



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστρ
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΗΣ ΕΦΗΒΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
Διευθύντρια: Αν. Καθηγήτρια Αρτεμισία Τσίτσικα

Μεταβολές στη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου εφήβων και νεαρών ενηλίκων με ψυχογενή ανορεξία, όπως αυτές αναδεικνύονται απεικονιστικά: συστηματική ανασκόπηση.

Η αναστρεψιμότητα των μεταβολών μετά τη θεραπεία: συστηματική ανασκόπηση προοπτικών μελετών



Κουρτέση Κατερίνα

Ιατρός

Αριθμός μητρώου: 20170100

Επιβλέπουσα:

Αρτεμισία Τσίτσικα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Μονάδα Εφηβικής Υγείας (Μ.Ε.Υ.), Β' Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο "Π. & Α. Κυριακού", Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΗΣ ΕΦΗΒΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

Διευθύντρια: Αν. Καθηγήτρια Αρτεμισία Τσίτσικα

Μεταβολές στη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου εφήβων και νεαρών ενηλίκων με ψυχογενή ανορεξία, όπως αυτές αναδεικνύονται απεικονιστικά: συστηματική ανασκόπηση

Η αναστρεψιμότητα των μεταβολών μετά τη θεραπεία: συστηματική ανασκόπηση προοπτικών μελετών

Επιβλέπουσα: Αρτεμισία Τσίτσικα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Μονάδα Εφηβικής Υγείας (Μ.Ε.Υ.), Β' Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο "Π. & Α. Κυριακού", Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

2ο μέλος: Θεοδώρα Ψαλτοπούλου, Καθηγήτρια, Θεραπευτική Κλινική, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα", Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

3ο μέλος: Φραγκίσκος Γονιδάκης, Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΤΟΠΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ: Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Κουρτέση Κατερίνα

Ιατρός

Αριθμός μητρώου: 20170100

2021

- 1 -

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία μου παρείχε την ευκαιρία να ασχοληθώ επισταμένως με τη συγγραφή επιστημονικού άρθρου και να διερευνήσω τις ακαδημαϊκές μου ικανότητες. Η συγγραφή αυτής της διπλωματικής εργασίας, όπως και του άρθρου που τη συνοδεύει έγινε υπό την επίβλεψη και την αναντικατάστατη καθοδήγηση του Ιατρού - Επιδημιολόγου και Σεργεντάνη Θεόδωρου, προς τον οποία εκφράζω τις θερμές ευχαριστίες μου. Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τις συναδέλφους και συν-ερευνητές μου στο θέμα της νευροαπεικόνισης στη ψυχογενή ανορεξία, κα Κάππου Καλλιόπη και κα Ντούγια Μυρτώ για την εξαιρετική συνεργασία και στήριξη.

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα.	3
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. Εισαγωγή	5
1.1 Η Ψυχογενής ανορεξία	5
1.2 Θέμα και στόχος της εργασίας	6
1.3 Σπουδαιότητα της έρευνας	8
2. Ιστορία της Ψυχογενούς Ανορεξίας	9
3. Ορισμός-Διαγνωστικά κριτήρια	11
3.1 Ορισμός	11
3.2 Διαγνωστικά κριτήρια	11
3.3 Διαφορική Διάγνωση	16
4. Επιδημιολογία – Πρόγνωση	19
5. Αιτιολογία	22
5.1 Βιολογικοί παράγοντες	22
5.2 Κοινωνικοί παράγοντες	23
5.3 Ψυχολογικοί παράγοντες	24
6. Επιπτώσεις στην υγεία	26
6.1 Σωματικές επιπτώσεις	26
6.2 Νευροψυχιατρικές επιπλοκές	28
6.3 Συννοσηρότητα	30
7. Θεραπεία	31
7.1 Βιολογική θεραπεία	31
7.2 Ψυχολογική θεραπεία	32
7.3 Κοινωνική θεραπεία	32
8. Απεικονιστικές μέθοδοι	34
8.1 Ανατομικές απεικονιστικές μέθοδοι	35
8.2 Λειτουργικές απεικονιστικές μέθοδοι	38
9. Νευροαπεικονιστικά ευρήματα στη ψυχογενή ανορεξία	41
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
10. Εισαγωγή - Σκοπός	43
11. Υλικό και Μέθοδος	44
12. Στρατηγική αναζήτησης	44

13. Κριτήρια επιλογής	45
14. Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας των ερευνών	48
15. Αποτελέσματα	48
15.1 Δομικές μεταβολές: Σύνοψη των μελετών MRI	48
15.2 Μεταβολές στη ροή αίματος: Περίληψη των μελετών SPECT	50
15.3 Σύνοψη των μελετών φασματοσκοπίας μαγνητικού συντονισμού (MRS)	52
15.4 Σύνοψη μελετών Απεικόνισης Τανυστή Διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging-DTI)	53
16. Συζήτηση	54
17. Συμπεράσματα	59
18. Πίνακες	60
19. Βιβλιογραφία	74
20. Περίληψη	88
21. Title and Abstract	89

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

1.1 Η Ψυχογενής ανορεξία

Η διατροφή είναι αδιαμφισβήτητα ένα σημαντικό κομμάτι της καθημερινότητας μας. Πέραν από την προφανή βιολογική ανάγκη που έχουμε να τρεφόμεστε για ενέργεια και λήψη απαραίτητων θρεπτικών συστατικών, η διατροφή αποτελεί τρόπο ζωής. Η ενασχόληση με τον αθλητισμό ή με συγκεκριμένα επαγγέλματα απαιτεί να ακολουθούμε συγκεκριμένους διατροφικούς κανόνες, ενώ δεν είναι λιγοστές οι φορές που αυτές οι συνήθειες στη διατροφή αποβλέπουν σε μια κοινωνικοπολιτική δήλωση (όπως στην περίπτωση της χορτοφαγίας). Εκτός από τις συνέπειες στην υγεία, η διατροφή έχει εμφανές αποτέλεσμα στην εμφάνιση και την εικόνα μας, ένα άλλο σημαντικό στοιχείο της σύγχρονης κοινωνίας.

Σε μια εποχή όπου η διατροφή κατέχει τόσο σπουδαίο ρόλο, δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις μη ορθών διατροφικών συνηθειών που επιβαρύνουν την ψυχική αλλά κυρίως τη σωματική υγεία του ατόμου. Η μη ισορροπημένη διατροφή είναι ένα πολύ σύνθητες φαινόμενο που μπορεί να επηρεάσει το άτομο σε πολλές εκφάνσεις της ζωής του. Πέραν από τις καταστάσεις αυτές όμως, δεν είναι σπάνιες οι διαταραχές που αφορούν τη λήψη τροφής. Οι τελευταίες ονομάζονται διατροφικές διαταραχές.

Στο φάσμα των διατροφικών διαταραχών ανήκουν περιπτώσεις σχετικές με τη συχνότητα και την ένταση της λήψης τροφής, παράδοξες συμπεριφορές κατά τη διάρκεια της ή μετά από αυτήν, ή ακόμα και βρώση παράδοξων κι ελάχιστα θρεπτικών ουσιών και αντικειμένων. Οι καταστάσεις αυτές θεωρούνται κατά βάση ψυχογενείς, καθώς δε μπορεί να αποδοθεί σε αυτές κάποια οργανική αιτία και αφορούν σε μεγάλο βαθμό τον ψυχισμό του ατόμου. Μια από τις πιο συνηθισμένες και πιο γνωστή στο ευρύ κοινό διατροφική διαταραχή είναι η ψυχογενής ανορεξία.

Η ψυχογενής ανορεξία (anorexia nervosa), αλλιώς νευρική ανορεξία, χαρακτηρίζεται από σημαντική απώλεια βάρους κι ως αποτέλεσμα πολύ χαμηλό βάρος, σε συνδυασμό με διαστρεβλωμένη εικόνα του σώματος και έντονο φόβο για αύξηση του βάρους (1). Τα άτομα που παρουσιάζουν αυτήν τη διαταραχή καταβάλλουν μεγάλη προσπάθεια να ελέγχουν συνεχώς το βάρος και την εικόνα του σώματος τους, υπολογίζοντας συνεχώς τις θερμίδες που λαμβάνουν και επιδιώκοντας να τις

μειώσουν με διάφορους τρόπους- όπως υπέρμετρη γυμναστική, ακόμα και με εμέτους και χρήση καθαρτικών ουσιών. Συνεπώς η διαταραχή αυτή δεν επιδρά αρνητικά μόνο στην υγεία αλλά και στη λειτουργικότητα του ατόμου.

Λόγω των επιπτώσεων αυτών, της υψηλής θνητότητας που παρουσιάζει και της προσβολής κυρίως νεαρών ατόμων, η ψυχογενής ανορεξία έχει υπάρξει αντικείμενο πολλών μελετών τις τελευταίες δεκαετίες. Ωστόσο, η αιτιολογία της νόσου, αν και φαίνεται πως είναι πολυπαραγοντική, δεν είναι γνωστή. Ως τέτοιοι παράγοντες κατηγορούνται κυρίως ψυχιατρικοί, καθώς η ψυχογενής ανορεξία αφορά περισσότερο την εικόνα του σώματος παρά τη διατροφή καθεαυτή. Μάλιστα, δεν είναι σπάνιο να συνυπάρχουν άλλες ψυχιατρικές διαταραχές, όπως κατάθλιψη και αγχώδεις διαταραχές (2). Στο πλαίσιο αυτό, σε συνδυασμό με το γεγονός πως τα άτομα με ψυχογενή ανορεξία παρουσιάζουν σε μεγάλο βαθμό νευρολογικές επιπλοκές, πολλές έρευνες εξετάζουν τη διαταραχή με τη χρήση νευροαπεικονιστικών μεθόδων.

Οι νευροαπεικονιστικές μέθοδοι περιλαμβάνουν τεχνικές που παρέχουν εικόνες του εγκεφάλου κι επομένως πληροφορίες σχετικά με τη δομή και τη λειτουργία του. Η σύγκριση αυτών των εικόνων από νευρολογικούς ασθενείς σε σχέση με υγιή άτομα έχει προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τις επιπτώσεις νευρολογικών παθήσεων στον εγκέφαλο, ενώ πολλές φορές έχουν καταδείξει και τις αιτιολογικές βλάβες. Παράλληλα, γνωρίζοντας πως ο εγκέφαλος είναι το όργανο το οποίο δέχεται κι επεξεργάζεται πληροφορίες και παράγει συμπεριφορά, ταυτόχρονα με την άνθιση του τομέα των νευροεπιστημών, τις τελευταίες δεκαετίες η έρευνα των ψυχιατρικών διαταραχών έχει στραφεί στο νευρικό σύστημα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να εξετάζονται οι ψυχιατρικές παθήσεις επίσης υπό το πρίσμα τέτοιων μεθόδων. Μέχρι σήμερα μελέτες που χρησιμοποίησαν νευροαπεικόνιση σε διαταραχές, όπως η σχιζοφρένεια, η κατάθλιψη και οι αγχώδεις διαταραχές, ανάμεσα σε άλλες, κατέδειξαν αρκετές αλλαγές στη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου συγκριτικά με μη ασθενείς. Τι συμβαίνει όμως με τη ψυχογενή ανορεξία;

1.2 Θέμα και στόχος της εργασίας

Η παρούσα εργασία αποτελεί τμήμα μίας ευρύτερης συστηματικής ανασκόπησης των μελετών που ερεύνησαν τις μεταβολές στη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου εφήβων και νεαρών ενηλίκων με ψυχογενή ανορεξία. Στην εργασία αυτή αναλύονται οι μεταβολές στα νευροαπεικονιστικά ευρήματα, πριν και μετά τη θεραπεία των ασθενών. Το ενδιαφέρον επικεντρώθηκε σε νεαρές ηλικιακές ομάδες λόγω της υψηλής συχνότητας εμφάνισης της διαταραχής σε αυτές, όπως αναλύεται στην υποενότητα της επιδημιολογίας.

Στόχος της ανασκόπησης αυτής, επομένως, είναι να γίνει μια πλήρης ανασκόπηση των ερευνών που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα με σκοπό την ανάδειξη δομικών ή/και λειτουργικών αλλαγών στον εγκέφαλο νεαρών ατόμων που έχουν διαγνωσθεί με ψυχογενή ανορεξία μετά από θεραπευτική παρέμβαση. Συγκεκριμένα, οι απεικονιστικές μέθοδοι οι οποίες περιελήφθησαν στην αναζήτηση είναι η αξονική τομογραφία (Computed Tomography, CT) και η μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging, MRI) για τη δομή, και η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (functional MRI, fMRI), η απεικόνιση μοριακής διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging, DWI) και η τομογραφία μονήρους εκπομπής φωτονίου (Single-Photon Emission Computed Tomography, SPECT) για τη λειτουργία του εγκεφάλου.

1.3 Σπουδαιότητα της έρευνας

Οι συστηματικές ανασκοπήσεις παίζουν σπουδαίο ρόλο στη συγκέντρωση βιβλιογραφικών πηγών, στη στατιστική ανάλυση και ανάδειξη πιθανών συμπερασμάτων από τις πολυάριθμες μελέτες που γίνονται σχετικά με διάφορα επιστημονικά ερωτήματα. Η επιστημονική κοινότητα στηρίζεται σε μεγάλο βαθμό σε αυτές, ειδικότερα όσον αφορά την επιλογή των στρατηγικών και πρακτικών που θα χρησιμοποιηθούν μετέπειτα για την απάντηση ενός ερωτήματος, και για αυτόν το λόγο αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της έρευνας (3)

Η ψυχογενής ανορεξία, όπως αναλύεται παρακάτω, ανήκει στις συχνότερες διατροφικές διαταραχές (1). Ωστόσο, η ουσιαστική ανάγκη για έρευνα πάνω σε αυτό το θέμα εστιάζεται περισσότερο στην υψηλή θνητότητα που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ανορεξία, καθώς επίσης και στο γεγονός ότι προσβάλλονται κατά βάση έφηβοι και νεαροί ενήλικες (4). Επιπροσθέτως, προκαλεί σοβαρές επιπλοκές στην

υγεία και τη λειτουργικότητα του ατόμου, ενώ οι θεραπευτικές προσεγγίσεις που ακολουθούνται δεν είναι πάντα αποτελεσματικές. Συγκεκριμένα, η επιλογή της νευροαπεικόνισης ως ερευνητικής μεθόδου δύναται να αναδείξει την αιτία των επιπλοκών της διαταραχής -ιδιαίτερα των νευροψυχιατρικών, και ίσως μπορέσει να προσανατολίσει τους ερευνητές προς την ύπαρξη πιθανών νευροβιολογικών μηχανισμών στην αιτιοπαθογένεια της.

2. Ιστορία της Ψυχογενούς Ανορεξίας

Αν και η ψυχογενής ανορεξία ή νευρογενής ανορεξία θεωρείται σε μεγάλο βαθμό απόρροια του σύγχρονου τρόπου ζωής και των προτύπων εμφάνισης που τον χαρακτηρίζουν, περιστατικά ψυχογενούς ανορεξίας έχουν περιγραφεί από τον 17^ο αιώνα.

Αξίζει να αναφερθεί βέβαια, ότι αναφορές περιπτώσεων με σημαντικά προβλήματα στη λήψη τροφής ανευρίσκονται από την αρχαιότητα έως και την περιγραφή της διαταραχής. Αρχικά δεν αντιμετωπιζόταν ως ασθένεια ή παράκληση από το φυσιολογικό, καθώς ιδίως τα μεσαιωνικά χρόνια, υπήρχε έντονη αποδοκιμασία της υπερβολικής κατανάλωσης φαγητού. Έτσι άτομα που στερούνταν οικειοθελώς την τροφή, μέσα από ένα θρησκευτικό πρίσμα, ήταν αξιοσέβαστα και παράλληλα θεωρούνταν ότι προσεγγίζουν, μέσω της θυσίας τους, τη θείκη υπόσταση.

Ο Richard Morton το 1689 πρώτος παρατήρησε και ανέλυσε την περίπτωση νεαρής γυναίκας, η οποία παρουσίασε έντονη απώλεια βάρους μετά από προσωπική προσπάθεια και αμηνόρροια και κατέληξε από τη διαταραχή της, την οποία ο Morton ονόμασε *νευρική κατανάλωση* (5).

Η εδραίωση του όρου *νευρογενής ανορεξία (anorexia nervosa)* αποδίδεται στον Άγγλο ιατρό (προσωπικό ιατρό της βασίλισσας Βικτώριας της Αγγλίας), Sir William Gull, σε άρθρο που εξέδωσε το 1874, στο οποίο περιγράφει μια σειρά ασθενών με νευρογενή ανορεξία, καθώς και στην αντιμετώπισή τους(6) Η λέξη “ανορεξία” είναι ελληνικής προέλευσης: από το πρόθεμα που δηλώνει άρνηση “άν-” και τη λέξη “όρεξις”, δηλαδή είναι η απουσία επιθυμίας του ατόμου να τραφεί. Ένα χρόνο πριν, ο Ernest Laségue, καθηγητής Ιατρικής στο Παρίσι, δημοσίευσε μελέτη που έφερε τον τίτλο «De l'Anorexie hystérique» (7). Στην ελληνική βιβλιογραφία χρησιμοποιείται ο πιο δόκιμος όρος ψυχογενής ανορεξία, καθώς πρόκειται για ασθένεια ψυχιατρικής φύσης. Τα δύο αυτά άρθρα περιέγραφαν την κλινική εικόνα και πορεία ατόμων, ιδιαίτερα νεαρών γυναικών, που εμφάνισαν τη διαταραχή μετά από στρεσογόνα γεγονότα και παρουσίαζαν όλα τα χαρακτηριστικά που περιγράφονται σε σύγχρονα περιστατικά ανορεξίας. Οι συγγραφείς τόνισαν την απουσία οργανικής διαταραχής και την ψυχογενή αιτία της νόσου. Ο όρος υστερία με τον οποίο αναφερόταν η διαταραχή αυτή νωρίτερα, θεωρήθηκε αδόκιμος από τον Gull, παρόλο που και ο ίδιος τον είχε χρησιμοποιήσει, διότι η υστερία αναφερόταν στην γυναικεία φύση, προβάλλοντας

έτσι τη ψυχογενή ανορεξία ως “|γυναικείο προνόμιο”.

Η διαταραχή, ωστόσο, δεν αναγνωρίστηκε άμεσα από την επιστημονική κοινότητα. Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, μετά από μελέτες του Simmonds, η ψυχογενής ανορεξία συγγεόταν με την καχεξία λόγω υποφυσιακής δυσλειτουργίας. Ο διαχωρισμός των δύο καταστάσεων συνέβη στα μέσα του αιώνα αλλά η έμφαση του όρου «νευρογενής» συγκριτικά με τις υπόλοιπες καταστάσεις ανορεξίας δόθηκε τη δεκαετία του 1970. Σε αυτό συνέβαλαν ιδιαίτερα επιστήμονες όπως η ψυχαναλύτρια Hilde Bruch με το έργο της *The Golden Cage: the Enigma of Anorexia Nervosa* που κυκλοφόρησε το 1978. Η Bruch παρουσίασε τις θεωρίες της σχετικά με τη διαταραχή, οι οποίες θεωρούνται έγκυρες μέχρι και σήμερα.

Ένας άλλος σημαντικός ερευνητής της ψυχογενούς ανορεξίας υπήρξε ο καθηγητής ψυχιατρικής Arthur Crisp, ο οποίος όρισε τη διαταραχή ως «φοβία του πάχους». Η ερευνητική εργασία αυτών και άλλων επιστημόνων που εξέτασαν σε βάθος τη ψυχογενή ανορεξία ήταν καθοριστική για να τεθούν τα θεμέλια για την αναγνώριση και την κατανόησή της (7).

Τον 20ο αιώνα ξεκίνησε η αναζήτηση των αιτιών της ψυχογενούς ανορεξίας. Αναγνωρίζεται πλέον ως σωματική διαταραχή με οργανικά αίτια, κυρίως μετά από έρευνες του Morris Simmons, οι οποίες αναγνώριζαν ανωμαλίες στην υπόφυση των ασθενών με νευρική ανορεξία. Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν στο να αποδοθεί η διαταραχή σε ενδοκρινολογικά αίτια. Η θεωρία αυτή απορρίφθηκε το 1930, μετά από τη διαπίστωση ότι οι διαταραχές στην δομή της υπόφυση ήταν αποτέλεσμα της υποθρεψίας και δεν αποτελούσε αίτιο γενεσιουργό της ασθένειας.

Στη συνέχεια το ενδιαφέρον στράφηκε στην η ψυχαναλυτική ερμηνεία της διαταραχής. Βασική ιδέα ήταν ότι ο ασθενής με ανορεξία έχει ιδεοληπτικά διαστρεβλωμένες σκέψεις και αντιλήψεις σχετικά με τη σεξουαλικότητα και κυριεύεται από φόβο ότι μπορεί να γονιμοποιηθεί από το στόμα. Η χαμηλή αυτοεκτίμηση, οι προβληματική σχέση μητέρας-κόρης και η διαστρεβλωμένη εικόνα του σώματος θεωρείται ως βασικό αίτιο και έναυσμα της νόσου, από το 1960.

Αξίζει να σημειωθεί πως αν και οι σύγχρονες συνθήκες ζωής θεωρούνται αναγκαίες και ικανές για την πυροδότηση της διαταραχής, η παρουσία της στην ιστορία δείχνει πως, αν και με ορισμένες διακυμάνσεις, η ψυχογενής ανορεξία είναι δυνατό να εμφανιστεί σε διαφορετικούς πολιτισμούς και χρονικές περιόδους (6).

3. Ορισμός-Διαγνωστικά κριτήρια

3.1 Ορισμός

Στις μέρες μας, όπου η ιατρική επιστήμη βασίζεται σε δεδομένα προσεκτικά δομημένων ερευνών, η ψυχιατρική χρησιμοποιεί διαγνωστικά κριτήρια τα οποία έχουν δοκιμασθεί και επικαιροποιηθεί, έτσι ώστε να είναι έγκυρα και αξιόπιστα. Τα πλέον αναγνωρισμένα συστήματα που χρησιμοποιούνται είναι τα δύο διεθνή ταξινομικά συστήματα: το ICD (*International Classification Of Diseases - Διεθνής Ταξινόμηση των Νόσων*) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και το σύστημα DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών*) της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας.

Τα διεθνή διαγνωστικά συστήματα επικαιροποιούνται και αναθεωρούνται ανά διαστήματα. Οι πιο πρόσφατες εκδόσεις που χρησιμοποιούνται κλινικά είναι το “ICD -10”, από το 1994 και το DSM V, το οποίο εκδόθηκε το 2013- μετά την αναθεώρηση DSM -IV, του 1994. Ορισμός και κριτήρια για τη νευρική ανορεξία, υπάρχουν και στην έκδοση του 1980, στην τρίτη αναθεώρηση του DSM.

3.2 Διαγνωστικά κριτήρια

Γιά τη διάγνωση των ψυχικών και ψυχιατρικών διαταραχών διεθνώς χρησιμοποιείται το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, συντμ. DSM) της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας, το οποίο αποτελεί εργαλείο ταξινόμησης και αξιολόγησης. Από το 1952 που κυκλοφόρησε η πρώτη έκδοση, το DSM συνεχώς αναθεωρείται και επικαιροποιείται. Πλέον χρησιμοποιείται η πέμπτη έκδοση, η οποία εκδόθηκε το 2013. Η ψυχογενής ανορεξία εμφανίζεται από την πρώτη έκδοση του Εγχειριδίου (DSM-I) και αποτελεί την πρώτη διατροφική διαταραχή που συμπεριελήφθη. Αρχικά, είχε κατηγοριοποιηθεί ως ‘ψυχο-φυσιολογική γαστρεντερική αντίδραση’ σε μια ευρύτερη κατηγορία που περιελάμβανε γαστρεντερικές διαταραχές.

Στη δεύτερη έκδοση του DSM (DSM-II) η ανορεξία αναφέρεται πλέον ως ‘ειδικό σύνπτωμα’, αναγνωρίζοντας ότι αποτελεί ψυχοπαθολογία με διακριτή και συγκεκριμένη ψυχοσωματική κλινική εικόνα.

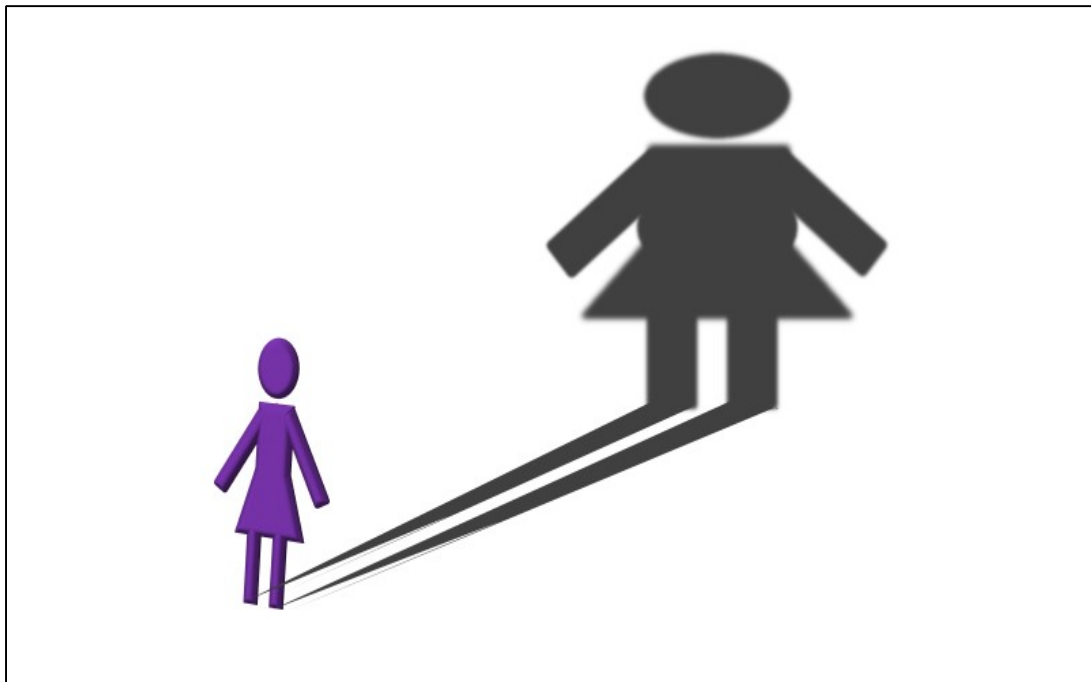
Στις επόμενες εκδόσεις, η ψυχογενής ανορεξία αποκτά σαφή διαγνωστικά κριτήρια, τα οποία τροποποιούνται στην πορεία του χρόνου (Πίνακας 1).

