμφωνα με πρόσφατα δημοσιευμένες θεραπευτικές οδηγίες αντιμετώπισης ασθενών με νευρογενή ανορεξία στην κλινική πράξη, η ολανζαπίνη ή η αριπιπραζόλη θεωρούνται λογικές επιλογές θεραπείας για ορισμένους πληθυσμούς παιδιών και εφήβων με ανορεξία, παράλληλα με προσεκτική παρακολούθηση. (93)

C. Διατροφολογική Παρέμβαση

Αυτή η παρέμβαση έχει σκοπό να διδάξει μια υγιή στάση απέναντι στην λήψη τροφής και την ρύθμιση του βάρους, να βοηθήσει στην αποκατάσταση του φυσιολογικού τρόπου διατροφής, διδάσκοντας τη σημασία μιας ισορροπημένης διαίτας. Η διατροφική συμβουλευτική περιλαμβάνεται συχνά στη θεραπεία των διατροφικών διαταραχών και μπορεί να είναι χρήσιμη για ορισμένους εφήβους με νευρογενή ανορεξία. Ωστόσο, εγείρει και ορισμένες ανησυχίες σχετικά με τη συμβολή της στην επιδείνωση των εμμονών περί διατροφής και βάρους κυρίως των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών. (101)

D. Ενδονοσοκομειακή Θεραπεία

Η θεραπεία της νευρογενούς ανορεξίας συχνά περιλαμβάνει θεραπεία σε νοσοκομειακά, οικιακά ή ημερήσια προγράμματα. Ωστόσο, οι συγκριτικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα τέτοιων προγραμμάτων θεραπείας είναι περιορισμένες. Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η νοσοκομειακή περίθαλψη σε εφήβους δεν είναι πιο αποτελεσματική από τη θεραπεία τους ως εξωτερικοί ασθενείς. Σε μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη που εξέτασε αυτό το ζήτημα, μελετήθηκαν τρεις ομάδες εφήβων που έλαβαν νοσοκομειακή θεραπεία, CBT ή την τυπική θεραπεία. Εκείνοι που υποβλήθηκαν σε ενδονοσοκομειακή θεραπεία νοσηλεύτηκαν κατά μέσο όρο για 15,2 εβδομάδες σε μια εξειδικευμένη μονάδα για διαταραχές διατροφής.(102) Τα αποτελέσματα στο τέλος της θεραπείας αλλά και η παρακολούθηση έδειξαν ότι οι νοσηλευόμενοι ασθενείς δεν υπερερούσαν σε σχέση με τους εξωτερικούς ασθενείς. Έτσι, η χρησιμότητα της νοσηλείας στην πλειοψηφία των εφήβων είναι αμφίβολη ειδικά επειδή μια τέτοια θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε επιπλέον στρες λόγω διαχωρισμού από την οικογένεια και τους φίλους και να επηρεάσει αρνητικά την συνεργασία των ασθενών. Ακόμη, η συναναστροφή με ενδεχομένως βαρύτερες περιπτώσεις ασθενών με νευρογενή ανορεξία, εγείρει ανησυχίες.

Εντούτοις, σε βαριά υποσιτισμένους ασθενείς απαιτείται εισαγωγή για ενδονοσοκομειακή νοσηλεία με σκοπό την αποκατάσταση του υποσιτισμού καθώς και των επιπλοκών του. Σύμφωνα με πρόσφατα δημοσιευμένες θεραπευτικές οδηγίες αντιμετώπισης ασθενών με νευρογενή ανορεξία στην κλινική πράξη, συνιστάται η θεραπεία να είναι όσο το δυνατόν λιγότερο παρεμβατική, ειδικά για παιδιά και εφήβους με νευρογενή ανορεξία που εισάγονται για την πρώτη φορά στο νοσοκομείο ή / και με διάρκεια νόσου μικρότερη των 3 ετών. (93)

E. Νευροβιολογία και θεραπεία: νέες προοπτικές

Σήμερα αναπτύσσονται αρκετοί νέοι τομείς έρευνας, που αφορούν την διερεύνηση εντοπισμό της παθοφυσιολογίας της νευρογενούς ανορεξίας και την ανάπτυξη πιο στοχευμένων και αποτελεσματικών θεραπειών. Σε αυτό το πλαίσιο ερευνών η κατανόηση της νευροβιολογίας δίνει νέες προοπτικές για θεραπεία, στοχεύοντας στη ανακάλυψη νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων και στην βελτίωση των ήδη

εφαρμοζόμενων θεραπειών λειτουργώντας όχι με σκοπό την αντικατάσταση αλλά την συμπλήρωσή τους. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη της νευροβιολογίας μπορεί να αναπτύξει περαιτέρω τις ήδη υπάρχουσες ψυχολογικές θεραπείες, να ανιχνεύσει νέους βιοδείκτες και αναγνωρίζοντας τα προσβεβλημένα κυκλώματα του εγκεφάλου μπορεί να αναδείξει πολύτιμους θεραπευτικούς στόχους. (103)

Πρόγνωση της νόσου & Υποτροπή

Η πρόγνωση της νευρογενούς ανορεξίας, όπως και άλλων διατροφικών διαταραχών, χειροτερεύει όσο περισσότερο μένει ο ασθενής αδιάγνωστος ή/και χωρίς θεραπεία. Γενικά, φαίνεται να εξαρτάται από τη διάρκεια της νόσου, τη βαρύτητα της, το αν ο ασθενής βρίσκεται υπό κάποια θεραπεία αλλά και αν συμμορφώνεται με αυτήν, καθώς και τον τύπο της θεραπείας που ακολουθεί.

Παρόλο που η εντατική θεραπεία, με νοσηλεία είναι αποτελεσματική στη βραχυπρόθεσμη μείωση της συμπτωματολογίας, το 30-50% των ατόμων που έχουν νοσηλευτεί αυτοβούλως σε εξειδικευμένα τμήματα υποτροπιάζουν, με τα ποσοστά των υποτροπών να ανέρχονται σε 30-50% εντός του έτους από την έξοδο.(118) Η ψυχογενής ανορεξία έχει το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από οποιαδήποτε ψυχική νόσο της νεαρής ηλικίας. Δυστυχώς, έχει παρατηρηθεί ότι τα άτομα που πάσχουν έχουν πενταπλάσιες πιθανότητες να πεθάνουν πρόωρα ενώ ο κίνδυνος να αυτοκτονήσουν είναι αυξημένος κατά 18 φορές.(119) Σύμφωνα με μελέτες, έφηβοι και νεαροί ενήλικες ασθενείς μεταξύ 15-24 ετών, έχουν δεκαπλάσια πιθανότητα θανάτου σε σχέση με τους συνομηλίκους τους.(106) Ιδιαίτερα τα αγόρια φαίνεται να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο, ίσως διότι διαγιγνώσκονται καθυστερημένα. Η συχνότητα εμφάνισης διαταραγμένων συμπεριφορών, όπως επεισόδια υπερφαγίας, έμετοι, χρήση καθαρτικών με σκοπό την απώλεια βάρους, φαίνεται να είναι ίδια στα δύο φύλα. Τα επεισόδια υπερφαγίας και οι αντιρροπιστικοί έμετοι, θεωρείται ότι αυξάνουν σημαντικά τη θνησιμότητα της νόσου συγκριτικά με την τακτική της περιοριστικής διαίτας και λόγω των επιπλοκών τους σαν τακτικές αλλά και λόγω του διαφορετικού χαρακτήρα των ασθενών των δυο κατηγοριών.(107)

Ο κίνδυνος για υποτροπή είναι αρκετά υψηλός και χρειάζεται συνεχή προσπάθεια από το άτομο και την θεραπευτική του ομάδα καθώς και απόλυτη δέσμευση στην

θεραπεία. Η υποστήριξη από την οικογένεια και το ευρύτερο περιβάλλον είναι θεμελιώδης για τη διασφάλιση της επί μακρόν συμμόρφωσης του ασθενούς στην θεραπεία.(108) Η διάγνωση πιθανής συννοσηρότητας και η επιτυχής αντιμετώπιση της βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση. Πρόσφατα δεδομένα, δείχνουν πλήρη αποκατάσταση ακόμα και σε περιστατικά ασθενών που έπασχαν από σοβαρή ανορεξία για 21 συνεχή έτη.(109)

Διάφορες ομάδες θεραπευτών προσπάθησαν κατά καιρούς να αναπτύξουν κριτήρια αξιολόγησης της ύφεσης της νόσου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει μια μελέτη των G.Noordenbos και A.Seubring, από το πανεπιστήμιο του Leiden της Ολλανδίας, που αξιολογεί τα κριτήρια από δύο οπτικές, του ασθενούς και του θεραπευτή. Σύμφωνα με τις απαντήσεις στην μελέτη, εξίσου σημαντικές με την αποκατάσταση του βάρους και της διατροφής, θεωρούνται η ψυχολογική, συναισθηματική και κοινωνική λειτουργικότητα των ασθενών σε ανάρρωση.

Τα πέντε πιο σημαντικά κριτήρια ανάκαμψης και από τις δύο ομάδες θεωρήθηκαν:

1. η διακοπή της χρήσης καθαρκτικών,
2. η ικανότητα λεκτικής έκφρασης των συναισθημάτων,
3. η αναθεώρηση της σωματικής τους εικόνας,
4. η απεξάρτηση της αυτοεκτίμησης τους από το βάρος τους,
5. η παύση της αυτοτιμωρίας μετά από την κατανάλωση ενός γεύματος.

Ως τα λιγότερο σημαντικά κριτήρια, τα οποία επέλεξε λιγότερο από το 50% των ερωτηθέντων, θεωρήθηκαν:

1. η αποκατάσταση της εμμηνου ρύσεως,
2. η αποκατάσταση της υγείας των δοντιών
3. η σύναψη σχέσης.

Το πιο σημαντικό αποτέλεσμα, σύμφωνα με τους μελετητές, ήταν το υψηλό ποσοστό συμφωνίας στα κριτήρια μεταξύ των δύο ομάδων, θεραπευτών και θεραπευμένων.
(110)

Με την κατάλληλη θερμιδική υποστήριξη και την καθιέρωση μια υγιούς διατροφής, οι ασθενείς προστατεύονται από την εκδήλωση μη αναστρέψιμων οργανικών βλαβών, ενώ φαίνεται ότι οι διαταραχές που έχουν εκδηλωθεί από τα επιμέρους συστήματα,

καρδιαγγειακό, ανοσοποιητικό, σκελετικό και αναπαραγωγικό, αποκαθίσταται σταδιακά επιτρέποντας τη φυσιολογική τους λειτουργία. (125)

Ακόμη όμως και στις περιπτώσεις που το άτομο κατορθώνει να ανακτήσει και να διατηρήσει ένα υγιές βάρος και να υιοθετήσει ένα σωστό τρόπο ζωής, η ψυχολογική ανάρρωση είναι εξαιρετικά δύσκολη. Επίσης, η πιθανότητα επανεμφάνισης της νόσου παραμένει για μακρύ χρονικό διάστημα, κατά κάποιους εφόρου ζωής. Έτσι, το περιβάλλον θα πρέπει να βρίσκεται σε επαγρύπνηση για έγκαιρη ανίχνευση ύποπτων συμπεριφορών που θα μπορούσαν να υποδηλώνουν υποτροπή. (111)

Βασικές Μέθοδοι Νευροαπεικόνισης

Το πλαίσιο κατανόησης της παθοφυσιολογίας και της αιτιολογίας των διατροφικών διαταραχών έχει μεταβληθεί αρκετές φορές στην πορεία της διερεύνησής τους. Η νευροαπεικόνιση αποτελεί σημείο-ορόσημο στην πορεία αυτή. Από την αρχική αδρή εκτίμηση της ανατομίας του εγκεφάλου ατόμων που νοσούν, έως την αξιολόγηση της κατά περιοχές εγκεφαλικής δραστηριότητας και της λειτουργίας των νευροδιαβιβαστών, έχει συμβάλει ουσιαστικά, στην κατανόηση των νευρωνικών κυκλωμάτων προσφέροντας πιθανές απαντήσεις όσον αφορά τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό της διαταραχής.

Ως μέθοδοι χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

1. Οι **δομικές** νευροαπεικονιστικές μέθοδοι: αξιολογούν την δομή του εγκεφάλου
2. Οι **λειτουργικές** νευροαπεικονιστικές μέθοδοι: αξιολογούν την λειτουργικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος.

- **Δομικές Μέθοδοι**

- 1. Αξονική τομογραφία (CT)**

Στις πρώτες μελέτες, για την νευροαπεικόνιση χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της αξονικής τομογραφίας (Computed Tomography:CT ή πιο επίσημα Computerized Axial Tomography: CAT), με την οποία ως επί τω πλείστων, αξιολογήθηκαν οι διαστάσεις του εγκεφαλικού παρεγχύματος καθώς και ο όγκος του κοιλιακού συστήματος.

Με την CT πραγματοποιείται μια σειρά από ακτινογραφίες, οι οποίες έχουν ληφθεί από διάφορες οπτικές γωνίες, δημιουργώντας έτσι εικόνες διατομής (τομογραφίες), του οργάνου το οποίο μελετάται. Κατά αυτό τον τρόπο, δίνεται η δυνατότητα να δει κάποιος μέσα στο όργανο, κατά τομές, εγκάρσιες, οβελιαίες ή στεφανιαίες, *in vivo*.(112)

Θεωρείται εξέταση που μπορεί να πραγματοποιηθεί, σχετικά εύκολα, γρήγορα, χωρίς να ταλαιπωρεί τον ασθενή. Βασικό μειονέκτημα της είναι η μεγάλη έκθεση σε ακτινοβολία. Μια αξονική τομογραφία εγκεφάλου ισοδυναμεί με περίπου 100 ακτινογραφίες θώρακος. Επιπρόσθετα, η ευκρίνεια που έχει στην απεικόνιση του

εγκεφαλικού παρεγχύματος υπολείπεται άλλων μεθόδων, όπως αυτή της μαγνητικής τομογραφίας.(112)

2. Δομική Μαγνητική τομογραφία [structural MRI (sMRI)]

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος θεωρείται ένα από τα πολυπλοκότερα όργανα του ανθρώπινου σώματος. Από την εμβρυογένεση ως και την τελευταία μέρα της ζωής του ατόμου βρίσκεται σε μια κατάσταση συνεχούς αλλαγής και προσαρμογής, ως αποτέλεσμα των φυσιολογικών αναπτυξιακών διαδικασιών, της μάθησης, της απόκτησης νέων εμπειριών στην καθημερινή ζωή, αλλά και της γήρανσης, τα οποία διαφέρουν ανάλογα το φύλο και το γενετικό υπόβαθρο του καθενός. Πέραν των φυσιολογικών μεταβολών πληθώρα ασθενειών μπορεί να μεταβάλει την δομή και την λειτουργία του εγκεφάλου.

Βασική θεωρία που στηρίζει τη τεχνική απεικόνισης της μαγνητικής τομογραφίας, όπως αποκαλύπτει και το όνομά της (Magnetic Resonance Imaging), είναι αυτή του μαγνητικού συντονισμού. Συγκεκριμένα, αφορά στον συντονισμό του πυρήνα ενός ατόμου με ένα ράδιο-παλμό εκπεμπόμενο από το μηχάνημα. Η MRI αρχικά ονομαζόταν nMRI (nuclear Magnetic Resonance Imaging), ορισμός που εν συνεχεία εγκαταλείφθηκε, λόγω της αρνητικής ‘χροιιάς’ που αποκτούσε από τον όρο πυρηνική (nuclear), ο οποίος παρέπεμπε σε μια μέθοδο επιβλαβή και επιβαρυντική για τον ανθρώπινο οργανισμό, κάτι που δεν ισχύει.(113)

Ο μαγνητικός τομογράφος βασίζεται στην δημιουργία ισχυρών μαγνητικών πεδίων, με μέγεθος ισχύος από 0.5 έως 3 Tesla. Όπου 1 Tesla ισοδυναμεί με 20.000 φορές το μαγνητικό πεδίο της γης. Κύριο στοιχείο που χρησιμοποιείται είναι το Υδρογόνο (H), εφόσον υπάρχει σε αφθονία στους ιστούς μας (ύδωρ και λίπος). Οι πυρήνες του υδρογόνου, δηλαδή τα πρωτόνια, φέρουν ηλεκτρικό φορτίο (H⁺) και συμπεριφέρονται σαν μικροί μαγνήτες. Με τα μαγνητικά πεδία που δημιουργούνται, προκαλείται διέγερση των πρωτονίων και σχηματίζονται μικρά μαγνητικά δίπολα. Οι διαβαθμίσεις αυτών των δίπολων χρησιμοποιούνται, για να αναπαραχθούν οι απεικονίσεις των οργάνων του σώματος.(113)

Στην ψυχογενή ανορεξία η MRI μπορεί να προσφέρει στον καλύτερο προσδιορισμό του όγκου του εγκεφαλικού παρεγχύματος, του πάχους του φλοιού, του όγκου του

κοιλιακού συστήματος καθώς και της εγκεφαλικής ατροφίας. Χρησιμεύει στην μελέτη του εγκεφαλικού παρεγχύματος με μεγαλύτερη ευκρίνεια από την αξονική τομογραφία και φυσικά πολύ μικρότερη επιβάρυνση του ασθενούς, εφόσον δεν λειτουργεί με ακτινοβολία. Η ιδιότητα της αυτή την καθιστά προτιμώμενη μέθοδο αξιολόγησης και παρακολούθησης της νόσου, ιδιαίτερα σε ασθενείς νεαρής ηλικίας, που ως επί το πλείστον είναι οι ασθενείς με διαταραχές διατροφής. Σαν εξέταση, είναι επιπλέον ικανή να εντοπίζει και άλλες παθολογικές καταστάσεις που προκύπτουν από την νόσο ή την διαχείρισή της. Για παράδειγμα, εγκεφαλοπάθεια Wernicke από δευτεροπαθή ανεπάρκεια βιταμινών του συμπλέγματος Β (έλλειψη Β1), ή κεντρική μυελινολύση σε σύνδρομο επανασίτισης αντίστοιχα. Σε τέτοιες καταστάσεις η CT υπολείπεται.(114)

Η πιο απλή προσέγγιση στην αξιολόγηση των μεταβολών του εγκεφάλου είναι ο προσδιορισμός του όγκου του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Εντούτοις, τα δεδομένα που προσφέρει δεν είναι ειδικά. Μια μέθοδος που χρησιμοποιείται για να συγκεκριμενοποιήσει τις μεταβολές είναι η ανάλυση περιοχών ενδιαφέροντος (Regions Of Interest- ROI), η οποία είναι πιο ευαίσθητη στις τοπικές μεταβολές από ό,τι οι αξιολογήσεις ολόκληρου του εγκεφάλου, αλλά υπόκεινται επίσης σε αρκετούς περιορισμούς. Για παράδειγμα, αν μετρηθεί μια συγκεκριμένη περιοχή, αγνοούνται άλλες δομές του εγκεφάλου και πιθανά να χάνονται αποτελέσματα. Αντίθετα, η μορφομετρία ογκοστοιχείων (Voxel Based Morphometry- VBM) μπορεί να καλύψει κάποιες από αυτές της αδυναμίες. Δύναται σαν τεχνική να εξετάσει όλες τις μεταβολές του εγκεφάλου με υψηλή ειδικότητα, χωρίς να απαιτείται ο προσδιορισμός ειδικών ROIs. Αποτελεί μια πιο αντικειμενική προσέγγιση καθώς εκτιμά με voxel, ως μονάδα μέτρησης την ποσότητα ενός ιστού. Ένα voxel είναι μια μονάδα όγκου, που αντιπροσωπεύει τη τιμή στον τρισδιάστατο χώρο και αντιστοιχεί σε ένα pixel για ένα δεδομένο πάχος. Συνήθως, το VBM χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της φαιάς ουσίας, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εκτιμηθεί και η λευκή ουσία, με μικρή όμως ευαισθησία.(113,115)

3. Φασματοσκοπία Μαγνητικού Συντονισμού (MRS)

Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Spectroscopy- MRS) είναι μια διαγνωστική μέθοδος μη ιοντίζουσας ακτινοβολίας, μέσω της οποίας

δίνεται η δυνατότητα ανάλυσης της συγκέντρωσης των διαφόρων μεταβολιτών στους υπό μελέτη ιστούς. Ανακαλύφθηκε την δεκαετία του 1940 και έχει βραβευθεί δύο φορές με το βραβείο Nobel (Nobel Φυσικής: 1952 και Nobel Χημείας: 1991). Σήμερα, αποτελεί ένα από τα πιο ισχυρά εργαλεία στην σύγχρονη επιστήμη, με σημαντική συμβολή στην κλινική και ερευνητική ιατρική.

Ως μέθοδος βασίζεται στην ίδια αρχή με αυτή της MRI, δηλαδή την εκπομπή ενέργειας από συγκεκριμένους πυρήνες ατόμων προς εξωτερικά μαγνητικά πεδία. Η διαφορά ανάμεσα στην MRI και στην φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού εντοπίζεται στο γεγονός ότι στην MRI, το λαμβανόμενο σήμα ραδιοσυχνοτήτων περιέχει τοπογραφικές πληροφορίες, ενώ στη φασματοσκοπία προσδιορίζεται η χημική σύσταση. (116)

Για την εφαρμογή της MRS γίνεται η εξής παραδοχή: θεωρείται ότι το εγκεφαλικό παρέγχυμα αποτελείται κυρίως από νερό και μια σειρά άλλων στοιχείων που ονομάζονται μεταβολίτες. Δεδομένου του ότι η φασματοσκοπία δεν ανιχνεύει εύκολα στερεής μορφής δομές, με την παραδοχή αυτή δίνεται η δυνατότητα για μια ευκολότερη ανάλυση της χημικής σύστασης του εγκεφάλου. Οι δομές αυτές αφορούν σε μεγάλου μεγέθους ενδοκυττάρια συστατικά, όπως είναι το DNA, το RNA, οι περισσότερες πρωτεΐνες και τα φωσφολιπίδια, η κυτταρική μεμβράνη και η μυελίνη των μιτοχονδρίων. Η παρουσία των δομών αυτών είναι δυνατόν να ελεγχθεί έμμεσα, ανιχνεύοντας τα συστατικά από τα οποία συντίθενται. Ακόμη, δίνεται η δυνατότητα έμμεσης αξιολόγησης των διαδικασιών μεταβολισμού των κυττάρων. (117)

Η φασματοσκοπία επιτρέπει την παρατήρηση μικρών αλλαγών στον μεταβολισμό, δεδομένου ότι μπορεί να εντοπίσει συγκεντρώσεις γαλακτικού και γλουταμινικού οξέος, από τις οποίες ελέγχεται η λειτουργικότητα των ενζύμων στις διαδικασίες οξειδωσης και αναγωγής. Με παρόμοιο τρόπο μπορεί να ανιχνεύσει και καταβολικές διαδικασίες προς παραγωγή ενέργειας, εντοπίζοντας τους καταλύτες και τα προϊόντα τους (κρεατινική κίνηση/κρεατίνη/φωσφοκρεατίνη και ATP αντίστοιχα). (117)

Μερικοί από τους βασικότερους μεταβολίτες είναι:

N-ακετυλ ασπαρτικό (NAA): το οποίο εντοπίζεται μόνο στους νευρώνες και είναι δείκτης της ακεραιότητας τους.

Χολίνη (Cho): συστατικό των μεμβρανών. Ανευρίσκεται αυξημένη σε ταχεία σύνθεση μεμβρανών κατά τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Το σήμα της

διαμορφώνεται τόσο από την ίδια την χολίνη, όσο και από την φωσφοχολίνη και την γλυκεροφωσφοχολίνη.

Κρεατίνη (Cr): δίνει 2 κορυφές μαζί με την φωσφοκρεατίνη. Αποτελεί ένα δείκτη των ενεργειακών αποθεμάτων των κυττάρων, δίνοντας χαμηλό σήμα σε αναερόβια γλυκόλυση.

Μυο-ινοσιτόλη (mI): δείχνει την ανάπτυξη των νευρογλοιακών κυττάρων.

Γλουταμίνη (Glu): ως νευροδιαβιβαστής παρέχει πληροφορίες για την αξιολόγηση της νευροδιαβίβασης.

Γαλακτικό οξύ (Lac): ανιχνεύεται σε αναερόβια γλυκόλυση, όπως προ ειπώθηκε.

Λιπίδια: σε αυξημένη συγκέντρωση υποδηλώνουν αποδόμηση των εγκεφαλικών κυττάρων.

