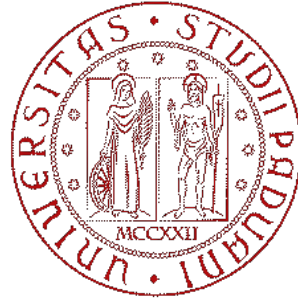


1222·2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE

Direttore: Ch.mo Prof. Raffaele De Caro

SEZIONE DI PSICHIATRIA

Direttore: Ch.ma Prof.ssa Angela Favaro

TESI DI LAUREA

ANORESSIA NERVOSA E DISTURBI DELLO SPETTRO
AUTISTICO: CARATTERISTICHE COMUNI E
IMPLICAZIONI CLINICHE E PROGNOSTICHE

Relatrice: Prof.ssa Angela Favaro

Laureando: Francesco Odorizzi

Anno accademico: 2021/2022

INDICE

RIASSUNTO.....	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUZIONE.....	3
1.1) DISTRURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO	
1.1.1) Criteri diagnostici del DSM-5	
1.1.2) Autismo ad elevato funzionamento	
1.1.3) Epidemiologia	
1.1.4) Il fenotipo femminile di ASD	
1.1.5) Fattori di rischio	
1.1.6) Sviluppo e decorso	
1.2) ANORESSIA NERVOSA	
1.2.1) Criteri diagnostici del DSM-5	
1.2.2) Epidemiologia	
1.2.3) Fattori di Rischio	
1.3) CARATTERISTICHE COMUNI TRA ANORESSIA NERVOSA E SPETTRO AUTISTICO	
1.3.1) Profili neurocognitivi a confronto	
1.3.2) Gli endofenotipi nei DCA e in ASD	
1.3.3) Empatia e sistematizzazione	
1.3.4) Condotta nel contesto sociale	
1.3.5) Substrati neuroanatomici	
1.3.6) Epidemiologia della comorbilità	
1.3.7) Comorbilità nei pazienti più giovani	
1.3.8) Dubbi sulla comorbilità AN-ASD	
1.3.9) Familiarità e genetica in ASD e AN	
1.4) RISVOLTI CLINICI E PROGNOSTICI DELLA COMORBILITA’	
1.4.1) Gothenburg Study	
1.4.2) L’impatto dell’ASD sulle manifestazioni di anoressia nervosa	
1.4.3) Lo screening di ASD nei pazienti con anoressia nervosa	
1.4.4) Impatto dei tratti autistici sulla durata di anoressia nervosa	
1.5) RISVOLTI TERAPEUTICI	

- 1.5.1) Le difficoltà del clinico nell’approccio terapeutico alla comorbidità di anoressia nervosa e ASD
- 1.5.2) L’ipersensibilità nel trattamento di anoressia nervosa e ASD
- 1.5.3) Una nuova gestione dei pazienti con anoressia nervosa
- 1.5.4) La terapia cognitiva in AN
- 1.5.5) La terapia crest in AN: efficacia e impatto di ASD
- 1.5.6) Contrastare le difficoltà sociali in AN

SCOPO DELLO STUDIO.....31

MATERIALI E METODI.....32

- 3.1) PARTECIPANTI
- 3.2) STRUMENTI
- 3.3) ANALISI

RISULTATI.....39

- 4.1) Confronto tra pazienti e soggetti sani per quanto riguarda le variabili cliniche, cognitive e comportamentali
- 4.2) Caratteristiche neuropsicologiche che accomunano disturbi dell’alimentazione e disturbi dello spettro autistico
- 4.3) Abilità visuo-spaziali
- 4.4) Disfunzione esecutiva
- 4.5) Reading the mind in the eyes
- 4.6) Caratteristiche cliniche e neurocognitive che accomunano disturbi dell’alimentazione e disturbi dello spettro autistico: analisi fattoriale
- 4.7) Impatto clinico e prognostico

DISCUSSIONE.....63

BIBLIOGRAFIA71

RIASSUNTO

Anoressia Nervosa e Disturbi dello Spettro dell'Autismo manifestano pattern neurocognitivi in parte sovrapponibili e in letteratura emerge un significativo grado di comorbilità tra le due patologie.

Lo scopo del nostro studio è descrivere il funzionamento clinico e cognitivo delle pazienti affette da anoressia nervosa, approfondendo in particolare le caratteristiche simili a quelle descritte come tipiche dello spettro dell'autismo e mettendole in relazione con la gravità clinica.

Il nostro studio si propone di valutare le caratteristiche cliniche e neurocognitive di 442 pazienti con diagnosi lifetime di anoressia nervosa. In particolare, sono stati valutati i domini della Teoria della Mente (utilizzando il test "Reading the mind in the eyes" di Baron-Cohen), le abilità visuo-spaziali (attraverso la Figura di Rey-Osterrieth) e alcune funzioni esecutive (Wisconsin Card Sorting Task). Per valutare le caratteristiche cliniche e prognostiche dei pazienti sono stati utilizzati diversi questionari, tra cui l'EDI (Eating Disorder Inventory), il Scl-90 (Symptom Checklist 90), il TPQ (Tridimensional Personality Questionnaire), la Social Comparison Rating Scale, la Submissive Behaviour Scale e infine lo SWEAA (Swedish Eating Assessment for Autism spectrum disorders)

Dallo studio emerge la presenza, nelle pazienti affette da anoressia nervosa, di difficoltà nel funzionamento cognitivo e sociale che si raggruppano in quattro principali dimensioni. Ognuna di queste dimensioni ha elementi in comune con lo spettro dell'autismo, ma risultano complessivamente indipendenti tra loro nel campione del nostro studio.

ABSTRACT

Anorexia Nervosa and Autism Spectrum Disorders display partially shared neurocognitive patterns, and the current scientific literature highlights a substantial degree of comorbidity between the two.

Our study aims at describing the patients' cognitive functioning, in particular those resembling autistic features, and exploring their relationship with severity of the illness.

The study consists in an assessment of the clinical and neurocognitive features of 442 patients who received a life-time diagnosis of anorexia nervosa. We examined the domains of Theory of the Mind (through the test "Reading the Mind in the Eyes"), visuo-spatial abilities (through the test "Rey-Osterrieth complex figure test") and some executive functions (through the test "Wisconsin Card Sorting Task"). In order to evaluate the clinical and prognostic features of our patients we used different questionnaires: EDI (Eating Disorder Inventory), Scl-90 (Symptom checklist 90), TPQ (Tridimensional Personality Questionnaire), Social Comparison Rating Scale, the Submissive Behaviour Scale and SWEAA (Swedish Eating Assessment for Autism spectrum disorders)

We compared the mean results in comparison with a population of healthy girls through the Student's t distribution. We subsequently used a factor analysis in order to investigate how autistic signs and symptoms and the three neurocognitive domains tend to come together.

Our study found four main dimensions of social and cognitive difficulties in patients with anorexia nervosa. All these dimensions share features with autistic-spectrum disorders but appear to be independent one from the other.

INTRODUZIONE

LO SPETTRO AUTISTICO

Criteri diagnostici del DSM-5

Il termine “autismo” è stato per la prima volta introdotto da Bleuler per descrivere la tendenza dei pazienti affetti da *dementia praecox* all’evitamento della vita sociale associata ad una progressiva compromissione della capacità di comunicazione.

I disturbi dello spettro dell’autismo sono una patologia del neurosviluppo. Il DSM-5 (American Psychiatric Association 2013) ne delinea i criteri diagnostici che esplicitano le principali caratteristiche di questo cluster di patologie. Innanzitutto, deve essere presente un difetto persistente nella comunicazione e interazione sociale attuale o nella storia del paziente. Questo si può declinare in deficit nella reciprocità socio-emozionale, nella comunicazione non verbale o ancora nello sviluppo, nel mantenimento e nella comprensione delle relazioni.

Caratteristico è poi un pattern restrittivo di comportamenti, interessi, attività, che si valorizza con almeno due tra: movimenti motori, utilizzo di oggetti o eloquio ripetitivi o restrittivi, insistenza sulla monotonia, aderenza alla routine o pattern di comportamento verbali o non verbali ritualizzati, interessi estremamente ristretti e fissi, anomali per intensità e focus, iper o ipo-reattività a stimoli sensitivi o interesse inusuale verso aspetti sensoriali dell’ambiente.

I sintomi devono essere presenti a partire dalle prime fasi dello sviluppo e devono condurre ad una significativa difficoltà nel contesto sociale o occupazionale del paziente. Infine, non devono essere meglio descritti da deficit intellettivi del paziente, anche se questi ultimi possono essere in comorbilità e aggravare notevolmente la prognosi.

Il gold standard diagnostico è rappresentato dall’associazione tra questionari compilati direttamente dal paziente, dai genitori o dal *caregiver*, e valutazioni cliniche eseguite da parte dell’esaminatore. È poi possibile indicarne la gravità a seconda del grado di supporto medico necessario al paziente.

È opportuno sottolineare come le manifestazioni cliniche siano estremamente variegata, in base all’età, alla severità della patologia, al livello di sviluppo raggiunto dall’individuo: si parla, per l’appunto, di uno spettro di patologie. Nel

DSM IV, infatti, ci si riferiva a cinque diversi quadri tra i cosiddetti disturbi “pervasivi” dello sviluppo: Autismo, Sindrome di Asperger (priva di ritardi nello sviluppo cognitivo e del linguaggio), Disturbo Pervasivo dello Sviluppo NOS, Sindrome di Rett e Disturbo Disintegrativo dell’Infanzia (caratterizzati da una regressione del neurosviluppo) (Faras, al Ateeqi, and Tidmarsh 2010)

Autismo ad elevato funzionamento

Tradizionalmente l’autismo è descritto come un grave disturbo del neurosviluppo caratterizzato da una marcata compromissione nei domini di comunicazione ed interazione sociale. Sempre di più si sta però evidenziando un fenotipo clinico attenuato di ASD, definito per l’appunto “ad elevato funzionamento” (van Elst et al. 2013). Questi pazienti sono caratterizzati da un normale sviluppo delle capacità comunicative e da un grado di intelligenza nella norma, con un QI superiore a 70 (de Giambattista et al. 2019).

Sono forme che, a differenza dell’autismo franco, vengono diagnosticate molto più tardivamente dell’età infantile in quanto diventano evidenti solo nel momento in cui il contesto socio-lavorativo dell’individuo diventa più impegnativo ed esigente. Se le capacità di apprendimento sono infatti nella norma, persistono comunque delle notevoli difficoltà nell’interazione sociale del soggetto che possono essere causa di grave *distress*. Inoltre, la persistenza di una patologia cronica e non adeguatamente trattata può fungere da substrato di suscettibilità per lo sviluppo di comorbilità psichiatriche, tra cui disturbi depressivi, ansiosi, disturbi della personalità.

Epidemiologia

Le ultime stime riportano una prevalenza dei disturbi dello spettro dell’autismo all’1%, analoga sia nella popolazione pediatrica che in quella adulta. Risulta essere fino a quattro volte più frequente all’interno della popolazione di sesso maschile, mentre le manifestazioni sono più subdole e quindi più difficilmente reperibili all’interno della popolazione femminile. È inoltre opportuno sottolineare come le forme di ASD diagnosticate nelle femmine tendano ad associarsi ad un maggior impegno sotto il profilo delle abilità intellettive o del linguaggio.

Studi più recenti hanno problematizzato questa polarizzazione della prevalenza di ASD a sfavore del sesso maschile (Young, Oreve, and Speranza 2018); tra i vari

bias riscontrati viene innanzitutto evidenziato come, nella maggior parte degli studi atti a sondare la frequenza di autismo, il campione preso in considerazione è costituito quasi esclusivamente da individui maschi. Thompson et al (Thompson et al. 2003.) hanno analizzato 392 articoli sull'autismo e di questi l'80% prevede un campione solo maschile. Studi più recenti, che stratificano la diagnosi di autismo per quoziente intellettivo, inquadrano un rapporto meno estremizzato, che va da 2:1 per QI sotto il 70 a 1.3:1 per QI sotto il 50 (Mattila et al. 2011)

Un altro aspetto che partecipa alla sottodiagnosi di ASD in individui di sesso femminile è la scarsa conoscenza dei fenotipi clinici di autismo all'interno di questa popolazione. Innanzitutto, bisogna ricordare come le prime persone ad elaborare il sospetto di ASD siano i genitori e gli insegnanti. In questo caso, l'interpretazione di uno stesso comportamento è diversa tra bambini e bambine: se in un infante di sesso maschile comportamenti di evitamento o di difficoltà all'interazione sociale fanno sorgere precocemente il dubbio di autismo, nelle coetanee femmine sono più frequentemente bollati come "timidezza". Inoltre, le bambine tendono a mascherare più agevolmente tali manifestazioni, sia perché più agevolmente accettate e coinvolte nel gruppo di compagne, sia perché sono generalmente maggiormente educate dai genitori a sviluppare i domini dell'empatia, utili nell'interazione sociale. Secondo alcune fonti, lo sviluppo di anoressia nervosa in età adolescenziale potrebbe essere il fenotipo clinico di ASD nella popolazione di sesso femminile.

Infine, i criteri diagnostici attualmente in uso, basati sulla descrizione di Kanner e Asperger, prevedono una buona sensibilità per i fenotipi "classici" e dunque "maschili" di ASD. Al contrario, tali criteri sono particolarmente lacunosi nella valorizzazione delle manifestazioni più desuete e caratteristiche della popolazione femminile.

Il fenotipo femminile di ASD (Young, Oreve, and Speranza 2018)

Le principali differenze nelle manifestazioni fenotipiche di ASD nella popolazione maschile e femminile tendono a realizzarsi a partire dagli anni della scuola media, per il maggior carico sociale comportato dall'adolescenza.

Un elemento di incongruenza tra le due popolazioni è rappresentato dall'ambizione sociale, soprattutto nelle pazienti adolescenti: le giovani ragazze prevedono un più elevato livello di motivazione sociale e di desiderio di accettazione sociale. In

questo contesto è frequente lo sviluppo di comportamenti di “*camouflage*”, di mimetismo, per cui tendono a copiare le pari nei propri comportamenti per ottenere riconoscimento e apprezzamento sociale.

L’oggetto delle fissazioni e dei comportamenti stereotipati è spesso diverso tra i due sessi: se per i ragazzi il focus è sulla geografia, sui mezzi di locomozione etc., più frequentemente per le ragazze riguarda animali, bambole o cantanti. Chiaramente tutto ciò è complice al ritardo diagnostico di ASD nella popolazione femminile.

È importante notare come, nonostante le manifestazioni cliniche siano più sottili, la percezione delle difficoltà nel contesto sociale sia maggiore per pazienti di sesso femminile. Quindi, le pazienti sono a maggior rischio, anche per la diagnosi tendenzialmente più tardiva, di sviluppare problematiche psichiatriche che tradiscono tale disagio interiore (disturbi d’ansia o psicosomatici).

Fattori di rischio

L’eziopatogenesi dei disturbi dello spettro dell’autismo non è stata ancora perfezionata. Sono stati individuati fattori di rischio sia genetici che ambientali e psicologici.

Storicamente l’autismo è stato descritto come una patologia a predominante componente genetica: si stima che dal 37% al 90% delle forme di ASD sottendano una certa ereditarietà. Attualmente sono state riconosciute mutazioni genetiche nel 15% delle forme e queste fanno riferimento soprattutto a copy number variation o mutazioni de novo con penetranza variabile nel contesto familiare. Presumibilmente è previsto un quadro di poligenicità a giustificare la componente genetica nello spettro dell’autismo. Uno studio di popolazione danese (Koch et al. 2015) ha concluso come per i disturbi ASD sia presente una forte aggregazione familiare, con un rischio 7.8 volte aumentato se il parente è di primo grado e 3 volte aumentato se di secondo.

In realtà gli studi di concordanza tra gemelli monozigoti evidenziano una sovrapposizione che va dal 70% per le forme di autismo franco al 90% per il più ampio spettro dell’autismo; è indubbio che sia presente una componente anche ambientale a concorrere alla patogenesi (Kolevzon, Gross, and Reichenberg, n.d.)

Tra i fattori di rischio perinatali o prenatali ruolo importante è quello dell’età genitoriale: il rischio aumenta con l’invecchiamento paterno, raddoppiando ogni

dieci anni (Reichenberg, (Reichenberg et al. 2006)), probabilmente per un accumulo di mutazioni dovuto al susseguirsi di divisioni cellulari degli spermatozoi. Allo stesso modo, è correlato anche all'età materna. Sembra inoltre che l'immigrazione della madre possa porre il nascituro a rischio di sviluppo di autismo; in questo senso l'eziologia potrebbe essere giustificata dalla presenza di quadri infettivi per i quali la madre, provenendo da un'altra regione, non è immunizzata.

Altri fattori di rischio sono rappresentati dalla nascita prematura, dallo stato di SGA (*Small for Gestational Age*) e dalla presenza di quadri che inducono ipossia fetale. Tra le principali strutture cerebrali suscettibili a danno ipossico si ricordano i ventricoli laterali, il sistema dei gangli della base e l'ippocampo. Non a caso, stando a studi di imaging funzionale in soggetti affetti da ASD, non è raro denotare delle alterazioni proprio a livello dei ventricoli laterali e dell'ippocampo. Infine, anche l'esposizione ad acido valproico durante la gravidanza aumenta il rischio di sviluppo di ASD.

Esistono poi delle forme di autismo definite "secondario", in quanto manifestazione di un quadro morboso sottostante come la Sindrome dell'X Fragile, la Sclerosi Tuberosa, la Fenilchetonuria e le infezioni congenite da Rosolia e CMV.

Sviluppo e decorso

I sintomi di ASD tipicamente si manifestano tra il dodicesimo e il ventiquattresimo mese di vita. Inizialmente è frequente osservare un ritardo nello sviluppo del linguaggio, accompagnato da un disinteresse verso il proprio contesto sociale. Peculiari sono anche alcuni pattern comunicativi e ludici atipici, ad esempio non inusuale è la tendenza del bambino a passare il tempo ad allineare i propri giocattoli. Sfortunatamente in questa fase del neurosviluppo non è necessariamente patologica la presenza di comportamenti stereotipati e ripetitivi dell'infante, come mangiare sempre lo stesso cibo o utilizzare sempre lo stesso gioco, per cui può passare inosservato nel periodo iniziale di vita del paziente e diventare più evidente quando il contesto socioculturale diventa più esigente.

I sintomi sono tipicamente più marcati nei primi anni dell'infanzia, con un progressivo miglioramento con l'avanzare dell'età, anche grazie all'acquisizione da

parte del paziente di una certa capacità di comportarsi in maniera consona a quanto richiesto dal contesto sociale. Questo miglioramento è da attribuire però alla strategia dell'individuo di emulare le persone con cui si confronta, piuttosto che all'effettiva consapevolezza delle norme sociali vigenti.

I pazienti ad elevata funzionalità possono persino trovare delle nicchie occupazionali in cui l'atteggiamento rigido e stereotipato possa essere un punto di forza. Come però suggeriscono Zucker et al. (Zucker et al. 2007), l'abilità nella sistematizzazione e in determinati contesti lavorativi non è sufficiente a garantire la creazione di relazioni interpersonali significative.

In generale la compromissione delle capacità adattative, la difficoltà nell'organizzazione e l'insistenza su determinati pattern rappresentano dei limiti notevoli al successo accademico e lavorativo e all'apprendimento attraverso l'interazione sociale e possono ostacolare il raggiungimento di un buon grado di indipendenza nella vita adulta per il soggetto

ANORESSIA NERVOSA

L'Anoressia Nervosa è annoverata dal DSM-5 (American Psychiatric Association 2013) all'interno dei disturbi del comportamento alimentare. Si descrive innanzitutto come una restrizione dell'introito energetico rispetto al fabbisogno giornaliero; questo comporta un peso corporeo significativamente basso rispetto ad età, statura, sesso e traiettoria di crescita (Criterio A). Nei pazienti pediatrici si fa invece riferimento ad un peso inferiore a quanto atteso dalla specifica fase della crescita. L'indicatore maggiormente utilizzato nel paziente adulto è l'Indice di Massa Corporea (IMC).

Il grado di severità della patologia è descritto proprio in base all'indice di massa corporea raggiunto dal paziente ed è stratificato in: lieve ($IMC < 17 \text{ kg/m}^2$), moderato ($IMC = 16 - 16.99 \text{ kg/m}^2$), severo ($IMC = 15 - 15.99 \text{ kg/m}^2$) e estremo ($IMC < 15 \text{ kg/m}^2$).