	DSM – III	DSM-IV	DSM-V
1	Άρνηση του ατόμου να διατηρήσει το βάρος του σώματος στο επίπεδο, ή πάνω από το επίπεδο, του ελάχιστου φυσιολογικού βάρους για την ηλικία και το ύψος του.	Άρνηση του ατόμου να διατηρήσει το βάρος του σώματος πάνω από το ελάχιστο φυσιολογικό βάρος για την ηλικία και το ύψος του. Δηλαδή το άτομο διατηρεί ή προσπαθεί να διατηρήσει ένα βάρος σώματος το οποίο είναι 85% του αναμενόμενου ή και μικρότερο. Κατά τη διάρκεια δε της περιόδου ανάπτυξης το άτομο δεν αποκτά το αναμενόμενο βάρος για την ηλικία και το ύψος του αλλά παραμένει σε βάρος που είναι 85% του αναμενόμενου ή και μικρότερο.	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; ως σημαντικά χαμηλό βάρος ορίζεται σωματικό βάρος λιγότερο από το κατώτερο φυσιολογικό βάρος ή για παιδιά και εφήβους.
2	Έντονος φόβος παχυσαρκίας που δεν ελαττώνεται με τη μείωση του βάρους.	Έντονος φόβος του ατόμου μήπως πάρει βάρος ή γίνει παχύ, ακόμα και όταν το βάρος του είναι κάτω από το κανονικό.	Έντονος φόβος για πιθανή αύξηση του σωματικού βάρους ή παχυσαρκίας, η επίμονη συμπεριφορά που παρεμποδίζει την πρόσληψη βάρους παρότι είναι σημαντικά ελλιποβαρής.
3	Διαταραχή του τρόπου με τον οποίο βιώνεται το βάρος ή το σχήμα στην αυτοαξιολόγηση, ή άρνηση της σοβαρότητας του υπάρχοντος χαμηλού βάρους του σώματος.	Διαταραχή στον τρόπο που κανείς βιώνει και αντιλαμβάνεται το βάρος και το σχήμα του σώματος του. Το άτομο αρνείται τη σοβαρότητα της κατάστασης εξαιτίας του εξαιρετικά χαμηλού βάρους. Υπεραξιολογεί αδικαιολόγητα το βάρος και το σχήμα του σώματος του, όταν αξιολογεί τον εαυτό του.	Διαταραχή στην αντίληψη του σωματικού βάρους ή σχήματος, υπερβολική επιρροή του στην αυτοεκτίμηση, ή άρνηση της σοβαρότητας του τρέχοντος πολύ χαμηλού σωματικού βάρους
4	Σε γυναίκες μετά την εμμηνόρροια παρουσιάζεται απουσία τουλάχιστον τριών διαδοχικών κύκλων.	Σε γυναίκες εμμηνορρυσιακής ηλικίας, απουσία τουλάχιστον τριών διαδοχικών εμμηνορρυσιακών κύκλων (μια γυναίκα θεωρείται ότι έχει αμηνόρροια εάν οι περίοδοι της έρχονται μόνο μετά χορήγηση ορμονών (π.χ. οιστρογόνων).	

Πίνακας 1 Διαγνωστικά κριτήρια ψυχογενούς ανορεξίας κατά DSM-III, DSM-IV και DSM-V. Πηγή: *Thomas JJ, Vartanian LR, Brownell KD. The relationship between eating disorder not otherwise specified (EDNOS) and officially recognized eating disorders: meta-analysis and implications for DSM. Psychol Bull 2009;135:407–33.(τροποποιημένο)*

Στο DSM-V τα κριτήρια διάγνωσης της ψυχογενούς ανορεξίας αναθεωρούνται. Σε σύγκριση με την προηγούμενη έκδοση, στα νεότερα κριτήρια η διάγνωση εστιάζει κυρίως στις παθολογικές συμπεριφορές, όπως για παράδειγμα είναι ο περιορισμός της πρόσληψης θερμίδων. Παράλληλα, η αμηνόρροια δεν αποτελεί πλέον ένα από τα κριτήρια διάγνωσης της νόσου, ενώ αφαιρέθηκε και το κριτήριο περί σωματικού βάρους λιγότερου του 85% του ιδανικού βάρους σώματος.

Ακόμα, περιγράφεται και η άτυπη ψυχογενής ανορεξία, η οποία ορίζεται ως η κατάσταση κατά την οποία ο ασθενής πληρεί τα κριτήρια κατά DSM-V της Ψυχογενούς Ανορεξίας, και παρόλο που έχει χάσει σημαντικό βάρος στην πορεία της ασθένειας, το σωματικό του βάρος βρίσκεται εντός φυσιολογικών ορίων ή είναι ακόμη και αυξημένο.



Εικόνα 1. Η διαστρεβλωμένη εικόνα του εαυτού είναι σημαντικό χαρακτηριστικό της ψυχογενούς ανορεξίας.

Τυπολογία

Περιοριστικός και υπερφαγικός / καθαρτικός τύπος

Στην ψυχογενή ανορεξία αναγνωρίζονται δύο βασικοί υπότυποι σύμφωνα με το DSM-V: α) ο περιοριστικός τύπος (restricting type) και β) ο υπερφαγικός / καθαρτικός τύπος (binge-eating/purging type).

Στην πρώτη περίπτωση η απώλεια βάρους επιτυγχάνεται από τον ασθενή με αυστηρή δίαιτα, παράληψη γευμάτων, νηστεία, κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων νερού, καφή ή αναψυκτικών χωρίς θρεπτική αξία ή/ και συχνή και υπερβολική άσκηση. Ο ασθενής με περιοριστικού τύπου ανορεξία δεν έχει επεισόδια υπερφαγίας (binge eating) και στη συνέχεια δεν καταφεύγει σε συμπεριφορές κάθαρσης, όπως οι προκλητοί έμετοι, χρήση καθαρτικών σκευασμάτων, υποκλυσμούς ή κατάχρηση διουρητικών φαρμάκων για τουλάχιστον τους τελευταίους τρεις μήνες (1).

Αντίθετα, στην δεύτερη περίπτωση του υπερφαγικού /καθαρτικού τύπου, ο ασθενής, κατά τους τρεις τελευταίους μήνες, παρουσιάζει συχνά επεισόδια υπερφαγίας και μετά παρουσιάζει συμπεριφορές κάθαρσης. Υπερφαγικό επεισόδιο συμβαίνει όταν το άτομο καταναλώνει σε σύντομο χρονικό διάστημα πολύ μεγαλύτερες ποσότητες φαγητού, συγκριτικά με ένα φυσιολογικό άτομο στο ίδιο χρονικό διάστημα, ενώ παράλληλα έχει το αίσθημα της απώλειας ελέγχου και αισθάνεται ντροπή και ενοχή για την συμπεριφορά του (1).

Σε ορισμένους ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία, οι συμπεριφορές κάθαρσης μπορεί να ακολουθήσουν και μετά από ένα φυσιολογική ακόμα και μικρό γεύμα, καθώς οι ίδιοι αισθάνονται ότι έχουν καταναλώσει μεγάλες ποσότητες φαγητού.

Πρέπει να σημειωθεί ότι ένας ασθενής κατά καιρούς μπορεί να εμπίπτει στον ένα ή στον άλλο τύπο. Επομένως, κλινικά χρησιμοποιούμε τους παραπάνω τύπους για να περιγράψουμε την παρούσα κατάσταση (δηλαδή τι συμβαίνει τους τελευταίους τρεις μήνες).

Άτυπη ανορεξία

Μία ιδιαίτερα διαδεδομένη κατηγορία των διατροφικών διαταραχών είναι οι διαταραχές σίτισης οι οποίες δεν προσδιορίζονται διαφορετικά και στην αγγλική βιβλιογραφία συναντιόνται ως ‘eating disorders not otherwise specified’ ή με το ακρωνύμιο ‘EDNOS’ (8). Πολλοί ασθενείς στο παρελθόν έχουν διαγνωστεί σε αυτήν την ετερογενή κατηγορία, δυσχεραίνοντας την αποτελεσματική θεραπεία τους (9). Ανάμεσα τους έχουν υπάρξει άτομα που κάλυπταν τα περισσότερα από τα κριτήρια της ψυχογενούς ανορεξίας, αλλά δε μπορούσαν να γίνουν δεκτά σε προγράμματα θεραπείας. Το νέο DSM-V επεδίωξε να τροποποιήσει τον ορισμό τόσο των EDNOS όσο και της ψυχογενούς ανορεξίας με σκοπό την αναγνώρισή τους από τους παρόχους υγείας και την καλύτερη αντιμετώπισή τους (1).

Βασική διαφορά υπήρξε η κατάργηση της αμηνόρροιας από τα κριτήρια της ανορεξίας και η χρήση της «περιορισμένης κατανάλωσης ενέργειας που σχετίζεται με τις ανάγκες, που έχει σαν αποτέλεσμα το μειωμένο σωματικό βάρος σε σχέση με το φύλο, την ηλικία, την ανάπτυξη και τη σωματικής υγείας» αντί του κριτηρίου σωματικής μάζας μικρότερης από το 85% της IBW.(1) Οι τροποποιήσεις αυτές αύξησαν το ποσοστό των ατόμων με διαγνωσμένη ψυχογενής ανορεξία κι έλαβαν υπ’ όψιν το ιστορικό βάρους, ανάπτυξης και την ηλικία του ατόμου.

Ανάμεσα στις αλλαγές που έλαβαν χώρα στο DSM-V βρίσκεται και μια νέα κατηγορία ανορεξίας. Αυτή περιλαμβάνει άτομα που πληρούν όλα τα κριτήρια της ψυχογενούς ανορεξίας αλλά το βάρος τους δεν θεωρείται ελλιπές, συνήθως διότι προηγουμένως ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα (1). Παρ’ όλα αυτά εμφανίζουν το ίδιο αίσθημα δυσφορίας και τις συμπεριφορές ενός τυπικού ανορεκτικού ασθενούς. Στο παρελθόν θα τοποθετούνταν υπό την ομπρέλα διάγνωσης των EDNOS, ενώ ο όρος «άτυπη ανορεξία» αφορούσε περιπτώσεις σχετιζόμενες με άλλες ιατρικές ασθένειες ή που δεν παρουσίαζαν διαστρεβλωμένη εικόνα του εαυτού και φόβο για πρόσληψη βάρους (10).

Αν και οι άνθρωποι αυτοί δε χαρακτηρίζονται από νοσηρά χαμηλό βάρος, τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά της διαταραχής τους οδηγούν σε ανεπαρκή πρόσληψη θρεπτικών συστατικών και, συνεπώς, υποθρεψία. Επομένως, ο όρος άτυπη δεν πρέπει να κατευθύνει τη σκέψη σε λιγότερο σημαντική διαταραχή, καθώς τα άτομα αυτά παρουσιάζουν παρόμοιες επιπτώσεις στην υγεία τους με όσους έχουν διάγνωση τυπικής ψυχογενούς ανορεξίας.

3.3 Διαφορική Διάγνωση

Είναι ζωτικό να γίνεται διερεύνηση πριν δοθεί η διάγνωση της ψυχογενούς ανορεξίας. Αρχικά, πρέπει να αποκλείεται η πιθανότητα ύπαρξης κακοήθων όγκων, στους οποίους παρατηρείται έντονη και ταχεία απώλεια βάρους και μειωμένη όρεξη. Όγκοι στον εγκέφαλο είναι δυνατό να προκαλούν μείωση βάρους αλλά και ανάλογες μεταβολές στη συμπεριφορά. Άλλες περιπτώσεις που χαρακτηρίζονται από έντονη απώλεια βάρους και ελαττωμένη όρεξη για πρόσληψη τροφής είναι οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ), ενδοκρινικές παθήσεις (όπως η νόσος Addison και ο υπο- ή ο υπερθυρεοειδισμός), λοιμώξεις (όπως η φυματίωση και η λοίμωξη με HIV) και ο άποιος ή ο σακχαρώδης διαβήτης (οι οποίοι προκαλούν έντονη απώλεια υγρών).

Παράλληλα, η ψυχογενής ανορεξία είναι πιθανό να συγγέεται σε ορισμένες περιπτώσεις με ψυχιατρικά νοσήματα. Οι διαταραχές συναισθήματος, με κύριο εκπρόσωπο την κατάθλιψη, μπορούν να μειώσουν την όρεξη και την πρόσληψη τροφής και να συνυπάρχουν με ασυνήθιστες διατροφικές συνήθειες. Η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, οι ψυχωσικές διαταραχές και οι διαταραχές προσωπικότητας μπορεί να παρουσιάζονται παρόμοιες με την τυπική συμπεριφορά ενός ατόμου με ψυχογενή ανορεξία και σε συνδυασμό με απώλεια βάρους να διαγιγνώσκονται ως τη συγκεκριμένη διατροφική διαταραχή. Επιπρόσθετα, το άτομο μπορεί να κάνει χρήση ουσιών την οποία διατηρεί κρυφή από τον κοινωνικό του περίγυρο, η οποία προκαλεί μείωση του βάρους και μπορεί να λάβει λανθασμένη διάγνωση. Οι καταστάσεις στις οποίες πρέπει να γίνεται διαφορική διάγνωση από τη ψυχογενή ανορεξία αναγράφονται στον Πίνακα 1.

Τυπικά, ένα άτομο με ψυχογενή ανορεξία έχει διαστρεβλωμένη αυτο-εικόνα και παρουσιάζει στοιχεία καταναγκασμού και τελειοθηρίας στην προσωπικότητά του. Η αξιολόγηση και η λήψη πλήρους ιστορικού από το άτομο είναι ζωτικής σημασίας. Ιδιαίτερη σημασία πρέπει να δίνεται στην πορεία του βάρους, τις διατροφικές συνήθειες, η ύπαρξη υπερφαγικών επεισοδίων και αντιρροπιστικών συμπεριφορών (π.χ. έμετοι) και να διενεργούνται κατάλληλες εξετάσεις. Χαρακτηριστικό της διαταραχής είναι η άρνηση του ατόμου για την ύπαρξη της και η απόκρυψη γεγονότων και συμπεριφορών, τα οποία είναι δυνατό να εμποδίσουν και να καθυστερήσουν τη διάγνωση και τη θεραπεία και να επηρεάσουν τη λήψη ιατρικών

αποφάσεων.

Επομένως, πρέπει να λαμβάνεται υπ όψιν ότι το ιστορικό που δίνει ίδιος ο ασθενής μπορεί να μην είναι ακριβές ή αληθές και να οδηγηθεί σε σύγχυση του περιοριστικού τύπου της ψυχογενούς ανορεξίας και για αυτό η εκτίμηση και η διάγνωση απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή και μάλιστα σε άτομα που αντιμετωπίζουν οργανικό νόσημα και ταυτόχρονα παρουσιάζουν χαρακτηριστικά προσωπικότητας που παραπέμπουν σε ανορεξία. Τέλος, δεν είναι σπάνια η συννοσηρότητα με άλλες ψυχικές διαταραχές (όπως αναλύεται στην ενότητα της συννοσηρότητας παρακάτω), γεγονός που δυσχεραίνει ακόμα περισσότερο τη διαφορική διάγνωση.

Ψυχιατρικά νοσήματα
Διαταραχές συναισθήματος (κατάθλιψη)
Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή
Ψυχωσικές διαταραχές
Κατάχρηση ουσιών
Διαταραχές προσωπικότητας
Αγχώδης διαταραχή
Ενδοκρινικές Διαταραχές
Υπερ-/Υποθυρεοειδισμός
Σακχαρώδης Διαβήτης
Υπερκορτιζολαιμία
Ανεπάρκεια επινεφριδίων
Διαταραχές του Γαστρεντερικού Συστήματος
ΙΦΝΕ
Κοιλιοκάκη
Λοιμώδης γαστρεντερίτιδα
Χρόνιες λοιμώξεις (π.χ. HIV, φυματίωση)

Άλλες Διαταραχές
Σύνδρομο της άνω μεσεντερίου αρτηρίας (συνηθέστερα συνέπεια σοβαρής απώλειας βάρους)
Κακοήθεις όγκοι
Όγκοι Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (π.χ. προλακτίνωμα)
Κύηση
Υπερβολική άσκηση/ ενεργειακή ανισορροπία
Ρευματολογικό νόσημα
Νόσος Wilson
Πορφυρία

Πίνακας 2. Διαφορική διάγνωση της ψυχογενούς ανορεξίας. (Πηγή: Campbell, K., and R. Peebles, (2014), “Eating Disorders in Children and Adolescents: State of the Art Review”, *Pediatrics*, 134(3), 582-592 και Holland-Hall C, Brown R. *Secrets Εφηβικής Ιατρικής*. In: Τσίτσικα Α.Κ., Χρούσος Γ.Π. editors. *Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης*, 2005) (τροποποιημένο).

4. Επιδημιολογία – Πρόγνωση

Η επιδημιολογική μελέτη της ψυχογενούς ανορεξίας παρουσιάζει δυσκολίες που καθιστούν δυσχερή την πλήρη εκτίμηση της παρουσίας της στον πληθυσμό. Βασική αιτία αυτού είναι ότι μεγάλη μερίδα των ατόμων που πάσχουν από τη διαταραχή αγνοούν την ύπαρξη της. Η αλλοιωμένη εικόνα του εαυτού υπερισχύει και τα άτομα συχνά δε μπορούν να διακρίνουν ή αρνούνται την παρουσία της διαταραχής, με αποτέλεσμα να μην απευθυνθούν σε κάποιον ειδικό για την αντιμετώπισή της (11). Δεύτερον, λόγω της πιο σπάνιας εμφάνισης της ψυχογενούς ανορεξίας(και των διατροφικών διαταραχών γενικότερα) συγκριτικά με άλλες ψυχιατρικές παθήσεις, πολλές επιδημιολογικές έρευνες δεν τη συμπεριλάμβαναν στην ανάλυση τους στο παρελθόν. Ο χαμηλός αριθμός περιστατικών αλλά και η χρήση διαφορετικών μεθόδων λήψης και ανάλυσης δεδομένων είναι μειονεκτήματα στη στατιστική έρευνα. Τέλος, με τη δημοσίευση του νέου DSM-V, τα κριτήρια διάγνωσης της ψυχογενούς ανορεξίας άλλαξαν (1). Συνεπώς, εκτιμάται πως και τα ποσοστά εμφάνισης της διαταραχής στον πληθυσμό μεταβλήθηκαν αντίστοιχα.

Εκτιμάται πως η επίπτωση (incidence) της ψυχογενούς ανορεξίας (νέα περιστατικά της διαταραχής σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα) είναι περίπου 8 περιστατικά ανά 100.000 άτομα ανά έτος (12). Αυτός ο αριθμός αφορά γυναίκες σε νεαρή ηλικία (έφηβες και νεαρές ενήλικες) και έδειξε αυξητική τάση τον 20ο αιώνα μέχρι τη δεκαετία του 1970. Η επίπτωση στους άνδρες φαίνεται να είναι χαμηλότερη από 1/100.000 άτομα/έτος (13). Ο σημειακός επιπολασμός (point prevalence = σύνολο περιστατικών της διαταραχής σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή) υπολογίζεται να είναι μεταξύ 0 και 0,9% , με μέσο όρο στο 0,3% όσον αφορά τις νεαρές γυναίκες (14). Ο εκτιμώμενος δια βίου επιπολασμός (life time prevalence = σύνολο περιστατικών σε μεγάλο χρονικό διάστημα) κυμαίνεται μεταξύ 0,5% και 2% (12).Με άλλα λόγια, εικάζεται πως 1 με 2 από 100 γυναίκες θα εμφανίσουν τη διαταραχή σε κάποια περίοδο της ζωής τους. Εντούτοις, μετά από τις αλλαγές στα διαγνωστικά κριτήρια του DSM-V και την αφαίρεση του κριτηρίου της δυσμηνόρροιας, οι αριθμοί αυτοί αναμένεται να είναι μεγαλύτεροι, με το συνολικό επιπολασμό να φθάνει το 3% ως και 5%. Τέλος, επιδημιολογικές μελέτες που εξέτασαν πληθυσμό της κοινότητας έδειξαν πως οι παραπάνω αριθμοί υποτιμούν την πραγματική εικόνα της ψυχογενούς ανορεξίας και ένα τμήμα του πληθυσμού που πάσχει επιλέγει να μην απευθυνθεί σε ειδικό (11).

Μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η θνητότητα, η οποία απεικονίζει τον αριθμό θανάτων που προκαλούνται από τη ψυχογενή ανορεξία. Η ψυχογενής ανορεξία αναφέρεται σε πολλά συγγράμματα ως η πιο θανάσιμη ψυχιατρική διαταραχή (4). Συγκεκριμένα, το προτυποποιημένο πηλίκο θνησιμότητας SMR- standardized mortality ratio = ποσοστό παρατηρούμενων θανάτων σε έναν πληθυσμό που μελετάται προς τον αριθμό των αναμενόμενων θανάτων στον αρχικό πληθυσμό) υπολογίστηκε σε μια μετα-ανάλυση του 2001 να είναι 9,6% σε περίοδο follow-up 6-12 ετών και 3,7% σε follow-up 20-40 ετών (15). Η πλειοψηφία των θανάτων παρουσιάζεται να οφείλεται σε επιπλοκές από την ασιτία και την έλλειψη θρεπτικών συστατικών, ενώ ένα μεγάλο ποσοστό (~20%) των ατόμων με ανορεξία αυτοκτόνησαν (14,15). Είναι αξιοσημείωτο πως η συγκεκριμένη διαταραχή συσχετίζεται όχι μόνο με σοβαρές επιπλοκές στην υγεία, αλλά και με συννοσηρότητα με άλλες ψυχιατρικές παθήσεις.

Όσον αφορά τα δημογραφικά στοιχεία, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η ψυχογενής ανορεξία αφορά κυρίως γυναίκες εφηβικής και νεαρής ηλικίας (90-95%) (13). Η διαταραχή συναντάται συχνότερα σε δυτικού τύπου κοινωνίες και σε γυναίκες Καυκάσιας φυλής, αλλά όχι αποκλειστικά όπως πιστευόταν μέχρι πρόσφατα (16). Περιστατικά της διαταραχής αναφέρονται και σε άλλες κοινωνίες και φυλές, όμως φαίνεται πως η έλλειψη σχετικών στατιστικών μελετών οδήγησε στην άποψη πως αφορά πολύ συγκεκριμένο κομμάτι του πληθυσμού και μόνο. Οι άλλες διατροφικές διαταραχές φαίνεται πως έχουν πιο ομοιόμορφη κατανομή συγκριτικά με τη ψυχογενή ανορεξία, από ότι πιστευόταν ως σήμερα (16). Εμφανίζεται κατά μέσο όρο στην ηλικία των 14-19 ετών, ενώ έχει αναφερθεί έναρξη και σε κορίτσια 9 ετών. Τα ποσοστά εμφάνισης συσχετίζονται και με το επάγγελμα, καθώς η συχνότητα είναι μεγαλύτερη σε άτομα που ασχολούνται με χορό, αθλητισμό και μόντελινγκ (16).

Μελέτες που έγιναν σχετικά με την πρόγνωση της ανορεξίας, έδειξαν πως παρά την έρευνα και την εξέλιξη στη θεραπεία της διαταραχής, η πρόγνωση δεν έχει βελτιωθεί αισθητά. Ύστερα από πολυετές follow-up σε ασθενείς, οι ερευνητές εκτιμούν πως σχεδόν το 50% αναρρώνει πλήρως, ένα ποσοστό 10-20% συνεχίζει να πληροί τα κριτήρια της διαταραχής και μεταπίπτει σε χρόνια ή παρουσιάζει εξάρσεις και υφέσεις, ενώ οι υπόλοιποι έχουν ποικίλη εξέλιξη – με ένα μεγάλο αριθμό αυτών να καταλήγει από ιατρικές επιπλοκές ή αυτοκτονία.(4). Ωστόσο, είναι αξιοσημείωτο πως στις μελέτες αυτές συμμετείχαν μόνο ενήλικες γυναίκες. Όσον αφορά την έναρξη της

ψυχογενούς ανορεξίας στην εφηβική ηλικία, επικρατεί η άποψη πως η πρόγνωση είναι αρκετά καλύτερη. Χαρακτηριστικά που συμβάλλουν στην κακή πρόγνωση της διαταραχής είναι, μεταξύ άλλων, στοιχεία καταναγκαστικής συμπεριφοράς, (4) ο υπερφαγικός/καθαρτικός τύπος και η αυξημένη παρορμητικότητα, όπως αναγράφονται στον Πίνακα 3.

Καλή πρόγνωση	Κακή πρόγνωση
Οιστριονικά στοιχεία προσωπικότητας	<i>Καταναγκαστικά στοιχεία προσωπικότητας</i>
Πρώιμη έναρξη στην εφηβεία	<i>Έντονοι φόβοι ωρίμανσης</i>
Σύντομη έναρξη θεραπείας μετά τη διάγνωση	<i>Έντονα διαταραγμένη εικόνα σώματος</i>
Απουσία ψυχικής συννόησης	<i>Υπερφαγικός καθαρτικός τύπος</i>
Απουσία έντονων ενδο-οικογενειακών συγκρούσεων	<i>Αυξημένη παρορμητικότητα</i>
	<i>Ανάγκη ενδονοσοκομειακής περίθαλψης</i>
	<i>Χαμηλό επίπεδο συνεργασίας για θεραπεία</i>
	<i>Χαμηλή ικανότητα κατεύθυνσης του εαυτού</i>

Πίνακας 3. Δείκτες πρόγνωσης της ψυχογενούς ανορεξίας (Πηγή: Παπαδημητρίου, Γ.Ν., Λιάππας, Ι.Α. και Λύκουρας Ε. (2013), Σύγχρονη Ψυχιατρική, Βήτα Ιατρικές εκδόσεις ΜΕΠΕ)

Τέλος, σχετικά με την παρουσία της ψυχογενούς ανορεξίας στην Ελλάδα, δεν υπάρχουν ολοκληρωμένες μελέτες που να υποδεικνύουν την ύπαρξη αντίστοιχων ποσοστών στη χώρα μας.

5. Αιτιολογία

Δεν υπάρχει σαφής αιτιολογία της ψυχογενούς ανορεξίας στη βιβλιογραφία. Ωστόσο, αρκετοί παράγοντες κατηγορούνται για την αιτιολογία της νόσου και συμβάλλουν σε διαφορετικό βαθμό τόσο στη δημιουργία όσο και τη διατήρηση της νόσου. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να τοποθετηθούν σε τρεις κατηγορίες: σε *κοινωνικούς, ψυχολογικούς και βιολογικούς παράγοντες*. Με βάση το βιοψυχοκοινωνικό πρότυπο που ακολουθείται στην ψυχιατρική, η επικρατούσα άποψη προσανατολίζει την αιτιολογία της διαταραχής σε ευάλωτα άτομα (με κάποια βιολογική προδιάθεση) όταν αυτά αντιμετωπίζουν ψυχολογικές και κοινωνικές συνθήκες που είναι πρόσφορες για την εμφάνισή της.

5.1 Βιολογικοί παράγοντες

Η ψυχογενής ανορεξία, και οι διατροφικές διαταραχές γενικότερα, φαίνεται πως παρουσιάζουν γενετική προδιάθεση. Η πιθανότητα κληρονομικής εμφάνισης κυμαίνεται μεταξύ 28% και 74% (17). Αρχικά, εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό, ενώ έρευνες έχουν δείξει πως υπάρχει μεγαλύτερη συσχέτιση και συχνότητα εμφάνισης ανορεξίας ανάμεσα σε μονοζυγωτικούς από ότι σε διζυγωτικούς διδύμους (18). Συγκεκριμένα, εστιάζοντας στον περιοριστικό τύπο της ψυχογενούς ανορεξίας μία μελέτη ανέδειξε «περιοχή ευπάθειας» (susceptibility locus) στο χρωμόσωμα 1 (19). Οι περιοχές ευπάθειας είναι τμήματα ενός χρωμοσώματος που αυξάνουν τον κίνδυνο (πιθανώς λόγω ύπαρξης του υπεύθυνου αλληλίου γονιδίου στην περιοχή), χωρίς όμως να αποτελούν ούτε ικανή ούτε αναγκαία συνθήκη για την έκφραση της εξεταζόμενης νόσου. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά όπως η λιποσαρκία και η καταναγκαστικότητα συσχετίστηκαν με τέτοιες περιοχές στα χρωμοσώματα 1, 2 και 13, (20) ενώ η πρόκληση εμέτου με το βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 10 (10p) (21).

