

1222·2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico
in Medicina e Chirurgia

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE
Direttore: Prof. Raffaele De Caro

SEZIONE DI PSICHIATRIA
Direttrice: Prof.ssa Angela Favaro

TESI DI LAUREA

CORRELATI NEUROPSICOLOGICI E NEURALI
DELLO STAGING DELL'ANORESSIA NERVOSA

Relatrice: Ch.ma Prof.ssa Angela Favaro

Laureanda: Ludovica Angelozzi

Matricola: 1136359

INDICE

INDICE.....	3
INDICE DELLE TABELLE.....	5
INDICE DELLE FIGURE.....	8
RIASSUNTO.....	9
ABSTRACT.....	11
1 INTRODUZIONE.....	13
1.1 EXCURSUS STORICO DELL'ANORESSIA NERVOSA.....	13
1.2 EPIDEMIOLOGIA DESCRITTIVA DELL'ANORESSIA NERVOSA.....	14
1.2.1 INCIDENZA E PREVALENZA.....	14
1.2.2 PROGNOSI.....	16
1.3 FISIOPATOLOGIA DELL'ANORESSIA NERVOSA.....	16
1.3.1 STORIA NATURALE DELLA MALATTIA.....	17
1.3.2 COMPONENTE GENETICA.....	17
1.3.3 IL RUOLO DEGLI ESTROGENI NELLA PATOGENESI DELL'ANORESSIA NERVOSA.....	18
1.3.4 FATTORI DI RISCHIO AMBIENTALI, SOCIALI, CULTURALI E PSICOLOGICI COINVOLTI NELLO SVILUPPO DELL'ANORESSIA NERVOSA.....	19
1.3.5 ORIGINE DELL'ANORESSIA NERVOSA DURANTE IL NEUROSVILUPPO.....	21
1.3.6 NEUROIMAGING.....	21
1.4 DIAGNOSI.....	26
1.4.1 IL TRATTO EGOSINTONICO DEI PAZIENTI CON ANORESSIA NERVOSA.....	26
1.4.2 IL PASSAGGIO DAL DSM-IV AL DSM-5.....	26
1.4.3 I CRITERI DIAGNOSTICI DELL'ANORESSIA NERVOSA SECONDO IL DSM-5	28
1.5 COMORBIDITA' E CONSEGUENZE DELLO STATO PROTRATTO DI MALNUTRIZIONE.....	30
1.5.1 COMORBIDITA' PSICHIATRICHE.....	30
1.5.2 EFFETTI ORGANICI SECONDARI.....	30
1.5.3 ALTERAZIONE DEL PROFILO COGNITIVO.....	32
1.6 MANAGEMENT E TRATTAMENTO.....	36
1.6.1 PSICOTERAPIA.....	37
1.6.2 FARMACOTERAPIA.....	39
1.7 PREVENZIONE E SCREENING.....	40
1.7.1 SCREENING.....	40
1.7.2 PROGRAMMI DI PREVENZIONE.....	40

1.8 STADIAZIONE DELL'ANORESSIA NERVOSA.....	41
1.8.1 L'APROCCIO ALLO STAGING NELLE MALATTIE PSICHIATRICHE	41
1.8.2 MISURAZIONE DEI SINTOMI.....	45
1.8.3 TENTATIVI DI STAGING DELLE MALATTIE MENTALI.....	45
1.8.4 L'IMPORTANZA DI UN MODELLO DI STAGING DELL'ANORESSIA NERVOSA.....	46
1.8.5 ESEMPI DI STAGING DELL'ANORESSIA NERVOSA.....	48
2 SCOPO DELLO STUDIO.....	57
3 MATERIALI E METODI.....	58
3.1 SOGGETTI.....	58
3.2 STRUMENTI.....	59
3.3 STATISTICA.....	63
4 RISULTATI.....	65
4.1 CARATTERISTICHE SOCIO-DEMOGRAFICHE E CLINICHE DEI PARTECIPANTI ALLO STUDIO.....	65
4.1.1 CONFRONTO DELLE CARATTERISTICHE COGNITIVE.....	71
4.2 CARATTERISTICHE CLINICHE E NEUROPSICOLOGICHE DI PAZIENTI CON AN CHE VANNO INCONTRO A REMISSIONE TOTALE E A REMISSIONE PARZIALE A FINE TRATTAMENTO E DI PAZIENTI CON RICADUTE	76
4.3 ANALISI DEI PREDITTORI	80
4.4 CORRELAZIONI CON CLINICAL GLOBAL IMPRESSION	90
4.5 CLASSIFICAZIONE IN STADI SULLA BASE DELLE VARIABILI CONSIDERATE.....	91
5 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	102
BIBLIOGRAFIA.....	106