Tale tentativo di ridurre coattamente il proprio peso corporeo deriva da un'intensa paura di ingrassare e degenera in persistenti comportamenti finalizzati ad evitare l'incremento ponderale (Criterio B).

Il disturbo sottende un'estrema difficoltà con la quale vengono vissuti il proprio peso e la propria silhouette corporea, caratteristica di pazienti la cui autostima è

fortemente influenzata dalla forma fisica o di pazienti inconsapevoli della gravità della loro condizione (Criterio C).

Si evidenziano due principali fenotipi: restrittivo, caratterizzato da una riduzione nell'introito alimentare molto forte o da un incremento dell'attività fisica finalizzata al calo ponderale, oppure con episodi bulimici o comportamenti di eliminazione, quali il vomito, l'abuso di lassativi, diuretici o clisteri.

Si definisce remissione parziale il quadro di risoluzione del criterio A, quindi la normalizzazione del peso corporeo, in assenza di miglioramento delle problematiche neuropsicologiche esplorate attraverso i criteri B e C. Al contrario, si definisce remissione completa la totale assenza degli elementi diagnostici per AN.

Sfortunatamente, l'Anoressia Nervosa è la patologia psichiatrica gravata dalla maggiore mortalità, sia per episodi di suicidio che per le complicanze mediche associate allo stato di malnutrizione.

Epidemiologia

La prevalenza *lifetime* di anoressia nervosa nei paesi industrializzati è stimata mediamente all'1%, con dati molto variabili a seconda della metodologia diagnostica utilizzata (van Eeden, van Hoeken, and Hoek 2021). Secondo una metanalisi che ha preso in considerazione 94 studi dal 2000 al 2018 (Galmiche et al. 2019) la prevalenza *lifetime* spazia dallo 0.1% al 3.6% nella popolazione di sesso femminile e dallo 0% allo 0,3% nella controparte maschile.

È prevista una netta polarizzazione a sfavore del sesso femminile, in cui il disturbo del comportamento alimentare risulta essere fino a 8 volte più frequente rispetto alla controparte maschile (Zipfel et al. 2015a).

Un aspetto preoccupante di tale malattia è rappresentato dal fatto che negli ultimi anni l'età alla diagnosi si stia abbassando progressivamente: è attualmente una patologia che colpisce soprattutto ragazze adolescenti e giovani adulte (Treasure et al. 2020)

Fattori di Rischio

I disturbi del comportamento alimentare sono patologie ad eziologia multifattoriale. Innanzitutto, ruolo fondamentale sembra averlo la genetica, grazie a studi di

aggregazione familiare e di concordanza tra gemelli monozigoti. Anche alterazioni del neurosviluppo e complicanze ostetriche possono contribuire alla definizione di un quadro di anoressia nervosa, come infezioni gravidiche, complicanze gravidiche e peri-partum e prematurità.

Infine, ruolo determinante è quello dei fattori socioculturali, come il culto del corpo e della bellezza, la pressione sociale alla magrezza, l'elevata competitività e dei fattori psicologici, come il perfezionismo, la bassa autostima, la presenza di comportamenti con elevato evitamento del rischio associati a pattern di impulsività.

CARATTERISTICHE COMUNI TRA ANORESSIA NERVOSA E SPETTRO AUTISTICO

Profili neurocognitivi a confronto

Sin dalla concettualizzazione dello spettro dell'autismo è risultata evidente la presenza di un certo *overlap* nelle caratteristiche e nelle manifestazioni tra ASD e DCA. In modo particolare, tre sono le funzioni cognitive alterate in entrambi i cluster di patologie (Oldershaw et al. 2011):

- 1) La Teoria della Mente, ovvero la capacità di discriminare gli stati emotivi e i comportamenti altrui rispetto ai propri
- 2) La Coerenza Centrale (Frith and Happe 1994), ovvero la capacità di caratterizzare nel suo complesso un fenomeno, una realtà, senza soffermarsi esclusivamente sui dettagli particolari
- 3) Il Set-Shifting, ovvero la capacità di fluida transizione tra un'attività e l'altra; tale modello è stato per la prima volta proposto da Hill nel 2004 (Huke et al. 2013)

Queste analogie nei profili neurocognitivi sono state valutate da Oldershaw et al. (Oldershaw et al. 2011) su un campione di 40 pazienti affetti da Anoressia Nervosa secondo DSM IV. Sono stati indagati tutti e tre i principali domini neurocognitivi con test ad hoc (abilità di leggere la mente negli occhi, nella voce e nei film per quanto riguarda la ToM, Wisconsin Card Sorting Test per la Disfunzione Esecutiva e il Set-Shifting, Group Embedded Figure Test per la Coerenza Centrale). I punteggi ottenuti sono stati poi confrontati con quanto presente in letteratura sullo spettro autistico. I risultati confermano una buona sovrapposizione di punteggi tra

i pazienti affetti da AN e ASD: i due cluster di patologie sembrano dunque concordare nelle alterazioni del profilo neurocognitivo.

Anche la metanalisi condotta dal gruppo di Leppanen (Leppanen et al. 2018) evidenzia una notevole correlazione nel profilo della ToM di pazienti con AN e ASD rispetto al gruppo di controlli: in entrambi i casi la Teoria della Mente risulta essere significativamente alterata in tutte e quattro le sue componenti: ToM emozionale, comprensione di interazioni sociali semplici e complesse (come comprendere sottigliezze quali il sarcasmo, le bugie bianche etc.) e le assunzioni sociali implicite. È opportuno però sottolineare come i punteggi dei pazienti affetti da ASD tendano ad essere peggiori rispetto a quelli dei pazienti con Anoressia Nervosa. Entrambe le popolazioni fanno dunque particolare difficoltà a carpire le implicazioni sociali implicite, mentre sono abili nel rispettare le regole esplicite. Inoltre, nei pazienti affetti da AN non sembra essere marcatamente compromessa l'abilità di astrazione in toto: sono pazienti in grado di comprendere e di spiegare concetti astratti non letterali e proverbi. I forti limiti nelle persone affette da AN sembrano emergere soprattutto dall'applicazione di tali concetti nel contesto sociale.

Bisogna però interrogarsi (Oldershaw et al. 2011) sul significato delle alterazioni neurocognitive nel paziente affetto da AN; secondo alcune fonti infatti tali anomalie non sarebbero altro che una conseguenza dello stato di malnutrizione estrema delle fasi acute della malattia. In realtà, se la ToM tende ad andare incontro ad un miglioramento in seguito alla remissione dal disturbo alimentare, le alterazioni nel set-shifting e nella coerenza centrale permangono anche dopo l'avvenuta guarigione.

Secondo Sedgewick (Sedgewick et al. 2019) è inoltre presente un gradiente di sintomi ASD all'interno della popolazione affetta da Anoressia Nervosa: questi risultano essere esacerbati in fase acuta, mentre in fase di remissione tendono ad affievolirsi senza però risolversi completamente. I pazienti guariti per il DCA rappresentano dunque sotto il profilo dei tratti autistici, un fenotipo intermedio tra i casi di AN in acuto e i controlli.

Gli endofenotipi nei DCA e in ASD

Sempre più accreditata è l'idea degli endofenotipi di malattia, descritti per la prima volta da Gottesman e Shields nel 1973 (Gottesman and Shields 1973) e più chiaramente teorizzati da Gottesman e Gould nel 2003 come “una componente misurabile nella *pathway* tra il fenotipo clinico e il genotipo” (Gottesman and Todd Gould 2003) . Sono dunque fenotipi intermedi tra il *setting* genetico del paziente e la sua espressione clinica. Per essere definiti come tali gli endofenotipi devono avere le seguenti caratteristiche:

- A) Devono essere ereditari
- B) Devono essere indipendenti dal fenotipo di malattia, quindi dallo stadio della malattia
- C) Deve esserci familiarità

Secondo Zhou et al. (Zhou, McAdam, and Donnelly 2018) la ToM, la funzione esecutiva e la coerenza centrale rispondono a queste prerogative e sono dunque definibili come endofenotipi di malattia. Un altro endofenotipo possibile che correla sia con AN che con lo spettro dell'autismo, nonostante questo studio non ne evidenzi in maniera significativa la duplice associazione, è il temperamento, descrivibile come “differenze interindividuali nella reazione e nella regolazione di sé”. Nei pazienti affetti da disturbi del comportamento alimentare i principali temperamenti a fare da *bridge* tra il genotipo e il fenotipo clinico sono quelli del perfezionismo e dell'ossessione. Nel contesto invece dello spettro dell'autismo tendono ad essere alterati i *cluster* dell'estroversione con impulsività e alterazione della percezione del piacere, dell'affettività negativa con rabbia, paura, tristezza e del controllo, con una compromissione della capacità attentiva.

Empatia e Sistematizzazione

Un altro aspetto che accomuna i due quadri patologici sono le alterazioni al Framework E-S (Baron-Cohen et al. 2013); questo spettro tiene in considerazione due fenotipi agli antipodi, per l'appunto quello Empatico (E), che viene valutato attraverso l'Empathy Quotient e quello Sistematizzatore (S), valutato attraverso il Systemizing Quotient.

Il fenotipo empatico descrive la capacità della persona di entrare in risonanza con i pensieri e le emozioni altrui e di comportarsi di conseguenza, quello sistematizzatore l'abilità di analizzare e creare un sistema sorretto da specifiche regole con una metodologia induttiva a partire da dettagli che si ripetono. Quest'ultimo, sottolinea Baron-Cohen (Simon Baron-Cohen 2002) è uno strumento utilissimo nella previsione dell'andamento di un sistema finito, deterministico e inanimato, mentre è fallace nella comprensione dei comportamenti delle altre persone, continuamente in evoluzione e contestuali.

Il modello che contrappone Empatia e Sistematizzazione è stato per la prima volta utilizzato proprio da Baron-Cohen nel 2002 per teorizzare la fisiopatologia alla base dell'autismo; i pazienti affetti da ASD sembrerebbero infatti prevedere una notevole forza nei processi di sistematizzazione a discapito di quelli basati sull'empatia.

Un pattern simile può essere individuato anche nelle pazienti affette da AN. Lo studio di Baron-Cohen (Baron-Cohen et al. 2013), uno studio caso controllo, ha come campione 66 ragazze tra i 12 e 18 anni diagnosticate per AN secondo i criteri del DSM IV e 1609 controlli. A tutte sono stati somministrati i questionari AQ (Autism Quotient), il SQ, EQ, oltre che all'Eating Disorder Examination Questionnaire. I risultati sottolineano come nelle pazienti già diagnosticate per AN, i punteggi all'AQ e al SQ sono più elevati, mentre quelli per l'EQ sono più bassi. Quindi lo studio dimostra la polarizzazione del fenotipo delle pazienti con anoressia nervosa a favore di una tendenza alla sistematizzazione con una limitazione nel campo dell'empatia.

Il substrato dello sviluppo del disturbo del comportamento alimentare sembra dunque essere una polarizzazione a favore dei processi di sistematizzazione della realtà con l'individuazione di rigide regole. In questi pazienti, tale rigidità tende a cristallizzare nell'inflessibile rapporto con il cibo e con il proprio peso corporeo.

Un aspetto interessante da sottolineare è come il fenotipo sistematizzatore tenda ad essere generalmente più frequente nella popolazione di sesso maschile. Quindi una ragazza con AN o ASD progressivamente sviluppa un profilo neurocognitivo più "mascolinizzato". Questa teoria del cervello "estremamente mascolinizzato" nei pazienti autistici è stata per la prima volta suggerita da Hans Asperger nel 1944 (Ttans Asperger, n.d.). Baron-Cohen rafforzano tale idea (Simon Baron-Cohen

2002) eseguendo una serie di studi che vanno a sondare i domini neurocognitivi dell'empatia: in generale persone di sesso maschile prevedono punteggi più bassi rispetto alla controparte femminile; integrando anche i dati dei pazienti affetti da autismo, i risultati sono ancora peggiori rispetto alla popolazione maschile. Le stesse conclusioni, ma in senso opposto con *performance* migliori per i campioni di sesso maschile, possono essere tratte per gli aspetti che concernono la sistematizzazione: i maschi ottengono risultati migliori, ancora di più i pazienti ASD.

È opportuno evidenziare come tale polarizzazione a favore della sistematizzazione sia in parte ereditaria: padri e nonni di pazienti affetti da autismo tendono più frequentemente a prevedere occupazioni dove prevale ed è vantaggioso un assetto di tipo S.

Condotta nel contesto sociale

Un ulteriore aspetto che accomuna i disturbi del comportamento alimentare con quelli dello spettro dell'autismo è rappresentato dalla presenza di un notevole livello di disagio nel contesto sociale (Zucker et al. 2007). Queste problematiche sono frequentemente antecedenti la diagnosi franca del disturbo del comportamento alimentare. Lo studio di Godart (Godart et al. 2002) sottolinea come fino al 75% dei soggetti con AN presenti un quadro di disturbo di ansia prima della diagnosi e oltre la metà prevede una diagnosi di fobia sociale.

Allo stesso modo il paziente affetto da disturbi nello spettro dell'autismo tende a manifestare un disinteresse o una refrattarietà verso novità nel proprio contesto sociale che lo porta alla solitudine. In realtà esistono altre condotte anomale della persona autistica nel contesto sociale: è possibile che il soggetto acquisisca un atteggiamento passivo e che, se proposta, accetti l'iniziativa sociale altrui, o ancora è possibile che ricerchi attivamente l'interazione sociale ma in maniera inadeguata, instaurando spesso relazioni unidirezionali.

Entrambi i cluster di patologie sono quindi suscettibili allo sviluppo di isolamento dal contesto sociale, ma le motivazioni sono profondamente diverse: il soggetto affetto da disturbi dello spettro dell'autismo è indifferente rispetto alla possibilità di relazione sociale, mentre nel soggetto anoressico è presente un forte desiderio di

considerazione e accettazione sociale, che non è però perseguito in maniera adeguata e l'ostracizzazione raggiunge il suo apice solo nelle fasi più grave e acuta della malattia.

Substrati neuroanatomici

Anoressia Nervosa e Disturbi dello spettro dell'autismo condividono una serie di alterazioni delle strutture encefaliche (Zucker et al. 2007), coinvolte soprattutto nella cognizione sociale.

Innanzitutto, studi di imaging funzionale hanno individuato alterazioni a livello di amigdala. Questa ha un ruolo centrale nell'elaborazione delle relazioni sociali: promuove l'integrazione di informazioni motivazionali ed emozionali a livello centrale ed è fondamentale nell'interpretazione dei volti. Complessivamente l'amigdala è dunque fondamentale per generare i giudizi sociali ed è anche coinvolta nella definizione della teoria della mente.

In ASD si assiste ad un'attivazione ridotta o nulla dell'amigdala che compromette in particolare la capacità di leggere le emozioni altrui negli occhi. Nel contesto di anoressia nervosa invece le alterazioni funzionali dell'amigdala tendono a convergere soprattutto sull'instaurazione di comportamenti patologici circa il cibo: è stato infatti possibile dimostrare un'attivazione anomala dell'amigdala in risposta a stimoli di natura alimentare.

Anche il solco temporale superiore ha un ruolo determinante nelle alterazioni della cognizione sociale del paziente. Questa sede è estremamente sensibile a minimali modificazioni della mimica facciale e si attiva nel momento in cui si esplica un'azione o uno stimolo incongruenti con un dato contesto biologico. È infine un sito fondamentale di integrazione dello stimolo visivo con lo stimolo uditivo.

In ASD un'alterazione del solco temporale superiore potrebbe giustificare la compromissione della coerenza centrale, per incapacità di integrazione dello stimolo di natura visiva. Nel paziente anoressico al contrario un'anomalia del solco temporale superiore potrebbe giustificare la compromissione nell'immagine corporea: tali soggetti infatti lamentano un vero e proprio sovvertimento nella modalità attraverso la quale il proprio corpo è esperito.

Infine, il giro fusiforme ha un ruolo determinante nel processamento degli stimoli statici delle facce altrui, con una sensibilità notevole soprattutto per le caratteristiche geometriche della faccia. Sia in Anoressia Nervosa che in ASD è possibile delineare alla fMRI un'ipoattivazione di tale regione che giustifica il senso di disorientamento del paziente, soprattutto autistico.

Epidemiologia della comorbidità

I primi dati circa la presenza di disturbi dello spettro dell'autismo nella popolazione giovane adulta affetta da anoressia nervosa risalgono a Gilbert (Christopher Gillberg, n.d.; C. Gillberg 1983) e individuano stime notevoli: il 24% dei soggetti affetti da AN riportano un quadro compatibile con la diagnosi di ASD.

Secondo un ampio studio di popolazione danese (Koch et al. 2015), il rischio di sviluppo di ASD in pazienti affetti da Anoressia Nervosa è notevolmente aumentato: sono stati stimati HR di 22.04 all'interno della popolazione di sesso maschile, in cui le manifestazioni dello spettro autistico tendono a comparire dopo i sedici anni e di 12.82 per la popolazione di sesso femminile, in cui non sono presenti differenze statisticamente significative circa l'età di comparsa di ASD.

Allo stesso modo, il rischio di AN in soggetti precedentemente diagnosticati per ASD risulta essere incrementato con un HR di 5.39, senza differenze statisticamente significative per quanto concerne il sesso e l'età di diagnosi del DCA.

Comorbidità nei pazienti più giovani

Lo studio di Pooni (Pooni et al. 2012) si pone l'obiettivo di valutare la prevalenza di ASD all'interno di una popolazione più giovane (60 casi, tra gli 8 e 16 anni) di EOED (Early Onset Eating Disorder). I risultati delineano un quadro meno netto rispetto a quanto riportato dagli studi precedenti: infatti, in questo campione, non è presente una correlazione statisticamente significativa tra EOED e ASD. Sono stati indagati sia i deficit nel contesto neurocognitivo, attraverso il 3Di, e la presenza di comportamenti stereotipati, attraverso il RBS-R (Repetitive Behaviour Scale Revised).

Per il primo cluster di alterazioni non sono state evidenziate anomalie significative rispetto alla popolazione dei controlli, nonostante si possa comunque inferire un certo trend di correlazione che non è però statisticamente significativo. Per quanto riguarda invece le stereotipie, i giovani soggetti affetti da EOED tendono a

presentare dei punteggi notevolmente alterati negli *items* di compulsioni, autolesionismo e ritualismo, con risultati coerenti con pazienti dello spettro dell'autismo. Giovani pazienti affetti da EOED non manifestano dunque le classiche difficoltà nella comunicazione e nell'interazione sociale, risultano però essere pronti allo sviluppo di comportamenti stereotipati in linea con lo spettro dell'autismo.

Dubbi sulla comorbidità AN-ASD

Mandy e Tchanturia (Mandy and Tchanturia 2015) problematizzano la correlazione originariamente ipotizzata da Gilbert tra AN e ASD, sottolineando i limiti nelle ricerche precedenti: l'utilizzo di strumenti diagnostici non standardizzati e differenti, la scarsa attenzione ad altri quadri in comorbidità, come l'ansia, la depressione, il disturbo ossessivo-compulsivo, che potrebbero emulare i sintomi dello spettro dell'autismo, e l'impatto deleterio della malnutrizione che potrebbe esacerbare tratti compatibili con l'ASD.

Urge l'utilizzo di una metodica standardizzata per diagnosticare quadri di ASD; secondo Mandy e Tchanturia ottimale è l'utilizzo dell'ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule), considerato attualmente il gold standard nella diagnosi di ASD.

Contrariamente a quanto ipotizzato da Mandy e Tchanturia, ovvero che i dati tratteggiati da Gilbert e colleghi fossero sovrastimati, lo studio conclude come effettivamente nella popolazione affetta da AN sia presente una notevole prevalenza di ASD o di tratti di ASD nel momento in cui si utilizza una metodica validata come l'ADOS.

Familiarità e genetica in ASD e AN

Sia i disturbi del comportamento alimentare che i disturbi dello spettro autistico prevedono una notevole familiarità giustificata dall'ingombrante componente genetica che grava sulla fisiopatologia.

Secondo uno studio danese (Koch et al. 2015) la familiarità per Anoressia Nervosa è un notevole fattore di rischio per lo sviluppo del Disturbo del Comportamento alimentare, con un HR di 3.92 per parenti di primo grado e di 1.83 per parenti di secondo grado.