Σχετικά με τη νευροβιολογική έκφραση της ψυχογενούς ανορεξίας, έχουν ανευρεθεί ανωμαλίες στη δραστηριότητα νευροδιαβιβαστών. Η δραστηριότητα της 2α σεροτονίνης (5-HT_{2A}) βρέθηκε να είναι χαμηλή στην έλικα του προσαγωγίου και άλλες περιοχές του εγκεφάλου ατόμων που εμφάνισαν τη διαταραχή, ακόμα εκείνων που ανέκαμψαν και παρουσίασαν καλή πορεία.(22) Παράλληλα, ανωμαλίες των δ υποδοχέων οπιοειδών (OPRD1) και υποδοχέων 1D σεροτονίνης (5-HTR1D) έχουν συσχετιστεί με τον περιοριστικό τύπο της διαταραχής,(23) ενώ η ντοπαμίνη φαίνεται

να συμμετέχει σε συμπεριφορές απόσυρσης, φόβου και διαταραχών στο αίσθημα ανταμοιβής (24). Εντούτοις, δεν είναι γνωστό αν αυτές οι ανωμαλίες αποτελούν κομμάτι της αιτιοπαθογένειας ή συνέπειες από την εμφάνιση της ψυχογενούς ανορεξίας.

Ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (hypothalamic-pituitary-adrenalaxis – HPAaxis) φαίνεται πως παίζει επίσης ρόλο στην παθοφυσιολογία των διατροφικών διαταραχών (25). Κύριο εύρημα των σχετικών μελετών είναι η συσχέτιση υπερκορτιζολισμού και ψυχογενούς ανορεξίας. Συγκεκριμένα, έχουν βρεθεί υψηλά επίπεδα κορτιζόλης με ταυτόχρονη αύξηση της εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης (CRH) και φυσιολογική έκκριση αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH) σε άτομα με ανορεξία. Είναι αξιοσημείωτο πως ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων έχει συνδεθεί με διαταραχές άγχους και διαταραχές προσωπικότητας, όπως αναφέρονται και παρακάτω.

5.2 Κοινωνικοί παράγοντες

Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες αυτής της κατηγορίας είναι η διαίτα (9). Έρευνες έχουν δείξει πως ο σημαντικότερος εκλυτικός παράγοντας για τη ψυχογενή ανορεξία (και για τις υπόλοιπες διατροφικές διαταραχές) είναι οι εξαντλητικές δίαιτες. Η έναρξη μιας τέτοιας συνήθειας οφείλεται σε πολλές πιθανές αιτίες. Σύμφωνα με τους Patton et al, ο κίνδυνος εμφάνισης διατροφικής διαταραχής σε εφήβους που ακολουθούν εξαντλητικές δίαιτες είναι 18 φορές μεγαλύτερος από τους υπόλοιπους (26). Παρ' όλα αυτά η μειοψηφία των ατόμων που ακολουθούν έντονες δίαιτες αναπτύσσουν ψυχογενή ανορεξία.

Υπάρχουν διάφοροι λόγοι που είναι δυνατό να οδηγήσουν σε τέτοια συμπεριφορά. Σπουδαιότερη σημασία έχουν τα πρότυπα ομορφιάς των δυτικών κυρίως κοινωνιών, που προωθούν τα πολύ αδύνατα σώματα ως ιδανικά (4). Στην προσπάθεια να ακολουθήσουν τα συγκεκριμένα πρότυπα, πολλά άτομα (κυρίως γυναίκες) επιδιώκουν να χάσουν βάρος και αποκτούν διαστρεβλωμένη εικόνα του εαυτού, κυνηγώντας το «τέλειο» σώμα. Εντούτοις, ο «δυτικός» τρόπος ζωής δεν είναι η μόνη αιτία, καθώς η διαταραχή εμφανίζεται και σε κοινωνίες άλλου τύπου, ακόμα και σε εκείνες που δεν έχουν επηρεαστεί ιδιαίτερα από τους δυτικούς πολιτισμούς (16). Αιτία έναρξης εξαντλητικής διαίτας σε τέτοιες κοινωνίες μπορεί να είναι, για παράδειγμα, η θρησκεία (27). Από την άλλη πλευρά, σημαντικός εκλυτικός

παράγοντας για δίαιτα μπορεί να είναι η οικογένεια (28). Υπάρχουν περιπτώσεις που λόγω εμφάνισης ασθένειας ή θανάτου σε μέλος της οικογένειας, τα νεαρά άτομα ξεκινούν δίαιτα είτε αναγκαστικά (για να ακολουθήσουν την ίδια διατροφή που έχει προταθεί στον ασθενή) είτε εκούσια για να αποφύγουν την ίδια την εμφάνιση της νόσου. Επιπλέον, διατροφικές διαταραχές (και κυρίως ανορεξία) μπορεί να εκλυθούν σε νεαρά άτομα-μέλη μιας δυσλειτουργικής οικογένειας, όπου οι γονείς μπορεί να είναι αυταρχικοί ή υπερπροστατευτικοί (12).

Ουσιαστικό ρόλο στην εμφάνιση της διαταραχής παίζει και η κοινωνική απομόνωση που μπορεί να βιώνει το άτομο. Ειδικά στην περίπτωση ατόμων που ήταν παχύσαρκα πριν την ανάπτυξη ψυχογενούς ανορεξίας, φαίνεται πως η εμφάνιση της σχετίζεται με την προσπάθεια του ατόμου να γίνει αρεστό στον περίγυρο του (12). Τέλος, ψυχογενής ανορεξία, ή άλλες διατροφικές διαταραχές, έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες που υπήρξαν θύματα σεξουαλικής κακοποίησης, ιδιαίτερα όσων στην πορεία ανέπτυξαν διαταραχή μετατραυματικού στρες (12).

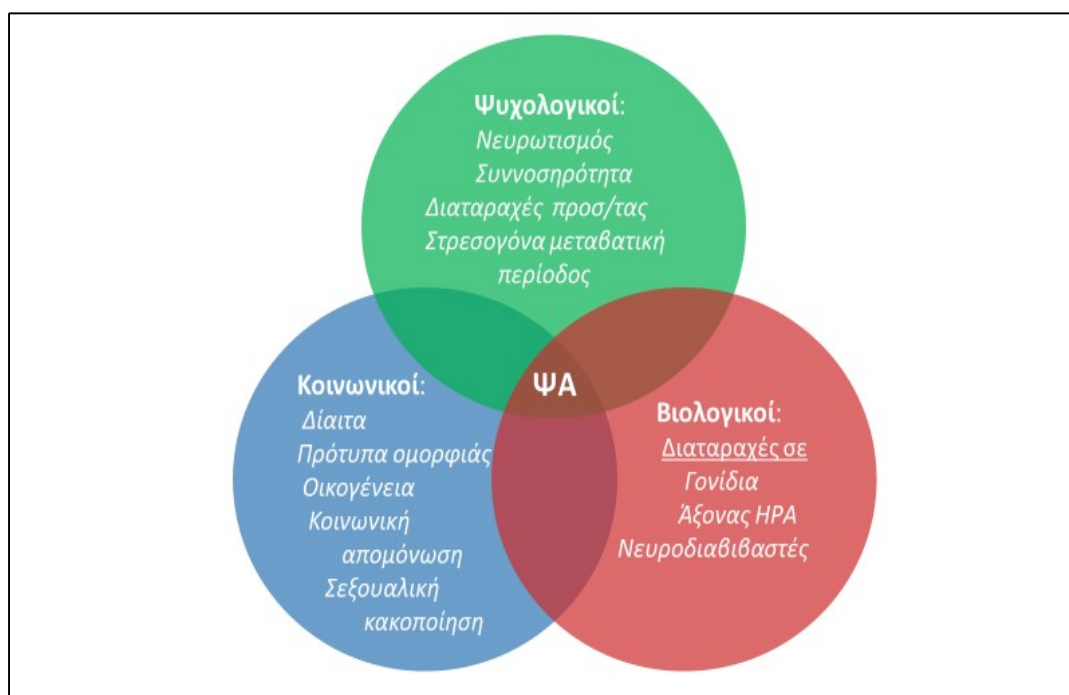
5.3 Ψυχολογικοί παράγοντες

Έχει παρατηρηθεί πως τα άτομα που εμφανίζουν ψυχογενή ανορεξία διαθέτουν κάποια κοινά χαρακτηριστικά στην προσωπικότητά τους. Συνήθως, τα άτομα αυτά είναι ιδιαίτερα πειθαρχημένα κι έχουν στοιχεία τελειοθηρίας όσον αφορά τις υποχρεώσεις τους, αλλά και την εικόνα τους. Χαρακτηρίζονται από αλεξιθυμία, δηλαδή αδυναμία να αναγνωρίσουν τα συναισθήματά τους, εμμονές, καταναγκαστική συμπεριφορά και αρνητικά συναισθήματα(29,30). Όσον αφορά το Μοντέλο Πέντε Παραγόντων (FFM), κλίνουν έντονα προς την ευαίσθητη/νευρική προσωπικότητα του άξονα του νευρωτισμού, που περιλαμβάνει αισθήματα άγχους, ενοχών, ζήλιας, καταθλιπτικής διάθεσης και μαχητικότητας (30). Εκλυτικοί παράγοντες εμφάνισης ανορεξίας σε τέτοιες προσωπικότητες είναι οι κοινωνικοί λόγοι που αναφέρθηκαν παραπάνω. Επιπλέον, η στιγμή εμφάνισης της διαταραχής συνήθως ανευρίσκεται σε περίοδο μετάβασης που προκαλεί στρες στο άτομο, όπως η αλλαγή σχολικού περιβάλλοντος ή είσοδος σε ανώτερη σχολή, η απώλεια συγγενικού προσώπου ή η κατάσταση να είναι θύμα εκφοβισμού στο σχολείο ή αλλού (12).

Δεν είναι σπάνιο τα άτομα που έχουν ψυχογενή ανορεξία να αντιμετωπίζουν ταυτόχρονα και άλλο ψυχικό νόσημα ή κάποια διαταραχή προσωπικότητας (4,12). Η παρουσία ψυχικής συννόησης μπορεί να είναι εκλυτικός ή ενισχυτικός παράγοντας

στην εμφάνιση της ανορεξίας και χειροτερεύει την πρόγνωση. Οι συχνότερες καταστάσεις συννοσηρότητας περιγράφονται παρακάτω, στην ενότητα των επιπλοκών της διαταραχής.

Οι αιτιολογικοί παράγοντες της ψυχογενούς ανορεξίας συνοψίζονται στην παρακάτω εικόνα.



Εικόνα 2. Αιτιολογικοί παράγοντες της ψυχογενούς ανορεξίας.

6. Επιπτώσεις στην υγεία

6.1 Σωματικές επιπτώσεις

Η υψηλή θνητότητα που υπάρχει στους ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία συνδέεται σημαντικά με τις ιατρικές επιπλοκές που προκαλεί η διαταραχή. Συγκεκριμένα, οι επιπλοκές οφείλονται κυρίως στην ανεπαρκή πρόσληψη ενέργειας και θρεπτικών συστατικών - και την επακόλουθη κατάσταση υποθρεψίας και χαμηλού μεταβολισμού - λόγω της μειωμένης σίτισης (12). Σε αυτές τις συνθήκες ο οργανισμός επιδιώκει να εξισορροπήσει την υποθρεψία, με αποτέλεσμα τα συμπτώματα που παρατηρούνται σε άτομα με ανορεξία. Οι συνέπειες του υποσιτισμού και των συμπεριφορών που παρατηρούνται στη ψυχογενή ανορεξία μπορεί να είναι από ήπιες έως και πολύ σοβαρές. Οι κυριότερες περιγράφονται παρακάτω.

Μία από τις σημαντικότερες συνέπειες της σοβαρής υποθρεψίας που μπορεί να οδηγήσει στη νοσηλεία είναι η αστάθεια των ζωτικών σημείων, όπως η βραδυκαρδία και η ορθοστατική υπόταση.(31) Συγκεκριμένα, καρδιακή συχνότητα με λιγότερους από 50 παλμούς το λεπτό ή αρτηριακή πίεση χαμηλότερη από 80/50 mmHg αποτελούν σοβαρές ενδείξεις για ενδονοσοκομειακή περίθαλψη. Συχνά παρατηρούνται, επίσης, αρρυθμίες, όπως παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα λόγω υποκαλιαιμίας, καθώς και ατροφία του μυοκαρδίου ή και ανακοπή σε σοβαρή υποθρεψία (4,12). Τέλος, σε καταστάσεις αυξημένης κατανάλωσης νερού και υγρών μπορεί να προκληθεί οίδημα και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (12).

Η υπέρμετρη κατανάλωση υγρού είναι δυνατό να οδηγήσει παράλληλα σε υπονατρίαμια και προκαλείται όταν το άτομο προσπαθεί να παρουσιάσει ψευδώς αυξημένο βάρος ή να βελτιώσει λανθασμένα τη διατροφή του (12). Σοβαρότερες ηλεκτρολυτικές διαταραχές παρατηρούνται στον καθαρτικό τύπο της ανορεξίας. Συγκεκριμένα, η απώλεια υγρών συχνά συντελεί σε μειωμένα επίπεδα καλίου (υποκαλιαιμία) και ύστερα σε δυνητικά επικίνδυνες για τη ζωή αρρυθμίες (4,12). Ιδιαίτερη περίπτωση ηλεκτρολυτικής διαταραχής αποτελεί το σύνδρομο επανασίτισης (32). Αυτό αναπτύσσεται στην αρχική φάση ανάρρωσης, όταν γίνεται προσπάθεια πρόσληψης φυσιολογικών επιπέδων ενέργειας ενώ ο οργανισμός βρίσκεται σε κατάσταση μακράς νηστείας και αναβολικών διεργασιών. Η επανεισαγωγή των γευμάτων έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ενέργειας με τη μορφή τριφωσφορικής

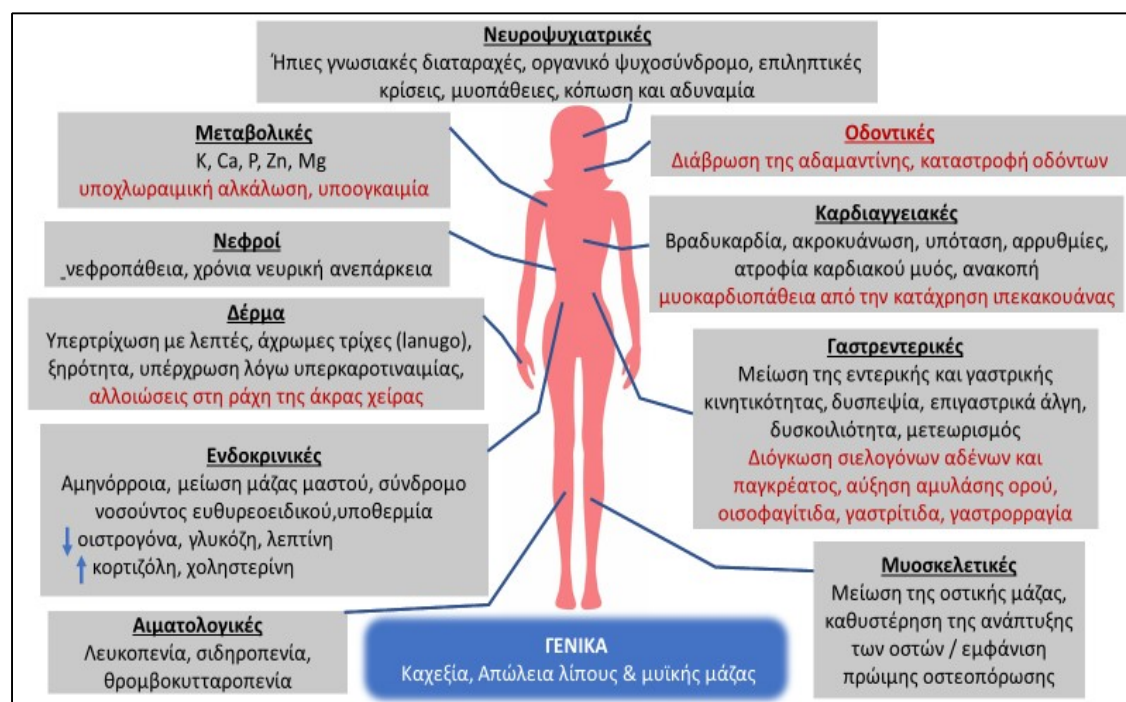
αδενοσίνης (ATP) (32). Η έντονη αύξηση της ινσουλίνης στην κυκλοφορία του αίματος μετά την κατανάλωση τροφής μετατοπίζει ιόντα όπως ο φώσφορος στο εσωτερικό των κυττάρων για την παραγωγή ATP, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υποφωσφαταιμία. Η υποφωσφαταιμία πρέπει να παρακολουθείται στη φάση ανάρρωσης των ασθενών και η επανασίτιση πρέπει να ξεκινά με χαμηλά ποσά ενέργειας και να αυξάνεται σταδιακά, καθώς η συμπτωματολογία της περιλαμβάνει οργανικό ψυχρόσύνδρομο, ληθαργικότητα, κώμα και θάνατο.

Σχετικά με τις επιπλοκές στο ενδοκρινικό σύστημα, τυπικό σύμπτωμα που οδηγεί τις ασθενείς στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας είναι η αμηνόρροια (4,12,33). Ο οργανισμός, στην προσπάθεια να αντισταθμίσει την υποθρεψία, αναστέλλει την έκκριση ορμονών από τον υποθάλαμο με αποτέλεσμα τον υπογοναδισμό (και συγκεκριμένα χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης). Παράλληλα, τα μειωμένα οιστρογόνα, σε συνδυασμό με τον υπερκορτιζολισμό που παρατηρείται στα άτομα με ψυχογενή ανορεξία, οδηγούν σε ελάττωση της οστικής μάζας. Στις έφηβες γυναίκες αυτό αντιστοιχεί σε αναστολή της σωματικής ανάπτυξης, ενώ στις ενήλικες μπορεί να προκαλέσει πρόωμη οστεοπόρωση (με αυξημένη πιθανότητα καταγμάτων και χρόνιας οσφυαλγίας).(4) Η καταστολή της υποθαλαμικής λειτουργίας προωθεί ταυτόχρονα την εμφάνιση συνδρόμου νοσούντος ευθυρεοειδικού, με συμπτώματα υποθυρεοειδισμού όπως κόπωση, αϋπνία, υποθερμία κ.ά. (34).

Ο χρόνιος υποσιτισμός που χαρακτηρίζει τη ψυχογενή ανορεξία επηρεάζει και άλλα συστήματα και όργανα του οργανισμού, όπως το γαστρεντερικό, το αιμοποιητικό, τους νεφρούς και το δέρμα. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί πως συγκεκριμένα ο υπερφαγικός /καθαρτικός τύπος της ανορεξίας παρουσιάζει επιπλέον επιπλοκές λόγω της συνεχούς πρόκλησης εμέτων ή/και λήψης καθαρτικών (12,34). Οι συχνόι έμετοι μπορούν να προκαλέσουν οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα, αιμορραγία λόγω διαβρώσεων του οισοφάγου και του στομάχου, διόγκωση των παρωτίδων και αυξημένη αμυλάση ορού. Η χρόνια επαφή των δοντιών με το γαστρικό υγρό διαβρώνει την αδαμαντίνη, με αποτέλεσμα να αλλοιώνει την επιφάνειά τους και να τα καταστρέφει. Η διαρκής απώλεια υγρών οδηγεί σε υποχλωραιμική αλκάλωση, υποογκαιμία και σπανιότερα υποφωσφαταιμία. Συχνά παρατηρούνται αλλοιώσεις στο δέρμα της άκρας χείρας, λόγω της πρόκλησης εμέτου με τα δάκτυλα και της επαφής τους με το γαστρικό οξύ. Τέλος, αρκετοί ασθενείς καθαρτικού τύπου κάνουν υπερβολική χρήση ιπεκακουάνας (εμετογόνο φυτικής προέλευσης, η οποία έχει συνδεθεί με την εμφάνιση

μυοκαρδιοπάθειας (4).

Οι παραπάνω επιπλοκές απεικονίζονται στην Εικόνα 3. Στις επόμενες παραγράφους δίνεται έμφαση στις νευροψυχιατρικές επιπτώσεις και τη συννοσηρότητα της ψυχογενούς ανορεξίας με άλλες ψυχικές διαταραχές.



Εικόνα 3. Επιπλοκές της ψυχογενούς ανορεξίας.

6.2 Νευροψυχιατρικές επιπλοκές

Στα πλαίσια της υποθρεψίας και του υποσιτισμού που χαρακτηρίζουν τη ψυχογενή ανορεξία υπάρχουν επιδράσεις στο νευρικό σύστημα και τη συμπεριφορά του ατόμου. Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές που αναφέρθηκαν στις προηγούμενες παραγράφους μπορούν να προκαλέσουν οργανικό ψυχοσύνδρομο ή ακόμα και επιληπτικές κρίσεις (4,33). Παράλληλα, είναι δυνατό να αναπτυχθεί περιφερική νευροπάθεια ή μυοπάθεια, στο έδαφος έλλειψης απαραίτητων θρεπτικών συστατικών και ιχνοστοιχείων (4). Επίσης συνηθισμένη είναι η μυϊκή αδυναμία και λιγότερο συνηθισμένη η κεφαλαλγία (35).

Οι ασθενείς, με το χρόνιο αυτό νόσημα, στερούνται βασικών ουσιών, και σαν αποτέλεσμα ενδέχεται να παρουσιάσουν περιφερική νευροπάθεια με ή χωρίς παραισθησίες ή/ και μείωση έως κατάργηση των τενόντιων αντανακλαστικών. Αρχικά, η συμπτωματολογία είχε αποδοθεί σε έλλειψη κοβαλαμίνης (βιταμίνης B12), αλλά στη συνέχεια παρατηρήθηκε ότι η εμφάνιση αυτών των συμπτωμάτων ήταν ανεξάρτητη της έλλειψης. Ακόμα, έχει περιγραφεί αταξικό βάδισμα, και διαταραχή των κρανιακών συζυγιών με εμφάνιση διπλωπίας, τα οποία υποχωρούν μετά την επανασίτιση. Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές από την ασιτία, την χρήση καθαρτικών και διουρητικών, ή τους προκλητούς εμέτους, ενδέχεται να οδηγήσουν σε εμφάνιση σπασμών. Συμπτωματολογία που επίσης υποχωρεί μετά τη διόρθωση του ηλεκτρολυτικού ισοζυγίου και δεν χρήζει χρόνια αντιεπιληπτικής αγωγής (33).

Όσον αφορά τις νοητικές λειτουργίες, φαίνεται πως τα άτομα με ψυχογενή ανορεξία είναι δυνατό να εμφανίσουν γνωσιακά ελλείμματα, που υπό συνθήκες είναι μη αναστρέψιμα. Παλαιότερες μελέτες έδειξαν πως παρουσιάζουν διαταραχές στη μνήμη, τη συγκέντρωση, την προσοχή και τις εκτελεστικές λειτουργίες, και κυρίως στη λήψη αποφάσεων (36). Σχετικά με οπτικο-χωρικά ελλείμματα ορισμένες μελέτες έδειξαν έλλειμμα σε ασθενείς, ενώ άλλες δεν υπέδειξαν σημαντική διαφορά συγκριτικά με υγιείς συμμετέχοντες (36). Μια πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση από τους Reville et al (2016) ανέδειξε διαταραχές στην προσοχή, μειωμένη νευρωνική απόκριση στην πείνα, χαμηλότερη μη-λεκτική απόδοση, ελλειμματική αντίληψη εικόνων, διαταραχές στη λήψη αποφάσεων και την ενεργό μνήμη (37). Παράλληλα, οι ασθενείς φαίνεται να δείχνουν διαφορετική συγκέντρωση σε πρόσωπα, καθώς και αντίληψη και κατανόηση του εαυτού και των άλλων (37). Στη συμπεριφορά τους παρουσιάζουν συχνά ευερεθιστότητα και υπερκινητικότητα, σε συνδυασμό με στοιχεία που αντιστοιχούν σε άλλη ψυχιατρική διάγνωση (4).

6.3 Συννοσηρότητα

Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, η ψυχογενής ανορεξία παρουσιάζει πολύ υψηλά ποσοστά συννόσησης με άλλες ψυχικές διαταραχές. Μελέτες έχουν δείξει πως ταυτόχρονα με την ανορεξία συνυπάρχει σε πολύ μεγάλο ποσοστό κατάθλιψη (60-73%) ή αγχώδεις διαταραχές (64-83%), με συνηθέστερη την κοινωνική φοβία και την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή.(38,39) Σπανιότερα, άτομα που πάσχουν από ψυχογενή ανορεξία κάνουν χρήση ουσιών (~8%), ενώ σε άλλες περιπτώσεις υπάρχουν αναφορές συσχετισμού με διαταραχές του φάσματος των ψυχώσεων (39). Εντούτοις, είναι αξιοσημείωτο πως πολλές φορές είναι δύσκολο να διαχωριστεί η ταυτόχρονη πρωτοπαθής παρουσία άλλων διαταραχών, καθώς πολλά από τα χαρακτηριστικά τους συμπτώματα μπορούν να προκληθούν δευτερογενώς από τον υποσιτισμό (12).

Πέραν από τις ψυχικές διαταραχές φαίνεται να υπάρχει συσχετισμός της ανορεξίας με διαταραχές προσωπικότητας. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί πως εκείνοι που κατατάσσονται στον υπερφαγικό-καθαρτικό τύπο, παρουσιάζουν χαρακτηριστικά της οριακής διαταραχής προσωπικότητας (Borderline Personality Disorder) (40). Αντίστοιχα, αυτοί που ανήκουν στον περιοριστικό τύπο ανορεξίας συχνά σχετίζονται με την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή προσωπικότητας (Obsessive Compulsive Personality Disorder) (41). Ειδικότερα τα άτομα αυτά εμφανίζουν συχνότερα αυτοκαταστροφικές και αυτοκτονικές τάσεις στην πορεία της διαταραχής. Οι διαταραχές προσωπικότητας και οι ψυχικές διαταραχές είναι ζωτικό να αναγνωρίζονται σύντομα, έτσι ώστε να εξασφαλιστεί καλύτερη πρόγνωση στην πορεία της διαταραχής.

7. Θεραπεία

Ακολουθώντας το βιοψυχοκοινωνικό των ψυχιατρικών νοσημάτων, σε συνδυασμό με τους αιτιολογικούς παράγοντες που κατανέμονται στις ίδιες τρεις κατηγορίες (βιολογικοί, ψυχολογικοί και κοινωνικοί), η αντιμετώπιση της ψυχογενούς ανορεξίας γίνεται πολύπλευρα.

