



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA IN **MEDICINA E CHIRURGIA**

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE

CLINICA PSICHIATRICA

Direttore: Prof.ssa Angela Favaro

TESI DI LAUREA MAGISTRALE



**PATTERN DI COVARIANZA STRUTTURALE
NELL'ANORESSIA NERVOSA: UNA
VALUTAZIONE LONGITUDINALE**

Relatore:

PROF.SSA ANGELA FAVARO

Correlatore:

DOTT. ENRICO COLLANTONI

Laureando:

ANTONIO BONIFANTI

Anno Accademico 2021-2022

INDICE

ABSTRACT	5
1. INTRODUZIONE.....	6
1.1 DEFINIZIONE	7
1.1.1 INDICE DI SEVERITÀ	9
1.1.2 CRITERI DI REMISSIONE	10
1.1.3 CROSSOVER DIAGNOSTICO AN-BN.....	12
1.1.4 IMPLICAZIONI SULLA RICERCA.....	17
1.2 EPIDEMIOLOGIA	19
1.3 MODELLO EZIOPATOGENETICO	20
1.3.1 FATTORI PREDISPONENTI	21
1.4 TRATTAMENTO.....	22
1.5 COVARIANZA STRUTTURALE	24
1.6 TEORIA DEI GRAFI.....	25
1.7 ANALISI DEI GRAFI	28
1.7.1 INDICI DI SEGREGAZIONE	29
1.7.2 INDICI DI INTEGRAZIONE	31
1.7.3 SMALL-WORLD NETWORKS.....	31
1.8 INTERPRETAZIONE DEGLI STUDI DI COVARIANZA STRUTTURALE.....	34
2. METODI.....	36
2.1 PARTECIPANTI.....	36
2.2 ACQUISIZIONE DI DATI DI RISONANZA MAGNETICA E PRE-PROCESSAMENTO	37
2.3 COSTRUZIONE DEI GRAFI DI COVARIANZA.....	38
2.4 ANALISI STATISTICA	39
3. RISULTATI.....	40
3.1 CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE.....	40
3.2 NETWORK BASATI SULLO SPESSORE CORTICALE	42
3.3 NETWORK BASATI SULL'INDICE DI GIRIFICAZIONE LOCALE	43
4. DISCUSSIONE	44
5. CONCLUSIONE.....	50
Bibliografia.....	52

ABSTRACT

Introduzione. In letteratura è stata descritta la possibilità di caratterizzare e studiare la neurobiologia dell'anoressia nervosa tramite l'analisi dei grafi di covarianza strutturale di alcuni indici corticali, ma nessuno studio finora ha valutato i pattern di covarianza nell'AN con un design longitudinale. Lo studio si propone di valutare le proprietà dei grafi di covarianza strutturale costruiti sui dati di spessore corticale e di girificazione locale, in un campione di pazienti con anoressia nervosa adolescenti prima e dopo recupero di peso short-term.

Metodi. 38 adolescenti di sesso femminile, con diagnosi di anoressia nervosa, sono state studiate tramite l'acquisizione di scansioni RMN al ricovero e dopo un tempo medio di 3.5 mesi, al completamento del programma di recupero di peso. È stata acquisita una singola scansione RMN da 53 controlli sani di età media sovrapponibile. I dati di risonanza magnetica sono stati analizzati con FreeSurfer. I dati regionali sono stati normalizzati utilizzando la media e la deviazione standard del campione di controlli sani e controllati per età e sito di acquisizione delle immagini. Le misure di analisi dei grafi sono state estratte utilizzando la Brain Connectivity Toolbox e confrontate tra gruppi diversi utilizzando un approccio che si basa sull'AUC. Infine, tramite regressione lineare è stata studiata la loro associazione con parametri clinici.

Risultati. Per quanto riguarda i grafi di covarianza strutturale basati sullo spessore corticale, nelle pazienti AN in fase acuta è stata osservata una riduzione della modularità ($\Delta AUC = .275$, $p = .003$) e dell'indice di small-world ($\Delta AUC = .355$, $p = .028$) rispetto ai controlli sani.

La modularità è aumentata in maniera significativa con il recupero di peso short-term rispetto alla fase acuta ($\Delta AUC = .152$, $p = .015$). Per quanto riguarda i grafi di covarianza strutturale basati sulle misure di girificazione locale, nelle pazienti in fase acuta si è osservata una riduzione dell'efficienza globale ($\Delta AUC = .003$, $p = .048$) e dell'indice di small-world ($\Delta AUC = -.423$, $p = .035$) rispetto ai controlli sani. Sono state riscontrate anche più associazioni tra parametri clinici e i valori di coefficiente di clusterizzazione ed efficienza locale in entrambe le tipologie di grafi.

Conclusioni. I risultati indicano un'alterazione dell'organizzazione dei network corticali, che sembrano andare incontro a recupero parziale dopo recupero di peso.

1. INTRODUZIONE

L'anoressia nervosa è stata inserita fra i disturbi del comportamento alimentare a partire dalla Quarta Edizione del Manuale Statistico e Diagnostico dei Disturbi Mentali (DSM-IV e DSM-IV-TR) ma una sua descrizione clinica era già presente nel DSM-III tra i disturbi dell'Infanzia e dell'Adolescenza.

Il disturbo nella sua presentazione moderna assume una forma prevalentemente caratterizzata dall'incapacità di mantenere un peso corporeo nei limiti della norma per lo stadio di sviluppo, l'età e il sesso dell'individuo affetto; il sottopeso viene generalmente ottenuto e mantenuto tramite la riduzione dell'introito calorico alimentare (diete, digiuni), spesso accompagnato a condotte di eliminazione e di compenso quali vomito, diuretici, lassativi o attività fisica smodata.

La restrizione calorica e le anomalie del comportamento alimentare hanno origini più antiche e hanno assunto significati profondamente diversi in base al contesto storico e socioculturale in cui erano inserite.

Questa prima osservazione è utile per relativizzare il concetto stesso di patologia, che prende forma in presenza di un disagio che non esiste a priori ma è orientato e disegnato dallo sfondo in cui emerge.

1.1 DEFINIZIONE

Nel DSM-V sono tre i criteri diagnostici:

- A. Restrizione dell'assunzione di calorie in relazione alle necessità, che porta ad un peso corporeo significativamente basso nel contesto di età, sesso, traiettoria di sviluppo e salute fisica. Il peso corporeo significativamente basso è definito come un peso inferiore al minimo normale oppure, per bambini e adolescenti, meno di quello minimo previsto.
- B. Intensa paura di aumentare di peso o di diventare grassi, o persistere in comportamenti che interferiscono con l'aumento di peso anche quando questo è significativamente basso.

- C. Alterazione del modo in cui vengono vissuti il peso o le forme del corpo, influenza indebita del peso o delle forme del corpo sulla valutazione di sé, o persistente mancanza di riconoscimento della gravità del sottopeso.

Vengono distinti due sottotipi, restrittivo (1) e bulimico/purgativo (2):

1. Negli ultimi tre mesi, l'individuo non ha preso parte a episodi ricorrenti di abbuffate o condotte di eliminazione (es., vomito autoindotto o abuso di lassativi, diuretici o enemi).

Questo sottotipo descrive presentazioni cliniche tali per cui il calo ponderale è ottenuto primariamente tramite dieta, digiuno e/o esercizio fisico eccessivo.

2. Negli ultimi tre mesi, l'individuo ha preso parte a episodi ricorrenti di abbuffate o condotte di eliminazione (es., vomito autoindotto o abuso di lassativi, diuretici o enemi).

Per completare l'inquadramento diagnostico è necessario specificare il grado di severità, classificato in base all'indice di massa corporea o al suo percentile (nel caso di bambini e adolescenti):

- a. Lieve: $IMC \geq 17 \text{ kg/m}^2$
- b. Moderata: $IMC = 16-16.99 \text{ kg/m}^2$
- c. Severa: $IMC = 15-15.99 \text{ kg/m}^2$
- d. Estrema: $IMC < 15 \text{ kg/m}^2$

Il grado di severità può essere aumentato per riflettere sintomi clinici, il grado di disabilità funzionale e la necessità di supervisione.

La condizione di remissione, valida solo per pazienti che hanno precedentemente soddisfatto tutti e tre i criteri, è classificata in *parziale* (quando il criterio A non è più applicabile, ma è ancora valido il criterio B e/o C) oppure *completa* (quando nessun criterio è più applicabile per un periodo variabilmente lungo).

Si distinguono da quelli dell'edizione precedente per l'assenza di un quarto criterio clinico – l'amenorrea – e per l'aggiunta del grado di severità riferito all'indice di massa corporea; viene inoltre data per la prima volta una definizione condivisa di remissione.

Alcuni dei termini impiegati, poi, sono differenti e tradiscono la difficoltà nel descrivere rigorosamente e oggettivamente la dimensione psicopatologica dei pazienti.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) Criteria for Anorexia Nervosa

A. Restriction of energy intake relative to requirements, leading to a significantly low body weight in the context of age, sex, developmental trajectory, and physical health. Significantly low body weight is a weight that is less than minimally normal or, for children and adolescents, less than that minimally expected.
B. Intense fear of gaining weight or becoming fat or persistent behavior that interferes with weight gain, even though at a significantly low weight.
C. Disturbance in the way in which one's body weight or shape is experienced, undue influence of body weight or shape on self-evaluation, or persistent lack of recognition of the seriousness of current low body weight.
Restricting type: no recurrent episodes of binge eating or purging behavior within the last three months; weight loss is accomplished through dieting, fasting and/or excessive exercise.
Binge eating/purging type: recurrent episodes of binge eating or purging behavior within the last three months (ex. self-induced vomiting or the misuse of laxatives, diuretics, or enemas).
In partial remission: after full criteria for anorexia nervosa were met, criterion A has not been met for some time but criterion B or C is still met.
In full remission: after full criteria for anorexia nervosa were met, none of the criteria have been met for a sustained period of time.
Severity: mild – body mass index (BMI) ≥ 17 kg/m ² , moderate – BMI 16-17 kg/m ² , severe – BMI 15-16 kg/m ² , extreme – BMI < 15 kg/m ² .

Figura 1 | Criteri diagnostici per l'Anoressia Nervosa riportati nel DSM-V. [87]

1.1.1 INDICE DI SEVERITÀ

L'indice di severità specificato nel DSM-V è stato introdotto per fornire informazioni circa l'intensità delle caratteristiche psicopatologiche della malattia e del livello di compromissione funzionale associato. [1]

L'uso dell'indice di massa corporea è stato ampiamente criticato in quanto poco predittivo di vari aspetti legati all'inquadramento clinico del paziente. È stata infatti evidenziata in vari studi l'assenza di sostanziali differenze tra gradi di severità e misure della psicopatologia dei disturbi alimentari e della psicopatologia generale.

In letteratura è descritta frequentemente l'indipendenza dei risultati di questionari quali l'EDE-Q (Eating Disorder Examination-Questionnaire) e il CIA (Clinical Impairment Assessment) rispetto all'indice di severità di malattia, osservazione che suggerisce l'inefficacia di quest'ultimo nella valutazione della patologia. ^{[2], [3]}

Inoltre, da uno studio su una coorte di pazienti AN è emerso come a valori di IMC più alti, che riflettono una minore severità di malattia, fossero associate misure di psicopatologia maggiori, studiate tramite l'EDE-Q, lo STAI (State-Trait Anxiety Inventory), il BDI (Beck's Depression inventory), l'EDQLS (Eating Disorder Quality of Life Scale). Una possibile spiegazione del fenomeno osservato è che gli individui con AN con un IMC più elevato sperimentino maggiori preoccupazioni riguardo al peso e alla forma, i quali sono fattori chiave nella misura (EDE) che ha valutato la psicopatologia del DCA. ^[4]

Per quanto riguarda le complicanze mediche, in particolare la bradicardia, è stata similmente evidenziata una maggiore correlazione con l'entità della perdita di peso più che con la misurazione puntuale dell'indice di massa corporea. ^[5]

Sembra essere rilevante, tuttavia, la correlazione tra indice di severità e tasso di rilevamento e trattamento ma non il tasso di guarigione clinica. ^[6]

Ancora, uno studio prospettico ha dimostrato l'assenza di differenze significative tra i quattro gruppi di severità in termini di tassi di recupero del peso (inteso come raggiungimento di $IMC > 18.5 \text{ kg/m}^2$) ed esito positivo (inteso come raggiungimento di questa soglia di IMC e mantenimento di una psicopatologia del disturbo alimentare di accompagnamento minima, definita come un punteggio EDE-Q globale inferiore a 1 deviazione standard al di sopra della media comunitaria) al follow-up a 12 mesi. ^[1]

Alla luce del fatto che l'indice di severità non sembra essere predittivo né della psicopatologia dell'AN, né della prognosi, oltre ad essere solo parzialmente in grado di riflettere la probabilità di complicanze mediche, la sua utilità nella cura del paziente con AN come anche nella ricerca ad esso associata dovrebbe essere attentamente rivalutata.

1.1.2 CRITERI DI REMISSIONE

Il trattamento spesso riesce a ripristinare temporaneamente il peso, ma gli individui AN corrono un rischio estremamente elevato di ricaduta precoce e di recidiva entro il primo anno dal successo del trattamento ospedaliero.^[7]

Il DSM-5 fornisce una definizione di remissione parziale e totale, ma non di recupero parziale o completo e il requisito di durata è vago ("un periodo prolungato").^[7]

Per questo motivo, a seconda della fonte, sembra virtualmente impossibile arrivare al recupero oppure eccezionalmente facile.

È stato dimostrato che la grande variabilità nei tassi di recupero è determinata almeno in parte dall'ampio spettro di definizioni impiegate. Su uno stesso campione di individui, applicando diverse definizioni di recupero comunemente in uso, il tasso di recupero calcolato può variare dal 57% al 94%.^[8]

Nonostante l'eterogeneità della gamma di definizioni possibili di recupero, quest'ultimo è l'outcome più frequentemente riportato negli studi sull'AN.

La ragione delle grandi differenze tra i tassi di recupero descritti ha una spiegazione complessa. Questa notevole variabilità dipende probabilmente dal tempo di follow-up, dalle caratteristiche del campione, dall'approccio terapeutico, ma un contributo rilevante è dato anche dall'assenza di un consenso circa la sua definizione.

Alcuni degli studi presi in considerazione dalle metanalisi sui tassi di recupero sembrano suggerire che una fonte di variabilità importante è da ricercarsi nell'assenza di discriminare tra recupero di peso e recupero delle funzioni cognitive associate al comportamento alimentare.

Generalmente il primo è sia più frequente che più precoce del secondo, negli studi pubblicati.

I criteri che si sono dimostrati più affidabili nella definizione di recupero sono stati: 1) il raggiungimento di un peso pari al 90% del peso corporeo ideale; 2) un risultato alla sottoscala restrittiva dell'Eating Disorder Examination che non si discosta più di una deviazione standard dalla norma.^[9]

Senza una definizione standard di recupero e una metodica condivisa per valutarne i criteri, la ricerca non può confrontare i tassi di recupero tra gli studi, dare valutazioni sull'efficacia relativa del trattamento, identificare predittori affidabili di recupero. Non solo, gli alti tassi di recidiva riportati in letteratura sono probabilmente falsati dall'assenza di criteri affidabili e condivisi di recupero.

Per valutare la validità di una data definizione di recupero, è possibile confrontare tre gruppi di individui: il primo composto da individui che soddisfano i criteri di recupero proposti, un secondo gruppo di individui che soddisfano i criteri necessari alla diagnosi di disturbo alimentare, un terzo di controllo.