Ο συνηθέστερος τρόπος ανάλυσης των φασματοσκοπικών μετρήσεων είναι ο έλεγχος των λόγων των συγκεντρώσεων των μεταβολιτών, κυρίως των λόγων NAA/Cr, NAA/Cho και Cho/Cr. (118)

Όσον αφορά την νευρογενή ανορεξία, έχουν παρατηρηθεί λόγω του ακραίου θερμιδικού περιορισμού, τροποποιήσεις στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων και αύξηση της κατανάλωσης των πρωτεϊνών ως μια προσπάθεια διατήρησης φυσιολογικών τιμών γλυκόζης. Οι αλλαγές αυτές σχετίζονται με τα τροποποιημένα επίπεδα των μεταβολιτών που μελετά η MRS, προσθέτοντας επιπλέον στοιχεία στην προσπάθεια κατανόησης της παθοφυσιολογίας της νόσου.(119)

4. Τομογραφία Εκπομπής Μονήρους Φωτονίου (SPECT)

Η SPECT είναι μια λειτουργική τεχνική νευροαπεικόνισης που επιτρέπει την μη-επεμβατική μελέτη φυσιολογικών και παθολογικών μεταβολών στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Παρέχει τρισδιάστατες πληροφορίες σχετικά με την αιμάτωση και τη μεταβολική κατάσταση του εγκεφαλικού ιστού. Η εγκεφαλική αιμάτωση έχει από μόνη της κλινική αξία, επειδή διαταραχές της αιμάτωσης υποδεικνύουν λειτουργική βλάβη σε διάφορες εγκεφαλικές παθήσεις, η οποία συχνά προηγείται των δομικών αλλαγών. Έτσι η SPECT έχει εφαρμογή στην προσπάθεια προσδιορισμού της υποκείμενης παθολογίας ενός ασθενούς όταν τα νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα του δεν

μπορούν να εξηγηθούν από τα ευρήματα της δομικής νευροαπεικόνισης. Για παράδειγμα η SPECT είναι πολλές φορές χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση της άνοιας καθώς διαφορετικά μοτίβα αιμάτωσης έχουν συσχετιστεί με διαφορετικούς τύπους άνοιας. Επίσης είναι ευαίσθητη στην ανίχνευση επιπλέον βλαβών, όταν από τις δομικές εξετάσεις έχουμε μόνο μη ειδικά ευρήματα όπως η εγκεφαλική ατροφία. (120)

Η επιλογή του κατάλληλου κάθε φορά ραδιοφαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική, διότι τόσο η φαρμακοκινητική συμπεριφορά της ένωσης όσο και τα φυσικά χαρακτηριστικά των ισοτόπων επηρεάζουν τα αποτελέσματα. Αν και επιτρέπουν μόνο ποσοτικές εκτιμήσεις τα πλέον αποδεκτά ραδιοφάρμακα στην κλινική πρακτική είναι ενώσεις ιωδίου και τεχνήτιου. Οι κοινές τους βιολογικές ιδιότητες αφορούν στην ικανότητα διέλευσης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, κατανομή στον εγκεφαλικό ιστό ανάλογη με την αιμάτωση, δέσμευση από τους ιστούς για χρόνο επαρκή, ώστε να επιτρέπεται η λήψη εικόνας (20-30 λεπτά) και ταχεία αποδέσμευση από άλλους ιστούς ώστε να παρέχονται εικόνες υψηλής ευκρίνειας. (121)

Όσον αφορά την νευρογενή ανορεξία, μελέτες με τη χρήση της SPECT, εντοπίζουν κυρίως περιοχές ελαττωμένης αιμάτωσης, σε διάφορες περιοχές με επικρατέστερες αυτές του βρεγματικού και του κροταφικού λοβού, οι οποίες προσπαθούν να συσχετιστούν κάθε φορά με διαταραγμένα χαρακτηριστικά των ασθενών. (120)

Επιπλέον η SPECT μπορεί να προσφέρει αρκετές πληροφορίες σχετικά με την νευροδιαβίβαση. Τα συστήματα της ντοπαμίνης και της σεροτονίνης εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της νόσου μέσω μηχανισμών που ακόμη βρίσκονται υπό διερεύνηση. Από τους τουλάχιστον 14 διαφορετικούς υποδοχείς σεροτονίνης, κυρίως οι 5-HT_{2A} και 5-HT_{1A} εμπλέκονται στην παθογένεση της νευρογενούς ανορεξίας. Η μειωμένη δραστηριότητα του υποδοχέα 5-HT_{2A} στους βρεγματικούς φλοιούς σχετίζεται με παραμορφωμένη εικόνα του σώματος, η οποία είναι χαρακτηριστική για τους ασθενείς με ανορεξία. Ενώ η μειωμένη δραστηριότητα στον μετωπιαίο φλοιό σχετίζεται με ελλείμματα στην δεξιότητα επίλυσης προβλημάτων και με διαταραχή προσοχής. (122)

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Η νευρογενής ανορεξία είναι μια σοβαρή ψυχική διαταραχή που επηρεάζει κυρίως εφήβους και νεαρούς ενήλικες. Αν και σχετικά σπάνια, είναι η τρίτη πιο συχνή χρόνια ψυχική νόσος στους εφήβους.(123,124) Χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά χαμηλό βάρος σώματος, έντονο φόβο για την αύξηση του βάρους, διαταραγμένη αντίληψη της εικόνας σώματος και απουσία επίγνωσης της βαρύτητας της νόσου.(11) Οι ασθενείς συχνά δεν συνεργάζονται για την θεραπεία και ως εκ τούτου η θεραπευτική ανταπόκριση είναι μικρή και οι ιατρικές επιπλοκές συχνές και σοβαρές με υψηλό κίνδυνο θανάτου.(125)

Η κατανόηση της εμμονής των ασθενών με νευρογενή ανορεξία να μειώσουν το ήδη παθολογικά χαμηλό βάρος τους, υποσιτίζοντας τον εαυτό τους, είναι εξαιρετικά δύσκολη τόσο για τον γενικό πληθυσμό όσο και για την επιστημονική κοινότητα, ενώ ακόμη και σήμερα προκαλεί το ενδιαφέρον πολλών νευροβιολόγων, ψυχιάτρων και άλλων ερευνητικών ειδικοτήτων. Οι σύγχρονες γνώσεις δείχνουν ότι η ασθένεια προκύπτει από συνδυασμό γενετικών και βιολογικών παραγόντων, περιβαλλοντικών και κοινωνικο-πολιτισμικών επιδράσεων αλλά και των χαρακτηριστικών της προσωπικότητας του ατόμου. Τις τελευταίες δεκαετίες, η επιστημονική έρευνα επικεντρώθηκε στην εφαρμογή της νευροαπεικόνισης, σε μια προσπάθεια να ερμηνεύσει την αιτιολογική αυτή νόσο.

Συγκριτικά με άλλες ψυχιατρικές παθήσεις, ο αριθμός των μελετών που εστιάζουν στην νευροαπεικόνιση της νευρογενούς ανορεξίας είναι μεν περιορισμένος αλλά παρουσιάζει τα τελευταία έτη εκθετική αύξηση. Από τις δομικές μεθόδους απεικόνισης, η μαγνητική τομογραφία (sMRI) αποτελεί βασική εξέταση, η οποία χρησιμοποιείται ήδη αρκετά, τις τελευταίες δεκαετίες στη διερεύνηση και σύγκριση των ογκομετρικών διαφορών μεταξύ ανορεξικών ασθενών και υγιών μαρτύρων. Χαρακτηριστικό και βασικό εύρημα της μεθόδου είναι η ατροφία του εγκεφαλικού παρεγχύματος, απόρροια του υποσιτισμού, η οποία αποκαλείται «ψευδοατροφία» καθώς συνήθως υποστρέφει με την αποκατάσταση του βάρους.(126) Η πρώτη συστηματική ανασκόπηση των μελετών που χρησιμοποιούν sMRI σε ασθενείς με νευρογενή ανορεξία ήταν αυτή των Van den Eynde et al., το 2012, οι οποίοι δεν

καταλήγουν σε σαφή συμπεράσματα σχετικά με την διάχυτη ελάττωση του όγκου της φαιάς και λευκής ουσίας του εγκεφαλικού παρεγχύματος.(127) Επόμενες συστηματικές ανασκοπήσεις αλλά και οι μετά-αναλύσεις που ακολούθησαν παρατηρούν σημαντική μείωση του όγκου του εγκεφαλικού παρεγχύματος με παράλληλη διεύρυνση του ενδοκοιλιακού συστήματος και του υπαραχνοειδούς χώρου.(128–130) Αντίστοιχα, σε μια πρόσφατη μετά-ανάλυση, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη λέπτυνση του εγκεφαλικού φλοιού σε έφηβους συγκριτικά με ενήλικες ασθενείς (7,6% έναντι 3,7%).(126) Ομοίως, η λευκή ουσία μειώθηκε επίσης σημαντικά σε εφήβους και ενήλικες ασθενείς κατά 3,2% και 2,2%, αντίστοιχα, ενώ ο ενδοκοιλιακός όγκος αυξήθηκε κατά 15%. Αυτά τα ευρήματα φαίνεται να ομαλοποιούνται μετά από μακροχρόνια ανάκαμψη των ασθενών, ειδικά στον ενήλικο πληθυσμό, ενώ τα δεδομένα για τους εφήβους είναι λιγοστά.(126,130) Έχουν επίσης εντοπιστεί μειώσεις του όγκου κατά περιοχές, πιο έντονες στον φλοιό του προσαγωγείου, στη συμπληρωματική κινητική περιοχή και στην αμυγδαλή.(131) Από την άλλη πλευρά, μελέτες σε ενήλικες ασθενείς έχουν δείξει αυξημένο όγκο φαιάς ουσίας σε περιοχές της νήσου, του κογχομετωπιαίου φλοιού και στον πλαγιοραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό.(132–134)

Ενώ η μαγνητική τομογραφία εντοπίζει ογκομετρικές μεταβολές της φαιάς ουσίας, η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (MRS) παρέχει πληροφορίες σχετικά με τον μεταβολισμό στους προσβεβλημένους ιστούς, συγκρίνοντας τη χημική τους σύνθεση με αυτή του φυσιολογικού ιστού. Η διενέργεια MRS πρωτονίου ή MRS φωσφόρου προσφέρει διαφορετικά δεδομένα σχετικά με τη σύνθεση και τη λειτουργικότητα των μεμβρανών, τη νευρωνική συνοχή και την ακεραιότητα των γλοιακών κυττάρων, μέσω της μέτρησης διαφορετικών μεταβολιτών, όπως της χολίνης και των μεταβολιτών της, του γλουταμινικού, του N-ακετυλο-ασπαρτικού, της μυοϊνοσιτόλης, των ενώσεων κρεατίνης και μεταβολιτών που περιέχουν αιθανολαμίνη. Μέσω της μεθόδου ανιχνεύονται μεταβολές σε ασθενείς με νευρογενή ανορεξία κατά την οξεία φάση και μετά την ανάρρωση, οι οποίες μπορεί να εξηγήσουν τις απεικονιζόμενες λειτουργικές και δομικές αλλαγές του εγκεφάλου. Σύμφωνα με μελέτες νευροαπεικόνισης, η σύσταση της φαιάς ουσίας φαίνεται να επηρεάζεται περισσότερο από την λευκή ουσία, ενώ οι αλλαγές σε μοριακό επίπεδο μπορούν να ανιχνευθούν πριν γίνουν εμφανείς οι δομικές μεταβολές, έχοντας ως όφελος την έγκαιρη παρέμβαση.(135,136)

Το SPECT είναι μια τρισδιάστατη απεικόνιση πυρηνικής ιατρικής, η οποία παρέχει πληροφορίες σχετικά με την περιοχική εγκεφαλική αιματική ροή (rCBF). Επίσης, με την ενδοφλέβια έγχυση ραδιονουκλιδίων που προσκολλώνται επιλεκτικά σε υποδοχείς, προκύπτουν συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τη νευροδιαβίβαση. Η εφαρμογή αυτής της μεθόδου μπορεί να είναι χρήσιμη στην αξιολόγηση της λειτουργικότητας του εγκεφάλου τόσο σε ασθενείς με στην οξεία φάση της νόσου όσο και στην παρακολούθηση ήδη από τα αρχικά στάδια της θεραπείας, δείχνοντας μεταβολές στην αιμάτωση.(137) Όσον αφορά τη νευροδιαβίβαση, το νευρωνικό σύστημα σεροτονίνης έχει μελετηθεί εκτενώς, καθώς πιστεύεται ότι παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ανορεξίας, επηρεάζοντας πολλά γνωστικά χαρακτηριστικά των ασθενών, παρέχοντας πιθανούς στόχους θεραπείας και αξιολογώντας την αποτελεσματικότητα της.(137–139)

Ο συνεχώς αυξανόμενος αριθμός των μελετών νευροαπεικόνισης και τα αντιφατικά αποτελέσματα μεταξύ τους έχουν προκαλέσει έντονη κριτική σχετικά με την αξιοπιστία των διεξαγόμενων δεδομένων και την αναπαραγωγιμότητα των αποτελεσμάτων τους.(140) Η νευρογενής ανορεξία είναι μια όχι και τόσο συχνή νόσος, καθιστώντας δύσκολη την ανεύρεση αρκετών ασθενών ώστε να διεξαχθεί μια μεγάλη μελέτη. Επιπλέον, η συννοσηρότητα, που είναι ο κανόνας στην νόσο και όχι η εξαίρεση, θα μπορούσε ενδεχομένως μαζί με άλλους συγχυτικούς παράγοντες να επηρεάσει τα αποτελέσματα. Σε μια προσπάθεια αύξησης της εγκυρότητας και της κλινικής χρησιμότητας των μελετών νευροαπεικόνισης σε ασθενείς με διατροφικές διαταραχές, δημοσιεύθηκαν πρόσφατα συστάσεις για έναν πιο αξιόπιστο σχεδιασμό τέτοιων μελετών, για την ανάλυση των δεδομένων και την παρουσίαση των εν λόγω ερευνών.(141)

Η νευρογενής ανορεξία εμφανίζεται κυρίως σε ηλικίες μεταξύ 13-18 ετών.(142) Μελέτες νευροαπεικόνισης σε εφήβους ασθενείς στα αρχικά στάδια της νόσου παρέχουν στους κλινικούς ιατρούς πολύτιμες πληροφορίες μέσω παρατήρησης πρώιμων βιοδεικτών προτού γίνουν εμφανείς οι επιπτώσεις του υποσιτισμού. Ωστόσο, η ερμηνεία των ευρημάτων είναι ιδιαίτερα δύσκολη, καθώς η εφηβεία είναι μια περίοδος ουσιαστικών μορφολογικών και λειτουργικών αλλαγών. Στην πραγματικότητα, είναι μια περίοδος ιδιαίτερα ενεργή όσον αφορά την νευροανάπτυξη. Μια διαδικασία ωρίμανσης χαρακτηριστική αυτής της περιόδου είναι το «κλάδεμα»

των συνάψεων, μέσω της οποίας αναδιοργανώνονται οι συνδέσεις μεταξύ διαφόρων περιοχών μεταβαίνοντας από μοτίβα παιδικού τύπου σε αυτά των ενηλίκων.(143) Παράλληλα, η παραγωγή μυελίνης μεγιστοποιείται κατά την εφηβεία, δημιουργώντας ισχυρές ταχείες συνδέσεις, αποτελεσματικές για την μεταφορά πληροφοριών σε απομακρυσμένες περιοχές του εγκεφάλου.(144) Σε συγκεκριμένες περιοχές, όπως ο προμετωπιαίος φλοιός, η μυελίνη συνεχίζει να αυξάνεται μέχρι τα πρώτα έτη της ενηλικίου ζωής.(145) Ο συνδυασμός της ελάττωσης των συνάψεων και της ανάπτυξης της μυελίνης στα δίκτυα του εγκεφάλου έχει ως αποτέλεσμα την αναπτυξιακή «λέπτυνση» του νεοφλοιού, που έχει σημαντικό ρόλο στις ανώτερες εγκεφαλικές λειτουργίες.(143) Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι οι προαναφερθείσες αλλαγές οφείλονται στις ορμόνες του φύλου.(146) Οι λειτουργικές συνδέσεις μεταξύ δικτύων επηρεάζονται επίσης από ορμονικούς παράγοντες, που γίνονται ανάλογα ισχυρότεροι ή ασθενέστεροι. Συνοψίζοντας, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι ο συνεχώς αναπτυσσόμενος εγκέφαλος μπορεί να είναι ουσιαστικά ευάλωτος στον υποσιτισμό, με αποτέλεσμα να διακόπτεται η φυσιολογική του ανάπτυξη. Η κατανόηση των φυσιολογικών αναπτυξιακών διαδικασιών κατά την εφηβεία είναι υψίστης σημασίας για την ερμηνεία των αλλαγών που παρατηρούνται στην νευροαπεικόνιση.

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση επιχειρεί να δημιουργήσει μια σύνθεση δομικών και λειτουργικών δεδομένων της νευροαπεικόνισης του εγκεφάλου στην νευρογενή ανορεξία, εστιάζοντας σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες. Με βάση προηγούμενα ευρήματα, ο στόχος μας είναι να εντοπίσουμε τις κύριες δομικές περιοχές, τα δίκτυα και τα κυκλώματα που είναι πιο ευάλωτα στις επιπτώσεις της νόσου, ενώ ταυτόχρονα θα προσπαθήσουμε να αποσαφηνίσουμε ποια αφορούν σε επιπτώσεις πείνας και ποια σε μεταβολές που πιθανώς συμβάλλουν στην παθογένεση της νόσου. Επιπλέον, θα συζητήσουμε τους περιορισμούς της μελέτης μας και των μελετών που εξετάζονται, καθώς και τον πιθανό ρόλο ενός ευρέος φάσματος συγχυτικών παραγόντων στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Μέθοδος

Ερευνητική Στρατηγική και Κριτήρια Επιλογής

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση διεξήχθη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του πρωτοκόλλου PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) για συστηματικές ανασκοπήσεις.(147) Οι βάσεις δεδομένων PubMed, EMBASE και CENTRAL διερευνήθηκαν συστηματικά και διεξοδικά, μέχρι την 5η Οκτωβρίου 2020, εστιάζοντας σε δημοσιεύσεις σχετικές με το θέμα της ανασκόπησης. Τα άρθρα που περιλήφθηκαν επιλέχθηκαν χωρίς χρονικό περιορισμό, σε μια προσπάθεια για μεγιστοποίηση των αποτελεσμάτων. Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιήθηκε για την αρχική αναζήτηση ήταν:

brain AND (“anorexia nervosa”) AND (“computed tomography” OR CT OR SPECT OR “SPECT-CT” OR “magnetic resonance imaging” OR MRI OR “functional MRI” OR “functional magnetic resonance tomography”).

Επιπρόσθετα για την ολοκλήρωση της διαδικασίας έχουν πραγματοποιηθεί αναζητήσεις στην βιβλιογραφία των άρθρων που επιλέχθηκαν (μέθοδος χιονοστιβάδας). Για την εισαγωγή τους στην μελέτη τα άρθρα έπρεπε να πληρούν τα κάτωθι κριτήρια: i. να έχουν γραφτεί στην αγγλική γλώσσα, ii. ο προς μελέτη πληθυσμός να αποτελείται από άτομα εφηβικής και νεαρής ενήλικης ηλικίας, με κατώτερο και ανώτερο ηλικιακό όριο τα 11 και 24 έτη αντίστοιχα, iii. να φέρουν διάγνωση νευρογενούς ανορεξίας με βάση επίσημα κριτήρια, iv. να είναι μελέτες ασθενών μαρτύρων, συγχρονικές ή προοπτικές, v. να μην περιλαμβάνουν ασθενείς με συννοσηρότητα άλλη εκτός από κατάθλιψη, αγχώδεις διαταραχές και ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, vi. να μην περιλαμβάνουν ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή με ψυχοτρόπα φάρμακα. Όσον αφορά τις μελέτες λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας, συμπεριλήφθηκαν μόνο μελέτες fMRI σε κατάσταση ηρεμίας, ενώ οι fMRI με ερέθισμα εξαιρέθηκαν λόγω περιορισμών χώρου. Λόγω της μεγάλης ετερογένειας δεδομένων και μεθόδων, δεν πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση.

Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας

Δύο συγγραφείς (ΚΠΚ και ΜΣΝ) ανεξάρτητα εξέτασαν τους τίτλους και τις περιλήψεις από τα άρθρα που προέκυψαν και προχώρησαν σε ανάλυση του κειμένου στα άρθρα που πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη. Διαφωνίες που προέκυψαν στην επιλογή των μελετών συζητήθηκαν μεταξύ των κριτών και

επιχειρηματολογώντας κατέληξαν σε συμφωνία. Η ποιότητα των επιλεγμένων μελετών αξιολογήθηκε πριν από την εισαγωγή τους στην ανασκόπηση. Ως εργαλείο αξιοπιστίας χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα Newcastle-Ottawa προσαρμοσμένη στον τύπο κάθε μελέτης. Οι διαφωνίες που προέκυψαν συζητήθηκαν σε μια συνάντηση μεταξύ των μελετητών. Επιπλέον, επιχειρήθηκε η αξιολόγηση των μελετών σύμφωνα με τις προαναφερθείσες προτεινόμενες οδηγίες των Frank και των συνεργατών του.(141) Τρεις ερευνητές ανεξάρτητα και έπειτα σε ζεύγη, πραγματοποίησαν την εξαγωγή των δεδομένων. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν περιλαμβάνουν: τον σχεδιασμό της μελέτης, το μέγεθος δείγματος, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά (μέση ηλικία, ηλικιακό εύρος, φύλο), το ΔΜΣ (μέσος ΔΜΣ), τον τύπος της νευρογενούς ανορεξίας, τα κριτήρια διάγνωσης, την διάρκεια νόσου και την συννοσηρότητα. Ακόμη καταγράφηκαν η μέθοδος απεικόνισης τα βασικά ευρήματα και η κλινική ερμηνεία που αναφέρεται από τους εκάστοτε μελετητές.

Αποτελέσματα

Αποτελέσματα αναζήτησης και επιλογής μελετών

Με τη στρατηγική αναζήτησης που περιεγράφηκε προέκυψαν 1354 άρθρα από τα οποία 33 πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής για την παρούσα ανασκόπηση και 1 το οποίο προστέθηκε μετά από αναζήτηση της βιβλιογραφίας. Το διάγραμμα ροής PRISMA (Σχήμα 1) δείχνει την επιλογή και τον αποκλεισμό των μελετών. Συνολικά, οι μελέτες περιέλαβαν 587 συμμετέχοντες, οι οποίοι φέρουν διάγνωση νευρογενούς ανορεξίας και 663 υγιείς μάρτυρες. Από τις 34 μελέτες, οι 32 ήταν συγχρονικές (9 και με προοπτική παρακολούθηση) και οι 2 ήταν προοπτικές. Δεκαοχτώ μελέτες διεξήχθησαν σε δείγμα αποκλειστικά εφήβων ασθενών μελετώντας 315 ασθενείς και 322 μάρτυρες, ενώ οι υπόλοιπες περιέλαβαν τόσο τους εφήβους όσο και τους νεαρούς ενήλικες, μελετώντας 283 ασθενείς και 356 μάρτυρες. Δεκατρείς μελέτες χρησιμοποίησαν τη δομική μαγνητική τομογραφία ως την κύρια μέθοδο νευροαπεικόνισης. Εφτά μελέτες χρησιμοποίησαν DTI (2 εκ των οποίων παρείχαν επίσης δομικά δεδομένα μαγνητικής τομογραφίας). Έξι μελέτες πραγματοποίησαν fMRI σε κατάσταση ηρεμίας (3 από τις οποίες πραγματοποίησαν επίσης δομική MRI).

Από τις υπόλοιπες 8 μελέτες, 4 χρησιμοποίησαν SPECT, 3 χρησιμοποίησαν MRS και 1 CT.

Αποτελέσματα εξαγωγής δεδομένων

Στην παρούσα διπλωματική αναλύθηκαν οι μελέτες που αφορούν σε απεικονίσεις του εγκεφάλου από μων με νευρογενή ανορεξία, οι οποίες χρησιμοποίησαν τις μεθόδους CT, MRI MRS και SPECT, οι οποίες πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής στην συστηματική ανασκόπηση που διενεργήθηκε.

Περίληψη των αποτελεσμάτων μελετών με MRI

Από το σύνολο των μελετών που διερευνούν δομικές μεταβολές του εγκεφάλου, η συντριπτική πλειοψηφία, δεκατρείς μελέτες, χρησιμοποιούν ως μέθοδο την μαγνητική τομογραφία. Πρόκειται για έρευνες που δημοσιεύτηκαν από το 1989 έως και το 2019, και είναι μελέτες ασθενών μαρτύρων. Συνολικά, οι μελέτες περιλάμβαναν 247 άτομα με διάγνωση νευρογενούς ανορεξίας (148 με τον περιοριστικό τύπο της νόσου, 30 με τον καθαρκτικό τύπο, 22 με άτυπη νόσο και 47 με μη προσδιοριζόμενη) και 298 υγιείς μάρτυρες, κυρίως γυναίκες (δύο μόνο άνδρες). Ο πίνακας 1 αναφέρει τα χαρακτηριστικά του δείγματος. Όλες οι μελέτες ήταν ασθενών-μαρτύρων, ενώ επτά περιλάμβαναν επίσης προοπτική παρακολούθηση και επανεξέταση των ασθενών. Οκτώ από τις μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε δείγμα (n=142) αποκλειστικά εφήβων ασθενών (11-19 ετών). Συνολικά 9 ασθενείς εμφάνιζαν συννοσηρότητα, είτε κατάθλιψη είτε αγχώδη διαταραχή για την οποία ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή. Διαφορετικές ερευνητικές ομάδες χρησιμοποίησαν διαφορετικές μεθοδολογικές προσεγγίσεις για την ανάλυση των δεδομένων τους. Αναλυτικά, 4 μελέτες χρησιμοποίησαν VBM, 2 χρησιμοποίησαν SBM και 2 ROI. Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τις νευροαπεικονιστικές μεθόδους, τα κύρια ευρήματα των μελετών και τις κλινικές ερμηνείες που δίνονται από τους συγγραφείς κάθε άρθρου.

Συνολικά, η πλειονότητα των μελετών αναφέρει ογκομετρικές διαφορές μεταξύ ασθενών με νευρογενή ανορεξία και των υγιών μαρτύρων. Σχετικά με τον συνολικό όγκο του εγκεφάλου, μόνο μία ερευνητική ομάδα αναφέρει σημαντική μείωση,(148) ενώ διάταση του κοιλιακού συστήματος αναφέρεται σε πέντε μελέτες.(149–153) Κατά βάση, φαίνεται να επηρεάζεται ο συνολικός όγκος της φαιάς ουσίας, όπως αναφέρεται

σε επτά μελέτες. Αναφέρονται επίσης αλλαγές της φαιάς ουσίας εντοπισμένες σε περιοχές. Συγκεκριμένα, εντοπίζονται μειώσεις του όγκου στους βρεγματικούς και κροταφικούς λοβούς,(153) στον μετωπιαίο λοβό,(154) στον πλαγιοραχιαίο και μέσο προμετωπιαίο φλοιό,(155) την παρεγκεφαλίδα(156) και το μεσεγκέφαλο.(157) Εκτός από τον όγκο της φαιάς ουσίας, βρέθηκε επίσης ότι το πάχος του φλοιού μειώνεται είτε διάχυτα, εκτός από τους κροταφικούς πόλους και τον ενδορρινικό φλοιό,(156) είτε εντοπισμένα στο αριστερό προσφηνοειδές λόβιο.(150)

Παράλληλα με τη διάχυτη μείωση της φλοιώδους φαιάς ουσίας, δέκα μελέτες καταλήγουν και σε εντοπισμένες ογκομετρικές διαφορές. Συγκεκριμένα, αναφέρθηκε μειωμένος όγκος στην αμυγδαλή,(156) τον ιππόκαμπο(148,155,156) και την έλικα του προσαγωγίου,(155) στον θάλαμο,(150,155,156) τον επικλινή πυρήνα και στο κέλυφος.(156) Επιπλέον, μία μελέτη διερεύνησε τους όγκους των επιμέρους δομών του ιπποκάμπειου σχηματισμού και διαπίστωσε ότι όλες οι υποπεριοχές εκτός από τη ιπποκάμπεια σχισμή μειώνονται σημαντικά.(148) Αμετάβλητος αναφέρεται ο κερκοφόρος πυρήνας σε δύο άρθρα.(114,150)

Σε αντίθεση με τα ευρήματα που αφορούν την φαιά ουσία, ο όγκος της λευκής ουσίας φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά λιγότερο. Μόνο μία από τις έντεκα μελέτες διαπίστωσε στατιστικά σημαντική μείωση του συνολικού όγκου της λευκής ουσίας.(158)

Ένα σύνολο 102 ασθενών επανεξετάστηκαν 100 γυναίκες και 2 άνδρες ασθενείς, με δεύτερη μαγνητική τομογραφία μετά από μερική ή πλήρη ανάκτηση βάρους. Το δείγμα αποτελούνταν από 55 ασθενείς με τον περιοριστικό τύπο της νόσου, 10 με τον υπερφαγικό/καθαρκτικό τύπο και 37 με μη προσδιορισμένη νόσο. Εκτός από μια μελέτη που εξέτασε ασθενείς μετά από 2 χρόνια θεραπείας, οι υπόλοιποι είχαν μια σχετικά μικρή περίοδο παρακολούθησης που κυμαινόταν από 12 έως 14 μήνες (μέσος όρος = 7 μήνες). Σημαντική αύξηση του όγκου της φαιάς ουσίας και ομαλοποίηση του ενδοκοιλιακού όγκου αναφέρεται σε έξι μελέτες, ενώ η έβδομη αναφέρει παραμονή της κοιλιακής διεύρυνσης σε ασθενείς υπό θεραπεία.(159) Σημαντικά ελαττωμένος όγκος συνεχίζει να παρατηρείται στην πρόσθια περιοχή του προσαγωγίου φλοιού, στον κροταφικό πόλο και τον ενδορρινικό φλοιό, στον κερκοφόρο πυρήνα, τον μεσεγκέφαλο και τον ιππόκαμπο. Μαζί με την αποκατάσταση της μορφολογίας του εγκεφάλου, αναφέρεται βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου.(160)

Περίληψη αποτελεσμάτων των μελετών με MRS

Τρεις συγχρονικές μελέτες που χρησιμοποιούν την μέθοδο της νευροαπεικόνισης με φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Spectroscopy-MRS) εισάχθηκαν στην παρούσα εργασία. Πρόκειται για μελέτες που αναλύουν τις διαφορές στις συγκεντρώσεις ορισμένων μεταβολιτών στο εγκεφαλικό παρέγχυμα των προς μελέτη πληθυσμών. Η μία εξ αυτών περιλαμβάνει επίσης προοπτική παρακολούθηση και επανεξέταση των ασθενών. Συνολικά, συμπεριλήφθηκαν 42 γυναίκες και 1 άνδρας με την διάγνωση της νευρογενούς ανορεξίας (36 περιοριστικού τύπου και 7 καθαρκτικού τύπου), οι οποίοι συγκρίθηκαν με 58 υγιείς μάρτυρες. Μόνο ένας ασθενής βρέθηκε να έχει κατάθλιψη για την οποία ελάμβανε αντικαταθλιπτική θεραπεία. Δώδεκα ασθενείς επανεξετάστηκαν μετά από επτά μήνες θεραπείας και αφού ανακτήσανε το βάρος τους. Τα δημογραφικά στοιχεία και οι λεπτομέρειες σχετικά με τα ευρήματα νευροαπεικόνισης εμφανίζονται στους πίνακες 1 και 2 αντίστοιχα.