La stessa correlazione è stata individuata per la familiarità per Disturbi dello Spettro Autistico: è previsto un HR di 7.79 per parenti di primo grado e di 2.97 per parenti di secondo.

Esiste anche un rischio incrociato per lo sviluppo dei due cluster di patologie: pazienti con familiarità per AN prevedono un rischio di ASD di 1.80 se di primo grado e di 1.44 se di secondo grado. Allo stesso modo, pazienti con familiarità per ASD prevedono un rischio di AN di 1.45 per parenti di primo grado e di 1.40 per parenti di secondo grado.

È opportuno però sottolineare come, in familiarità per ASD o AN, il rischio reciproco sia assolutamente paragonabile a quello per lo sviluppo di altre patologie psichiatriche, in primo luogo di natura depressiva. La presenza di una familiarità per disturbi dello spettro autistico o del comportamento alimentare funge quindi da substrato di suscettibilità generale per patologie psichiatriche, in assenza di una correlazione estremamente specifica tra le due.

Anche la presenza di un disturbo del comportamento alimentare materno tende a delinarsi come fattore di rischio per lo sviluppo di ASD nella prole (Mantel et al. 2022) Un ampio studio di popolazione svedese ha messo in luce come l'HR per ASD nei figli di donne diagnosticate per Anoressia Nervosa durante la gravidanza (o nell'anno precedente al concepimento) sia di 2.04. Le stime sono più contenute quando si considerano anche le diagnosi datate oltre all'anno prima del concepimento (HR di 1.96). Secondo questi dati è probabile, dunque, una relazione causale tra la presenza di Anoressia Nervosa durante la gravidanza e l'instaurarsi di disturbi del neurosviluppo nelle prime fasi di vita del bambino.

Non è ancora chiarissima quale sia la fenomenologia di tale correlazione, ma si sospetta che le alterazioni metaboliche e immunologiche che si instaurano nella gestante anoressica possano fungere da fattori epigenetici. Questi partecipano all'induzione di mutazioni soprattutto sulle regioni codificanti per geni coinvolti nello sviluppo neuronale: non è raro, ad esempio, denotare livelli di metilazione del DNA alterati nei pazienti affetti da AN, proprio su sequenze coinvolte nel neurosviluppo

RISVOLTI CLINICI E PROGNOSTICI DELLA COMORBILITA'

L'outcome in Anoressia Nervosa dipende da una serie di variabili (Gabriela Jagielska and Iwona Kacperska 2017). Innanzitutto l'età di comparsa della sintomatologia è cruciale: pazienti che vengono diagnosticati per AN in adolescenza tendono ad avere un decorso decisamente migliore rispetto agli adulti o alle diagnosi particolarmente precoci, tra gli otto e i quattordici anni.

Un altro aspetto fondamentale è rappresentato dal setting di cura: una gestione sul territorio si associa tendenzialmente ad una prognosi migliore e ad un mantenimento più prolungato della remissione. Al contrario, il ricovero ospedaliero è spesso gravato da un maggior tasso di fallimento terapeutico, con un maggior tasso di recidiva.

Il contesto socio-familiare del paziente è un altro elemento determinante nel tratteggiarne la prognosi: la presenza di una rete sociale fatta di contatti familiari ed extra-familiari positivi e di supporto è sicuramente un fattore prognostico positivo.

La comorbilità tra AN e ASD è un ulteriore parametro prognostico negativo.

Gothenburg Study (Nielsen et al. 2015; Anckarsäter et al. 2012; Råstam, Gillberg, and Wentz 2003)

Il Gothenburg Study, uno studio caso-controllo con follow up in tre momenti diversi, ha valutato quale fosse l'impatto prognostico della presenza di ASD nella popolazione affetta da Anoressia Nervosa attraverso l'utilizzo della Morgan-Russell Outcome Assessment Schedule (MROAS). È uno strumento largamente validato impiegato per ottimizzare la gestione clinica dei pazienti con AN, il loro monitoraggio e per facilitare il confronto tra centri diversi. Valuta 6 diversi items (intake alimentare, mestruazioni, stato mentale, stato psicosessuale, stato socioeconomico e autovalutazione del progresso) con un numero variabile di sottocategorie e un punteggio che va da 0 a 12.

Lo studio di Gothenburg ha inoltre delineato un rapporto dose-risposta tra ASD e AN. Per dose si intende il numero di volte che, durante il follow up, veniva identificata la presenza di un quadro compatibile con ASD (“*never* ASD”, “ASDx1-3”, “ASDx4”), mentre per risposta si intende l'outcome nelle varie sottocategorie.

Dallo studio emerge come durante il follow up si assista ad un progressivo miglioramento del core sintomatologico di tipo anoressico (intake alimentare, peso corporeo, ripresa delle mestruazioni etc.); questo trend positivo è però spesso prerogativa del gruppo “never ASD”. Per quanto concerne invece lo stato mentale, lo stato psico-sessuale e socioeconomico, questi tendono a rimanere alterati durante tutto il corso del follow up e la presenza di ASD deteriora ulteriormente l’outcome nei tre domini.

La presenza di ASD in Anoressia Nervosa è dunque deleteria e peggiora notevolmente l’outcome clinico del paziente. Il disturbo del neurosviluppo sembra impattare soprattutto sui domini neurocognitivi dei pazienti con DCA, con la persistenza di alterazioni nonostante la guarigione dal disturbo alimentare. Dallo studio emerge che tanto più stabile è nel tempo la diagnosi di ASD, tanto peggiore è l’outcome.

Un altro quadro di comorbidità che impatta negativamente sull’outcome è il Disturbo di Personalità Ossessivo-Compulsivo: pazienti in comorbidità con ASD o OCPD tendono ad avere delle prognosi più severe, non tanto per la persistenza di indici di massa corporea anomala, quanto più per la permanenza di pattern patologici di rapporto con il cibo e con il proprio corpo. Inoltre, tali quadri patologici tendono ad essere presenti ancor prima della diagnosi di anoressia nervosa.

Non infrequente è inoltre il riscontro di disturbi di tipo affettivo: in particolare, quasi il 50% dei casi prevede un quadro compatibile con un episodio depressivo che può comportare anche pensieri suicidi. Questa manifestazione sembra però essere strettamente correlata con l’acuzie di Anoressia Nervosa: infatti, alla risoluzione del disturbo alimentare, anche il quadro depressivo tende a risolversi e non è più riscontrabile nei follow up più avanzati.

In luce di questi dati lo studio di Gothenburg sottolinea l’importanza di uno screening per ASD nei pazienti diagnosticati per Anoressia Nervosa.

L’impatto dell’ASD sulle manifestazioni di Anoressia Nervosa

Quanto concluso dallo studio di Gothenburg è confermato da Nazar et al. (Nazar et al. 2018): la compresenza di ASD su un quadro di Anoressia Nervosa non impatta sensibilmente sulla risoluzione della sintomatologia correlata al disturbo

alimentare: nel follow up a 12 mesi proposto dallo studio, sia nella popolazione di AN con ASD che senza ASD si può osservare un analogo incremento del BMI e una riduzione dei sintomi da DCA. Ciò che permane notevolmente alterato nella popolazione in comorbidità è il punteggio al SDQ (Strength and Difficulties Questionnaire), con una persistente compromissione dei domini psicosociali del paziente. Quindi, la presenza di tratti dello spettro autistico nella popolazione affetta da anoressia nervosa peggiora l'outcome complessivo del paziente, non tanto esacerbando selettivamente la sintomatologia del DCA, quanto più determinando uno stato generale di maggior comorbidità.

Anche il gruppo di Stewart (Stewart et al. 2017) arriva agli stessi risultati analizzando in questo caso una popolazione di giovani adolescenti di sesso femminile. L'outcome prettamente fisico risulta essere analogo tra adolescenti anoressiche con o senza tratti dello spettro dell'autismo.

Una problematica aggiuntiva messa in luce da Stewart et al. è rappresentata dal fatto che, in presenza di ASD, le pazienti tendono ad aver maggiori difficoltà ad attuare dei cambiamenti nel proprio comportamento fondamentali per la riuscita di un approccio di natura psicoterapeutica e per ottimizzare la persistenza della remissione del disturbo alimentare: soggetti adolescenti affetti da Anoressia Nervosa in comorbidità con ASD sono dunque più prone allo sviluppo di recidive. Questo presuppone l'integrazione di programmi specifici per migliorare le capacità adattative di tali pazienti.

Non tutte le fonti in letteratura però avvallano questa analisi: il gruppo di Pruccoli et al. (Pruccoli et al. 2021) rileva come la compresenza di tratti ASD nella popolazione adolescente affetta da Anoressia Nervosa non abbia un impatto notevole. I giovani pazienti presi in considerazione non prevedono un outcome peggiore rispetto a quelli privi di tratti di ASD e non necessitano di un approccio terapeutico più aggressivo rispetto alla norma. Bisogna però sottolineare come in questo caso i dati ottenuti derivano da uno studio prospettico piuttosto contenuto nel tempo e che quindi poco rappresentativo circa le difficoltà sperimentate a lungo termine da parte di questi pazienti.

Lo screening di ASD nei pazienti con Anoressia Nervosa

Un aspetto clinico importante da proporre è l'esecuzione di test di screening per la compresenza di ASD nei pazienti che vengono diagnosticati per AN, per evidenziare pattern neurocognitivi alterati che potrebbero necessitare di un approccio terapeutico diversificato. Un punto cruciale è rappresentato dall'utilizzo di metodologie validate e standardizzate per la diagnosi di ASD (Bentz et al. 2020).

In questo contesto spicca l'Autism Diagnostic Observation Schedule, edizione seconda ADOS-2, che risulta complessivamente lo strumento più validato, superando i limiti intrinseci dei questionari auto-somministrati proposti in precedenza. Si articola in una serie di compiti strutturati e semi strutturati che sfruttano la relazione tra esaminatore e paziente. Il punteggio va da 0 a 3 e un determinato item è considerato sensibile per ASD se meno del 20% dei casi prevede un punteggio di 0 e se meno del 20% dei controlli prevede un punteggio superiore o uguale a 2. Viene utilizzato per fare diagnosi dei disturbi dello spettro autistico, nei pazienti affetti da AN è un marcatore di outcome.

Lo studio evidenzia come nella popolazione affetta da AN i punteggi dello score ADOS-2 siano notevolmente aumentati per quanto riguarda 5 clusters:

1. Gestii empatici o emotivi
2. Contatto visivo atipico
3. Espressioni facciali diretta ad altri
4. Qualità delle interazioni sociali
5. Comunicazione sociale reciproca

Secondo questo studio due sono i possibili cluster individuabili allo screening per ASD nei pazienti diagnosticati per AN: punteggi complessivamente nella norma (68%) e punteggi che tradiscono un comportamento sociale meno efficace (32%). È opportuno sottolineare come nel paziente con anoressia nervosa i principali tratti in comune con i disturbi dello spettro dell'autismo sono proprio quelli di difficoltà nell'interazione sociale, molto meno frequenti sono i comportamenti stereotipati e restrittivi caratteristici dello spettro.

Secondo Tchanturia et al. (Tchanturia et al. 2013), un'altra modalità per ottenere un rapido screening di ASD nei pazienti affetti da Anoressia Nervosa potrebbe essere l'Autism Spectrum Quotient for Adults (AQ-10 short version) che si

compone di una serie di domande alle quali il paziente deve rispondere con un punteggio che va da “fortemente in disaccordo” a “fortemente d’accordo”. Infatti, i pazienti affetti da AN tendono ad avere dei punteggi più elevati rispetto ai controlli sani nella maggior parte degli items valutati, soprattutto per quanto concerne le alterazioni nei domini di coerenza centrale e set-shifting; meno coinvolta è la Teoria della Mente. L’implementazione dell’AQ-10 è anche un parametro che correla significativamente con la presenza di altre comorbilità, in particolare ansia e depressione.

I limiti dell’AQ-10 rispetto a ADOS-2 sono rappresentati dal fatto che tale questionario, rispetto alle prove contestuali dell’ADOS, vada a sondare soprattutto i domini cognitivi e socioeconomici del paziente, elementi che potrebbero essere variabilmente influenzati dalla comorbilità con quadri di ansia e depressione: vanno a indagare maggiormente i sintomi umorali rispetto agli effettivi tratti dello spettro dell’autismo.

Impatto dei tratti autistici sulla durata di Anoressia Nervosa

Saure et al.(Saure et al. 2020), attraverso una metanalisi, hanno tentato di delineare il rapporto tra la durata del disturbo alimentare e la presenza di alterazioni nei tre principali pattern neurocognitivi che accomunano AN e ASD: le difficoltà nel set-shifting, la scarsa coerenza centrale e la teoria della mente. I pazienti presi in considerazione sono stati suddivisi sulla base della durata della malattia in: durata breve (sotto ai 4 anni) media (tra i 4 e i 7 anni), prolungata (oltre ai 7 anni).

Le alterazioni nel profilo neurocognitivo tendono a manifestarsi in maniera statisticamente significativa solo nel gruppo di pazienti con AN di durata prolungata, mentre in pazienti con AN di durata inferiore ai 7 anni non sono presenti differenze statisticamente significative rispetto alla popolazione sana.

La presenza di tratti di tipo autistico sembra impattare sulla prognosi non solo esacerbando la gravità del disturbo alimentare, ma si associano anche ad una durata più prolungata di malattia con difficoltà nella remissione.

Saure e colleghi spiegano tale correlazione con un modello a due fasi: innanzitutto, la presenza di un profilo neurocognitivo compatibile con un quadro dello spettro autistico si instaura come un endofenotipo nel paziente con anoressia nervosa.

Questo delinea una certa refrattarietà alla terapia convenzionale per AN concentrata sull'aspetto alimentare. Basti pensare alla persistenza di tratti di inflessibilità cognitiva: questi tendono a determinare una marcata refrattarietà al cambiamento, ostacolando le prospettive di successo terapeutico. La presenza di tali endofenotipi in Anoressia Nervosa determina dunque una maggior durata di malattia. Dopodiché, con il persistere del quadro patologico, progressivamente si instaurano delle alterazioni a livello cerebrale con riduzione del volume cerebrale, il cosiddetto effetto "a cicatrice neurologica", che potenzia la compromissione nel profilo neurocognitivo del paziente.

È dunque sempre più evidente la necessità di implementare un approccio terapeutico che contrasti queste alterazioni neurocognitive ottimizzando la prognosi del paziente.

RISVOLTI TERAPEUTICI

L'approccio terapeutico standard nei pazienti affetti da Anoressia Nervosa ha due principali finalità: innanzitutto è fondamentale ripristinare il peso corporeo a range di normalità. È poi utile contrastare le comorbidità psichiatriche e le difficoltà socio-emotive associate, come ad esempio Alessitimia e anedonia sociale, responsabili del mantenimento del disturbo alimentare (Zipfel et al. 2015b; Fairburn 2005; Nazar et al. 2018)

L'efficacia della terapia è spesso migliore nei pazienti adolescenti, dal momento che ci si confronta con un quadro di recente insorgenza, spesso della durata di meno di un anno (Kan and Treasure 2019)

La presenza concertata di tratti dello spettro autistico all'interno della popolazione affetta da disturbi del comportamento alimentare rappresenta un fattore predittivo negativo di risposta alla terapia e sembra essere un elemento di resistenza alla terapia tradizionale contro l'AN. È interessante sottolineare però come alcuni pattern cognitivo-comportamentali del paziente con tratti autistici potrebbero essere in un certo senso protettivi e ottimizzare la compliance al trattamento.

In realtà, lo studio di Nazar et al. (Nazar et al. 2018) evidenzia come la comorbidità tra DCA e ASD, nonostante determini la necessità di un approccio più intensivo al quadro di Anoressia Nervosa, non alteri sensibilmente la possibilità di raggiungere

una remissione dalla sintomatologia da Disturbo Alimentare: l'approccio deve essere più ampio ma le potenzialità di guarigione e di ripristino del peso tendono ad essere conservate rispetto alla popolazione senza ASD.

Le difficoltà del clinico nell'approccio terapeutico alla comorbilità di Anoressia Nervosa e ASD

Plurime sono le difficoltà che il clinico, soprattutto se non specialista, incontra nella gestione del paziente in comorbilità tra AD e ASD, come ampiamente evidenziato da Kinnaird et al. (Kinnaird, Norton, and Tchanturia 2017)

L'aspetto più critico è rappresentato dalle difficoltà comunicative che si instaurano tra il medico e il paziente. Talvolta le risposte del paziente possono essere estremamente lapidarie, altre volte sono eccessivamente lunghe ed eccedenti in dettagli. Questo pone un limite notevole all'alleanza terapeutica tra medico e paziente, fattore che ostacola il tradizionale approccio psicoterapeutico al disturbo alimentare. Gravemente deficitaria è anche la condivisione della sfera emotiva da parte del paziente, con un impatto ancora una volta negativo sulle prospettive di psicoterapia. In realtà, le stesse difficoltà vengono riportate anche da parte dei pazienti (Kinnaird et al. 2019), che non vedono la loro comorbilità compresa ed adeguatamente approcciata da parte dell'equipe medica.

Questa disconnessione tra l'esperienza del terapeuta e quella della persona autistica è riassumibile nel concetto del "double empathy problem" (Milton 2012): le difficoltà nella comunicazione non sono un problema da imputare esclusivamente al soggetto con ASD, che non riesce a cogliere gli input sociali, quanto più è un problema di reciprocità che si instaura tra due persone che fanno riferimento a un set di valori e di esperienze spesso molto diverso e di cui hanno reciprocamente un insight molto scarso. Compito del medico, come suggerito sia dai pazienti ASD che dai genitori, è quello di valorizzare l'esperienza autistica, evitando di ricondurla coattamente a quanto ritenuto "normale" sulla base del proprio status di "neurotipico".

Un altro aspetto che vale la pena sottolineare è la presenza di alterazioni sensoriali nei pazienti affetti da ASD: queste possono compromettere un'efficace rialimentazione a causa dell'evitamento di determinati cibi per le loro caratteristiche di consistenza o di odore. Questo elemento spesso viene evidenziato

anche dal colloquio con i *caretaker* del pazienti (Adamson et al. 2020) che auspicano un adattamento della dieta di rialimentazione del paziente con Anoressia Nervosa e ASD secondo anche le sue preferenze.

L'ipersensibilità nel trattamento di Anoressia Nervosa e ASD

I soggetti affetti da anoressia nervosa sono dunque pronti a fenomeni di ipersensibilità, per cui la loro esperienza sensoriale può risultare sgradevole con una polarizzazione verso comportamenti di evitamento della stessa. Questa abitudine all'evitamento può solidificare la sensazione di malessere circa come il proprio corpo viene esperito ed esasperare delle criticità già presenti nel DCA.

Dal lavoro di Kinnaird et al. (Kinnaird et al. 2020) emerge come tali alterazioni sensoriali siano molto più frequenti nei soggetti in comorbilità con disturbi dello spettro dell'autismo. Sarebbe dunque opportuno implementare, nella caratterizzazione dei pazienti AN, strumenti per valorizzarne l'esperienza sensitiva. La presenza di ipersensibilità, infatti, suggerisce una serie di adattamenti alla gestione terapeutica di tali pazienti. Innanzitutto, è fondamentale capire se l'individuo rifiuta determinati alimenti per il conflittuale rapporto con il cibo tipico dei DCA, o se semplicemente non ne apprezza alcune caratteristiche sensoriali; in questa seconda eventualità risulta razionale richiedere un counselling nutrizionistico finalizzato ad individuare alimenti che il soggetto si senta a suo agio a mangiare. Di principio, la modalità di nutrizione scelta dovrebbe essere la meno intrusiva e la più fisiologica per il paziente (Kan and Treasure 2019)

Ancora, il setting in cui viene esplicitata la cura può giovare di un adattamento, evitando ambienti che possano esacerbare la stimolazione sensitiva del paziente, come ambienti rumorosi e affollati, a favore di contesti più tranquilli e neutri.

Una nuova gestione dei pazienti con Anoressia Nervosa

Considerata la notevole prevalenza in anoressia nervosa di pattern neurocognitivi ascrivibili allo spettro dell'autismo risulterebbe opportuno integrare nel paradigma terapeutico un approccio psicoterapeutico atto a contrastare anche questo aspetto, ad esempio attenuando la tendenza alla sistematizzazione caratteristica di queste pazienti.