Confrontando variabili correlate ai disturbi del comportamento alimentare, non già incluse nella definizione di recupero, il primo gruppo dovrebbe mostrare risultati significativamente migliori rispetto al secondo e non differire significativamente dal gruppo dei controlli – significando un ritorno circa alla norma dei costrutti legati alla patologia.

È anche possibile valutare la validità di una definizione di recupero tramite lo studio longitudinale dei tassi di recupero e di recidiva: criteri di recupero associati a un minor tasso di recidiva sarebbero infatti più validi e significativi.

Infine, non è da escludere l'impiego di criteri qualitativi di valutazione, che mettano in primo piano la narrativa del paziente nel processo di attestazione del recupero. ^[8]

1.1.3 CROSSOVER DIAGNOSTICO AN-BN

Per quanto riguarda la Bulimia Nervosa, nel DSM-V sono cinque i criteri diagnostici:

A. Episodi ricorrenti di abbuffate compulsive.

Un episodio di abbuffata compulsiva è caratterizzato da:

- mangiare, in un periodo circoscritto di tempo (es. entro un paio d'ore), una quantità di cibo che è indubbiamente maggiore di quella che la maggior parte delle persone mangerebbe nello stesso arco di tempo in circostanze simili.
- un senso di mancanza di controllo sul mangiare durante l'episodio (es. sentire di non poter smettere o controllare cosa o quanto si sta mangiando).

- B. Ricorrenti comportamenti impropri di compenso diretti a prevenire aumenti di peso, come vomito autoindotto; abuso/uso improprio di lassativi, diuretici, o altri medicinali; digiuni; o esercizio fisico eccessivo.
- C. Le abbuffate compulsive e i comportamenti impropri di compenso si verificano in media almeno una volta a settimana per almeno tre mesi.
- D. La valutazione di sé è indebitamente influenzata dalle forme e dal peso del corpo.
- E. Il disturbo non capita esclusivamente nel corso di episodi di Anoressia Nervosa.

Specificare se:

1. In remissione parziale: tutti i criteri per la diagnosi di bulimia nervosa sono stati soddisfatti in precedenza e alcuni, ma non tutti, si sono mantenuti nel tempo.
2. In remissione totale: tutti i criteri per la diagnosi di bulimia nervosa sono stati soddisfatti in precedenza ma nessuno di essi lo è più da tempo.

Specificare la gravità attuale:

Il livello minimo di gravità si basa sulla frequenza media dei comportamenti impropri di compenso. Il livello di gravità può essere aumentato in funzione della presenza di altri sintomi e del grado di disabilità funzionale.

- a. lieve: 1-3 episodi/settimana di comportamenti impropri di compenso;
- b. moderata: 4-7 episodi/settimana; grave: 8-13 episodi/settimana;
- c. estrema: ≥ 14 episodi/settimana.

ANORESSIA NERVOSA (BP SUBTYPE)	BULIMIA NERVOSA
<p>A. Restrizione dell'assunzione di calorie in relazione alle necessità, che porta ad un peso corporeo significativamente basso nel contesto di età, sesso, traiettoria di sviluppo e salute fisica.</p>	<p><u>ASSENTE</u></p>
<p>B. Intensa paura di aumentare di peso o di diventare grassi, o persistere in comportamenti che interferiscono con l'aumento di peso anche quando questo è significativamente basso.</p>	<p><u>ASSENTE</u></p>
<p>C. Alterazione del modo in cui vengono vissuti il peso o le forme del corpo, influenza indebita del peso o delle forme del corpo sulla valutazione di sé, o persistente mancanza di riconoscimento della gravità del sottopeso.</p>	<p>D. La valutazione di sé è indebitamente influenzata dalle forme e dal peso del corpo. <u>Alterazione del modo in cui vengono vissuti il peso o le forme del corpo, persistente mancanza di riconoscimento della gravità del sottopeso.</u></p>

<p>a. Negli ultimi tre mesi, l'individuo ha preso parte a episodi ricorrenti di abbuffate o condotte di eliminazione (es., vomito autoindotto o abuso di lassativi, diuretici o enemi).</p>	<p>A. Episodi ricorrenti di abbuffate compulsive.</p> <p>B. Ricorrenti comportamenti impropri di compenso diretti a prevenire aumenti di peso, come vomito autoindotto; abuso/uso improprio di lassativi, diuretici, o altri medicinali; digiuni; o esercizio fisico eccessivo.</p> <p>C. Le abbuffate compulsive e i comportamenti impropri di compenso si verificano <u>in media almeno una volta a settimana</u> per almeno tre mesi.</p>
<p>ASSENTE</p>	<p>E. <u>Il disturbo non capita esclusivamente nel corso di episodi di Anoressia Nervosa.</u></p>

Tabella 1 | Confronto tra criteri diagnostici di anoressia nervosa (sottotipo binge-purging) e bulimia nervosa.

Paragonando i criteri diagnostici dell'AN (in particolare del sottotipo binge-purging) e quelli della BN, risulta che:

- Il criterio A dell'AN è assente nella BN.
- Il criterio B dell'AN è assente nella BN.
- Il criterio C dell'AN è analogo al criterio D della BN, ma quest'ultimo manca della dicitura di alterazione del modo in cui vengono vissute forme corporee e peso oltre che del mancato riconoscimento della gravità del proprio sottopeso.
- I criteri caratterizzanti il sottotipo binge-purging dell'AN sono analoghi ai criteri A, B e C della BN, con la differenza che in quest'ultima è specificata una frequenza maggiore di una volta a settimana oltre al criterio di durata – identico per entrambe le patologie.

Un'altra differenza sta nella necessità di soddisfare sia il criterio A riferito alle abbuffate che il criterio B riferito alle condotte di eliminazione nel caso della BN, mentre nell'ANBP è implicitamente accettata la presenza di anche uno solo dei due.

- Infine, il criterio E della BN è di esclusione e richiede che quelli precedenti non siano stati presenti solamente in un contesto compatibile anche con l'AN.

Dunque, il criterio A dell'AN la distingue dalla BN sulla base del peso corporeo.

La seconda componente del criterio B dell'AN è assente nella BN perché implicitamente richiede che la paziente abbia un peso corporeo inferiore ai limiti della norma.

La terza componente del criterio C dell'AN ancora si riferisce alla conditio sine qua non di sottopeso.

La prima componente del criterio B dell'AN – l'intensa paura di aumentare di peso o di diventare grassi – non è stata mai provata essere in grado di discriminare tra pazienti anoressiche e bulimiche, anzi le condotte di eliminazione successive alle abbuffate sono tendenzialmente un tentativo di compenso all'eccessivo introito calorico con lo scopo di evitare l'aumento di peso.

Lo stesso discorso vale per la prima componente del criterio C dell'AN – l'alterazione del modo in cui vengono vissuti il peso o le forme del corpo.

L'aggiunta di un criterio di frequenza a discriminare tra le abbuffate compulsive e le condotte di eliminazione delle pazienti ANBP e BN non può essere considerata valida, perché non sono presenti dati a prova dell'ipotesi che nelle pazienti BN queste avvengano con frequenza diversa rispetto alle pazienti ANBP.

Infine, il criterio E della BN è incluso nella definizione per evitare l'instabilità diagnostica ma perde di rigore essendo dipendente dai criteri sopracitati, che non indagano adeguatamente le differenze psicopatologiche tra i due disturbi del comportamento alimentare.

Un esempio pratico di una paziente in cui il cross-over diagnostico è pressoché inevitabile è dato da:

1. Un peso corporeo alla diagnosi inferiore ai limiti della norma – che soddisfa il criterio A della AN.
2. La persistenza di comportamenti che interferiscono con l'aumento di peso anche quando questo è significativamente basso – che soddisfa il criterio B della AN.
3. L'influenza indebita del peso o delle forme del corpo sulla valutazione di sé – che soddisfa sia il criterio C dell'AN che il criterio D della BN.
4. La presenza ricorrente almeno una volta a settimana di abbuffate compulsive e condotte di eliminazione negli ultimi tre mesi – che soddisfa i criteri del sottotipo bingeing-purging dell'AN, ma anche i criteri A, B e C della BN.

Si potrebbe dunque porre diagnosi di ANBP, ma una volta recuperato un peso corporeo normale, ci si ritroverebbe a dover porre diagnosi di BN (essendo ora insoddisfatti i criteri A e B dell'AN, ora soddisfatto il criterio E della BN). Se la paziente dovesse nuovamente dimagrire, la diagnosi tornerebbe quella iniziale e così di seguito.

1.1.4 IMPLICAZIONI SULLA RICERCA

Tutte e tre le problematiche evidenziate possono avere implicazioni negative sulla validità o sulla corretta fruizione degli studi di ricerca sui DCA.

L'indicatore di severità (quindi l'IMC) molto spesso non correla con la prognosi e la psicopatologia; correla invece frequentemente, ma non sempre, con le alterazioni strutturali valutabili al neuroimaging – le quali a loro volta sono state ripetutamente correlate ad alcune variabili cliniche e psicopatologiche, anche se in maniera molto incostante.

Esiste dunque una relazione complessa tra le variabili *malnutrizione* (valutata tramite l'IMC), la variabile *alterazioni strutturali* (valutata tramite strumenti di neuroimaging) e la variabile *clinica e psicopatologia* (valutata tramite questionari quale l'Eating Disorder Inventory o outcome clinici quali la prognosi).

Sono numerosi gli studi che riportano una correlazione tra l'indice di massa corporea e le alterazioni volumetriche di strutture cerebrali nelle pazienti AN ^{[10], [11], [12]}, come anche il recupero in vario grado della volumetria fisiologica in seguito alla normalizzazione dell'IMC. ^{[13], [14], [15]}

È frequente anche il riscontro di correlazioni tra le alterazioni di specifiche strutture cerebrali oppure della sostanza grigia in toto con indicatori clinici di psicopatologia ^{[10], [16], [17], [18]} come anche di una significativa assenza di correlazione tra di essi. ^[19]

Tanti autori, ancora, evidenziano la mancata associazione tra IMC e variabili psicopatologiche nelle pazienti AN. ^{[2], [3], [4]}

È necessario dunque essere estremamente cauti nel delineare un profilo di eziopatogenesi che assegni alla malnutrizione il ruolo di driver o di fattore di mantenimento delle alterazioni morfologiche o funzionali di strutture encefaliche che determinino il fenotipo clinico dell'AN, ossia le sue caratteristiche cliniche e psicopatologiche.

Similmente, l'eterogeneità nella definizione dei criteri di recupero è da tenere a mente nella comparazione dei risultati di studi di neuroimaging che valutino la presenza di alterazioni strutturali al neuroimaging in coorti di pazienti AN post-recupero. ^{[20][21][22][23][24][25]}

Infine, è fondamentale avere ben chiaro il problema dell'instabilità diagnostica e del frequente cross-over tra ANR, ANBP e BN – sia negli studi di neuroimaging ^[13] che di genetica. ^{[26], [33]}

È stato anche osservato un forte pattern di aggregazione familiare tra AN e BN, con un rischio quattro volte aumentato di sviluppare BN nei parenti di pazienti AN e viceversa. Dallo stesso studio è emerso che approssimativamente il 46% della correlazione fenotipica tra le due patologie è attribuibile alla loro covarianza genetica – evidenza che porta gli autori a suggerire un certo grado di sovrapposizione eziologica tra esse. ^[41]

Se i pattern di associazione genetica sono differenti tra tipologie di DCA e sottotipologie di AN, i risultati potrebbero essere falsati da pazienti arruolate in coorti adeguate al tempo dello studio ma non a distanza di tempo. Una paziente potrebbe corroborare l'ipotesi di un pattern genetico specifico per un dato sottotipo, per poi rientrare in una categoria diagnostica che contribuirebbe a falsificare questa stessa ipotesi.

Analogamente, l'incidenza di cross-over diagnostico è da tenere a mente quando si confrontano pattern di alterazione morfologica cerebrale tra coorti di pazienti AN e BN.

1.2 EPIDEMIOLOGIA

L'anoressia nervosa è un'entità diagnostica presente in tutto il mondo, coinvolgente tutti i gruppi di età e tutti i generi.

Le misure di incidenza e prevalenza dell'anoressia nervosa risentono di numerosi fattori, che rendono difficile generalizzare o fornire un dato singolo che rifletta realmente la situazione epidemiologica della patologia.

I criteri diagnostici del DSM-V determinano una stima maggiore dell'incidenza e della prevalenza di anoressia nervosa rispetto a quelli del DSM-IV, riducendo invece le diagnosi di DCA non altrimenti specificato. ^{[29], [30]}

Similmente, la patologia sembra essere più frequente nelle popolazioni occidentali anche se la tendenza sembra essere un aumento della prevalenza anche nelle popolazioni non occidentali. ^{[27], [28]}

La prevalenza lifetime calcolata con i criteri del DSM-V è 0.89%, quasi nove volte quella calcolata con il DSM-IV; la patologia è venti volte più frequente nei paesi occidentali rispetto a quelli asiatici; nelle persone di genere femminile è 15.5 volte più frequente rispetto alle persone di genere maschile. ^[28]

L'incidenza sembra essere stabile in ogni gruppo d'età sia nelle persone di genere maschile che femminile, ma alcuni studi riportano un aumento di incidenza sotto i 15 anni per quest'ultime. I valori di incidenza riportati sono 25.7 casi per 100'000 per anno nelle persone di genere femminile, 2.3 casi per 100'000 per anno nelle persone di genere maschile. ^[27]

I tassi di mortalità standardizzati (SMR) per l'anoressia nervosa variano da 5.9 ^[31], quindi un rischio quasi sei volte aumentato di morte rispetto alla popolazione generale, fino 15.9 ^[32] in una coorte di pazienti con complicanze da malnutrizione severa al follow-up di cinque anni.

Da alcuni risultati sembra, inoltre, che la mortalità sia maggiore nella popolazione di genere maschile affetta da anoressia nervosa e più in generale da disturbi del comportamento alimentare rispetto a pazienti di genere femminile.

Una riflessione importante riguardo gli studi di epidemiologia è che al di là delle categorie primariamente a rischio, ossia giovani donne occidentali, tutta la popolazione mondiale potrebbe sviluppare un disturbo del comportamento alimentare. Per questo motivo sarebbe utile approfondire gli studi sulle categorie a rischio minore, le quali sono fortemente sottorappresentate.

1.3 MODELLO EZIOPATOGENETICO

Lo stato dell'arte per quanto riguarda la comprensione dell'eziologia e della patogenesi dei disturbi del comportamento alimentare, in particolare dell'anoressia nervosa, è costituito dal modello multifattoriale e dall'ipotesi dell'alterazione delle traiettorie del neurosviluppo.

Esistono dei fattori predisponenti, genetici e ambientali, che determinano una certa vulnerabilità allo sviluppo di patologia; questa si manifesta in seguito all'esposizione ad alcuni fattori precipitanti ed è mantenuta dalle conseguenze fisiche e psicologiche della malattia, assieme alle reazioni dell'ambiente all'instaurarsi del processo patologico.