Οι μεταβολίτες που μελετώνται στα συγκεκριμένα άρθρα είναι το N- ακετυλ ασπαρτικό (NAA), ως δείκτης της ακεραιότητας των νευρώνων, η ολική κρεατίνη (tCr) [το συνολικό σήμα από την κρεατίνη (Cr) και την φωσφοκρεατίνη (PCr)], η οποία είναι δείκτης των ενεργειακών αποθεμάτων των κυττάρων, το γλουταμικό (Glu) και η γλουταμίνη (Gln) που δίνουν πληροφορίες σχετικά με την νευροδιαβίβαση, η χολίνη (Cho) ως συστατικό των μεμβρανών και η μυο-ινοσιτόλη (mI) που αποτελεί ένδειξη της ανάπτυξης νευρογλοιακών κυττάρων. Ως μη φωσφορυλιωμένο ελεύθερο κλάσμα Cr (fCr) υπολογίζεται η διαφορά μεταξύ των tCr και PCr.

Η φαιά ουσία φαίνεται να επηρεάζεται περισσότερο από την λευκή ουσία, ένα εύρημα που συμβαδίζει με τα αποτελέσματα άλλων ογκομετρικών μελετών. Αναλυτικά, σε ασθενείς με νευρογενή ανορεξία στο σύνολο της φαιάς ουσίας προσδιορίζονται σημαντικές διαφορές στις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών και πιο συγκεκριμένα ανευρίσκονται αυξημένες συγκεντρώσεις των tCho, tCr, tNAA και Glx στους ασθενείς, έναντι των υγείων ατόμων, ενώ η λευκή ουσία φαίνεται χωρίς διαφορές.(135) Σε άλλη μελέτη, ανιχνεύθηκαν χαμηλά επίπεδα NAA, Glx και mI στον μετωπιαίο φλοιό, με την τάση να ομαλοποιούνται μετά την αποκατάσταση βάρους, ενώ δεν βρίσκονται διαφορές στις συγκεντρώσεις μεταξύ ανδρών και γυναικών.(161) Τέλος, οι H.P. Schlemmer et al. συγκρίνουν τις διαφορές στα δυο δείγματα, στους λόγους των μεταβολιτών NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr and NAA/Cho. Στην δική τους προσέγγιση

ανευρίσκεται αύξηση του λόγου Cho/Cr και ελάττωση του λόγου NAA/Cho στη λευκή ουσία της βρεγματοϊνιακής περιοχής, με τους υπόλοιπους λόγους να μην διαφέρουν σημαντικά.(162)

Αξίζει να σημειωθεί πως παράλληλα με την φασματοσκοπία πραγματοποιείται και ογκομετρική μελέτη από τους ερευνητές. Έτσι, οι Blasel et al. δεν βρίσκουν διαφορά στο σύνολο της φαιάς ουσίας μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, αλλά παρατηρούν ελάττωση στον όγκο της λευκής ουσίας των ατόμων με νευρογενή ανορεξία έναντι του υγιούς δείγματος. (135)

Περίληψη αποτελεσμάτων των μελετών με CT

Μόνο μία μελέτη L. Kornreich et al., χρησιμοποιεί τη μέθοδο της αξονικής τομογραφίας για να διερευνήσει τις ανατομικές διαφορές μεταξύ 11 ατόμων με νευρογενή ανορεξία και 15 υγιών μαρτύρων. Τα δημογραφικά στοιχεία και οι λεπτομέρειες σχετικά με τα ευρήματα νευροαπεικόνισης εμφανίζονται στους πίνακες 1 και 2 αντίστοιχα. Ως μέτρο σύγκρισης χρησιμοποιεί των αριθμών των ελίκων που διακρίνονται στην απεικόνιση, ως έμμεσο τρόπο αξιολόγησης της ατροφίας του εγκεφάλου μέσω της διεύρυνσης των μεταξύ τους διαστημάτων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των ελίκων που εντοπίζεται στους ασθενείς με νευρογενή ανορεξία, υποδεικνύοντας διάχυτη ατροφία του εγκεφάλου, ενώ μελετώντας συγκεκριμένες περιοχές δεν εντοπίζεται σημαντική διαφορά στον όγκο του υποθαλάμου, της υπόφυσης ή του κοιλιακού συστήματος.(163)

Περίληψη αποτελεσμάτων των μελετών με SPECT

Η SPECT είναι μια εξέταση που βασίζεται στην πυρηνική ιατρική και προσφέρει αξιόπιστες πληροφορίες σχετικά με την εγκεφαλική αιματική ροή παρέχοντας έτσι έμμεσα, δεδομένα σχετικά με την ενεργοποίηση διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου. Τέσσερα άρθρα που χρησιμοποιούν SPECT σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες με νευρογενή ανορεξία πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στην ανασκόπηση. Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 44 ασθενείς (25 περιοριστικού τύπου, 9 καθαρκτικού

τύπου και 10 μη καθορισμένοι) στο σύνολο τους όλες γυναίκες. Δύο μελέτες είναι συγχρονικές, μία εκ των οποίων επανεξετάζει 12 ασθενείς μετά από μερική αύξηση βάρους και δύο είναι προοπτικές μελέτες επανεξετάζοντας 18 ασθενείς μετά από μερική και πλήρη αποκατάσταση του βάρους. Κανένας από τους ασθενείς δεν έχει συνοδές διαταραχές. Τα δημογραφικά στοιχεία και οι λεπτομέρειες σχετικά με τα ευρήματα νευροαπεικόνισης εμφανίζονται στους πίνακες 1 και 2 αντίστοιχα.

Υποαιμάτωση αναφέρθηκε στον μετωπιαίο, τον βρεγματικό, τον κροταφικό και τον ινιακό λοβό, στους ασθενείς κατά την οξεία φάση της νόσου συγκρίνοντας τους με υγιείς μάρτυρες. Πιο συγκεκριμένα αναφέρεται υποαιμάτωση στον μέσο προμετωπιαίο φλοιό, στον πρόσθιο και οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου, στις πρόκεντρες έλικες άμφω, στην δεξιά νήσο και την δεξιά γλωσσοειδή έλικα σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες.(164,165) Η ελαττωμένη αιμάτωση συσχετίστηκε με τον χαμηλό ΔΜΣ.(165) Μετά από μερική ανάρρωση, η αιμάτωση έδειξε τάση αύξησης σχεδόν σε κανονικά επίπεδα. Αντίθετα, αναφέρθηκε αυξημένη αιμάτωση στις περιοχές του θαλάμου, της αμυγδαλής και του ιππόκαμπου των ασθενών με νευρογενή ανορεξία.(164,165)

Κατά την επανεξέταση των ασθενών μετά από αύξηση του ΔΜΣ περίπου κατά 50%, αναφέρθηκε σημαντική αύξηση της rCBF στον δεξιό πλαγιοραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό (DLPFC), στον βρεγματικό φλοιό συμπεριλαμβανομένου του προσφηνοειδούς λόβιου και στον οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου (PCC) σε σχέση με την απεικόνιση τους κατά την οξεία φάση. Συγκρίνοντας, του με τους υγιείς μάρτυρες, παρατηρήθηκε υποαιμάτωση στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου άμφω. Αντίθετα, βρέθηκε μείωση της rCBF στην αριστερή ανώτερη κροταφική έλικα, στο δεξιό κέλυφος, την δεξιά εσφ μετωπιαία έλικα, την δεξιά αμυγδαλή και την δεξιά παρεγκεφαλίδα. Η αυξημένη αιμάτωση στον δεξιό DLPFC συσχετίστηκε με την ενδοδεκτική αντίληψη των ασθενών πριν από τη θεραπεία, ενώ μετά τη θεραπεία δεν βρέθηκε συσχέτιση.(166) Με αποκατάσταση κατά 25% του ΔΜΣ, βρέθηκε σημαντικά αυξημένη rCBF σε αμφότερους τους βρεγματικούς λοβούς, και στον δεξιό οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου.(167)

Συζήτηση

Συζήτηση μελετών δομικής απεικόνισης

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση περιλαμβάνει δεκατρείς MRI, τρεις MRS, επτά DTI μελέτες και μία μελέτη CT, οι οποίες διερεύνησαν δομικές μεταβολές σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες με νευρογενή ανορεξία. Δεκαπέντε από τις είκοσι τρεις μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε δείγμα αποκλειστικά εφήβων ατόμων. Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 420 ασθενείς, σε σύγκριση με 565 υγιείς μάρτυρες. Όλες ήταν συγχρονικές μελέτες, ενώ δέκα περιλάμβαναν επίσης μια προοπτική παρακολούθηση. Στην παρούσα εργασία αναλύονται οι μελέτες που αφορούν σε sMRI, MRS και CT μεθόδους απεικόνισης.

Ξεκινώντας με την μαγνητική τομογραφία, την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδο νευροαπεικόνισης, παρέχεται η δυνατότητα προσδιορισμού των μεταβολών του εγκεφαλικού παρεγχύματος, μη επεμβατικά, in vivo και χωρίς ιδιαίτερη επιβάρυνση του ασθενούς, καθιστώντας την ως μέθοδο βασική τόσο για την έρευνα όσο και για την κλινική πράξη σε κάθε τομέα της ιατρικής. Όπως προ ειπώθηκε ως τεχνική βασίζεται στο φαινόμενο του μαγνητικού συντονισμού. Με τη δημιουργία μαγνητικών πεδίων και την αποτύπωση τους διαμέσου του μαγνητικού τομογράφου προκύπτουν απεικονίσεις του εγκεφάλου με χαρακτηριστική ευκρίνεια, ανάλογα την δυνατότητα του μηχανήματος. Όσον αφορά την νευρογενή ανορεξία το σημαντικότερο εύρημα φαίνεται να είναι η μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας, διάχυτη και κατά περιοχές, αν και προκύπτει κάποια ετερογένεια μεταξύ των μελετών όσον αφορά την βαρύτητα και την εντόπιση των ευρημάτων. Αυτή η «ψευδό-ατροφία» δείχνει τάση υποστροφής μετά την αύξηση βάρους, τουλάχιστον σε μη χρόνιους ασθενείς. Εκτός από την καθολική μείωση της φαιάς ουσίας, συγκεκριμένες περιοχές φαίνεται να είναι πιο επιρρεπείς στην απώλεια όγκου, όπως ο βρεγματικός φλοιός, το προσφηνοειδές λόβιο, η νήσος, ο θαλάμος, καθώς και οι δομές του μεταιχμιακού συστήματος, όπως ο προμετωπιαίος φλοιός, ο προσαγωγίος φλοιός, ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή. Τα αποτελέσματά μας συμβαδίζουν με τις προηγούμενες δημοσιεύσεις.(126,128,168)

Αν και έχουν προταθεί αρκετοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, η ακριβής αιτιολογία της ατροφίας της φαιάς ουσίας είναι ακόμα άγνωστη. Πιστεύεται ευρέως ότι είναι αποτέλεσμα και όχι προδιαθεσικός παράγοντας της νόσου. Οι ασθενείς με νευρογενή ανορεξία ακολουθούν ένα πρότυπο περιοριστικής διατροφής, από το οποίο εξαιρούνται τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, οι πρωτεΐνες και νευροπροστατευτικά θρεπτικά συστατικά, όπως οι βιταμίνες του συμπλέγματος B και τα αντιοξειδωτικά.(132) Τα

πολυακόρεστα λιπαρά οξέα λαμβάνονται αποκλειστικά μέσω της διατροφής και είναι απαραίτητα για την ακεραιότητα και λειτουργία των νευρωνικών μεμβρανών. Η διατροφική τους ανεπάρκεια σχετίζεται με νευρωνική απόπτωση και διακοπή της φυσιολογικής ωρίμανσης του φλοιού κατά την εφηβεία, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τη μεγαλύτερη ευπάθεια της φαιάς ουσίας κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.(169) Επιπλέον, η μειωμένη πρωτεϊνική σύνθεση λόγω της ακραίας έλλειψης θρεπτικών ουσιών πιστεύεται ότι οδηγεί σε μειωμένο αριθμό συναπτικών συνδέσεων και καθυστερημένη συναπτογένεση.(151)

Εντούτοις, οι πάσχοντες από ψυχογενή ανορεξία διαφέρουν από τους άλλους υποσιτισμένους ψυχιατρικούς ασθενείς, καθώς η διατροφή τους ακολουθεί ένα συγκεκριμένο περιοριστικό μοτίβο, σύμφωνα με το οποίο εξαιρούνται κυρίως τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Αυτό μπορεί ενδεχομένως να εξηγήσει γιατί η εκσεσημασμένη ατροφία που παρατηρείται στην νευροαπεικόνιση, δεν συμβαδίζει με ανάλογη έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας.(132) Αντίθετα, οι ασθενείς με νευρογενή ανορεξία συχνά σημειώνουν υψηλή βαθμολογία σε σχέση με το μέσο όρο σε κλίμακες αξιολόγησης του δείκτη νοημοσύνης. Η πνευματική οξύτητα επηρεάζεται αρνητικά από τη σοβαρότητα της νόσου και συσχετίζεται θετικά με το BMI και αρνητικά με τον βαθμό διάχυτης εγκεφαλικής ατροφίας αλλά και ιδιαίτερα με την ατροφία του κυρίαρχου ημισφαιρίου.(170) Με την ανάρρωση, οι ασθενείς ανακτούν τη λειτουργικότητά τους, ακόμη και αν ο όγκος της φαιάς ουσίας αποκαθίσταται μερικώς. Μια ενδιαφέρουσα πρόταση είναι η αξιολόγηση της αριθμητικής δεξιότητας των ασθενών στην οξεία φάση της νόσου και η χρήση της ως προγνωστικό βιοδείκτη, δεδομένου ότι η αριθμητική ικανότητα σχετίζεται με το κυρίαρχο ημισφαίριο.(157,171)

Άλλες θεωρίες που έχουν κατά καιρούς δημοσιευθεί με σκοπό να εξηγήσουν την ατροφία είναι η συρρίκνωση του εγκεφάλου λόγω αφυδάτωσης και ανακατανομή των υγρών στον εξωκυττάριο χώρο λόγω ωσμωτικών αλλαγών.(172) Ωστόσο, σε όλες σχεδόν τις μελέτες της ανασκόπησης, η απεικόνιση της μαγνητικής τομογραφίας πραγματοποιήθηκε μετά από την αρχική σταθεροποίηση των ασθενών και αφού τα επίπεδα λευκωματίνης και ηλεκτρολυτών στον ορό των ασθενών βρίσκονταν εντός του φυσιολογικού εύρους. Έτσι, η αφυδάτωση ή οι ωσμωτικές μεταβολές δεν φαίνεται να εξηγούν επαρκώς τα ευρήματα.

Όσον αφορά το ορμονικό status των ασθενών, τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης, που είναι ένα συνηθισμένο εύρημα, σχετίζονται σημαντικά κυρίως με την ενδοπαραεγχυματική μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας.(158) Ο υποκείμενος μηχανισμός είναι ακόμα άγνωστος, αλλά πιθανολογείται ότι η κορτιζόλη είναι υπεύθυνη για μεταβολές στον καταβολισμό των πρωτεϊνών.(173) Επιπλέον, η δευτερογενής ανεπάρκεια IGF-1 λόγω υποσιτισμού μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των ολιγοδενδροκυττάρων, καθυστέρηση της μυελίνωσης και τελικά ελάττωση του όγκου του εγκεφάλου.(174) Μια ενδιαφέρουσα θεωρία που έχει προταθεί για να εξηγήσει την επιπλέον απώλεια φαιάς ουσίας στους εφήβους, είναι ότι η ασθένεια φαίνεται να τροποποιεί τη φυσιολογική διαδικασία ωρίμανσης του εγκεφάλου (prunning), οδηγώντας σε μια πιο «εργονομική» φλοιική αρχιτεκτονική προκειμένου να εξοικονομήσει ενέργεια και να διατηρήσει επαρκή απόδοση παρά τον υποσιτισμό. Αυτή η θεωρία μπορεί επίσης να εξηγήσει την κλινική παρατήρηση ότι οι ίδιοι οι ασθενείς στα αρχικά στάδια της νόσου, θεωρούν ότι έχουν μεγαλύτερη διαύγεια όταν λιμοκτονούν.(175) Στο ίδιο πεδίο διερεύνησης, μια ενδιαφέρουσα μελέτη σχετικά με την κατανομή του σωματικού λίπους μετά την αύξηση βάρους σε ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία, αποκαλύπτει ότι μόνο σε έφηβους και όχι σε ενήλικες, το λίπος ακολουθεί ένα παράδοξο μοτίβο κατανομής. Μετά την επανάκτηση του, αρχικά συσσωρεύεται κυρίως στον κορμό, και ειδικότερα ως κοιλιακό λίπος και αφού παρέλθουν μερικοί μήνες από την ανάκαμψη κατανέμεται ομοιόμορφα. Το φαινόμενο αυτό δεν παρατηρείται σε ενήλικες ασθενείς.(176)

Μια πιο παλιά θεωρία και ίσως πιο απλοϊκή υποστηρίζει πως η υπερέκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης στους ασθενείς αυτούς, ως αποτέλεσμα των επαναλαμβανόμενων εμέτων ενδεχομένως να οδηγεί σε κατακράτηση ύδατος και διεύρυνση των κοιλιών. Δεδομένου ότι οι μελέτες που διεξήχθησαν δεν συμπεριέλαβαν στον εργαστηριακό έλεγχο των ασθενών τους τον προσδιορισμό αυτής της παραμέτρου, η παρούσα ανασκόπηση δεν μπορεί να δώσει κάποια απάντηση σχετικά με τον ρόλο της αντιδιουρητικής ορμόνης στην παρατηρούμενη διάταση των κοιλιών. (177)

Μελετώντας εφήβους με πρόσφατη διάγνωση άτυπης νόσου, δεν ανιχνεύθηκαν σημαντικές ογκομετρικές διαφορές και δεν βρέθηκαν κλινικές συσχετίσεις. Αξίζει να

σημειωθεί, ωστόσο, ότι οι ασθενείς αυτοί είχαν σημαντικά χαμηλότερο ΔΜΣ από τους υγιείς μάρτυρες και ότι το 40% από αυτούς παρουσίαζαν δευτεροπαθή αμηνόρροια. Πιθανολογείται λοιπόν, ότι υπάρχει ένα κρίσιμο όριο ΔΜΣ, κάτω από το οποίο αρχίζει να γίνεται εμφανής η απώλεια φαιάς ουσίας.(178) Η ανεύρεση θετικής συσχέτισης μεταξύ των ογκομετρικών μεταβολών και του ποσοστού απώλειας βάρους, έρχεται να υποστηρίξει αυτή την υπόθεση τονίζοντας τη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και παρέμβασης.(179) Συνοψίζοντας, η θετική συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ των ασθενών (και όχι της διάρκειας της νόσου) και της διάχυτης μείωσης του όγκου της φαιάς ουσίας σε συνδυασμό με την υποστροφή της ατροφίας μετά από μερική αύξηση βάρους, κλίνουν προς την ιδέα ότι, τουλάχιστον σε μη χρόνιους ασθενείς η ατροφία είναι μια προσωρινή μεταβολή απότοκος του διατροφικού περιορισμού και όχι αποτέλεσμα κυτταρικής απόπτωσης.(151,180)

Όπως προ ειπώθηκε, συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου φαίνεται να επηρεάζονται περισσότερο, υποδηλώνοντας είτε μεγαλύτερη ευπάθεια είτε πιθανή εμπλοκή στην παθογένεση της νευρογενούς ανορεξίας. Συγκεκριμένα, ο βρεγματικός λοβός είναι μια από τις κύριες δομές που επηρεάζονται και αναφέρεται από διάφορες ερευνητικές ομάδες.(150,153,155) Η μείωση του όγκου του έχει συσχετιστεί με τα γνωστικά ελλείμματα των ασθενών και τη διαταραχή της συγκέντρωσης τους.(128) Επιπρόσθετα, η απώλεια όγκου του βρεγματικού λοβού μπορεί να συμβάλει στην υπερεκτίμηση του μεγέθους του σώματος, ένα σημαντικό στοιχείο της διαταραγμένης εικόνας του εαυτού που χαρακτηρίζει τους ασθενείς. Είναι ενδιαφέρον ότι η παραμόρφωση της εικόνας του σώματος σε ασθενείς με νευρογενή ανορεξία είναι παρόμοια με την παραμόρφωση που αναφέρεται μετά από επίκτητη βλάβη του δεξιού βρεγματικού λοβού (π.χ. μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο).(181) Η παραμόρφωση της εικόνας του σώματος στους ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία, φαίνεται να είναι ένας συνδυασμός υπερεκτίμησης του μεγέθους του σώματος τους και της έντονης δυσαρέσκειας που νιώθουν για αυτό, που τους οδηγεί στην επιτακτική ανάγκη για απώλεια βάρους. Αυτή την διαταραχή θα μπορούσε να εξηγήσει το προσφηνοειδές λόβιο, μια μικρή περιοχή που εδράζεται στην οπίσθια ενδο-ημισφαιρική περιοχή βρεγματικού λοβού. Αυτή η μικρή περιοχή χαίρει ιδιαίτερου ενδιαφέροντος λόγω του σημαντικού ρόλου της στην ικανότητα αυτοαναφοράς του ατόμου. Την ικανότητα δηλαδή του να περιγράφει προσωπικότητα του και τη φυσική του εμφάνιση.(182)

επομένως, η δομική και λειτουργική διαταραχή του προσφηνοειδούς λόβιου, σε ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία, μπορεί ενδεχομένως να εξηγήσει την αλλοιωμένη αντίληψη της εικόνας του εαυτού που παρουσιάζουν και της ανάγκης για απώλεια βάρους που εκφράζουν ιδιαίτερα εφόσον αυτή παρατηρείται σε πρώιμα στάδια της νόσου.(183)

Το πρόσθιο τμήμα του μετωπιαίου λοβού, γνωστό και ως προμετωπιαίος φλοιός συνιστά μια ακόμη περιοχή, που μεταβάλλεται ιδιαίτερα κατά την εφηβεία και την νεαρή ενήλικη ζωή. Ο προμετωπιαίος φλοιός καταλαμβάνει το ένα τρίτο του συνολικού εγκεφαλικού φλοιού του ανθρώπου και αποτελεί τον κύριο μεσολαβητή των εκτελεστικών λειτουργιών. Είναι το κέντρο της λογικής και της λήψης αποφάσεων, του ελέγχου της παρορμητικότητας, της μνήμης εργασίας και εμπλέκεται στην αναστολή αντίδρασης.(184) Κατά τη νευροανάπτυξη είναι μια από τις περιοχές που ωριμάζουν τελευταίες, κάτι που εξηγεί γιατί μερικές φορές οι έφηβοι έχουν ανώριμη συμπεριφορά.(185) Η ωρίμανση του προμετωπιαίου φλοιού εκτιμάται ότι ολοκληρώνεται περίπου στην ηλικία των 25 ετών. Όταν πρόκειται για ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία, τόσο με περιοριστικού όσο και με υπερφαγικού/καθαρκτικού τύπου νόσο, παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά παθολογικής παρορμητικότητας από τους υγιείς συνομηλίκους τους. Πιο συγκεκριμένα, το 80% των ασθενών αναφέρει τουλάχιστον μία παρορμητική ενέργεια όπως απόπειρα αυτοκτονίας, αυτοτραυματισμό, κλεπτομανία ή κατάχρηση αλκοόλ. Ο ελαττωμένος όγκος της φαιάς ουσίας στον προμετωπιαίο φλοιό συμβαδίζει με το χαρακτηριστικό της παρορμητικότητας.(186) Ακόμη, συγκρίνοντας τους δύο τύπους της νόσου, προκύπτει μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση, που αναφέρεται σε παράδοξη διατήρηση φυσιολογικού όγκου φαιάς ουσίας στον προμετωπιαίο φλοιό των εφήβων με περιοριστικού τύπου νόσο, σε σχέση με τη συνοδό διάχυτη ατροφία του συνολικού φλοιού που παρατηρείται σε άλλους ασθενείς. Δεδομένου ότι αυτή η διατήρηση του όγκου δεν παρατηρήθηκε στους υπερφαγικού τύπου ασθενείς, προτείνεται η εξήγηση ότι, αυτή η διατήρηση του όγκου μπορεί να είναι το μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα των στρατηγικών που χρησιμοποιούν οι περιοριστικού τύπου ασθενείς, προκειμένου να ελέγξουν την πείνα τους.(187)

Εκτός από την ανάπτυξη του προμετωπιαίου φλοιού, μια άλλη δομή που φαίνεται να εμπλέκεται στην ιδιαίτερη συμπεριφορά των εφήβων είναι το λιμβικό ή μεταιχμιακό

σύστημα. Μελέτες νευροαπεικόνισης που διεξήχθησαν σε εφήβους δείχνουν, οι έφηβοι διαθέτουν έναν λιγότερο ενεργό προμετωπιαίο φλοιό και ένα ιδιαίτερα υπερδραστήριο μεταιχμιακό σύστημα ότι σε σύγκριση με τους ενήλικες.(188) Αυτή η απόκλιση από την νευροβιολογία των ενηλίκων εξηγεί εν μέρει μερικές από τις τυπικές έφηβες συμπεριφορές, όπως εκρήξεις θυμού, μεταβολές της διάθεσης, τη μεγάλη επίδραση που έχουν τα συνασθήματα τους στη λήψη αποφάσεων καθώς και την επιρρέπεια των εφήβων σε επίδοση συμπεριφορών υψηλού κινδύνου. Η υπερενεργοποίηση του λιμβικού συστήματος κατά τη διάρκεια της εφηβείας προκαλεί εν μέρη ίσως, τη δυσκολία που αντιμετωπίζουν οι έφηβοι στην κατανόηση των συμπεριφορών και των συναισθημάτων των ενηλίκων. Κάθε υπομονάδα αυτού του συμπλέγματος έχει τον δικό της ειδικό ρόλο στη νευροβιολογία της νευρικής ανορεξίας.(189) Εξέχον εύρημα είναι η ατροφία των δομών του μεταιχμιακού συστήματος.