7.1 Βιολογική θεραπεία

Σπουδαιότερο ρόλο στη θεραπεία της ψυχογενούς ανορεξίας φαίνεται πως έχει η επανασίτιση του ασθενούς. Η επανασίτιση περιλαμβάνει επαρκή πρόσληψη ενέργειας και αντιμετώπιση των θρεπτικών ελλειμμάτων που πιθανώς έχουν προκληθεί από την ανεπαρκή σίτιση. Η προσέγγιση αυτή δύναται να βελτιώσει τόσο τις επιπλοκές της διαταραχής, όσο και τις ψυχολογικές της εκφάνσεις (12). Τα άτομα με ψυχογενή ανορεξία αντιμετωπίζονται είτε ως εξωτερικοί ασθενείς είτε ενδονοσοκομειακά, ανάλογα με τη βαρύτητά της. Ενδείξεις για νοσηλεία αποτελούν η βαριά υποθρεψία, η αφυδάτωση, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η καρδιακή αρρυθμία, η οργανική αστάθεια, η απόκλιση από την καμπύλη ανάπτυξης, η αποτυχία ή η άρνηση της εξωτερικής αγωγής και της λήψης τροφής, καθώς και οξείες ιατρικές καταστάσεις (33). Οι ασθενείς, νοσηλευόμενοι και μη, πρέπει να παρακολουθούνται από διεπιστημονική ομάδα που περιλαμβάνει ιατρό, διαιτολόγο και ψυχίατρο. Ενδονοσοκομειακά, πέρα από τη σίτιση του ασθενούς από το στόμα, μπορεί να γίνει επιπλέον εντερική (με τη χρήση ρινογαστρικού σωλήνα) ή παρεντερική σίτιση. Πρέπει να τονιστεί πως η πρόσληψη ενέργειας οφείλει να γίνεται αργά και με σταθερό ρυθμό ξεκινώντας με ~1.000 θερμίδες ημερησίως και αυξάνοντας τις κατά 400 θερμίδες περίπου κάθε 3 με 4 ημέρες. Η ανεξέλεγκτη επανασίτιση μπορεί να οδηγήσει σε *σύνδρομο επανασίτισης*, το οποίο περιλαμβάνει από οίδημα και αυξημένα ηπατικά ένζυμα μέχρι και υποφωσφαταιμία (η οποία μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και αιμολυτική αναιμία) (12,32,33).

Στη βιολογική αντιμετώπιση της ψυχογενούς ανορεξίας έχουν χρησιμοποιηθεί φαρμακευτικές ουσίες κατά της κατάθλιψης, με κύριο εκπρόσωπο τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs). Τα στατιστικά δεδομένα δείχνουν πως οι SSRIs δεν προσφέρουν ουσιαστική βοήθεια στην υποθρεψία ή τα συμπτώματα κατάθλιψης, αν και μπορεί να φανούν χρήσιμα στην πιθανότητα υποτροπών (12, 33,

42). Άλλη κατηγορία φαρμάκων που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι τα άτυπα αντιψυχωσικά (κυρίως η ολανζαπίνη) με περιορισμένη αποτελεσματικότητα (43). Πριν την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής, αν κριθεί απαραίτητη, πρέπει να συνυπολογίζονται τα προβλήματα υγείας που αντιμετωπίζει ο/η ασθενής, για να μην επιβαρυνθεί περαιτέρω η υγεία του.

7.2 Ψυχολογική θεραπεία

Η ψυχοθεραπεία αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπείας ατόμων με ψυχογενή ανορεξία. Είναι δυνατό να βελτιώσει όχι μόνο τη θρεπτική κατάσταση και το βάρος των ασθενών – σε συνδυασμό με σωστή σίτιση- αλλά κυρίως να μειώσει την εμφάνιση υποτροπών και συμπτωμάτων κατάθλιψης και άγχους. Τα άτομα, μέσα από την ψυχοθεραπεία, μπορούν να τροποποιήσουν τη συμπεριφορά τους και να ελέγχουν τις σκέψεις που τους οδηγούν σε συμπεριφορές ανεξέλεγκτης μείωσης του βάρους. Για το λόγο αυτό, μεγαλύτερη ισχύ φαίνεται πως έχει η οικογενειακή-συστημική ψυχοθεραπεία, στην οποία συμμετέχουν και τα μέλη της οικογένειας του ασθενούς (4,12,33). Επίσης, έχει αναγνωριστεί η αξία της γνωσιακής-συμπεριφορικής θεραπείας (CBT) και της ομαδικής ψυχοθεραπείας (4,12,33). Η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της οικογενειακής θεραπείας είναι εμφανής στην εφηβεία και στη νεαρή ενήλικη ζωή και φαίνεται να εξισώνεται σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Η παρατήρηση αυτή πιθανώς αναδεικνύει τη σημασία της οικογένειας ως εκλυτικού παράγοντα στην εμφάνιση της διαταραχής.

7.3 Κοινωνική θεραπεία

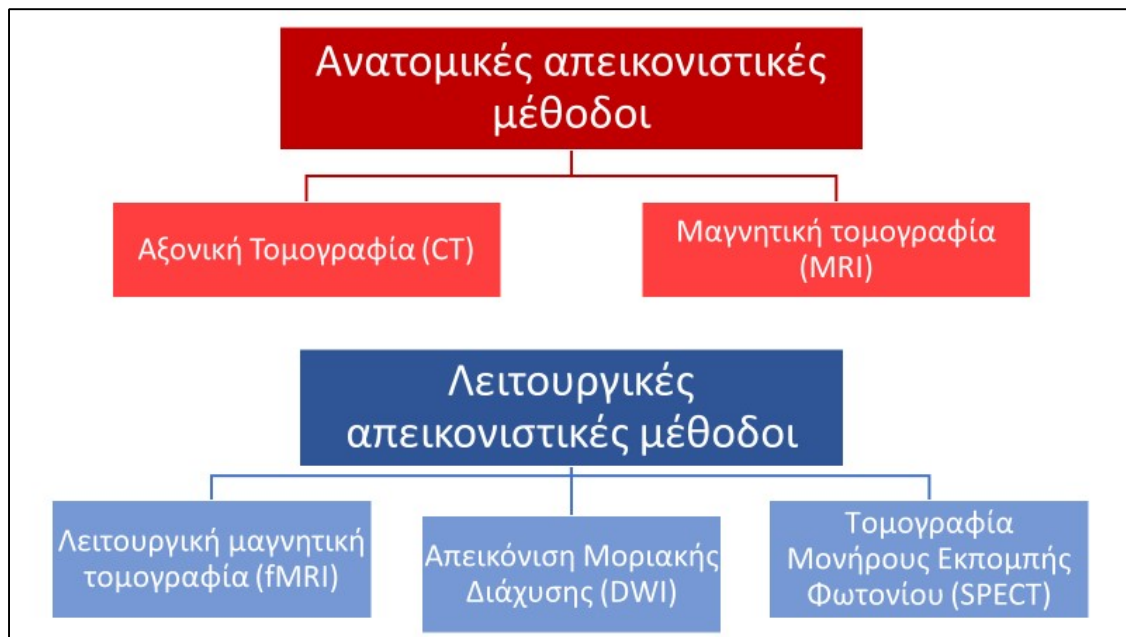
Η κοινωνική συνιστώσα της θεραπείας, σε συνδυασμό με την ορθή επανασίτιση και την ψυχοθεραπεία, μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα και να εδραιώσει λειτουργικές συμπεριφορές που δε σχετίζονται με την ανορεξία. Έτσι, στα πλαίσια της ολιστικής θεραπείας, το άτομο μπορεί να επωφεληθεί από την έναρξη νέων δραστηριοτήτων που σκοπό έχουν να αναπτύξουν την αυτοεκτίμηση του (12). Η διεπιστημονική ομάδα που παρακολουθεί τον ασθενή οφείλει να παροτρύνει και να ενθαρρύνει τέτοιες συμπεριφορές, όπως την εύρεση εργασίας ή νέων χόμπι και τη δημιουργία φιλικών και ερωτικών σχέσεων. Τέτοιες εξελίξεις στη ζωή και την προσωπικότητα του ατόμου

έχουν τη δυνατότητα να ελαττώσουν όχι μόνο τα ψυχικά συμπτώματα αλλά και να ενισχύσουν τη σίτιση, τη θρέψη και την αποφασιστικότητα του ατόμου να αντιμετωπίσει τη διαταραχή.

Τέλος, όπως είδαμε παραπάνω, η ψυχογενής ανορεξία σχετίζεται με μεγάλο αριθμό επιπλοκών σε διάφορα συστήματα του οργανισμού. Σε αυτές τις περιπτώσεις η διεπιστημονική ομάδα πρέπει να διευρύνεται με άλλους ιατρούς και θεραπευτές που θα αναλάβουν να αντιμετωπίσουν τις επιμέρους συνέπειες της διαταραχής. Τα άτομα με ανορεξία θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και να διενεργούνται τακτικές εργαστηριακές εξετάσεις για την πορεία της διαταραχής και των επιπλοκών της. Η ψυχογενής ανορεξία φαίνεται πως είναι μια πολυπαραγοντική νόσος με επίδραση σε ολόκληρο τον οργανισμό και, συνεπώς, απαιτεί πολύπλευρη παρακολούθηση, στήριξη και θεραπεία.

8. Απεικονιστικές μέθοδοι (CT, MRI, fMRI, DWI, SPECT)

Η απεικόνιση των συστημάτων του οργανισμού έχει υπάρξει ιδιαίτερα πολύτιμο εργαλείο στην ιατρική και τη βιολογία. Από την ανακάλυψη των ακτίνων X και την ακτινογραφία μέχρι σήμερα οι απεικονιστικές μέθοδοι συνεχώς εξελίσσονται και βελτιστοποιούνται, προσφέροντας χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την ύπαρξη υποκείμενης νόσου, επιπλοκών, μεταστάσεων καρκίνου ή στην έρευνα. Είναι αξιοσημείωτο πως αυτές οι πληροφορίες δεν αφορούν μόνο την ανατομία, αλλά πλέον έχουν τη δυνατότητα να δώσουν μια δυναμική εικόνα της λειτουργίας ενός οργάνου. Μάλιστα η εικόνα δίνεται με τρόπο μη επεμβατικό, διευκολύνοντας ακόμα περισσότερο την πραγματοποίησή τους και τη συνεργασία των συμμετεχόντων σε έρευνα και των ασθενών. Παρ' ότι υπάρχουν διάφορες ταξινομήσεις των απεικονιστικών τεχνικών, ακολουθεί αναφορά αυτών που χρησιμοποιήθηκαν στην ανασκόπηση κατηγοριοποιημένες σε ανατομικές και λειτουργικές τεχνικές.



Εικόνα 4. Οι απεικονιστικές μέθοδοι που εξετάστηκαν στην παρούσα έρευνα, κατηγοριοποιημένες ανάλογα με το είδος της απεικόνισης (ανατομίας ή λειτουργίας).

8.1 Ανατομικές απεικονιστικές μέθοδοι

Αξονική τομογραφία (Computed Tomography- CT scan)

Η αξονική τομογραφία (CT) είναι μέθοδος απεικόνισης που χρησιμοποιεί την εκπομπή ακτίνων X για τη λήψη λεπτών τομών του σώματος. Προτιμάται λόγω της ταχείας απεικόνισης, της καλής απεικόνισης των συμπαγών οργάνων (κυρίως των οστών) και του χαμηλού κόστους της. Εντούτοις, οι ακτίνες X ανήκουν στις ionίζουσες ακτινοβολίες, οι οποίες θεωρούνται αιτία μεταλλάξεων, με αποτέλεσμα να περιορίζεται η χρήση της αξονικής τομογραφίας αν δεν κρίνεται απαραίτητη, όπως για παράδειγμα σε ερευνητικά πρωτόκολλα. Επίσης, η ευκρίνεια των μαλακών μορίων στην αξονική τομογραφία υστερεί σε σχέση με τη μαγνητική τομογραφία. Χρησιμοποιείται ιδιαίτερα στην κλινική πράξη και συγκεκριμένα σε επείγουσες καταστάσεις, όπως σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, που λόγω της ταχύτητας και του κόστους πλέον θεωρείται ουσιώδες εργαλείο στη διάγνωση ιατρικών περιστατικών.

Μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging – MRI scan)(Δομική Μαγνητική τομογραφία –structural MRI)

Στη μέθοδο της μαγνητικής τομογραφίας, ο εξεταζόμενος τοποθετείται εντός του μαγνητικού τομογράφου, ο οποίος δημιουργεί ένα πολύ ισχυρό μαγνητικό πεδίο. Η εικόνα παρέχεται από το συντονισμένο προσανατολισμό (λόγω του πεδίου) των πυρήνων υδρογόνου που βρίσκονται μέσα στο σώμα και την επακόλουθη επαναφορά τους στην αρχική τους περιστροφική κίνηση, η οποία είναι ξεχωριστή για κάθε άτομο. Η διαφορετική ένταση στο σήμα που εκπέμπουν οι ιστοί καθιστά δυνατή την μεταξύ τους διάκριση. Μελέτη των απεικονίσεων των ιστικών δομών μπορεί να αναδειξεί δομές που παρεκκλίνουν από το φυσιολογικό και να οδηγήσει σε αναγνώριση παθολογίας. Η διακριτική ικανότητα ανάμεσα στις δομές εξαρτάται από την αντίθεση μεταξύ γειτονικών περιοχών. Μέσα από ψηφιακή επεξεργασία, και χρήση διαφόρων ακολουθιών βελτιώνεται η αντίθεση ανάμεσα στους ιστούς και επομένως η δυνατότητα εντόπισης παθολογικών δομών (65).

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες ακολουθίες για την απεικόνιση του εγκεφάλου είναι:

- Η ακολουθία T1, όπου οξείες φλεγμονώδεις βλάβες με οίδημα και χρόνιες απομυελινωτικές βλάβες με απώλεια αξόνων και καταστροφή παρεγχύματος παρουσιάζουν μειωμένη ένταση σήματος.

- Η ακολουθία T2, στην οποία αναδεικνύονται με αυξημένης έντασης σήμα βλάβες που οφείλονται σε φλεγμονώδη αίτια, οίδημα, απομυελίνωση, απώλεια αξόνων ή γλοΐωση. Επομένως είναι ευαίσθητη σε ανάδειξη εστιακών βλαβών. Η T2 ακολουθία είναι πιο ευαίσθητη από την T1 στην ανάδειξη εστιακών βλαβών, όμως η T1 μπορεί να είναι πιο ειδική.

Η μαγνητική τομογραφία παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα, καθώς παρέχει πολύ υψηλή χωρική ανάλυση εικόνας, σε τρία χωρικά επίπεδα και χωρίς τη χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας. Μειονεκτήματα αποτελούν το υψηλό κόστος, η μεγάλη διάρκεια της εξέτασης σε περιορισμένο χώρο με έντονους θορύβους, η οποία μπορεί να καταστήσει δύσκολη τη συνεργασία του εξεταζόμενου. Ακόμα μειονέκτημα αποτελεί ο περιορισμός να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με μεταλλικά εμφυτεύματα..

Συγκεκριμένα για τη νευροαπεικόνιση στη ψυχογενή ανορεξία αποτελεί εξέταση εκλογής λόγω της ευκρίνειας με την οποία απεικονίζει το εγκεφαλικό παρέγχυμα, δίνει πιο ακριβείς μετρήσεις όγκου της λευκής και φαιάς ουσίας, των κοιλιών και των βασικών γαγγλίων. Μπορεί να αναδείξει καλύτερα την ατροφία των εγκεφαλικών δομών σε σχέση με την αξονική τομογραφία. Επιπλέον, επειδή ο ασθενής δεν ακτινοβολείται, καθίσταται πιο εύκολη και ιατρικά ορθή η παρακολούθηση με επαναληπτική εξέταση.

Ωστόσο, τα πλεονεκτήματα συνήθως υπερτερούν των δυσκολιών και, σε συνδυασμό με το μεγάλο αριθμό ακολουθιών και αναλύσεων που μπορούν να γίνουν πάνω στα δεδομένα της μαγνητικής απεικόνισης, η MRI αποτελεί τη συνηθέστερη και σπουδαιότερη απεικονιστική μέθοδο στην έρευνα του ανθρώπινου εγκεφάλου.

MRS

Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (MRS), επίσης γνωστή ως φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR), είναι μια μη επεμβατική αναλυτική τεχνική που έχει χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη μεταβολικών αλλαγών σε όγκους του εγκεφάλου, εγκεφαλικά επεισόδια, επιληπτικές διαταραχές, νόσο Άλτσχάιμερ, κατάθλιψη και άλλες ασθένειες που επηρεάζουν τον εγκέφαλο. Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη του μεταβολισμού άλλων οργάνων.

Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού και η μαγνητική τομογραφία

χρησιμοποιούν διαφορετικό λογισμικό για να αποκτήσουν και να χειριστούν μαθηματικά το σήμα. Ενώ το MRI δημιουργεί μια εικόνα, το MRS δημιουργεί ένα γράφημα ή "φάσμα" που ταξινομεί τους τύπους και την ποσότητα των χημικών στον εγκέφαλο ή σε άλλα όργανα.

Ο ρόλος του MRS στη διάγνωση και τον θεραπευτικό σχεδιασμό δεν έχει τεκμηριωθεί από επαρκείς κλινικές μελέτες. Χρησιμοποιείται ακόμα σε ερευνητικό επίπεδο.

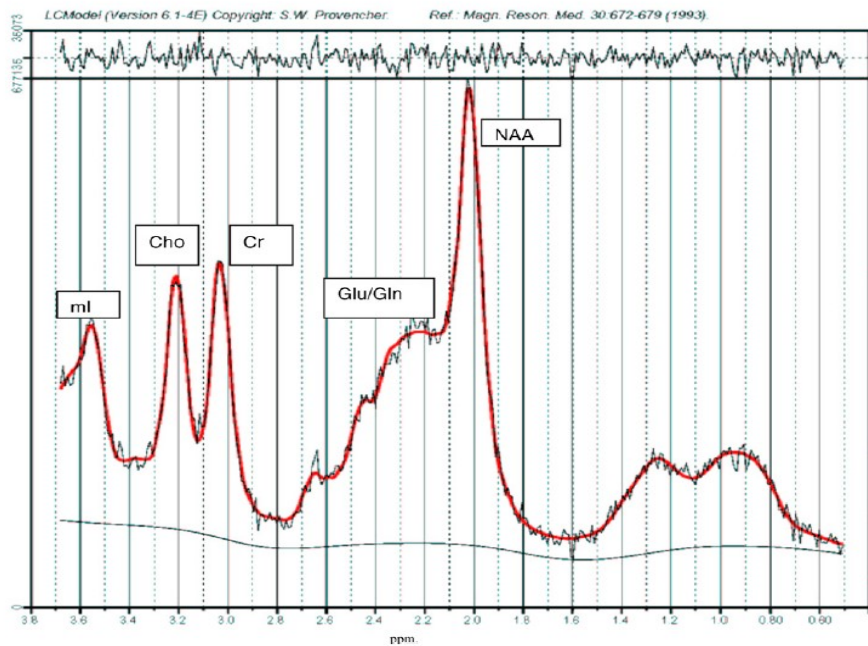


Fig. 2. Representative bifrontal gray matter MRS spectrum of an anorexic patient.

Εικόνα 5. Αντιπροσωπευτική φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού φαιάς ουσίας μετωπιαίου λοβού σε ασθενή με ψυχογενή ανορεξία. Πηγή: J. Castro-Fornieles et al./ *Journal of Psychiatric Research* 41 (2007) 952-958

8.2 Λειτουργικές απεικονιστικές μέθοδοι

Λειτουργική Μαγνητική τομογραφία (functional Magnetic Resonance Imaging – fMRIscan)

Η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) ακολουθεί τις αρχές της μαγνητικής τομογραφίας, με τη διαφορά ότι δίνει πληροφορίες για την ανατομία των εγκεφαλικών δομών αλλά και τη δραστηριότητά τους κατά τη διάρκεια ανάπαυσης ή εκτέλεσης συμπεριφορικών πειραμάτων. Η μέθοδος αυτή στηρίζεται στις μαγνητικές ιδιότητες της αιμοσφαιρίνης και την ιδέα πως η νευρωνική δραστηριότητα συνδέεται άμεσα με την αιμοδυναμική δραστηριότητα (η οποία και απεικονίζεται), καθώς οι ενεργές εγκεφαλικές περιοχές καταναλώνουν στιγμιαία περισσότερο οξυγόνο από τις ανενεργές. Η fMRI, παρά τη χαμηλή χρονική ανάλυση που προσφέρει, χρησιμοποιείται κατεξοχήν στη νευροαπεικόνιση και την έρευνα, ως μέσο ανάδειξης της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος. Έχει προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες στον τομέα των νευροεπιστημών και χρησιμοποιείται ευρέως στην έρευνα της ψυχολογίας και της ψυχιατρικής.

Απεικόνιση Μοριακής Διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging-DWI)

Άλλη μία ιδιαίτερα χρήσιμη τεχνική στο οπλοστάσιο που παρέχει η μαγνητική τομογραφία είναι η Απεικόνιση Μοριακής Διάχυσης (DWI). Με τη χρήση ειδικού λογισμικού και ακολουθιών μαγνητικής απεικόνισης, η DWI προσφέρει μεγαλύτερη αντίθεση (και επομένως καλύτερη ευκρίνεια) στην εικόνα, χάρη στη διάχυση των μορίων νερού τα οποία προσκρούουν σε διάφορα μακρομόρια. Η DWI μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην εκτίμηση εγκεφαλικών εμφράκτων και ισχαιμιών χάρη στην υψηλή ανάλυση που έχει. Ένας συγκεκριμένος τύπος DWI, η *Απεικόνιση Τανυστή Διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging, DTI)* εφαρμόζεται συγκεκριμένα για να απεικονίσει νευρικές ίνες (δεσμίδων των νευρωνικών αξόνων) και τη συνδεσιμότητα μεταξύ εγκεφαλικών περιοχών. Σε συνδυασμό με την fMRI, μπορεί να συμβάλει στην κατανόηση των χωροχρονικών αλληλεπιδράσεων που λαμβάνουν χώρα στις εγκεφαλικές δομές ενός υγιούς (ή μη) εγκεφάλου και στις προσαρμοστικές διαδικασίες, όπως η νευρική πλαστικότητα. ΗDTI υπολογίζει τον βαθμό διάχυσης των μορίων νερού κατά μήκος των οδών της λευκής ουσίας, ο οποίος εκφράζεται ως κλασματική ανισοτροπία (fractional anisotropy-FA). Αυξημένος βαθμός FA αντανακλά καλύτερη συνοχή, ακεραιότητα και μυελίνωση των αξόνων. Άλλα μέτρα

αξιολόγησης όπως ο συντελεστής apparent diffusion coefficient (ADC) ή mean diffusion coefficient, παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την μέση διάχυση των ελεύθερων μορίων νερού στα κύτταρα, αντανακλώντας τον βαθμό καταστροφής των κυττάρων.

Η ακεραιότητα της λευκής ουσίας σε έφηβους με ψυχογενή ανορεξία παρατηρήθηκε ελαττωμένη στις περιοχές της ψαλίδας, του βρεγματικού και του οπίσθιου μετωπιαίου λοβού και αυξημένη σε περιοχές του πρόσθιου μετωπιαίου και των κροταφικών λοβών.

Τομογραφία Μονήρους Εκπομπής Φωτονίου (Single- Photon Emission Computed Tomography, SPECT)

Η τελευταία μέθοδος απεικόνισης που εξετάζεται στη συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση είναι η Τομογραφία Μονήρους Εκπομπής Φωτονίου (SPECT). Η SPECT βασίζεται στη λήψη ραδιοϊσοτόπου (συνήθως ενδοφλεβίως) και την ανίχνευσή του από γ-κάμερα. Ομοίως με την fMRI η τεχνική αυτή δίνει εικόνες της αιμοδυναμικής -και κατ' επέκταση νευρωνικής- δραστηριότητας σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου. Στα μειονεκτήματα της συγκεκριμένης τεχνικής ανήκει η εκπομπή ιονίζουσας ακτινοβολίας (ακτίνες γ) και η χαμηλή ευκρίνεια της εικόνας. Παρ' όλα αυτά χρησιμοποιείται στην έρευνα και τη διάγνωση νοσημάτων όπως η νόσος Alzheimer's, προσφέροντας εναλλακτική της fMRI ιδιαίτερα σε περιπτώσεις αντένδειξης της (π.χ. ύπαρξη μεταλλικών βαλβίδων ή εμφυτευμάτων ή βηματοδότη).

9. Νευροαπεικονιστικά ευρήματα στη ψυχογενή ανορεξία

Όπως αναφέρθηκε στις προηγούμενες ενότητες, η ψυχογενής ανορεξία είναι μία διαταραχή που τείνει να εμφανίζεται σε γυναίκες νεαρής ηλικίας, με έναρξη κυρίως κατά την εφηβεία. Η περίοδος αυτή χαρακτηρίζεται από πολλές αλλαγές και ο συνδυασμός της ήβης, των ορμονικών και νευροαναπτυξιακών μεταβολών, το άγχος και διάφοροι κοινωνικοπολιτισμικοί παράγοντες δημιουργούν το κατάλληλο υπόστρωμα για την εμφάνιση συμπεριφορών στις οποίες μπορεί να στηριχθεί η διατροφική διαταραχή. Στο πλαίσιο των νευροαναπτυξιακών μεταβολών, γενικά κατά την εφηβεία παρατηρείται μείωση της φαιάς ουσίας σε φλοιώδεις(κυρίως στο μετωπιαίο φλοιό) αλλά και σε υποφλοιώδεις περιοχές, όπως η αμυγδαλή (44). Ταυτόχρονα, αυξάνεται η λευκή ουσία, γεγονός που συνδέεται με αυξημένη μυελίνωση των νευρικών αξόνων (45). Οι παρατηρήσεις αυτές συνδέονται με σταθεροποίηση της συνδεσιμότητας του εγκεφάλου και φαίνεται πως επηρεάζονται άμεσα από τις ορμόνες του φύλου και τις αλλαγές που συμβαίνουν στην περίοδο αυτή (44). Πέραν από τις ανατομικές μεταβολές που παρατηρούνται, μέθοδοι λειτουργικής απεικόνισης του εγκεφάλου έχουν δείξει πως η ήβη επιφέρει αλλαγές στη λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου. Τα αποτελέσματα αυτά περιλαμβάνουν μετατόπιση των κεντρικών κόμβων των νευρωνικών κυκλωμάτων προς μετωπιαίες περιοχές (στις οποίες παρατηρείται η ταχεία μυελίνωση που αναφέρθηκε) και σχετίζονται με τις εκτελεστικές λειτουργίες και το γνωσιακό έλεγχο του ατόμου, όπως την προσοχή, την ενεργό μνήμη και τη λήψη αποφάσεων (46). Άλλες περιοχές που επιδέχονται αλλαγές από τις γονάδες (ορμόνες του φύλου) είναι το ραβδωτό σώμα και ο προμετωπιαίος φλοιός (που σχετίζονται με την κινητοποίηση), ενώ λειτουργικά κυκλώματα όπως το κύκλωμα «βασικής λειτουργίας» (default mode network- DMN), το κύκλωμα αισθητικο-κινητικού ελέγχου (sensorimotor network -SMN) και κυκλώματα που σχετίζονται με κοινωνικές δεξιότητες και λειτουργίες δείχνουν σταθεροποίηση (46).

Απεικονιστικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί στο παρελθόν σε άτομα με ψυχογενή ανορεξία έχουν υποδείξει ενδιαφέροντα δεδομένα που κατά βάση υποστηρίζουν τις διαταραχές που παρατηρούνται στη συμπεριφορά και την υγεία του ατόμου. Αρχικά, η διαταραχή αυτή έχει συσχετιστεί με μειωμένο εγκεφαλικό ιστό και στροφή σε προ-ηβικές γοναδικές λειτουργίες (47). Οι Santos et al.(2018) έδειξαν πως υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ διακυμάνσεων του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI-body mass index) και του όγκου του ιστού και των κοιλιών του εγκεφάλου (48).

Επιπλέον, μία πρόσφατη μελέτη με τεχνικές ανάλυσης της MRI έδειξε πως υπάρχει γενικότερη απώλεια μυελίνης και αφυδάτωση με ταυτόχρονη αύξηση σιδήρου στις περισσότερες οπίσθιες περιοχές του εγκεφάλου (49).

Σχετικά με τις εκτελεστικές λειτουργίες, τα άτομα αυτά έδειξαν χαμηλότερη γνωσιακή ευελιξία (cognitive flexibility) η οποία συνδέθηκε απεικονιστικά με χαμηλή δραστηριότητα στους κοιλιακούς θαλαμικούς πυρήνες (50). Εντούτοις, σε άλλα παρόμοια πειράματα οι συμμετέχοντες με ψυχογενή ανορεξία είχαν εξίσου λειτουργική συμπεριφορά με τους «υγιείς», αλλά εμφάνισαν αυξημένη δραστηριότητα σε δομές των κροταφικών και μετωπιαίων λοβών, πιθανώς λόγω αυξημένης προσπάθειας να ανταποκριθούν στα πειράματα (51). Όσον αφορά άλλες γνωσιακές λειτουργίες, η ψυχογενής ανορεξία έχει συσχετιστεί με υπερδραστηριότητα στο ραβδωτό και την έλικα του προσαγωγίου υπερ-ευαισθησία σε ερεθίσματα που συνδέονται με τιμωρία) (52), και χαμηλή δραστηριότητα σε παρεγκεφαλιδικές και φλοιικές περιοχές (που σχετίζονται με μειωμένη απόκριση σε συναισθηματικά ερεθίσματα) (53). Τέλος, έχει φανεί πως η δραστηριότητα στην οπίσθια έλικα του προσαγωγίου ίσως σχετίζεται με την πρόγνωση και την ανταπόκριση στη θεραπεία (54).

Ένα βασικό χαρακτηριστικό των ατόμων με ψυχογενή ανορεξία είναι η διαστρεβλωμένη εικόνα του εαυτού, στοιχείο που εξετάστηκε με συμπεριφορικές και νευροαπεικονιστικές τεχνικές με ποικίλα αποτελέσματα. Όταν οι ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία κοιτούσαν εικόνες από άλλα αδύνατα σώματα παρουσίασαν αυξημένη δραστηριότητα στον κοιλιακό ραβδωτό σώμα, ενώ το ίδιο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε σε υγιείς που έβλεπαν εικόνες φυσιολογικού σώματος (55). Όταν το οπτικό ερέθισμα αφορούσε την εικόνα του ίδιου του εαυτού, διάφορες μελέτες έδειξαν πως τα άτομα με ψυχογενή ανορεξία σχετίζεται με υπερ-δραστηριότητα στην αμυγδαλή, την ατρακτοειδή έλικα και το κάτω βρεγματικό λοβίο συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. (56,57) Οι παρατηρήσεις αυτές συσχετίστηκαν με αυξημένη προσοχή, οπτικο-χωρική επεξεργασία και αποφευκτική συμπεριφορά απέναντι στην εικόνα του εαυτού (58). Τέλος, σε πειράματα που αφορούσαν εικόνες γευμάτων, η όψη φαγητών πλούσιων σε θερμίδες συνδέθηκε με αυξημένη δραστηριότητα στο μετωπιαίο και προμετωπιαίο φλοιό(που αντιστοιχούν σε λειτουργίες του γνωσιακού ελέγχου, τη συγκέντρωση και το συναίσθημα) και στη νήσο του Reil (που σχετίζεται με την ιδιοδεκτικότητα- αίσθηση του σώματος) (52, 47).

Άλλες μελέτες επεδίωξαν να συσχετίσουν τις διαφορές στη δραστηριότητα συγκεκριμένων δομών και κυκλωμάτων του εγκεφάλου με νευροχημικές μεταβολές στη ψυχογενή ανορεξία. Οι Wagner et al et al. (2007) υποστηρίζουν πως η δυσανάλογη δραστηριότητα μεταξύ ραχιαίων (εκτελεστικές λειτουργίες) και κοιλιακών περιοχών (ανταμοιβή, συναίσθημα) σχετίζεται με τη διαταραχή (59). Συγκεκριμένα, δυσλειτουργία των ντοπαμινεργικών κυκλωμάτων φαίνεται πως συνδέεται με μεταβολές στο αίσθημα ανταμοιβής, στη λήψη αποφάσεων και σε μειωμένη κατανάλωση τροφής. Η ύπαρξη αυτής έχει εξακριβωθεί απεικονιστικά με Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET), όπου βρέθηκε αυξημένη δέσμευση D2/D3 υποδοχέων στο κοιλιακό ραβδωτό σώμα (47). Επιπλέον, διαταραχές του σεροτονινεργικού συστήματος (όπως αυξημένη 5-HT_{1A} και μειωμένη 5-HT_{2A} δεσμευτικότητα) έχουν συσχετιστεί με ευαλωτότητα σε περιοριστικό τύπο διατροφής, άγχος και υπερβολική ανησυχία για τις συνέπειες των ενεργειών του ατόμου (47).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

10 . Εισαγωγή - Σκοπός

Οι διατροφικές διαταραχές αποτελούν σημαντικό πρόβλημα υγείας για τους εφήβους, με αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης. Ο συχνότερος τύπος είναι η ψυχογενής ανορεξία, μια ψυχιατρική πάθηση με σημαντική ιατρική νοσηρότητα και περιστασιακά επικίνδυνες για τη ζωή επιπλοκές λόγω περιορισμένης πρόσληψης τροφής (69).

Δυστυχώς, οι μη φυσιολογικές συμπεριφορές διατροφής εμφανίζουν τάση εμφάνισης σε ολοένα νεότερη ηλικία (70). Το ενενήντα πέντε τοις εκατό των ατόμων που πάσχουν από διατροφικές διαταραχές είναι μεταξύ 12 και 25 ετών (71). Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγείας των Η.Π.Α., το 5,4% των εφήβων μεταξύ 13 και 18 ετών πρόκειται να αντιμετωπίσει κάποια διατροφική διαταραχή σε κάποιο σημείο της ζωής τους, ενώ για τους μισοί από αυτούς θα αποτελεί ένα απειλητικό για τη ζωή συμβάν. Περίπου το 85% των προσβεβλημένων ατόμων είναι γυναίκες, αν και πρόσφατες έρευνες αποκάλυψαν ότι το ποσοστό των ανδρών που νοσούν αυξάνεται (72). Κατά την εφηβεία, εκτιμάται ότι περίπου το 0,6% των εφήβων κοριτσιών πάσχουν από AN.

Μέσα από πολυδιάστατη έρευνα, διαφαίνεται ότι η νόσος πλήττει πολλαπλές διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου, μεταβάλλοντας τον όγκο, τη δομή και τη λειτουργία τους μέσω διαφόρων μεθόδων νευροαπεικόνισης (73,74). Ακόμα, προοπτικές μελέτες υποδεικνύουν ότι μετά από θεραπεία και αποκατάσταση του βάρους, μεγάλο μέρος των μεταβολών επανέρχονται σε φυσιολογικό μέγεθος και δομή.

Αυτή η συστηματική ανασκόπηση αποσκοπεί στο να διαπιστώσει, μέσω της διαθέσιμης βιβλιογραφίας, πώς μεταβάλλονται τα απεικονιστικά ευρήματα (σε αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία, *MRS*, *DTI* και *SPECT*) μετά από θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία. Να ανιχνευθεί, δηλαδή, οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ των αλλοιώσεων στην απεικόνιση του εγκεφάλου και της πρόγνωσης της νευρικής ανορεξίας.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, αναλύεται ο δευτερος στόχος της αρχικής μελέτης, μέσα από ανασκόπηση των ερευνών που ήταν προοπτικές [Cohort] ή είχαν προοπτικό τμήμα [Case control (longitudinal)].

11. Υλικό και Μέθοδος

Η ανασκόπηση αυτή διεξήχθη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA για συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [πρωτόκολλο prisma]. Η αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων πραγματοποιήθηκε μέχρι την 1η Ιανουαρίου 2020. Η έρευνα εστιάστηκε στην πρόσβαση σε δημοσιευμένα άρθρα που σχετικά με το θέμα της συστηματικής ανασκόπησης. Οι αρχικοί βασικοί όροι αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ‘cerebral atrophy’, ‘brain atrophy’, και ‘anorexia nervosa’ (‘εγκεφαλική ατροφία’, ‘ατροφία του εγκεφάλου και ‘νευρική ανορεξία’ αντίστοιχα) καθώς επίσης οι όροι που αφορούν στις απεικονιστικές τεχνικές ‘CT’, ‘SPECT’, ‘SPECT-CT’, ‘magnetic resonance imaging’, MRI, ‘functional MRI’, ‘functional magnetic resonance tomography’ (‘αξονική τομογραφία’, ‘υπολογιστική τομογραφία εκπομπής απλού φωτονίου’, ‘υπολογιστική τομογραφία εκπομπής απλού φωτονίου-αξονική τομογραφία’, ‘μαγνητική φασματοσκοπία’, ‘μαγνητική τομογραφία’, ‘λειτουργική απεικονιστική τομογραφία’).

Τα άρθρα που συμπεριελήφθησαν δεν είχαν χρονικό περιορισμό, για μεγιστοποίηση των αποτελεσμάτων.

12. Στρατηγική αναζήτησης

Η ακριβής στρατηγική αναζήτησης που αναπτύχθηκε για αναζήτηση βάσεων δεδομένων είναι διαθέσιμη από τους συγγραφείς κατόπιν αιτήματος. Οι ακόλουθες βάσεις δεδομένων έχουν αναζητηθεί: PUBMED / MEDLINE, Cochrane Library, Web search, Ovid, Science Direct, Neuroscience Information Framework. Πρόσθετες χειροκίνητες αναζητήσεις έχουν πραγματοποιηθεί μέσω λιστών αναφοράς (μέθοδος της χιονοστιβάδας).

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”)

Τα άρθρα που ανευρέθηκαν με αυτήν την αναζήτηση επιλέχθηκαν ανεξάρτητα από τρεις κριτές, σύμφωνα με τα κριτήρια ένταξης της μελέτης. Οι διαφορές στις επιλογές έχουν συζητηθεί μεταξύ των κριτών και κατέληξαν σε συμφωνία.

13. Κριτήρια επιλογής

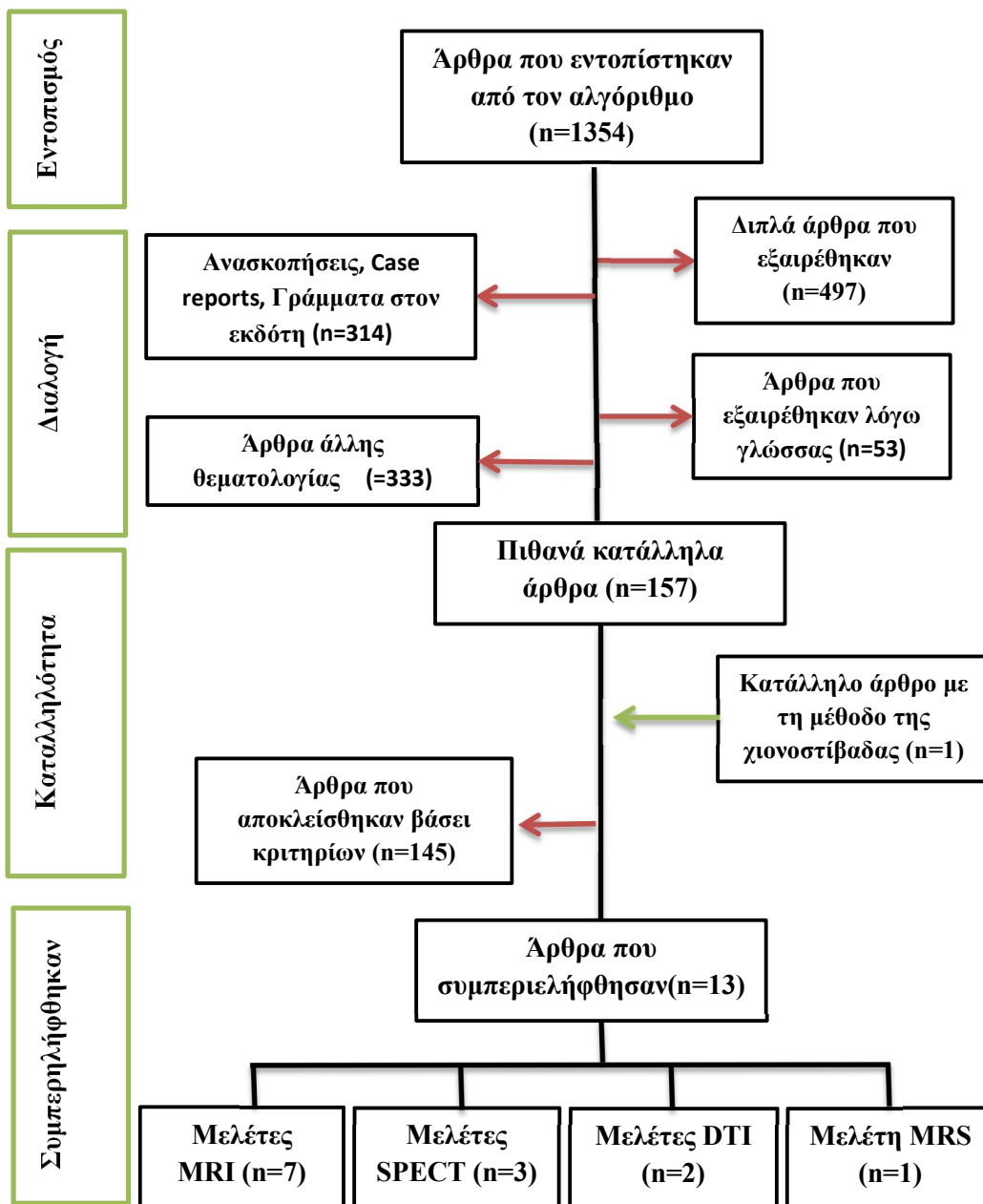
Σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση εξετάστηκαν όλα τα άρθρα γραμμένα στην αγγλική γλώσσα. Τα άτομα που εξετάστηκαν ήταν άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 11-30 ετών, με διάγνωση νευρικής ανορεξίας.

Για το δεύτερο-ερευνητικό ερώτημα, το οποίο και αναλύεται στην παρούσα εργασία, αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των αλλοιώσεων στη νευροαπεικόνιση και της πρόγνωσης της νόσου, αναλύθηκαν δεδομένα μελετών που εξέταζαν νευροαπεικονιστικά ευρήματα πριν και μετά την ανάκτηση βάρους. Περιελήφθησαν μελέτες κοόρτης και μελέτες ασθενών-μαρτύρων με ένα προοπτικό σκέλος στο οποίο επανεξέταζαν άτομα με ψυχογενή ανορεξία μετά από θεραπευτική παρέμβαση. Όλες οι τεχνικές νευροαπεικόνισης συμπεριελήφθησαν, χωρίς περιορισμό, για τη μεγιστοποίηση των αποτελεσμάτων. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν το ιστορικό ιατρικής ασθένειας, χρήση ψυχοτρόπων ουσιών ή κατάχρησης ναρκωτικών ουσιών σε όλες τις ομάδες και τα άρθρα αναφοράς περιστατικού (case reports).

Από την αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων εντοπίστηκαν 1354 μελέτες, εκ των οποίων τα διπλά άρθρα ήταν 497. Στη συνέχεια λόγω γλώσσας εξαιρέθηκαν 53, λόγω μη σχετικού θέματος 333 και οι ανασκοπήσεις, οι περιπτωσιολογικές μελέτες και τα γράμματα στον εκδότη (314). Από τα πιθανά κατάλληλα άρθρα (157), αποκλείστηκαν βάσει κριτηρίων 125, ενώ προστέθηκε ένα με τη μέθοδο της χιονοστιβάδας. Στην συνολική ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν 33 άρθρα, εκ των οποίων τα 13 ήταν προοπτικές μελέτες.

Οι μελέτες που αποκλείστηκαν με τη χρήση των παραπάνω κριτηρίων αναγράφονται στον Πίνακα 4.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ



Εικόνα 6: Διάγραμμα ροής συστηματικής μελέτης

14. Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας των ερευνών

Τρεις κριτές ανεξάρτητα πραγματοποίησαν εξαγωγή δεδομένων. Τα δεδομένα περιελάμβαναν τον τύπο της μελέτης, το μέγεθος του δείγματος, την ηλικία των συμμετεχόντων, το φύλο, τον δείκτη μάζας σώματος (BMI), τη διάρκεια της νόσου, τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής, την πλευρίωση, τη μέθοδο της νευροαπεικόνισης, τα αποτελέσματα και τα αποτελέσματα της επανεξέτασης μετά από ανάκτηση βάρους.

14.1 Αξιολόγηση ερευνών

Οι τρεις αξιολογητές, και πάλι ανεξάρτητα, αξιολόγησαν την ποιότητα των επιλεγμένων μελετών πριν από την ένταξή τους στην ανασκόπηση. Ως εργαλείο αξιολόγησης χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα Newcastle-Ottawa προσαρμοσμένη στον τύπο κάθε μελέτης σύμφωνα με τις οδηγίες PRISMA (Πίνακας 6). Η κλίμακα Newcastle-Ottawa (Newcastle-Ottawa Scale-NOS) έχει δημιουργηθεί για τον ποιοτικό καθορισμό της μεθοδολογικής ποιότητας των ερευνών. Η κλίμακα αυτή αξιολογεί τις μελέτες, χρησιμοποιώντας ένα σύστημα που αποδίδει “αστέρια” στους τρεις βασικούς τομείς που βαθμολογεί: α) στην επιλογή κατάλληλου δείγματος, β) στη συγκρισιμότητα των ομάδων του δείγματος και γ) στα στοιχεία της έκβασης.

Όλες οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν είχαν υψηλή βαθμολογία: μία μελέτη είχε 9/9, ενώ οι υπόλοιπες 8/9 αστέρια στην κλίμακα Newcastle-Ottawa. Ο κύριος περιορισμός που αναδείχθηκε μέσω αυτής της αξιολόγησης ήταν ότι η πλειοψηφία των ερευνών δεν είχε επάρκεια στην παρακολούθηση του δείγματος της (adequacy of follow up of cohorts), καθώς η επανεξέταση έγινε σε χρονικό διάστημα μικρότερο του έτους .

Οι τυχόν διαφωνίες συζητήθηκαν σε μια συνάντηση μεταξύ των ερευνητών .

15. Αποτελέσματα

15.1 Δομικές μεταβολές: Σύνοψη των μελετών MRI

Σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν επτά ερευνητικά άρθρα που χρησιμοποιούν απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία, για να διερευνήσουν δομικές μεταβολές σε ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία πριν και μετά την αύξηση ή την αποκατάσταση φυσιολογικού βάρους.

Σε τέσσερα από αυτά εξετάστηκαν τα ογκομετρικά δεδομένα των κοιλιών του εγκεφάλου και ο συνολικός όγκος του εγκεφαλονωτιαίου υγρού στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Όλες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο συνολικός όγκος των κοιλιών μειώθηκε σε σύγκριση με τις αρχικές μετρήσεις. Σύμφωνα με τους D.K. Katzman et al., οι ασθενείς μετά την αποκατάσταση του βάρους είχαν στατιστικά σημαντικά μειωμένους όγκους εγκεφαλικών κοιλιών, ενώ ο ολικός όγκος του ENY έτεινε να είναι επίσης μικρότερος(82). Η συνολική μείωση του όγκου του ENY βρέθηκε επίσης από τους J. Castro-Fornieles et al.: μέσος όγκος ENY πριν την παρέμβαση 216,5cc και μετά 175,4 cc με στατιστική σημαντικότητα $p=0,001$ (88).

Οι N. H. Golden et al., παρατήρησαν σημαντική αναστρεψιμότητα της διεύρυνσης των κοιλιών. Ο συνολικός κοιλιακός όγκος μειώθηκε από $17,1 \pm 5,5 \text{ cm}^3$ κατά την είσοδο στα $12,4 \pm 3,0 \text{ cm}^3$ μετά την επανασίτιση ($p<0,01$) και επέστρεψε στο κανονικό εύρος. Ακόμα παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ αλλαγής στον όγκο των κοιλιών και της μεταβολής του ΔΜΣ ($r = 0,49$, $p = 0,05$ [one-tailed test]) (89). Τέλος, οι K. J. Neumärker et al. επανέλαβαν τη μαγνητική τομογραφία δύο φορές, αρχικά μετά από μερική αύξηση βάρους και στη συνέχεια μετά τη νορμαλοποίηση του βάρους. Οι αρχικά σημαντικές ογκομετρικές διαφορές στις πλάγιες κοιλίες και την σχισμή του Sylvius ανάμεσα στους ασθενείς και τους μάρτυρες, μετά τη θεραπευτική παρέμβαση έπαψαν να είναι σημαντικές. Με τη διεξαγωγή εξετάσεων σε τρία διαφορετικά χρονικά σημεία, πριν τη θεραπεία, σε μερική αύξηση του βάρους και μετά την ανάκτηση φυσιολογικού BMI, έδειξαν ότι οι περισσότερες διεργασίες αποκατάστασης των εγκεφαλικών δομών λαμβάνουν χώρα στην πρώτη φάση της θεραπείας, δηλαδή μετά από μέτρια αύξηση βάρους (83).

Επιπλέον, η ομάδα του Neumärker έδειξε διαφορές στην αναστρεψιμότητα μετρήσεων επιφανειών υποφλοιωδών δομών του εγκεφάλου, όπως στον μεσεγκέφαλο με μέσο όγκο \pm SD: $2,22 \pm 0,36 \text{ cm}^3$ πριν την παρέμβαση και $2,44 \pm 0,37 \text{ cm}^3$ μετά (p

$\leq 0,01$), στη γέφυρα με μέσο όγκο \pm SD: $4,73 \pm 0,66\text{cm}^3$ πριν την παρέμβαση και $5,06 \pm 0,66\text{cm}^3$ μετά με στατιστική τάση, ενώ στο μεσολόβιο η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (με μέσο όγκο \pm SD: $6,24 \pm 0,74\text{cm}^3$ πριν την παρέμβαση και $6,74 \pm 0,81\text{cm}^3$ μετά). Αν και οι όλες οι δομές παρουσίασαν σημαντική αύξηση μεγέθους, ο μεσεγκέφαλος των ασθενών, ακόμη και όταν αποκαταστάθηκε το φυσιολογικό βάρος, ήταν σημαντικά μικρότερος από ό,τι σε υγιής μάρτυρες. Ο μεσεγκέφαλος είχε μέσο όγκο \pm SD: $2,44 \pm 0,37\text{cm}^3$ σε ασθενείς μετά τη σίτιση σε σχέση με των υγιών μαρτύρων $2,77 \pm 0,34\text{cm}^3$ ($p \leq 0,01$), υποδηλώνοντας μια εκλεκτικότητα στις αλλαγές των δομών στη νευρική ανορεξία (83).

Δύο μελέτες επικεντρώθηκαν σε μεταβολές στη λευκή ουσία και ενώ οι J. Castro-Fornieles et al. δεν βρήκαν στατικά σημαντικά δεδομένα (88), οι D.K. Katzman et al. αναδεικνύουν ότι ο συνολικός όγκος της λευκής ουσίας αυξήθηκε, μετά την αποκατάσταση του βάρους των ανορεξικών ασθενών. Η μέση μεταβολή στο μέγεθος κάθε εγκεφαλικής δομής υπολογίστηκε με z-score και οι όγκοι της λευκής ουσίας ήταν σημαντικά μεγαλύτεροι ($z= 2,2$, $p = 0,03$) (82).

Τέσσερις από τις μελέτες αυτής της συστηματικής ανασκόπησης συνέκριναν τα ογκομετρικά δεδομένα των περιοχών της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου πριν και μετά από θεραπεία. Η αύξηση του βάρους συσχετίστηκε σημαντικά με την αύξηση της φαιάς ουσίας στη μελέτη από τους D.K. Katzman et al, αλλά όχι στη μελέτη των J. Castro-Fornieles et al., επίσης δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική συνολική αύξηση της φαιάς ουσίας σε καμία από τις μελέτες (82, 88). Αντίθετα οι B. M. Monzon et al. βρήκαν σημαντική αύξηση του όγκου της φαιάς ουσίας σε μια σειρά εγκεφαλικών περιοχών. Οι δομές αυτές είναι ο αριστερός κογχομετωπιαίος φλοιός (orbitofrontal cortex, OFC: (mean \pm SEM προ θεραπείας εναντι μετά θεραπείας: $0,50\pm 0,03$ vs $0,54\pm 0,03$), ο πρόσθιος μέσος προμετωπιαίος φλοιού (right medial prefrontal cortex, mPFC: $0,39\pm 0,02$ vs $0,41\pm 0,02$), ο φλοιός της νησίδας αμφοτερόπλευρα (αριστερά: $0,50\pm 0,02$ vs $0,54\pm 0,02$; δεξιά: $0,51\pm 0,02$ vs $0,55\pm 0,02$), ο οπίσθιος φλοιός του προσαγωγίου (posterior cingulate cortices, PCC: $0,50\pm 0,02$ vs $0,53\pm 0,02$), ο αριστερός ιππόκαμπος ($0,25\pm 0,02$ vs $0,28\pm 0,02$), το προσφηνοειδές λοβίο (αριστερό: $0,46\pm 0,03$ vs $0,50\pm 0,03$, δεξί: $0,46\pm 0,03$ vs $0,48\pm 0,03$) και ο ινιακός φλοιός (αριστερός: $0,41\pm 0,02$ vs $0,44\pm 0,02$, δεξής: $0,37\pm 0,02$ vs $0,41\pm 0,02$). Ο όγκος της φαιάς ουσίας στον δεξιό πρόσθιο θάλαμο αυξήθηκε επίσης, μετά την ανάκτηση

βάρους ($0,13\pm 0,01$ vs $0,14\pm 0,01$). Οι όγκοι μεμονωμένων περιοχών φαιάς ουσίας αποκάλυψαν ένα αξιοσημείωτα σταθερό πρότυπο ανάκτησης εγκεφαλικού παρεγχύματος σε ανορεξικά άτομα μετά τη θεραπεία, σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Πολλές περιοχές του εγκεφάλου συνέχισαν να εμφανίζουν σημαντικά μειωμένους όγκους φαιάς ουσίας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου - ακόμη και μετά την ανάκτηση βάρους. Στις περιοχές αυτές περιλαμβάνεται μια μεγάλη περιοχή του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου (anterior cingulate cortices - ACC: μάρτυρες $0,62\pm 0,02$, ασθενείς προ θεραπεία $0,52\pm 0,02$, ασθενείς μετά τη θεραπεία $0,55\pm 0,02$, $p > 0,05$), του κερκοφόρου πυρήνα (Μάρτυρες $0,30\pm 0,01$, ασθενείς προ θεραπεία $0,25\pm 0,01$, ασθενείς μετά τη θεραπεία $0,25\pm 0,01$, $p > 0,05$) και του δεξιού ιππόκαμπου (Μάρτυρες $0,38\pm 0,01$, ασθενείς προ θεραπεία $0,33\pm 0,01$, ασθενείς μετά τη θεραπεία $0,33\pm 0,01$, $p > 0,05$) (93).