Si possono quindi descrivere 1) una fase definita come stato di rischio in cui sono presenti solamente i fattori predisponenti; 2) una fase di esordio in cui inizia la perdita di peso; 3) una fase di mantenimento; 4) una fase di cronicità. [34], [35]

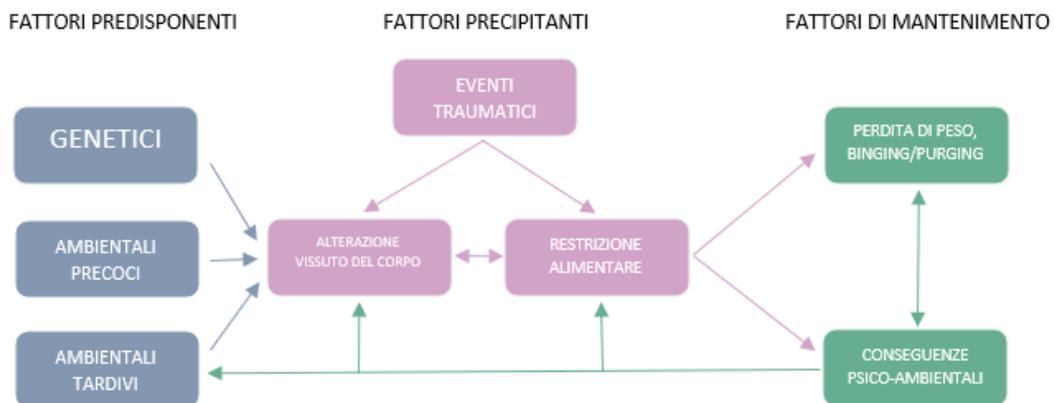


Figura 2 | Rappresentazione schematica del modello a step successivi.

1.3.1 FATTORI PREDISPONENTI

I fattori di vulnerabilità o fattori predisponenti possono essere divisi in tre differenti categorie: genetici, ambientali precoci e ambientali tardivi.

I fattori genetici associati all'anoressia nervosa sono stati indagati tramite studi di associazione genomica (genome-wide association studies o GWAS), studi di aggregazione familiare e studi sui gemelli.

I familiari di probandi con anoressia nervosa sono 11.3 volte più a rischio di sviluppare la patologia rispetto ai familiari dei controlli ^[40]; l'ereditabilità dell'anoressia nervosa, ossia la componente genetica che contribuisce alla varianza della patologia nella popolazione general, è stata stimata intorno al 43% da studi sull'aggregazione familiare in coorti di sorelle e sorellastre. ^[41]

Da studi sui gemelli l'ereditabilità è stata stimata tra il 28% e il 58%; gli studi di adozione hanno prodotto risultati simili, con un'ereditabilità calcolata tra il 59% e l'82%.

Il più grande e recente studio di associazione genomica ha evidenziato correlazioni genetiche positive significative con il disturbo ossessivo-compulsivo, il disturbo depressivo maggiore, la schizofrenia e il disturbo d'ansia. Sono inoltre emerse correlazioni genetiche significative con una serie di tratti metabolici e antropometrici, in misura molto maggiore rispetto ad altre entità patologiche psichiatriche.

In particolare, l'anoressia nervosa è geneticamente correlata in negativo con la massa grassa e l'IMC, l'obesità, il diabete mellito di tipo 2, la resistenza insulinica e la leptina; è correlata positivamente al colesterolo HDL. ^[36]

I risultati suggeriscono quindi un'eziologia metabolico-psichiatrica dell'AN.

È ben descritta in letteratura anche la relazione tra i fattori di rischio perinatali e l'AN: il numero di complicanze ostetriche (in gravidanza, al momento del parto, per ipossia o dismaturità neonatale) è associato a un rischio crescente di sviluppare AN nel corso della vita. ^{[37], [38]}

Inoltre, il numero di complicanze perinatali nelle sorelle sane di pazienti AN è significativamente minore rispetto alle probande, in particolare complicanze ipossiche e dismaturità neonatale. ^[42]

La dismaturità neonatale è stata anche dimostrata essere in relazione additiva con l'abuso sessuale infantile nel determinare un aumento del rischio di sviluppare AN, a prova dell'ipotesi di una programmazione prenatale del sistema di risposta allo stress che può essere alterata o deficitaria e inficiare la resilienza dell'individuo a eventi traumatici. ^[43]

I fattori genetici e ambientali precoci hanno anche un impatto sulle funzioni cognitive, in particolare di set-shifting e coerenza centrale. Le sorelle di pazienti AN hanno risultati paragonabili alle probande e significativamente diverse dai controlli nel Wisconsin Card Sorting Test, che valuta l'inflessibilità cognitiva, il set-shifting e la perseverazione. ^[39]

Similmente, esiste una correlazione significativa tra il numero di complicanze perinatali e il deficit di coerenza centrale valutata al test della figura complessa di Rey-Osterrieth.

Sarebbe infine da indagare il ruolo dell'esposizione ad agenti infettivi virali in utero nella patogenesi dell'AN.

Si delinea dunque l'ipotesi di una programmazione alterata dello sviluppo cognitivo nelle fasi antecedenti l'esordio della malattia, determinata da fattori genetici o ambientali che modificano la direzione del neurosviluppo dell'individuo rendendolo più o meno suscettibile a eventi scatenanti la malattia conclamata.

1.4 TRATTAMENTO

L'istituto nazionale per la salute e l'eccellenza nella cura (o NICE), organismo che fa capo al ministero della salute del Regno Unito, ha indicato come prima linea di trattamento dell'anoressia nervosa negli adulti una di tre possibili strategie terapeutiche:

1. La terapia cognitivo-comportamentale (CBT);
2. il modello di Maudsley per il trattamento dell'anoressia nervosa negli adulti (MANTRA);
3. la gestione clinica specialistica supportiva (SSCM).

In seconda linea, la psicoterapia psicodinamica focale.

In generale, le raccomandazioni riportano che ‘la maggior parte degli adulti affetti da anoressia nervosa dovrebbero essere gestiti ambulatorialmente con un trattamento psicologico somministrato da servizi competenti nel trattare e valutare il rischio fisico di individui con disturbi del comportamento alimentare’.

Negli adolescenti è possibile adattare la CBT, oppure scegliere una terapia basata sulla famiglia (FBT o il New Maudsley Method).

Nei casi gravi e di lunga durata non sono tante le evidenze scientifiche di efficacia dei vari trattamenti riportati in letteratura.

Da una revisione sistematica del 2021 su pazienti adulti affetti da anoressia nervosa e trattati ambulatorialmente, è emerso che non ci sono approcci terapeutici con sostanziali differenze in termini di efficacia tra quelli elencati nelle linee guida.^[44]

In linea di massima, l’iter terapeutico classico dovrebbe prevedere:

1. Anamnesi personale e familiare
2. Valutazioni delle condizioni cliniche tramite obiettività ed esami laboratoriali
3. Valutazione del rischio di comportamenti suicidari o autolesivi
4. Valutazione della famiglia e del possibile coinvolgimento nel percorso di cura^[45]

In seguito, a seconda delle competenze del medico e dell’equipe di cura, si potrà scegliere una delle strategie terapeutiche indicate dalle linee guida.

1.5 COVARIANZA STRUTTURALE

La covarianza è un concetto impiegato in statistica e in teoria della probabilità per esprimere la dipendenza di due variabili studiate, ossia una misura di quanto queste varino assieme:

$$\text{Cov}(X, Y) = \mathbb{E}[(X - \mathbb{E}[X])(Y - \mathbb{E}[Y])]$$

Valori di covarianza positivi esprimono la tendenza delle due variabili ad assumere comportamenti simili, ossia ad essere positivamente correlate.

Viceversa, valori negativi di covarianza si ottengono quando ai valori maggiori di una delle due variabili corrispondono generalmente valori minori dell'altra; le due variabili tendono dunque ad assumere comportamenti opposti.

Valori di covarianza prossimi allo zero esprimono l'assenza di dipendenza tra le due variabili.

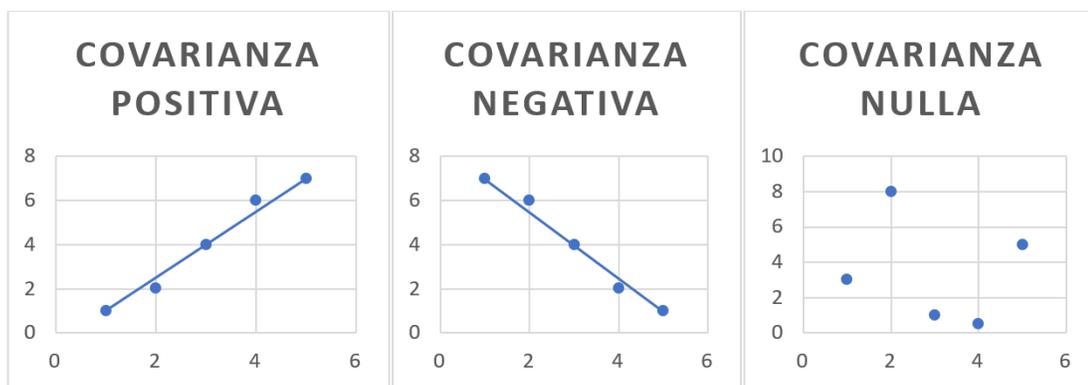


Figura 3 | Rappresentazione grafica del concetto di covarianza positiva, negativa e nulla.

L'entità dell'associazione è tuttavia difficile da intuire a partire dai valori di covarianza osservati, perché si tratta di una misura non normalizzata e dunque influenzata dall'ordine di grandezza dei valori campionari.

Se le variabili prese in esame sono scarsamente correlate ma hanno un ordine di grandezza molto maggiore rispetto ad altre due variabili fortemente correlate, è possibile che la covarianza calcolate per le prime due sia maggiore della covarianza delle seconde.

È possibile normalizzare il valore della covarianza dividendo per il prodotto delle deviazioni standard delle due variabili, per ottenere il coefficiente di correlazione di Pearson:

$$\rho_{X,Y} = \frac{Cov(X,Y)}{\sigma_X \sigma_Y}$$

Il coefficiente di correlazione assume valori continui compresi tra -1 e 1, indipendentemente dalla magnitudine delle variabili di partenza. Un limite di questa misura è l'incapacità di determinare quale variabile sia dipendente e quale indipendente, ma questo problema è facilmente aggirato in fase di pianificazione dello studio scegliendo variabili per le quali stabilire la direzione del rapporto di dipendenza non ha rilevanza.

La covarianza strutturale è calcolata a partire da variabili morfologiche cerebrali in aree distinte dell'encefalo tramite l'acquisizione di immagini con tecniche di neuroimaging quali la risonanza magnetica strutturale e, successivamente, l'elaborazione delle immagini con software specifici in grado di estrapolare misure precise delle variabili studiate.

Si ottiene in questo modo una misura del grado di dipendenza delle variabili morfologiche prese in esame: quanto una data variabile morfologica in una determinata area del cervello si comporta in maniera simile, opposta o indipendente rispetto a una stessa variabile morfologica misurata in un'area diversa.

L'ipotesi è che caratteristiche morfologiche come lo spessore corticale o l'indice di girificazione locale seguano nelle varie aree della corteccia comportamenti non casuali ma dipendenti da meccanismi e fenomeni sottostanti quali la connettomica, il neurosviluppo o la neuroplasticità.

Lo spessore corticale è stato infatti osservato essere ridotto nell'85% della superficie encefalica – attestando una tendenza all'assottigliamento globale della corteccia – nei pazienti affetti da anoressia nervosa.

Allo stesso modo, anche alterazioni delle circonvoluzioni cerebrali sono state ipotizzate essere associate alla perdita di peso, quali il ripiegamento corticale e la girificazione.

Se dunque lo spessore corticale di una certa area cerebrale è generalmente basso quando lo è anche lo spessore di un'altra area cerebrale, si può ipotizzare che uno stesso stimolo o meccanismo determini la riduzione di entrambi.

Una possibile spiegazione è il rimodellamento strutturale indotto dai meccanismi di potenziamento e depressione a lungo termine, ossia la capacità di stimolare la neurogenesi e la plasticità neuronale tramite l'attivazione di meccanismi trofici NMDA-dipendenti. ^[46]

In questo modo popolazioni neuronali distanti ma funzionalmente connesse sono in grado di influenzare reciprocamente le proprie caratteristiche morfologiche in base all'attività sinaptica del circuito. ^[47]

Lo studio della covarianza strutturale ha dato risultati sorprendentemente simili alle mappe trattografiche ottenute dagli studi di connettomica tramite tecniche quali il diffusion tensor imaging, che permettono di valutare la disposizione e l'orientamento delle fibre di connessione neuronali. ^[48]

1.6 TEORIA DEI GRAFI

La teoria dei grafi si occupa di studiare oggetti matematici discreti, ossia appartenenti a sistemi numerabili e finiti, chiamati grafi. Un grafo è un insieme di elementi chiamati nodi o vertici collegati fra loro da linee dette archi.

Un grafo viene detto *non orientato* quando l'arco descrive una relazione direzionalmente simmetrica tra due vertici, bidirezionale; viene detto *semplice* quando non ci sono *cappi*, archi con i due estremi coincidenti, oppure *archi multipli*, diversi archi con gli stessi estremi.

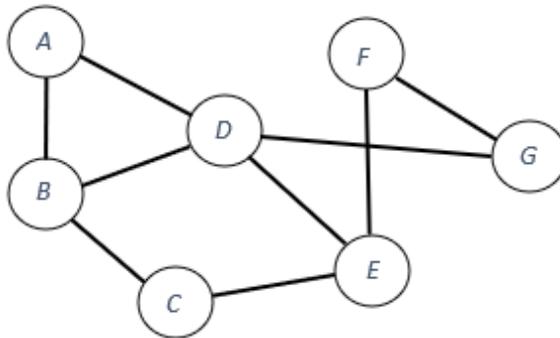


Figura 4 | Grafo semplice, non orientato, con $V [A, B, C, D, E, F, G]$ ed $E [AB, AD, BC, BD, CE, DE, DG, FG]$.

È possibile creare un grafo semplice, non orientato, con i dati ottenuti dall'analisi di covarianza strutturale.

Per fare ciò è innanzitutto necessario creare una matrice di correlazione di Pearson, una tabella con un numero di righe e di colonne pari a N variabili studiate e delle celle in cui riportare i valori del coefficiente di correlazione ottenuto per ciascuna coppia. Nello studio di grafi applicato alla covarianza strutturale, ciascuna riga e colonna si riferisce alla stessa variabile morfologica valutata in diverse aree cerebrali.

La matrice di correlazione viene quindi utilizzata per costruire un grafo semplice, non orientato, chiamato matrice di adiacenza, la quale può essere binaria o pesata.

Nel primo caso si sceglie un cut-off del valore del coefficiente di correlazione che si ritiene sufficientemente elevato da permettere di ipotizzare una reale associazione.

Si assegna alle celle corrispondenti a due variabili con coefficiente in valore assoluto maggiore del cut-off, il valore di 1; viceversa, a tutte le celle corrispondenti a due variabili con coefficienti di correlazione inferiore al cut-off è assegnato il valore di 0.

Si può dunque rappresentare graficamente la matrice di adiacenza con un insieme V di vertici corrispondenti a ciascuna variabile, collegate a coppie da un insieme E di archi per ogni cella con valore pari a 1.

L'utilizzo del valore assoluto del coefficiente di correlazione comporta la perdita delle informazioni riguardanti la tipologia di correlazione – positiva o negativa – tra le variabili prese in considerazione, ma evita di incorrere nelle complicazioni necessarie a compilare la tabella e a rappresentarla graficamente mantenendo il segno.

Sarebbe infatti necessario assegnare il valore di +1 a celle corrispondenti a due variabili con coefficiente di correlazione superiore al cut-off scelto in positivo, il valore di -1 a due variabili con coefficiente di correlazione inferiore al cut-off scelto in negativo.

Similmente, sarebbe necessario trovare un discriminante grafico per gli archi corrispondenti a valori di +1 e -1.