Ο ιππόκαμπος και ειδικότερα η αμυγδαλή, φαίνεται να είναι από τις πλέον ευαίσθητες δομές στην απώλεια όγκου. Η ατροφία του ιππόκαμπου αναφέρεται και σε πολλές άλλες σοβαρές ψυχιατρικές διαταραχές όπως την μείζονα κατάθλιψη.(190) Τα υπερβολικά επίπεδα κορτιζόλης λόγω του χρόνιου στρες που βιώνουν οι ασθενείς αυτοί, έχουν προταθεί ως κινητήριοι μηχανισμοί. Επιπλέον, η υπερκορτιζολαιμία θεωρείται αντισταθμιστικός μηχανισμός, που δρα αυξάνοντας τη γλυκονεογένεση και παρέχοντας ζωτικά θρεπτικά συστατικά.(191) Παρόλα αυτά, οι ασθενείς με νευρογενή ανορεξία αρκετά συχνά παρουσιάζουν συννοσηρότητα με αγχώδη διαταραχή και κατάθλιψη, οπότε το άγχος αυτών των παθήσεων μπορεί να επιδρά επιπλέον στον ιππόκαμπο μέσω της επιπλέον αύξησης της κορτιζόλης. Αυτή η θεωρία υποστηρίζεται από την μερική αποκατάσταση του όγκου του ιππόκαμπου μετά από χορήγηση αντικαταθλιπτικών.(192) Συγκρίνοντας εφήβους με ενήλικες παρατηρείται μεγαλύτερη ιπποκάμπια ατροφία στον εφηβικό πληθυσμό.(129,148,193) Η εξαιρετική ευαλωτότητα στο άγχος κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου μπορεί να είναι τόσο το αποτέλεσμα της ταχείας ανάπτυξης και αυξημένης πλαστικότητας του εγκεφάλου κατά την εφηβεία, όσο και της ύπαρξης πολλών ορμονικών υποδοχέων του στρες σε αυτήν την περιοχή.(194)

Μια άλλη βασική δομή του μεταιχμιακού συστήματος, που φαίνεται να έχει κεντρική συμμετοχή στη συμπτωματολογία της νόσου και πιθανώς στην παθοφυσιολογία είναι ο «ανιχνευτής των απειλών» του εγκεφάλου, η αμυγδαλή.(195)

Η αμυγδαλή είναι μια δομή με αμυγδαλοειδές σχήμα, η οποία εδράζεται στον μέσο κροταφικό λοβό και αποτελείται από 13 λειτουργικά ετερογενείς πυρήνες. Σε υγιείς εφήβους σε σύγκριση με ενήλικες παρατηρείται υπερβολική δραστηριότητα της αμυγδαλής.(196) Αυτή η υπερενεργοποίηση υποστηρίζεται ότι έχει κεντρικό ρόλο στη ψυχογενή ανορεξία.(197) Συγκεκριμένα, έχει προταθεί ότι τα άτομα που τελικά νοσούν, διαθέτουν μια ιδιαίτερα ευαίσθητη αμυγδαλή, η οποία συμβάλλει στο να βιώνουν τα έντονα συναισθήματα ως συντριπτικά και αποτρεπτικά, μια κατάσταση η οποία γίνεται πιο έκδηλη κατά την εφηβεία όταν και επί τω πλείστο ξεκινά η διαταραχή.(198) Στην νευρογενή ανορεξία, η υπερενεργοποίηση της αμυγδαλής παρατηρείται όταν οι ασθενείς εκτίθενται σε αρνητικά ερεθίσματα είτε αυτά σχετίζονται με την ασθένειά τους είτε όχι, υποδεικνύοντας την εξ αρχής διαταραγμένη επεξεργασία και ρύθμιση των συναισθημάτων.(199) Επιπλέον, η ενεργοποίηση της αμυγδαλής μετά από διέγερση με κάποιο γευστικό ερέθισμα, μπορεί να προκαλείται από τον έντονο φόβο των ασθενών για πιθανή αύξηση βάρους.(200) Πιστεύεται ότι αυτή η αυξημένη δραστηριότητα της αμυγδαλής, οδηγεί σε περαιτέρω έντονα συναισθήματα φόβου που σχετίζεται με την εικόνα σώματος και οδηγεί σε επιπλέον μειωμένη πρόσληψη θερμίδων και μείωση του βάρους.(201) Ο μειωμένος όγκος της αμυγδαλής σε ασθενείς με νευρογενή ανορεξία έχει συσχετιστεί με μικρότερη ανασφάλεια σχετικά με την εικόνα του σώματος και με ελαττωμένο αίσθημα φόβου σχετικά με την βαρύτητα της νόσου, συμβάλλοντας έτσι στη διατήρηση της.(202) Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι η αμυγδαλή, μαζί με την νήσο και άλλες δομές του μεταχιαμακού συστήματος, εμπλέκονται σε σύνθετα νευρωνικά κυκλώματα που σχετίζονται με τη συναισθηματική αντίληψη.(203) Διαταραχή στην σύνδεση της αμυγδαλής με περιοχές του μετωπιαίου φλοιού μέσω του προσαγωγείου φλοιού, ενδέχεται να προκαλεί μεγαλύτερο άγχος σε ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία ή ασθενείς που πάσχουν από δυσμορφική διαταραχή έναντι των υγείων μαρτύρων. Έτσι, στο φόντο μιας υπερδραστήριας αμυγδαλής που βομβαρδίζει με «απειλές» και αρνητικά συναισθήματα, στέλνει έντονα σήματα αρνητικών συναισθηματικών πληροφοριών για απειλές, η νήσος καθίσταται ανήμπορη να ενσωματώσει την ανίχνευση βασικών συναισθημάτων.(198) Εκτός από την αμυγδαλή άλλες περιοχές που σχετίζονται με διαταραγμένη αντίληψη της εικόνας σώματος είναι ο βρεγματικός φλοιός όπως προαναφέρθηκε και η νήσος.

Μια ακόμη δομή με ιδιαίτερο ενδιαφέρον είναι η νήσος. Παρόλο το ενδιαφέρον και την έρευνα γύρω από αυτήν λίγα είναι γνωστά, ίσως λόγω της δυσκολίας που προκύπτει στην μελέτη της, λόγω της θέσης της στο βάθος του εγκεφάλου. Η νήσος εμπλέκεται σε πληθώρα λειτουργιών όπως στην αισθητηριοκινητική επεξεργασία, την συναισθηματική συνειδητοποίηση, τον έλεγχο του αυτονόμου, την πρόβλεψη του κινδύνου, την λήψη αποφάσεων, αλλά και σε σύνθετες κοινωνικές λειτουργίες όπως, η ενσυναίσθηση. (204,205) Επιπλέον, η δεξιά νήσος εμπλέκεται στην λειτουργία της «αυτοαναγνώρισης».(206) Ως δομή έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης πολλών ερευνών νευροαπεικόνισης, λειτουργικών και δομικών, οδηγώντας και στη διατύπωση της λεγόμενης «υπόθεσης της νήσου». Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, η πρόωρη αναπτυξιακή βλάβη σε συνδυασμό με κοινωνικοπολιτισμικούς και άλλους στρεσογόνους παράγοντες όπως η διαίτα και οι ορμονικές διαταραχές μπορούν να οδηγήσουν σε έκπτωση της λειτουργίας της νήσου. Σύμφωνα με την μελέτη των Frank et al, σε απεικονίσεις εφήβων με ψυχογενή ανορεξία παρατηρήθηκε αυξημένος ο όγκος της δεξιάς νήσου.(133) Αυτό το εύρημα συσχετίστηκε επίσης με την διαστρεβλωμένη εικόνα που έχουν για το σώμα τους οι ασθενείς. Την εικόνα του παχύσαρκου σώματος, ενώ στην πραγματικότητα πρόκειται για ένα ακραία λιποβαρές σώμα.(207) Η πρόσθια νήσος αποτελεί μέρος του φλοιού της γεύσης. Σε συνεργασία με τον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγείου και τον κογχομετωπιαίο φλοιό, κωδικοποιεί την αισθητηριακή-ηδονική απόκριση στη γεύση. Μια ακόμη συμβολή της νήσου που αποκαλύφθηκε διαμέσου της λειτουργικής απεικόνισης είναι ο καθοριστικός ρόλος που διαδραματίζει στη σύνδεση αυτών των αισθητηριακών-ηδονικών εμπειριών, με την κινητήριο συνιστώσα του συστήματος ανταμοιβής, η οποία κινητοποιεί το άτομο να προσεγγίσει το φαγητό.(26)

Επιπλέον, η οπίσθια νήσος εμπλέκεται στην επεξεργασία του πόνου, μια ενδοδεκτική λειτουργία, που φαίνεται να δυσλειτουργεί τόσο σε ασθενείς κατά την οξεία φάση της νόσου, όσο και σε ασθενείς που βρίσκονται στην ανάρρωση.(208) Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας την μέθοδο της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας, σε ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία στην φάση της ανάρρωσης, βρέθηκε μειωμένη απόκριση της νήσου στην γλυκιά γεύση σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες.(209) Παρομοίως σε ασθενείς κατά την οξεία φάση της νόσου, παρατηρήθηκε ενεργοποίηση της νήσου, ως απάντηση σε ερεθίσματα που σχετίζονταν

με κατανάλωση σοκολάτας, ενώ οι ασθενείς βρίσκονταν σε κατάσταση κορεσμού, κάτι που δεν παρατηρήθηκε στους υγιείς μάρτυρες.(200) Αντίθετα, μια νευροαπεικονιστική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε υγιή άτομα, επεσήμανε ότι η κατάσταση πείνας σε σχέση με την κατάσταση κορεσμού, προκαλεί μεγαλύτερη ενεργοποίηση της νήσου.(210) Μελετώντας το πλήθος των αποτελεσμάτων και την τροποποιημένη λειτουργία αλλά και λειτουργική συνδεσιμότητα της νήσου με άλλες δομές, μπορεί κανείς να συμπεράνει τον κεντρικό ρόλο της νήσου στην παθοφυσιολογία της ψυχογενούς ανορεξίας.(211)

Μια ακόμη δομή που παρουσιάζει ενδιαφέρον στην νευροαπεικόνιση των ασθενών με νευρογενή ανορεξία είναι η παρεγκεφαλίδα. Η δομική απεικόνιση αποκαλύπτει την ατροφία της παρεγκεφαλίδας, η οποία σχετίζεται με μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου και φαίνεται να είναι πιο σοβαρή σε ασθενείς με περιοριστικού τύπου νόσο.(187,212,213) Η γνωστική δυσκαμψία, οι διαταραχές του εκτελεστικού ελέγχου, τα ελλείμματα στη μνήμη εργασίας και οι αλλαγές στη διάθεση, έχουν συσχετιστεί με αυτήν την αλλοίωση του εγκεφάλου στην ανορεξία.(214) Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός είναι ασαφής, η παρεγκεφαλίδα πιστεύεται ότι εμπλέκεται επίσης στη διατροφική συμπεριφορά, μέσω εγκεφαλικών-υποθαλαμικών κυκλωμάτων που ρυθμίζουν την πρόσληψη τροφής και τις συμπεριφορές κατανάλωσης των ασθενών.(215) Η δυσλειτουργία αυτών των συνδέσμων ενδεχομένως να οδηγεί σε απώλεια βάρους και να συμβάλει στην διατήρηση της νόσου.(213) Επιπλέον, η λειτουργική απεικόνιση σε υγιή άτομα αποκαλύπτει ενεργοποίηση της παρεγκεφαλίδας όταν το άτομο βιώνει πείνα, δίψα και κορεσμό. Έτσι, όταν παρατηρείται μειωμένη εγκεφαλική ενεργοποίηση σε έναν ασθενή με νευρογενή ανορεξία σε συνδυασμό με τα δομικά ευρήματα της ατροφίας, πιστεύεται πως μπορεί να σχετίζεται με τη διαταραγμένη συμπεριφορά διατροφής των ασθενών και την επακόλουθη απώλεια βάρους.(216) Προτείνοντας μια πιθανή παρεγκεφαλιδική εμπλοκή στη συναισθηματική επεξεργασία, μελέτες νευροαπεικόνισης δείχνουν ότι τα άτομα με ισχυρό χαρακτηριστικό αλεξιθυμίας έχουν αυξημένο όγκο φαιάς ουσίας στην παρεγκεφαλίδα, μαζί με χαμηλούς όγκους της δεξιάς αμυγδαλής, της αριστερής νήσου και της αριστερής παραϊπποκάμπιας έλικας.(217) Η Αλεξιθύμια στην ακριβή της ετυμολογική ανάλυση, σημαίνει «έλλειψη λέξεων για τα συναισθήματα» (α-λέξις-θυμός) και περιγράφει την αδυναμία κάποιου να εξηγήσει ή να εκφράσει τα συναισθήματά του,

διαταραχή που συνοδεύεται από την αδυναμία της κατανόησης των συναισθημάτων. Σύμφωνα με μια ενδιαφέρουσα προσέγγιση των D'Agata et al, στα πρώιμα στάδια της θεραπείας, οι ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία είναι πιο ικανοί να διαχειριστούν τα συναισθήματά τους δεδομένου του χαμηλού βάρους τους. Καθώς όμως η θεραπεία προχωράει και το βάρος αυξάνεται, τα συναισθήματα επιδεινώνονται και οι ασθενείς πρέπει να τα αντιμετωπίσουν. Άτομα με χαμηλά επίπεδα αλεξιθυμίας είναι πιο ικανά να αναγνωρίσουν τα συναισθήματά τους και να καταφέρουν να αναπτύξουν στρατηγικές που θα τα βοηθήσουν να τα ρυθμίσουν και να αντιμετωπίσουν έντονες συναισθηματικές καταστάσεις που μπορούν να οδηγήσουν στην υποτροπή της νόσου.(218)

Τέλος, μια ακόμη περιοχή που φαίνεται να έχει βασικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νευρογενούς ανορεξίας είναι ο κορχομετωπιαίος φλοιός. Αυτή η υποπεριοχή του μετωπιαίου φλοιού, έχει μείζονα ρόλο στην ρύθμιση της ποσότητας μιας συγκεκριμένης τροφής που καταναλώνει κάποιος καθώς είναι υπεύθυνη για την σταδιακή μείωση της ευχαρίστησης που νιώθει κάποιος καθώς καταναλώνει μια τροφή. Ένα φαινόμενο που χαρακτηρίζεται ως αίσθημα πληρότητας που σχετίζεται με συγκεκριμένο ερέθισμα. (219) Ο μέσος κορχομ ετωπιαίος φλοιός, έχει επιπλέον συσχετιστεί με την αποφυγή του φαγητού. Ο μειωμένος όγκος του φλοιού και η διαταραγμένη λειτουργικότητα του έχουν συνδεθεί με την διαταραγμένη ρύθμιση του κορεσμού σε ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία, προτείνοντας έναν πιθανό μηχανισμό περιορισμού της πρόσληψης τροφής σε αυτούς τους ασθενείς.(133)

Εκτός από τις ογκομετρικές μεταβολές, έχουν μελετηθεί μεταβολές και στον μεταβολισμό της εγκεφαλικής ουσίας, μέσω της απεικόνισης με MRS, αν και αυτή δεν αποτελεί μια ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική στη νευροαπεικονιστική έρευνα των διαταραχών διατροφής. Πολλοί μεταβολίτες διερευνήθηκαν όπως το N-ακετυλ-ασπαρτικό οξύ, NAA ως δείκτης νευρωνικής ακεραιότητας. Η ολική κρεατίνη, tCr ως δείκτης της δεξαμενής ενέργειας των κυττάρων. Η γλουταμίνη Gln, το γλουταμινικό οξύ Glu, και το άθροισμά τους Glx που παρέχουν πληροφορίες για τη νευροδιαβίβαση. Η χολίνη, Cho ως δομικό συστατικό των μεμβρανών και η μυο-ινοσιτόλη, mI ως δείκτης ανάπτυξης των νευρογλοιακών κυττάρων. Κατά βάση φαίνεται να επηρεάζεται η φαιά ουσία, όπως παρατηρείται και στις ογκομετρικές μελέτες, υπογραμμίζοντας για μία ακόμη φορά τη σχετική ευαλωτότητα της έναντι της λευκής ουσίας, στον

υποσιτισμό. Παρόλο που στη βιβλιογραφία συναντώνται αρκετοί συσχετισμοί μεταξύ των επιπέδων των μεταβολιτών και των συμπτωμάτων της νευρογενούς ανορεξίας, αυτοί δεν επαληθεύτηκαν στην ανασκόπησή μας. Για παράδειγμα, χαμηλά επίπεδα NAA στον μετωπιαίο λοβό έχουν συσχετιστεί με μειωμένη γνωστική απόδοση και ελλείμματα προσοχής.(220) Το NAA παράγεται στα μιτοχόνδρια των νευρικών κυττάρων και ανευρίσκεται κυρίως στους νευρώνες και αποτελεί όπως προαναφέρθηκε δείκτη νευρωνικής ακεραιότητας και λειτουργίας. Παρόμοια συσχέτιση χαμηλών επιπέδων NAA και μειωμένης γνωστικής απόδοσης έχει αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες πάνω σε χρήστες έκστασης.(221) Ομοίως, βρέθηκε θετικός συσχετισμός μεταξύ μειωμένων επιπέδων Glu και υψηλών βαθμολογιών στην κλίμακα κατάθλιψης.(220) Το γλουταμινικό οξύ αποτελεί έναν κύριο διεγερτικό νευροδιαβιβαστή, οπότε χαμηλά επίπεδα του έχουν αναφερθεί και σε ασθενείς με κατάθλιψη, εύρημα το οποίο συνάδει με την προαναφερθείσα συσχέτιση της ανασκόπησης μας.(222) Παρομοίως χαμηλά επίπεδα μυο-ινοσιτόλης έχουν επίσης συσχετισθεί με συμπτώματα κατάθλιψης.(223) Αν και μια έρευνα αναφέρει βελτίωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης σε ασθενείς που χορηγήθηκαν διατροφικά συμπληρώματα ινοσιτόλης, στην παρούσα ανασκόπηση δεν βρέθηκε συσχέτιση των επιπέδων μυο-ινοσιτόλης και των συμπτωμάτων κατάθλιψης.

Μελετώντας παράλληλα με τους μεταβολίτες το ορμονικό στάτους των εφήβων ασθενών με ψυχογενή ανορεξία, και πιο συγκεκριμένα της θυρεοειδικής λειτουργίας και των επιπέδων κορτιζόλης ορού, το NAA βρέθηκε να σχετίζεται θετικά με τις τιμές της τριωδοθυρονίνης (T3). Οι Krieg et al. αναφέρουν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων T3 και του όγκου του κοιλιακού συστήματος -και κατ' επέκταση της ατροφίας του εγκεφαλικού παρεγχύματος,- εξετάζοντας με ψηφιακή αξονική τομογραφία πενήντα ενήλικες ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία.(224) Έτσι, αυτή η ορμονική παράμετρος, η οποία μεταβάλλεται από τον υποσιτισμό, φαίνεται να σχετίζεται με έκπτωση της νοητικής λειτουργίας σε ασθενείς με νευρογενή ανορεξία. Άλλοι συγγραφείς αναφέρουν αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ελεύθερης κορτιζόλης ούρων και του όγκου της φαιάς ουσίας και θετική συσχέτιση με τον συνολικό όγκο του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. (152) Αξίζει να σημειωθεί ότι, οι τρεις μεταβολίτες, NAA, Glx και mI τείνουν να επανέρχονται στο φυσιολογικό καθώς ο

δείκτης μάζας σώματος και οι διατροφικές αλλά και ορμονικές παράμετροι τείνουν να βελτιώνονται.

Ένα αξιοσημείωτο εύρημα είναι τα αυξημένα επίπεδα της Cho στις μετωπιαίες και βρεγματικές περιοχές των ασθενών, που πιθανώς εξηγούνται από τον αυξημένο καταβολισμό των μεμβρανών. Η αύξηση της ολικής χολίνης, σχετίζεται με αύξηση των επιπέδων της γλυκερυλ-φωσφο-χολίνης, GPC και μαζί με τα αυξημένα επίπεδα γλυκερυλ-φωσφο-αιθανολαμίνης, GPE, επιβεβαιώνουν τον καταβολισμό των μεμβρανών. Με βάση την θεωρία του «αυτο-κανιβαλισμού» στη νόσο του Alzheimer, προτείνεται ότι σε συνθήκες ακραίας πείνας, τα εγκεφαλικά κύτταρα απελευθερώνουν λιπαρά οξέα από τις μεμβράνες για να παράγουν ενέργεια.(225) Αυτή η υπόθεση συμβαδίζει με τα υψηλά επίπεδα προϊόντων καταβολισμού λιπιδίων και τα υψηλά επίπεδα Cho. Ως εκ τούτου, προτείνεται η νευροαπεικόνιση να πραγματοποιείται πριν από την έναρξη επανασίτισης καθώς επηρεάζονται τα αποτελέσματα. Ακόμη, η αύξηση της υπολειπόμενης χολίνης, του αθροίσματος δηλαδή της μη φωσφορυλιωμένης χολίνης και των μορίων που δεν είναι ανιχνεύσιμα με την MRS, είναι αποτέλεσμα του τροποποιημένου μεταβολισμού των ατόμων με νευρογενή ανορεξία. Αύξηση των τιμών της υπολειπόμενης χολίνης έχει αναφερθεί σε άτομα που πάσχουν από σκλήρυνση κατά πλάκας, όπου η καταστροφή του νευρικού ιστού οφείλεται στην αυξημένη δραστηριότητα της φωσφολιπάσης A2.(226) Αυξημένη ευαλωτότητα των μεμβρανών μετά από ακραίο υποσιτισμό και χαμηλή πρόσληψη χολίνης, έχει αναφερθεί σε in vitro μελέτες πάνω σε τρωκτικά. Μετά από αποκατάσταση της σίτισης και του βάρους παρατηρήθηκε, μερική υποστροφή των ευρημάτων.(227) Ομοίως, τα αυξημένα επίπεδα tCr σε ασθενείς με νευρογενή ανορεξία υποδηλώνουν αναδιοργάνωση του κυτταρικού μεταβολισμού προκειμένου να ανταπεξέλθει στα διατροφικά ελλείμματα.(228) Γενικά, ο μικρός αριθμός μελετών με MRS αποκλείει την δυνατότητα διεξαγωγής συγκεκριμένων συμπερασμάτων.

Η ανησυχία για το βάρος (weight concern) αναφέρεται στην σημασία που έχει για κάποιον το σωματικό του βάρος, στην δυσαρέσκεια του για αυτό και στην επιθυμία που το δημιουργείται για να χάσει βάρος αλλά και την έμμονη ενασχόληση του με το σχήμα και το βάρος του σώματος του. Η ανησυχία για το σώμα, υποδηλώνει έντονα συνασθήματα για το πάχος, φόβο για την αύξηση του βάρους και δυσφορία όταν κάποιος κοιτάει το ίδιο του το σώμα. Η ανησυχία για το βάρος και το σχήμα του

σώματος, αποτελούν βασικές ιδέες στην ψυχοπαθολογία της ψυχογενούς ανορεξίας και είναι κομμάτι τόσο της διαταραγμένης επεξεργασίας των σημάτων του σώματος, όσο και της παθολογικής ενσωμάτωσης της αντίληψης του σώματος. Σύμφωνα με μελέτες χαμηλά επίπεδα NAA και Glx σχετίζονται ανάλογα με τέτοια συναισθήματα.(229)

Η νήσος αποτελεί μια περιοχή η οποία δεν αναλύεται με την μέθοδο της μαγνητικής φασματοσκοπίας στις μελέτες με MRS της παρούσας ανασκόπησης. Εντούτοις από μελέτες που έγιναν σε νεαρούς ενήλικες και ενήλικες άνω των 25 ετών φαίνεται πως η διαταραγμένη σύσταση της εγκεφαλικής ουσίας, σχετίζεται με ορισμένα χαρακτηριστικά της παθοφυσιολογίας της νόσου. Η διαταραγμένη γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση στον φλοιό της νήσου, οδηγεί σε διαταραχή της λειτουργίας του λοβού της νήσου (ιδιαίτερα της πρόσθιας νήσου, η οποία εμπλέκεται στη σύνθεση πολλαπλών πληροφοριών) και θεωρείται ότι σχετίζεται με τα συμπτώματα της «επίγνωσης του σώματος» στην νευρογενή ανορεξία, δηλαδή την αντίληψη που έχει κάποιος σχετικά με το σωματικό του βάρος, την κατάσταση του σώματος του και το σχήμα του σώματος του. Ο φλοιός της νήσου όπως προαναφέρθηκε, έχει συνδέσεις με πολλαπλά μέρη του εγκεφάλου, και θεωρείται ότι έχει ουσιώδη ρόλο στην ενοποίηση των διαφόρων αντιλήψεων σε έναν γνωστικό αναπαραστατικό χάρτη. Μέσα σε αυτές τις αντιλήψεις περιλαμβάνονται πληροφορίες σχετικά με σωματική κατάσταση του ατόμου, την κατάσταση του αυτόνομου συστήματος, την όρεξη, την πείνα και την αποστροφή.(208)

Όσον αφορά τον αυξημένο λόγο Cho / Cr, παρατηρείται επίσης σε άλλες ασθένειες που επηρεάζουν τη λευκή ουσία του εγκεφάλου, όπως εγκεφαλοπάθεια που σχετίζεται με τον HIV, αδρενολευκοδυστροφία ή οξεία απομυελίνωση επί εδάφους σκλήρυνσης κατά πλάκας.(230–232) Ακόμη, τα αυξημένα επίπεδα ολικής κρεατίνης που παρατηρούνται σε ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία, υποδηλώνουν αναδιοργάνωση του κυτταρικού μεταβολισμού εν προκειμένω να ανταπεξέλθει στο ενεργειακό έλλειμμα που προκύπτει από την ακραία σιτιστική ένδεια.(228) Ο προσδιορισμός της TCr επηρεάζεται εξαιρετικά από μεταβολές στην ωσμωτικότητα αλλά και από ορμονικές διαταραχές, καταστάσεις και οι δύο πολύ συχνές στην νευρογενή ανορεξία. Έτσι, η κλινική ερμηνεία των τιμών tCr σε τέτοιους ασθενείς οφείλει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή. Τέλος, η μυο-ινοσιτόλη, όπως προ ειπώθηκε αποτελεί δείκτη ακεραιότητας της νευρογλοίας. Επίσης εμπλέκεται στην ρύθμιση της ωσμωτικότητας των κυττάρων,

επηρεάζοντας όπως είναι αναμενόμενο τον όγκο των κυττάρων. Σε κατάσταση υπονατρίαμιας, μια αρκετά συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή σε ασθενείς με νευρογενή ανορεξία, τα επίπεδα μυο-ινοσιτόλης ανιχνεύονται πολύ πιο χαμηλά. Σύμφωνα με αυτό, η ανεύρεση φυσιολογικών επιπέδων μυο-ινοσιτόλης στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση ενδεχομένως να οφείλεται στα φυσιολογικά επίπεδα νατρίου των ασθενών. (233)

Τέλος, η αξονική τομογραφία χρησιμοποιείται από μία μόνο σχετικά παλιά μελέτη των Kopreich et al. και σε συνδυασμό με απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία.(163) Η μέθοδος της αξονικής τομογραφίας χρησιμοποιήθηκε αρκετά στην διερεύνηση νευροψυχιατρικών νοσημάτων, ήδη από την δεκαετία του 1970. Όσον αφορά τις διαταραχές διατροφής, και πιο συγκεκριμένα την νευρογενή ανορεξία, παρατηρήθηκε με την μέθοδο της αξονικής τομογραφίας, διάταση των αυλάκων μεταξύ των εγκεφαλικών ελίκων και του κοιλιακού συστήματος σε συνδυασμό με αντιστρεπτή ατροφία του εγκεφαλικού παρεγχύματος, η οποία φάνηκε να αποκαθίσταται εν μέρη με την αποκατάσταση του BMI. Το εύρημα αυτό χαρακτηρίστηκε ως ‘ψευδοατροφία’ του εγκεφαλικού παρεγχύματος σε άτομα με νευρογενή ανορεξία και αποτέλεσε το έναυσμα για την χρήση της νευροαπεικόνισης στην διερεύνηση διατροφικών διαταραχών.(120,234) Η CT αποτελεί μέθοδο που δεν προτιμάται πλέον για την εκτίμηση των χρονίως πασχόντων από νευρογενή ανορεξία τόσο στην κλινική πράξη όσο και στην έρευνα, καθώς η ακτινοβολία στην οποία εκθέτει τους ασθενείς και τον υγιή πληθυσμό είναι δυσανάλογα μεγάλη σε σχέση με την ευκρίνεια και τις πληροφορίες που προσφέρει. Σε όσες μελέτες, προηγούμενων δεκαετιών έχει εφαρμοστεί, όπως και στην συγκεκριμένη, παρατηρείται εμμέσως ατροφία του εγκεφάλου, λόγω της διεύρυνσης των αυλάκων και τη διάταση των κοιλιών. Το δεύτερο εύρημα αμφισβητείται από αυτήν αλλά και άλλες μελέτες καθώς υπάρχουν ασθενείς με γενικευμένη ατροφία του εγκεφαλικού παρεγχύματος με φυσιολογικό όμως όγκο κοιλιών. (163,172)

Συζήτηση μελετών λειτουργικής απεικόνισης

Αυτή η συστηματική ανασκόπηση περιλαμβάνει έξι μελέτες με fMRI σε ηρεμία και τέσσερις μελέτες SPECT που διερεύνησαν τις λειτουργικές μεταβολές σε εφήβους και

νεαρούς ενήλικες με νευρογενή ανορεξία. Τρεις στις δέκα μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε δείγμα αποκλειστικά εφήβων ατόμων. Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 192 ασθενείς, σε σύγκριση με 185 υγιείς μάρτυρες. Οκτώ μελέτες ήταν συγχρονικές, με μία από αυτές να περιλαμβάνει επίσης μια προοπτική παρακολούθηση και δύο μελέτες ήταν προοπτικές. Στην παρούσα εργασία μελετώνται τα αποτελέσματα των μελετών που χρησιμοποιούν την μέθοδο SPECT, αξιολογώντας τις μεταβολές της εγκεφαλικής αιμάτωσης κατά περιοχές (rCBF).