Οι Bernardoni et al. μελέτησαν τις αλλαγές στη γυροποίηση, δηλαδή τη διαδικασία με την οποία ο εγκέφαλος διαμορφώνεται στο χώρο, έτσι ώστε να δημιουργούνται έλικες και αύλακες (92). Η γυροποίηση συμβαίνει κυρίως κατά τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, περίοδος κατά την οποία ο εγκέφαλος υφίσταται σημαντική ανάπτυξη, θεωρείται όμως ότι οι μεταβολές συνεχίζονται και κατά την παιδική ηλικία και την εφηβεία (125). Αυτή η προοπτική ανάλυση ανέδειξε μια σχεδόν καθολική αύξηση στο πάχος της φαιάς ουσίας (84% της φλοιώδους επιφάνειας) στην παρακολούθηση ($p < 0,01$). Συνολικά, ενώ το πάχος του φλοιού μειώθηκε σε ασθενείς με ενεργή νόσο, οι κανονικές τιμές αποκαταστάθηκαν στις περισσότερες περιοχές του εγκεφάλου μετά από μερική αποκατάσταση του βάρους. Ακόμα, μετά από πλήρη ανάκτηση, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σε σχέση με τους μάρτυρες (92).

Τέλος, σύμφωνα με τον S. Akgül et al., η σύγκριση του MTR, σε διάφορες περιοχές της λευκής ουσίας, μεταξύ ασθενών με νευρική ανορεξία πριν και μετά από ανάκτηση βάρους δεν έδωσε στατιστικά σημαντικά δεδομένα ($p = 0,33$) (87).

(Πίνακας 7: Μελέτες MRI)

15.2 Μεταβολές στη ροή αίματος: Περίληψη των μελετών SPECT

Συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την ανασκόπηση τρεις μελέτες που χρησιμοποίησαν απεικόνιση SPECT για να διερευνήσουν τις αλλαγές στην περιφερειακή ροή του εγκεφαλικού αίματος (rCBF) πριν και μετά την αύξηση βάρους σε ασθενείς με νευρική ανορεξία. Και τα τέσσερα άρθρα αναφέρουν αυξημένη αιματική ροή σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου - με διαφορετική στατιστική σημαντικότητα. Δύο από αυτές σημειώνουν σημαντική υποάδρευση σε άλλες περιοχές, μετά από αύξηση του ΔΜΣ. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην rCBF μετά από θεραπεία στον δεξή ραχιοπλευρικό προμετωπιαίο φλοιό (dorsolateral prefrontal cortex) με Peak z Score 3.43 ($p < 0,002$) και στο μέσοβρεγματικό φλοιό (medial parietal cortex) συμπεριλαμβανομένου του προσφηνοειδούς λοβίου με Peak z Score 3,97 ($p < 0,002$) (99). Οι S. Kojima et al. βρήκαν επίσης σημαντική αύξηση στο δεξιό βρεγματικό λοβό (περιοχή Brodmann 7) με z Score 4,25 ($p < 0,001$) και στην αριστερή άνω μετωπιαία έλικα (περιοχή Brodmann 6) με z Score 3,78 ($p < 0,001$) (96).

Οι H. Komatsu et al. βρήκαν σχετικώς αυξημένο rCBF στους βρεγματικούς λοβούς αμφοτερόπλευρα, στον δεξή με z Score 5,13 και στον αριστερό με z Score 4,76 ($p < 0,0001$) και τον μεταιχμιακό λοβό, συμπεριλαμβανομένου του οπίσθιου φλοιού του προσαγωγίου με z Score 4,94 ($p < 0,0001$) (97).

Επιπροσθέτως, το rCBF στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και στον μέσω προμετωπιαίο φλοιό αυξήθηκε (peak z Score 3,21) με σχεδόν στατιστική σημαντικότητα (99). Η ερευνητική ομάδα του J. C. Krieg σημειώνει ότι οι ασθενείς με αύξηση σωματικού βάρους πάνω από το 10% του ιδανικού σωματικού βάρους, εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ροής στη δεύτερη εξέταση από εκείνα των οποίων η αύξηση βάρους ήταν κάτω από 10% του ιδανικού σωματικού βάρους (75).

Σημαντικές μειώσεις του rCBF παρατηρήθηκαν στην αριστερή άνω κροταφική έλικα (περιοχή Brodmann 38) με z Score 4,53 ($p < 0,001$), στη δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα (περιοχή Brodmann 47) με z Score 4,25 ($p < 0,001$), στη δεξιά αμυγδαλή με z Score 3,55 ($p < 0,001$), στη δεξιά παρεγκεφαλίδα με z Score 4,18 ($p < 0,001$), στο αριστερό κέλυφος με z Score 3,52 ($p < 0,001$) (82) και στο δεξί κέλυφος (peak z Score=3,87, $p=0,001$)(99). Στη μελέτη των H. Komatsu et al., δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του rCBF μετά την αύξηση βάρους σε οποιαδήποτε περιοχή του εγκεφάλου που μελετήθηκαν (97). (Πίνακας 8: Μελέτες SPECT)

15.3 Σύνοψη των μελετών φασματοσκοπίας μαγνητικού συντονισμού (MRS)

Η μελέτη του Castro-Fornieles et al. που χρησιμοποίησε απεικόνιση MRS, για να διερευνήσει τις διαφορές συγκέντρωσης μεταβολιτών, είχε και ένα προοπτικό τμήμα. Κατά τη δεύτερη απεικόνιση, μετά τη ανάκτηση φυσιολογικού βάρους, στην MRS παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της N-ακετυλο-ασπαρτάτη (N-acetyl-aspartate, NAA) με μέσο όρο κατά την εισαγωγή (SD) 6,3 (0,6) και στη δεύτερη μέτρηση 7,1 (0,5) ($p=0,013$). Χωρίς στατιστική σημαντικότητα παρατηρήθηκε αύξηση του λόγου γλουταμινικού οξέος / γλουταμίνης (Glx) με μέσο όρο κατά την εισαγωγή (SD) 10,8 (1,5) και 11,9 (1,3) στην επανεκτίμηση ($p=0.091$), της κρεατίνης με μέσο όρο κατά την εισαγωγή (SD) 4,7 (0,5) και 4,9 (0,3) στη δεύτερη μέτρηση ($p=0,182$) και της μυοϊνσιτόλης με μέσο όρο κατά την πρώτη μέτρηση (SD) 4,3 (0,6) και 4,6 (0,6) στην επανεκτίμηση ($p=0,286$). Αντιθέτως δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στη χολίνη ($p=0,594$) (88).

(Πίνακας 9: Μελέτη MRS)

15.4 Σύνοψη μελετών Απεικόνισης Τανυστή Διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging-DTI)

Δύο μελέτες απεικόνισης DTI συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση για τη μελέτη των διαφορών στην απεικόνιση νευρικών ινών και τη συνδεσιμότητα μεταξύ εγκεφαλικών περιοχών. Οι N. Von Swananenflug et al. διαπίστωσαν ότι η κλασματική ανισοτροπία (fractional anisotropy, FA) αυξήθηκε μετά τη λήψη βάρους σε μεγάλα τμήματα του μεσολοβίου και της ψαλίδας ($p < 0,01$), ενώ μειώθηκε στην δεξιά πυραμιδική οδό ($p < 0,05$) (95). Ενώ οι K. Vogel et al. διαπίστωσαν ότι η αυξημένη κλασματική ανισοτροπία αμφοτερόπλευρα στις μετωπιαίες, στις βρεγματικές και κροταφικές περιοχές των ασθενών με νευρική ανορεξία, αποκαταστάθηκε μερικώς μετά την αύξηση του βάρους. Μετά από ανάλυση με paired t-test, η ομαλοποίηση του σωματικού βάρους οδήγησε σε μια σημαντική διαμήκη μείωση της FA και μια σημαντική διαμήκη αύξηση της αξονικής διάχυσης (radial diffusivity, RD -διάχυση κάθετη προς την κύρια διεύθυνση της διάχυσης) (FA_roi, $p = 0,008$, RD_roi, $p = 0,017$). Αντίθετα, η αύξηση της μέσης διάχυσης (mean diffusivity, MD- ολική διάχυση προς όλες τις κατευθύνσεις, που συχνά σχετίζεται αντιστρόφως με την FA) παρουσίασε μια μη σημαντική τάση (MD_roi, $p = 0,062$), ενώ η μεταβολή στην αξονική διάχυση (axial diffusivity, AD- διάχυση παράλληλη με την κύρια κατεύθυνση διάχυσης) δεν ήταν σημαντική (AD_roi, $p = 0,574$) (59).

(Πίνακας 10: Μελέτη DTI)

16. Συζήτηση

Μέσω αυτής της συστηματικής ανασκόπησης διαφαίνεται ότι τόσο οι δομικές, όσο και οι λειτουργικές μεταβολές που ανευρίσκονται στη νευρική ανορεξία είναι αντιστρεπτές μετά τη θεραπεία, σε ορισμένο βαθμό και με σημαντικές διαφορές ανά περιοχή. Η αντιστρεψιμότητα του δομικών αλλαγών με τη διατροφική αποκατάσταση, σε συνδυασμό με συσχέτισμό του όγκου των κοιλιών με το BMI, υποδηλώνει ότι πρόκειται για "αληθινή ατροφία" (82, 83, 88, 89) - δηλαδή, μείωση του εγκεφαλικού παρεγχύματος λόγω έλλειψης δομικών στοιχείων από ανεπαρκή λήψη μέσω της διατροφής. Αν και μέσω της ανασκόπησης αναδεικνύονται στοιχεία για υψηλό βαθμό ανάπλασης του εγκεφάλου- και πρέπει να θεωρείται θετικό για ασθενείς και τους θεραπευτές- η παρουσία μη αναστρέψιμων διαταραχών σε μικροσκοπικό, μακροσκοπικό ή λειτουργικό επίπεδο δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως (83, 89).

MRI

Ομόφωνο συμπέρασμα στις μελέτες που αναλύθηκαν ήταν η μείωση του συνολικού όγκου των κοιλιών και του συνολικού όγκου του εγκεφαλονωτιαίου υγρού μετά από αποκατάσταση της θρέψης.

Αξιοσημείωτο είναι ότι μετά την ανάκτηση φυσιολογικού βάρους, υπήρχαν ακόμα περιοχές οι οποίες υπολείπονταν σημαντικά σε σύγκριση με εγκεφάλους φυσιολογικών ατόμων. Χαρακτηριστικά, οι B. M. Monzon et al. αναφέρουν ότι μεγάλη περιοχή του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου συνέχισε να έχει σημαντικά μειωμένο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (93). Ο φλοιός του προσαγωγίου θεωρείται μέρος του μεταιχμιακού λοβού και συνδέεται με το θάλαμο και το νεοφλοιό. Αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα του μεταιχμιακού συστήματος, το οποίο συμμετέχει στο σχηματισμό και στην επεξεργασία των συναισθημάτων, στη μάθηση, τη συμπεριφορά και τη μνήμη. Εγείρεται, λοιπόν το ερώτημα, αν αυτές οι βλάβες προϋπήρχαν της στέρησης των θρεπτικών συστατικών και αν αποτελεί στοιχείο της νόσου. Η μελέτη από τους Katzman et al. (82) έδειξε ότι τα ελλείμματα όγκου της φαιάς ουσίας εξακολουθούν να υφίστανται σε ασθενείς ακόμα και μετά την ανάκτηση βάρους, γεγονός που υποδηλώνει ένα μη αναστρέψιμο στοιχείο στις μεταβολές των εγκεφαλικών δομών σε ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία.

Την εκλεκτικότητα στις αλλαγές στις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου τονίζει και ο K. J. Neumärker (83), παρατηρώντας ότι σε αντίθεση με άλλες δομές, ο μεσεγκέφαλος των ασθενών, ακόμη και με ανάκτηση φυσιολογικού BMI, ήταν σημαντικά μικρότερος από ό,τι σε υγιής μάρτυρες. Ο μεσεγκέφαλος περιέχει δομές υπεύθυνες για την επεξεργασία οπτικών και ακουστικών προσαγωγών πληροφοριών και παράγει αντανακλαστικές απαντήσεις αποφυγής καταστροφής ιστών (114). Στοιχείο που αξίζει περαιτέρω διερεύνηση, καθώς η νευρική ανορεξία χαρακτηρίζεται από διαστρέβλωση της εικόνας του σώματος.

Από την ίδια μελέτη, έχουμε στοιχεία για το πότε χρονικά κατά την ανάκτηση του βάρους, γίνεται η ανοικοδόμηση του εγκεφάλου. Φαίνεται ότι το μεγαλύτερο μέρος της αύξησης, γίνεται σχετικά άμεσα μετά την αύξηση των παρεχόμενων θερμίδων, γεγονός που υπογραμμίζει ότι η έλλειψη δομικών στοιχείων αποτελεί βασική αιτία των μεταβολών στο εγκεφαλικό παρέγχυμα.

Εκτός από την έλλειψη δομικών συστατικών, μία από τις πιθανές αιτίες των μεταβολών στη νευροαπεικόνιση που έχει διερευνηθεί είναι η αφυδάτωση (115). Ορισμένες ασθενείς με νευρική ανορεξία μειώνουν σημαντικά και τα προσλαμβανόμενα υγρά, ή ακόμα προβαίνουν στη χρήση διουρητικών ουσιών. Αρκετές μελέτες, μέσω ενυδάτωσης πριν την εξέταση ή προσπάθεια συσχέτισης με το ειδικό βάρος ούρων, δείχνουν ότι η αφυδάτωση είναι μάλλον απίθανη αιτία ως εξήγηση των μεταβολών.

SPECT

Με τη μελέτη με SPECT οι R. Matsumoto et al. ήταν σε θέση να διερευνήσουν τις μεταβολές του rCBF πριν και μετά τη θεραπεία σε ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι στατιστικά σημαντικές μεταβολές του rCBF στο δεξή ραχιοπλευρικό προμετωπιαίο φλοιό (DLPFC), το προμετωπιαίο φλοιό (PCC) και το προσφηνοειδές λοβίο σχετίζονται με την πρόγνωση της ασθένειας και ενδέχεται να συσχετίζονται με την ενδοδεκτική αντίληψη (99).

Μια άλλη περιοχή που μελετήθηκε ήταν ο βρεγματικός λοβός, ο οποίος παίζει σημαντικό ρόλο στην οπτική αυτογνωσία, που είναι ζωτικής σημασίας για την ικανότητα αναγνώρισης της εικόνας του εαυτού, την ικανότητα ιδιοδεκτικότητας και

την οπτικοχωρική επεξεργασία (117,118). Οι H. Komatsu et al. (97) Βρήκαν αύξηση στο rCBF στους βρεγματικούς λοβούς και τον μεταχιακό λοβό μετά την αύξηση του σωματικού βάρους, ευρήματα που υποδηλώνουν ότι ο βρεγματικός λοβός πιθανώς να σχετίζεται με τις παθοφυσιολογικές πτυχές της πρώιμης εμφάνισης νευρικής ανορεξίας.

Ακόμα παρατηρήθηκε αυξημένη πρόσληψη στην παρεγκεφαλίδα στους ασθενείς πριν από τη θεραπεία σε σύγκριση με τους ασθενείς μετά από θεραπεία (82). Η παρεγκεφαλίδα είναι πλούσια διασυνδεδεμένη με ευρέως διαδεδομένες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού, συμπεριλαμβανομένου του μετωπιαίου, του βρεγματικού και του κροταφικού λοβού (119). Η παρεγκεφαλίδα έχει αποδειχθεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στο συναίσθημα, την εκμάθηση, τη μνήμη και τις γνωστικές λειτουργίες (120). Τα ευρήματα του S. Kojima μπορεί να υποδηλώνουν μια ανωμαλία στα λειτουργικά κυκλώματα, συμπεριλαμβανομένης και της παρεγκεφαλίδας σε ανορεξικούς ασθενείς (82).

DTI

Η απεικόνιση του τανυστή διαχύσεως (Diffusion Tensor Imaging, DTI) είναι μία νευροαπεικονιστική τεχνική μαγνητικού συντονισμού, που επιτρέπει την περιγραφή της μυελοαρχιτεκτονικής του νευρικού ιστού και παρέχει τη δυνατότητα ποσοτικών αξιολογήσεων της λευκής ουσίας με μετρήσεις διάχυσης. Ουσιαστικά επιτρέπει την περιγραφή της οργάνωσης και της πορείας των ιών - δεσμίδων λευκής ουσίας στον εγκέφαλο, κάτι που δεν δύναται να εκτιμηθεί με τον συμβατικό μαγνητικό συντονισμό. Και στις δύο μελέτες που συμπεριελήφθησαν αναδεικνύεται η αναδόμηση των δομών του εγκεφάλου και σε επίπεδο οργάνωσης των νευρικών ιών.

Πλεονεκτήματα της μελέτης

Η συστηματική ανασκόπηση αυτή κάνει ένα βήμα πέρα από την ανασκόπηση μελετών ασθενών μαρτύρων, αναλύοντας προοπτικά τη διαμόρφωση των εγκεφαλικών δομών σε ανορεξικούς ασθενείς μετά από ανάκτηση βάρους. Μελετήθηκαν έρευνες όπου εξετάστηκαν οι ίδιοι ασθενείς πριν και μετά από θεραπεία, γεγονός που εξαλείφει δυνητικά συγχυτικούς παράγοντες μίας σχεδίασης χρησιμοποιώντας μια ομάδα ελέγχου, μειώνοντας έτσι επίδραση συστηματικών σφαλμάτων.

Δυνατό σημείο αποτελεί η ομοιομορφία των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν ως προς την ηλικία, τη διατροφική διαταραχή και το χαμηλό δείκτη μάζας σώματος. Συνοψίζει νευροαπεικονιστικές μεταβολές σε ανορεξικούς έφηβους και νεαρούς ενήλικες, ηλικιακή ομάδα που παρουσιάζει αυξημένη δυνατότητα νευροανάπλασης σε σχέση με άτομα μεγαλύτερης ηλικίας.

Χαρακτηριστικό της μελέτης αυτής είναι ότι περιλαμβάνει μεγάλο εύρος νευροαπεικονίσεων, αναλύοντας τόσο της δομικές όσο και λειτουργικές μεταβολές που συμβαίνουν μετά τη θεραπεία. Περιλαμβάνει απεικονίσεις με απλή και λειτουργική μαγνητική τομογραφία, αξονική τομογραφία, SPECT, απεικόνιση τανυστή διάχυσης (DTI) ακόμα και φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (MRS). Δίνοντας έτσι όσο το δυνατό μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα για την πρόγνωση των μεταβολών στις διάφορες εγκεφαλικές δομές των ασθενών με ψυχογενή ανορεξία μετά από θεραπευτική παρέμβαση.

Περιορισμοί της μελέτης

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση παρουσιάζει αρκετούς περιορισμούς. Αρχικά, η μεγάλη ετερογένεια στις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, στις παραμέτρους που θέτει κάθε έρευνα καθώς και στη μέθοδο στατιστικής ανάλυσης.

Δεύτερον, δεν εξετάζονται τα αποτελέσματα σε σύγκριση με τη μέθοδο θεραπείας που έλαβαν οι ασθενείς. Το μεγάλο εύρος θεραπειών επανασίτισης, ψυχοκοινωνικής υποστήριξης και φαρμακευτικής αγωγής που εφαρμόζονται στην αντιμετώπιση της ψυχογενούς ανορεξίας, ενδέχεται να τροποποιεί την αναδόμηση του εγκεφάλου.

Ο αριθμός των μελετών με τα συγκεκριμένα κριτήρια που θέτει η μελέτη αυτή είναι μικρός. Επομένως, αποτελεί περισσότερο την αρχή για την απάντηση των ερωτημάτων που θέτει και περαιτέρω μελέτες ή και μετα-αναλύσεις απαιτούνται για την ολοκληρωμένη εικόνα στο θέμα αυτό.

Ακόμα, τα συμπεράσματά αφορούν έφηβους και νεαρούς ενήλικες με σχετικά μικρή διάρκεια ασθένειας και εξελισσόμενη νευροανάπτυξη. Η μελέτη των εφήβων προβάλλει επίσης μοναδικές προκλήσεις που οφείλονται στην επίδραση των ορμονών στην ανάπτυξη του εγκεφάλου. Η μελέτη αυτή δεν περιελάμβανε εκτίμηση του σταδίου της εφηβείας των συμμετεχόντων, η οποία μπορεί να είναι χρήσιμη σε μελλοντικές μελέτες που αφορούν έφηβες με νευρική ανορεξία, ιδίως με μεγαλύτερη διάρκεια ασθένειας ή σε άλλο ηλικιακό φάσμα.

Επιπροσθέτως, τα κριτήρια που τέθηκαν εξ αρχής ήταν αρκετά αυστηρά με σκοπό να εξαιρεθούν πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες, όπως είναι η χρήση φαρμακευτικής αγωγής ή η συννοσηρότητα με άλλες ψυχιατρικές παθήσεις. Αυτό ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα να αποκλειστούν μελέτες με σημαντικά αποτελέσματα.

Επιπλέον, πρέπει να αναφερθεί ότι οι υπότυποι των ασθενών με νευρική ανορεξία - περιοριστικός τύπος και τον τύπος με επεισόδια υπερφαγίας /καθαριστικός- δεν μελετήθηκαν ξεχωριστά. Ιδίως σε ότι αφορά τα ευρήματα των MRI, ενδέχεται να υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους δύο τύπους.

Τέλος, ένας βασικός περιορισμός της ανασκόπησης αυτής είναι ο αποκλεισμός μελετών με λειτουργικές απεικονίσεις παράλληλα με ή χωρίς δοκιμασίες ερεθισμάτων. Ο λόγος που δεν συμπεριελήφθησαν μελέτες με fMRI ήταν κυρίως η προσπάθεια να περιοριστεί η ετερογένεια και να διασφαλιστεί μεγαλύτερη συνοχή στη συστηματική ανασκόπηση. Ωστόσο, αυτός ο αποκλεισμός στερεί από τη μελέτη τη δυνατότητα να διερευνήσει πιθανές διαταραχές στα νευρικά κυκλώματα που εμπλέκονται στο σύστημα ανταμοιβής, οι οποίες ενδέχεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ψυχογενούς ανορεξίας (124).

17. Συμπέρασμα

Η ψυχογενής ανορεξία αποτελεί μια εξαιρετικά περίπλοκη και συνάμα ενδιαφέρουσα ιατρική οντότητα. Ο συνδυασμός ψυχιατρικών και σωματικών μεταβολών που τη χαρακτηρίζουν, καθιστά τη διερεύνηση της νευροαπεικόνισης πόλο έλξης για πολλούς ερευνητές, με αποτέλεσμα σημαντική συνάθροιση δεδομένων στον τομέα αυτό. Παρόλα αυτά, τα αιτία των μεταβολών των εγκεφαλικών δομών παραμένουν ασαφή.

Διαφαίνεται ότι μετά από θεραπεία, με νορμαλοποίηση ή μερική ανάκτηση του βάρους, οι περισσότερες εγκεφαλικές δομές των ανορεξικών ατόμων δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές από αυτών ατόμων χωρίς διαταραχή. Είναι σαφές, ότι χρειάζονται περισσότερες έρευνες με μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης για να διαπιστωθεί αν οι διαφορές που στην παρούσα μελέτη φαίνεται να επιμένουν μετά την ανάρρωση, αποτελούν μόνιμο εύρημα, και ίσως και γενεσιουργό αίτιο ή αποτελούν προσωρινό πρόβλημα της διαταραχής.

Το γεγονός βέβαια, ότι η πλειοψηφία των αλλαγών είναι αναστρέψιμη είναι ενθαρρυντικό. Πρέπει να αντιμετωπίζεται με αισιοδοξία από τους ίδιους τους ασθενείς και από τους θεράποντες ενώ παράλληλα τονίζεται η ανάγκη για επιθετική και παρατεταμένη παρέμβαση.

Πίνακες

Πίνακας 4

Συντομογραφίες
ACC: Anterior Cingulate Cortex
AN-BP: Anorexia nervosa-binge purge type
AN-R: Anorexia nervosa-restricting type
AN: Anorexia Nervosa
BMI: Body Mass Index
CSF: Cerebrospinal Fluid
CT: Computed Tomography
CT: Cortical Thickness
DLPFC: Dorsolateral Prefrontal Cortex
DMN: Default Mode Network
DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTI: Diffusion Tensor Imaging
ECN: Executive Control Network
fMRI: Functional magnetic resonance imaging;
GM: Gray Matter
HC: Healthy control participants
MCC: Medial cingulate cortex
mI: myo-Inositol
MRI: Magnetic Resonance Imaging
MRS: Magnetic Resonance Spectroscopy
MTI: Magnetization Transfer Imaging
MTR: Magnetization Transfer Ratio
NAA: N-acetyl-aspartate
OFC: Orbitofrontal cortex
PCC: Posterior Cingulate Cortex
PFC: Prefrontal Cortex
rCBF: regional Cerebral Blood Flow
ROIs: Regions Of Interest
SPECT: Single- Photon Emission Computed Tomography;
VBM: Voxel Based Morphometry
WM: White Matter

Πίνακας 5

Μελέτες που αποκλείστηκαν με λόγο βάσει κριτηρίων

Aurthor (publication year)	Title	Reason for exclusion
Bomba (2013)	Impact of speed and magnitude of weight loss on the development of brain trophic changes in adolescents with anorexia nervosa: a case control study.	Comorbidity (patient with celiac disease)
Swayze (1996)	Reversibility of brain tissue loss in anorexia nervosa assessed with a computerized Talairach 3-D proportional grid	Diagnosis of AN is not established through official criteria.
Boto (2017)	Evaluating anorexia-related brain atrophy using MP2RAGE-based morphometry.	Diagnosis of AN is not established through official criteria.
Dolan (1988)	Structural brain changes in patients with anorexia nervosa	Diagnosis of AN is not established through official criteria.
Artmann (1985)	Reversible and non-reversible enlargement of cerebrospinal fluid spaces in anorexia nervosa	Diagnosis of AN is not established through official criteria.
Kohlmeyer (1983)	Computed tomography of anorexia nervosa.	Diagnosis of AN is not established through official criteria.
Wallace (2019)	Subclinical eating disorder traits are correlated with cortical thickness in regions associated with food reward and perception.	Diagnosis of AN is not established through official criteria.
Cowdhury (2003)	Early-Onset Anorexia Nervosa: Is There Evidence of Limbic System Imbalance?	Diagnosis of AN is not established through official criteria.
Rothemud (2011)	Compulsivity Predicts Fronto Striatal Activation in Severely Anorectic Individuals	fMRI after stimulation.
Schulte-Rüther (2012)	Theory of Mind and the Brain in Anorexia Nervosa: Relation to Treatment Outcome	fMRI after stimulation.
Lao-Kaim (2014)	Functional MRI Investigation of Verbal Working Memory in Adults With Anorexia Nervosa	fMRI after stimulation.
Bischoff-Grethe (2013)	Altered Brain Response to Reward and Punishment in Adolescents With Anorexia Nervosa	fMRI after stimulation.
Fladung (2013)	Role of the Ventral Striatum in Developing Anorexia Nervosa	fMRI after stimulation.
McFadden (2014)	Reduced Salience and Default Mode Network Activity in Women With Anorexia Nervosa	fMRI after stimulation.
Nagahara (2014)	A Tract-Based Spatial Statistics Study in Anorexia Nervosa: Abnormality in the Fornix and the Cerebellum	fMRI after stimulation.