INDICE DELLE TABELLE

Tabella I. Tabella riassuntiva delle principali alterazioni cerebrali riscontrate in AN attraverso tecniche di neuroimaging.....	23
Tabella II. I modelli di stadiazione clinica più significativi del Disturbo Bipolare.....	43
Tabella III. I modelli di stadiazione clinica più significativi della Depressione Unipolare.....	43
Tabella IV. I modelli di stadiazione clinica più significativi della Schizofrenia...44	
Tabella V. Modello di stadiazione di AN.....	56
Tabella VI. Confronto di dati anamnestici tra controlli e pazienti AN minorenni.....	65
Tabella VII. Confronto della sintomatologia dei Disturbi dell’Alimentazione tra controlli e pazienti AN minorenni.....	66
Tabella VIII. Confronto della sintomatologia psichica tra controlli e pazienti AN minorenni.....	67
Tabella IX. Confronto dei tratti caratteriali tra controlli sani e pazienti AN minorenni.....	67
Tabella X. Confronto di ansia, remissività e la percezione di rango sociale tra controlli sani e pazienti AN minorenni.....	68
Tabella XI. Confronto di dati anamnestici tra controlli e pazienti AN adulti.....	68
Tabella XII. Confronto della sintomatologia dei Disturbi dell’alimentazione tra controlli e pazienti AN adulti.....	69
Tabella XIII. Confronto della sintomatologia psichica tra controlli e pazienti AN adulti.....	70
Tabella XIV. Confronto dei tratti caratteriali tra controlli sani e pazienti AN adulti.....	70
Tabella XV. Confronto di ansia, remissività e la percezione di rango sociale tra controlli sani e pazienti AN adulti.....	71
Tabella XVI. Confronto set-shifting abilities, attention, motor speed and mental tracking tra controlli sani e pazienti AN minorenni.....	72
Tabella XVII. Confronto delle abilità decisionali e memoria visuo-spaziale tra controlli sani e pazienti AN minorenni.....	72
Tabella XVIII. Confronto dell’empatia e della memoria tra controlli sani e pazienti AN minorenni.....	73

Tabella XIX. Confronto set-shifting, attenzione, velocità psico-motoria e abilità visuo-spaziali tra controlli sani e pazienti AN adulti.....	74
Tabella XX. Confronto delle abilità decisionali e memoria visuo-spaziale tra controlli sani e pazienti AN adulti.....	75
Tabella XXI. Confronto dell'empatia e della memoria tra controlli sani e pazienti AN adulti.....	76
Tabella XXII. Confronto di dati anamnestici, caratteristiche psicopatologiche e neuropsicologiche statisticamente significative tra pazienti AN che a fine trattamento sono guariti e pazienti AN che rimangono sintomatici.....	78
Tabella XXIII. Confronto di dati anamnestici, caratteristiche psicopatologiche e neuropsicologiche statisticamente significative tra pazienti AN che a fine trattamento vanno in remissione parziale e pazienti AN che rimangono sintomatici.....	79
Tabella XXIV. Confronto di dati anamnestici, caratteristiche psicopatologiche e neuropsicologiche tra pazienti AN che a fine trattamento sono andate in remissione ma poi hanno avuto delle ricadute e pazienti AN che non hanno risposto al trattamento.....	80
Tabelle XXV – XXXIX. Modelli di regressione logistica, con la graduale introduzione delle variabili indipendenti, per la predizione della remissione totale.....	81 – 85
Tabelle XL – LII. Modelli di regressione logistica, con la graduale introduzione delle variabili indipendenti, per la predizione della remissione parziale.....	85 – 89
Tabella LIII. Correlazioni non parametriche tra punteggio al CGI e i dati anamnestici, caratteristiche psicopatologiche e neuropsicologiche.....	90
Tabella LIV. Suddivisione in cinque stadi di gravità (da 0 a 4) delle variabili selezionate.....	91
Tabella LV. Punteggi finali dei modelli staging 1, staging 2 e staging 3.....	92
Tabella LVI. Staging 1 in AN remissione totale.....	93
Tabella LVII. Staging 1 in AN remissione parziale.....	94
Tabella LVIII. Staging 1 in AN tipo ricaduta.....	94
Tabella LIX. Staging 1 in Clinical Global Impression.....	94
Tabella LX. Staging 2 in AN remissione totale.....	95
Tabella LXI. Staging 2 in AN remissione parziale.....	95
Tabella LXII. Staging 2 in AN tipo ricaduta.....	95