Un aspetto (Bentz et al. 2020) che va considerato è l'inefficacia e l'inefficienza nel contesto delle relazioni sociali del paziente affetto da AN e ASD. La scarsa

intraprendenza sociale dei pazienti ASD e l'incapacità di interpretare gli stimoli sociali possono determinare un'erronea lettura delle motivazioni altrui con la genesi di una sensazione di solitudine. È opportuno quindi ottimizzare la funzione sociale di tali pazienti mediante, ad esempio, la terapia cognitiva dialettica o terapia CREST.

La Terapia Cognitiva in AN

La terapia cognitiva si articola in una serie di esercizi pratici e di giochi di ruolo, a cui si segue un tentativo di istruire il paziente circa le modalità di funzionamento cerebrale e i pattern cognitivi predominanti in anoressia nervosa. È finalizzata a migliorare la flessibilità cognitiva, la coerenza centrale e il perfezionismo tipici del disturbo alimentare.

Sembra essere efficace nei pazienti affetti da AN, soprattutto se proposta in un regime individuale; la possibilità, infatti, di ottenere degli strumenti atti ad indagare i propri domini cognitivi e il proprio modo di pensare è estremamente utile per mettere in atto una serie di cambiamenti e adattamenti del proprio comportamento sin dalle prime fasi della diagnosi di Anoressia Nervosa.

Sfortunatamente alcuni studi, come quello del gruppo di Tchanturia et al. (Tchanturia, Larsson, and Adamson 2016) , hanno evidenziato una tendenziale refrattarietà alla Terapia Cognitiva nei pazienti che presentano anche sintomi dello spettro dell'autismo. Le sessioni di gruppo, che nel paziente con solo anoressia nervosa rappresentano una modalità sicura ed efficace, non promuovono un effettivo miglioramento nei domini di set-shifting o coerenza centrale.

Ancora una volta, nel momento in cui ci si confronta con la comorbilità tra AN e ASD, è fondamentale adattare il trattamento alle prerogative cognitive del paziente nello spettro autistico: si può tentare, ad esempio, di fare delle domande molto più concrete evitando di eccedere in interrogativi ampi e aperti o ancora si potrebbero implementare una serie di esempi per rendere il tutto più chiaro al paziente. Ancora, in questo caso si potrebbe prediligere un approccio di tipo individuale, rispetto che a una seduta di gruppo. Un altro suggerimento che viene spesso apportato dai caregiver (Adamson et al. 2020) è quello di anticipare alle sedute di psicoterapia un momento di confronto tra terapeuta e paziente con la finalità di ottimizzare la fiducia reciproca e dunque l'alleanza terapeutica.

La Terapia CREST in AN: efficacia e impatto di ASD

L'approccio CREST, una terapia di tipo dialettico-comportamentale, (Adamson et al. 2018) è finalizzato a contrastare le difficoltà socio-emotive nei quadri di Anoressia Nervosa persistente e grave. In particolare, pazienti con AN ed elevati livelli di sintomi dello spettro autistico prevedono una frequenza maggiore di alessitimia e anedonia sociale, oltre che a livelli di motivazione al cambiamento tipicamente bassi. L'approccio di tipo CREST è finalizzato innanzitutto a migliorare l'attitudine al cambiamento e la consapevolezza della sua importanza, ottimizzare la capacità del paziente di comprendere ed entrare in risonanza con le proprie emozioni, e ridurre l'anedonia sociale.

Può essere proposto in due setting: individuale, otto sessioni di una quarantina di minuti, o di gruppo, 5 sessioni della durata di un'ora circa. Entrambi gli approcci sono risultati efficaci nell'incremento della motivazione dei pazienti e nell'aumento della consapevolezza circa il loro disturbo, mentre solo l'approccio individuale è risultato utile nel miglioramento dell'alessitimia dei pazienti.

Lo studio di Adamson ha inoltre evidenziato come la presenza di sintomi del range autistico non sia un fattore limitante tale impostazione psicoterapeutica, per cui la CREST sembrerebbe essere un'eccellente metodologia per mitigare le difficoltà socio-emotive dei pazienti con AN in una visione più olistica delle cure.

Contrastare le difficoltà sociali in AN

Suggerimenti analoghi vengono delineati dallo studio di Nazar et al. (Nazar et al. 2018), secondo cui in presenza di tratti dello spettro autistico in pazienti diagnosticati per Anoressia Nervosa sarebbe opportuno concentrarsi sui risvolti sociali e sull'impatto dell'autismo sul funzionamento globale del paziente. In particolare, è proposto l'approccio secondo il Metodo New Maudsley che educa anche i familiari e ne migliora la comprensione e il supporto al paziente.

Della stessa opinione sono Zucker et al (Zucker et al. 2007), che individuano nelle difficoltà interpersonali e nel contesto sociale un aspetto critico dello sviluppo e mantenimento di Anoressia Nervosa. Secondo tale accezione sarebbe opportuno agire inizialmente su questi aspetti, prima di concentrarsi sui macro-obiettivi del trattamento del disturbo alimentare. Il miglioramento della relazione sociale

sembrerebbe anche essere un approccio verso cui i pazienti affetti da AN risultano essere complianti, in quanto peculiarità del quadro patologico è rappresentata dalla presenza di un persistente desiderio di integrazione sociale, nonostante la persona sia inetta in questo specifico campo.

Anche il gruppo di Zucker sottolinea la necessità di integrare figure familiari all'interno del percorso terapeutico, soprattutto nel paziente adolescente (Fairburn 2005) questo aspetto ha un ruolo critico considerando il dato secondo cui spesso, ancora prima della comparsa di AN, i pazienti lamentano un discomfort nel contesto sociale con una difficile relazione con i propri genitori.

Secondo Zucker et al. è inoltre opportuno implementare manovre atte a migliorare la cognizione sociale del soggetto anche per ottimizzare la compliance: tale gruppo suggerisce come la scarsa aderenza alle cure non sia necessariamente una declinazione della scarsa motivazione del paziente, quanto più proprio un esempio di difficoltà del paziente a processare ed elaborare gli stimoli sociali dell'alleanza terapeutica con il medico.

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo del nostro studio è di indagare la presenza di sintomi clinici e alterazioni neuropsicologiche caratteristiche dei disturbi dello spettro autistico all'interno di un ampio campione di pazienti affetti da anoressia nervosa. Tale caratterizzazione ha lo scopo di contribuire alla comprensione dei rapporti tra queste due patologie che non sembrano basarsi su un classico modello di comorbidità psichiatrica, ma richiede una visione più complessa, anche ai fini di meglio definire i possibili risvolti terapeutici e prognostici.

MATERIALI E METODI

PARTECIPANTI

Allo studio hanno partecipato 771 persone, tutte di sesso femminile: 442 pazienti affetti da Anoressia Nervosa e 329 controlli.

Le diagnosi di Anoressia Nervosa sono state eseguite secondo i criteri diagnostici del DSM-5. I pazienti sono stati seguiti presso il Centro Regionale per i Disturbi del Comportamento Alimentare dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

Sono stati considerati criteri di esclusione allo studio: gravidanza, storia di trauma cranico, anamnesi di malattie neurologiche e sistemiche indipendenti dal Disturbo alimentare, presenza di altro grave disturbo psichiatrico in comorbilità (eccetto Depressione e Ansia), presenza di disturbo da uso di alcol e di sostanze illecite.

I criteri di esclusione allo studio per i controlli sono: presenza di un parente affetto da disturbi dell'alimentazione, storia di trauma cranico, presenza di malattie neurologiche, psichiatriche o sistemiche, presenza di Disturbo da uso di alcol e di sostanze illecite, uso di farmaci psicoattivi.

La totalità delle persone incluse nello studio ha fornito un consenso all'impiego in forma anonima dei dati, firmato da un genitore o tutore nel caso di partecipanti minorenni.

STRUMENTI

Durante la valutazione diagnostica effettuata prima del trattamento, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un'intervista diagnostica strutturata che include la Structured Schedule Interview for DSM-5 (Osório et al. 2019) ed un'intervista diagnostica semi strutturata costruita ad-hoc presso il Centro Regionale di Padova (QDA, Questionario per i Disturbi dell'Alimentazione). Attraverso queste interviste sono stati raccolti alcuni dati basali come età, durata di malattia, età all'esordio, lo stato sociale, e la scolarità; i pazienti sono stati misurati in peso ed altezza ed è stata raccolta la storia del peso, l'anamnesi mestruale e la presenza nel corso della vita di comportamenti di restrizione dell'alimentazione, di crisi bulimiche e di comportamenti compensatori.

La principale variabile biometrica presa in considerazione è stato l'Indice di Massa Corporea (IMC), calcolato attraverso il rapporto tra il peso (espresso in

chilogrammi) e il quadrato dell'altezza (espressa in metri). Un IMC al di sotto di 18,5 kg/m² è considerato sottopeso (Ministero della Salute 2021).

È stata poi indagata la lateralizzazione emisferica dei partecipanti tramite l'Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971); si compone di 20 *tasks* che emulano attività di vita quotidiana (come lavarsi i denti o calciare una palla) per delineare quale sia la dominanza manuale, dell'arto inferiore e oculare.

Sono stati poi somministrati ad entrambi i campioni diversi questionari, atti a valutare le caratteristiche di psicopatologia alimentare, sintomi psichiatrici e temperamento.

- A) L'Eating Disorder Inventory (EDI) (Clausen et al. 2011) è un questionario autosomministrato usato sia nell'ambito di ricerca che clinico per indagare i sintomi e le caratteristiche psicopatologiche dei disturbi del comportamento alimentare. Valuta 8 domini: “desiderio di magrezza”, “consapevolezza interocettiva”, “bulimia”, “insoddisfazione corporea”, “sensazione di inefficacia”, “paure maturative”, “perfezionismo” e “sfiducia interpersonale”. Le risposte vanno da “mai” a “sempre” (con un punteggio che va da 1 a 6).
- B) Il Symptom Check-List 90 (SCL-90) (Conti, n.d.) è un questionario anch'esso autosomministrato ampiamente utilizzato nella valutazione globale della sintomatologia psichiatrica. Si compone di 90 *items* che indagano le 9 principali dimensioni dei sintomi del paziente psichiatrico. Le aree vagliate dal questionario sono: “somatizzazione”, “ossessivo-compulsività”, “sensitività”, “depressione”, “ansia”, “ostilità”, “ansia fobica”, “ideazione paranoide” e “psicoticismo”. Il punteggio va da 0 a 4 a seconda che il paziente non abbia per nulla sperimentato il sintomo nella settimana precedente (a cui si assegna un punteggio di 0), fino all'eventualità che lo abbia sperimentato “moltissimo” (a cui si assegna un punteggio di 4).
- C) Per la valutazione specifica del sintomo psichiatrico “ansia” è stato utilizzato il questionario STAI (The State-Trait Anxiety Inventory) (Oei, Evans, and Crook 1990). Il sintomo ansia è in questo caso dicotomizzato in “stato di ansia”, indagato attraverso 20 domande e “tratti d'ansia”, anch'essi

inquadri attraverso 20 domande. I punteggi vanno da 1 a 4, da “quasi mai” a “quasi sempre”.

- D) Per valutare il temperamento dei partecipanti allo studio sono stati indagati tramite il questionario Tridimensional Personality Questionnaire (Cloninger, Przybeck, and Svrakic 1991) le aree di “ricerca di novità”, “evitamento del danno”, “dipendenza da ricompensa” e “perseverazione”(Robert Cloninger et al., n.d.). La ricerca di novità è descritta come un bias ereditario a polarizzare il proprio comportamento verso stimoli nuovi provenienti dall’ambiente. L’evitamento del danno è una tendenza all’interruzione o all’evitamento dell’azione associata a una paura per la novità e l’incertezza. La dipendenza da ricompensa è un bias a mantenere determinati comportamenti che generano approvazione altrui a cui si associa il temperamento di perseverazione.
- E) Il CHIRP (Childhood Retrospective Perfectionism Questionnaire) (Southgate et al. 2008) è un questionario atto a valutare la presenza di tratti di perfezionismo durante l’infanzia del probando, definita da un’età inferiore ai 12 anni. Si costituisce di 20 domande a risposta sì/no che vanno a indagare tre principali aree: “perfezionismo globale”, “inflexibilità”, “necessità di ordine e simmetria”.
- F) Il Social Comparison Rating Scale (Allan and Gilbert 1995) è uno strumento che misura la percezione di un individuo circa il proprio rango sociale e la relativa posizione sociale. Questa scala si compone di 11 costrutti bipolari, con cui i partecipanti operano un confronto globale tra sé stessi e le altre persone, oltre a valutare sé stessi in una scala di dieci punti. Punteggi bassi indicano sentimenti di inferiorità e, in generale, la percezione di basso rango.
- G) Il Submissive Behaviour Scale (Allan and Gilbert 1997) è questionario composto da 16 items che esamina i comportamenti sociali di remissività legati alla depressione. Può essere somministrato a adolescenti e adulti individualmente o collettivamente. Per ogni item, alla persona viene chiesto in che misura i comportamenti menzionati la definiscano, rispondendo secondo le seguenti opzioni: “Non mi definisce affatto”, “Mi definisce un po’”, “In qualche modo mi definisce”, “Mi definisce bene” e “Mi definisce molto bene”. Gli items sono valutati secondo una scala Likert da 1 a 5, con

cui si può ottenere il punteggio totale, il cui minimo è di 16 punti e il massimo di 80 punti. I punteggi più alti indicano un comportamento più remissivo.

- H) È stato valutato il supporto sociale percepito dall'individuo attraverso la scala MSPSS (Multidimensional Scale of Perceived Social Support) (Osman et al. 2014), composta da 12 *items*. Vengono indagate tre principali dimensioni: “supporto percepito da parte della famiglia”, “supporto percepito da parte degli amici” e “supporto percepito dagli altri significativi”. Il punteggio va da 1 (“fortemente in disaccordo”) a 7 (“fortemente d'accordo”).
- I) Esclusivamente alla popolazione dei pazienti è stato infine somministrato anche il questionario SWEAA (Swedish Eating Assessment for Autism spectrum disorders) (Karlsson, Råstam, and Wentz 2013) che valuta la comorbilità tra disturbi dello spettro autistico e disturbi del comportamento alimentare. Valuta dieci aree nel contesto dell'alimentazione: “percezione” (15 *items*), “controllo motorio” (3 *items*), “acquisto del cibo” (3 *items*), “comportamento alimentare” (13 *items*), “contesto del pasto” (10 *items*), “situazioni sociali durante il pasto” (8 *items*), “altri comportamenti associati a disturbi alimentari” (1 *item*), “fame e sazietà” (2 *items*), “capacità di simultaneità” (1 *item*) e “pica” (1 *item*).

Sono infine presenti due sottoscale che indagano i comportamenti tipici di ASD: K (5 *items*) e L (7 *items*) che analizza nello specifico i cibi che il soggetto evita di mangiare.

Le risposte, secondo una scala di Likert a cinque punti, vanno dal “totalmente d'accordo” al “totalmente in disaccordo”

- J) Sono stati infine utilizzati due punteggi per caratterizzare il rapporto con il corpo nelle pazienti: un questionario relativo alla pratica di “body checking” (Body Checking Questionnaire, Shafran et al., 2007) ossia la compulsiva tendenza del paziente a controllare costantemente il proprio corpo, tramite la misura di parti corporee o il guardarsi allo specchio e una stima della distorsione della propria immagine corporea (presente all'interno del QDA), data dalla discrepanza di come la paziente si vede e si sente rispetto al peso effettivo.

Sono poi stati eseguiti una serie di test per analizzare la capacità decisionale dei probandi e i tre principali domini neurocognitivi caratteristici dello spettro autistico: reading the mind in the eyes, abilità visuo-spaziali e disfunzione esecutiva e capacità di riconoscimento delle emozioni:

- 1) L'Iowa Gambling Test (Buelow and Suhr 2009) è uno strumento finalizzato a valutare il processo decisionale e può essere applicato a popolazioni cliniche molto diversificate (dall'abuso di sostanze alla schizofrenia).

Il test si caratterizza per la presenza di quattro mazzi di carte che possono apportare un guadagno o una perdita rispetto a una cifra immaginaria iniziale di 2000 \$. Due mazzi sono "favorevoli" e due "sfavorevoli": i primi contengono guadagni più limitati ma perdite nettamente inferiori, in modo tale che alla fine delle 100 carte il soggetto termini in positivo; il secondo mazzo contiene guadagni più alti intervallati da perdite più esose e alla fine queste superano i guadagni. I soggetti con un corretto processo decisionale, una volta capito il maggior rischio rappresentato dai mazzi "sfavorevoli", sceglieranno solo carte dai due mazzi rimanenti. Qualora invece siano presenti alterazioni nel processo decisionale e una tendenza a scelte rischiose, il soggetto continuerà a pescare dai mazzi sfavorevoli.

- 2) Il test Rey-Osterrieth Complex Figure Test (Shin et al. 2006) è finalizzato ad indagare le capacità visuo-spaziali e la memoria visiva. Grazie a queste variabili rende poi possibile il calcolo dell'indice di Coerenza Centrale (ICC). Si richiede al probando di copiare una figura geometrica complessa e in un secondo momento si chiede di riproporla in due tempi (dopo 3 minuti e dopo 30 minuti) con il solo ausilio della memoria. L'esaminatore rileva la preferenza per elementi globali o locali nei primi stadi del processo di copia della figura (Order of Construction Index) e la successione (continua o frammentata) con cui vengono disegnati i primi sei elementi della figura globale (Style Index). L'integrazione di questi due elementi fornisce il complessivo ICC. Si valutano la capacità dell'individuo di ricreare, inizialmente ricopiando, la figura complessa, la modalità di esecuzione del disegno (se parte dai particolari più periferici o dagli elementi centrali più importanti) e la capacità mnemonica.

- 3) Il Wisconsin Card Sorting Test (Bowden et al., n.d.) è uno strumento finalizzato a valutare le funzioni esecutive. Al soggetto vengono fornite in principio 4 carte chiave che si differenziano per figura, numero e colore. All'esaminato è chiesto di abbinare nuove carte da due mazzi da 64 elementi secondo una regola specifica ma non esplicitata dall'esaminatore, che si limiterà a dire se l'abbinamento sia corretto o meno. Una volta che il paziente segue correttamente il principio implicito per almeno 10 volte consecutive, le regole cambiano senza alcun avvertimento. Si valuta quanti tentativi servono all'individuo per accorgersi del cambio di paradigma e per iniziare ad associare le carte secondo il nuovo principio. Il test viene terminato quando entrambi i mazzi sono finiti.
- 4) Un altro test che valuta le funzioni esecutive dei probandi è il Trail Making Test (Llinàs-Reglà et al. 2017). Si divide in due prove; nella prova A il probando deve unire dei punti numerati da 1 a 25 in ordine crescente. Nella prova B invece è richiesto di unire dei punti numerati o marcati dalle lettere alfabetiche in senso crescente e progressivo, alternando numeri-lettere. La prova, oltre a valutare la capacità della persona di portare a termine il task, ne calcola anche la velocità.
- 5) Il "Reading the mind in the eyes" (Vellante et al. 2013) è uno strumento atto a valutare la capacità di riconoscere i pensieri e i sentimenti altrui analizzando gli sguardi. È un'abilità che fa parte del più ampio dominio della Teoria della Mente, ovvero la capacità di capire le emozioni e i pensieri altrui e di comportarsi di conseguenza. Al probando sono presentate 36 fotografie di occhi con la possibilità di scegliere tra 4 diverse emozioni espresse dall'immagine.

Il punteggio finale è rappresentato dal numero di risposte corrette.

All'interno di questo task è stato analizzato il tipo specifico di errore nel riconoscimento delle emozioni: "bias happy", "bias sad" e "bias angry". Per bias si intende l'incapacità della persona di capire una determinata emozione altrui.

ANALISI

Le medie delle variabili sono state confrontate attraverso "t di Student" per variabili indipendenti. Per confrontare le varianze nei due gruppi a confronto è stato utilizzato il test di Levene per l'uguaglianza di varianze.

Per valutare come si aggregassero i sintomi e i tratti autistici all'interno della popolazione di pazienti è stata eseguita un'analisi fattoriale. Sono stati presi in considerazione 4 fattori, in grado di spiegare il 45,1%, e successivamente il 64,4%, della varianza totale. Infine, le dimensioni ottenute sono state correlate attraverso il test "Rho di Spearman" (correlazione non parametrica) a una serie di variabili cliniche e prognostiche dei pazienti.