	A	B	C	D	E	F	G
A		1	0	1	0	0	0
B	1		1	1	0	0	0
C	0	1		0	1	0	0
D	1	1	0		1	0	1
E	0	0	1	1		0	0
F	0	0	0	0	0		1
G	0	0	0	1	0	1	

Figura 5 | Matrice di adiacenza corrispondente al grafo in Figura 3

Nel secondo caso, prendendo ad esempio una matrice costruita con valori assoluti del coefficiente di correlazione, la scelta di un cut-off è opzionale ma ragionevole, per evitare di dover disegnare archi tra variabili scarsamente correlate. Alle celle corrispondenti a due variabili con valori superiori al cut-off è assegnato il valore puntuale del coefficiente di correlazione calcolato, mentre a quelle non superanti il cut-off è assegnato il valore di 0.

Si può dunque rappresentare graficamente la matrice di adiacenza con un insieme V di vertici corrispondenti a ciascuna variabile, collegate a coppie da un insieme E di archi per ogni cella con valori diversi da 0.

L'informazione riguardante l'entità della correlazione, quindi di quanto è superato il cut-off, può essere rappresentata graficamente con diversi spessori della linea, oppure colori corrispondenti a intervalli diversi di valori del coefficiente di correlazione.

Negli studi di covarianza strutturale, si utilizzano grafi semplici e non orientati, generalmente binari, per rappresentare network di aree cerebrali accomunate da comportamenti simili o opposti (in generale correlati) delle variabili morfologiche studiate.

La metodica di binarizzazione scelta è spesso determinante sul risultato delle analisi, essendo frequentemente causa di variazioni nella significatività delle osservazioni prodotte.

1.7 ANALISI DEI GRAFI

L'analisi dei grafi studia quantitativamente le proprietà che descrivono network come quelli ottenuti dai grafi di covarianza strutturale.

Le misure più semplici con cui condurre l'analisi ne descrivono le dimensioni: il numero di vertici e di archi; il diametro; l'ordine; il numero di cicli.

Il diametro di un grafo è dato dal numero di archi che connettono i due vertici più distanti, prendendo il percorso più breve che li separa; l'ordine di un vertice è dato dal numero di archi che lo connettono ad altri vertici e l'ordine del grafo è dato dall'ordine di numero maggiore tra tutti i vertici; il numero di cicli si riferisce al numero di percorsi chiusi in cui solo il primo e l'ultimo vertice sono gli stessi, in particolare si dice unico un ciclo che non fa parte di un altro ciclo.

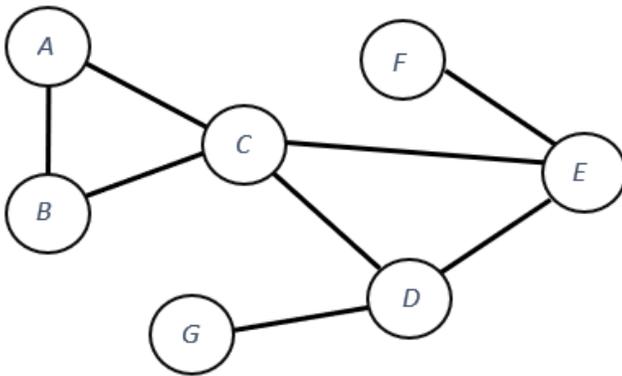


Figura 6 | Nel grafo in figura il numero di vertici è 7; il numero di archi è 8; il diametro è 3; l'ordine del grafo è 4; il numero di cicli è 2.

Gli indici sono misure più complesse ed esprimono quantitativamente caratteristiche più astratte; ne esistono di vari tipi e la scelta dell'indice da calcolare ha forti implicazioni sul significato dell'analisi del grafo condotta. La comprensione delle operazioni matematiche che sottendono la misura dell'indice è fondamentale per interpretare correttamente i risultati.

Negli studi di covarianza strutturale si utilizzano generalmente indici di segregazione e integrazione, oltre a un indice detto di small-worldness.

1.7.1 INDICI DI SEGREGAZIONE

Gli indici di segregazione scelti per condurre l'analisi dei grafi dello studio sono tre: il coefficiente di clusterizzazione; la modularità; l'efficienza locale.

Il coefficiente di clusterizzazione è una misura della tendenza dei vertici di un grafo a raggrupparsi assieme.

Si ottiene scegliendo uno dei vertici e valutando il numero di archi che connettono i vertici a esso adiacenti, in rapporto al numero massimo di archi possibili tra i vertici connessi a quello di indagine.

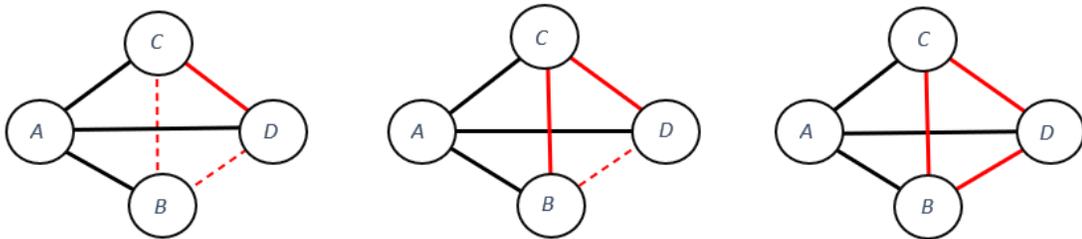


Figura 7 | Studio del coefficiente di clusterizzazione riferito al vertice A; rispettivamente da sinistra verso destra assume valori di $1/3$; $2/3$; 1.

L'efficienza locale è un indice che valuta il grado di integrazione dell'informazione tra i vertici immediatamente adiacenti al vertice studiato.

È definita come il reciproco della lunghezza minima media del percorso di tutti i vertici vicini al vertice studiato; assume valori compresi tra $+1/2$ e $+1$.

Essendo anch'esso un indice di segregazione, ha un comportamento simile al coefficiente di clusterizzazione.

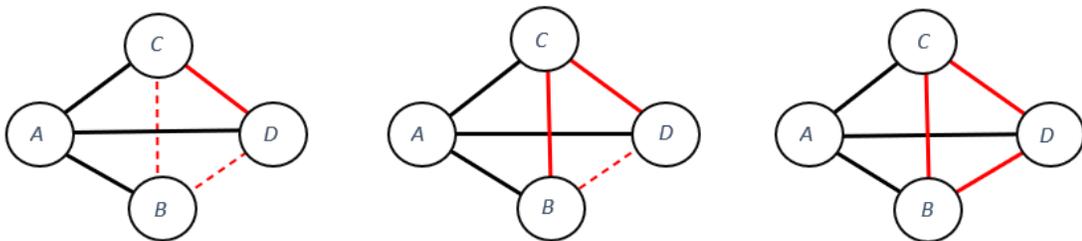


Figura 8 | Nel grafo sopra rappresentato, l'efficienza locale del vicinato riferito al vertice A è da sinistra a destra rispettivamente $3/5$; $2/3$; 1.

La modularità esprime la tendenza di un network a organizzarsi in moduli: gruppi di vertici densamente connessi tra loro ma scarsamente connessi a vertici appartenenti a gruppi diversi.

In un grafo di n vertici connesso da m archi, $a_{i,j}$ è un elemento della matrice di adiacenza corrispondente al grafo (quindi, il numero di archi che connettono i vertici i e j); supponendo di dividere il grafo in un due gruppi di vertici, la modularità della divisione ottenuta è definita come la frazione di archi presenti all'interno dei due gruppi meno la frazione di archi che ci si aspetterebbe se essi fossero distribuiti casualmente.

La modularità Q di un network diviso in due gruppi è calcolata tramite la formula:

$$Q = \frac{1}{2m} \sum_{i,j} [a_{i,j} - \frac{k_i k_j}{2m}] (s_i s_j)$$

Dove m è il numero complessivo di archi del network; k_i e k_j sono l'ordine dei vertici i e j ; s_i e s_j assumono valore di +1 se il vertice corrispondente appartiene al primo gruppo, di -1 se appartiene al secondo gruppo.

La modularità Q assume valori positivi o negativi, indicando una frazione di archi all'interno del gruppo maggiore o minore di quella attesa.

Un metodo efficace per valutare la reale distribuzione comunitaria dei vertici all'interno del network è cercare divisioni del network con valori di modularità positivi ed elevati. ^{[49], [50]}

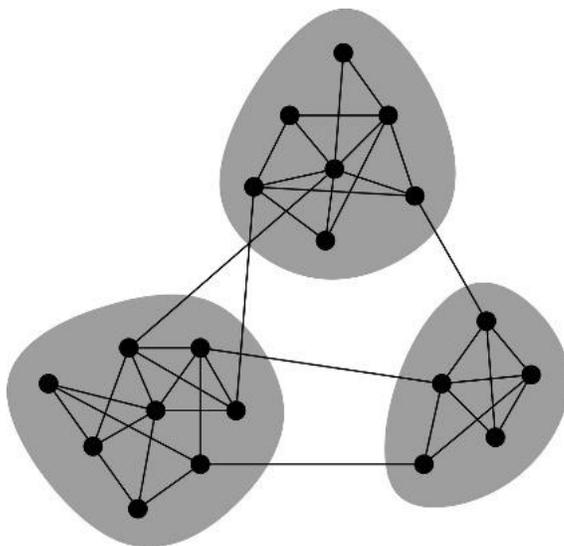


Figura 9 | Esempio di network diviso in tre gruppi di vertici caratterizzati da elevata modularità. ^[88]

1.7.2 INDICI DI INTEGRAZIONE

Gli indici di integrazione scelti per l'analisi dei gradi dello studio sono due: la lunghezza di percorso caratteristica e l'efficienza globale.

La lunghezza di percorso caratteristica è data dalla media dei percorsi più brevi che connettono ciascuna coppia di vertici e segue un comportamento inverso rispetto all'efficienza globale – a valori ridotti di lunghezza di percorso media corrispondono valori elevati di efficienza globale.

L'efficienza globale è data dall'inverso della media dei percorsi più brevi che connettono ciascuna coppia di vertici – l'inverso, quindi, della lunghezza di percorso media.

Per entrambi questi indici, il valore che esprime il massimo grado di integrazione è 1.

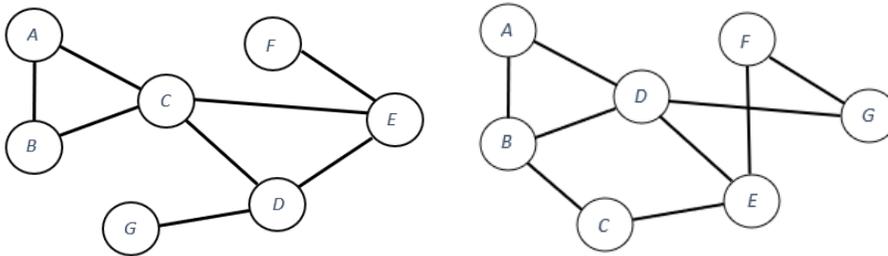


Figura 10 | I valori di lunghezza di percorso media dei network rappresentati sono da sinistra a destra rispettivamente 1.76 e 1.26. Questo riflette un grado di integrazione maggiore del network di destra, valutabile anche tramite l'efficienza globale che ha valori rispettivamente di 0.57 e 0.79.

1.7.3 SMALL-WORLD NETWORKS

I network small-world hanno varie definizioni matematiche:

1) un grafo semplice tale per cui il suo coefficiente di clusterizzazione è elevato ma la lunghezza di percorso caratteristica è ridotta. In questo modo è mantenuto un buon grado di connettività locale senza che venga sacrificata la portata globale del trasferimento di informazioni. ^[53]

2) un grafo semplice tale per cui per un dato numero di vertici V , la lunghezza di percorso media L non cresca più velocemente che in maniera logaritmica all'aumentare del numero di vertici (esprimendo la necessità di non perdere in efficienza sia locale che globale all'aumentare delle dimensioni del network): ^[54]

$$L = f(V)$$

Tale per cui:

$$0 \leq f'(V) \leq \frac{1}{V}$$

Essendo:

$$d(\log V) = \frac{1}{V}$$

Un network small-world si può ottenere a partire da un network ad anello in cui ciascun vertice è connesso a quello accanto e ai due successivi da un arco diretto, rimuovendo un numero variabile di archi scelti casualmente e riconnettendo i vertici interessati a un'altra coppia di vertici scelti casualmente.^[55]

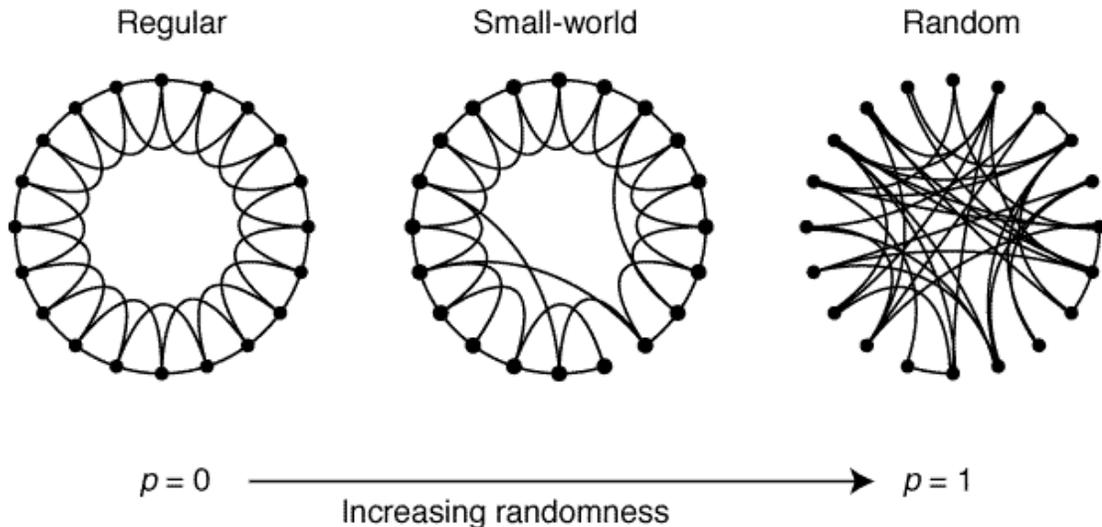


Figura 11 | Un network ad anello (a); un network small-world di Watts-Strogatz^[53] (b) e un network randomico di Erdős-Rényi^[69]. La probabilità p indica la proporzione di archi rimossi rispetto al totale.

Una proprietà dei network small-world^[53] è quella di non sacrificare l'efficienza globale, quindi la possibilità di trasmettere informazioni a vertici vicini e lontani senza percorsi che richiedano un numero eccessivo di archi, per avere un'efficienza locale quasi massima, dedicando cioè un numero ingente di connessioni a vertici molto vicini tra loro.

Se un network perfettamente ordinato – ad anello – ha la massima capacità di scambiare informazioni efficientemente tra vertici poco distanti, un network randomico tende verso la massima efficienza globale e quindi la minima distanza media tra tutti i vertici, vicini e lontani.

L'efficienza locale è un indice di segregazione e segue il comportamento del coefficiente di clusterizzazione, come l'efficienza globale è un indice di integrazione e si comporta in maniera inversa rispetto alla lunghezza di percorso caratteristica.

La prima definizione matematica della proprietà di un network di essere small-world descrive la necessità di mantenere un certo grado di equilibrio tra proprietà segregative e integrative, mettendo al numeratore il coefficiente di clusterizzazione e al denominatore la lunghezza di percorso caratteristica.