Tabella LXIII. Staging 2 in Clinical Global Impression.....	96
Tabella LXIV. Staging 3 in AN remissione totale.....	96
Tabella LXV. Staging 3 in AN remissione parziale.....	96
Tabella LXVI. Staging 3 in AN tipo ricaduta.....	97
Tabella LXVII. Staging 3 in Clinical Global Impression.....	97
Tabella LXVIII. Staging mix in AN remissione totale.....	97
Tabella LXIX. Staging mix in AN remissione parziale.....	98
Tabella LXX. Staging mix in AN tipo ricaduta.....	98
Tabella LXXI. Staging mix in Clinical Global Impression.....	98
Tabella LXXII. Confronto stadio 4 del modello staging 1 con gli altri stadi 0, 1, 2 e 3 nei pazienti guariti.....	99
Tabella LXXIII. Confronto stadio 4 del modello staging 1 con gli altri stadi 0, 1, 2 e 3 nei pazienti in remissione parziale.....	100
Tabella LXXIV. Confronto stadio 4 del modello staging mix con gli altri stadi 0, 1, 2 e 3 nei pazienti guariti.....	100
Tabella LXXV. Confronto stadio 4 del modello staging mix con gli altri stadi 0, 1, 2 e 3 nei pazienti in remissione parziale.....	101

INDICE DELLE FIGURE

Figura 1. Comportamenti e possibili caratteristiche psicobiologiche alla base dell'anoressia nervosa attraverso i vari stadi del disturbo.....	17
Figura 2. Rimodellamento neurologico come interfaccia tra i fattori di rischio genetici e ambientali nei Disturbi dell'Alimentazione.....	25
Figura 3. Schema che mette in relazione i fattori predisponenti allo sviluppo dei Disturbi dell'Alimentazione e dei possibili interventi terapeutici con le fasi della malattia	54

RIASSUNTO

Introduzione. Nella pratica clinica, i sistemi di stadiazione ricoprono un ruolo fondamentale, permettendo l'impiego di strategie terapeutiche specifiche in determinate fasi della malattia, oltre ad assumere valore prognostico; tuttavia, in ambito psichiatrico gli strumenti diagnostici attuali praticano una distinzione arbitraria lungo il continuum, dividendo, in maniera dicotomica e semplicistica, la malattia dalla non malattia.

Negli ultimi anni è si è sviluppata l'idea di applicare i modelli di staging alle patologie psichiatriche, le quali vengono definite non da un insieme di sintomi fissi, ma da una progressione di questi nel tempo. In quest'ottica, anche l'anoressia nervosa va concepita come un continuum, è chiaro pertanto come una definizione di gravità, un metodo per concettualizzare il continuum e lo sviluppo di uno strumento per valutarlo nella sua interezza, possano dare un importante contributo alla diagnosi e al trattamento dell'anoressia nervosa (AN).