Όλες οι μελέτες χρησιμοποιούν την μέθοδο της χαρτογραφίας (SPM) για την ανάλυση των αποτελεσμάτων και την ανίχνευση μικρών αποκλίσεων στην αιμάτωση μέσω της χρήσης ραδιοφαρμάκων ιωδίου και τεχνητίου. Η βασική περιοχή που επηρεάζεται σε όλες τις μελέτες που περιλαμβάνονται, είναι η προσαγωγίος έλικα και ειδικότερα ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου (ACC), στον οποίο ανιχνεύεται υποαιμάτωση η οποία δεν αποκαθίσταται πλήρως με την ομαλοποίηση του βάρους. Η υποαιμάτωση αυτή σύμφωνα με τους Kojima et al, παρατηρείται μόνο στους ασθενείς με περιοριστικού τύπου νευρογενή ανορεξία. Εάν και τρεις από τις τέσσερις μελέτες διαχωρίζουν τους ασθενείς τους στον δύο τύπους της νόσου, καμία από τις υπόλοιπες μελέτες δεν αναφέρει ανάλογη παρατήρηση. Ο ACC εμπλέκεται, μέσω εκτεταμένων συνδέσεων με το μεταιχμιακό σύστημα, αλλά και με τον προμετωπιαίο και τον κογχομετωπιαίο φλοιό, ρυθμίζοντας την απόκριση του αυτόνομου νευρικού συστήματος αλλά και την έκκριση ορμονών ως απάντηση στα συναισθήματα, στο στρες, την κοινωνική συμπεριφορά (π.χ. αμυγδαλή, υποθάλαμος) αλλά και στη μνήμη (π.χ. ιππόκαμπος).(235,236) Η υπο-αιμάτωση του ACC αναφέρεται σε διάφορες ιατρικές παθήσεις όπως σε κατάθλιψη, σχιζοφρένεια ή σύνδρομο μετατραυματικού στρες. Αντιθέτως, η υπερ-αιμάτωση του παρατηρείται σε αγχώδεις διαταραχές και στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή.(237) Το γεγονός ότι οι ασθενείς που πάσχουν από νευρογενή ανορεξία εμφανίζουν κοινά χαρακτηριστικά με τους ασθενείς που πάσχουν από κατάθλιψη, αγχώδεις διαταραχές και ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, αιτιολογεί εν μέρη τα κοινά νευροαπεικονιστικά ευρήματα αυτών των παθήσεων.

Ακόμη, περιοχές όπως ο θάλαμος, η αμυγδαλή και η ιπποκάμπια περιοχή, δείχνουν να υπεραιματώνονται. Σε μια σχετικά παλιά μελέτη αναφέρεται αύξηση του βάρους ασθενών με χρόνια, σοβαρή και ανθεκτική ανορεξία, μετά από αμφοτερόπλευρη στερεοτατική θαλαμοεκτομή.(238)

Παράλληλα με την υποαιμάτωση του ACC, παρατηρήθηκε υποαιμάτωση ιδίως του δεξιού βρεγματικού λοβού. Ο δεξιός βρεγματικός λοβός θεωρείται πως είναι το κέντρο της οπτικοχωρικής επεξεργασίας, όπως αναφέρεται και στην συζήτηση για τις δομικές νευροαπεικονιστικές μεθόδους. Η υπολειτουργία του επομένως φαίνεται να συσχετίζεται με την παθογένεια της νόσου και την διαταραγμένη εικόνα σώματος που χαρακτηρίζει τους ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία. (239) Ομοίως φαίνεται να εμπλέκεται και ο μέσος βρεγματικός λοβός. Ανατομικές συνδέσεις μέσω των προαναφερθέντων δομών, φαίνεται να σχετίζονται με τη διαδικασία ανάρρωσης των ασθενών, καθώς σύμφωνα με τις παρατηρήσεις των ερευνητών, η βελτίωση των νευροαπεικονιστικών ευρημάτων είναι ανάλογη αυτής της ενδοδεκτικής αντίληψης των ασθενών. (240)

Οι Matsumoto et al, συγκρίνοντας τις απεικονίσεις με SPECT ασθενών πριν και μετά την μερική αποκατάσταση του βάρους, συσχέτισαν τα ευρήματα με τα αποτελέσματα τους από κλίμακες ψυχολογικής αξιολόγησης για ασθενείς με διαταραχές διατροφής όπως οι Eating Disorders Inventory (EDI) και Eating Attitudes Test (EAT). Δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στην αυτογνωσία των ασθενών, θεωρείται ότι ο DLPFC και ο MPFC εμπλέκονται στην ικανότητα αυτογνωσίας των ασθενών με ψυχογενή ανορεξία και φαίνεται να ενεργοποιούνται όταν ζητείται από τους ασθενείς να επιδοθούν σε δοκιμασίες που σχετίζονται με την αυτογνωσία ή την ενδοδεκτική αντίληψη τους. Η ενδοδεκτική αντίληψη αναφέρεται στην ικανότητα κάποιου να αναγνωρίζει και να κατονομάζει την εκάστοτε συναισθηματική του κατάσταση. Η αδυναμία επίτευξης αυτού θεωρείται ότι αποτελεί βασικό προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση της ψυχογενούς ανορεξίας καθώς και για την διαιώνισή της. (241)

Σε δεύτερες απεικονίσεις, οι οποίες γίνονται μετά την μερική ή πλήρη αποκατάσταση του βάρους, το μεταιχμιακό σύστημα και πιο συγκεκριμένα ο PCC, παρουσιάζεται ιδιαίτερα ενεργός σε σχέση με τις απεικονίσεις των ασθενών κατά την οξεία φάση της νόσου. Ο φλοιός του προσαγωγίου είναι ένα από τα μεγαλύτερα τμήματα του μεταιχμιακού συστήματος, το πρόσθιο τμήμα του οποίου εμπλέκεται στην επεξεργασία των συναισθημάτων, την παρακινούμενη συμπεριφορά, τις κινητικές λειτουργίες, ενώ το οπίσθιο τμήμα εμπλέκεται στις λειτουργίες της μνήμης και των συναισθημάτων.(242) Αυξημένη ενεργοποίηση του PCC έχει επίσης παρατηρηθεί σε ψυχιατρικές διαταραχές όπως η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, η μείζονα κατάθλιψη

και η κοινωνική φοβία. Ακόμη, σύμφωνα με μια ιδιαίτερη κλινική δοκιμή, εμπλέκεται στην συμπεριφορά του ατόμου απέναντι στο φαγητό.(243) Στην συγκεκριμένη μελέτη καταγράφηκαν οι περιοχές του εγκεφάλου οι οποίες ενεργοποιούνταν μετά από ερεθίσματα που σχετίζονταν με το φαγητό. Δηλαδή, καταγράφονταν τα σήματα που έδινε ο εγκέφαλος των ατόμων καθόσον κατανάλωναν σοκολάτα, είτε παρακινούνταν προς αυτό είτε αποτρέπονταν από την κατανάλωση, καθώς τους δημιουργούνταν θετικά ή αρνητικά συναισθήματα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής, ο οπίσθιος προσαγωγίος φλοιός, ήταν η μόνη δομή που ήταν συνεχώς ενεργή καθ' όλη την διαδικασία. Έτσι, σύμφωνα με τους ερευνητές θεωρείται πως ο PCC εμπλέκεται στην τροποποίηση της μνήμης μέσω των συναισθημάτων που προκαλούνται. Η ενεργοποίηση του έχει παρατηρηθεί και μετά από την θεραπεία ασθενών με νευρογενή ανορεξία, απόρροια ίσως της τροποποίησης που υπόκεινται η διατροφική συμπεριφορά τους.

Με την εισαγωγή της PET στην νευροαπεικόνιση για την έρευνα των διατροφικών διαταραχών, το SPECT δεν χρησιμοποιείται πλέον.

Συνολική σύνθεση και περιορισμοί

Αυτή η συστηματική ανασκόπηση επιχείρησε μια προσέγγιση στο σύνολο των δομικών και λειτουργικών μεταβολών στον εγκέφαλο των νεαρών ασθενών με νευρική ανορεξία. Αντί να εστιάσουμε αποκλειστικά στους εφήβους, συμπεριλάβαμε και νεαρούς ενήλικες καθώς πιστεύουμε ότι μοιράζονται περισσότερα κοινά χαρακτηριστικά με τους εφήβους, από ό, τι με ενήλικες λόγω της συνεχιζόμενης νευροανάπτυξης του εγκεφάλου έως και τα πρώτα χρόνια της ενηλικίωσης.

Τα ευρήματά μας συνάδουν με την τρέχουσα βιβλιογραφία και με προηγούμενες συστηματικές ανασκοπήσεις οι οποίες αναφέρουν διάχυτη και περιοχική μείωση όγκου της φαιάς ουσίας, διαταραχές της μικροδομής της λευκής ουσίας και λειτουργικές μεταβολές του εγκεφάλου σε κατάσταση ηρεμίας. Αν και υπάρχει έως ένα βαθμό αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των αποτελεσμάτων των μελετών, κατά βάση αυτά είναι ετερογενή. Η ετερογένεια των ευρημάτων σε όλες τις μεθόδους νευροαπεικόνισης μπορεί να αποδοθεί στις διαφορετικές μεθοδολογικές προσεγγίσεις και στα μη ομοιόμορφα δείγματα σε σχέση με πολλαπλές κλινικές μεταβλητές όπως η διάρκεια

της νόσου και η βαρύτητα της. Εναλλακτικά, μπορεί απλώς να αντικατοπτρίζει την πολυπλοκότητα της νόσου. Στην πραγματικότητα, συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, όπως η νήσος, ο προμετωπιαίος φλοιός, ο βρεγματικός φλοιός, η παρεγκεφαλίδα, καθώς και οι δέσμες λευκής ουσίας και τα λειτουργικά δίκτυα που σχετίζονται με την νόσο φαίνεται να επηρεάζονται στη συντριπτική πλειοψηφία των νέων ασθενών, υποδηλώνοντας τον πιθανό ρόλο τους στην παθοφυσιολογία της νευρογενούς ανορεξίας. Η ιδιαίτερη εμπλοκή του μεταιχμιακού συστήματος υποδεικνύει ότι η διαταραχή του συστήματος ανταμοιβής και της επεξεργασίας των συναισθημάτων βρίσκεται στη ρίζα της νόσου. Φυσικά, στον ανθρώπινο εγκέφαλο υπάρχει εμπλοκή κάθε δομής σε παραπάνω από μια λειτουργία, επομένως είναι σχεδόν ανέφικτο να αποδοθεί ένα σύμπτωμα σε μία μόνο περιοχή. Από την άλλη πλευρά, τόσο οι δομικές όσο και οι λειτουργικές αλλαγές ως επί τω πλείστον είναι σχεδόν πλήρως αναστρέψιμες μετά από ταχεία αποκατάσταση βάρους και αρκετά πρόωμα σε σχέση με την ψυχολογική ύφεση της νόσου, υποδεικνύοντας τον υποσιτισμό ως τον βασικό υποκείμενο αιτιολογικό μηχανισμό, αν και τα δεδομένα που προκύπτουν από τις προοπτικές μελέτες που συμπεριλαμβάνονται στην ανασκόπηση μας είναι περιορισμένα.

Ένας κύριος περιορισμός της ανασκόπησης μας είναι ο αποκλεισμός των μελετών fMRI που εξετάζουν ασθενείς υπό την τέλεση κάποιας δοκιμασίας ή κατά την έκθεση τους σε ερεθίσματα, εν προκειμένω να αποφευχθούν οι συγχυτικοί παράγοντες που αναφέρθηκαν προηγουμένως (εισαγωγή). Ωστόσο, αυτός ο αποκλεισμός μας εμπόδισε από την διερεύνηση διαταραχών σε νευρωνικά δίκτυα που εμπλέκονται στο σύστημα ανταμοιβής και τα οποία φαίνεται να έχουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της νευρογενούς ανορεξίας σύμφωνα με τα τρέχοντα νευροβιολογικά μοντέλα. Επιπλέον, η εφαρμογή αυστηρών κριτηρίων ως προσπάθεια εξάλειψης πιθανών συγχύσεων, όπως η ύπαρξη ψυχιατρικής ή άλλης συννοσηρότητας και η χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων, ενδεχομένως να οδήγησε στον αποκλεισμό μελετών με σημαντικά αποτελέσματα καθώς και να περιορίσει αρκετά τον αριθμό των μελετών fMRI και DTI που εισάχθηκαν στην ανασκόπηση. Ένας άλλος αξιοσημείωτος περιορισμός είναι ο αποκλεισμός των ασθενών που έχουν αναρρώσει. Προκειμένου να αποφευχθεί η σύγχυση του υποσιτισμού και να εντοπιστούν εμμένουσες βλάβες της νόσου, πολλοί ερευνητές συνηθίζουν να μελετούν άτομα σε φάση ύφεσης της νόσου, τα οποία χαρακτηρίζουν

ως ασθενείς που έχουν αναρρώσει.(244) Η λογική μας πίσω από αυτόν τον αποκλεισμό έγκειται στο γεγονός ότι η ανάρρωση στη νευρογενή ανορεξία επιδέχεται αρκετές διαφορετικές κλινικές ερμηνείες στην τρέχουσα βιβλιογραφία.(245) Σύμφωνα με το DSM-V, η πλήρης ύφεση επιτυγχάνεται όταν κανένα από τα διαγνωστικά κριτήρια δεν πληρείται για σημαντικό χρονικό διάστημα, χωρίς να προσδιορίζεται η ακριβής διάρκεια της περιόδου απαλλαγής από συμπτώματα και χωρίς να γίνεται διάκριση μεταξύ εφήβων και ενηλίκων. Για τους εφήβους και τους νεαρούς ενήλικες ειδικότερα, η ανάρρωση απαιτεί πλήρη αποκατάσταση βάρους και ομαλοποίηση των συνηθειών διατροφής, της εφηβικής εξέλιξης και ανάπτυξης, καθώς και αποκατάσταση της διαπροσωπικής, ψυχοκοινωνικής και σχολικής ή επαγγελματικής λειτουργικότητας.(142) Οι περισσότερες μελέτες που περιλαμβάνουν ασθενείς σε ύφεση ορίζουν την ανάρρωση ως ανάκτηση και συντήρηση του βάρους για τουλάχιστον ένα έτος, ως μια προσπάθεια δημιουργίας συγκρίσιμων μεταξύ τους αποτελεσμάτων. Ωστόσο, δεδομένου ότι οι έφηβοι συνεχίζουν να αναπτύσσονται καθ' όλη τη διάρκεια της εφηβείας και μέχρι την ενηλικίωση, ο ορισμός της ανάρρωσης ως διατήρηση ενός φυσιολογικού βάρους για ορισμένο χρονικό διάστημα απέχει από την πραγματικότητα.(142)

Η ερμηνεία των ευρημάτων πρέπει να γίνει κάτω από πολλούς περιορισμούς που αφορούν στις επιμέρους μεθόδους νευροαπεικόνισης. Πρώτα από όλα, οι μελέτες διεξάγονται σε σχετικά μικρά δείγματα και επομένως, η ικανότητα ελέγχου για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες καθώς και η δυνατότητα για γενίκευση των αποτελεσμάτων είναι περιορισμένες. Όπως τονίζεται από τον Thirion και τους συνεργάτες του, προκειμένου να υπάρχει επαρκής αξιοπιστία των αποτελεσμάτων, το δείγμα μελετών που χρησιμοποιούν λειτουργικές μεθόδους νευροαπεικόνισης θα πρέπει να αποτελείται τουλάχιστον από 20 ασθενείς.(246) Μια παρόμοια σύσταση θα μπορούσε να προταθεί και για τις άλλες τεχνικές απεικόνισης. Δυστυχώς, η συλλογή ασθενών με νευρογενή ανορεξία μπορεί να είναι αρκετά δύσκολη λόγω της σπανιότητας της νόσου αλλά και του υψηλού κόστους των μεθόδων απεικόνισης. Η δυσκολία στη συλλογή ασθενών συνήθως οδηγεί σε ετερογενή δείγματα από άποψη δημογραφικών δεδομένων και κλινικών μεταβλητών. Μεγάλη ετερογένεια μπορεί να υπάρχει ακόμη και σε δείγματα μελετών που συμπεριλαμβάνουν αποκλειστικά εφήβους, λόγω διαφορετικού νευροαναπτυξιακού σταδίου των συμμετεχόντων.

Ακόμη, ένας ισχυρός περιορισμός είναι η μη ανάλυση των αποτελεσμάτων ανάλογα το φύλο και ο περιορισμένος αριθμός των ανδρών που μελετιούνται, καθώς η νευροβιολογική βάση της νόσου διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στα δύο φύλα. Ομοίως, καμία από τις μελέτες δεν διέκρινε στην ανάλυση των αποτελεσμάτων της τους υποτύπους της νόσου. Ωστόσο, η ύπαρξη καθαρκτικών συμπεριφορών ενδεχομένως να σχετίζεται με ενεργοποίηση διαφορετικών νευροβιολογικών δικτύων από αυτά που ενεργοποιούνται στον περιοριστικό τύπο της νόσου. Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψη στην μελέτη ασθενών κατά την εφηβεία είναι η επίδραση των ορμονών στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι οι μεταβολές στο πάχος του φλοιού κατά την ανάπτυξη, σχετίζονται με τα στάδια της εφηβείας, όπως όπως προσδιορίζονται με το σύστημα Tanner και όχι αμιγώς με την ηλικία.(247) Επίσης, έχει αναφερθεί θετική συσχέτιση μεταξύ των μετρούμενων επιπέδων των κυκλοφορούντων οιστρογόνων και του όγκου της φλοιϊκής φαιάς ουσίας.(248) Έτσι, δεδομένου ότι η εφηβική ανάπτυξη είναι εν μέρει αποσυνδεδεμένη από την χρονολογική ηλικία, η διερεύνηση των δειγμάτων μιας μελέτης σύμφωνα με τα στάδια Tanner θα μπορούσε να είναι μια λογική προσέγγιση. (247)

Διαφορές στις μελέτες που χρησιμοποιούν MRS μπορεί να οφείλονται στην ύπαρξη διαφορετικών μεθοδολογιών. Για μία εκ των μελετών τα αποτελέσματα εκτιμώνται σε λόγους μεταβολιτών, γεγονός χρήσιμο στην κλινική εφαρμογή, αλλά μειονεκτεί στην ερευνητική ανάλυση των συμπερασμάτων.(162) Ακόμη, καθώς η χημική σύσταση του εγκεφάλου μεταβάλλεται, εξαιρετικά σημαντική είναι η ηλικία των προς μελέτη πληθυσμών.(249) Έτσι, η σχετικά μικρή διάρκεια της νόσου θα μπορούσε πιθανώς να μην επιτρέπει την ανίχνευση αλλαγών στους μεταβολίτες που μελετώνται στην MRS. Συνοψίζοντας, οι προτάσεις μας για μελλοντική έρευνα είναι:

- Δεδομένου ότι τυποποιημένα πρωτόκολλα δεν είναι διαθέσιμα, οι ερευνητές ενθαρρύνονται να ακολουθήσουν προτεινόμενες οδηγίες προκειμένου να αυξήσουν την εγκυρότητα και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων τους.(141)
- Η μελέτη εφήβων ασθενών σε πρώιμο στάδιο της νόσου είναι το κλειδί για την ταυτοποίηση βιολογικών δεικτών, που θα υποδεικνύουν μεταβολές προτού καταστούν εμφανείς οι επιπτώσεις του υποσιτισμού στο ΚΝΣ, αν και πάντοτε

θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι αναπτυξιακές ιδιαιτερότητες και οι δομικές και λειτουργικές αποκλίσεις που αφορούν την εφηβεία.

- Επίσης, άτομα με άτυπη νευρογενή ανορεξία αντιπροσωπεύουν ένα χρήσιμο κλινικό δείγμα όσον αφορά την ανίχνευση αμερόληπτων θετικών συσχετίσεων μεταξύ των βασικών συμπτωμάτων και χαρακτηριστικών της νόσου και των εγκεφαλικών αλλοιώσεων.
- Προτείνεται η διεξαγωγή πολυκεντρικών, διαχρονικών μελετών μετά από μακροχρόνια ύφεση της νόσου, έτσι ώστε να αποσαφηνιστούν με ασφάλεια οι μεταβολές που προκύπτουν από τα χαρακτηριστικά της νόσου καθώς και οι μακροχρόνιες επιπτώσεις της.
- Η μελέτη εφήβων υψηλού κινδύνου πριν από την εμφάνιση της νόσου είναι απαραίτητη για τη διάκριση των ευρημάτων που συνιστούν προδιαθεσικούς παράγοντες από αυτά που είναι απότοκα της νόσου.
- Τέλος, η εφαρμογή τεχνικών νευροαπεικόνισης που συνδυάζουν διαφορετικές μεθοδολογικές προσεγγίσεις για την ανάλυση δεδομένων θα μπορούσε να προσφέρει μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα των επιπτώσεων της νόσου στον εγκέφαλο. Ακολουθώντας την ίδια λογική, οι ερευνητές θα μπορούσαν ιδανικά να χρησιμοποιήσουν τόσο δομική όσο και λειτουργική απεικόνιση για τη διερεύνηση των περιοχών ενδιαφέροντος.