Nel modello di Watts-Strogatz ^[53] i network ordinati, ad anello, soddisfano il requisito di un elevato coefficiente di clusterizzazione – quindi di un'elevata efficienza locale e proprietà segregative – senza però soddisfare il requisito di una ridotta lunghezza caratteristica – essendo quindi caratterizzati da ridotta efficienza globale e ridotte proprietà integrative; analogamente, i network randomici di Erdős- Rényi soddisfano il secondo requisito ma non il primo.

Ad un network small-world, quindi, può essere concettualmente attribuita la proprietà di soddisfare l'equilibrio tra ordine e casualità necessario a produrre il fenomeno matematico sopra descritto.

Tuttavia, i network small-world non sono un modello del tutto affidabile per i network naturali e non offrono una spiegazione adeguata di proprietà quali la modularità e la tendenza ad avere distribuzioni dell'ordine dei vertici fortemente asimmetriche (quindi la tendenza ad avere pochi vertici con ordine molto elevato chiamati *hub*). ^[72]

Secondo alcuni studi ^{[73], [74], [75]}, il sistema nervoso animale è caratterizzato da un'architettura small-world; per altri ^[76] il modello scale-free è preferibile a quello small-world e costituisce un suo miglioramento.

1.8 INTERPRETAZIONE DEGLI STUDI DI COVARIANZA STRUTTURALE

Nell'interpretazione dei risultati degli studi di covarianza strutturale è necessario innanzitutto ricordare che, nonostante condividano la terminologia propria dell'analisi dei grafi con gli studi di connettomica, questi non sono stati ottenuti tramite l'osservazione di un network anatomico ma matematico.

Se tramite diffusion tensor imaging è possibile stimare l'organizzazione assonale della materia bianca encefalica misurandone la diffusione anisotropica ^{[51], [52]}, gli studi di covarianza strutturale indagano la morfologia di più o meno estese aree cerebrali e ne connettono i comportamenti – quindi l'associazione in positivo o in negativo delle loro variabili morfologiche – in determinate circostanze.

I network ottenuti dagli studi di connettomica sono costituiti da vertici rappresentanti una certa area cerebrale e da archi che stanno ad indicare un percorso assonale sottostante che connette le rispettive popolazioni neuronali; i vertici degli studi di covarianza strutturale sono ugualmente la rappresentazione di varie aree cerebrali, ma gli archi esprimono solamente la loro tendenza ad assumere valori concordi della variabile morfologica in esame nella popolazione studiata.

Tuttavia, l'osservazione che aree cerebrali distanti abbiano comportamenti sovrapponibili in risposta a stimoli organici anche ignoti, può permettere l'ipotesi che ci sia uno stesso meccanismo o motivo che possa spiegarne l'analogia.

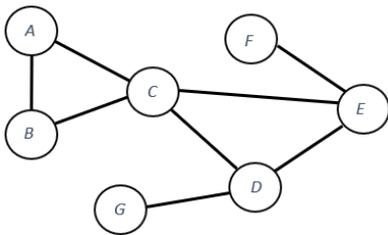


Figura 12 | In uno studio di covarianza strutturale, il vertice A e il vertice C sono aree cerebrali connesse da un arco perché nel campione studiato tendono ad avere entrambe valori della variabile morfologica studiata elevati in più pazienti ed entrambe valori bassi in altri.

Di fatto è stato ipotizzato che i network ottenuti dagli studi di covarianza strutturale riflettano i risultati degli studi di trattografia, come precedentemente anticipato. ^[48]

I modi di interpretare i dati degli studi di covarianza strutturale sono dunque più d'uno e concettualmente distinti tra di loro.

Un primo modo è osservare il dato in quanto tale che, rilevando l'associazione volumetrica delle aree cerebrali, può sottendere un ventaglio di motivazioni anatomo-fisiologiche anche indipendenti dal funzionale, dalla connettomica e dallo studio della coscienza.

La covarianza strutturale risulta così essere un possibile indicatore di affinità trascrizionali^[56] e/o filogenetiche descritte secondo i parametri dell'analisi dei grafi.

Se invece si dà per assunta la proprietà dei grafi di covarianza strutturale di essere in qualche modo sovrapponibili a quelli di connettomica, l'analisi dei grafi ottenuti descrive le caratteristiche dei network neuronali e dunque la funzionalità cerebrale.

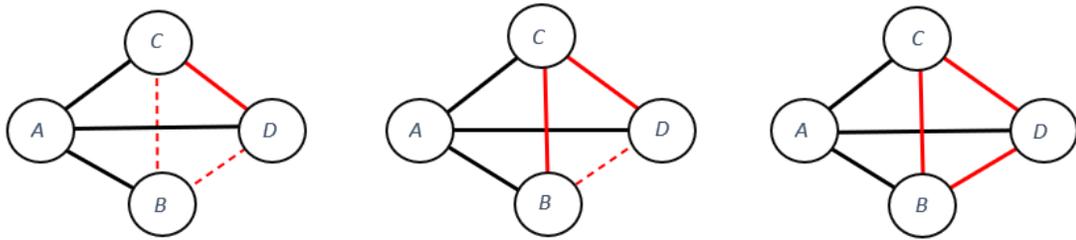


Figura 13 | Il coefficiente di clusterizzazione esprime nel primo caso la tendenza delle aree esaminate a comportarsi più o meno nella stessa maniera tra di loro – potenzialmente per una medesima origine filogenetica, uno stesso profilo trascrizionale; nel secondo caso descrive l'efficienza con cui possono scambiare informazioni localmente.

Ad esempio, esistono spesso correlazioni forti tra aree omologhe ma controlaterali del cervello.^[57]

I valori positivi di covarianza osservati potrebbero essere il risultato di meccanismi di potenziamento legati allo scambio di informazioni tra le due regioni cerebrali – indice quindi delle connessioni sinaptiche tra esse – ma anche conseguenza di pattern trascrizionali analoghi, necessari o correlati allo svolgimento di una stessa funzione cognitiva, oppure di stimoli trofici condivisi (sia in fase di neurosviluppo^[58] che in fase di mantenimento nella vita adulta).

Nel caso di pazienti anoressiche, lo spessore corticale potrebbe anche essere influenzato da meccanismi di rimodellamento gliale ^[59]; dunque i valori positivi di covarianza riscontrati evidenzerebbero comportamenti analoghi delle popolazioni cellulari non neuronali delle aree in esame.

È anche possibile che i network di covarianza strutturale riflettano le influenze combinate di tutti questi meccanismi sottostanti, in misura variabile a seconda delle aree coinvolte e delle situazioni di studio.

2. METODI

2.1 PARTECIPANTI

Lo studio ha coinvolto 90 individui di sesso femminile di cui 38 aventi diagnosi di anoressia nervosa acuta, valutati alla diagnosi (AN baseline) e dopo recupero di peso (AN follow-up), 52 controlli sani (HC). Per ciascuno dei tre gruppi sono state raccolte informazioni cliniche e acquisite immagini di risonanza magnetica nucleare.

Il recupero di peso è stato definito come raggiungimento del ventesimo percentile di indice di massa corporea aggiustato per l'età (BMI-SDS), che definisce una finestra longitudinale piuttosto breve – in media di 3.5 mesi. Il BMI-SDS è stato calcolato alla diagnosi e al follow-up utilizzando il dataset normativo di Kromeyer-Hauschild per gli adolescenti tedeschi ^[60].

La diagnosi di anoressia nervosa acuta si basa sui criteri del DSM-IV ^[61] e la severità è stata valutata con l'Eating Disorder Inventory II (EDI-II); le pazienti con anoressia nervosa sono state reclutate presso l'unità per i disturbi del comportamento alimentare al Dipartimento di Psichiatria Infantile e Adolescenziale dell'Ospedale universitario RWTH di Aachen.

I criteri di esclusione utilizzati per il gruppo di pazienti AN sono stati: 1) anamnesi positiva per psicosi; 2) anamnesi positiva per utilizzo di sostanze; 3) quoziente intellettivo inferiore a 80.

Il gruppo di controlli è stato reclutato tramite un annuncio e i criteri di esclusione applicati sono stati i seguenti: 1) anamnesi positiva per disturbo psichiatrico diagnosticato; 2) quoziente intellettivo inferiore a 80.

Le variabili cliniche raccolte, oltre al BMI-SDS puntuale a baseline e follow-up, sono state: 1) la perdita di peso tra esordio di malattia e ricovero; 2) il recupero di peso tra ricovero e raggiungimento della soglia di recupero; 3) l'età di esordio; 4) la durata di malattia al momento del ricovero.

Lo studio è stato approvato dal comitato etico dell'Università di Aachen. Il consenso informato dei partecipanti (o dei loro guardiani legali) è stato ottenuto in forma scritta in seguito a una descrizione completa del progetto di studio. Lo studio è stato condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki.

2.2 ACQUISIZIONE DI DATI DI RISONANZA MAGNETICA E PRE-PROCESSAMENTO

Le immagini RM pesate in T1 sono state acquisite in due diversi siti utilizzando l'1.5 T Siemens TrioTim whole body magnetic resonance imaging, utilizzando una sequenza gradient echo (repetition time = 2.25ms; echo time = 3.03ms; inversion time = 900ms; flip angle = 9°; 176 sezioni sagittali; voxel size = 1 x 1 x 1 μL; field of view 256 x 256 mm).

Il pre-processamento delle immagini, la ricostruzione corticale e la segmentazione sono state eseguite utilizzando la versione 7.1.1 di FreeSurfer, seguendo i protocolli e le linee guida standard del software ^[62]. Il pre-processamento ha incluso i seguenti passaggi: 1) skull-stripping; 2) correzione dell'intensità; 3) definizione del confine di materia bianca per entrambi gli emisferi; 4) tessellazione dei confini ottenuti.

Le ricostruzioni corticali sono state ispezionate visualmente e in accordo con le istruzioni di FreeSurfer sono stati effettuati minori interventi manualmente.

La superficie corticale è stata parcellata in 148 regioni (74 per ciascun emisfero) utilizzando l'atlante di Destrieux. ^{[63], [64]}

Per ciascuna parcella è stata estratto lo spessore corticale medio (CT) e l'indice di girificazione locale (LGI).

È stata quindi condotta un'analisi per vertici di spessore corticale e indice di girificazione locale.

2.3 COSTRUZIONE DEI GRAFI DI COVARIANZA

Per tenere conto di possibili fattori confondenti sono stati costruiti vari modelli lineari intra-regionali e inter-partecipanti, utilizzando l'età e il sito di acquisizione come predittori e gli indici morfologici come variabili dipendenti.

Successivamente i valori misurati di CT e LGI sono stati sostituiti con i residui dei modelli normalizzati per regione, utilizzando la media locale e la deviazione standard del campione di controlli. ^[65]

I dati così trasformati sono stati impiegati per costruire un grafo di spessore corticale e un grafo di girificazione locale per ciascun partecipante, nei quali ciascun vertice rappresenta una parcella e i valori pesati degli archi sono stati assegnati in base alla similarità delle misure morfologiche tra le regioni.

Sono state calcolate due matrici per ciascun soggetto di 148 x 148 celle contenenti i valori di covarianza dei residui di spessore corticale e indice di girificazione locale. ^{[65], [66], [67]}

I grafi pesati sono stati binarizzati tramite l'uso di soglie proporzionali, ossia convertendo a 1 la percentuale k (che va da 5% a 55% con incrementi di 2) dei pesi maggiori e assegnando 0 a tutti gli altri elementi.

Per evitare che i grafi si frammentassero, è stato prima individuato il *minimo albero ricoprente* del grafo pesato e convertito in binario; poi si sono aggiunti altri archi in ordine decrescente di peso fino al raggiungimento della densità desiderata, ossia il rapporto tra il numero di archi di un grafo rispetto al numero di coppie di vertici.

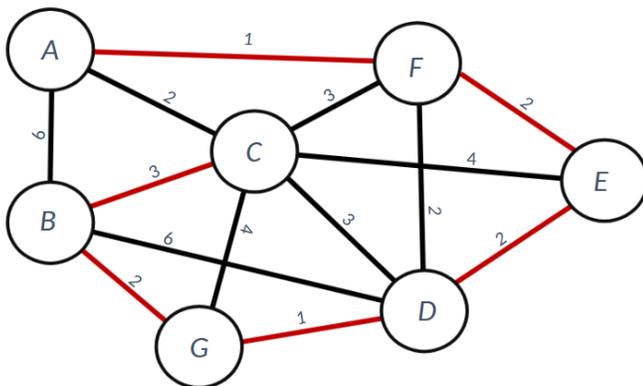


Figura 14 | L'albero minimo ricoprente di un grafo pesato è il cammino che connette tutti i vertici attraverso il sottoinsieme di archi con il minimo peso complessivo.

Infine, sono state calcolate cinque misure topologiche globali per tutti i grafi ad ogni livello di k , utilizzando la Brain Connectivity Toolbox ^[63]: 1) efficienza locale; 2) coefficiente di clusterizzazione; 3) modularità; 4) efficienza globale; 5) indice di small-worldness.

Lo stesso processo è stato ripetuto anche utilizzando metodiche di binarizzazione differenti, in modo da valutare la suscettibilità dei dati a questo passaggio dell'analisi.

La prima utilizza le stesse soglie proporzionali ma non preserva la struttura del minimo albero ricoprente; le altre due utilizzano soglie assolute per la binarizzazione, con o senza preservare la struttura del minimo albero ricoprente.

Per poter utilizzare la stessa metodica di comparazione per ogni analisi, si è optato per utilizzare soglie multiple, progressivamente crescenti.

2.4 ANALISI STATISTICA

Per identificare differenze significative tra i gruppi, si è condotta un'analisi permutativa non parametrica, la quale è costituita dai seguenti passaggi: 1) calcolare la curva media delle misure dei grafi per ciascun gruppo e per ogni valore di k ; 2) calcolare l'area compresa tra le curve di ciascun gruppo, ΔAUC ; 3) confrontare questo valore con una distribuzione nulla di ΔAUC della stessa misura calcolata a partire da 10.000 paia di gruppi casuali creati permutando la collocazione in gruppo di ciascun soggetto. Il valore p delle differenze è stato calcolato come la proporzione di punti nella distribuzione nulla con un ΔAUC maggiore di quello calcolato sui dati reali.

Successivamente, sono state investigate possibili associazioni tra la topologia dei grafi morfologici e le condizioni cliniche all'interno del gruppo AN utilizzando una regressione lineare step-wise. Questa consiste, per ogni misura del grafo, nella costruzione di un modello costante e nell'aggiunta progressiva di variabili cliniche come predittori nel caso in cui fossero in grado di migliorare significativamente il fit del modello. Le variabili indipendenti in questione sono state: 1) l'età di esordio; 2) la durata di malattia; 3) il BMI-SDS; 4) la perdita di peso tra ricovero e AN baseline; 5) l'aumento di peso tra AN baseline e AN follow-up. I test statistici sono stati condotti utilizzando MATLAB R2018b, utilizzando una soglia di significatività pari a $p = 0.05$.

3. RISULTATI

3.1 CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE

Per valutare la presenza di differenze significative tra i gruppi sono state condotte delle analisi di varianza (ANOVA), le quali prevedono la verifica dell'ipotesi nulla che i dati dei gruppi siano stocasticamente distribuiti e le differenze rilevate siano dovute interamente al caso.

Come atteso, due misure ripetute di ANOVA hanno evidenziato che l'età [F(37)=281.88, $p < 0.001$] e il BMI-SDS [F(37)=116.94, $p < 0.001$] del gruppo AN sono significativamente maggiori al termine del follow-up – indice di un effettivo aumento ponderale nel corso del trattamento.