RISULTATI

La prima parte dei risultati illustra le caratteristiche del campione di soggetti affetti da anoressia nervosa al momento della loro valutazione iniziale mediante un confronto con un campione di donne sane.

Confronto tra pazienti e soggetti sani per quanto riguarda le variabili cliniche, cognitive e comportamentali

Tabella 1 – Variabili cliniche nei pazienti e nei soggetti sani

VARIABILE	ANORESSIA NERVOSA (n=442)	SOGGETTI DI CONTROLLO (n=329)	t (p)
	Media (DS)	Media (DS)	
Età	21,2 (6,3)	23,9 (5,6)	6,0 (<0,001)
Durata malattia (mesi)	29,6 (45,5)		
Età esordio	17,4 (4,3)		
IMC	16,9 (2,8)	21,4 (2,7)	22,5 (<0,001)
Peso minimo (IMC)	15,3 (1,7)	19,4 (2,1)	29,3 (<0,001)
Peso massimo (IMC)	21,3 (2,9)	22,6 (3,2)	6,2 (<0,001)
Scolarità (anni di studio)	13,1 (2,9)	15,01 (3,0)	9,1 (<0,001)
Edinburgh	55,6 (36,8)	61,2 (34,4)	2,1 (0,033)

Sono stati innanzitutto analizzati i parametri clinici che hanno evidenziato un'età leggermente maggiore per il gruppo dei controlli e ovvie differenze nell'indice di massa corporea che risulta significativamente inferiore nella gruppo dei casi.

I campioni sono stati inoltre confrontati prendendo in considerazione la psicopatologia alimentare, i sintomi psichiatrici e il temperamento.

Tabella 2 – Variabili di psicopatologia alimentare nei pazienti e nei soggetti sani

VARIABILE	ANORESSIA NERVOSA (n=442)	SOGGETTI DI CONTROLLO (n=329)	t(p)
	Media (DS)	Media (DS)	
EDI: Desiderio di magrezza	11,2 (6,8)	1,7 (3,5)	24,2 (<0,001)
EDI: Cons. interocettiva	9,1 (6,6)	1,6 (3,2)	19,8 (<0,001)
EDI: Bulimia	4,1 (4,9)	0,7 (1,9)	12,7 (<0,001)
EDI: Insodd. Corporea	12,2 (7,5)	5,9 (6,0)	11,9 (<0,001)
EDI: <i>Ineffectiveness</i>	9,2 (7,0)	1,9 (3,2)	18,4 (<0,001)
EDI: Paure maturative	8,0 (4,8)	4,1 (3,3)	12,5 (<0,001)
EDI: Perfezionismo	5,1 (3,8)	3,2 (2,9)	7,2 (<0,001)
EDI: Sfiducia interpersonale	6,5 (4,5)	2,3 (3,1)	14,3 (<0,001)

Per quanto concerne la psicopatologia alimentare, il gruppo di pazienti ha ottenuto punteggi significativamente più patologici in tutte le sottoscale del questionario EDI (vedi Tabella 2)

È stato dunque analizzato il questionario Sc190 (*Symptom Checklist 90*), per inquadrare con più precisione la presenza di sintomi psichiatrici nei due gruppi.

Tabella 3 – Sintomi psichiatrici nei pazienti e nei soggetti di controllo

VARIABILI	ANORESSIA NERVOSA (n=442)	SOGGETTI DI CONTROLLO (n=329)	t(p)
	Media (DS)	Media (DS)	
Sc190 tot	1,3 (0,7)	0,5 (0,4)	18,4 (<0,001)

ScI90: Somatizzazione	1,2 (0,9)	0,5 (0,4)	13,5 (<0,001)
ScI90: OCD	1,5 (0,9)	0,7 (0,6)	14,4 (<0,001)
ScI90: Sens. Interpersonale	1,5 (0,9)	0,6 (0,5)	16,9 (<0,001)
ScI90: Depressione	1,6 (0,9)	0,6 (0,5)	18,1 (<0,001)
ScI90: Ansia	1,3 (0,9)	0,5 (0,5)	15,1 (<0,001)
ScI90: Ostilità	1,0 (0,8)	0,4 (0,5)	12,1 (<0,001)
ScI90: Ansia Fobica	0,6 (0,7)	0,2 (0,3)	11,4 (<0,001)
Stai T	54,1 (12,5)	39,9 (9,0)	17,7(<0,001)
Stai S	44,2 (12,3)	33,8 (7,3)	14,3(<0,001)

Dal confronto tra le medie dei punteggi del gruppo casi e di quello controlli, emerge come le pazienti affette da anoressia nervosa sperimentino con maggior frequenza quadri di comorbidità, soprattutto nei domini della depressione e della sensibilità interpersonale.

Per evidenziare un'eventuale comorbidità con l'ansia è stato utilizzato anche un questionario specifico per tali sintomi: STAI (*State Trait Anxiety Inventory*) (vedi Tabella 3). Le pazienti presentano con maggior frequenza rispetto ai soggetti sani sia sintomi ansiosi di stato che di tratto.

Per l'inquadramento del temperamento, sono stati indagati i domini di "ricerca di novità", "evitamento del danno", "dipendenza dalla ricompensa" e "perseverazione".

Tabella 4 – Caratteristiche del temperamento nei pazienti e nei soggetti sani

VARIABILE	ANORESSIA NERVOSA (n=442)	SOGGETTI DI CONTROLLO (n=329)	t(p)
	Media (DS)	Media (DS)	
Ricerca di novità	14,3 (5,0)	16,4 (5,0)	5,6 (<0,001)

Evitamento del danno	21,1 (6,5)	16,4 (5,5)	9,9 (<0,001)
Dipendenza da ricompensa	12,0 (3,8)	14,4 (3,2)	8,8 (<0,001)
Perseverazione	6,2 (2,0)	5,1 (1,9)	7,4 (<0,001)

Anche per i quattro domini analizzati del temperamento le pazienti affette da anoressia nervosa si distinguono dai soggetti di controllo per punteggi maggiori.

Sono state infine prese in considerazione alcune caratteristiche neuropsicologiche, quali le capacità decisionali e la memoria di lavoro

Tabella 5 – Caratteristiche cognitive: capacità decisionali e memoria di lavoro

VARIABILE	ANORESSIA NERVOSA (n=437)	SOGGETTI DI CONTROLLO (n=313)	t (p)
	Media (DS)	Media (DS)	
IowaAB	46,8 (13,6)	40,2 (13,4)	6,6(<0,001)
IowaCD	53,2 (13,6)	59,7 (13,4)	6,5 (<0,001)
Iowanet	6,4 (27,1)	19,5 (26,8)	6,5(<0,001)
Iowa020	-2,2 (5,7)	-1,2 (5,6)	2,3 (0,022)
Iowa2140	1,3 (7,1)	3,4 (7,0)	4,0(<0,001)
Iowa4160	2,8 (8,1)	5,8 (7,8)	5,1(<0,001)
Iowa6180	2,6 (8,4)	5,7 (8,9)	4,9(<0,001)
Iowa81100	1,9 (9,3)	5,8 (9,0)	5,7(<0,001)
Memo interf10	7,8 (1,5)	8,0 (1,4)	1,4 (0,174)
Memo interf30	7,3 (1,8)	7,4 (1,6)	0,9 (0,358)

I dati evidenziano la presenza di alterazioni nelle capacità decisionali dei pazienti affetti da anoressia nervosa. Per quanto concerne la memoria di lavoro, al contrario, non sono state individuate alterazioni.

Caratteristiche neuropsicologiche che accomunano disturbi dell'alimentazione e disturbi dello spettro autistico

In seconda battuta sono state considerate delle caratteristiche neuropsicologiche che in letteratura risultano essere alterate sia in anoressia nervosa che nello spettro autistico. Queste possono essere raggruppate in tre aree principali: la disfunzione esecutiva, i deficit visuo-spaziali e le difficoltà nel riconoscimento delle emozioni.

Poiché nella parte iniziale esplorativa delle nostre analisi è emersa una differenza di età tra i soggetti con anoressia nervosa (mediamente più giovani) e i soggetti di controllo, le analisi sono state condotte sia nel campione totale che nel campione diviso in soggetti maggiorenni e minorenni.

Abilità visuo-spaziali

Il primo dominio neurocognitivo ad essere preso in considerazione è quello delle abilità visuo-spaziali, che includono la coerenza centrale e la memoria visiva. Tali *tasks* sono stati valutati attraverso il Rey-Osterrieth Complex Figure Test.

Tabella 6 – Abilità visuo-spaziali nei pazienti e nei soggetti sani

VARIABILE	ANORESSIA NERVOSA (n=437)	SOGGETTI DI CONTROLLO (n=305)	t(p)
	Media (DS)	Media (DS)	
Rey copia	28,4 (3,8)	29,2 (3,5)	3,0 (0,003)
Rey copia ICC	1,1 (0,4)	1,2 (0,4)	3,5 (<0,001)
Rey memo	18,5 (5,2)	19,5 (4,7)	2,8 (0,006)
Rey memo ICC	1,2 (0,3)	1,3 (0,3)	3,8 (<0,001)
Rey tempo vero	180,7 (72,0)	158,4 (48,2)	5,0(<0,001)
Rey order index copy	1,9 (0,7)	2,1 (0,7)	2,9 (0,004)
Rey style index copy	1,0 (0,5)	1,2 (0,5)	3,5 (<0,001)
Rey order index memo	2,3 (0,6)	2,4 (0,5)	2,4 (0,018)

Rey style index memo	1,1 (0,4)	1,2 (0,4)	3,3 (<0,001)
-------------------------	-----------	-----------	--------------

Le pazienti con anoressia nervosa prevedono dei valori mediamente più bassi sia per quanto concerne la coerenza centrale, sia nella memoria visiva. In aggiunta, le pazienti risultano notevolmente più lente nell'esecuzione del test.

Dal confronto separato tra soggetti adulti e adolescenti (Tabelle 7 e 8) è emerso come nel campione di maggiorenni le *performance* nei domini visuo-spaziali siano significativamente più scadenti. Al contrario, nella popolazione di adolescenti non sono state individuate differenze significative tra casi e controlli, eccezion fatta per i tempi di esecuzione, che risultano prolungati nel gruppo dei pazienti.

Tabella 7 – Abilità visuo-spaziali dei pazienti e nei soggetti sani maggiorenni

VARIABILE	ANORESSIA NERVOSA (n=233)	SOGGETTI DI CONTROLLO (n=246)	t(p)
	Media (DS)	Media (DS)	
Rey copia	28,6 (3,9)	29,6 (3,3)	3,0 (0,002)
Rey copia ICC	1,1 (0,4)	1,2 (0,4)	3,3 (<0,001)
Rey memo	18,1 (5,1)	19,8 (4,9)	3,8 (<0,001)
Rey memo ICC	1,2 (0,3)	1,3 (0,3)	3,6 (<0,001)
Rey tempo vero	172,6 (64,1)	159,2 (49,5)	2,5 (0,011)
Rey order index copy	1,9 (0,7)	2,1 (0,7)	2,8 (0,005)
Rey style index copy	1,1 (0,5)	1,2 (0,5)	3,4 (<0,001)
Rey order index memo	2,3 (0,6)	2,4 (0,5)	2,4 (0,015)
Rey style index memo	1,1 (0,4)	1,2 (0,4)	2,9 (0,03)

Tabella 8 – Abilità visuo-spaziali nei pazienti e nei soggetti sani minorenni

VARIABILE	ANORESSIA NERVOSA (n=204)	SOGGETTI DI CONTROLLO (n=59)	t(p)
	Media (DS)	Media (DS)	
Rey copia	28,2 (3,6)	27,7 (4,0)	1,0 (0,328)
Rey copia ICC	1,1 (0,4)	1,1 (0,4)	0,5 (0,957)
Rey memo	19,0 (5,3)	18,4 (4,0)	0,9 (0,367)
Rey memo ICC	1,2 (0,3)	1,3 (0,3)	0,7 (0,501)
Rey tempo vero	190,0 (79,3)	155,2 (42,5)	3,2 (0,001)
Rey order index copy	1,9 (0,7)	1,9 (0,6)	0,3 (0,770)
Rey style index copy	1,0 (0,5)	1,0 (0,5)	0,05 (0,964)
Rey order index memo	2,3 (0,6)	2,2 (0,5)	0,1 (0,892)
Rey style index memo	1,1 (0,4)	1,2 (0,3)	1,1 (0,286)

Disfunzione esecutiva

Il secondo dominio neurocognitivo ad essere analizzato è quello del set-shifting o disfunzione esecutiva. Due sono stati i principali test presi in considerazione: il Wisconsin Card Sorting Test e il Trail Making Test.

Tabella 9 – Disfunzione esecutiva nei pazienti e nei soggetti sani

VARIABILI	ANORESSIA NERVOSA (n=437)	SOGGETTI DI CONTROLLO (n=306)	t(p)
	Media (DS)	Media (DS)	
Wisccat	5,0 (1,7)	5,6 (1,2)	5,1 (<0,001)
Wisctoterr	30,7 (22,4)	23,8 (17,9)	4,6 (<0,001)
Wisc risp. persever	17,3 (14,6)	13,0 (10,9)	4,6 (<0,001)
Wisc global	49,9 (36,6)	38,4 (29,9)	4,7 (<0,001)

TrailA	30,4 (10,4)	28,6 (9,0)	2,5 (0,011)
TrailB	62,9 (21,5)	56,3 (19,4)	4,3 (<0,001)
Delta trail	32,5 (19,5)	27,7 (17,5)	3,5 (<0,001)

A prescindere dallo strumento utilizzato, nei due campioni non raggruppati per età, è presente una differenza tra le medie in tutti i *tasks*. Il gruppo dei casi, quindi, presenta dei punteggi peggiori nel contesto del set-shifting.

Come già evidenziato nell'analisi delle abilità visuo-spaziali stratificata per età, anche in questo caso, dal confronto di pazienti e controlli divisi per età, emerge la presenza di diffusi deficit nella funzione esecutiva nella popolazione maggiorenne di pazienti rispetto ai controlli (vedi Tabella 10).

Analogamente, dal confronto tra i casi e i controlli di età inferiore ai diciotto anni, non emergono differenze statisticamente significative. Si può denotare una certa tendenza alla disfunzione esecutiva per la popolazione dei pazienti considerando esclusivamente i *tasks* "Wisccat" e "Trail B", ma globalmente non si evidenziano diversità notevoli.

Tabella 10 – Disfunzione esecutiva nei pazienti e nei soggetti sani maggiorenni

VARIABILE	ANORESSIA NERVOSA (n=231)	SOGGETTI DI CONTROLLO (n=248)	t(p)
	Media (DS)	Media (DS)	
Wisccat	5,1 (1,6)	5,6 (1,2)	4,1 (<0,001)
Wisctoterr	29,6 (22,0)	22,5 (17,1)	3,9 (<0,001)
Wisc risp. persev	16,8 (14,5)	12,6 (10,9)	3,5 (<0,001)
Wisc global	48,1 (36,4)	36,2 (29,1)	3,9 (<0,001)
TrailA	30,5 (10,2)	28,7 (9,1)	2,1 (0,035)
TrailB	61,5 (21,5)	56,0 (19,6)	3,0 (0,003)
Delta trail	31,0 (19,6)	27,3 (17,5)	2,2 (0,030)

Tabella 11 – Disfunzione esecutiva nei pazienti e nei soggetti sani minorenni

VARIABILE	ANORESSIA NERVOSA (n=206)	SOGGETTI DI CONTROLLO (n=58)	t(p)
	Media (DS)	Media (DS)	
Wisccat	5,0 (1,7)	5,4 (1,3)	2,1 (0,035)
Wisctoterr	32,0 (22,8)	29,5 (19,9)	0,8 (0,417)
Wisc risp. persev	17,9 (14,7)	14,8 (10,8)	1,7 (0,085)
Wisc global	51,9 (36,8)	47,6 (31,8)	0,9 (0,380)
TrailA	30,2 (10,6)	28,0 (8,5)	1,6 (0,114)
TrailB	64,5 (21,5)	57,6 (18,5)	2,4 (0,027)
Delta trail	34,3 (19,2)	29,6 (17,3)	1,8 (0,088)

Reading the mind in the eyes

Sono stati infine confrontati i punteggi ottenuti dai pazienti e dai soggetti di controllo al test “Reading the mind in the eyes”.

Tabella 12 – Reading the mind in the eyes in pazienti e soggetti sani

VARIABILE	ANORESSIA NERVOSA (n=352)	SOGGETTI DI CONTROLLO (n=226)	t(p)
	Media (DS)	Media (DS)	
Mindreading tot	25,7 (3,5)	26,0 (3,2)	0,9 (0,346)
Mindreading maschile	12,4 (2,2)	12,5 (2,1)	0,3 (0,763)
Mindreading femminile	13,3 (2,2)	13,5 (2,2)	1,1 (0,253)
Mindreading positivo	5,9 (1,5)	6,3 (1,4)	3,0 (0,03)
Mindreading negativo	8,8 (1,7)	8,6 (1,6)	1,7 (0,094)
Mindreading neutro	11,0 (1,8)	11,1 (1,9)	0,9 (0,382)

Bias happy	8,4 (6,7)	6,8 (6,7)	2,8 (0,005)
Bias fearful	14,6 (7,1)	14,9 (6,7)	0,4 (0,660)
Bias angry	15,7 (11,2)	15,6 (10,67)	0,1 (0,953)
Bias altro	12,7 (11,4)	14,2 (11,5)	1,5 (0,140)

I risultati non sono statisticamente significativi, con eccezione dei tasks “mindreading positivo” e “bias happy”, che sono anche gli unici a dimostrare una differenza rilevante nelle medie dei punteggi. Quindi il dominio della lettura della mente non sembra essere marcatamente differente nella popolazione affetta da anoressia nervosa. Rimangono però critiche le aree della comprensione dei sentimenti positivi e di felicità.

Dalla stratificazione per età emerge un trend analogo a quanto già osservato per le abilità visuo-spaziali e la disfunzione esecutiva. Sono previste delle differenze tra il campione dei casi e quello dei controlli esclusivamente nella popolazione adulta (vedi Tabella 13); in questo caso, i punteggi sono alterati solamente per gli items “Mindreading Positivo” e “Bias Happy”. Anche la variabile “Mindreading negativo”, nonostante non sia statisticamente significativa, prevede un trend peggiorativo per la popolazione dei pazienti.

Al contrario, non sono emerse differenze nel reading the mind in the eyes tra i soggetti adolescenti.

Tabella 13 – Reading the mind in the eyes nei pazienti e nei soggetti controllo maggiorenni

VARIABILE	ANORESSIA NERVOSA (n=180)	SOGGETTI DI CONTROLLO (n=167)	t(p)
	Media (DS)	Media (DS)	
Mindreading tot	26,2 (3,2)	26,3 (3,0)	0,2 (0,885)
Mindreading maschile	12,6 (2,1)	12,5 (2,2)	0,4 (0,673)
Mindreading femminile	13,6 (2,0)	13,8 (1,9)	0,7 (0,495)

Mindreading positivo	6,2 (1,3)	6,5 (1,2)	2,4 (0,015)
Mindreading negativo	8,9 (1,7)	8,5 (1,6)	1,9 (0,054)
Mindreading neutro	11,2 (1,9)	11,3 (1,8)	0,3 (0,730)
Bias happy	7,3 (6,2)	5,7 (5,7)	2,5 (0,014)
Bias fearful	13,7 (7,1)	14,4 (6,5)	1,0 (0,308)
Bias angry	15,4 (11,4)	15,9 (10,5)	0,5 (0,646)
Bias altro	12,7 (11,4)	14,0 (11,9)	1,0 (0,316)

Tabella 14 – Reading the mind in the eyes nei pazienti e nei soggetti sani minorenni

VARIABILE	ANORESSIA NERVOSA (n=172)	SOGGETTI DI CONTROLLO (n=59)	t(p)
	Media (DS)	Media (DS)	
Mindreading tot	25,1 (3,7)	25,0 (3,6)	0,2 (0,841)
Mindreading maschile	12,2 (2,3)	12,4 (2,1)	0,4 (0,670)
Mindreading femminile	12,9 (2,3)	12,6 (2,7)	0,6 (0,523)
Mindreading positivo	5,6 (1,6)	5,6 (1,6)	0,1 (0,946)
Mindreading negativo	8,8 (1,6)	8,8 (1,7)	0,1(0,931)
Mindreading neutro	10,7 (1,8)	10,7 (2,0)	0,3 (0,804)
Bias happy	9,6 (7,0)	10,1 (8,2)	0,4 (0,704)
Bias fearful	15,6 (7,1)	16,2 (7,1)	0,6 (0,574)
Bias angry	16,1 (11,1)	15,0 (11,0)	0,7 (0,503)
Bias altro	12,7 (11,4)	14,7 (10,4)	1,2 (0,244)

In ultima analisi si può concludere come esistano delle differenze statisticamente significative tra la popolazione dei casi e quella dei controlli per quanto concerne la coerenza centrale e la disfunzione esecutiva. Inoltre, anche il mindreading positivo e in generale il riconoscimento delle espressioni positive sembrano essere alterate nella popolazione affetta da anoressia nervosa. Tali differenze sono però presenti solo tra i campioni completi e quelli che prendono in considerazione esclusivamente le fasce d'età al di sopra dei 18 anni, mentre non sono evidenziabili negli adolescenti.