Συμπεράσματα

Αυτή η ανασκόπηση καταδεικνύει την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ δομικών και λειτουργικών ευρημάτων στη νευροαπεικόνιση και των ψυχοπαθολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών με νευρογενή ανορεξία τόσο κατά την διάγνωση της νόσου, όσο και μετά από μια περίοδο θεραπευτικής παρέμβασης. Η απόδοση του παθογενετικού μηχανισμού σε μια συγκεκριμένη περιοχή ή σε δυσλειτουργία συγκεκριμένου κυκλώματος δεν αντιπροσωπεύει την πολυπλοκότητα της νόσου. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα έτσι ώστε να διευκρινιστεί εάν αυτές οι μεταβολές προκύπτουν ως αποτέλεσμα της νευρογενούς ανορεξίας ή συμβάλλουν στην ανάπτυξή της καθώς και εάν θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως μελλοντικοί στόχοι για θεραπευτική παρέμβαση

Συντομογραφίες

ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος	EDI: Eating Disorders Inventory
ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα	FA: fractional anisotropy
ΚΝΣ: Κεντρικό νευρικό σύστημα	FBT: Family-based treatment
OCSF: Obsessive-compulsive spectrum disorder	FGID: Functional gastrointestinal disorders
AAN: Atypical Anorexia Nervosa	fMRI: Functional magnetic resonance imaging;
ACC: Anterior cingulate cortex;	FPN: fronto-parietal network
ACTH: Adrenocorticotrophic hormone	FSH: Follicle-stimulating hormone
AD: axial diffusivity	GH: Growth hormone
ADH: Antidiuretic hormone	Glx: glutamate/glutamine
AN-BP: Anorexia nervosa-binge purge type;	GM: Gray Matter
AN-R: Anorexia nervosa-restricting type;	GMV: Grey matter volume;
AN: Anorexia nervosa;	GnRH:Gonadotropin-releasing hormone
BDD: Body dysmorphic disorder	HC: Healthy control participants;
BMI: Body mass index;	IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1
BOLD: blood level oxygen-dependant	IGF-1: Insulin-like growth factor 1
CBT: Cognitive behavioral therapy	LDL-Chol: Low-density lipoprotein Cholesterol
Cho: Choline	LH: Luteinizing hormone
CRH: Corticotropin-releasing hormone	MCC: Medial cingulate cortex;
CSF: Cerebrospinal Fluid	MD: mean diffusivity
CT: Computed Tomography	MFG: Middle frontal gyrus;
CT: Cortical Thickness	mI: myo-Inositol
Cr: Creatine	mPFC: Medial prefrontal cortex;
DEXA: Dual Energy X-ray Absorptiometry	MFT: Multi-family therapy
DLPFC: Dorsolateral Prefrontal cortex;	MRI: Magnetic Resonance Imaging
DMN: default mode network	MRI: Magnetic resonance imaging;
DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	MRS: Magnetic Resonance Spectroscopy
Dstr: Dorsal striatum;	MTI: Magnetization Transfer Imaging
DTI: diffusion tensor imaging	MTR: Magnetization Transfer Ratio
EAT: Eating Attitudes Test	NAA: N-acetyl-aspartate
ECN: Executive Control Network	

OCD: Obsessive–compulsive disorder
OCPD: Obsessive-compulsive personality disorder
OFC: Orbitofrontal cortex;
PCC: Posterior Cingulate Cortex;
PFC: Prefrontal cortex;
PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
rCBF: regional cerebral blood flow
RD: radial diffusivity
ROIs: Regions Of Interest

RSFC: resting-state functional connectivity
SBM: Surface Based Morphometry

SLF: superior longitudinal fasciculus
SMA: Superior mesenteric artery
SN: Saliience Network
SPECT: Single- Photon Emission Computed Tomography;
SSRIs: Selective serotonin reuptake inhibitors
TBSS:tract-based spatial statistics
tCho: choline-containing metabolites
TChol: Total Cholesterol
tCr: creatine compounds
TSH: Thyroid-stimulating hormone
VBM: Voxel Based Morphometry
WM: White Matter
WMV: White Matter Volume

Βιβλιογραφία

1. Habermas T. History of Anorexia Nervosa. In: Smolak L, Levine MP, editors. *The Wiley Handbook of Eating Disorders* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2020 May 24]. p. 11–24. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118574089.ch2>
2. Espi Forcen F. Anorexia Mirabilis: The Practice of Fasting by Saint Catherine of Siena in the Late Middle Ages. *Am J Psychiatry*. 2013 Apr;170(4):370–1.
3. Davis AA, Nguyen M. A case study of anorexia nervosa driven by religious sacrifice. *Case Rep Psychiatry*. 2014;2014:512764.
4. Brumberg JJ. *Fasting girls: the history of anorexia nervosa*. 1st Vintage Books ed. New York: Vintage Books; 2000. 374 p.
5. Niedzielski A, Kaźmierczak N, Grzybowski A. Sir William Withey Gull (1816-1890). *J Neurol*. 2017 Feb;264(2):419–20.
6. Garner D. Pathogenesis of anorexia nervosa. *The Lancet*. 1993 Jun;341(8861):1631–5.
7. Pini S, Abelli M, Carpita B, Dell’Osso L, Castellini G, Carmassi C, et al. Historical evolution of the concept of anorexia nervosa and relationships with orthorexia nervosa, autism, and obsessive-compulsive spectrum. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 Jul;Volume 12:1651–60.
8. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editors. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
9. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editors. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. 4th ed., text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000. 943 p.
10. Hart LM, Granillo MT, Jorm AF, Paxton SJ. Unmet need for treatment in the eating disorders: a systematic review of eating disorder specific treatment seeking among community cases. *Clin Psychol Rev*. 2011 Jul;31(5):727–35.
11. Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ. The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. 2013 Jun;12(2):92–8.
12. Gonidakēs P, Varsou E. *Psychogenēs anorexia: autophylakismenes kopeles & to monopati pros tēn exodo*. Athēna: Ekdoseis Vēta; 2008.
13. Keel PK, Brown TA, Holm-Denoma J, Bodell LP. Comparison of DSM-IV versus proposed DSM-5 diagnostic criteria for eating disorders: reduction of eating disorder not otherwise specified and validity. *Int J Eat Disord*. 2011 Sep;44(6):553–60.
14. Call C, Walsh BT, Attia E. From DSM-IV to DSM-5: changes to eating disorder diagnoses. *Curr Opin Psychiatry*. 2013 Nov;26(6):532–6.
15. Hay P, Girosi F, Mond J. Prevalence and sociodemographic correlates of DSM-5 eating disorders in the Australian population. *J Eat Disord*. 2015;3:19.
16. Mustelin L, Silén Y, Raevuori A, Hoek HW, Kaprio J, Keski-Rahkonen A. The DSM-5 diagnostic criteria for anorexia nervosa may change its population prevalence and prognostic value. *J Psychiatr Res*. 2016 Jun;77:85–91.
17. American Psychiatric Association, editor. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV ; includes ICD-9-CM codes effective 1. Oct. 96*. 4. ed., 7. print. Washington, DC; 1998. 886 p.
18. Nilsson K, Abrahamsson E, Torbiornsson A, Hägglöf B. Causes of adolescent onset anorexia nervosa: patient perspectives. *Eat Disord*. 2007 Apr;15(2):125–33.
19. Darrow SM, Accurso EC, Nauman ER, Goldschmidt AB, Le Grange D. Exploring Types of Family

- Environments in Youth with Eating Disorders. *Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc.* 2017;25(5):389–96.
20. Himmerich H, Bentley J, Kan C, Treasure J. Genetic risk factors for eating disorders: an update and insights into pathophysiology. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2019;9:2045125318814734.
 21. Balottin L, Mannarini S, Mensi MM, Chiappedi M, Gatta M. Triadic Interactions in Families of Adolescents with Anorexia Nervosa and Families of Adolescents with Internalizing Disorders. *Front Psychol [Internet].* 2017 Jan 5 [cited 2020 May 25];7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2016.02046/full>
 22. Kaye WH, Frank GK, Bailer UF, Henry SE. Neurobiology of anorexia nervosa: clinical implications of alterations of the function of serotonin and other neuronal systems. *Int J Eat Disord.* 2005;37 Suppl:S15–19; discussion S20–21.
 23. Kaye WH, Frank GK, McConaha C. Altered dopamine activity after recovery from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 1999 Oct;21(4):503–6.
 24. Garrido SJ, Funes PN, Peñaloza Merlo ME, Cupani M. Personality traits associated with eating disorders and obesity in young Argentineans. *Eat Weight Disord EWD.* 2018 Oct;23(5):571–9.
 25. Barajas Iglesias B, Jáuregui Lobera I, Laporta Herrero I, Santed Germán MÁ. Eating disorders during the adolescence: personality characteristics associated with anorexia and bulimia nervosa. *Nutr Hosp.* 2017 Oct 24;34(5):1178–84.
 26. Kaye WH, Wierenga CE, Bailer UF, Simmons AN, Bischoff-Grethe A. Nothing tastes as good as skinny feels: the neurobiology of anorexia nervosa. *Trends Neurosci.* 2013 Feb;36(2):110–20.
 27. Longo P, Bertorello A, Panero M, Abbate-Daga G, Marzola E. Traumatic events and post-traumatic symptoms in anorexia nervosa. *Eur J Psychotraumatology.* 2019;10(1):1682930.
 28. Maine M, Bunnell DW. A Perfect Biopsychosocial Storm. In: *Treatment of Eating Disorders [Internet]. Elsevier; 2010 [cited 2020 May 25]. p. 3–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123756688100014>*
 29. Miller MN, Pumariega AJ. Culture and Eating Disorders: A Historical and Cross-Cultural Review. *Psychiatry Interpers Biol Process.* 2001 May;64(2):93–110.
 30. Brytek-Matera A, Czepczor K. Models of eating disorders: a theoretical investigation of abnormal eating patterns and body image disturbance. *Arch Psychiatry Psychother.* 2017 Mar 1;19(1):16–26.
 31. Mont L, Castro J, Herreros B, Paré C, Azqueta M, Magriña J, et al. Reversibility of cardiac abnormalities in adolescents with anorexia nervosa after weight recovery. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003 Jul;42(7):808–13.
 32. Gibson D, Workman C, Mehler PS. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Psychiatr Clin North Am.* 2019;42(2):263–74.
 33. de Simone G, Scalfi L, Galderisi M, Celentano A, Di Biase G, Tammaro P, et al. Cardiac abnormalities in young women with anorexia nervosa. *Br Heart J.* 1994 Mar;71(3):287–92.
 34. Neumärker KJ. Mortality and sudden death in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 1997 Apr;21(3):205–12.
 35. Panagiotopoulos C, McCrindle BW, Hick K, Katzman DK. Electrocardiographic findings in adolescents with eating disorders. *Pediatrics.* 2000 May;105(5):1100–5.
 36. Petretta M, Bonaduce D, Scalfi L, de Filippo E, Marciano F, Migaux ML, et al. Heart rate variability as a measure of autonomic nervous system function in anorexia nervosa. *Clin Cardiol.* 1997 Mar;20(3):219–24.
 37. Lupoglazoff JM, Berkane N, Denjoy I, Maillard G, Leheuzey MF, Mouren-Simeoni MC, et al. [Cardiac consequences of adolescent anorexia nervosa]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2001 May;94(5):494–8.
 38. Fanoë S, Kristensen D, Fink-Jensen A, Jensen HK, Toft E, Nielsen J, et al. Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: a proposal for clinical management. *Eur Heart J.* 2014 May 21;35(20):1306–15.

39. Giovinazzo S, Sukkar SG, Rosa GM, Zappi A, Bezante GP, Balbi M, et al. Anorexia nervosa and heart disease: a systematic review. *Eat Weight Disord EWD*. 2019 Apr;24(2):199–207.
40. Galetta F, Franzoni F, Prattichizzo F, Rolla M, Santoro G, Pentimone F. Heart rate variability and left ventricular diastolic function in anorexia nervosa. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. 2003 Jun;32(6):416–21.
41. Winston AP, Jamieson CP, Madira W, Gatward NM, Palmer RL. Prevalence of thiamin deficiency in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2000 Dec;28(4):451–4.
42. Volman MNM, Ten Kate RW, Tukkie R. Tako Tsubo cardiomyopathy, presenting with cardiogenic shock in a 24-year-old patient with anorexia nervosa. *Neth J Med*. 2011 Mar;69(3):129–31.
43. Rigaud D, Tallonneau I, Vergès B. Hypercholesterolaemia in anorexia nervosa: frequency and changes during refeeding. *Diabetes Metab*. 2009 Feb;35(1):57–63.
44. Ohwada R, Hotta M, Oikawa S, Takano K. Etiology of hypercholesterolemia in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2006 Nov;39(7):598–601.
45. Estour B, Germain N, Diconne E, Frere D, Cottet-Emard J-M, Carrot G, et al. Hormonal profile heterogeneity and short-term physical risk in restrictive anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 May;95(5):2203–10.
46. Leslie RD, Isaacs AJ, Gomez J, Raggatt PR, Bayliss R. Hypothalamo-pituitary-thyroid function in anorexia nervosa: influence of weight gain. *Br Med J*. 1978 Aug 19;2(6136):526–8.
47. Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2004 Sep 2;351(10):987–97.
48. de Roux N, Genin E, Carel J-C, Matsuda F, Chaussain J-L, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Sep 16;100(19):10972–6.
49. Bacopoulou F, Lambrou GI, Rodanaki M-E, Stergioti E, Efthymiou V, Deligeoroglou E, et al. Serum kisspeptin concentrations are negatively correlated with body mass index in adolescents with anorexia nervosa and amenorrhea. *Horm Athens Greece*. 2017 Jan;16(1):33–41.
50. Golden NH, Jacobson MS, Schebendach J, Solanto MV, Hertz SM, Shenker IR. Resumption of menses in anorexia nervosa. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997 Jan;151(1):16–21.
51. Misra M, Katzman DK, Cord J, Manning SJ, Mickley D, Herzog DB, et al. Percentage extremity fat, but not percentage trunk fat, is lower in adolescent boys with anorexia nervosa than in healthy adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2008 Dec;88(6):1478–84.
52. Argente J, Caballo N, Barrios V, Muñoz MT, Pozo J, Chowen JA, et al. Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in patients with anorexia nervosa: effect of short- and long-term weight recuperation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Jul;82(7):2084–92.
53. Misra M, Miller KK, Kuo K, Griffin K, Stewart V, Hunter E, et al. Secretory dynamics of ghrelin in adolescent girls with anorexia nervosa and healthy adolescents. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Aug;289(2):E347-356.
54. Gold PW, Gwirtsman H, Avgerinos PC, Nieman LK, Gallucci WT, Kaye W, et al. Abnormal hypothalamic-pituitary-adrenal function in anorexia nervosa. Pathophysiologic mechanisms in underweight and weight-corrected patients. *N Engl J Med*. 1986 May 22;314(21):1335–42.
55. Bojdani E, De Souza F, Rajagopalan A, Chen A, A. Cloutier A, R. Nold T, et al. Hyponatremia and Psychiatric Diseases. In: *Weight Management [Working Title] [Internet]*. IntechOpen; 2019 [cited 2020 Jun 3]. Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/hyponatremia-and-psychiatric-diseases>
56. Lawson EA, Holsen LM, Santin M, Meenaghan E, Eddy KT, Becker AE, et al. Oxytocin secretion is associated with severity of disordered eating psychopathology and insular cortex hypoactivation in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct;97(10):E1898-1908.
57. Misra M, Klibanski A. Bone health in anorexia nervosa. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011 Dec;18(6):376–82.

58. Mehler PS. Osteoporosis in anorexia nervosa: prevention and treatment. *Int J Eat Disord.* 2003 Mar;33(2):113–26.
59. Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. *J Endocrinol.* 2014 Jun;221(3):R163-176.
60. Fernández-Soto ML, González-Jiménez A, Chamorro-Fernández M, Leyva-Martínez S. Clinical and Hormonal Variables Related to Bone Mass Loss in Anorexia Nervosa Patients. In: *Vitamins & Hormones* [Internet]. Elsevier; 2013 [cited 2020 Jun 3]. p. 259–69. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124104730000106>
61. Muñoz MT, Argente J. Anorexia nervosa in female adolescents: endocrine and bone mineral density disturbances. *Eur J Endocrinol.* 2002 Sep;147(3):275–86.
62. Jagielska G. Bone mineralization disorders as a complication of anorexia nervosa - etiology, prevalence, course and treatment. *Psychiatr Pol.* 2016;50(3):509–20.
63. Jáuregui-Lobera I, Bolaños-Ríos P, Sabaté J. Bone mineral density in anorexia nervosa: Only weight and menses recovery? *Endocrinol Nutr.* 2016 Nov;63(9):458–65.
64. Misra M, Katzman DK, Cord J, Manning SJ, Mendes N, Herzog DB, et al. Bone metabolism in adolescent boys with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Aug;93(8):3029–36.
65. Wolfert A, Mehler PS. Osteoporosis: prevention and treatment in anorexia nervosa. *Eat Weight Disord EWD.* 2002 Jun;7(2):72–81.
66. Gupta MA, Gupta AK, Haberman HF. Dermatologic signs in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Arch Dermatol.* 1987 Oct;123(10):1386–90.
67. Strumia R, Varotti E, Manzato E, Gualandi M. Skin signs in anorexia nervosa. *Dermatol Basel Switz.* 2001;203(4):314–7.
68. Schulze UM, Pettke-Rank CV, Kreienkamp M, Hamm H, Bröcker EB, Wewetzer C, et al. Dermatologic findings in anorexia and bulimia nervosa of childhood and adolescence. *Pediatr Dermatol.* 1999 Apr;16(2):90–4.
69. Lourenço M, Azevedo Á, Brandão I, Gomes PS. Orofacial manifestations in outpatients with anorexia nervosa and bulimia nervosa focusing on the vomiting behavior. *Clin Oral Investig.* 2018 Jun;22(5):1915–22.
70. Salvioli B, Pellicciari A, Iero L, Di Pietro E, Moscano F, Gualandi S, et al. Audit of digestive complaints and psychopathological traits in patients with eating disorders: a prospective study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2013 Aug;45(8):639–44.
71. Mascolo M, Dee E, Townsend R, Brinton JT, Mehler PS. Severe gastric dilatation due to superior mesenteric artery syndrome in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2015 Jul;48(5):532–4.
72. Zipfel S, Sammet I, Rapps N, Herzog W, Herpertz S, Martens U. Gastrointestinal disturbances in eating disorders: clinical and neurobiological aspects. *Auton Neurosci Basic Clin.* 2006 Oct 30;129(1–2):99–106.
73. Sileri P, Franceschilli L, De Lorenzo A, Mezzani B, Todisco P, Giorgi F, et al. Defecatory disorders in anorexia nervosa: a clinical study. *Tech Coloproctology.* 2014 May;18(5):439–44.
74. Chiarioni G, Bassotti G, Monsignori A, Menegotti M, Salandini L, Di Matteo G, et al. Anorectal dysfunction in constipated women with anorexia nervosa. *Mayo Clin Proc.* 2000 Oct;75(10):1015–9.
75. Di Pascoli L, Lion A, Milazzo D, Caregaro L. Acute liver damage in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2004 Jul;36(1):114–7.
76. Sakada M, Tanaka A, Ohta D, Takayanagi M, Kodama T, Suzuki K, et al. Severe steatosis resulted from anorexia nervosa leading to fatal hepatic failure. *J Gastroenterol.* 2006 Jul;41(7):714–5.
77. Takeshima M, Ishikawa H, Kitadate A, Sasaki R, Kobayashi T, Nanjyo H, et al. Anorexia nervosa-associated pancytopenia mimicking idiopathic aplastic anemia: a case report. *BMC Psychiatry.* 2018 25;18(1):150.
78. De Filippo E, Marra M, Alfinito F, Di Guglielmo ML, Majorano P, Cerciello G, et al. Hematological complications in anorexia nervosa. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(11):1305–8.

79. Hütter G, Ganepola S, Hofmann W-K. The hematology of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2009 May;42(4):293–300.
80. Devuyst O, Lambert M, Rodhain J, Lefebvre C, Coche E. Haematological changes and infectious complications in anorexia nervosa: a case-control study. *Q J Med.* 1993 Dec;86(12):791–9.
81. Pham-Scott A. [Medical complications of anorexia nervosa]. *Rev Prat.* 2016;66(2):153–7.
82. Patchell RA, Fellows HA, Humphries LL. Neurologic complications of anorexia nervosa. *Acta Neurol Scand.* 2009 Jan 29;89(2):111–6.
83. Coxson HO, Chan IHT, Mayo JR, Hlynsky J, Nakano Y, Birmingham CL. Early emphysema in patients with anorexia nervosa. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Oct 1;170(7):748–52.
84. Gardini Gardenghi G, Boni E, Todisco P, Manara F, Borghesi A, Tantucci C. Respiratory function in patients with stable anorexia nervosa. *Chest.* 2009 Nov;136(5):1356–63.
85. Morse JL, Safdar B. Acute tension pneumothorax and tension pneumoperitoneum in a patient with anorexia nervosa. *J Emerg Med.* 2010 Apr;38(3):e13-16.
86. Holland-Hall C, Brown RT. Adolescent medicine secrets [Internet]. Philadelphia, Pa.: Hanley & Belfus; 2002 [cited 2020 Jun 12]. Available from: <http://books.google.com/books?id=J89sAAAAMAAJ>
87. Guarda AS. Treatment of anorexia nervosa: insights and obstacles. *Physiol Behav.* 2008 Apr 22;94(1):113–20.
88. Nishizono-Maher A. [Cognitive Behavior Therapy for Eating Disorders]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 2016;118(8):561–9.
89. Pike KM, Walsh BT, Vitousek K, Wilson GT, Bauer J. Cognitive behavior therapy in the posthospitalization treatment of anorexia nervosa. *Am J Psychiatry.* 2003 Nov;160(11):2046–9.
90. Blessitt E, Voulgari S, Eisler I. Family therapy for adolescent anorexia nervosa. *Curr Opin Psychiatry.* 2015 Nov;28(6):455–60.
91. Espie J, Eisler I. Focus on anorexia nervosa: modern psychological treatment and guidelines for the adolescent patient. *Adolesc Health Med Ther.* 2015;6:9–16.
92. Lock J. Family therapy for eating disorders in youth: current confusions, advances, and new directions. *Curr Opin Psychiatry.* 2018;31(6):431–5.
93. Couturier J, Isserlin L, Norris M, Spettigue W, Brouwers M, Kimber M, et al. Canadian practice guidelines for the treatment of children and adolescents with eating disorders. *J Eat Disord.* 2020 Dec;8(1):4.
94. Attia E, Steinglass JE, Walsh BT, Wang Y, Wu P, Schreyer C, et al. Olanzapine Versus Placebo in Adult Outpatients With Anorexia Nervosa: A Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry.* 2019 01;176(6):449–56.
95. Barbarich NC, McConaha CW, Halmi KA, Gendall K, Sunday SR, Gaskill J, et al. Use of nutritional supplements to increase the efficacy of fluoxetine in the treatment of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2004 Jan;35(1):10–5.
96. Walsh BT, Kaplan AS, Attia E, Olmsted M, Parides M, Carter JC, et al. Fluoxetine after weight restoration in anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Jun 14;295(22):2605–12.
97. Yan T, Goldman RD. Time-to-effect of fluoxetine in children with depression. *Can Fam Physician Med Fam Can.* 2019 Aug;65(8):549–51.
98. Bissada H, Tasca GA, Barber AM, Bradwejn J. Olanzapine in the treatment of low body weight and obsessive thinking in women with anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2008 Oct;165(10):1281–8.
99. Spettigue W, Norris ML, Maras D, Obeid N, Feder S, Harrison ME, et al. Evaluation of the Effectiveness and Safety of Olanzapine as an Adjunctive Treatment for Anorexia Nervosa in Adolescents: An Open-Label Trial. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry J Acad Can Psychiatr Infant Adolesc.* 2018 Aug;27(3):197–208.
100. Himmerich H, Au K, Dornik J, Bentley J, Schmidt U, Treasure J. Olanzapine Treatment for Patients

- with Anorexia Nervosa. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2017;62(7):506–7.
101. Chavez M, Insel TR. Eating disorders: National Institute of Mental Health’s perspective. *Am Psychol*. 2007 Apr;62(3):159–66.
 102. Gowers SG, Clark A, Roberts C, Griffiths A, Edwards V, Bryan C, et al. Clinical effectiveness of treatments for anorexia nervosa in adolescents: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2007 Nov;191:427–35.
 103. Bang L, Treasure J, Rø Ø, Joos A. Advancing our understanding of the neurobiology of anorexia nervosa: translation into treatment. *J Eat Disord*. 2017 Dec;5(1):38.
 104. Smink FRE, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep*. 2012 Aug;14(4):406–14.
 105. Smink FRE, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology, course, and outcome of eating disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2013 Nov;26(6):543–8.
 106. Fichter MM, Quadflieg N, Crosby RD, Koch S. Long-term outcome of anorexia nervosa: Results from a large clinical longitudinal study. *Int J Eat Disord*. 2017;50(9):1018–30.
 107. Collier R. Gender perceptions on eating disorders slow to change. *Can Med Assoc J*. 2013 Feb 19;185(3):E151–2.
 108. Jagielska G, Kacperska I. Outcome, comorbidity and prognosis in anorexia nervosa. *Psychiatr Pol*. 2017 Apr 30;51(2):205–18.
 109. Löwe B, Zipfel S, Buchholz C, Dupont Y, Reas DL, Herzog W. Long-term outcome of anorexia nervosa in a prospective 21-year follow-up study. *Psychol Med*. 2001 Jul;31(5):881–90.
 110. Noordenbos G, Seubring A. Criteria for recovery from eating disorders according to patients and therapists. *Eat Disord*. 2006 Feb;14(1):41–54.
 111. Cook BJ, Wonderlich SA, Mitchell JE, Thompson R, Sherman R, McCallum K. Exercise in Eating Disorders Treatment: Systematic Review and Proposal of Guidelines. *Med Sci Sports Exerc*. 2016 Jul;48(7):1408–14.
 112. Ferry PC. Computed cranial tomography in children. *J Pediatr*. 1980 Jun;96(6):961–7.
 113. Filippi M, editor. *Oxford Textbook of Neuroimaging*. First edition. Oxford: Oxford University Press; 2015. 414 p. (Oxford textbooks in clinical neurology).
 114. King JA, Frank GKW, Thompson PM, Ehrlich S. Structural Neuroimaging of Anorexia Nervosa: Future Directions in the Quest for Mechanisms Underlying Dynamic Alterations. *Biol Psychiatry*. 2018 01;83(3):224–34.
 115. Brown RW, Cheng Y-CN, Haacke EM, Thompson MR, Venkatesan R. *Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design*. Second edition. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2014. 1 p.
 116. Ross B, Bluml S. Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *Anat Rec*. 2001;265(2):54–84.
 117. Keeler J. *Understanding NMR spectroscopy*. 2nd ed. Chichester, U.K: John Wiley and Sons; 2010. 511 p.
 118. Ross B, Michaelis T. Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Q*. 1994 Dec;10(4):191–247.
 119. Rost B, Roser W, Bubl R, Radue EW, Buergin D. MRS of the brain in patients with anorexia or bulimia nervosa. *Hosp Med*. 1999 Jul;60(7):474–6.
 120. Jáuregui-Lobera I. Neuroimaging in eating disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:577–84.
 121. Catafau AM. Brain SPECT in clinical practice. Part I: perfusion. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2001 Feb;42(2):259–71.
 122. Haleem DJ. Serotonin neurotransmission in anorexia nervosa. *Behav Pharmacol*. 2012 Sep;23(5–6):478–95.
 123. Nicholls D, Viner R. Eating disorders and weight problems. *BMJ*. 2005 Apr 23;330(7497):950–3.

124. Gonzalez A, Kohn MR, Clarke SD. Eating disorders in adolescents. *Aust Fam Physician*. 2007 Aug;36(8):614–9.
125. Mitchell JE, Peterson CB. Anorexia Nervosa. Solomon CG, editor. *N Engl J Med*. 2020 Apr 2;382(14):1343–51.
126. Seitz J, Konrad K, Herpertz-Dahlmann B. Extend, Pathomechanism and Clinical Consequences of Brain Volume Changes in Anorexia Nervosa. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(8):1164–73.
127. Van den Eynde F, Suda M, Broadbent H, Guillaume S, Van den Eynde M, Steiger H, et al. Structural magnetic resonance imaging in eating disorders: a systematic review of voxel-based morphometry studies. *Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc*. 2012 Mar;20(2):94–105.
128. Titova OE, Hjorth OC, Schiöth HB, Brooks SJ. Anorexia nervosa is linked to reduced brain structure in reward and somatosensory regions: a meta-analysis of VBM studies. *BMC Psychiatry*. 2013 Apr 9;13:110.
129. Seitz J, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K. Brain morphological changes in adolescent and adult patients with anorexia nervosa. *J Neural Transm Vienna Austria 1996*. 2016;123(8):949–59.
130. Seitz J, Bühren K, von Polier GG, Heussen N, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K. Morphological changes in the brain of acutely ill and weight-recovered patients with anorexia nervosa. A meta-analysis and qualitative review. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*. 2014 Jan;42(1):7–17; quiz 17–8.
131. Zhang S, Wang W, Su X, Kemp GJ, Yang X, Su J, et al. Psychoradiological investigations of gray matter alterations in patients with anorexia nervosa. *Transl Psychiatry*. 2018 13;8(1):277.
132. Lavagnino L, Mwangi B, Cao B, Shott ME, Soares JC, Frank GKW. Cortical thickness patterns as state biomarker of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2018;51(3):241–9.
133. Frank GKW. Altered brain reward circuits in eating disorders: chicken or egg? *Curr Psychiatry Rep*. 2013 Oct;15(10):396.
134. Brooks SJ, Barker GJ, O’Daly OG, Brammer M, Williams SC, Benedict C, et al. Restraint of appetite and reduced regional brain volumes in anorexia nervosa: a voxel-based morphometric study. *BMC Psychiatry*. 2011 Dec;11(1):179.
135. Blasel S, Pilatus U, Magerkurth J, von Stauffenberg M, Vronski D, Mueller M, et al. Metabolic gray matter changes of adolescents with anorexia nervosa in combined MR proton and phosphorus spectroscopy. *Neuroradiology*. 2012 Jul;54(7):753–64.
136. Roser W, Bubl R, Buerger D, Seelig J, Radue EW, Rost B. Metabolic changes in the brain of patients with anorexia and bulimia nervosa as detected by proton magnetic resonance spectroscopy. *Int J Eat Disord*. 1999 Sep;26(2):119–36.
137. Phillipou A, Rossell SL, Castle DJ. The neurobiology of anorexia nervosa: A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014 Feb;48(2):128–52.
138. Brewerton TD. Antipsychotic Agents in the Treatment of Anorexia Nervosa: Neuropsychopharmacologic Rationale and Evidence from Controlled Trials. *Curr Psychiatry Rep*. 2012 Aug;14(4):398–405.
139. Fredrikson M, Faria V. Neuroimaging in Anxiety Disorders. In: Baldwin DS, Leonard BE, editors. *Modern Trends in Pharmacopsychiatry* [Internet]. Basel: S. KARGER AG; 2013 [cited 2020 May 9]. p. 47–66. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/351938>
140. Poldrack RA, Baker CI, Durnez J, Gorgolewski KJ, Matthews PM, Munafò MR, et al. Scanning the horizon: towards transparent and reproducible neuroimaging research. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(2):115–26.
141. Frank GKW, Favaro A, Marsh R, Ehrlich S, Lawson EA. Toward valid and reliable brain imaging results in eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2018;51(3):250–61.
142. Campbell K, Peebles R. Eating disorders in children and adolescents: state of the art review. *Pediatrics*. 2014 Sep;134(3):582–92.
143. Spear LP. Adolescent neurodevelopment. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. 2013

Feb;52(2 Suppl 2):S7-13.