Inoltre, le analisi di varianza condotte tra i gruppi AN e HC hanno evidenziato l'assenza di significative differenze in termini di età tra pazienti e controlli; mentre è stata verificata la presenza di un IMC standardizzato significativamente minore nel gruppo AN – sia baseline [F(89)=187.86, $p < 0.001$] che al follow-up [F(89)=56.68, $p < 0.001$]– rispetto al gruppo di controllo.

	AN (N=38)		HC (N=52)	ANOVA		
	baseline (t1)	Follow-up (t2)		AN-t1 vs AN-t2	AN-t1 vs HC	AN-t2 vs HC
	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	F(1, 37)(p)	F(1, 89)(p)	F(1, 89)(p)
Età (anni)	15.25(1.88)	15.54(1.91)	15.74(1.65)	281.88(0.00) ***	1.73(0.19)	0.28(0.59)
BMI-SDS	-2.74(1.14)	-1.01(0.49)	0.16(0.87)	116.94(0.00) ***	187.86(0.00) ***	56.68(0.00) ***
Durata di malattia (mesi)	12.55(9.49)	16.24(9.88)	N/A			
Tempo di follow-up (mesi)	3.45(1.26)		N/A			
Età d'esordio (anni)	14.12(1.60)		N/A			
BMI-SDS all'esordio	0.00(0.88)		N/A			
perdita di BMI-SDS (t1 – esordio)	-2.77(1.11)		N/A			
guadagno di BMI-SDS (t2 – t1)	1.77(0.97)		N/A			

Tabella 2 | Dati clinici e demografici delle partecipanti.

3.2 NETWORK BASATI SULLO SPESSORE CORTICALE

Dai grafi delle pazienti con anoressia nervosa in fase acuta è emerso un valore significativamente minore di modularità ($\Delta AUC=.275$, $p=.003$) e small-world index ($\Delta AUC=.355$, $p=.028$) rispetto ai controlli sani. Tra le pazienti AN baseline e le pazienti al termine del breve follow-up, dopo recupero di peso, la modularità è cresciuto significativamente ($\Delta AUC=.152$, $p=.015$). Non sono emerse differenze significative tra le pazienti AN dopo il recupero di peso e i controlli sani nelle analisi principali.

Questi risultati sono stati corroborate dalle metodiche di binarizzazione alternative precedentemente descritte: tre delle quattro procedure applicate hanno riscontrato alterazioni della modularità nel gruppo baseline, che si normalizzano con il recupero di peso.

Il calo dell'indice di small-world nelle pazienti in fase acuta, invece, è stato riscontrato solamente applicando le due procedure che più assicurano di evitare la frammentazione dei grafi.

Dalla regressione stepwise, inoltre, è stata evidenziata una associazione positiva significativa tra il BMI-SDS delle pazienti e il coefficiente di clusterizzazione [$F(28)=4.79$, $p=.0372$].

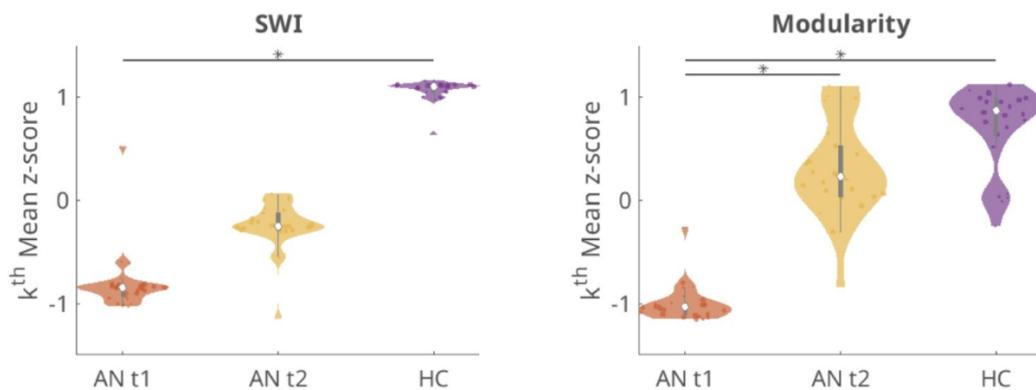


Figura 15 | Confronto dei valori di modularità e di indice di small-world tra pazienti AN e controlli sani.

3.3 NETWORK BASATI SULL'INDICE DI GIRIFICAZIONE LOCALE

Dal confronto tra il gruppo AN baseline e HC è emersa una significativa diminuzione tra le prime dell'efficienza globale ($\Delta AUC=.003$, $p=.048$) e dell'indice di small-world ($\Delta AUC=-.423$, $p=.035$). Nei grafi ottenuti dalle misure dell'indice di girificazione, a differenza dei grafi basati sullo spessore corticale, il confronto longitudinale tra baseline e follow-up non ha riportato differenze significative. Anche dopo recupero di peso, al termine del breve periodo di trattamento (in media 3.5 mesi), tra le pazienti AN persiste la tendenza a valori minori di efficienza globale ($\Delta AUC=-.027$, $p=.074$) e indice di small-world ($\Delta AUC=-.355$, $p=0.099$) rispetto al gruppo di controllo.

La perdita di efficienza globale è stata osservata con tutte le metodiche di binarizzazione utilizzate, sia alla baseline che al follow-up; la riduzione dell'indice di small-world è stata riscontrata solo nei grafi ottenuti con soglie proporzionali.

Inoltre, le regressioni stepwise hanno riscontrato un'associazione significativa tra la durata di malattia e il coefficiente di clusterizzazione in fase acuta [$F(27)=5.46$, $p=.027$]; tra durata di malattia ed efficienza globale al follow-up [$F(27)=5.33$, $p=.038$].

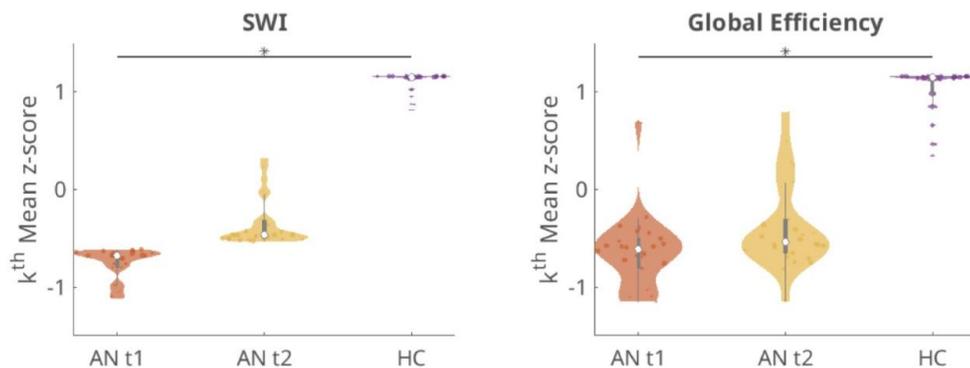


Figura 16 | Confronto dei valori di efficienza globale e indice di small-world tra pazienti AN e controlli sani.

	Spessore Corticale		Girificazione	
	AN t1 vs HC		AN t1 vs HC	
	<i>Delta AUC</i>	<i>p</i>	<i>Delta AUC</i>	<i>p</i>
Efficienza globale	-0.020	0.120	-0.298	0.048*
Efficienza locale	-0.012	0.772	-0.678	0.066
Clustering	-0.029	0.517	-0.047	0.255
Modularità	-0.275	0.003**	-0.156	0.206
Small-world index	-0.355	0.028*	-0.423	0.035*
	Spessore Corticale		Girificazione	
	AN t2 vs HC		AN t2 vs HC	
	<i>Delta AUC</i>	<i>p</i>	<i>Delta AUC</i>	<i>p</i>
Efficienza globale	-0.019	0.088	-0.027	0.074
Efficienza locale	0.011	0.804	-0.030	0.464
Clustering	0.010	0.823	-0.004	0.935
Modularità	-0.116	0.238	-0.148	0.226
Small-world index	-0.246	0.123	-0.355	0.099
	Spessore Corticale		Girificazione	
	AN t1 vs AN t2		AN t1 vs AN t2	
	<i>Delta AUC</i>	<i>p</i>	<i>Delta AUC</i>	<i>p</i>
Efficienza globale	-0.007	0.457	-0.004	0.818
Efficienza locale	-0.018	0.499	-0.021	0.609
Clustering	-0.015	0.655	-0.044	0.335
Modularità	-0.168	0.030*	-0.167	0.186
Small-world index	-0.131	0.161	-0.187	0.397

Tabella 3 | Confronto tra gruppi basato sui network di spessore corticale e sui network di girificazione.

4. DISCUSSIONE

La struttura dello studio è stata pensata per rispondere a tre domande di ricerca principali:

1) se fossero presenti anomalie nei pattern di covarianza delle pazienti in fase acuta, rispetto ai controlli; 2) se queste fossero ancora presenti nelle pazienti dopo recupero di peso short-term; 3) se ci fosse un'associazione tra i parametri clinici considerati e le misure di covarianza strutturale.

Per quanto riguarda il primo punto, dallo studio di network di covarianza derivati dalla misura dello spessore corticale e dell'indice di girificazione locale è emersa una riduzione dell'indice di small-world che riflette un'alterazione nell'equilibrio tra indici di integrazione e di segregazione del network.

Come precedentemente descritto, un network small-world ^[53] è caratterizzato dalla proprietà di non perdere significativamente in efficienza globale all'aumentare della sua efficienza locale; di non eccedere quindi nelle sue proprietà segregative al costo di quelle integrative.

Negli studi basati su misure dello spessore corticale, è emersa una riduzione della modularità nelle pazienti in fase acuta rispetto ai controlli. La modularità esprime la tendenza di vertici vicini a scambiare un numero maggiore di connessioni, quindi di archi, con un certo sottogruppo del totale dei vertici: è un indice di segregazione e riflette l'efficienza locale del network.

Negli studi basati sull'indice di girificazione locale, invece, è stata misurata un'efficienza globale ridotta nelle pazienti in fase acuta rispetto ai controlli. L'efficienza globale segue un andamento opposto alla lunghezza di percorso caratteristica, ossia la lunghezza di percorso media tra due vertici qualunque di un network.

Quindi, una sua riduzione esprime un aumento della lunghezza media dei percorsi, un aumento del numero di tappe necessarie a raggiungere un certo vertice da un certo punto di partenza. Una riduzione dell'efficienza globale sottende un peggioramento complessivo dell'efficacia del sistema di connessioni del network nel trasmettere informazioni.

Questi risultati sono coerenti e in linea con alcuni studi pregressi, mentre sono in contrasto con altri.

In particolare, da studi di diffusion tensor imaging e risonanza magnetica funzionale, è risultata un'organizzazione del network cerebrale meno bilanciata e più randomica nelle pazienti AN rispetto ai controlli. ^[86]

Questi risultati sono in linea con il riscontro di un ridotto valore di modularità, la quale è stata dimostrata essere inversamente correlata alla randomicità di un network. ^[71]

Si trovano invece potenzialmente in conflitto con la riduzione in efficienza globale osservata nei network di girificazione. L'efficienza globale, per definizione, è l'inverso della lunghezza di percorso caratteristica, la quale tende ad essere ridotta nei network randomici rispetto a quelli ordinati.

Nella valutazione dell'indice di small world, che ha formula:

$$SWI = \frac{\gamma}{\lambda}$$

Essendo:

$$\lambda = \frac{CPL^{REAL}}{CPL^{RAND}}$$

La lunghezza di percorso caratteristica reale del network CPL^{REAL} è paragonata ad una lunghezza di percorso caratteristica ottenuta da una serie di network randomici CPL^{RAND} , essendo quest'ultima tendente a valori minimi per un network di un certo ordine e con una certa densità di connessioni. I network randomici sono dunque generalmente caratterizzati da una lunghezza di percorso caratteristica piuttosto bassa e da un'efficienza globale relativamente elevata. ^{[72], [77]}

Da un recente studio di analisi dei grafi di covarianza strutturale, invece, è emerso un aumento dell'indice di small-world nelle pazienti in fase acuta, sia nei network basati sullo spessore corticale che in quelli basati sull'indice di girificazione locale.

La riduzione della modularità osservata nei network di spessore corticale è all'apparenza incompatibile con l'aumento dell'indice di small-world: questo perché un network altamente modulare tende ad avere caratteristiche tipiche di un network small world, con cluster di vertici densamente collegati tra loro e sparsamente collegati ai vertici appartenenti a cluster differenti. In questo modo, infatti, è soddisfatto il criterio di un alto coefficiente di clusterizzazione ma anche la necessità di non avere una lunghezza di percorso caratteristica eccessivamente elevata, grazie a queste sporadiche connessioni scorciatoia.

Tuttavia, se un network modulare tende per definizione ad essere anche small-world, un network small-world non necessariamente è modulare: un esempio è il modello di Watts-Strogatz, in cui la divisione in moduli è del tutto assente, ma lo small-world index calcolato è estremamente elevato.^[78]

Dunque, un aumento dell'indice di small-world nelle pazienti in fase acuta non è necessariamente in disaccordo con i risultati del presente studio.

Tuttavia, i network neurali sono generalmente caratterizzati da un'organizzazione modulare che verosimilmente produce almeno in parte le proprietà di small-world misurate; in questo caso è plausibile supporre che una perdita della modularità di un network precedentemente organizzato in tal modo possa portare a un calo dell'indice di small-world.

Per quanto riguarda il calo dell'efficienza globale osservato nei grafi di covarianza strutturale basati sull'indice di girificazione locale, il risultato sembra essere in disaccordo con l'aumento dell'indice di small-world riportato dallo studio precedente.

Un calo dell'efficienza globale riflette infatti un aumento della lunghezza di percorso caratteristica, che è inversamente correlata all'indice di small-world.

Il presente studio, quindi, è probabilmente in contrasto con i risultati che vedono un aumento dell'indice di small-world nelle pazienti in fase acuta ma sono necessarie ulteriori analisi per affermarlo con sicurezza.

Vari fattori potrebbero spiegare le discrepanze tra le osservazioni degli studi riportati: 1) l'età media delle partecipanti, adolescenti nel presente studio e adulte nello studio precedente; 2) la durata di malattia, minore nel campione analizzato dal presente studio.

La rilevanza dell'età e della durata di malattia nella valutazione dell'imaging nell'anoressia nervosa è stata ampiamente descritta dalla letteratura sui disturbi del comportamento alimentare ^[78]; differenze nell'età e nella durata di malattia potrebbero riflettere differenze nello stadio del neurosviluppo e nell'instaurarsi delle conseguenze organiche della patologia.

Inoltre, gli indici corticali sono stati dimostrati essere in stretta dipendenza con lo status nutrizionale, il quale determina rapidamente variazioni delle variabili morfologiche. ^{[79], [80]}

Per quanto riguarda il secondo punto – la normalizzazione dei grafi di covarianza strutturale in seguito al recupero di peso – l'analisi longitudinale ha osservato un recupero completo dei pattern di covarianza basati sullo spessore corticale, non essendoci differenze significative tra controlli sani e pazienti al follow-up.

Questi risultati sono confermati dall'osservazione di un aumento della modularità tra pazienti in fase acuta e al follow-up; si riporta anche un aumento dell'indice di small-world rilevato dalle procedure di binarizzazione alternative a quella scelta.