Caratteristiche cliniche e neurocognitive che accomunano disturbi dell'alimentazione e disturbi dello spettro autistico: analisi fattoriale

Per meglio caratterizzare le somiglianze cliniche tra anoressia nervosa e disturbi dello spettro autistico, abbiamo raggruppato alcuni *items* che rappresentano sintomi o stati emotivi considerati tipici dei disturbi dello spettro autistico e abbiamo studiato, attraverso un'analisi fattoriale, come questi sintomi si raggruppino da un punto di vista dimensionale nel campione di pazienti con anoressia nervosa. I sintomi (vedi Tabella 15) rappresentano le difficoltà sociali, il comportamento sottomesso e la tendenza all'imitazione, le difficoltà a riconoscere gli stati emotivi propri e altrui.

L'analisi fattoriale ha mostrato la presenza di 4 dimensioni principali, in grado di spiegare il 45,1% della varianza totale.

Tabella 15 – Analisi fattoriale 1: Sintomi e stati emotivi caratteristici in ASD

	1	2	3	4
SS: in relazione agli altri mi sento diverso o simile	-0,06	-0,52	-0,12	-0,06
SUB: faccio alcune cose perché altre persone le fanno (item 2)	0,11	0,12	0,62	0,15
SUB: faccio ciò che ci aspetta da me (item 5)	0,09	0,12	0,57	0,20
SUB: non mi piace che le persone mi guardino negli occhi (item 11)	0,70	-0,01	0,30	0,14

SUB: evito di guardare le persone negli occhi (item 13)	0,71	-0,01	0,30	0,17
EDI: mi spavento quando le mie emozioni sono troppo forti (item 8)	-0,45	-0,22	-0,17	0,24
EDI: riesco a parlare apertamente dei miei sentimenti (item 15)	0,59	0,15	-0,09	-0,11
EDI: sono in grado di identificare con chiarezza le mie emozioni (item 26)	0,66	0,15	0,02	-0,24
EDI: ho amicizie profonde ((item 30)	-0,04	0,55	0,05	-0,09
EDI: mi sento in difficoltà a spiegare le mie emozioni (item 34)	-0,74	-0,26	0,06	0,17
EDI: quando sono turbato non riesco a capire (item 51)	-0,60	-0,24	-0,06	0,32
EDI: sento il bisogno di tenere a distanza le persone (item 54)	-0,30	-0,37	-0,05	0,46
EDI: mi sento vuoto dentro (item 56)	-0,24	-0,43	-0,10	0,46
TPQ: non mi darebbe fastidio stare sempre da solo (item 15)	-0,13	-0,08	-0,06	0,34
TPQ: mi piace essere organizzato e fissare regole (item 16)	-0,02	-0,05	-0,12	0,70
SCL: sensazione di non trovare comprensione (item 36)	0,35	0,76	0,11	-0,04
SCL: sensazione che gli altri non siano amici (item 37)	0,18	0,78	0,17	-0,09
SCL: necessità di ripetere lo stesso atto (item 65)	0,28	0,50	-0,01	-0,13
TPQ: non cambio il mio modo di fare per compiacere gli altri (item 58)	0,13	0,15	0,68	0,04

TPQ: mi piace compiacere gli altri il più possibile (item 94)	0,03	0,02	0,52	-0,09
TPQ: di solito faccio le cose a modo mio piuttosto che cedere ai desideri altrui (item 17)	-0,04	-0,03	0,55	0,18
TPQ: anche quando la gente pensa che non serva insisto per usare un metodo preciso ed ordinato (item 21)	0,01	0,08	0,07	0,67

I quattro fattori così ottenuti possono essere descritti nel seguente modo:

- 1) Il fattore 1 si caratterizza per una difficoltà del soggetto nella relazione sociale dettata da un personale limite nella comprensione e nella comunicazione delle proprie emozioni.
Items che descrivono questo fattore sono: il disagio provato quando le altre persone guardano negli occhi la paziente che si traduce in un attivo evitamento della stessa di incrociare lo sguardo altrui. Le pazienti inoltre sottolineano una difficoltà nella comprensione delle proprie emozioni e del proprio turbamento che si associa ad una tendenziale reticenza nel comunicarle agli altri e che può generare una sensazione di paura qualora tale esperienza emotiva si faccia troppo intensa.
- 2) Il fattore 2 si delinea come una sensazione di isolamento.
Gli items descrivono una sensazione di non sentirsi in relazione con gli altri e di non trovare comprensione dagli stessi. Tale sensazione è esacerbata dall'assenza di amicizie profonde che genera un'idea di sé come "diverso". All'interno di questo fattore è presente anche un item che evidenzia la necessità frequente di ripetere le stesse azioni.
- 3) Il fattore 3 si caratterizza per una tendenza a comportarsi in funzione dell'approvazione altrui (come se le pazienti non sapessero discernere da sole, ma dovessero sempre basarsi sul giudizio degli altri).
- 4) Il fattore 4 include una propensione allo schematismo e all'ordine delle pazienti.

Gli items descrivono una tendenza ad apprezzare l'organizzazione e la definizione di regole e tale pattern di azione viene mantenuto nonostante le altre persone non lo ritengano necessario.

Per comprendere come siano collegate tra loro le caratteristiche di difficoltà sociale e neurocognitive tipiche dello spettro autistico, abbiamo a questo punto condotto una seconda analisi fattoriale, includendo i quattro fattori ottenuti in precedenza e le tre caratteristiche neuropsicologiche prima descritte: coerenza centrale, difficoltà a riconoscere le emozioni e disfunzione esecutiva.

Anche in questo caso sono stati valutati quattro fattori, in grado di spiegare il 64,4% della varianza totale.

Tabella 16 - Analisi Fattoriale 2: fattori sociali e neurocognitivi e caratteristiche neuropsicologiche tipiche di ASD

	1	2	3	4
REGRESSION factor score 1	-0,127	0,034	0,812	-0,112
REGRESSION factor score 2	0,214	0,013	0,514	0,526
REGRESSION factor score 3	0,699	-0,139	0,082	-0,076
REGRESSION factor score 4	-0,267	0,786	-0,064	0,087
Rey-Osterrieth: Copia ICC	-0,070	0,035	-0,137	0,849
Mindreading totale	0,677	0,155	-0,337	0,154
Wisconsin: Global	-0,427	-0,664	-0,140	0,056

Attraverso la seconda analisi fattoriale vengono a delinearsi quattro nuovi *clusters*:

- 1) Il primo fattore si caratterizza per la presenza di una tendenza delle pazienti ad assecondare gli altri e si associa ad una difficoltà nel riconoscere le emozioni e a problematiche di rigidità cognitiva.

- 2) Il secondo fattore, invece, associa la tendenza allo schematismo e alla sistematizzazione delle pazienti ad alterazioni nella funzione esecutiva, come evidenziato dai punteggi al Wisconsin Card Sorting Test.
- 3) Il terzo fattore correla le difficoltà all'interazione sociale delle pazienti alla percezione di isolamento delle stesse. In questo caso però non è stata individuata alcuna correlazione statisticamente significativa con alterazioni dei pattern neurocognitivi caratteristici dell'ASD
- 4) Il quarto e ultimo cluster, infine, si compone di pazienti che lamentano una sensazione di isolamento con alterazioni della coerenza centrale, misurate attraverso il Rey-Osterrieth Complex Figure.

Impatto clinico e prognostico

Infine è stata eseguita una correlazione, attraverso un test Rho di Spearman, tra i quattro fattori individuati dall'integrazione delle variabili neurocognitive con i parametri clinici e prognostici della popolazione clinica.

Dall'analisi si denota come le caratteristiche fisiche peculiari dell'Anoressia Nervosa, in particolar modo l'IMC, non risultino essere significativamente correlate con nessun fattore.

Tabella 17 – Correlazione tra le variabili cliniche dei pazienti e i 4 fattori

	FATTORE 1	FATTORE 2	FATTORE 3	FATTORE 4
Età	0,27 (<0,001)	-0,05 (0,498)	-0,06 (0,360)	0,09 (0,197)
Durata malattia	0,24 (<0,001)	-0,08 (0,230)	-0,11 (0,082)	0,10 (0,148)
Età all'esordio	0,07 (0,295)	-0,04 (0,542)	-0,08 (0,206)	0,02 (0,820)
IMC	0,13 (0,043)	-0,02 (0,726)	0,13 (0,048)	0,08 (0,238)
IMC: peso minimo	-0,02 (0,809)	-0,12 (0,079)	0,04 (0,533)	0,01 (0,897)
IMC: peso massimo	0,06 (0,363)	-0,07 (0,273)	0,08 (0,202)	0,05 (0,439)

IMC: peso finale	-0,01 (0,883)	-0,15 (0,090)	0,08 (0,380)	0,05 (0,544)
Scolarità	0,28 (<0,001)	-0,01 (0,955)	-0,05 (0,452)	0,08 (0,228)
Edinburgh	0,13 (0,05)	0,04 (0,535)	-0,04 (0,587)	-0,06 (0,394)

La correlazione tra variabili che hanno contribuito alla costruzione dei quattro fattori è stata riportata per completezza, ma l'associazione con le quattro dimensioni è ovvia e riprende quanto precedentemente descritto.

È opportuno sottolineare come si possa visualizzare una certa correlazione tra le alterazioni della funzione esecutiva e del “reading the mind in the eyes” con il terzo fattore, che precedentemente era stato descritto come non statisticamente associato a deficit nei tre domini neurocognitivi (vedi Tabella 18)

Inoltre, non sono state evidenziate significative relazioni tra le 4 dimensioni e la capacità decisionale, valutata attraverso l'Iowa Gambling Task.

Tabella 18 – Correlazione tra i 3 pattern neuropsicologici e i 4 fattori

	FATTORE 1	FATTORE 2	FATTORE 3	FATTORE 4
Rey copia	0,15 (0,022)	0,08 (0,255)	-0,01 (0,896)	0,23 (<0,001)
Rey copia ICC	-0,06 (0,331)	0,03 (0,659)	-0,14 (0,040)	0,85 (<0,001)
Rey memo	-0,06 (0,330)	0,08 (0,219)	-0,12 (0,064)	0,42 (<0,001)
Wisconsin global	-0,39 (<0,001)	-0,62 (<0,001)	-0,15 (0,021)	0,05 (0,458)
Wisconsin: Perseverazione nella risposta	-0,34 (<0,001)	-0,58 (<0,001)	-0,20 (0,002)	0,06 (0,341)
Trail A	-0,08 (0,232)	0,01 (0,927)	0,08 (0,246)	0,01 (0,930)
Trail B	-0,21	0,03	0,09	0,03

	(0,002)	(0,704)	(0,169)	(0,648)
Delta Trail	-0,18 (0,007)	0,03 (0,632)	0,06 (0,354)	0,06 (0,404)
Mindreading totale	0,61 (<0,001)	0,12 (0,077)	-0,32 (<0,001)	0,17 (0,01)
Mindreading maschile	0,54 (<0,001)	0,15 (0,020)	-0,25 (<0,001)	0,19 (0,004)
Mindreading femminile	0,42 (<0,001)	0,06 (0,354)	-0,25 (<0,001)	0,06 (0,391)
Mindreading positivo	0,37 (<0,001)	0,02 (0,718)	-0,19 (0,004)	0,15 (0,025)
Mindreading negativo	0,33 (<0,001)	0,15 (0,020)	-0,20 (0,003)	0,08 (0,232)
Mindreading neutro	0,53 (<0,001)	0,05 (0,413)	-0,25 (<0,001)	0,12 (0,057)
Bias felicità	-0,36 (<0,001)	-0,02 (0,725)	0,17 (0,009)	-0,18 (0,006)
Bias paura	-0,26 (<0,001)	-0,14 (0,038)	0,20 (0,002)	-0,01 (0,993)
Bias rabbia	-0,24 (<0,001)	-0,05 (0,492)	0,07 (0,267)	-0,20 (0,002)
Bias altro	-0,31 (<0,001)	-0,01 (0,953)	0,17 (0,010)	-0,01 (0,943)
Iowanet	0,12 (0,066)	0,10 (0,112)	0,03 (0,708)	0,06 (0,380)

Analizzando i vari aspetti del questionario EDI, tutte correlano con il fattore 3. Il fattore 1 invece non si caratterizza per un'associazione con i domini dell'”insoddisfazione corporea” e “sfiducia interpersonale” (vedi Tabella 19). Il cluster 2, contraddistinto dalla copresenza di disfunzione esecutiva e schematismo, correla in maniera solida con le variabili “consapevolezza interocettiva”, “bulimia”, “perfezionismo”, “sfiducia interpersonale”, più debolmente con “inefficacia” e “paure maturative”. Meno ampia è l'associazione con il fattore 4, che si limita ai domini “inefficacia” e “sfiducia interpersonale”.

La distorsione dell'immagine corporea e il body checking sono invece correlati fortemente con il fattore 3. Si può inoltre individuare una debole correlazione tra la distorsione dell'immagine corporea e il fattore 4 e il comportamento di body checking con le dimensioni 1 e 2.

Tabella 19 – Correlazione tra le variabili di psicopatologia alimentare e i 4 fattori

	FATTORE 1	FATTORE 2	FATTORE 3	FATTORE 4
EDI: Desiderio di magrezza	0,19 (0,004)	-0,17 (0,011)	0,50 (<0,001)	0,06 (0,364)
EDI: Consapevolezza interocettiva	0,17 (0,007)	-0,29 (<0,001)	0,69 (<0,001)	0,07 (0,257)
EDI: Bulimia	0,23 (<0,001)	-0,20 (0,002)	0,35 (<0,001)	0,05 (0,461)
EDI: Insoddisfazione corporea	0,05 (0,462)	-0,09 (0,186)	0,44 (<0,001)	0,12 (0,073)
EDI: Inefficacia	0,31 (<0,001)	-0,15 (0,020)	0,58 (<0,001)	0,26 (<0,001)
EDI: Paure maturative	0,18 (0,007)	-0,14 (0,039)	0,24 (<0,001)	0,11 (0,110)
EDI: Perfezionismo	0,31 (<0,001)	-0,28 (<0,001)	0,20 (0,002)	0,02 (0,735)
EDI: Sfiducia interpersonale	0,08 (0,208)	-0,19 (0,004)	0,70 (<0,001)	0,20 (0,002)
Distorsione dell'immagine corporea Dic2	-0,04 (0,589)	-0,06 (0,380)	0,31 (<0,001)	0,16 (0,013)
Body checking	0,16 (0,022)	-0,15 (0,026)	0,48 (<0,001)	0,14 (0,035)

La ricerca di novità si associa soprattutto al *cluster* 2, meno al primo; al contrario l'evitamento del danno è fortemente correlato con i fattori 1 e 3 (vedi Tabella 20).

Correlano strettamente con i fattori 1 e 3 anche la dipendenza da ricompensa, la perseverazione, il comportamento sottomesso e la concettualizzazione di una classifica sociale, valutata attraverso il task “social Ranking”. Il social ranking e la percezione di un assente supporto sociale, inoltre, si associano sia con il primo fattore che con il terzo.

Prendendo in considerazione il questionario CHIRP, che analizza la tendenza infantile al perfezionismo, si possono delineare correlazione significative soprattutto nei sottogruppi “perfezionismo” e “flessibilità” per quanto concerne i fattori 2 e 3; al contrario, meno diffusa l’associazione con il dominio “simmetria”, presente solo in misura minore per il fattore 2.

Tabella 20 – Correlazione tra temperamento e perfezionismo con i 4 fattori

	FATTORE 1	FATTORE 2	FATTORE 3	FATTORE 4
Ricerca di novità	-0,14 (0,033)	0,19 (0,004)	-0,04 (0,507)	0,04 (0,523)
Evitamento del danno	0,29 (<0,001)	-0,09 (0,180)	0,46 (<0,001)	0,10 (0,132)
Dipendenza dalla ricompensa	0,17 (0,010)	0,11 (0,088)	-0,30 (<0,001)	-0,16 (0,015)
Perseverazione	0,25 (<0,001)	-0,10 (0,136)	0,08 (0,244)	-0,02 (0,740)
Comportamento sottomesso	0,40 (<0,001)	-0,08 (0,250)	0,58 (<0,001)	0,04 (0,502)
Social Ranking	-0,24 (<0,001)	-0,03 (0,641)	-0,44 (<0,001)	-0,21 (0,001)
Supporto sociale percepito (MPSSS)	-0,10 (0,190)	0,02 (0,793)	-0,34 (<0,001)	-0,27 (<0,001)
CHIRP: Perfezionismo	-0,07 (0,343)	-0,16 (0,02)	0,18 (0,009)	0,03 (0,688)
CHIRP: Flessibilità	0,16 (0,020)	-0,24 (<0,001)	0,19 (0,007)	0,03 (0,711)
CHIRP: Simmetria	-0,04 (0,581)	-0,17 (0,015)	0,11 (0,118)	0,05 (0,520)

La percezione complessiva di distress è una variabile che correla complessivamente con tutti e quattro i fattori, fatta eccezione per il quarto. Non ci sono associazioni così forti per la percezione di eventi come stressanti.

Per quanto riguarda la sintomatologia ansiosa, questa correla soprattutto con il fattore 3, in maniera più limitata con il fattore 1.

Valutando invece le varie voci del questionario ScI90, queste si associano in maniera tendenzialmente trasversale e statisticamente significativa con tutti e quattro i fattori. Ancora una volta è opportuno sottolineare come le correlazioni siano molto forti soprattutto con il gruppo 3.

Tabella 21 – Correlazione tra sintomi psichiatrici con i 4 fattori

	FATTORE 1	FATTORE 2	FATTORE 3	FATTORE 4
Total Distress	0,231 (<0,001)	-0,25 (<0,001)	0,55 (<0,001)	0,07 (0,362)
Tot ES (eventi stressanti)	0,10 (0,143)	-0,15 (0,024)	0,14 (0,030)	0,13 (0,045)
Num ES (eventi stressanti)	0,07 (0,294)	-0,14 (0,035)	0,11 (0,095)	0,12 (0,067)
Stai T	0,28 (<0,001)	-0,10 (0,158)	0,54 (<0,001)	0,18 (0,007)
Stai S	0,05 (0,44)	-0,04 (0,543)	0,47 (<0,001)	0,08 (0,225)
ScI90: totale	0,23 (<0,001)	-0,23 (<0,001)	0,68 (<0,001)	0,24 (<0,001)
ScI90: somatizzazione	0,08 (0,233)	-0,16 (0,013)	0,52 (<0,001)	0,13 (0,055)
ScI90: OC	0,25 (<0,001)	-0,19 (0,003)	0,63 (<0,001)	0,22 (<0,001)
ScI90: Sensibilità interpersonale	0,27 (<0,001)	-0,17 (0,012)	0,72 (<0,001)	0,25 (<0,001)
ScI90: Depressione	0,29 (<0,001)	-0,21 (0,001)	0,64 (<0,001)	0,26 (<0,001)

ScI90: Ansia	0,21 (0,001)	-0,20 (0,002)	0,63 (<0,001)	0,21 (0,001)
ScI90: Ostilità	0,11 (0,096)	-0,22 (<0,001)	0,41 (<0,001)	0,20 (0,002)

Infine, anche i diversi items dello SWEAA si aggregano quasi esclusivamente con il cluster 3, fatta eccezione per le categorie “contesto sociale dei pasti”, “fame e sazietà”, “pica” e “autismo” che non si associano in maniera statisticamente significativa con nessun fattore (vedi Tabella 22).