144. Lu LH, Dapretto M, O'Hare ED, Kan E, McCourt ST, Thompson PM, et al. Relationships between brain activation and brain structure in normally developing children. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 2009 Nov;19(11):2595–604.
145. Arain M, Haque M, Johal L, Mathur P, Nel W, Rais A, et al. Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:449–61.
146. Peper JS, van den Heuvel MP, Mandl RCW, Hulshoff Pol HE, van Honk J. Sex steroids and connectivity in the human brain: a review of neuroimaging studies. *Psychoneuroendocrinology*. 2011 Sep;36(8):1101–13.
147. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
148. Myrvang AD, Vangberg TR, Stedal K, Rø Ø, Endestad T, Rosenvinge JH, et al. Hippocampal subfields in adolescent anorexia nervosa. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018 Dec;282:24–30.
149. Neumärker KJ, Bzufka WM, Dudeck U, Hein J, Neumärker U. Are there specific disabilities of number processing in adolescent patients with Anorexia nervosa? Evidence from clinical and neuropsychological data when compared to morphometric measures from magnetic resonance imaging. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2000 Jun;9(S2):S111–21.
150. Yue L, Wang Y, Kaye WH, Kang Q, Huang J, Cheung EFC, et al. Structural alterations in the caudate nucleus and precuneus in un-medicated anorexia nervosa patients. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018 Nov;281:12–8.
151. Golden NH, Ashtari M, Kohn MR, Patel M, Jacobson MS, Fletcher A, et al. Reversibility of cerebral ventricular enlargement in anorexia nervosa, demonstrated by quantitative magnetic resonance imaging. *J Pediatr*. 1996 Feb;128(2):296–301.
152. Katzman DK, Lambe EK, Mikulis DJ, Ridgley JN, Goldbloom DS, Zipursky RB. Cerebral gray matter and white matter volume deficits in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Pediatr*. 1996 Dec;129(6):794–803.
153. Castro-Fornieles J, Bargalló N, Lázaro L, Andrés S, Falcon C, Plana MT, et al. A cross-sectional and follow-up voxel-based morphometric MRI study in adolescent anorexia nervosa. *J Psychiatr Res*. 2009 Jan;43(3):331–40.
154. Fujisawa TX, Yatsuga C, Mabe H, Yamada E, Masuda M, Tomoda A. Anorexia Nervosa during Adolescence Is Associated with Decreased Gray Matter Volume in the Inferior Frontal Gyrus. Hashimoto K, editor. *PLOS ONE*. 2015 Jun 11;10(6):e0128548.
155. Martin Monzon B, Henderson LA, Madden S, Macefield VG, Touyz S, Kohn MR, et al. Grey matter volume in adolescents with anorexia nervosa and associated eating disorder symptoms. *Eur J Neurosci*. 2017 Oct;46(7):2297–307.
156. King JA, Geisler D, Ritschel F, Boehm I, Seidel M, Roschinski B, et al. Global Cortical Thinning in Acute Anorexia Nervosa Normalizes Following Long-Term Weight Restoration. *Biol Psychiatry*. 2015 Apr;77(7):624–32.
157. Neumärker KJ, Bzufka WM, Dudeck U, Hein J, Neumärker U. Are there specific disabilities of number processing in adolescent patients with Anorexia nervosa? Evidence from clinical and neuropsychological data when compared to morphometric measures from magnetic resonance imaging. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2000 Jun;9(S2):S111–21.
158. Katzman DK, Lambe EK, Mikulis DJ, Ridgley JN, Goldbloom DS, Zipursky RB. Cerebral gray matter and white matter volume deficits in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Pediatr*. 1996 Dec;129(6):794–803.
159. Katzman DK, Zipursky RB, Lambe EK, Mikulis DJ. A longitudinal magnetic resonance imaging study of brain changes in adolescents with anorexia nervosa. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997

Aug;151(8):793–7.

160. Bernardoni F, King JA, Geisler D, Stein E, Jaite C, Nätsch D, et al. Weight restoration therapy rapidly reverses cortical thinning in anorexia nervosa: A longitudinal study. *NeuroImage*. 2016 Apr 15;130:214–22.

161. Castro-Fornieles J, Bargalló N, Lázaro L, Andrés S, Falcon C, Plana MT, et al. Adolescent anorexia nervosa: Cross-sectional and follow-up frontal gray matter disturbances detected with proton magnetic resonance spectroscopy. *J Psychiatr Res*. 2007 Dec;41(11):952–8.

162. Schlemmer H-P, Möckel R, Marcus A, Hentschel F, Göpel C, Becker G, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in acute, juvenile anorexia nervosa. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 1998 Jun;82(3):171–9.

163. Kornreich L, Shapira A, Horev G, Danziger Y, Tyano S, Mimouni M. CT and MR evaluation of the brain in patients with anorexia nervosa. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991 Dec;12(6):1213–6.

164. Kojima S, Nagai N, Nakabeppu Y, Muranaga T, Deguchi D, Nakajo M, et al. Comparison of regional cerebral blood flow in patients with anorexia nervosa before and after weight gain. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2005 Dec;140(3):251–8.

165. Takano A, Shiga T, Kitagawa N, Koyama T, Katoh C, Tsukamoto E, et al. Abnormal neuronal network in anorexia nervosa studied with I-123-IMP SPECT. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2001 Jul;107(1):45–50.

166. Matsumoto R, Kitabayashi Y, Narumoto J, Wada Y, Okamoto A, Ushijima Y, et al. Regional cerebral blood flow changes associated with interoceptive awareness in the recovery process of anorexia nervosa. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Sep;30(7):1265–70.

167. Komatsu H, Nagamitsu S, Ozono S, Yamashita Y, Ishibashi M, Matsuishi T. Regional cerebral blood flow changes in early-onset anorexia nervosa before and after weight gain. *Brain Dev*. 2010 Sep;32(8):625–30.

168. Herpertz-Dahlmann B, Schwarte R, Krei M, Egberts K, Warnke A, Wewetzer C, et al. Day-patient treatment after short inpatient care versus continued inpatient treatment in adolescents with anorexia nervosa (ANDI): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2014 Apr 5;383(9924):1222–9.

169. Schwartz DH, Dickie E, Pangelinan MM, Leonard G, Perron M, Pike GB, et al. Adiposity is associated with structural properties of the adolescent brain. *NeuroImage*. 2014 Dec;103:192–201.

170. Lopez C, Stahl D, Tchanturia K. Estimated intelligence quotient in anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Ann Gen Psychiatry*. 2010;9(1):40.

171. Annett M, Manning M. Arithmetic and laterality. *Neuropsychologia*. 1990 Jan;28(1):61–9.

172. Hoffman GW, Ellinwood EH, Rockwell WJK, Herfkens RJ, Nishita JK, Guthrie LF. Cerebral atrophy in anorexia nervosa: A pilot study. *Biol Psychiatry*. 1989 Jul;26(3):321–4.

173. Andela CD, van Haalen FM, Ragnarsson O, Papakokkinou E, Johannsson G, Santos A, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Cushing's syndrome causes irreversible effects on the human brain: a systematic review of structural and functional magnetic resonance imaging studies. *Eur J Endocrinol*. 2015 Jul;173(1):R1-14.

174. Schorr M, Miller KK. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(3):174–86.

175. Collantoni E, Meneguzzo P, Tenconi E, Manara R, Favaro A. Small-world properties of brain morphological characteristics in Anorexia Nervosa. *PloS One*. 2019;14(5):e0216154.

176. El Ghoch M, Calugi S, Lamburghini S, Dalle Grave R. Anorexia nervosa and body fat distribution: a systematic review. *Nutrients*. 2014 Sep 23;6(9):3895–912.

177. Hoffman GW, Ellinwood EH, Rockwell WJ, Herfkens RJ, Nishita JK, Guthrie LF. Cerebral atrophy in anorexia nervosa: a pilot study. *Biol Psychiatry*. 1989 Jul;26(3):321–4.

178. Olivo G, Solstrand Dahlberg L, Wiemerslage L, Swenne I, Zhukovsky C, Salonen-Ros H, et al.

Atypical anorexia nervosa is not related to brain structural changes in newly diagnosed adolescent patients. *Int J Eat Disord*. 2018 Jan;51(1):39–45.

179. Bomba M, Riva A, Veggo F, Grimaldi M, Morzenti S, Neri F, et al. Impact of speed and magnitude of weight loss on the development of brain trophic changes in adolescents with anorexia nervosa: a case control study. *Ital J Pediatr*. 2013 Feb 19;39:14.

180. Lavagnino L, Amianto F, Mwangi B, D'Agata F, Spalatro A, Zunta Soares GB, et al. The relationship between cortical thickness and body mass index differs between women with anorexia nervosa and healthy controls. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016 Feb;248:105–9.

181. Nico D, Daprati E, Nighoghossian N, Carrier E, Duhamel J-R, Sirigu A. The role of the right parietal lobe in anorexia nervosa. *Psychol Med*. 2010 Sep;40(9):1531–9.

182. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain J Neurol*. 2006 Mar;129(Pt 3):564–83.

183. Gaudio S, Nocchi F, Franchin T, Genovese E, Cannata V, Longo D, et al. Gray matter decrease distribution in the early stages of Anorexia Nervosa restrictive type in adolescents. *Psychiatry Res*. 2011 Jan 30;191(1):24–30.

184. Oberndorfer TA, Kaye WH, Simmons AN, Strigo IA, Matthews SC. Demand-specific alteration of medial prefrontal cortex response during an inhibition task in recovered anorexic women. *Int J Eat Disord*. 2011 Jan;44(1):1–8.

185. Somerville LH, Casey BJ. Developmental neurobiology of cognitive control and motivational systems. *Curr Opin Neurobiol*. 2010 Apr;20(2):236–41.

186. Asahi S, Okamoto Y, Okada G, Yamawaki S, Yokota N. Negative correlation between right prefrontal activity during response inhibition and impulsiveness: a fMRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004 Aug;254(4):245–51.

187. Brooks SJ, O'Daly OG, Uher R, Friederich H-C, Giampietro V, Brammer M, et al. Differential neural responses to food images in women with bulimia versus anorexia nervosa. *PloS One*. 2011;6(7):e22259.

188. Lipsman N, Woodside DB, Lozano AM. Neurocircuitry of limbic dysfunction in anorexia nervosa. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 2015 Jan;62:109–18.

189. Lipsman N, Woodside DB, Lozano AM. Neurocircuitry of limbic dysfunction in anorexia nervosa. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 2015 Jan;62:109–18.

190. Treadway MT, Waskom ML, Dillon DG, Holmes AJ, Park MTM, Chakravarty MM, et al. Illness progression, recent stress, and morphometry of hippocampal subfields and medial prefrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry*. 2015 Feb 1;77(3):285–94.

191. Gibson D, Workman C, Mehler PS. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Psychiatr Clin North Am*. 2019;42(2):263–74.

192. Jun H, Mohammed Qasim Hussaini S, Rigby MJ, Jang M-H. Functional role of adult hippocampal neurogenesis as a therapeutic strategy for mental disorders. *Neural Plast*. 2012;2012:854285.

193. Burkert NT, Koschutnig K, Ebner F, Freidl W. Structural hippocampal alterations, perceived stress, and coping deficiencies in patients with anorexia nervosa: HIPPOCAMPUS, STRESS, AND COPING IN ANOREXIA NERVOSA. *Int J Eat Disord*. 2015 Sep;48(6):670–6.

194. Tottenham N, Galván A. Stress and the adolescent brain: Amygdala-prefrontal cortex circuitry and ventral striatum as developmental targets. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Nov;70:217–27.

195. Fossati P. Neural correlates of emotion processing: from emotional to social brain. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2012;22 Suppl 3:S487-491.

196. Hare TA, Tottenham N, Galvan A, Voss HU, Glover GH, Casey BJ. Biological substrates of emotional reactivity and regulation in adolescence during an emotional go-nogo task. *Biol Psychiatry*. 2008 May 15;63(10):927–34.

197. Joos AAB, Saum B, van Elst LT, Perlov E, Glauche V, Hartmann A, et al. Amygdala hyperreactivity

in restrictive anorexia nervosa. *Psychiatry Res.* 2011 Mar 31;191(3):189–95.

198. Oldershaw A, Startup H, Lavender T. Anorexia Nervosa and a Lost Emotional Self: A Psychological Formulation of the Development, Maintenance, and Treatment of Anorexia Nervosa. *Front Psychol.* 2019;10:219.

199. Seidel M, King JA, Ritschel F, Boehm I, Geisler D, Bernardoni F, et al. The real-life costs of emotion regulation in anorexia nervosa: a combined ecological momentary assessment and fMRI study. *Transl Psychiatry.* 2018 24;8(1):28.

200. Vocks S, Herpertz S, Rosenberger C, Senf W, Gizewski ER. Effects of gustatory stimulation on brain activity during hunger and satiety in females with restricting-type anorexia nervosa: an fMRI study. *J Psychiatr Res.* 2011 Mar;45(3):395–403.

201. Miyake Y, Okamoto Y, Onoda K, Shirao N, Okamoto Y, Otagaki Y, et al. Neural processing of negative word stimuli concerning body image in patients with eating disorders: an fMRI study. *NeuroImage.* 2010 Apr 15;50(3):1333–9.

202. Burkert NT, Koschutnig K, Ebner F, Freidl W. Body image disturbances, fear and associations with the amygdala in anorexia nervosa. *Wien Klin Wochenschr.* 2019 Feb;131(3–4):61–7.

203. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry.* 2003 Sep 1;54(5):504–14.

204. Uddin LQ, Nomi JS, Hébert-Seropian B, Ghaziri J, Boucher O. Structure and Function of the Human Insula. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 2017 Jul;34(4):300–6.

205. Gogolla N. The insular cortex. *Curr Biol CB.* 2017 Jun 19;27(12):R580–6.

206. Devue C, Collette F, Balteau E, Degueldre C, Luxen A, Maquet P, et al. Here I am: the cortical correlates of visual self-recognition. *Brain Res.* 2007 Apr 27;1143:169–82.

207. Konstantakopoulos G, Varsou E, Dikeos D, Ioannidi N, Gonidakis F, Papadimitriou G, et al. Delusionality of body image beliefs in eating disorders. *Psychiatry Res.* 2012 Dec 30;200(2–3):482–8.

208. Craig ADB. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(1):59–70.

209. Oberndorfer TA, Frank GKW, Simmons AN, Wagner A, McCurdy D, Fudge JL, et al. Altered insula response to sweet taste processing after recovery from anorexia and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry.* 2013 Oct;170(10):1143–51.

210. Haase L, Cerf-Ducastel B, Murphy C. Cortical activation in response to pure taste stimuli during the physiological states of hunger and satiety. *NeuroImage.* 2009 Feb 1;44(3):1008–21.

211. Nunn K, Frampton I, Fuglset TS, Törzsök-Sonnevend M, Lask B. Anorexia nervosa and the insula. *Med Hypotheses.* 2011 Mar;76(3):353–7.

212. Boghi A, Sterpone S, Sales S, D'Agata F, Bradac GB, Zullo G, et al. In vivo evidence of global and focal brain alterations in anorexia nervosa. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2011 Jun;192(3):154–9.

213. Amianto F, D'Agata F, Lavagnino L, Caroppo P, Abbate-Daga G, Righi D, et al. Intrinsic connectivity networks within cerebellum and beyond in eating disorders. *Cerebellum Lond Engl.* 2013 Oct;12(5):623–31.

214. Brooks SJ, Barker GJ, O'Daly OG, Brammer M, Williams SCR, Benedict C, et al. Restraint of appetite and reduced regional brain volumes in anorexia nervosa: a voxel-based morphometric study. *BMC Psychiatry.* 2011 Nov 17;11:179.

215. Zhu J-N, Wang J-J. The cerebellum in feeding control: possible function and mechanism. *Cell Mol Neurobiol.* 2008 Jun;28(4):469–78.

216. Mahler P, Guastavino JM, Jacquart G, Strazielle C. An unexpected role of the cerebellum: involvement in nutritional organization. *Physiol Behav.* 1993 Dec;54(6):1063–7.

217. Petrosini L, Cutuli D, Picerni E, Laricchiuta D. Cerebellum and personality traits. *Cerebellum Lond Engl.* 2015 Feb;14(1):43–6.

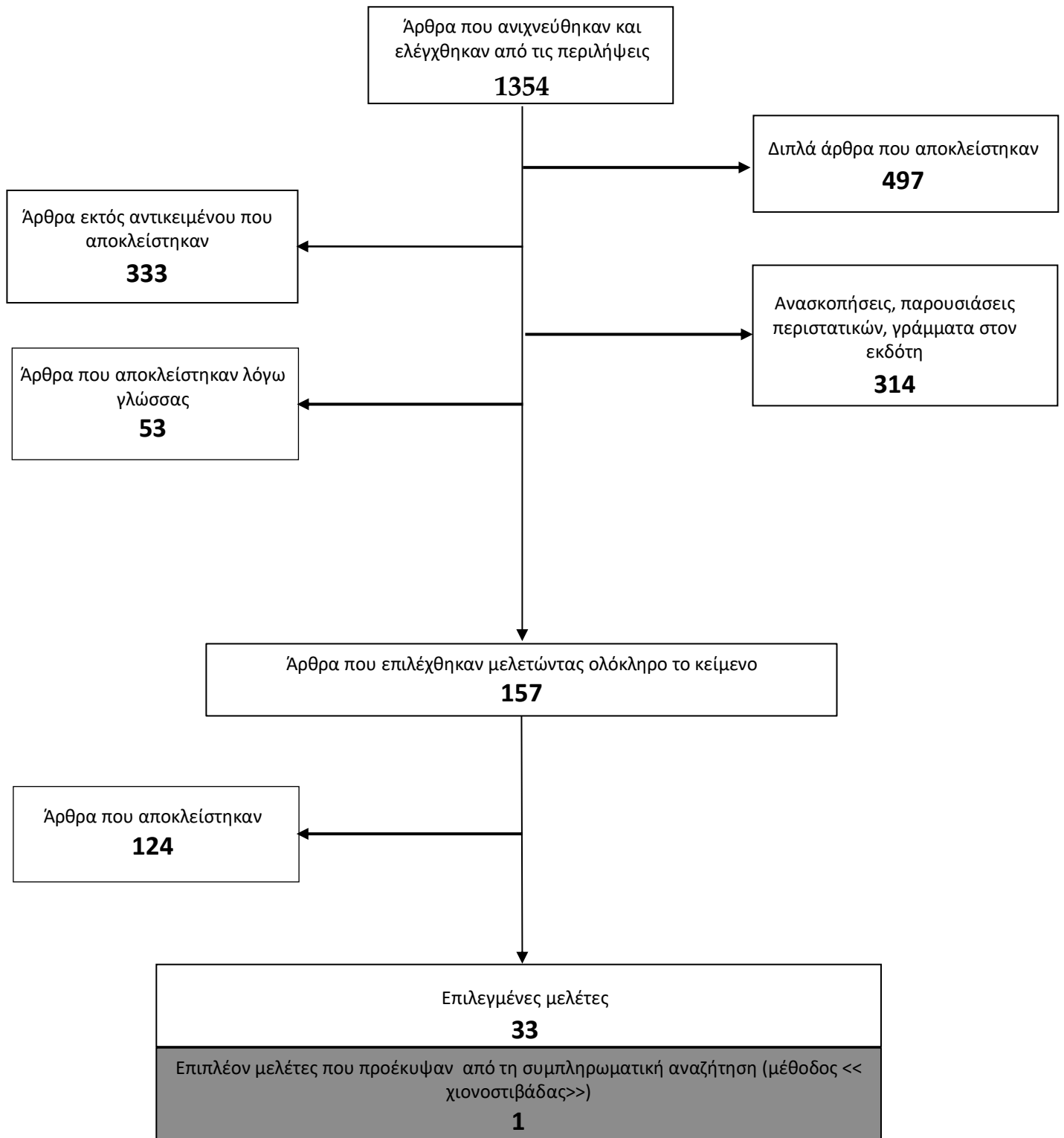
218. D'Agata F, Caroppo P, Amianto F, Spalatro A, Caglio MM, Bergui M, et al. Brain correlates of

- alexithymia in eating disorders: A voxel-based morphometry study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Nov;69(11):708–16.
219. Wilkinson LL, Brunstrom JM. Sensory specific satiety: More than “just” habituation? *Appetite*. 2016 01;103:221–8.
220. Ohrmann P, Kersting A, Suslow T, Lalee-Mentzel J, Donges U-S, Fiebich M, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in anorexia nervosa: correlations with cognition: *NeuroReport*. 2004 Mar;15(3):549–53.
221. Reneman L, Majoie CB, Schmand B, van den Brink W, den Heeten GJ. Prefrontal N-acetylaspartate is strongly associated with memory performance in (abstinent) ecstasy users: preliminary report. *Biol Psychiatry*. 2001 Oct 1;50(7):550–4.
222. Pfleiderer B, Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Hohmann U, Wolgast M, et al. Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients. *Psychiatry Res*. 2003 Apr 1;122(3):185–92.
223. Videen JS, Michaelis T, Pinto P, Ross BD. Human cerebral osmolytes during chronic hyponatremia. A proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Clin Invest*. 1995 Feb;95(2):788–93.
224. Krieg JC, Pirke KM, Lauer C, Backmund H. Endocrine, metabolic, and cranial computed tomographic findings in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry*. 1988 Feb 15;23(4):377–87.
225. Blusztajn JK, Holbrook PG, Lakher M, Liscovitch M, Maire JC, Mauron C, et al. “Autocannibalism” of membrane choline-phospholipids: physiology and pathology. *Psychopharmacol Bull*. 1986;22(3):781–6.
226. Hattingen E, Lanfermann H, Menon S, Neumann-Haefelin T, de Rochement RD, Stamelou M, et al. Combined 1H and 31P MR spectroscopic imaging: impaired energy metabolism in severe carotid stenosis and changes upon treatment. *Magma N Y N*. 2009 Feb;22(1):43–52.
227. Wöckel L, Bertsch T, Koch S, Achtnichts L, Holtmann M, Gretz N, et al. [The importance of choline and different serum parameters for the course of the anorexia nervosa]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2007 Jul;75(7):402–12.
228. Hattingen E, Magerkurth J, Pilatus U, Hübers A, Wahl M, Ziemann U. Combined (1)H and (31)P spectroscopy provides new insights into the pathobiochemistry of brain damage in multiple sclerosis. *NMR Biomed*. 2011 Jun;24(5):536–46.
229. Maier S, Nickel K, Perlov E, Kukies A, Zeeck A, Tebartz van Elst L, et al. Insular Cell Integrity Markers Linked to Weight Concern in Anorexia Nervosa—An MR-Spectroscopy Study. *J Clin Med*. 2020 Apr 30;9(5):1292.
230. Barker PB, Lee RR, McArthur JC. AIDS dementia complex: evaluation with proton MR spectroscopic imaging. *Radiology*. 1995 Apr;195(1):58–64.
231. Kruse B, Barker PB, van Zijl PC, Duyn JH, Moonen CT, Moser HW. Multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging in X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol*. 1994 Oct;36(4):595–608.
232. Larsson HB, Christiansen P, Jensen M, Frederiksen J, Heltberg A, Olesen J, et al. Localized in vivo proton spectroscopy in the brain of patients with multiple sclerosis. *Magn Reson Med*. 1991 Nov;22(1):23–31.
233. Blasel S, Pilatus U, Magerkurth J, von Stauffenberg M, Vronski D, Mueller M, et al. Metabolic gray matter changes of adolescents with anorexia nervosa in combined MR proton and phosphorus spectroscopy. *Neuroradiology*. 2012 Jul;54(7):753–64.
234. King JA, Frank GKW, Thompson PM, Ehrlich S. Structural Neuroimaging of Anorexia Nervosa: Future Directions in the Quest for Mechanisms Underlying Dynamic Alterations. *Biol Psychiatry*. 2018 Feb 1;83(3):224–34.
235. Margulies DS, Kelly AMC, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP. Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex. *NeuroImage*. 2007 Aug 15;37(2):579–88.
236. Kelly AMC, Di Martino A, Uddin LQ, Shehzad Z, Gee DG, Reiss PT, et al. Development of anterior cingulate functional connectivity from late childhood to early adulthood. *Cereb Cortex N Y N* 1991. 2009

Mar;19(3):640–57.

237. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Aug;66(8):811–22.
238. Zamboni R, Larach V, Poblete M, Mancini R, Mancini H, Charlin V, et al. Dorsomedial thalamotomy as a treatment for terminal anorexia: a report of two cases. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1993;58:34–5.
239. Delvenne V, Goldman S, De Maertelaer V, Simon Y, Luxen A, Lotstra F. Brain hypometabolism of glucose in anorexia nervosa: normalization after weight gain. *Biol Psychiatry*. 1996 Oct 15;40(8):761–8.
240. Matsumoto R, Kitabayashi Y, Narumoto J, Wada Y, Okamoto A, Ushijima Y, et al. Regional cerebral blood flow changes associated with interoceptive awareness in the recovery process of anorexia nervosa. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Sep;30(7):1265–70.
241. Fassino S, Pierò A, Gramaglia C, Abbate-Daga G. Clinical, psychopathological and personality correlates of interoceptive awareness in anorexia nervosa, bulimia nervosa and obesity. *Psychopathology*. 2004 Aug;37(4):168–74.
242. Komatsu H, Nagamitsu S, Ozono S, Yamashita Y, Ishibashi M, Matsuishi T. Regional cerebral blood flow changes in early-onset anorexia nervosa before and after weight gain. *Brain Dev*. 2010 Sep;32(8):625–30.
243. Small DM, Zatorre RJ, Dagher A, Evans AC, Jones-Gotman M. Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. *Brain J Neurol*. 2001 Sep;124(Pt 9):1720–33.
244. Wagner A, Barbarich-Marsteller NC, Frank GK, Bailer UF, Wonderlich SA, Crosby RD, et al. Personality traits after recovery from eating disorders: do subtypes differ? *Int J Eat Disord*. 2006 May;39(4):276–84.
245. Khalsa SS, Kumar R, Patel V, Strober M, Feusner JD. Mammillary body volume abnormalities in anorexia nervosa: Mammillary Body Morphology in Anorexia Nervosa. *Int J Eat Disord*. 2016 Oct;49(10):920–9.
246. Thirion B, Pinel P, Mériaux S, Roche A, Dehaene S, Poline J-B. Analysis of a large fMRI cohort: Statistical and methodological issues for group analyses. *NeuroImage*. 2007 Mar;35(1):105–20.
247. Goddings A-L, Mills KL, Clasen LS, Giedd JN, Viner RM, Blakemore S-J. The influence of puberty on subcortical brain development. *NeuroImage*. 2014 Mar;88:242–51.
248. Neufang S, Specht K, Hausmann M, Güntürkün O, Herpertz-Dahlmann B, Fink GR, et al. Sex differences and the impact of steroid hormones on the developing human brain. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 2009 Feb;19(2):464–73.
249. Joos AAB, Perlov E, Büchert M, Hartmann A, Saum B, Glauche V, et al. Magnetic resonance spectroscopy of the anterior cingulate cortex in eating disorders. *Psychiatry Res*. 2011 Mar 31;191(3):196–200.