Al contrario, i grafi basati sull'indice di girificazione locale non hanno mostrato lo stesso livello di recupero e persiste l'osservazione di valori ridotti di efficienza globale al follow-up rispetto ai controlli sani. Questa è solamente una tendenza nell'analisi primaria, ma è significativa in tutte le procedure supplementari di binarizzazione.

A differenza dello spessore corticale, la morfologia sulcale e girale non sembra avere grande variabilità nella fase post-natale del neurosviluppo. ^{[81], [82], [83], [84], [85]}

Dunque, il mancato recupero dei grafi di girificazione locale potrebbe essere dovuto alla breve durata del protocollo di recupero di peso (quindi del tempo di follow-up) oppure a una maggiore stabilità dell'indice.

In ogni caso, considerando l'osservazione in studi passati di una rapida normalizzazione del ripiegamento corticale in seguito a recupero di peso, questo risultato merita di essere approfondito.

I risultati si riferiscono per la prima volta ad un'analisi longitudinale di grafi di covarianza strutturale nell'anoressia nervosa, ma sono allineati alle passate valutazioni longitudinali della morfologia corticale nell'AN. ^{[14], [15]}

Un'altra similitudine con la letteratura passata è l'osservazione che l'effetto della patologia sulla struttura corticale è fortemente correlata allo stato di malnutrizione, cambiando rapidamente anche con recupero di peso short-term e nelle pazienti che non raggiungono il peso target.

Il fatto che lo status nutrizionale delle pazienti non si rifletta solamente nella morfologia corticale ma anche nei pattern di covarianza ad essa associati permette di supporre l'esistenza di meccanismi eziopatologici comuni ad entrambe.

Dato che il ripiegamento corticale è probabilmente implicato nella strutturazione della connettività cerebrale, una riduzione dell'efficienza globale dei grafi di covarianza strutturale basati sull'indice di girificazione locale potrebbe riflettere alterazioni della connettività cerebrale nelle pazienti in fase acuta.

Per quanto riguarda il terzo punto, l'associazione di parametri clinici all'analisi dei grafi di covarianza strutturale, le regressioni hanno evidenziato che l'indice di massa corporea standardizzato (BMI-SDS) influenza direttamente la clusterizzazione dei network di spessore corticale. Valori di BMI-SDS minori determinano un minore grado di clusterizzazione del network, potenzialmente riflettendo la riduzione della modularità osservata nelle pazienti in fase acuta.

Questi due risultati, assieme, sembrano suggerire il passaggio a una configurazione della connettività cerebrale (inferita tramite l'analisi dei grafi di covarianza strutturale basati sullo spessore corticale) maggiormente randomica.

Per quanto riguarda i grafi derivanti dalla misura dell'indice di girificazione locale, la regressione ha mostrato una riduzione del coefficiente di clusterizzazione e dell'efficienza locale all'aumentare della durata di malattia. Più è lunga la durata di malattia, quindi, più il network tende a perdere in proprietà segregative.

Questi risultati suggeriscono che la perdita in small-worldness potrebbe essere dovuta alla riduzione del numero di archi che connettono vertici vicini o vertici appartenenti ad uno stesso modulo, che con l'avanzare della malattia si allontanano e perdono in proprietà segregative.

I risultati sembrano in contrasto con le osservazioni di un precedente studio di connettomica basato sull'analisi dei grafi di girificazione locale, secondo il quale le pazienti con una peggiore risposta al trattamento mostrano grafi maggiormente segregati rispetto ai controlli sani. ^[86]

Di nuovo, lo studio sopracitato aveva incluso pazienti con un'età media e una durata di malattia maggiore rispetto a quello corrente.

Una riduzione delle proprietà segregative del network potrebbe riflettere l'instaurarsi dei processi neuroprogressivi che portano a una perdita dell'efficienza del network – resta da indagare se questa possa essere una base neurobiologica per la definizione di caratteristiche prognosticamente sfavorevoli.

Lo studio ha numerosi punti di forza, ma anche limiti importanti: 1) si tratta del primo studio longitudinale di covarianza strutturale nell'anoressia nervosa; 2) permette l'estrazione dei network di singoli individui e quindi l'associazione di parametri clinici agli indici derivati dall'analisi dei grafi; 3) è assente un indice di dominanza emisferica che permetta di valutare la lateralizzazione; 4) non distingue, pur essendo uno studio longitudinale, gli effetti sull'architettura corticale dello sviluppo precoce dalle conseguenze della patologia e della malnutrizione.

5. CONCLUSIONE

In conclusione, lo studio ha evidenziato: 1) una riduzione dell'indice di small-world dei grafi di covarianza strutturale (sia da spessore corticale che da indice di girificazione locale) nelle pazienti AN in fase acuta; 2) una riduzione della modularità nei grafi di covarianza strutturale basati sullo spessore corticale nelle pazienti AN in fase acuta; 3) una riduzione dell'efficienza globale nei grafi di covarianza strutturale basati sull'indice di girificazione locale nelle pazienti AN in fase acuta; 4) un parziale recupero dell'organizzazione corticale dopo aumento di peso short-term nei grafi basati sullo spessore corticale; 5) un mancato recupero dell'organizzazione corticale dopo aumento di peso short-term nei grafi basati sull'indice di girificazione locale; 6) l'associazione di parametri clinici e pattern di covarianza strutturale, che suggerisce un ruolo dello status nutrizivo nell'alterazione e nel recupero dell'organizzazione della connettività cerebrale.

Bibliografia

1. Dalle Grave, R., Sartirana, M., el Ghoch, M., & Calugi, S. (2018). DSM-5 severity specifiers for anorexia nervosa and treatment outcomes in adult females. *Eating Behaviors*, 31, 18–23. <https://doi.org/10.1016/J.EATBEH.2018.07.006>
2. Machado, P. P. P., Grilo, C. M., & Crosby, R. D. (2017). Evaluation of the DSM-5 Severity Indicator for Anorexia Nervosa. *European Eating Disorders Review*, 25(3), 221–223. <https://doi.org/10.1002/erv.2508>
3. Smink, F. R. E., van Hoeken, D., & Hoek, H. W. (2013). Epidemiology, course, and outcome of eating disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 26(6), 543–548. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328365a24f>
4. Reas, D. L., & Rø, Ø. (2017). Investigating the DSM-5 severity specifiers based on thinness for adults with anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 50(8), 990–994. <https://doi.org/10.1002/EAT.22729>
5. Smith, K. E., Ellison, J. M., Crosby, R. D., Engel, S. G., Mitchell, J. E., Crow, S. J., Peterson, C. B., le Grange, D., & Wonderlich, S. A. (2017). The validity of DSM-5 severity specifiers for anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge-eating disorder. *The International Journal of Eating Disorders*, 50(9), 1109–1113. <https://doi.org/10.1002/EAT.22739>
6. Whitelaw, M., Lee, K. J., Gilbertson, H., & Sawyer, S. M. (2018). Predictors of Complications in Anorexia Nervosa and Atypical Anorexia Nervosa: Degree of Underweight or Extent and Recency of Weight Loss? *The Journal of Adolescent Health : Official Publication of the Society for Adolescent Medicine*, 63(6), 717–723. <https://doi.org/10.1016/J.JADOHEALTH.2018.08.019>

7. Khalsa, S. S., Portnoff, L. C., McCurdy-McKinnon, D., & Feusner, J. D. (2017). What happens after treatment? A systematic review of relapse, remission, and recovery in anorexia nervosa. *Journal of Eating Disorders*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/S40337-017-0145-3>
8. Bardone-Cone, A. M., Hunt, R. A., & Watson, H. J. (2018). An Overview of Conceptualizations of Eating Disorder Recovery, Recent Findings, and Future Directions. *Current Psychiatry Reports*, 20(9). <https://doi.org/10.1007/S11920-018-0932-9>
9. Couturier, J., & Lock, J. (2006). What is recovery in adolescent anorexia nervosa? *The International Journal of Eating Disorders*, 39(7), 550–555. <https://doi.org/10.1002/EAT.20309>
10. Collantoni, E., Tenconi, E., Solmi, M., Meneguzzo, P., Marzola, E., D'Agata, F., Gotti, S., Daga, G. A., Manara, R., & Favaro, A. (2021). Hippocampal volumes in anorexia nervosa at different stages of the disorder. *European Eating Disorders Review : The Journal of the Eating Disorders Association*, 29(1), 112–122. <https://doi.org/10.1002/ERV.2806>
11. Amianto, F., Caroppo, P., D'Agata, F., Spalatro, A., Lavagnino, L., Caglio, M., Righi, D., Bergui, M., Abbate-Daga, G., Rigardetto, R., Mortara, P., & Fassino, S. (2013). Brain volumetric abnormalities in patients with anorexia and bulimia nervosa: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Research*, 213(3), 210–216. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRESNS.2013.03.010>
12. Mühlau, M., Gaser, C., Ilg, R., Conrad, B., Leibl, C., Cebulla, M. H., Backmund, H., Gerlinghoff, M., Lommer, P., Schnebel, A., Wohlschläger, A. M., Zimmer, C., & Nunnemann, S. (2007). Gray matter decrease of the anterior cingulate cortex in anorexia nervosa. *The American Journal of Psychiatry*, 164(12), 1850–1857. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2007.06111861>

13. Wagner, A., Greer, P., Bailer, U. F., Frank, G. K., Henry, S. E., Putnam, K., Meltzer, C. C., Ziolkowski, S. K., Hoge, J., McConaha, C., & Kaye, W. H. (2006). Normal brain tissue volumes after long-term recovery in anorexia and bulimia nervosa. *Biological Psychiatry*, 59(3), 291–293. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2005.06.014>

14. King, J. A., Geisler, D., Ritschel, F., Boehm, I., Seidel, M., Roschinski, B., Soltwedel, L., Zwipp, J., Pfuhl, G., Marxen, M., Roessner, V., & Ehrlich, S. (2015). Global cortical thinning in acute anorexia nervosa normalizes following long-term weight restoration. *Biological Psychiatry*, 77(7), 624–632. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2014.09.005>

15. Bernardoni, F., King, J. A., Geisler, D., Stein, E., Jaite, C., Nätsch, D., Tam, F. I., Boehm, I., Seidel, M., Roessner, V., & Ehrlich, S. (2016). Weight restoration therapy rapidly reverses cortical thinning in anorexia nervosa: A longitudinal study. *NeuroImage*, 130, 214–222. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.003>

16. Joos, A., Klöppel, S., Hartmann, A., Glauche, V., Tüscher, O., Perlov, E., Saum, B., Freyer, T., Zeeck, A., & van Elst, L. T. (2010). Voxel-based morphometry in eating disorders: correlation of psychopathology with grey matter volume. *Psychiatry Research*, 182(2), 146–151. <https://doi.org/10.1016/J.PSCYCHRESNS.2010.02.004>

17. Castro-Fornieles, J., Bargalló, N., Lázaro, L., Andrés, S., Falcon, C., Plana, M. T., & Junqué, C. (2009). A cross-sectional and follow-up voxel-based morphometric MRI study in adolescent anorexia nervosa. *Journal of Psychiatric Research*, 43(3), 331–340. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2008.03.013>

18. McCormick, L. M., Keel, P. K., Brumm, M. C., Bowers, W., Swayze, V., Andersen, A., & Andreasen, N. (2008). Implications of starvation-induced change in right dorsal anterior cingulate volume in anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 41(7), 602–610. <https://doi.org/10.1002/EAT.20549>

19. Fonville, L., Giampietro, V., Williams, S. C. R., Simmons, A., & Tchanturia, K. (2014). Alterations in brain structure in adults with anorexia nervosa and the impact of illness duration. *Psychological Medicine*, 44(9), 1965–1975.
<https://doi.org/10.1017/S0033291713002389>

20. Shih, P. an B., & Woodside, D. B. (2016). Contemporary views on the genetics of anorexia nervosa. *European Neuropsychopharmacology*, 26(4), 663–673.
<https://doi.org/10.1016/J.EURONEURO.2016.02.008>

21. Shott, M. E., Pryor, T. L., Yang, T. T., & Frank, G. K. W. (2015). Greater Insula White Matter Fiber Connectivity in Women Recovered from Anorexia Nervosa. *Neuropsychopharmacology* 2016 41:2, 41(2), 498–507.
<https://doi.org/10.1038/npp.2015.172>

22. Cha, J., Ide, J. S., Bowman, F. D., Simpson, H. B., Posner, J., & Steinglass, J. E. (2016). Abnormal reward circuitry in anorexia nervosa: A longitudinal, multimodal MRI study. *Human Brain Mapping*, 37(11), 3835–3846.
<https://doi.org/10.1002/HBM.23279>

23. Zhang, A., Leow, A., Zhan, L., Gadelkarim, J., Moody, T., Khalsa, S., Strober, M., & Feusner, J. D. (2016). Brain connectome modularity in weight-restored anorexia nervosa and body dysmorphic disorder. *Psychological Medicine*, 46(13), 2785–2797.
<https://doi.org/10.1017/S0033291716001458>

24. Seitz, J., Herpertz-Dahlmann, B., & Konrad, K. (2016). Brain morphological changes in adolescent and adult patients with anorexia nervosa. *Journal of Neural Transmission*, 123(8), 949–959. <https://doi.org/10.1007/S00702-016-1567-9/FIGURES/2>

25. Yau, W. Y. W., Bischoff-Grethe, A., Theilmann, R. J., Torres, L., Wagner, A., Kaye, W. H., & Fennema-Notestine, C. (2013). Alterations in white matter microstructure in women recovered from anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 46(7), 701–708. <https://doi.org/10.1002/EAT.22154>
26. Munn-Chernoff, M. A., Johnson, E. C., Chou, Y. L., Coleman, J. R. I., Thornton, L. M., Walters, R. K., Yilmaz, Z., Baker, J. H., Hübel, C., Gordon, S., Medland, S. E., Watson, H. J., Gaspar, H. A., Bryois, J., Hinney, A., Leppä, V. M., Mattheisen, M., Ripke, S., Yao, S., ... Agrawal, A. (2021). Shared genetic risk between eating disorder- and substance-use-related phenotypes: Evidence from genome-wide association studies. *Addiction Biology*, 26(1), e12880. <https://doi.org/10.1111/ADB.12880>
27. van Eeden, A. E., van Hoeken, D., & Hoek, H. W. (2021). Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Current Opinion in Psychiatry*, 34(6), 515. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000739>
28. Qian, J., Wu, Y., Liu, F., Zhu, Y., Jin, H., Zhang, H., Wan, Y., Li, C., & Yu, D. (2022). An update on the prevalence of eating disorders in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Eating and Weight Disorders*, 27(2), 415–428. <https://doi.org/10.1007/S40519-021-01162-Z>
29. Flament, M. F., Buchholz, A., Henderson, K., Obeid, N., Maras, D., Schubert, N., Paterniti, S., & Goldfield, G. (2015). Comparative Distribution and Validity of DSM-IV and DSM-5 Diagnoses of Eating Disorders in Adolescents from the Community. *European Eating Disorders Review*, 23(2), 100–110. <https://doi.org/10.1002/ERV.2339>
30. Mancuso, S. G., Newton, J. R., Bosanac, P., Rossell, S. L., Nesci, J. B., & Castle, D. J. (2015). Classification of eating disorders: comparison of relative prevalence rates using DSM-IV and DSM-5 criteria. *The British Journal of Psychiatry*, 206(6), 519–520. <https://doi.org/10.1192/BJP.BP.113.143461>

31. Arcelus, J., Mitchell, A. J., Wales, J., & Nielsen, S. (2011). Mortality Rates in Patients With Anorexia Nervosa and Other Eating Disorders: A Meta-analysis of 36 Studies. *Archives of General Psychiatry*, 68(7), 724–731. <https://doi.org/10.1001/ARCHGENPSYCHIATRY.2011.74>