Tabella 22 – Correlazione tra SWEAA e i 4 fattori

	FATTORE 1	FATTORE 2	FATTORE 3	FATTORE 4
SWEAA: Percezione totale (item A)	0,11 (0,354)	-0,22 (0,059)	0,52 (<0,001)	0,08 (0,488)
SWEAA: Controllo motorio totale (item B)	-0,03 (0,798)	-0,03 (0,829)	0,47 (<0,001)	0,22 (0,056)
SWEAA: Ricerca cibo totale (item C)	-0,11 (0,334)	-0,01 (0,906)	0,30 (0,008)	0,05 (0,665)
SWEAA: Comportamento alimentare tot (item D)	0,04 (0,740)	-0,25 (0,027)	0,43 (<0,001)	0,11 (0,331)
SWEAA: Contesto dei pasti tot (item E)	-0,01 (0,967)	-0,10 (0,370)	0,54 (<0,001)	0,02 (0,888)
SWEAA: Contesto sociale dei pasti (item F)	0,20 (0,090)	-0,04 (0,710)	0,18 (0,115)	-0,01 (0,932)
SWEAA: Chi prepara il pasto totale (item G)	-0,30 (0,026)	0,14 (0,303)	0,53 (<0,001)	0,15 (0,280)

SWEAA: Fame e Sazietà totale (item H)	-0,03 (0,802)	-0,15 (0,196)	0,17 (0,140)	0,08 (0,476)
SWEAA: Fare più cose totale (item I)	-0,24 (0,05)	-0,18 (0,162)	0,35 (0,005)	0,18 (0,154)
SWEAA: Pica totale (item J)	-0,02 (0,854)	0,03 (0,818)	0,2 (0,124)	0,15 (0,242)
SWEAA: Autismo totale (item K)	0,12 (0,380)	-0,10 (0,434)	0,022 (0,866)	-0,01 (0,950)
SWEAA: Evitamento cibi totale (item L)	-0,12 (0,348)	-0,07 (0,622)	0,26 (0,045)	0,02 (0,870)

DISCUSSIONE

Dall'inquadramento iniziale della popolazione di pazienti affette da anoressia nervosa emerge come, rispetto al gruppo di soggetti sani, siano presenti delle criticità diffuse a tutti i domini analizzati: dalla psicopatologia alimentare, al temperamento, alla sintomatologia psichiatrica.

È opportuno sottolineare la forte tendenza della popolazione affetta da anoressia nervosa a presentare sintomi di altre patologie psichiatriche. Questo è compatibile con gli studi presenti in letteratura. Da una metanalisi condotta da O'Brien et al. (O'Brien and Vincent, n.d.) emerge come le comorbidità più frequentemente associate ai disturbi del comportamento alimentare siano i disturbi depressivi (con stime che vanno dal 45% all'82% a seconda della coorte che viene analizzata) e il disturbo ossessivo-compulsivo (con stime molto variabili dal 5% al 32%). Il nostro studio non prende in considerazione specificamente la diagnosi di tali disturbi, ma valutando i punteggi ottenuti al Scl-90 (vedi Tabella 3) è agevole evidenziare una peculiare e generalizzata suscettibilità dei pazienti affetti da anoressia nervosa allo sviluppo di comorbidità psichiatriche. Quindi il paziente affetto da anoressia nervosa parte già da un *background* di suscettibilità allo sviluppo di altre patologie psichiatriche.

La finalità dello studio non è però quella di valutare la presenza di una generale predisposizione alle comorbidità nei pazienti con anoressia nervosa, quanto più identificare un'eventuale sottogruppo di pazienti che prevedano caratteristiche neuropsicologiche e cliniche compatibili con un disturbo dello spettro autistico.

In tal senso, il nostro lavoro si colloca in un contesto in cui la letteratura sull'argomento sta sempre più valorizzando una maggiore prevalenza di ASD in pazienti affetti da anoressia nervosa e un certo grado di similitudine per quanto concerne i profili neurocognitivi alterati (Huke et al. 2013)

Dunque, dall'integrazione dell'analisi dei tre domini neurocognitivi che più caratterizzano il quadro ASD, emerge innanzitutto la presenza di un certo grado di difficoltà nelle pazienti affette da anoressia nervosa nella funzione esecutiva, nelle abilità visuo-spaziali e, solo parzialmente, nel *reading the mind in the eyes*.

Sono quindi presenti, quanto meno singolarmente, delle criticità neuropsicologiche che accomunano il disturbo del comportamento alimentare e i disturbi dello spettro

autistico. Questo risultato è concorde con quanto già presente in letteratura, ovvero un'associazione tra AN e difficoltà nel contesto sociale e nella flessibilità (Mandy and Tchanturia 2015), AN e scarsa coerenza centrale (Lang et al. 2016), AN e disfunzione esecutiva (Holliday et al. 2005), (Steinglass, Walsh, and Stern 2006)

È opportuno inquadrare meglio le difficoltà delle pazienti anoressiche all'esame del "Reading the mind in the eyes". Queste, infatti, prevedono delle difficoltà soprattutto nel riconoscimento delle emozioni positive; tale reperto è ulteriormente validato dallo studio dei bias dei casi e dei controlli, da cui emerge come le pazienti prevedano una difficoltà particolare nella comprensione delle espressioni di felicità. I pazienti affetti da anoressia nervosa sembrano quindi presentare notevoli limiti nel comprendere l'esperienza sociale positiva, concentrandosi piuttosto sulle relazioni negative, elemento che potrebbe poi concretizzarsi in un rapporto negativo e di malessere con cui vengono esperiti il proprio peso corporeo e la propria forma fisica. Questi dati sono difficilmente confrontabili con le poche fonti in letteratura che utilizzano lo stesso *task* nei pazienti affetti da anoressia nervosa. Una metanalisi condotta da Preti et al. (Preti et al., n.d.) ha incluso 17 studi che valutano le alterazioni del test in pazienti diagnosticati per anoressia nervosa. 10 studi non hanno evidenziato una differenza significativa, mentre i risultati degli ultimi 7, corretti sulla base della numerosità del campione, non sono statisticamente significativi. Dagli studi risulta però una discreta differenza qualora si prendano in considerazione esclusivamente i pazienti in fase acuta di malattia.

Un altro aspetto da analizzare sono le disparità nei risultati che si ottengono quando si stratifica la popolazione a seconda dell'età: nella popolazione di adulti è possibile evidenziare la presenza di differenze statisticamente significative nei tre domini neurocognitivi; al contrario, nella sottocategoria minorenni, non è stato delineato alcun elemento di disuguaglianza tra i due gruppi.

Tale andamento riflette però esclusivamente le caratteristiche maturative dei tre domini neurocognitivi. Tali funzioni sono infatti sopraspedute, tra le varie aree, dalla corteccia pre-frontale (Chelune and Baer 1986) che non ultima il suo sviluppo fino al termine dell'adolescenza. I tre domini neurocognitivi, dunque, maturano gradualmente per raggiungere poi un plateau più o meno adeguato in età adulta. In età adolescenziale quindi tali test sono meno pregnanti di informazioni e si limitano a descrivere delle funzioni che non hanno ancora raggiunto il massimo sviluppo, a

prescindere dalla popolazione che si prende in considerazione. Le differenze significative possono dunque essere valorizzate esclusivamente durante l'età adulta, come riscontrato dalla nostra analisi.

Per valutare l'eventuale esistenza di un fenotipo clinico di anoressia nervosa che si associa specificamente a disturbi dello spettro autistico, inizialmente si è cercato di capire se le alterazioni dei tre domini neurocognitivi tendessero ad essere compresenti nello stesso paziente. Come si può osservare dai nostri dati (vedi la seconda analisi fattoriale, Tabella 16) i tre domini cognitivi risultano essere indipendenti tra loro e non è la ricerca della loro compresenza a determinare uno specifico sottogruppo di pazienti attraverso un modello "classico" di comorbidità.

Al contrario, la relazione con aspetti dello spettro autistico sembra essere molto più complessa e variegata. Questa osservazione è compatibile con quanto già osservato da Zhou et al (Zhou, McAdam, and Donnelly 2018), secondo cui le i tre fenotipi neurocognitivi già descritti e i due diversi quadri clinici (AN e ASD) sembrerebbero essere indotti da mutazioni indipendenti su un set di geni potenzialmente comune.

Il modello proposto dal gruppo di Zhou prevede infatti la presenza di un pool di geni comuni che può delineare in maniera autonoma sia il profilo neurocognitivo del paziente, sia la manifestazione fenotipica di malattia. Tale ipotesi è compatibile con la nostra analisi che non evidenzia la presenza di un profilo neurocognitivo ricorrente alla base delle manifestazioni cliniche che

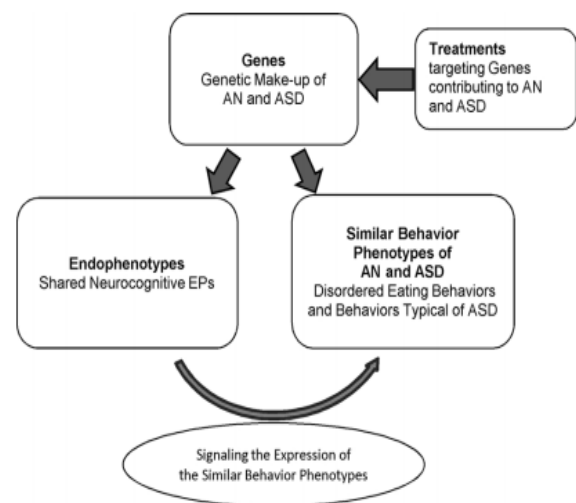


Figura 1: Modello di endofenotipo secondo Zhou

accomunano parzialmente anoressia nervosa e disturbi dello spettro autistico.

Accantonata l'ipotesi della presenza di tratti neurocognitivi specifici e puntuali in grado di inquadrare un fenotipo di comorbidità, anche eziologica, tra anoressia nervosa e spettro autistico, siamo passati ad un'analisi più approfondita di segni e sintomi simil-autistici all'interno della nostra popolazione di casi.

Attraverso la prima analisi fattoriale (vedi Tabella 15) è stato possibile evidenziare la presenza di quattro fattori che esprimono quattro diverse dimensioni della difficoltà sociale incontrate dalle pazienti affette da anoressia nervosa: difficoltà nella relazione sociale dettata da un limite nella comprensione delle proprie emozioni, sensazione di isolamento, comportamento subordinato all'approvazione altrui e necessità di ricorrere a schemi e ordine. Tale stratificazione trova ampiamente conferma in letteratura. In particolare, nei pazienti affetti da anoressia nervosa risultano essere frequentemente presenti paure del giudizio negativo altrui, sensazione di inettitudine sociale, precoce tendenza al comportamento sottomesso (Cardi et al. 2018)

La seconda analisi fattoriale ha confrontato le quattro dimensioni precedentemente ottenute con le alterazioni dei tre principali domini neuropsicologici fino ad ora analizzati. Sono emersi quattro fattori:

- 1) Primo fattore: tendenza ad assecondare gli altri associata ad alterazione nel reading the mind in the eyes e disfunzione esecutiva
- 2) Secondo fattore: schematismo e disfunzione esecutiva
- 3) Terzo fattore: sensazione di isolamento e difficoltà nella relazione sociale, non associate ad alterazioni nei domini neurocognitivi caratteristici di ASD
- 4) Quarto fattore: sensazione di isolamento e abilità visuo-spaziali difettive

La sensazione di isolamento sociale correla e quindi potrebbe dipendere o essere influenzata, da una scarsa coerenza centrale. Questo potrebbe derivare dall'attitudine di tali pazienti a concentrarsi esclusivamente sul dettaglio, perdendo la visione globale (ed il contesto) delle interazioni sociali. Infatti, la tendenza a focalizzarsi staticamente su un particolare è disfunzionale nel contesto delle relazioni sociali in costante evoluzione. Inoltre, l'attenzione al singolo elemento può portare ad esacerbare la sensazione percepita di distanza dall'altro, in quanto vengono più agevolmente messi in luce i fattori particolari e insignificanti di differenza, rispetto ad una più globale "appartenenza sociale". Da questa discrepanza percepita possono nascere i sentimenti di "differenza" e inadeguatezza delle pazienti.

La tendenza delle pazienti ad assecondare le esigenze altrui per ottenere riconoscimento nel contesto sociale, già messa in luce da Troop et al. (Troop et al. 2003) correla con una scarsa capacità di riconoscere le emozioni. Una scarsa

empatia caratterizza pazienti che non sono in grado di entrare in risonanza con le emozioni e le necessità altrui, per cui la relazione si basa su aspetti diversi, come l'imitazione o la necessità di compiacere l'altro. La persona con anoressia nervosa fa quello che fanno gli altri oppure fa quello che gli altri si aspettano da lei, ma il propulsore delle azioni spesso non è un'approfondita comprensione delle motivazioni proprie o altrui.

I domini del distacco sociale, nonostante molto significativamente correlati con aspetti clinici rilevanti dell'anoressia nervosa (come la distorsione dell'immagine corporea), non risultano correlare in maniera statisticamente significativa con alterazioni nei pattern neurocognitivi presi in considerazione.

Infine, la tendenza allo schematismo e alla sistematizzazione è associata con punteggi alterati al Wisconsin Card Sorting Game, quindi con una tendenziale disfunzione esecutiva. Infatti, la difficoltà di passare fluidamente da un'azione all'altra, da un set di regole ad uno nuovo, può predisporre all'attitudine alla ricerca di ordine e schemi monolitici, che prescindono anche dalla opinione altrui. Questa dimensione è ampiamente sovrapponibile con la teoria di Baron-Cohen (Baron-Cohen et al. 2013) sul framework Empatia-Sistematizzazione. I pazienti affetti da anoressia nervosa prevedono una polarizzazione a favore della sistematizzazione: vengono ricercate delle regole ferree, immutabili (da qui lo scarso punteggio al Wisconsin Card Sorting Test) che generano nel paziente una forte difficoltà nel contesto delle relazioni sociali

Infine abbiamo cercato di capire come la presenza di alterazioni neuropsicologiche sovrapponibili con ASD possa impattare sulla prognosi delle pazienti, considerando varianti cliniche e prognostiche.

Un aspetto che va innanzitutto sottolineato è come non sia presente alcun tipo di correlazione tra i quattro fattori definiti dalla seconda analisi fattoriale e l'indice di massa corporea, variabile biometrica cardine nella diagnosi, nel trattamento e nella remissione dei pazienti affetti da anoressia nervosa. Sotto il profilo del peso corporeo, quindi, la presenza o meno di tratti dello spettro autistico non ha influenza alcuna. Questo dato è parzialmente in contrasto con i risultati di studi prospettici come il Gothenburg Study (Nielsen et al. 2015): grazie all'utilizzo della scala "Morgan-Russell outcome assessment schedule" la popolazione di pazienti affetti da anoressia nervosa, con gradi variabili di tratti autistici, è stata valutata in tre

momenti diversi (a 6 anni dalla diagnosi di AN, a 10 anni e a 18 anni). Già a partire dal primo follow up è stato possibile identificare un notevole miglioramento nelle sottoscale A e B, che indagano rispettivamente l'*intake* alimentare associato al peso corporeo e le mestruazioni. Questi miglioramenti però tendono ad essere presenti soprattutto nella popolazione “*never ASD*”, ovvero pazienti che non hanno mai sperimentato manifestazioni di natura autistica in nessun momento del follow up. Comunque dallo studio emerge, compatibilmente ai nostri risultati, che l'eventuale presenza di tratti autistici non è un valore predittivo negativo di risposta alla terapia, ma un fattore prognostico che indica un possibile prolungamento della fase attiva della malattia. Risultati in linea con la nostra analisi invece stati ottenuti dagli studi di Nazar (Nazar et al. 2018) e Stewart (Stewart et al. 2017): a prescindere dalla presenza o meno di tratti autistici, l'outcome fisico dei pazienti affetti da anoressia nervosa risulta invariato.

Restano sicuramente problematici altri aspetti, soprattutto psico-sociali, del decorso del disturbo del comportamento alimentare. Dal confronto tra i quattro fattori e le diverse variabili emerge innanzitutto come sia il fattore terzo a correlare più complessivamente con quadri prognostici e clinici critici. Quindi è proprio la dimensione che non si associa a marcate alterazioni nei domini neurocognitivi caratteristici dell'autismo ad aver il maggior impatto clinico e prognostico: la difficoltà nella relazione sociale è dunque forse l'aspetto più significativo nel compromettere il decorso di tali pazienti.

Anche il fattore 1, che associa comportamento subordinato alla volontà altrui con difficoltà nella capacità di riconoscere le emozioni e disfunzione esecutiva, correla con un ampio numero di variabili, tra cui una serie di items dell'EDI, soprattutto “sensazione di inefficacia”, “bulimia” e “perfezionismo”, temperamento e all'Scl90 con i domini di “ossessivo-compulsività”, “sensibilità interpersonale”, “depressione” e “ansia”.

La seconda e quarta dimensione hanno meno implicazioni cliniche e prognostiche: correlano rispettivamente con una marcata tendenza al perfezionismo (sia attuale valutato attraverso l'EDI che infantile inquadrato con il CHIRP) e sensazione di sfiducia interpersonale e inefficacia. Inoltre, entrambi i fattori risultano essere associati in maniera ampia a sintomi psichiatrici analizzati attraverso il questionario Scl90.

In conclusione i pazienti affetti da anoressia nervosa presentano delle difficoltà nel funzionamento sociale che sembrano mediamente far assomigliare i soggetti affetti da anoressia nervosa a quelli affetti da disturbo dello spettro autistico. In realtà la nostra analisi sembra rigettare la proposta di una elevata comorbidità comune tra i due disturbi psichiatrici, in presenza di alterazioni neurocognitive indipendenti tra loro, seppur tutte impattanti dal punto di vista clinico e prognostico.

Quello che emerge nel nostro campione di pazienti con anoressia nervosa è un quadro complesso di difficoltà sociale che si interseca con aspetti rilevanti del funzionamento esecutivo, come la coerenza centrale e l'inflessibilità. Molti di questi aspetti, come nei disturbi dello spettro autistico, hanno origine nelle fasi precoci del neurosviluppo e avvalorano l'ipotesi che anche l'anoressia nervosa rappresenti una malattia del neurosviluppo. L'anoressia nervosa ha dunque alcuni aspetti del funzionamento sociale e cognitivo che la rendono simile ai disturbi dello spettro autistico, ma ha anche aspetti che la differenziano nettamente da queste patologie.

Il confronto di analogie e differenze con altre patologie è importante nell'ottica di meglio comprendere la patogenesi di un determinato disturbo, ma anche in quella di individualizzare la scelta dei trattamenti basandosi sulla presenza di dimensioni patologiche, oltre che di sindromi. Il nostro studio sembra indicare che il funzionamento sociale dovrebbe essere considerato nell'approccio terapeutico al paziente con anoressia nervosa, allo scopo di migliorarne la prognosi e di ottimizzare i trattamenti.