Lao-Kaim (2015)	Aberrant Function of Learning and Cognitive Control Networks Underlie Inefficient Cognitive Flexibility in Anorexia Nervosa: A Cross-Sectional fMRI Study	fMRI after stimulation.
Frank (2016)	Altered structural and effective connectivity in anorexia and bulimia nervosa in circuits that regulate energy and reward homeostasis.	fMRI after stimulation.
Hildebrandt (2018)	Evidence of prefrontal hyperactivation to food-cue reversal learning in adolescents with anorexia nervosa.	fMRI after stimulation.
Bohon (2019)	Performance and brain activity during the Wisconsin Card Sorting Test in adolescents with obsessive-compulsive disorder and adolescents with weight-restored anorexia nervosa.	fMRI after stimulation.
Castro-Fornieles (2019)	Functional MRI with a set-shifting task in adolescent anorexia nervosa: A cross-sectional and follow-up study.	fMRI after stimulation.
Olivo(2019)	Functional connectivity underlying hedonic response to food in female adolescents with atypical AN: the role of somatosensory and salience networks.	fMRI after stimulation.
Sheng (2015)	Cerebral Perfusion Differences in Women Currently With and Recovered From Anorexia Nervosa	Patients under psychotropic medication.
Kingston (1996)	Neuropsychological and structural brain changes in anorexia nervosa before and after refeeding	Patients under psychotropic medication.
Yonezawa (2008)	No differences are seen in the regional cerebral blood flow in the restricting type of anorexia nervosa compared with the binge eating/purging type	Patients under psychotropic medication.
Olivo (2018)	Reduced resting-state connectivity in areas involved in processing of face-related social cues in female adolescents with atypical anorexia nervosa.	Patients under psychotropic medication.
Zucker (2017)	The Clinical Significance of Posterior Insular Volume in Adolescent Anorexia Nervosa.	Patients under psychotropic medication.
Gaudio (20011)	Gray matter decrease distribution in the early stages of Anorexia Nervosa restrictive type in adolescents.	Patients under psychotropic medication.
Kazlouski (2011)	Altered fimbria-fornix white matter integrity in anorexia nervosa predicts harm avoidan	Patients under psychotropic medication.
Mainz (2012)	Structural Brain Abnormalities in Adolescent Anorexia Nervosa Before and After Weight Recovery and Associated Hormonal Changes	Patients under psychotropic medication.
Frank (2013)	Localized Brain Volume and White Matter Integrity Alterations in Adolescent Anorexia Nervosa	Patients under psychotropic medication.
Seitz (2015)	Brain Volume Reduction Predicts Weight Development in Adolescent Patients With Anorexia Nervosa	Patients under psychotropic medication.

Phillipou (2016)	Resting State Functional Connectivity in Anorexia Nervosa	Patients under psychotropic medication.
Phillipou (2018)	Differences in regional grey matter volumes in currently ill patients with anorexia nervosa.	Patients under psychotropic medication.
Lavagnino (2018)	Cortical thickness patterns as state biomarker of anorexia nervosa.	Patients under psychotropic medication.
Kaufmann (2017)	Fornix Under Water? Ventricular Enlargement Biases Forniceal Diffusion Magnetic Resonance Imaging Indices in Anorexia Nervosa.	Patients under psychotropic medication.
Miles (2018)	Subcortical volume and cortical surface architecture in women with acute and remitted anorexia nervosa: An exploratory neuroimaging study.	Patients under psychotropic medication.
Rastam (2001)	Regional cerebral blood flow in weight-restored anorexia nervosa: a preliminary study.	Psychiatric co-morbidity.
Lankenau (1985)	Cranial CT Scans in Eating Disorder Patients and Controls	Psychiatric co-morbidity.
Phillipou (2018)	White matter microstructure in anorexia nervosa.	Psychiatric co-morbidity.
Ehrlich (2015)	Reduced Functional Connectivity in the Thalamo-Insular Subnetwork in Patients With Acute Anorexia Nervosa	Psychiatric co-morbidity.
Biezonski (2016)	Evidence for Thalamocortical Circuit Abnormalities and Associated Cognitive Dysfunctions in Underweight Individuals With Anorexia Nervosa	Psychiatric co-morbidity.
Krieg (1989)	Brain Morphology and Regional Cerebral Blood Flow in Anorexia Nervosa	Sample out of age range.
Uniacke (2019)	Resting-state connectivity within and across neural circuits in anorexia nervosa	Sample out of age range.
Cha (2016)	Abnormal Reward Circuitry in Anorexia Nervosa: A Longitudinal, Multimodal MRI Study	Sample out of age range.
Burkert (2019)	Body image disturbances, fear and associations with the amygdala in anorexia nervosa.	Sample out of age range.
Bernardoni (2018)	Nutritional status affects cortical folding: Lessons learned from anorexia nervosa	Sample out of age range.
Doraiswamy (1990)	A brain magnetic resonance imaging study of pituitary gland morphology in anorexia nervosa and bulimia.	Sample out of age range.
Boghi (2011)	In vivo evidence of global and focal brain alterations in anorexia nervosa.	Sample out of age range.
Brooks (2011)	Restraint of appetite and reduced regional brain volumes in anorexia nervosa: a voxel-based morphometric study.	Sample out of age range.

Burkert (2015)	Structural hippocampal alterations, perceived stress, and coping deficiencies in patients with anorexia nervosa.	Sample out of age range.
Agata (2015)	Brain correlates of alexithymia in eating disorders: A voxel-based morphometry study.	Sample out of age range.
Amianto (2013)	Brain volumetric abnormalities in patients with anorexia and bulimia nervosa: a voxel-based morphometry study.	Sample out of age range.
Lavagnino (2016)	The relationship between cortical thickness and body mass index differs between women with anorexia nervosa and healthy controls.	Sample out of age range.
Khalsa (2016)	Mammillary body volume abnormalities in anorexia nervosa.	Sample out of age range.
Hoffman (1989)	Cerebral atrophy in anorexia nervosa: a pilot study.	Sample out of age range.
Audenaert (2003)	Decreased 5-HT _{2a} Receptor Binding in Patients with Anorexia Nervosa	Sample out of age range.
Joos (2010)	Voxel-based morphometry in eating disorders: Correlation of psychopathology with grey matter volume	Sample out of age range.
Friederich (2012)	Grey matter abnormalities within cortico-limbic-striatal circuits in acute and weight-restored anorexia nervosa patients	Sample out of age range.
Nickel (2018)	Recovery of cortical volume and thickness after remission from acute anorexia nervosa	Sample out of age range.
Frampton (2010)	Do Abnormalities in Regional Cerebral Blood Flow in Anorexia Nervosa Resolve after Weight Restoration?	Sample out of age range.
Santos (2018)	Registration-based methods applied to serial high-resolution T1-weighted T magnetic resonance imaging for the assessment of brain volume changes in anorexia nervosa of the restricting type	Sample out of age range.
Mustafa (1992)	Subcortical Brain Anatomy in Anorexia and Bulimia	Sample out of age range.
Palazidou (1999)	Neuroradiological and neuropsychological assessment in anorexia nervosa	Sample out of age range.
Nauro (2001)	Decreases in blood perfusion of the anterior cingulate gyri in Anorexia Nervosa Restricters assessed by SPECT image analysis	Sample out of age range.
Swayze (2002)	Brain Tissue Volume Segmentation in Patients with Anorexia Nervosa before and after Weight Normalization	Sample out of age range.
Connan (2006)	Hippocampal volume and cognitive function in anorexia nervosa	Sample out of age range.
McCormick (2008)	Implications of Starvation-Induced Change in Right	Sample out of age range.

	Dorsal Anterior Cingulate Volume in Anorexia Nervosa	
Suchan (2010)	Reduction of gray matter density in the extrastriate body area in women with anorexia nervosa	Sample out of age range.
Frieling (2012)	Microstructural Abnormalities of the Posterior Thalamic Radiation and the Mediodorsal Thalamic Nuclei in Females With Anorexia Nervosa--A Voxel Based Diffusion Tensor Imaging (DTI) Study	Sample out of age range.
Favaro (2012)	Disruption of Visuospatial and Somatosensory Functional Connectivity in Anorexia Nervosa	Sample out of age range.
Via (2014)	Disruption of Brain White Matter Microstructure in Women With Anorexia Nervosa	Sample out of age range.
Kullmann (2014)	Aberrant Network Integrity of the Inferior Frontal Cortex in Women With Anorexia Nervosa	Sample out of age range.
Favaro (2014)	Effects of Obstetric Complications on Volume and Functional Connectivity of Striatum in Anorexia Nervosa Patients	Sample out of age range.
Favaro (2015)	Gyrification Brain Abnormalities as Predictors of Outcome in Anorexia Nervosa	Sample out of age range.
Canna (2016)	Interhemispheric functional connectivity in anorexia and bulimia nervosa.	Sample out of age range.
Scaife (2017)	Reduced Resting-State Functional Connectivity in Current and Recovered Restrictive Anorexia Nervosa.	Sample out of age range.
Kohmura (2017)	Regional decrease in gray matter volume is related to body dissatisfaction in anorexia nervosa.	Sample out of age range.
Boto(2019)	Cerebral Gray and White Matter Involvement in Anorexia Nervosa Evaluated by T1, T2, and T2* Mapping.	Sample out of age range.
Miles (2019)	White matter microstructure in women with acute and remitted anorexia nervosa: an exploratory neuroimaging study.	Sample out of age range.
Fonville (2013)	Alterations in brain structure in adults with anorexia nervosa and the impact of illness duration.	Sample out of age range.
Lee (2014)	Resting-state synchrony between anterior cingulate cortex and precuneus relates to body shape concern in anorexia nervosa and bulimia nervosa.	Sample out of age range.
Schultz (2017)	Evidence for alterations of cortical folding in anorexia nervosa.	Sample rec-AN.
Fuglset (2016)	Brain volumes and regional cortical thickness in young females with anorexia nervosa.	Sample rec-AN.
Lambe (1985)	Cerebral Gray Matter Volume Deficits After Weight	Sample rec-AN.

	Recovery From Anorexia Nervosa	
Frank (2002)	Reduced 5-HT _{2A} Receptor Binding after Recovery from Anorexia Nervosa	Sample rec-AN.
Uher (2003)	Recovery and Chronicity in Anorexia Nervosa: Brain Activity Associated with Differential Outcomes	Sample rec-AN.
Frank (2005)	Increased dopamine D ₂ /D ₃ receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [¹¹ C]raclopride.	Sample rec-AN.
Wagner (2006)	Normal Brain Tissue Volumes after Long-Term Recovery in Anorexia and Bulimia Nervosa	Sample rec-AN.
Bailer (2007)	Serotonin transporter binding after recovery from eating disorders	Sample rec-AN.
Wagner (2007)	Altered Reward Processing in Women Recovered From Anorexia Nervosa	Sample rec-AN.
Mühlau (2007)	Gray Matter Decrease of the Anterior Cingulate Cortex in Anorexia Nervosa	Sample rec-AN.
Oberndorfer (2011)	Demand-specific alteration of medial prefrontal cortex response during an inhibition task in recovered anorexic women.	Sample rec-AN.
Joos (2011)	Grey matter deficit in long-term recovered anorexia nervosa patients.	Sample rec-AN.
Cowdrey (2011)	Increased neural processing of rewarding and aversive food stimuli in recovered anorexia nervosa.	Sample rec-AN.
Cowdrey (2011)	Increased Neural Processing of Rewarding and Aversive Food Stimuli in Recovered Anorexia Nervosa	Sample rec-AN.
Framton (2011)	Neurobiological Status at Initial Presentation Predicts Neuropsychological Functioning in Early Onset Anorexia Nervosa at Four-Year Follow Up	Sample rec-AN.
Cowdrey (2011)	Neural Responses to Emotional Faces in Women Recovered From Anorexia Nervosa	Sample rec-AN.
Yau (2013)	Alterations in White Matter Microstructure in Women Recovered From Anorexia Nervosa	Sample rec-AN.
Lázaro (2013)	Normal Gray and White Matter Volume After Weight Restoration in Adolescents With Anorexia Nervosa	Sample rec-AN.
Boehm (2016)	Partially Restored Resting-State Functional Connectivity in Women Recovered From Anorexia Nervosa	Sample rec-AN.
Bang (2016)	Normal gray matter volumes in women recovered from anorexia nervosa: a voxel-based morphometry study.	Sample rec-AN.

Bang (2018)	Normal white matter microstructure in women long-term recovered from anorexia nervosa: A diffusion tensor imaging study.	Sample rec-AN.
Geisler (2019)	Altered global brain network topology as a trait marker in patients with anorexia nervosa.	Sample rec-AN.

Πίνακας 6

Αξιολόγηση με την κλίμακα Newcastle-Ottawa

Study	Selection				Comparability		Outcome			Total
	Representativeness	Selection of non-exposed	Ascertainment of exposure	Outcome not present at start	On age	On other risk factors	Assessment of outcome	Long enough follow up (12months)	Adequacy of follow-up	
MRI										
Katzman (1997)	1	1	1	1	1	1	1	0	1	8
Neumärker (2000)	1	1	1	1	1	1	1	0	1	8
Castro-Fornieles (2009)	1	1	1	1	1	1	1	0	1	8
Akgül (2016)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Bernardoni (2018)	1	1	1	1	1	1	1	0	1	8
Golden (1996)	1	1	1	1	1	1	1	0	1	8
Monzon (2017)	1	1	1	1	1	1	1	0	1	8
MRI-DTI										
Vogel (2016)	1	1	1	1	1	1	1	0	1	8
von Schwanenflug (2018)	1	1	1	1	1	1	1	0	1	8
MRS										
Castro-Fornieles (2007)	1	1	1	1	1	1	1	0	1	8
SPECT										
Matsumoto (2006)	1	1	1	1	1	1	1	0	1	8
Kojima (2005)	1	1	1	1	1	1	1	0	1	8
Komatsu (2010)	1	1	1	1	1	1	1	0	1	8

Πίνακας 7

Μελέτες MRI

Author (year)	Sample size	Definition of anorexia nervosa	Study population	Mean age of study (years)	Age range of study (years)	Duration of illness (months)	Percentage of males (%)	Duration of follow-up (months)	Mean BMI (kg/m ²) at admission	Mean BMI (kg/m ²) at discharge	Hydration before imaging	Imaging method used	Definition of brain lesion / structural change	Prognostic measure adopted	Ventricles and Total CSF Volume	Hemispheres	White matter	Grey matter	Subcortical Structures (Mesencephalon, Corpus Callosum, Pons)	Limbic system (Hippocampus, Amygdala, Thalamus)
D. K. Katzman et al. (1997)	6	DSM-III-R	AN	17	15-19	22.5	0	10	15.9	23.0	NA	MRI 1.5T	Volumetric data of ventricular system and Surface measures: corpus callosum	Weight normalization.	Compared with MRI scans before weight normalization, rec-AN showed significant decreases in ventricular volumes (p=0.03). Total CSF volumes tended to be smaller at follow-up (p=0.07).	NA	WM volumes were significantly greater (p=0.03).	Differences in GM volumes were not statistically different (p=0.35). The increase in weight between MRI scans was significantly correlated with the increase in gray matter z scores (p=.04).	NA	NA
K. J. Neumäcker et al. (2000)	18-18	ICD-10	AN-R (77.8%) AN-BP (22.2%)	14.5	13-16	8.9	0	NA	14.9	16.65 (at 50% weight gain) 17.81	NA	MRI 1.5T	Volumetric data of ventricular system and fissures of Sylvius, Surface measures: corpus callosum	Weight gain & Weight normalization.	The significant volumetric differences in the lateral ventricles and fissures of Sylvius between AN and HC, were not significant after treatment.	NA	NA	NA	Markedly smaller mesencephalon of AN vs HC. Present even after weight normalization. (p <= 0.01). Smaller pons of AN vs HC. Present even after weight normalization. (statistical tendency). Smaller corpus Callosum of AN vs HC. Persistent even after weight normalization (not significant)	NA
J. Castro-Fornieles et al. (2009)	12-12	DSM-IV-TR	AN-R (75%) AN-BP (25%)	14.5	11-17	8.3	8.3	7	14.8	18.8	Yes	MRI 1.5T	Volumetric data GM, WM and CSF.	Weight normalization.	Overall decrease in CSF (p=0.001)	NA	Differences in WM changes were not statistically significant (p=0.601).	Overall increase in GM (p=0.004) In AN, there was not a statistically significant correlation between the increase in GM and the increase in body mass index (p = 0.729)	NA	NA

Πίνακας 7 (Συνέχεια)

Μελέτες MRI

Author (year)	Sample size	Definition of anorexia nervosa	Study population	Mean age of study (years)	Age range of study (years)	Duration of illness	Percentage of males (%)	Duration of follow-up (months)	Mean BMI (Kg/m ²) at admission	Mean BMI (Kg/m ²) at discharge	Hydration before Imaging	Imaging method used	Definition of brain lesion / structural change	Prognostic measure adopted	Ventricles and Total CSF Volume	Hemispheres	White matter	Grey matter	Subcortical Structures (Mesencephalon, Corpus Callosum, Pons)	Limbic system (Hippocampus, Amygdala, Thalamus)	
S. Akgüll et al. (2016)	9-9	DSM-IV	AN	15.8	13-21	8.7	11	14.1	16.3	19.2	Yes	MRI 1.5T	MTR (magnetization transfer ratio) in Dorsolateral prefrontal cortex, L. cerebellar hemisphere, Thalamus, Amygdala and Pons.	Weight normalization.	NA	Comparison of MTR of the left cerebellar hemisphere between patients with AN after weight recovery yielded no statistically significant difference (p=0.33)	NA	NA	NA	NA	Amygdala & Thalamus: Comparison of MTR between patients with AN after weight recovery yielded no statistically significant difference (p=0.33).
N. H. Golden et al. (1996)	12-12	DSM-III	AN	16.1	11-22	NA	0	11.1	14.3	17.9	Yes	MRI 1T	Volumetric data of ventricular system	Weight normalization.	Total ventricular volume decreased significantly (p < 0.01). Significant relationship between change in ventricular volume and change in BMI (p = 0.05). Follow-up ventricular volume of AN was not significantly different from that of HC.	NA	NA	NA	NA	NA	
F. Bernardoni et al.	47-35	DSM-IV	AN-R (91%) AN-BP (9%)	15.8	12-23	NA	0	2.93	14.8	18.7	NA	MRI 3T	Volumetric data of cortical thickness and subcortical GM.	Weight gain	NA	NA	NA	Cortical thickness normalised in partially weight-restored patients.	NA	NA	
B. M. Monzon et al. (2017)	26-10	DSM-V	AN	16.5	14-19	< 36	0	2.23	16.6	18.95	NA	MRI 3T	Volumetric data of GM.	Weight gain .	NA	GM increases in rec-AN compared with AN occurred in the precuneus (parietal lobe) and the occipital cortex.	NA	GM increases in rec-AN compared with AN occurred in the left orbitofrontal cortex, in bilateral insular cortex and in the right medial prefrontal cortex .	NA	GM increases in rec-AN compared with AN occurred in the left hippocampus (0.25±0.02 vs 0.28±0.02). GM volume in the R. anterior thalamus (0.13±0.01 vs 0.14±0.01) increased after weight recovery.	

Πίνακας 8

Μελέτες SPECT

Author (year)	Sample size	Definition of anorexia nervosa	Study population	Mean age of study (years)	Age range of study (years)	Duration of illness (months)	Percentage of males (%)	Duration of follow-up (months)	Mean BMI (kg/m ²) at admission	Mean BMI (kg/m ²) at discharge	Imaging method used	Definition of brain lesion / structural change	Prognostic measure adopted	Parietal Lobe	Frontal lobe	Temporal lobe	Limbic system (Hippocampus, Amygdala, Thalamus)	Basal ganglia	Cerebellum
R. Matsumoto et al. (2006)	8	DSM-IV	AN-R (62.5%) AN-BP (37.5%)	18.5	12.3-24.7	28	0	5.82	12.9	18.8	SPECT 123I-IMP	Regional cerebral blood flow (rCBF)	Weight normalization.	Significant increase in rCBF after treatment was found (including the precuneus, $p = 0.001$).	Prefrontal cortex: rCBF increased to an almost significant level ($p = 0.002$). Medial prefrontal cortex: rCBF increased to an almost significant level. ($p = 0.002$)	NA	rCBF increased to an almost significant level in the Anterior Cingulate Cortex ($p = 0.002$)	Significant decrease of rCBF was found in the right putamen ($p = 0.001$)	NA
H. Komatsu et al. (2010)	10	DSM-IV	AN	13.2	11.0-14.3	NA	0	4	13.1	16.6	SPECT	Regional cerebral blood flow (rCBF)	Weight gain.	Significantly increased rCBF in the right parietal lobe and the left parietal lobe ($p < 0.0001$).	NA	NA	NA	NA	NA
S. Kojima et al. (2005)	12	DSM-IV	AN-R	18.6	15.1-22.1	NA	0	3.46	12.5	15.6	SPECT	Regional cerebral blood flow (rCBF)	Weight gain.	Before and after weight gain in r. parietal lobe (Brodmann's area 7): increases in rCBF ($p < 0.05$)	Inferior frontal gyrus (Brodmann's area 47): Before and after weight gain: decreases in rCBF (z Score 4.25) ($p < 0.05$). Superior frontal gyrus (Brodmann's area 6): Before and after weight gain: increases in rCBF (z Score 3.78) ($p < 0.05$).	Superior temporal gyrus (Brodmann's area 38): Before and after weight gain: decreases in rCBF in R. amygdala ($p < 0.05$). (z Score 4.53) ($p < 0.05$).	Before and after weight gain: decreases in rCBF in L. putamen ($p < 0.05$)	Before and after weight gain: decreases in rCBF in cerebellum ($p < 0.05$)	

Πίνακας 9

Μελέτη MRS

Author (year)	Sample size	Definition of anorexia nervosa	Study population	Mean age of study (years)	Age range of study (years)	Duration of illness (months)	Percentage of males (%)	Duration of follow-up (months)	Mean BMI (kg/m ²) at admission	Mean BMI (kg/m ²) at discharge	Hydration before Imaging	Imaging method used	Definition of brain lesion / structural change	Prognostic measure adopted	Frontal Lobe
J. Castro-Fornieles et al. (2007)	12	DSM-IV-TR	AN-R (75%) AN-BP (25%)	14.5	11 - 17	NA	8.3	7	14.6	18.8	NA	MRI 1.5T (MRS)	Frontal gray matter MRS spectrum	Weight normalization.	At follow-up, in the MRS a significant increase (p = 0.013) in N-acetyl-aspartate (NAA), a non-significant increase in glutamate/glutamine (Glx) (p = 0.091), in creatine (p=0.182), in myo-inositol (p=0.286) and no change in choline (p=0.594) was observed.

Πίνακας 10

Μελέτες DTI

Author (year)	Sample size	Definition of anorexia nervosa	Study population	Mean age of study (years)	Age range of study (years)	Duration of illness (months)	Percentage of males (%)	Mean age of study (years)	Duration of follow-up (months)	Mean BMI (kg/m ²) at admission	Mean BMI (kg/m ²) at discharge	Hydration before Imaging	Imaging method used	Definition of brain lesion / structural change	Prognostic measure adopted	Subcortical Structures (Mesencephalon, Corpus Callosum and Pons)	White matter tracts
N. von Schwennithg et al. (2018)	56 - 44	DSM-IV	AN-R (93.2%) AN-BP (6.8%)	15.4	12-23	9.8	0	15.4	2.99	14.8	18.72	NA	MRI 3T - DTI	Microstructural WM brain changes	Weight gain	Fractional anisotropy increased with weight gain in recovered AN relative to AN in large parts of the callosal body and the fornix (p < 0.001)	Fractional anisotropy decreased with weight gain in recovered AN relative to AN in the right corticospinal tract (p < 0.001).
K. Vogel et al. (2016)	22 - 9	DSM-IV	AN-R (86.4%) AN-BP (13.6%)	15.03	10 - 18	13.49	0	15.03	4.76	15.3	14.76	No (urine specific gravity not correlated with any of the average diffusivity values)	MRI 3T - DTI	Microstructural WM brain changes	Weight normalization	NA	The increased fractional anisotropy (FA) in bilateral frontal, parietal and temporal areas in AN, partially normalized after weight rehabilitation (p = 0.008).

19. Βιβλιογραφία

1. Anorexia nervosa. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5. 5th ed. Arlington, Va.: American Psychiatric Association; 2013. <http://dsm.psychiatryonline.org>. Accessed Nov. 13, 2017
2. Hales RE, et al. Anorexia nervosa. In: The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry. 6th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing; 2014. <http://psychiatryonline.org>. Accessed Nov. 13, 2017.
3. Gopalakrishnan, S, and P Ganeshkumar. “Systematic Reviews and Meta-analysis: Understanding the Best Evidence in Primary Healthcare.” Journal of family medicine and primary care vol. 2,1 (2013): 9-14.
4. Παπαδημητρίου, Γ.Ν., Λιάππας, Ι.Α. και Λύκουρας Ε. Σύγχρονη Ψυχιατρική, 1^η έκδοση, Βήτα Ιατρικές εκδόσεις ΜΕΠΕ (2013).
5. Morton, R. Phthisiologica: Or a treatise of consumption. London. 1689
6. Kay, J., Tasman, A. & Lieberman, J.A. (2000). “Psychiatry – Behavioural Science and Clinical Essentials”. USA: W.B. Saunders Company. p.p. 447-459
7. Χριστοδούλου, Γ.Ν. & συνεργάτες (2004). «Ψυχιατρική». Αθήνα: ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, σελ. 482-496
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1990.
9. Thomas JJ, Vartanian LR, Brownell KD. The relationship between eating disorder not otherwise specified (EDNOS) and officially recognized eating disorders: meta-analysis and implications for DSM. Psychol Bull 2009;135:407–33.
10. Dalle Grave R, Calugi S, Marchesini G. Underweight eating disorder without over-evaluation of shape and weight: atypical anorexia nervosa? Int J Eat Disord 2008;41:705–12.