32. Guinhut, M., Godart, N., Benadjaoud, M. A., Melchior, J. C., & Hanachi, M. (2021). Five-year mortality of severely malnourished patients with chronic anorexia nervosa admitted to a medical unit. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 143(2), 130–140. <https://doi.org/10.1111/ACPS.13261>

33. Garner, D. M. (1993). Pathogenesis of anorexia nervosa. *Lancet (London, England)*, 341(8861), 1631–1635. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90768-C](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90768-C)

34. Favaro, A., Clementi, M., Manara, R., Bosello, R., Forzan, M., Bruson, A., Tenconi, E., Degortes, D., Titton, F., di Salle, F., & Santonastaso, P. (2013). Catechol-O-methyltransferase genotype modifies executive functioning and prefrontal functional connectivity in women with anorexia nervosa. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 38(4), 241–248. <https://doi.org/10.1503/JPN.120068>

35. Watson, H. J., Yilmaz, Z., Thornton, L. M., Hübel, C., Coleman, J. R. I., Gaspar, H. A., Bryois, J., Hinney, A., Leppä, V. M., Mattheisen, M., Medland, S. E., Ripke, S., Yao, S., Giusti-Rodríguez, P., Hanscombe, K. B., Purves, K. L., Adan, R. A. H., Alfredsson, L., Ando, T., ... Bulik, C. M. (2019). Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nature Genetics* 2019 51:8, 51(8), 1207–1214. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0439-2>

36. Favaro, A., Tenconi, E., & Santonastaso, P. (2006). Perinatal Factors and the Risk of Developing Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 63(1), 82–88. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.63.1.82>
37. Favaro, A., Tenconi, E., Bosello, R., Degortes, D., & Santonastaso, P. (2011). Perinatal complications in unaffected sisters of anorexia nervosa patients: Testing a covariation model between genetic and environmental factors. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261(6), 391–396. <https://doi.org/10.1007/S00406-010-0181-3/FIGURES/1>
38. Tenconi, E., Santonastaso, P., Degortes, D., Bosello, R., Tittton, F., Mapelli, D., & Favaro, A. (2010). Set-shifting abilities, central coherence, and handedness in anorexia nervosa patients, their unaffected siblings and healthy controls: Exploring putative endophenotypes. [Http://Dx.Doi.Org/10.3109/15622975.2010.483250](http://Dx.Doi.Org/10.3109/15622975.2010.483250), 11(6), 813–823. <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.483250>
39. Strober, M., Freeman, R., Lampert, C., Diamond, J., & Kaye, W. (2000). Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: Evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *American Journal of Psychiatry*, 157(3), 393–401. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.157.3.393/ASSET/IMAGES/LARGE/AW12T4.JPEG>
40. Lee, P. H., Anttila, V., Won, H., Feng, Y. C. A., Rosenthal, J., Zhu, Z., Tucker-Drob, E. M., Nivard, M. G., Grotzinger, A. D., Posthuma, D., Wang, M. M. J., Yu, D., Stahl, E. A., Walters, R. K., Anney, R. J. L., Duncan, L. E., Ge, T., Adolfsson, R., Banaschewski, T., ... Smoller, J. W. (2019). Genomic relationships, novel loci, and pleiotropic mechanisms across eight psychiatric disorders. *Cell*, 179(7), 1469. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2019.11.020>

41. Yao, S., Larsson, H., Norring, C., Birgegård, A., Lichtenstein, P., D'Onofrio, B. M., Almqvist, C., Thornton, L. M., Bulik, C. M., & Kuja-Halkola, R. (2021). Genetic and environmental contributions to diagnostic fluctuation in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Psychological Medicine*, 51(1), 62–69.
<https://doi.org/10.1017/S0033291719002976>

42. Favaro, A., Tenconi, E., & Santonastaso, P. (2010). The interaction between perinatal factors and childhood abuse in the risk of developing anorexia nervosa. *Psychological Medicine*, 40(4), 657–665.
<https://doi.org/10.1017/S0033291709990973>

43. Tenconi, E., Santonastaso, P., Degortes, D., Bosello, R., Titton, F., Mapelli, D., & Favaro, A. (2010). Set-shifting abilities, central coherence, and handedness in anorexia nervosa patients, their unaffected siblings and healthy controls: Exploring putative endophenotypes. [Http://Dx.Doi.Org/10.3109/15622975.2010.483250](http://Dx.Doi.Org/10.3109/15622975.2010.483250), 11(6), 813–823. <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.483250>

44. Solmi, M., Wade, T. D., Byrne, S., del Giovane, C., Fairburn, C. G., Ostinelli, E. G., de Crescenzo, F., Johnson, C., Schmidt, U., Treasure, J., Favaro, A., Zipfel, S., & Cipriani, A. (2021). Comparative efficacy and acceptability of psychological interventions for the treatment of adult outpatients with anorexia nervosa: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 8(3), 215–224.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30566-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30566-6)

45. Linee di indirizzo nazionali per la riabilitazione nutrizionale nei disturbi dell'alimentazione. (2017).

46. Andersen, N., Krauth, N., & Nabavi, S. (2017). Hebbian plasticity in vivo: relevance and induction. *Current Opinion in Neurobiology*, 45, 188–192.
<https://doi.org/10.1016/J.CONB.2017.06.001>

47. Gong, G., He, Y., Chen, Z. J., & Evans, A. C. (2012). Convergence and divergence of thickness correlations with diffusion connections across the human cerebral cortex. *NeuroImage*, 59(2), 1239–1248. <https://doi.org/10.1016/j.NEUROIMAGE.2011.08.017>
48. Lerch, J. P., Worsley, K., Shaw, W. P., Greenstein, D. K., Lenroot, R. K., Giedd, J., & Evans, A. C. (2006). Mapping anatomical correlations across cerebral cortex (MACACC) using cortical thickness from MRI. *NeuroImage*, 31(3), 993–1003. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.042>
49. Guimerà, R., & Amaral, L. A. N. (2005). Functional cartography of complex metabolic networks. *Nature* 2005 433:7028, 433(7028), 895–900. <https://doi.org/10.1038/nature03288>
50. Danon, L., Díaz-Guilera, A., Duch, J., & Arenas, A. (2005). Comparing community structure identification. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, 2005(09), P09008. <https://doi.org/10.1088/1742-5468/2005/09/P09008>
51. Bell, D., & Abdrabou, A. (2013). Diffusion tensor imaging and fibre tractography. *Radiopaedia.Org*. <https://doi.org/10.53347/RID-22702>
52. Huisman, T. A. G. M. (2010). Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy. *Cancer Imaging*, 10(SPEC. ISS. A). <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2010.9023>
53. Watts, D. J., & Strogatz, S. H. (1998). Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *Nature* 1998 393:6684, 393(6684), 440–442. <https://doi.org/10.1038/30918>

54. Porter, M. A. (2012). Small-world network. *Scholarpedia*, 7(2), 1739. <https://doi.org/10.4249/SCHOLARPEDIA.1739>
55. Newman, M. E. J. (2003). The structure and function of complex networks. *SIAM Review*, 45(2), 167–256. <https://doi.org/10.1137/s003614450342480>
56. Romero-Garcia, R., Whitaker, K. J., Váša, F., Seidlitz, J., Shinn, M., Fonagy, P., Dolan, R. J., Jones, P. B., Goodyer, I. M., Bullmore, E. T., & Vértes, P. E. (2018). Structural covariance networks are coupled to expression of genes enriched in supragranular layers of the human cortex. *NeuroImage*, 171, 256–267. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2017.12.060>
57. Mechelli, A., Friston, K. J., Frackowiak, R. S., & Price, C. J. (2005). Structural Covariance in the Human Cortex. *Journal of Neuroscience*, 25(36), 8303–8310. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0357-05.2005>
58. Alexander-Bloch, A., Giedd, J. N., & Bullmore, E. (2013). Imaging structural covariance between human brain regions. *Nature Reviews Neuroscience* 2013 14:5, 14(5), 322–336. <https://doi.org/10.1038/nrn3465>
59. Bernardoni, F., King, J. A., Geisler, D., Stein, E., Jaite, C., Nätsch, D., Tam, F. I., Boehm, I., Seidel, M., Roessner, V., & Ehrlich, S. (2016). Weight restoration therapy rapidly reverses cortical thinning in anorexia nervosa: A longitudinal study. *NeuroImage*, 130, 214–222. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2016.02.003>

60. Kromeyer-Hauschild, K., Wabitsch, M., Kunze, D., Geller, F., Geiß, H. C., Hesse, V., von Hippel, A., Jaeger, U., Johnsen, D., Korte, W., Menner, K., Müller, G., Müller, J. M., Niemann-Pilatus, A., Remer, T., Schaefer, F., Wittchen, H. U., Zabransky, S., Zellner, K., ... Hebebrand, J. (2001). Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001 149:8, 149(8), 807–818. <https://doi.org/10.1007/S001120170107>
61. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. <https://doi.org/10.1176/APPI.BOOKS.9780890423349>
62. Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *NeuroImage*, 62(2), 774–781. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2012.01.021>
63. Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A., & Halgren, E. (2010). Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage*, 53(1), 1–15. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2010.06.010>
64. Fischl, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D. H., Busa, E., Seidman, L. J., Goldstein, J., Kennedy, D., Caviness, V., Makris, N., Rosen, B., & Dale, A. M. (2004). Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cerebral Cortex*, 14(1), 11–22. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHG087>
65. Yun, J.-Y., Boedhoe, P. S. W., Vriend, C., Jahanshad, N., Abe, Y., Ameis, S. H., Anticevic, A., Arnold, P. D., Batistuzzo, M. C., Benedetti, F., Beucke, J. C., Bollettini, I., Bose, A., Brem, S., Calvo, A., Cheng, Y., Cho, K. I. K., Ciullo, V., Dallspezia, S., ... Kwon, J. S. (2020). Brain structural covariance networks in obsessive-compulsive disorder: a graph analysis from the ENIGMA Consortium. *Brain*, 143(2), 684–700. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWAA001>

66. Wee, C. Y., Yap, P. T., & Shen, D. (2013). Prediction of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using cortical morphological patterns. *Human Brain Mapping*, 34(12), 3411–3425. <https://doi.org/10.1002/HBM.22156>
67. Yun, J. Y., Jang, J. H., Kim, S. N., Jung, W. H., & Kwon, J. S. (2015). Neural Correlates of Response to Pharmacotherapy in Obsessive-Compulsive Disorder: Individualized Cortical Morphology-Based Structural Covariance. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 63, 126–133. <https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2015.06.009>
68. Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3), 1059–1069. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2009.10.003>
69. Erdős, P., & Rényi, A. (1959). On Random Graphs. I. *Publicationes Mathematicae*, 6, 290–297. http://www.renyi.hu/~p_erdos/1959-11.pdf
70. Collantoni, E., Meneguzzo, P., Tenconi, E., Manara, R., & Favaro, A. (2019). Small-world properties of brain morphological characteristics in Anorexia Nervosa. *PLOS ONE*, 14(5), e0216154. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0216154>
71. Vergara, V. M., Yu, Q., & Calhoun, V. D. (2018). Graph Modularity and Randomness Measures : A Comparative Study. *Proceedings of the IEEE Southwest Symposium on Image Analysis and Interpretation, 2018-April*, 33–36. <https://doi.org/10.1109/SSIAI.2018.8470322>

72. (PDF) *Graph Theoretical Analysis of the Brain. An Overview*. (n.d.). Retrieved November 4, 2022, from https://www.researchgate.net/publication/280010279_Graph_Theoretical_Analysis_of_the_Brain_An_Overview
73. Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience* 2009 10:3, 10(3), 186–198. <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
74. *Networks of the Brain*. (n.d.). Retrieved November 4, 2022, from <https://mitpress.mit.edu/9780262528986/networks-of-the-brain/>
75. Stam, C. J. (2014). Modern network science of neurological disorders. *Nature Reviews Neuroscience* 2014 15:10, 15(10), 683–695. <https://doi.org/10.1038/nrn3801>
76. Barabási, A. L., & Bonabeau, E. (2003). Scale-free networks. *Scientific American*, 288(5), 60–69. <https://doi.org/10.1038/SCIENTIFICAMERICAN0503-60>
77. Hawkins, R., Shatil, A. S., Lee, L., Sengupta, A., Zhang, L., Morrow, S., & Aviv, R. I. (2020). Reduced global efficiency and random network features in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with cognitive impairment. *American Journal of Neuroradiology*, 41(3), 449–455. <https://doi.org/10.3174/AJNR.A6435>
78. Frank, G. K. W., Favaro, A., Marsh, R., Ehrlich, S., & Lawson, E. A. (2018). Toward valid and reliable brain imaging results in eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 51(3), 250–261. <https://doi.org/10.1002/EAT.22829>

79. Seitz, J., Konrad, K., & Herpertz-Dahlmann, B. (2018). Extend, Pathomechanism and Clinical Consequences of Brain Volume Changes in Anorexia Nervosa. *Current Neuropharmacology*, 16(8), 1164–1173.
<https://doi.org/10.2174/1570159X15666171109145651>
80. King, J. A., Frank, G. K. W., Thompson, P. M., & Ehrlich, S. (2018). Structural Neuroimaging of Anorexia Nervosa: Future Directions in the Quest for Mechanisms Underlying Dynamic Alterations. *Biological Psychiatry*, 83(3), 224–234.
<https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2017.08.011>
81. Hensch, T. K. (2004). CRITICAL PERIOD REGULATION.
Https://Doi.Org/10.1146/Annurev.Neuro.27.070203.144327, 27, 549–579.
<https://doi.org/10.1146/ANNUREV.NEURO.27.070203.144327>
82. Im, K., & Grant, P. E. (2019). Sulcal pits and patterns in developing human brains. *NeuroImage*, 185, 881–890. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2018.03.057>
83. Kochunov, P., Mangin, J. F., Coyle, T., Lancaster, J., Thompson, P., Rivière, D., Cointepas, Y., Régis, J., Schlosser, A., Royall, D. R., Zilles, K., Mazziotta, J., Toga, A., & Fox, P. T. (2005). Age-related morphology trends of cortical sulci. *Human Brain Mapping*, 26(3), 210–220. <https://doi.org/10.1002/HBM.20198>
84. Kalmanti, E., & Maris, T. G. (2007). Fractal Dimension as an Index of Brain Cortical Changes Throughout Life. *In Vivo*, 21(4), 641–646.
<https://iv.iarjournals.org/content/21/4/641>

85. Sandu, A. L., Izard, E., Specht, K., Beneventi, H., Lundervold, A., & Ystad, M. (2014). Post-adolescent developmental changes in cortical complexity. *Behavioral and Brain Functions*, *10*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-10-44/TABLES/3>
86. Collantoni, E., Madan, C. R., Meneguzzo, P., Chiappini, I., Tenconi, E., Manara, R., & Favaro, A. (2020). Cortical Complexity in Anorexia Nervosa: A Fractal Dimension Analysis. *Journal of Clinical Medicine* 2020, Vol. 9, Page 833, 9(3), 833. <https://doi.org/10.3390/JCM9030833>
87. Moore, C. A., & Bokor, B. R. (2022). Anorexia Nervosa. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459148/>
88. Newman, M. E. J. (2006). Modularity and community structure in networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(23), 8577–8582. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0601602103/ASSET/F86312F7-1DFE-4A0E-928F-6C1D4161BF34/ASSETS/GRAPHIC/ZPQ02306-2388-M07.JPEG>