BIBLIOGRAFIA

- Adamson, James, Emma Kinnaird, Danielle Glennon, Madeleine Oakley, and Kate Tchanturia. 2020. "Carers' Views on Autism and Eating Disorders Comorbidity: Qualitative Study." *BJPsych Open* 6 (3). <https://doi.org/10.1192/bjo.2020.36>.
- Adamson, James, Jenni Leppanen, Marianna Murin, and Kate Tchanturia. 2018. "Effectiveness of Emotional Skills Training for Patients with Anorexia Nervosa with Autistic Symptoms in Group and Individual Format." *European Eating Disorders Review* 26 (4): 367–75. <https://doi.org/10.1002/erv.2594>.
- Allan, Steven, and Paul Gilbert. 1995. "A Social Comparison Scale: Psychometric Properties and Relationship to Psychopathology." *Personality and Individual Differences* 19 (3): 293–99. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(95\)00086-L](https://doi.org/10.1016/0191-8869(95)00086-L).
- . 1997. "Submissive Behaviour and Psychopathology." *British Journal of Clinical Psychology* 36 (4): 467–88. <https://doi.org/10.1111/J.2044-8260.1997.TB01255.X>.
- American Psychiatric Association. 2013. "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5, DSM-5."
- Anckarsäter, H., B. Hofvander, E. Billstedt, I. C. Gillberg, C. Gillberg, E. Wentz, and M. Råstam. 2012. "The Sociocommunicative Deficit Subgroup in Anorexia Nervosa: Autism Spectrum Disorders and Neurocognition in a Community-Based, Longitudinal Study." *Psychological Medicine* 42 (9): 1957–67. <https://doi.org/10.1017/S0033291711002881>.
- Baron-Cohen, Simon, Tony Jaffa, Sarah Davies, Bonnie Auyeung, Carrie Allison, and Sally Wheelwright. 2013. "Do Girls with Anorexia Nervosa Have Elevated Autistic Traits?" <http://www.molecularautism.com/content/4/1/24>.
- Bentz, Mette, Heather Westwood, Jens Richardt Møllegaard Jepsen, Kerstin Jessica Plessen, and Kate Tchanturia. 2020. "The Autism Diagnostic Observation Schedule: Patterns in Individuals with Anorexia Nervosa." *European Eating Disorders Review* 28 (5): 571–79. <https://doi.org/10.1002/erv.2757>.
- Bowden, Stephen C, Kylie S Fowler, Richard C Bell, Gregory Whelan, Christine C Clifford, Alison J Ritter, and Caroline M Long. n.d. "The Reliability and Internal Validity of the Wisconsin Card Sorting Test."

- Buelow, Melissa T., and Julie A. Suhr. 2009. "Construct Validity of the Iowa Gambling Task." *Neuropsychology Review*. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9083-4>.
- Cardi, Valentina, Núria Mallorqui-Bague, Gaia Albano, Alessio Maria Monteleone, Fernando Fernandez-Aranda, and Janet Treasure. 2018. "Social Difficulties as Risk and Maintaining Factors in Anorexia Nervosa: A Mixed-Method Investigation." *Frontiers in Psychiatry* 9 (FEB). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00012>.
- Chelune, G. J., and R. A. Baer. 1986. "Developmental Norms for the Wisconsin Card Sorting Test." *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 8 (3): 219–28. <https://doi.org/10.1080/01688638608401314>.
- Clausen, Loa, Jan H. Rosenvinge, Oddgeir Friberg, and Kristian Rokkedal. 2011. "Validating the Eating Disorder Inventory-3 (EDI-3): A Comparison between 561 Female Eating Disorders Patients and 878 Females from the General Population." *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* 33 (1): 101–10. <https://doi.org/10.1007/s10862-010-9207-4>.
- Cloninger, C. R., T. R. Przybeck, and D. M. Svrakic. 1991. "The Tridimensional Personality Questionnaire: U.S. Normative Data." *Psychological Reports* 69 (3 Pt 1): 1047–57. <https://doi.org/10.2466/PRO.1991.69.3.1047>.
- Conti, Luciano. n.d. "SCL-90." <https://www.researchgate.net/publication/290809126>.
- Eeden, Annelies E. van, Daphne van Hoeken, and Hans W. Hoek. 2021. "Incidence, Prevalence and Mortality of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa." *Current Opinion in Psychiatry* 34 (6): 515–24. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000739>.
- Elst, Ludger Tebartz van, Marion Pick, Monica Biscaldi, Thomas Fangmeier, and Andreas Riedel. 2013. "High-Functioning Autism Spectrum Disorder as a Basic Disorder in Adult Psychiatry and Psychotherapy: Psychopathological Presentation, Clinical Relevance and Therapeutic Concepts." *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 263 (SUPPL.2). <https://doi.org/10.1007/s00406-013-0459-3>.
- Fairburn, Christopher G. 2005. "Evidence-Based Treatment of Anorexia Nervosa." *International Journal of Eating Disorders*. <https://doi.org/10.1002/eat.20112>.

Faras, Hadeel, Nahed al Ateeqi, and Lee Tidmarsh. 2010. "Autism Spectrum Disorders." *Annals of Saudi Medicine*. King Faisal Specialist Hospital and Research Centre. <https://doi.org/10.4103/0256-4947.65261>.

Frith, Uta, and Francesca Happe. 1994. "Autism: Beyond 'Theory of Mind.'" *Cognition*. Vol. 50.

Gabriela Jagielska, and Iwona Kacperska. 2017. "Outcome, Comorbidity and Prognosis in Anorexia Nervosa." *Psychiatr. Pol.*, 205–18.

Galmiche, Marie, Pierre Déchelotte, Grégory Lambert, and Marie Pierre Tavolacci. 2019. "Prevalence of Eating Disorders over the 2000–2018 Period: A Systematic Literature Review." *The American Journal of Clinical Nutrition* 109 (5): 1402–13. <https://doi.org/10.1093/AJCN/NQY342>.

Giambattista, Concetta de, Patrizia Ventura, Paolo Trerotoli, Mariella Margari, Roberto Palumbi, and Lucia Margari. 2019. "Subtyping the Autism Spectrum Disorder: Comparison of Children with High Functioning Autism and Asperger Syndrome." *Journal of Autism and Developmental Disorders* 49 (1): 138–50. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3689-4>.

Gillberg, C. 1983. "Are Autism and Anorexia Nervosa Related?" *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*. <https://doi.org/10.1192/bjp.142.4.428b>.

Gillberg, Christopher. n.d. "Autism and Anorexia Nervosa: Related Conditions?"

Godart, N. T., M. F. Flament, F. Perdereau, and P. Jeammet. 2002. "Comorbidity between Eating Disorders and Anxiety Disorders: A Review." *International Journal of Eating Disorders*. <https://doi.org/10.1002/eat.10096>.

Gottesman, Irving I, and Hon D FRCPsych Todd Gould. 2003. "Reviews and Overviews The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions." *Am J Psychiatry*. Vol. 160. <http://ajp.psychiatryonline.org>.

Gottesman, Irving I, and James Shields. 1973. "Genetic Theorizing and Schizophrenia*." Vol. 122.

- Holliday, Joanna, Kate Tchanturia, Sabine Landau, David Collier, and Janet Treasure. 2005. "Is Impaired Set-Shifting an Endophenotype of Anorexia Nervosa?" *American Journal of Psychiatry* 162 (12): 2269–75. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.12.2269>.
- Huke, Vanessa, Jeremy Turk, Saeideh Saeidi, Andy Kent, and John F. Morgan. 2013. "Autism Spectrum Disorders in Eating Disorder Populations: A Systematic Review." *European Eating Disorders Review*. <https://doi.org/10.1002/erv.2244>.
- Kan, Carol, and Janet Treasure. 2019. "Recent Research and Personalized Treatment of Anorexia Nervosa." *Psychiatric Clinics of North America*. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.10.010>.
- Karlsson, Louise, Maria Råstam, and Elisabet Wentz. 2013. "The SWedish Eating Assessment for Autism Spectrum Disorders (SWEAA)-Validation of a Self-Report Questionnaire Targeting Eating Disturbances within the Autism Spectrum." *Research in Developmental Disabilities* 34 (7): 2224–33. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.03.035>.
- Kinnaird, Emma, Yasemin Dandil, Zhuo Li, Katherine Smith, Caroline Pimblett, Rafiu Agbalaya, Catherine Stewart, and Kate Tchanturia. 2020. "Pragmatic Sensory Screening in Anorexia Nervosa and Associations with Autistic Traits." *Journal of Clinical Medicine* 9 (4). <https://doi.org/10.3390/jcm9041182>.
- Kinnaird, Emma, Caroline Norton, Catherine Stewart, and Kate Tchanturia. 2019. "Same Behaviours, Different Reasons: What Do Patients with Co-Occurring Anorexia and Autism Want from Treatment?" *International Review of Psychiatry* 31 (4): 308–17. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1531831>.
- Kinnaird, Emma, Caroline Norton, and Kate Tchanturia. 2017. "Clinicians' Views on Working with Anorexia Nervosa and Autism Spectrum Disorder Comorbidity: A Qualitative Study." *BMC Psychiatry* 17 (1). <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1455-3>.
- Koch, Susanne v., Janne T. Larsen, Svend E. Mouridsen, Mette Bentz, Liselotte Petersen, Cynthia Bulik, Preben B. Mortensen, and Kerstin J. Plessen. 2015. "Autism Spectrum Disorder in Individuals with Anorexia Nervosa and in Their First- and Second-Degree Relatives: Danish Nationwide Register-Based Cohort-Study." *British Journal of Psychiatry* 206 (5): 401–7. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.153221>.

- Kolevzon, Alexander, Raz Gross, and Abraham Reichenberg. n.d. "Prenatal and Perinatal Risk Factors for Autism A Review and Integration of Findings." <http://archpedi.jamanetwork.com/>.
- Lang, Katie, Marion Roberts, Amy Harrison, Carolina Lopez, Elizabeth Goddard, Mizan Khondoker, Janet Treasure, and Kate Tchanturia. 2016. "Central Coherence in Eating Disorders: A Synthesis of Studies Using the Rey Osterrieth Complex Figure Test." *PLoS ONE* 11 (11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165467>.
- Leppanen, Jenni, Felicity Sedgewick, Janet Treasure, and Kate Tchanturia. 2018. "Differences in the Theory of Mind Profiles of Patients with Anorexia Nervosa and Individuals on the Autism Spectrum: A Meta-Analytic Review." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.04.009>.
- Llinàs-Reglà, Jordi, Joan Vilalta-Franch, Secundino López-Pousa, Laia Calvó-Perxas, David Torrents Rodas, and Josep Garre-Olmo. 2017. "The Trail Making Test: Association With Other Neuropsychological Measures and Normative Values for Adults Aged 55 Years and Older From a Spanish-Speaking Population-Based Sample." *Assessment* 24 (2): 183–96. <https://doi.org/10.1177/1073191115602552>.
- Mandy, Will, and Kate Tchanturia. 2015. "Do Women with Eating Disorders Who Have Social and Flexibility Difficulties Really Have Autism? A Case Series." *Molecular Autism* 6 (1). <https://doi.org/10.1186/2040-2392-6-6>.
- Mantel, Angla, Anne K. Ortqvist, Angelica Lindén Hirschberg, and Olof Stephansson. 2022. "Analysis of Neurodevelopmental Disorders in Offspring of Mothers with Eating Disorders in Sweden." *JAMA Network Open*. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.43947>.
- Mattila, Marja Leena, Marko Kielinen, Sirkka Liisa Linna, Katja Jussila, Hanna Ebeling, Risto Bloigu, Robert M. Joseph, and Irma Moilanen. 2011. "Autism Spectrum Disorders According to DSM-IV-TR and Comparison with DSM-5 Draft Criteria: An Epidemiological Study." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 50 (6): 583-592.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.04.001>.
- Milton, Damian E.M. 2012. "On the Ontological Status of Autism: The 'Double Empathy Problem.'" *Disability and Society* 27 (6): 883–87. <https://doi.org/10.1080/09687599.2012.710008>.

Ministero della Salute. 2021. "Indice Di Massa Corporea ." February 12, 2021.

Nazar, Bruno Palazzo, Vanessa Peynenburg, Charlotte Rhind, Rebecca Hibbs, Ulrike Schmidt, Simon Gowers, Pamela Macdonald, et al. 2018. "An Examination of the Clinical Outcomes of Adolescents and Young Adults with Broad Autism Spectrum Traits and Autism Spectrum Disorder and Anorexia Nervosa: A Multi Centre Study." *International Journal of Eating Disorders* 51 (2): 174–79. <https://doi.org/10.1002/eat.22823>.

Nielsen, Søren, Henrik Anckarsäter, Carina Gillberg, Christopher Gillberg, Maria Råstam, and Elisabet Wentz. 2015. "Effects of Autism Spectrum Disorders on Outcome in Teenage-Onset Anorexia Nervosa Evaluated by the Morgan-Russell Outcome Assessment Schedule: A Controlled Community-Based Study." *Molecular Autism* 6 (1). <https://doi.org/10.1186/s13229-015-0013-4>.

O'Brien, Karina M, and Norah K Vincent. n.d. "Psychiatric Comorbidity in Anorexia and Bulimia Nervosa: Nature, Prevalence, and Causal Relationships."

Oei, Tian P.S., Larry Evans, and Gabrielle M. Crook. 1990. "Utility and Validity of the STAI with Anxiety Disorder Patients." *British Journal of Clinical Psychology* 29 (4): 429–32. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1990.tb00906.x>.

Oldershaw, Anna, Janet Treasure, David Hambrook, Kate Tchanturia, and Ulrike Schmidt. 2011. "Is Anorexia Nervosa a Version of Autism Spectrum Disorders?" *European Eating Disorders Review* 19 (6): 462–74. <https://doi.org/10.1002/erv.1069>.

Oldfield, R. C. 1971. "The Assessment and Analysis of Handedness: The Edinburgh Inventory." *Neuropsychologia* 9 (1): 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4).

Osman, Augustine, Dorian A. Lamis, Stacey Freedenthal, Peter M. Gutierrez, and Mary McNaughton-Cassill. 2014. "The Multidimensional Scale of Perceived Social Support: Analyses of Internal Reliability, Measurement Invariance, and Correlates across Gender." *Journal of Personality Assessment* 96 (1): 103–12. <https://doi.org/10.1080/00223891.2013.838170>.

Osório, Flávia L., Sonia Regina Loureiro, Jaime Eduardo C. Hallak, João Paulo Machado-de-Sousa, Juliana M. Ushirohira, Cristiane V.W. Baes, Thiago D. Apolinario, et al. 2019. "Clinical Validity and Intrarater and Test–Retest Reliability of the Structured Clinical

Interview for DSM-5 – Clinician Version (SCID-5-CV).” *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 73 (12): 754–60. <https://doi.org/10.1111/PCN.12931>.

Pooni, Jyoti, Aafke Ninteman, Rachel Bryant-Waugh, Dasha Nicholls, and William Mandy. 2012. “Investigating Autism Spectrum Disorder and Autistic Traits in Early Onset Eating Disorder.” *International Journal of Eating Disorders* 45 (4): 583–91. <https://doi.org/10.1002/eat.20980>.

Preti, Antonio, Sara Siddi, Enrica Marzola, and Giovanni Abbate Daga. n.d. “Affective Cognition in Eating Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Performance on the ‘Reading the Mind in the Eyes’ Test.” *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* 1: 3. <https://doi.org/10.1007/s40519-022-01393-8>.

Prucoli, Jacopo, Simone Rosa, Carlo Alberto Cesaroni, Elisabetta Malaspina, and Antonia Parmeggiani. 2021. “Association among Autistic Traits, Treatment Intensity and Outcomes in Adolescents with Anorexia Nervosa: Preliminary Results.” *Journal of Clinical Medicine* 10 (16). <https://doi.org/10.3390/jcm10163605>.

Råstam, Maria, Christopher Gillberg, and Elisabet Wentz. 2003. “Outcome of Teenage-Onset Anorexia Nervosa in a Swedish Community-Based Sample.” In *European Child and Adolescent Psychiatry*, 12:78–90. D. Steinkopff-Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00787-003-1111-y>.

Reichenberg, Abraham, Raz Gross, Mark Weiser, Michealine Bresnahan, Jeremy Silverman, Susan Harlap, Jonathan Rabinowitz, et al. 2006. “Advancing Paternal Age and Autism.” *Arch Gen Psychiatry*. Vol. 63.

Robert Cloninger, C, Dragan M Svrakic, Thomas R Przybeck, and St Louis. n.d. “A Psychobiological Model of Temperament and Character.” <http://archpsyc.jamanetwork.com/>.

Saure, Emma, Marja Laasonen, Tuulia Lepistö-Paisley, Katri Mikkola, Monica Ålgars, and Anu Raevuori. 2020. “Characteristics of Autism Spectrum Disorders Are Associated with Longer Duration of Anorexia Nervosa: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *International Journal of Eating Disorders*. John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/eat.23259>.

Sedgewick, Felicity, Jess Kerr-Gaffney, Jenni Leppanen, and Kate Tchanturia. 2019. “Anorexia Nervosa, Autism, and the ADOS: How Appropriate Is the New Algorithm

in Identifying Cases?" *Frontiers in Psychiatry* 10 (July).
<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00507>.

Shin, Min Sup, Sun Young Park, Se Ran Park, Soon Ho Seol, and Jun Soo Kwon. 2006. "Clinical and Empirical Applications of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test." *Nature Protocols* 1 (2): 892–99. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.115>.

Simon Baron-Cohen. 2002. "The Extreme Male Brain Theory of Autism." *TRENDS in Cognitive Sciences* 6 (6): 248–54.

Southgate, Laura, Kate Tchanturia, David Collier, and Janet Treasure. 2008. "The Development of the Childhood Retrospective Perfectionism Questionnaire (CHIRP) in an Eating Disorder Sample." *European Eating Disorders Review* 16 (6): 451–62. <https://doi.org/10.1002/erv.870>.

Steinglass, Joanna E, B Timothy Walsh, and Yaakov Stern. 2006. "Set Shifting Deficit in Anorexia Nervosa."

Stewart, Catherine S., Fiona S. McEwen, Anna Konstantellou, Ivan Eisler, and Mima Simic. 2017. "Impact of ASD Traits on Treatment Outcomes of Eating Disorders in Girls." *European Eating Disorders Review* 25 (2): 123–28. <https://doi.org/10.1002/erv.2497>.

Tchanturia, Kate, Emma Larsson, and James Adamson. 2016. "How Anorexia Nervosa Patients with High and Low Autistic Traits Respond to Group Cognitive Remediation Therapy." *BMC Psychiatry* 16 (1). <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1044-x>.

Tchanturia, Kate, Emma Smith, Felicitas Weineck, Eliz Fidanboyly, Nikola Kern, Janet Treasure, and Simon Baron Cohen. 2013. "Exploring Autistic Traits in Anorexia: A Clinical Study." *Molecular Autism* 4 (1). <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-44>.

Thompson T., Caruso-Anderson M., T R. 2003. "Sex Matters in Autism and Other Developmental Disabilities." *Journal of Intellectual Disabilities* 7 (4): 345-362
 DOI:10.1177/1469004703074003

Treasure J., 2020 "Eating Disorders" *Lancet* 395: 899-911

Troop, Nicholas A., Steven Allan, Janet L. Treasure, and Melanie Katzman. 2003. "Social Comparison and Submissive Behaviour in Eating Disorder Patients." *Psychology and*

Psychotherapy: Theory, Research and Practice 76 (3): 237–49.
<https://doi.org/10.1348/147608303322362479>.

Ttans Asperger, Doz. n.d. "Die ‚Autistische Psychopathen“ Im Kindesalter ~."

Vellante, Marcello, Simon Baron-Cohen, Mariangela Melis, Matteo Marrone, Donatella Rita Petretto, Carmelo Masala, and Antonio Preti. 2013. "The 'Reading the Mind in the Eyes' Test: Systematic Review of Psychometric Properties and a Validation Study in Italy." *Cognitive Neuropsychiatry* 18 (4): 326–54.
<https://doi.org/10.1080/13546805.2012.721728>.

Young, H., M. J. Oreve, and M. Speranza. 2018. "Clinical Characteristics and Problems Diagnosing Autism Spectrum Disorder in Girls." *Archives de Pediatrie*. Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2018.06.008>.

Zhou, Z. C., D. B. McAdam, and D. R. Donnelly. 2018. "Endophenotypes: A Conceptual Link between Anorexia Nervosa and Autism Spectrum Disorder." *Research in Developmental Disabilities* 82 (November): 153–65.
<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2017.11.008>.

Zipfel, Stephan, Katrin E. Giel, Cynthia M. Bulik, Phillipa Hay, and Ulrike Schmidt. 2015a. "Anorexia Nervosa: Aetiology, Assessment, and Treatment." *The Lancet Psychiatry* 2 (12): 1099–1111. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00356-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00356-9).

———. 2015b. "Anorexia Nervosa: Aetiology, Assessment, and Treatment." *The Lancet Psychiatry*. Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00356-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00356-9).

Zucker, Nancy L., Molly Losh, Cynthia M. Bulik, Kevin S. LaBar, Joseph Piven, and Kevin A. Pelphrey. 2007. "Anorexia Nervosa and Autism Spectrum Disorders: Guided Investigation of Social Cognitive Endophenotypes." *Psychological Bulletin* 133 (6): 976–1006. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.6.976>.