Scopo dello studio. Il presente studio si propone di esaminare i principali aspetti patologici dell'AN col fine di elaborare un modello di stadiazione che consenta di individuare degli stadi di gravità lungo il continuum della malattia.

Materiali e metodi. Per lo studio delle variabili prese in considerazione abbiamo utilizzato questionari psicologici e cognitivi, mentre la risonanza magnetica nucleare (MRI) ha consentito lo studio delle anomalie di girificazione cerebrale. Una volta individuati i dati significativi, abbiamo costruito dei sistemi di stadiazione mediante analisi di regressione, volti ad identificare il livello di correlazione tra le variabili.

Risultati. Sono risultati predittivi della risposta al trattamento in maniera significativa indice di massa corporea (IMC), durata della malattia, episodi di vomito e la coerenza centrale (ICC; abilità di integrare le informazioni in un insieme coerente) che hanno permesso di elaborare quattro potenziali modelli di staging: staging 1, staging 2, staging 3 e staging mix, suddivisi in cinque stadi di gravità da 0 a 4. Testandoli su variabili di outcome quali AN remissione totale, AN remissione parziale, AN con episodi ricorrenti di ricaduta e GCI, si sono rivelati particolarmente validi i modelli staging 1 (IMC, vomito, durata di malattia) e staging mix (IMC, durata di malattia, ICC).

Conclusioni. I modelli proposti si sono dimostrati validi nel predire l'esito del trattamento nei pazienti con AN, ma non nel predire quali pazienti andranno incontro a ricadute ricorrenti. Interessanti sono stati i risultati dei test di misurazione della coerenza centrale, indice significativamente alterato nei pazienti con AN, che ha dimostrato alto valore prognostico. All'MRI sono stati osservati deficit di girificazione nei pazienti con AN, tuttavia il dato è disponibile solo per un piccolo numero di soggetti e quindi non è ancora possibile generalizzare a tutti i casi di AN. Riteniamo infine che siano necessarie ulteriori indagini sia degli aspetti neuropsicologici che delle caratteristiche neurali, per permettere una miglior identificazione della fase della malattia.

ABSTRACT

Introduction. In clinical practice, staging models have a predominant position, allowing the use and adaptation of specific therapeutic strategies to particular stages of the disease, as well as providing a prognostic index; however, in the field of psychiatry, the current diagnostic tools practice an arbitrary distinction along the continuum, dividing, in a dichotomous and simplistic way, the disease from the non-disease.

In recent years, the idea of applying staging models to psychiatric pathologies has been developed, considering psychiatric disease not only as the presence of a set of fixed symptoms, but as a progression of these over time and in the context of the individual developmental stages. In this perspective, anorexia nervosa (AN) must also be conceived as a continuum of severity.

It is therefore clear how a definition of severity indices, a method for conceptualizing the continuum and the development of a tool to evaluate it as a whole, can make an important contribution to the diagnosis and treatment of AN.

Aim of the study. This study aims to examine the main pathological aspects of AN in order to develop a staging model that identifies the degree of severity along the continuum of the disease.

Materials and methods. The variables taken into consideration were psychological questionnaires and cognitive tasks, while the MRI investigated brain morphometric characteristics. Once the most significant data were identified, we built potential staging models using regression analysis, aimed at identifying the ability of outcome prediction of the variables.

Results. IMC, duration of illness, vomiting episodes and central coherence (person's ability to determine meaning from a collection of details) were significantly predictive of response to treatment, allowing for the development of four potential staging models: staging 1, staging 2, staging 3 and staging mix, divided into five severity stages from 0 to 4. Testing them on outcome variables such as AN total remission, AN partial remission, AN with recurrent episodes of relapse and CGI (clinical global impression), the staging 1 models (IMC, vomiting, duration of illness) and staging mix (IMC, duration of illness, ICC) have proven successful.