Σχήματα & Πίνακες



Πίνακας1. Χαρακτηριστικά δειγμάτων

Μελέτη	Τύπος μελέτης	Δείγμα	Ποσοστό ανδρών	Μ. Ο. Ηλικίας	Ηλικιακό εύρος	Μ.Ο. ΔΜΣ	Διαγνωστικά κριτήρια	Διάστημα μεταξύ των δύο εξετάσεων	Συμμετοχή σε 2 ^η εξέταση	ΔΜΣ σε 2 ^η εξέταση	Κριτήριο επανεξέτασης	Διάρκεια νόσου (μήνες)	Ποσοστό ασθενών υπό αγωγή
sMRI													
Katzman (1996)	Ασθενών-Μαρτύρων	AN-R: 13 HC: 8	0	15,2	13.3-17.0	15.6	DSM-III-R	-	-	-	-	11,3	0
Olivo (2018)	Ασθενών-Μαρτύρων	AAN: 22 HC: 38	0	14,7	13-18	19.3	DSM-V	-	-	-	-	7,9	0
Myrvang (2018)	Ασθενών-Μαρτύρων	AN-R: 33 HC: 28	0	15,8	12.4-19.2	16.3	DSM-V	-	-	-	-	19,2	23.3%
King (2015)	Ασθενών-Μαρτύρων	AN-R: 36 AN-BP: 4 HC: 40	0	15,9	12-23	14.8	DSM-IV	-	-	-	-	18	Δεν αναφέρεται
Yue (2018)	Ασθενών-Μαρτύρων	AN-R: 17 AN-BP: 18 HC: 20	0	19,3	15-23	15.3	DSM-IV TR	-	-	-	-	33,3	0
Fujisawa (2015)	Ασθενών-Μαρτύρων	AN-R: 20 HC: 14	0	14,2	12-17	14.4	DSM-IV TR	-	-	-	-	23,55	0
Neumärker (2000)	Ασθενών-Μαρτύρων (Προοπτική)	AN-R: 14 AN-BP: 4 HC: 25	0	14,5	13-16	14.9	ICD-10	Δεν αναφέρεται	100%	17.8	Πλήρης αποκατάσταση βάρους.	267,8	Δεν αναφέρεται
Castro-Fornieles (2009)	Ασθενών-Μαρτύρων (Προοπτική)	AN-R: 9 AN-BP: 3 HC: 9	8.3	14,5	11-17	14.8	DSM-IV TR	6	100%	18.8	Πλήρης αποκατάσταση βάρους.	8,3	8.3
Monzon (2017)	Ασθενών-Μαρτύρων (Προοπτική))	AN: 26 HC: 10	0	16,5	14 -19	16.7	DSM-V	2	38%	18.9	Μερική αποκατάσταση βάρους.	<36	Δεν αναφέρεται

Golden (1996)	Ασθενών-Μαρτύρων (Προοπτική)	AN: 12 HC: 12	0	16,1	11-22	14.3	DSM-III	11	100%	17.9	Πλήρης αποκατάσταση βάρους.	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Akgül (2016)	Ασθενών-Μαρτύρων (Προοπτική)	AN: 9 HC: 9	11	15,8	13-21	16.3	DSM-IV	14	100%	19.2	Πλήρης αποκατάσταση βάρους.	8,7	0
Bernardoni (2016)	Ασθενών-Μαρτύρων (Προοπτική)	AN-R: 43 AN-BP: 4 HC: 35	0	15.5	12 - 23	14.8	DSM-IV	3	35	18.7	Μερική αποκατάσταση βάρους.	Δεν αναφέρεται	0
Katzman (1997)	Ασθενών-Μαρτύρων (Προοπτική)	AN: 6 HC: 6	0	17	15-19	15.9	DSM-III-R	24	100%	23.0	Πλήρης αποκατάσταση βάρους.	22.5	0
MRS													
Schlemmer (1997)	Ασθενών-Μαρτύρων	AN-R: 8 AN-BP: 2 HC: 17	0	16	14.9-19	14.7	DSM-IV	-	-	-	-	Δεν αναφέρεται	0
Blasel (2012)	Ασθενών-Μαρτύρων	AN-R: 19 AN-BP: 2 HC: 29	0	14,4	11-17	14.4	DSM-IV	-	-	-	-	11	0
Castro-Fornieles (2007)	Ασθενών-Μαρτύρων (Προοπτική)	AN-R: 9 AN-BP: 3 HC: 12	8.3	14,5	11 - 17	14.8	DSM-IV-TR	7	100%	-	Πλήρης αποκατάσταση βάρους.	Δεν αναφέρεται	8.3
SPECT													
Kojima (2005)	Ασθενών-Μαρτύρων (Προοπτική)	AN-R: 12 HC: 11	0	18,6	15.1-22.1	12.5	DSM-IV	3.46	100%	15.6	Μερική αποκατάσταση βάρους.	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Takano (2001)	Ασθενών-Μαρτύρων	AN-R: 8 AN-BP: 6 HC: 8	0	21,2	-	14.0	DSM-IV	-	-	-	-	16,8	0

Matsumoto (2006)	Κοόρτης	AN-R: 5 AN-BP: 3 HC: 8	0	18.5	12.3-24	12.9	DSM-IV	6	100%	18.8	Πλήρης αποκατάσταση βάρους.	28	0
Komatsu (2010)	Κοόρτης	AN: 10 HC: 10	0	13.2	11.0 - 14.3	13.1	DSM-IV	3	100%	16.6	Μερική αποκατάσταση βάρους.	Πρόσφατης έναρξης	0
CT													
Kornreich (1991)	Ασθενών- Μαρτύρων	AN: 11 HC:15:	0	15	12.5-18	14.8	DSM-III-R	-	-	-	-	Δεν αναφέρεται	0

Πίνακας 2. Βασικά ευρήματα μελετών & κλινική ερμηνεία

Μελέτη	Μέθοδος & διαδικασία	Ανάλυση δεδομένων	Παρουσίαση κυρίως ευρημάτων	Κλινική ερμηνεία
sMRI				
Katzman (1996)	MRI 1.5T Διεξαγωγή εξέτασης 1 φορά.		AN vs HC: Σημαντικά μεγαλύτερος συνολικός όγκος CSF και μειωμένος συνολικός όγκος GM και WM. Οι μεταβολές συσχετίστηκαν με τον χαμηλό ΔΜΣ και τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης, αλλά όχι με τη διάρκεια της νόσου.	Χωρίς κλινική ερμηνεία. Τα ελλείμματα στον όγκο της φαιάς ουσίας σχετίζονται με τη βαρύτητα αλλά όχι τη διάρκεια της νόσου. Επίσης, σχετίζονται με την κορτιζολαιμία.
Olivo (2018)	MRI 3T Διεξαγωγή εξέτασης 1 φορά.	VBM	AAN vs HC: Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.	Η διατήρηση του όγκου της φαιάς ουσίας μπορεί ενδεχομένως να διαφοροποιήσει την άτυπη από την τυπική νευρογενή ανορεξία. Προτείνεται ένα όριο του ΔΜΣ κάτω από το οποίο αλλαγές στο εγκεφαλικό παρέγχυμα γίνονται εμφανείς.
Myrvang (2018)	MRI 3T Διεξαγωγή εξέτασης 1 φορά.	MPRAGE-sequence	AN vs HC: Σημαντική ελάττωση του όγκου της GM, στο σύνολο του όγκου του ιπποκάμπου και των υποπεριοχών του, εκτός της σχισμής.	Η ατροφία του ιππόκαμπου μπορεί να αποδοθεί σε υπερκορτιζολαιμία λόγω υψηλών επιπέδων στρες.
King (2015)	MRI 3T Διεξαγωγή εξέτασης 1 φορά.	SBM	AN vs HC: Σημαντική του πάχους του φλοιού στο 85% της επιφάνειας, εκτός από τους κροταφικούς πόλους άμφω και τον ενδορρινικό φλοιό. Μειωμένος όγκος εντοπίζεται στον επικλινή πυρήνα, την αμυγδαλή, την παρεγκεφαλίδα, τον ιππόκαμπο, το κέλυφος και τον θαλάμο. Η φυσιολογική πορεία ανάπτυξης του φλοιού διακόπτεται.	Βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του πάχους του φλοιού και της επιθυμίας για απώλεια βάρους σε μια μεγάλη περιοχή του δεξιού πλάγιου κροταφοϊνιακού φλοιού. Η φυσιολογική νευροαναπτυξιακή πορεία του φλοιού κατά την εφηβεία και τη νεαρή ενήλικη ζωή διαταράσσεται στην νόσο.
Yue (2018)	MRI 3T Διεξαγωγή εξέτασης 1 φορά.		AN vs HC: Αναφέρεται σημαντική ελάττωση του όγκου της GM και διάταση του κοιλιακού συστήματος. Μειωμένος όγκος εντοπίζεται στο προσφηνοειδές λόβιο και τον θαλάμο, ενώ αυξημένος όγκος στον κερκοφόρο πυρήνα.	Η σχετική διατήρηση του όγκου του κερκοφορου πυρήνα και το ελαττωμένο πάχος του φλοιού στο αριστερό προσφηνοειδές λόβιο μπορεί να εμπλέκονται με την διαταραγμένη εικόνας σώματος των ασθενών.
Fujisawa (2015)	MRI 3T Διεξαγωγή εξέτασης 1 φορά.	VBM	AN vs HC: Αναφέρεται σημαντική μείωση του όγκου στην συνολική GM, ιδίως στην κάτω μετωπιαία έλικα (19,1% αριστερά και 17,6% δεξιά). Τα ευρήματα συσχετίστηκαν με την ηλικία των ασθενών και την ηλικία στην οποία εμφάνισαν την νόσο και τον ΔΜΣ.	Οι ογκομετρικές μειώσεις στο IFG μπορεί να εξηγήσουν τις παρορμητικές συμπεριφορές που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νευρογενή ανορεξία.
Leumärker(2000)	MRI 1.5T Διεξαγωγή εξέτασης 3 φορές: στην εισαγωγή (T1)		AN(T1) vs HC: Σημαντικά μεγαλύτερος όγκος των πλάγιων κοιλιών και διεύρυνση των σχισμών του Sylvius. Ο μεσεγκέφαλος μειώθηκε επίσης σημαντικά.	Οι ογκομετρικές μεταβολές συνδέονται με τον βαθμό έκπτωσης της αριθμητικής απόδοσης. Η ανεπηρεάστη ικανότητα επεξεργασίας αριθμών

	μετά από ανάκτηση 50% του ΒΣ (T2) & 100% του ΒΣ (T3).		AN(T2&T3) vs HC: Παραμονή του ελαττωμένου όγκου του μεσεγκεφάλου.	μπορεί να είναι ένας καλός προγνωστικός παράγοντας για την αύξηση του βάρους.
Castro-Fornieles (2009)	MRI 1.5T Διεξαγωγή εξέτασης 2 ορές: στην εισαγωγή (T1) ετά από την ανάκτηση του ΒΣ (T2).	VBM	AN(T1) vs HC Αναφέρεται σημαντική ελάττωση του όγκου της GM και διάταση του κοιλιακού συστήματος. Ιδιαίτερα ελαττωμένος ο όγκος της GM στους βρεγματικούς λοβούς άμφω, στον δεξιό κροταφικό λοβό και την έλικα του προσαγωγείου. AN(T2) vs HC: Ελαττωμένος όγκος φαιάς ουσίας στην έλικα του προσαγωγείου.	Η συνολική μείωση της φαιάς ουσίας σχετίζεται με την βραδύτητα στην επεξεργασία πολύπλοκων εννοιών
Monzon (2017)	MRI 3T 26 AN(T1) εξετάστηκαν στην εισαγωγή, 10 AN(T2) επανεξετάστηκαν ετά από ανάκτηση του ΒΣ.	VBM	AN(T1) vs HC: Αναφέρεται σημαντική ελάττωση του όγκου της GM σε OFC, dlPFC, mPFC, νησιδιακό φλοιό και ιππόκαμπο, ACC, MCC, PCC και προσφηνοειδές λόβιο άμφω. Επίσης σε εν τω βάθει δομές όπως ο θάλαμος και η αμυγδαλή άμφω. Ο συνολικό όγκος του εγκεφάλου δεν παρουσιάζει μεταβολές. AN(T2) vs HC: Παραμονή σημαντικής ελάττωσης σε ACC, κερκοφόρο πυρήνα και δεξί ιππόκαμπο.	Μεταβολές που βρέθηκαν σε PFC, νήσο και προσαγωγίο φλοιό, ιππόκαμπο, αμυγδαλή και βρεγματικό φλοιό θα μπορούσαν να εξηγήσουν την διαστρεβλωμένη εικόνας σώματος, τη διαταραχή των συναισθηματικών καθώς και την ήπια έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας.
Golden (1996)	MRI 1T Διεξαγωγή εξέτασης 2 ορές: στην εισαγωγή (T1) ετά από την ανάκτηση του ΒΣ (T2).		AN(T1) vs HC: Διεύρυνση του κοιλιακού συστήματος ιδίως της τρίτης κοιλίας. AN(T2) vs HC: Σημαντική ελάττωση του όγκου των κοιλιών, η οποία σχετίστηκε αρνητικά με την αύξηση του ΔΜΣ.	Η ατροφία του εγκεφαλικού φλοιού εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της μειωμένης πρωτεϊνικής σύνθεσης που προκαλείται από υποσιτισμό. Οι δομικές αλλαγές και η γνωστική λειτουργία φαίνεται να βελτιώνονται με την αύξηση βάρους.
Akgül (2016)	MRI 1.5T-MTI Διεξαγωγή εξέτασης 2 ορές: στην εισαγωγή (T1) ετά από την ανάκτηση του ΒΣ (T2).	ROIs	AN(T1) vs HC: MTR χωρίς διαφορές. Στην MRI ανιχνεύθηκε σημαντική διεύρυνση των σχισμών του εγκεφάλου χωρίς άλλες περιοχικές μεταβολές. (ROIs: αριστερός dlPFC, αριστερό παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο, θάλαμος, αμυγδαλή, γέφυρα, ακτινωτός στέφανος) AN(T2) vs HC: MTR χωρίς διαφορές.	Χωρίς κλινικές συσχετίσεις. Οι παραλλαγές στη σύνθεση των εγκεφαλικών φωσφολιπιδίων κατά την εφηβεία θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην κατανόηση της αποκατάστασης της λειτουργικής έκπτωσης.
ernardoni(2016)	MRI 3T Διεξαγωγή εξέτασης 2 ορές: στην εισαγωγή (T1) ετά από την ανάκτηση του ΒΣ (T2).	SBM-ROIs	AN(T1) vs HC: Σφαιρική λέπτυνση του φλοιού. AN(T1) vs AN(T2): Αποκατάσταση του πάχους του φλοιού σε 84%. AN(T2) vs HC: Πλήρης αποκατάσταση του πάχους του φλοιού εκτός του κροταφικού πόλου και του ενδορρινικού φλοιού. Αύξηση του όγκου της υποφλοιώδους GM σε όλες τις ROIs, εκτός από την ωχρά σφαίρα όπου παρατηρήθηκε ελάττωση του όγκου.	Επιπλέον αποκατάσταση του πάχους του φλοιού μετά από μερική ανάκτηση του βάρους είναι ανεξάρτητη από βελτιώσεις στην ψυχοπαθολογία της νόσου.

Katzman (1997)	MRI 1.5T Διεξαγωγή εξέτασης 2 ορές: στην εισαγωγή (T1) μετά από την ανάκτηση του ΒΣ (T2) 2-3 έτη μετά.		AN(T1) vs HC: Αναφέρεται σημαντική ελάττωση του όγκου της GM και της WM και διάταξη του κοιλιακού συστήματος. AN(T2) vs HC: Τα ευρήματα παραμένουν εκτός από την σημαντικά ελαττωμένη WM. Μερική αύξηση του όγκου της φαιάς ουσίας συσχετίστηκε με αύξηση του ΔΜΣ.	Η υπερκορτιζολαιμία ενδεχομένως να εμπλέκεται στην ατροφία που παρατηρείται και στην επιμονή των ευρημάτων.
MRS				
Blasel (2012)	MRI 3T & MRS Διεξαγωγή εξέτασης 1 φορά.	Ξεχωριστή ανάλυση σε περιοχή 1: πρόσθια περιοχή του ραμφοειδούς πρόσθιου συνδέσμου & περιοχή 2: οπίσθια περιοχή του ραχιαίου πρόσθιου συνδέσμου.	AN vs HC: Καμία διαφορά μεταξύ του κλάσματος της φαιάς ουσίας. Το κλάσμα της λευκής ουσίας ήταν σημαντικά χαμηλότερο στην περιοχή 2. Σημαντικές διαφορές στις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών προσδιορίστηκαν στην φαιά ουσία, με υψηλότερες συγκεντρώσεις tCho, tCr, tNAA, Glx. Δεν βρέθηκε διαφορά στους μεταβολίτες της λευκής ουσίας. Οι συγκεντρώσεις mI δεν διέφεραν μεταξύ των ασθενών και των υγείων μαρτύρων.	Η αύξηση του Glx μπορεί να υποδηλώνει την ύπαρξη ψυχιατρικού ή νευροεκφυλιστικού υπόβαθρου της νόσου, παρά να είναι το αποτέλεσμα της στέρησης τροφής.
Castro-Fornieles (2007)	MRI 1.5T & MRS		AN(T1) vs HC: Σημαντική ελάττωση σε NAA, Glx και mI. Χωρίς διαφορά οι συγκεντρώσεις των Cr and Chol. Θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ των NAA & T3 και NAA & WISC. Δεν υπήρχε διαφορά στη συγκέντρωση των μεταβολιτών μεταξύ ανδρών και γυναικών. AN(T2) vs HC: Υπήρξε μια στατιστικά σημαντική αύξηση στη συγκέντρωση της NAA και μια μη σημαντική αύξηση στην Glx στην μετωπιαία φαιά ουσία	Χωρίς κλινικές συσχετίσεις.
Schlemmer (1997)	MRI 1.5T & MRS Διεξαγωγή εξέτασης 1 φορά.	Δύο ROIs: η λευκή ουσία της βρεγματοϊνιακής περιοχής και ο θάλαμος.	AN vs HC: 25% αύξηση του λόγου Cho/Cr και 25% ελάττωση του NAA/Cho παρατηρήθηκαν στην λευκή ουσία της βρεγματοϊνιακής περιοχής. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον θάλαμο. Δεν βρέθηκαν συσχετισμοί μεταξύ των μεταβολιτών και της ηλικίας, του βάρους ή του ΔΜΣ.	Χωρίς κλινικές συσχετίσεις. Διαταραχή του μεταβολισμού φωσφολιπιδίων των μεμβρανών, μπορεί να ευθύνεται για την ατροφία που παρατηρείται.
SPECT				
Kojima (2005)	SPECT Διεξαγωγή εξέτασης 2 ορές: στην εισαγωγή (T1)	(HMPAO)	AN(T1) vs HC: Σημαντική ελάττωση της αιμάτωσης σε μετωπιαίο λοβό, συμπεριλαμβανομένων των ACG, PCG, παράκεντρες έλικες άμφω, δεξιά νήσο και δεξιά γλωσσοειδή	Υποαιμάτωση στη ACC και τον βρεγματικό λοβό μπορεί να σχετίζεται όχι μόνο με το χαμηλό σωματικό βάρος αλλά και με διαταραγμένες

	ετά από την ανάκτηση του ΒΣ (T2).		έλικα. Ελάττωση της αιμάτωσης στον ινιακό λοβό σχετίστηκε με το ΔΜΣ. AN(T2) vs HC: Σημαντική αύξηση της αιμάτωσης δεξί βρεγματικό λοβό & the αριστερή άνω μετωπιαία έλικα. Ελάττωση σε αριστερή ανώτερη κροταφική έλικα, κέλυφος, δεξιά έσω μετωπιαία έλικα, αμυγδαλή και παρεγκεφαλίδα.	εγκεφαλικές λειτουργίες που εμπλέκονται στην εικόνα της νευρογενούς ανορεξίας.
Takano (2001)	SPECT Διεξαγωγή εξέτασης 1 φορά.	I-123-MIBG	AN vs HC: Υποαιμάτωση σε mPFC and ACG. Υπεραιμάτωση στον θάλαμο και στο σύμπλεγμα αμυγδαλής υποκάμπου.	Η υποαιμάτωση του ACG μπορεί να αντικατοπτρίζει τα συμπτώματα κατάθλιψης των ασθενών, ενώ η υπερλειτουργία του θαλάμου μπορεί να σχετίζεται με χρόνια και ανθεκτική νόσο.
Iatsumoto (2006)	SPECT Επανεξέταση πριν την έξοδο.	123I-IMP	AN-T1 vs AN-T2: Σημαντική αύξηση της αιμάτωσης σε R-DLPFC and μέσο βρεγματικό φλοιό περιλαμβανομένου και του προσφηνοειδούς λόβιου, και σε PCC. Αύξηση της αιμάτωσης σε ACC και MPFC σχεδόν στατιστικά σημαντική. Σημαντική ελάττωση της αιμάτωσης σε δεξί κέλυφος. AN-T1 vs AN-T2: Σημαντική αύξηση της αιμάτωσης σε βρεγματικούς λοβούς άμφω και δεξί PCC. Ελάττωση της αιμάτωσης δεν παρατηρήθηκε. Θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ του ΔΜΣ και της αιμάτωσης σε δεξί θάλαμο, βρεγματικό λοβό και παρεγκεφαλίδα.	Οι αλλαγές στο rCBF μπορεί να σχετίζονται με τη βελτίωση της ενδοδοκτικής επίγνωσης μετά τη θεραπεία.
Komatsu (2010)	SPECT Επανεξέταση μετά από 3 μήνες.	123I-IMP		Η ενεργοποίηση του PCC μετά την αύξηση του σωματικού βάρους μπορεί να αντικατοπτρίζει συναισθηματικές αλλαγές σχετικά με τα κίνητρα διατροφής κατά τη διαδικασία ανάρρωσης.
CT				
Kornreich (1991)	CT		AN vs HC: Καμία σημαντική διαφορά στον όγκο του κοιλιακού συστήματος. Μέσος αριθμός αναγνωρίσιμων ελίκων 100% μεγαλύτερος στους ασθενείς.	Χωρίς κλινικές συσχετίσεις.

Περίληψη

Σκοπός: Η νευρογενής ανορεξία αποτελεί μια σοβαρή ψυχική διαταραχή που πλήττει κυρίως άτομα εφηβικής και νεαρής ενήλικης ηλικίας. Η πολυπαραγοντική αιτιολογία της νόσου δεν είναι πλήρως κατανοητή. Στην παρούσα εργασία εξετάζονται τα νευροαπεικονιστικά ευρήματα σε ασθενείς, προκειμένου να διερευνηθούν αλλοιώσεις που εμφανίζονται στην αρχή της νόσου και ενδέχεται να σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της.

Μέθοδος: Ελέγξαμε την τρέχουσα βιβλιογραφία σχετικά με μελέτες νευροαπεικόνισης σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με νευρογενή ανορεξία πρόσφατης έναρξης, ακολουθώντας τις οδηγίες PRISMA. Δεν περιλήφθηκαν μελέτες fMRI που μελετούν ασθενείς μετά από ερέθισμα ή κατά την εκτέλεση κάποιας δοκιμασίας. Η μελέτη επικεντρώθηκε σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες έως 24 ετών, θεωρώντας ότι αυτή η υποομάδα ασθενών μοιράζεται κοινά χαρακτηριστικά σχετικά με την νευροανάπτυξη, που την διαφοροποιούν από τις ομάδες των ενηλίκων.

Αποτελέσματα: Περιλήφθηκαν 34 μελέτες που διερεύνησαν συνολικά 587 ασθενείς με διάγνωση νευρογενούς ανορεξίας και 663 υγιείς μάρτυρες. Εντοπίστηκαν διάχυτες και εντοπισμένες μειώσεις όγκου της φαιάς ουσίας, καθώς και μεταβολές στη μικροδομή της λευκής ύλης, κυρίως σε περιοχές που είχαν προηγουμένως συσχετιστεί με βασικά χαρακτηριστικά της νόσου, όπως διαταραγμένη εικόνα σώματος, ελλείμματα στην επεξεργασία των συναισθημάτων και έλλειψη ενδοδεκτικής αντίληψης. Ομοίως, επισημάνθηκαν οι λειτουργικές μεταβολές στις ίδιες περιοχές καθώς και στα μεγάλης κλίμακας νευρωνικά δίκτυα. Τα περισσότερα ευρήματα φαίνεται να αντιστρέφονται γρήγορα μετά την αποκατάσταση του βάρους, η ετερογένεια και τα περιορισμένα δεδομένα από τις μελέτες δεν βοηθούν στην εξαγωγή συνολικών συμπερασμάτων. Επιπλέον, συζητούνται ορισμένοι περιορισμοί της εφαρμογής των νευροαπεικονιστικών μελετών σε εγκεφάλους που βρίσκονται ακόμη υπό ανάπτυξη.

Συμπεράσματα: Ο αναπτυσσόμενος εγκέφαλος των εφήβων και νεαρών ενηλίκων φαίνεται να είναι ευάλωτος στον υποσιτισμό. Παρ' όλα αυτά, οι δομικές και λειτουργικές μεταβολές σε νεαρούς ασθενείς επιδέχονται πολλές και διαφορετικές ερμηνείες. Έτσι, χρειάζονται περισσότερες μελέτες ώστε να εξακριβωθεί η κλινική τους σημασία.

Abstract

Background: Anorexia nervosa is a serious mental disorder affecting predominantly adolescent and young adult females. The etiology of the disease is considered to be multifactorial, although is not completely understood. This paper reviews neuroimaging findings in youth patients, in order to explore alterations that appear early and may bear on disease pathophysiology.

Methods: We reviewed the current literature on structural and functional neuroimaging studies in adolescents and young adult patients with acute anorexia nervosa, following the PRISMA guidelines and by searching relevant databases. Task or stimuli-based fMRI studies were not included. We focused on adolescents and young adults up to 24 years old, considering this subgroup of patients as sharing common features regarding brain neurodevelopment, which differentiate them from older individuals.

Results: We included 34 studies that investigated a total of 587 patients with a current diagnosis of anorexia nervosa and 663 healthy controls. Global and regional grey matter volume reduction as well as white matter microstructure alterations were detected, predominantly in areas that have been previously related to core symptoms of the disease such as distorted body image, emotional processing deficits and lack of interoceptive awareness. Likewise, functional alterations were pointed out in the same areas as well as in large-scale brain networks. Most findings appear to quickly reverse after weight restoration, although definite conclusions could not be drawn due to scarce data from longitudinal studies. Additionally, specific limitations of neuroimaging studies in still developing individuals are discussed.

Conclusions: The maturing brain of youth seems to be vulnerable to malnutrition. Nonetheless, structural and functional alterations in young patients are open to many interpretations. Thus, more studies are needed to verify their clinical significance.