11. Nagl, M., Jacobi, C., Paul, M., Beesdo-Baum, K., Höfler, M., Lieb, R., & Wittchen, H.-U. (2016). Prevalence, incidence, and natural course of anorexia and bulimia nervosa among adolescents and young adults. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 25(8), 903–918. <https://doi.org/10.1007/s00787-015-0808-z>
12. Moskowitz, Lindsay and Eric C Weiselberg. “Anorexia Nervosa/Atypical Anorexia Nervosa.” *Current problems in pediatric and adolescent health care* 47 4 (2017): 70-84 .
13. Hoek HW, van Hoeken D. Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *International journal of eating disorders*. 2003 Dec;34(4):383-396. <https://doi.org/10.1002/eat.10222>
14. Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Current opinion in psychiatry*. 2006 Jul;19(4):389-394.
15. Smink, Frédérique R E et al. “Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates.” *Current psychiatry reports* vol. 14,4 (2012): 406-14. doi:10.1007/s11920-012-0282-y.
16. Mitchison, Deborah, and Phillipa J Hay. “The epidemiology of eating disorders: genetic, environmental, and societal factors.” *Clinical epidemiology* vol. 6 89-97. 17 Feb. 2014, doi:10.2147/CLEP.S40841
17. Zipfel, S., Giel, K. E., Bulik, C. M., Hay, P., & Schmidt, U. (2015). Anorexia nervosa: aetiology, assessment, and treatment. *The Lancet Psychiatry*, 2(12), 1099–1111. doi:10.1016/s2215-0366(15)00356-9
18. Kipman A1, Gorwood P, Mouren-Siméoni MC, Adès J. Genetic factors in anorexia nervosa. *Eur Psychiatry*. 1999 Jul;14(4):189-98.
19. Grice DE, Halmi KA, Fichter MM, Strober M, Woodside DB, Treasure JT et al. Evidence for a susceptibility gene for anorexia nervosa on chromosome 1. *American Journal of Human Genetics*. 2002;70(3):787 - 792. <https://doi.org/10.1086/339250>.

20. Bernie Devlin, Silviu-Alin Bacanu, Kelly L. Klump, Cynthia M. Bulik, Manfred M. Fichter, Katherine A. Halmi, Allan S. Kaplan, Michael Strober, Janet Treasure, D. Blake Woodside, Wade H. Berrettini, Walter H. Kaye, Linkage analysis of anorexia nervosa incorporating behavioral covariates, *Human Molecular Genetics*, Volume 11, Issue 6, 15 March 2002, Pages 689–696
21. Cynthia M Bulik, B. J. Brown Devlin, Silviu-Alin Bacanu, Laura M Thornton, Kelly L Klump, Manfred Maximilian Fichter, Katherine A Halmi, Allan S Kaplan, Michael Strober, D. Blake Woodside, Andrew W Bergen, J. Kelly Ganjei, Scott J Crow, James E Mitchell, Alessandro Rotondo, Mauro Mauri, Giovanni Battista Cassano, Pamela K Keel, Wade H. Berrettini, Walter H. Kaye. Significant linkage on chromosome 10p in families with bulimia nervosa. *Biology, Medicine* Published in *American journal of human genetics* 2003 Jan;72(1):200-7. Epub 2002 Dec 10 DOI:10.1086/345801.
22. Bailer, U., Price, J., Meltzer, C. et al. Altered 5-HT_{2A} Receptor Binding after Recovery from Bulimia-Type Anorexia Nervosa: Relationships to Harm Avoidance and Drive for Thinness. *Neuropsychopharmacol* 29, 1143–1155 (2004) doi:10.1038/sj.npp.1300430.
23. Bergen, A., van den Bree, M., Yeager, M. et al. Candidate genes for anorexia nervosa in the 1p33–36 linkage region: serotonin 1D and delta opioid receptor loci exhibit significant association to anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 8, 397–406 (2003) doi:10.1038/sj.mp.4001318
24. Kaye, W., Frank, G. & McConaha, C. Altered Dopamine Activity after Recovery from Restricting-Type Anorexia Nervosa. *Neuropsychopharmacol* 21, 503–506 (1999)
25. Licinio, J., Wong, M.-L., & Gold, P. W. (1996). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, 62(1), 75–83. doi:10.1016/0165-1781(96)02991-5 .
26. Patton G C, Selzer R, Coffey C, Carlin J B, Wolfe R. Onset of adolescent eating disorders: population based cohort study over 3 years *BMJ* 1999; 318 :765.

27. Keel, P. K., & Klump, K. L. Are eating disorders culture-bound syndromes? Implications for conceptualizing their etiology. *Psychological Bulletin*, 129(5),2003, 747–769. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.129.5.747>
28. Tozzi, Federica et al. “Causes and recovery in anorexia nervosa: the patient's perspective.” *The International journal of eating disorders* 33 2 (2003): 143-54 .
29. Nowakowski, M. E., McFarlane, T., & Cassin, S. (2013). Alexithymia and eating disorders: a critical review of the literature. *Journal of Eating Disorders*, 1(1), 21.
30. The Price Foundation Collaborative Group. Deriving behavioural phenotypes in an international, multi-centre study of eating disorders. (2001). *Psychological Medicine*, 31(04). doi:10.1017/s0033291701003671
31. Casiero, Deena, Frishman, William H. Cardiovascular Complications of Eating Disorders. *Cardiology in Review: September-October 2006 - Volume 14 - Issue 5 - p 227-231*. doi: 10.1097/01.crd.0000216745.96062.7c.
32. Fuentebella, Judy et al. Refeeding Syndrome. *Pediatric Clinics*, Volume 56, Issue 5, 1201 – 1210. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2009.06.006>.
33. Holland-Hall C, Brown R. Secrets Εφηβικής Ιατρικής. In: Τσίτσικα ΑΚ, Χρούσος ΓΠ editors. *Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης*, 2005
34. Westmoreland, Patricia et al. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia. *The American Journal of Medicine*, Volume 129, Issue 1, 30 – 37. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.06.031>
35. Patchell RA, Fellows HA, Humphries LL. Neurologic complications of anorexia nervosa. *Acta Neurol Scand*. 1994 Feb;89(2):111-6.
36. Jáuregui-Lobera I. (2013). Neuropsychology of eating disorders: 1995-2012. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 9, 415–430.
37. Reville, M., O’Connor, L. & Frampton, I. Literature Review of Cognitive Neuroscience and Anorexia Nervosa. *Curr Psychiatry Rep* 18, 18 (2016).

38. Salbach-Andrae, H., Lenz, K., Simmendinger, N. et al. *Child Psychiatry Hum Dev* (2008) 39: 261.
39. N.T.Godart, M.F.Flament, Y.Lecrubier, P.Jeammet. Anxiety disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa: co-morbidity and chronology of appearance. *European Psychiatry*, Volume 15, Issue 1, February 2000, Pages 38-45.
40. Sansone, R.A., Sansone, L.A. Sexual behavior in borderline personality: A review. *Innov Clin Neurosci* Volume 8, Issue 2, Pages 14-18. 2011.
41. Sansone, R.A., Levitt, J.L., Sansone, L.A. The prevalence of personality disorders among those with eating disorders. *Eating Disorders*. Volume 13, Issue 1, January 2005, Pages 7-21
42. Evelyn Attia, M.D., Claire Haiman, B.A., B. Timothy Walsh, M.D., and Susanne R. Flater, R.N., C. Does Fluoxetine Augment the Inpatient Treatment of Anorexia Nervosa? *The American Journal of Psychiatry*. Published Online:1 Apr 1998. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.4.548>
43. Boachie, A., Goldfield, G. S., & Spettigue, W. Olanzapine use as an adjunctive treatment for hospitalized children with anorexia nervosa: Case reports. *International Journal of Eating Disorders*, 33(1), 98–103. doi:10.1002/eat.10115 (2002)
44. Vijayakumar N., Op de Macks Z., Shirtcliff E.A., Pfeifer J.H. Puberty and the human brain: Insights into adolescent development. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018;92:417–436. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.06.004 (2018)
45. Teeuw J., Brouwer R.M., Koenis M.M.G., Swagerman S.C., Boomsma D.I., Hulshoff Pol H.E. Genetic Influences on the Development of Cerebral Cortical Thickness During Childhood and Adolescence in a Dutch Longitudinal Twin Sample: The Brainscale Study. *Cereb. Cortex*. 2019;29:978–993. doi: 10.1093/cercor/bhy005 (2019)
46. Morgan S.E., White S.R., Bullmore E.T., Vertes P.E. A Network Neuroscience Approach to Typical and Atypical Brain Development. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging*. 2018;3:754–766. doi: 10.1016/j.bpsc.2018.03.003. (2018)

47. Kaye WH, Fudge JL, Paulus M. New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10:573-584 (2009)
48. Santos M, Osório E, Finnegan S, Clarkson M, Timóteo S, Brandão I, Roma-Torres A, Fox NC, Bastos-Leite AJ. Registration-based methods applied to serial high-resolution T1-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of brain volume changes in anorexia nervosa of the restricting type. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2018 Sep 30;279:14-18. (2018)
49. Boto J, Askin NC, Regnaud A, Kober T, Gkinis G, Lazeyras F, Lövblad KO, Vargas MI. Cerebral Gray and White Matter Involvement in Anorexia Nervosa Evaluated by T1, T2, and T2* Mapping. *J Neuroimaging.* 2019 Sep;29(5):598-604. doi: 10.1111/jon.12647. (2019)
50. Firk C., Mainz V., Schulte-Ruether M., Fink G., Herpertz-Dahlmann B., Konrad K. Implicit sequence learning in juvenile anorexia nervosa: Neural mechanisms and the impact of starvation. *J. Child. Psychol. Psychiatry.* 2015;56:1168–1176. doi: 10.1111/jcpp.12384. (2015).
51. Hildebrandt T., Schulz K., Schiller D., Heywood A., Goodman W., Sysko R. Evidence of prefrontal hyperactivation to food-cue reversal learning in adolescents with anorexia nervosa. *Behav. Res.* 2018;111:36–43. doi: 10.1016/j.brat.2018.08.006. (2018).
52. Bischoff-Grethe A., McCurdy D., Grenesko-Stevens E., Irvine L.E., Wagner A., Yau W.Y., Fennema-Notestine C., Wierenga C.E., Fudge J.L., Delgado M.R., et al. Altered brain response to reward and punishment in adolescents with Anorexia nervosa. *Psychiatry Res.* 2013;214:331–340. doi:0.1016/j.psychres.2013.07.004 (2013)
53. Horndasch S., Roesch J., Forster C., Dorfler A., Lindsiepe S., Heinrich H., Graap H., Moll G.H., Kratz O. Neural processing of food and emotional stimuli in adolescent and adult anorexia nervosa patients. *PLoS ONE.* 2018;13:e0191059. doi: 10.1371/journal.pone.0191059 (2018)

54. Xu J., Harper J.A., Van Enkevort E.A., Latimer K., Kelley U., McAdams C.J. Neural activations are related to body-shape, anxiety, and outcomes in adolescent anorexia nervosa. *J. Psychiatr. Res.* 2017;87:1–7. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.12.005. (2017)
55. Fladung A.K., Schulze U.M., Scholl F., Bauer K., Gron G. Role of the ventral striatum in developing anorexia nervosa. *Transl. Psychiatry.* 2013;3:e315. doi: 10.1038/tp.2013.88 (2013)
56. Seeger G., Braus D.F., Ruf M., Goldberger U., Schmidt M.H. Body image distortion reveals amygdala activation in patients with anorexia nervosa—A functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci. Lett.* 2002;326:25–25. doi: 10.1016/S0304-3940(02)00312-9 (2002)
57. Wagner A., Ruf M., Braus D.F., Schmidt M.H. Neuronal activity changes and body image distortion in anorexia nervosa. *Neuroreport.* 2003;14:2193–2197. doi: 10.1097/00001756-200312020-00012. (2003)
58. Olivo, G.; Gaudio, S.; Schiöth, H.B. Brain and Cognitive Development in Adolescents with Anorexia Nervosa: A Systematic Review of fMRI Studies. *Nutrients* 2019, 11, 1907. (2019)
59. Wagner A, Aizenstein H, Venkatraman VK, et al. Altered reward processing in women recovered from anorexia nervosa. *AmJPsychiatry.* 2007;164:1842-1849.
59. Vogel K, Timmers I, Kumar V, Nickl-Jockschat T, Bastiani M, Roebroek A et al. White matter microstructural changes in adolescent anorexia nervosa including an exploratory longitudinal study. *NeuroImage: Clinical.* 2016;11:614-621.
60. Heinz ER, Martinez J, Haenggeli A. Reversibility of cerebral atrophy in anorexia nervosa. *J Comput Assist Tomogr* 1977;1 :415- 418
61. Enzmann DR, Lane B. Cranial computed tomography findings in anorexia nervosa. *J Comput Assist Tomogr* 1977;1 :41 0- 414
62. Sein P, Searson S, Nicol AR, Hall K. Anorexia nervosa and pseudo-atrophy of the brain. *Br J Psychiatr* 1981;139:257- 258

63. Mettler FA, et al. "Effective Doses in Radiology and Diagnostic Nuclear Medicine: A Catalog," *Radiology* (July 2008), Vol. 248, pp. 254–63.
64. Lask B, Gordon I, Christie D, Frampton I, Chowdhury U, Watkins B. Functional neuroimaging in early-onset anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2005;37 Suppl:S49–S51.
65. McRobbie DW, Moore EA, Graves MJ, Prince MR (2007). *MRI from Picture to Proton*. Cambridge University Press. p. 1. ISBN 978-1-139-45719-4.
66. Smith-Bindman R, Miglioretti DL, Johnson E, Lee C, Feigelson HS, Flynn M, et al. (June 2012). "Use of diagnostic imaging studies and associated radiation exposure for patients enrolled in large integrated health care systems, 1996-2010". *JAMA*. 307 (22): 2400–9.
67. Lael A. Stone, Nansy Richert and Henry F. Mcfarlant. Neuroimaging and the use of Magnetic Resonance in multiple sclerosis. In: Stuart Cook, *Handbook of Multiple Sclerosis*, third edition, Marcel Dekker Inc, 2001; 419-420
68. Massimo Filippi and Robert I. Grossman, MRI techniques to monitor MS evolution The present and the future. *Neurology*2002; 58:1147-1153.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

69. Fisher, M., et al., Differences between adolescents and young adults at presentation to an eating disorders program. *J Adolesc Health*, 2001. 28(3): p. 222-7.
70. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG Jr, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry*. 2007 Feb 1;61(3):348-58.
71. Gonzalez, A., M.R. Kohn, and S.D. Clarke, Eating disorders in adolescents. *Aust Fam Physician*, 2007. 36(8): p. 614-9.

72. Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, Benjet C, Georgiades K, Swendsen J. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Oct;49(10):980-9.
73. Domine, F., C. Dadoumont, and J.P. Bourguignon, Eating disorders throughout female adolescence. *Endocr Dev*, 2012. 22: p. 271-86.
74. Calugi, S., et al., Starvation symptoms in patients with anorexia nervosa: a longitudinal study. *Eat Disord*, 2018.26(6): p. 523-537.
75. Krieg J, Lauer C, Leinsinger G, Pahl J, Schreiber W, Pirke K et al. Brain morphology and regional cerebral blood flow in anorexia nervosa. *Biological Psychiatry*. 1989;25(8):1041-1048.
76. Dolan RJ, Mitchell J, Wakeling A. Structural brain changes in patients with anorexia nervosa. *Psychological Medicine*. 1988;18(2):349-53
77. Cha J, Ide JS, Bowman FD, Simpson HB, Posner J, Steinglass JE. Abnormal reward circuitry in anorexia nervosa: A longitudinal, multimodal MRI study. *Human Brain Mapping*. 2016Jun;37(11):3835-46.
78. Uniacke B, Wang Y, Biezonski D, Sussman T, Lee S, Posner J et al. Resting-state connectivity within and across neural circuits in anorexia nervosa. *Brain and Behavior*. 2018;9(1):e01205.
79. Mainz V, Schulte-Rüther M, Fink GR, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K. Structural Brain Abnormalities in Adolescent Anorexia Nervosa Before and After Weight Recovery and Associated Hormonal Changes. *Psychosomatic Medicine*. 2012;74(6):574-82.
80. McCormick, L, et al. Implications of starvation-induced change in right dorsal anterior cingulate volume in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2008 Nov;41(7):602-10.

81. Swayze VW, Andersen A, Arndt S, Rajarethinam R, Fleming F, Sato Y, et al. Reversibility of brain tissue loss in anorexia nervosa assessed with a computerized Talairach 3-D proportional grid. *Psychological Medicine*. 1996;26(2):381–90.
82. Katzman DK, Zipursky B, Lambe EK, Mikulis DJ, Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study of Brain Changes in Adolescents With Anorexia Nervosa. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 1997;151(8):793.
83. 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. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2000;9(S2).
84. Swayze V, Andersen A, Andreassen N, Arndt S, Sato Y, Ziebell S. Brain tissue volume segmentation in patients with anorexia nervosa before and after weight normalization. *International Journal of Eating Disorders*. 2002;33(1):33-44.
85. Fornieles J, Bargalló N, Lázaro L, Andrés S, Falcon C, Plana M et al. A cross-sectional and follow-up voxel-based morphometric MRI study in adolescent anorexia nervosa. *Journal of Psychiatric Research*. 2009;43(3):331-340.
86. Fuglset TS, Endestad T, Landrø NI, Rø Ø. Brain structure alterations associated with weight changes in young females with anorexia nervosa: a case series. *Neurocase*. 2014;21(2):169–77.
87. Akgül S, Öz A, Karlı-Oğuz K, Kanbur N, Derman O. Is white matter affected in adolescents with anorexia nervosa? a study using magnetization transfer imaging. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2016;58(3):282.
88. 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. *Journal of Psychiatric Research*. 2007;41(11):952–8

89. Golden N, Ashtari M, Kohn M, Patel M, Jacobson M, Fletcher A et al. Reversibility of cerebral ventricular enlargement in anorexia nervosa, demonstrated by quantitative magnetic resonance imaging. *The Journal of Pediatrics*. 1996;128(2):296-301.
90. Kingston K, Szmukler G, Andrewes D, Tress B, Desmond P. Neuropsychological and structural brain changes in anorexia nervosa before and after refeeding. *Psychological Medicine*. 1996;26(1):15–28.
91. Seitz J, et al. Brain volume reduction predicts weight development in adolescent patients with anorexia nervosa. *J Psychiatr Res*. 2015 Sep;68:228-37.
92. Bernardoni F, King J, 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;130:214-222.
93. Martin Monzon B, Henderson L, Madden S, Macefield V, Touyz S, Kohn M et al. Grey matter volume in adolescents with anorexia nervosa and associated eating disorder symptoms. *European Journal of Neuroscience*. 2017;46(7):2297-2307.
94. Santos M, Osório E, Finnegan S, Clarkson M, Timóteo S, Brandão I et al. Registration-based methods applied to serial high-resolution T1-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of brain volume changes in anorexia nervosa of the restricting type. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2018;279:14-18.
95. von Schwanenflug N, Müller D, King J, Ritschel F, Bernardoni F, Mohammadi S et al. Dynamic changes in white matter microstructure in anorexia nervosa: findings from a longitudinal study. *Psychological Medicine*. 2018;49(09):1555-1564.
96. 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 Research: Neuroimaging*. 2005;140(3):251-258.
97. 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 and Development*. 2010;32(8):625–30

98. Frampton I, Watkins B, Gordon I, Lask B. Do abnormalities in regional cerebral blood flow in anorexia nervosa resolve after weight restoration? *European Eating Disorders Review*. 2010Jul;19(1):55–8.
99. 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. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2006;30(7):1265-1270.
100. Weeda-Mannak WL, Drop MJ. The Discriminative Value Of Psychological Characteristics In Anorexia Nervosa. *Clinical And Psychometric Comparison Between Anorexia Nervosa Patients, Ballet Dancers And Controls*. *Anorexia Nervosa and Bulimic Disorders* 1986:285–90. doi:10.1016/b978-0-08-032704-4.50034-6
101. Brooks, S. 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.
102. Blasel S, 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.
103. Nickel, K, et al. Recovery of cortical volume and thickness after remission from acute anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2018 Sep;51(9):1056-1069.
104. Nickel, K, et al. Recovery of cortical volume and thickness after remission from acute anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2018 Sep;51(9):1056-1069.
105. Doraiswamy PM, et al. A brain magnetic resonance imaging study of pituitary gland morphology in anorexia nervosa and bulimia. *Biol Psychiatry*.1990 Jul 15;28(2):110-6.
106. Hoffman GW, Ellinwood E, Rockwell W, Herfkens RJ, Nishita J, Guthrie LF. Cerebral atrophy in anorexia nervosa: A pilot study. *Biological Psychiatry* 1989;26:321–4. doi:10.1016/0006-3223(89)90045-0.

107. Katzman DK, et al. Cerebral gray matter and white matter volume deficits in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Pediatr*. 1996 Dec;129(6):794-803.
108. Schlemmer HP, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in acute, juvenile anorexia nervosa. *Psychiatry Res*. 1998 Jun 30;82(3):171-9.
109. Audenaert K, et al. Decreased 5-HT_{2a} receptor binding in patients with anorexia nervosa. *J Nucl Med*. 2003 Feb;44(2):163-9.
110. Takano A, et al. Abnormal neuronal network in anorexia nervosa studied with I-123-IMP SPECT. *Psychiatry Res*. 2001 Jul 1;107(1):45-50.
111. Boghi A, et al. In vivo evidence of global and focal brain alterations in anorexia nervosa. *Psychiatry Res*. 2011 Jun 30;192(3):154-9.
112. Joos A, et al. Voxel-based morphometry in eating disorders: correlation of psychopathology with grey matter volume. *Psychiatry Res*. 2010 May 30;182(2):146-51.
113. Bernardoni, F, et al. Nutritional Status Affects Cortical Folding: Lessons Learned From Anorexia Nervosa. *Biol Psychiatry*. 2018 Nov 1;84(9):692-701.
114. Pain Review US Elsevier Health Bookshop. <https://www.us.elsevierhealth.com/pain-review-9780323448895.html> (accessed May 4, 2020).
115. Via, E., Zalesky, A., Sanchez, I., Forcano, L., Harrison, B.J., Pujol, J., et al., 2014. Disruption of brain white matter microstructure in women with anorexia nervosa. *J. Psychiatry Neurosci*. 39 (6), 367–375.
116. Treasure J, Zipfel S, Micali N, Wade T, Stice E, Claudino A, et al. Anorexia nervosa. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015;1(1).
117. Balslev D, Nielsen FA, Paulson OB, Law I. Right temporoparietal cortex activation during visuo-proprioceptive conflict. *Cereb Cortex* 2005;15:166–9.

118. Shimada S, Hiraki K, Oda I. The parietal role in the sense of selfownership with temporal discrepancy between visual and proprioceptive feedbacks. *Neuroimage* 2005;24:1225–32.
119. Middleton, F.A., Strick, P.L., 1998. Cerebellar output: motor and cognitive channels. *Trends in Cognitive Sciences* 2, 348–354.
120. Desmond, J.E., Fiez, J.A., 1998. Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. *Trends in Cognitive Sciences* 2, 355–362.
121. Seitz, Jochen & Buehren, Katharina & von Polier, Georg & Heussen, Nicole & Herpertz-Dahlmann, Beate & Konrad, Kerstin. (2014). Morphological Changes in the Brain of Acutely Ill and Weight-Recovered Patients with Anorexia Nervosa: A Meta-Analysis and Qualitative Review. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. 42. 7-18.
122. Anorexia nervosa. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5*. 5th ed. Arlington, Va.: American Psychiatric Association; 2013. <http://dsm.psychiatryonline.org>. Accessed Nov. 13, 2017.
123. Campbell, K., and R. Peebles, (2014), “Eating Disorders in Children and Adolescents: State of the Art Review”, *Pediatrics*, 134(3), 582-592
124. Nothing tastes as good as skinny feels: the neurobiology of anorexia nervosa. Kaye WH, Wierenga CE, Bailer UF, Simmons AN, Bischoff-Grethe A *Trends Neurosci*. 2013 Feb; 36(2):110-20.
125. White T, Su S, Schmidt M, Kao CY, Sapiro G. The development of gyrification in childhood and adolescence. *Brain Cogn*. 2010 Feb;72(1):36-45.

20. Περίληψη

Η νευρική ανορεξία αναγνωρίζεται ως ψυχιατρική νόσος με σημαντική νοσηρότητα που επιφέρει μεταβολές σε σώμα και εγκέφαλο νεαρών ασθενών. Ωστόσο, οι μεταβολές στον εγκέφαλο των ασθενών παραμένουν αβέβαιες. Αυτή η συστηματική ανασκόπηση αποσκοπεί στο να διαπιστώσει πώς η θεραπεία και η ανάκτηση βάρους επιδρά στις εγκεφαλικές δομές ατόμων με νευρική ανορεξία.

Διεξήχθη στις βάσεις δεδομένων PubMed, ScienceDirect και Cochrane από την έναρξη τους έως τον Ιανουάριο του 2020. Συμπεριελήφθησαν προοπτικές μελέτες που εξετάζουν νευροαπεικονιστικές μεταβολές σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες έως 24 ετών με νευρική ανορεξία πριν και μετά την αύξηση ή την αποκατάσταση του σωματικού βάρους. Ο έλεγχος, η εξαγωγή δεδομένων και η μεθοδολογική αξιολόγηση της ποιότητας πραγματοποιήθηκαν από τουλάχιστον 2 ερευνητές ανεξάρτητα, ακολουθώντας τις οδηγίες PRISMA.

Συμπεριλήφθηκαν δώδεκα μελέτες σε δεκατρία άρθρα (238 ασθενείς). Από τις μελέτες με MRI αναδεικνύεται η αναστρεψιμότητα των μετρήσεων επιφανειών και όγκων δομών του εγκεφάλου σύντομα μετά τη θεραπεία, αν και ελλείμματα όγκου της φαιάς ουσίας εξακολουθούν να υφίστανται και μετά την ανάκτηση βάρους, γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη ενός μη αναστρέψιμου στοιχείου. Οι μελέτες που χρησιμοποίησαν DTI δείχνουν ότι η αναδόμηση συμβαίνει και σε επίπεδο οργάνωσης νευρικών ινών. Το κύριο εύρημα των ερευνών SPECT είναι η αύξηση στην περιφερειακή ροή του εγκεφαλικού αίματος (rCBF) σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου μετά τη θεραπεία.

Συμπερασματικά η θεραπεία της νευρικής ανορεξίας, αποκαθιστά τις περισσότερες εγκεφαλικές αλλοιώσεις, αν και δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα λόγω λίγων δεδομένων. Η κατανόηση των μηχανισμών στις οποίες βασίζονται αυτά τα ευρήματα μπορεί να παρέχει σημαντικές προληπτικές δυνατότητες.

Structural and functional changes in patients' brains in adolescents and young adults with anorexia nervosa: a systematic review

Importance

Anorexia nervosa is recognized as an important cause of morbidity a psychiatric disease with a severe impact on the body and brain of young patients. However, changes in patients' brains remain uncertain.

Objective

To evaluate how treatment and weight recovery affect the brain structures of young patients with anorexia nervosa.

Data Sources

PubMed, ScienceDirect, and Cochrane from database inception to January 2020.

Study Selection

Prospective studies examining the neuroimaging changes in adolescents and young adults up to 24 years of age with anorexia nervosa before and after weight gain or weight normalisation.

Data Extraction and Synthesis

Screening, data extraction, and methodological quality assessment were performed by at least 2 researchers independently, following the PRISMA guidelines.

Main Outcomes

Most findings appear to quickly reverse after weight gain.

Results

Twelve studies published in thirteen articles (238 participants with anorexia nervosa) were included. MRI studies indicate reversibility of volumetric lesions soon after treatment, although gray matter volume deficits persist after weight gain, suggesting the existence of an irreversible element. Studies using DTI show that remodeling also occurs at the level of nerve fiber organization. The main finding of SPECT studies is the increase in regional cerebral blood flow (rCBF) in certain areas of the brain after treatment.

Conclusions and Relevance

Treatment of anorexia nervosa, restores most of the patient's brain lesions, although definite conclusions could not be drawn due to scarce data from longitudinal studies. Understanding the mechanisms underlying these findings could have important preventive potential.