Conclusions. The proposed models have proven to be valid in predicting the outcome of treatment in healed and improved AN patients, but not in patients with recurrent relapses, who have completely different predictive factors from those examined. Findings about the role of central coherence are of particular interest, because this neurocognitive characteristics is significantly altered in AN and it is of high prognostic value. At MRI, a decrease of gyrification index was observed in AN patients with poor prognosis, however data about gyrification were available only in a small number of subjects and its generalizability cannot be determined at this point. Finally, we believe that further investigations are necessary both on the neuropsychological aspects and the neural characteristics, to allow a better identification of the stages of the disease.

1 INTRODUZIONE

1.1 EXCURSUS STORICO DELL'ANORESSIA NERVOSA

La prima diagnosi di anoressia nervosa (AN) comparve in un testo di Richard Morton, pubblicato a Londra nel 1689. In questo trattato sui vari tipi di defedamento alimentare, venne descritta la “consunzione nervosa” (*nervous consumption*) dovuta a ragioni esclusivamente psicologiche come tristezza e ansia (Morton, R., 1694). Settantacinque anni dopo, nel 1764, Robert Whytt di Edimburgo descrisse un altro caso di disturbo alimentare psicogeno, in cui il paziente si asteneva dal cibo per via di uno stato che oggi chiameremmo depressivo e venne definito da Whytt “privo di spirito e pensieroso”.

Nel 1860, un ulteriore contributo si deve a Louis-Victor Marcé, un medico di Parigi. Egli apprese che, tra le varie forme di deperimento alimentare, alcune hanno con un’origine puramente psicologica e colpiscono prevalentemente giovani ragazze nella fase dello sviluppo. Qualche anno dopo, nel 1874, Charles Lasègue (Laségue, 1997) definì *l’anoressia isterica*, intesa come *perversione intellettuale*, distinguendola sia dal dimagrimento isterico sia dalla perdita di peso dovuta a depressione acuta. Ricondusse la causa a traumi emotivi, evidenziando l’inconsapevolezza delle sue pazienti circa la loro effettiva magrezza. Sempre in quell’anno, a Londra William Gull descrisse altri 3 casi, introducendo per la prima volta il termine “anoressia nervosa” (Gull W.W., 1874).

In seguito a queste prime segnalazioni, per molti anni si cercò affannosamente di attribuire la causa di qualsiasi forma di deperimento a disturbi di natura organica, per lo più su base endocrinologica. Finché, nel 1937, l'anoressia nervosa tornò ad essere di competenza psichiatrica, grazie all'analisi di Sheehan, il quale distinse il dimagrimento auto-provocato a causa di disagi psichici dalla cachessia per necrosi ipofisaria ischemica, descritta invece da Simmonds Morris nel 1914.

Infine, nel 1968, la categoria diagnostica dell'anoressia mentale apparve nel DSM-II (American Psychiatric Association, 1968) e da allora vi rimase sempre presente, pur subendo modifiche, sino all'attuale DSM 5 (American Psychiatric Association, 2013).

Negli ultimi anni, la ricerca delle conseguenze biologiche insieme ai reperti genetici e la presenza di possibili endofenotipi neuropsicologici hanno portato ad

un allontanamento dal semplice modello esplicativo socioculturale dei disturbi dell'alimentazione verso uno basato sull'integrazione di fattori ambientali e biologici (Treasure, Zipfel, et al., 2015).

1.2 EPIDEMIOLOGIA DESCRITTIVA DELL'ANORESSIA NERVOSA

L'AN viene spesso descritta come in costante aumento (Smink et al., 2012), tuttavia, devono essere prese in considerazione una serie di sfide metodologiche durante la progettazione degli studi epidemiologici e l'interpretazione della letteratura disponibile. Innanzitutto, la ricerca di aiuto viene spesso evitata o ritardata, ad esempio per motivi di rifiuto, stigma e vergogna. Inoltre, la natura egosintonica dell' AN, ovvero il fatto che gli individui affetti da AN percepiscano la loro malattia come in linea con i loro valori e le loro necessità, richiede un approccio allo studio epidemiologico che tenga conto di informazioni da più parti. È bene quindi che i parenti e gli operatori sanitari dei pazienti vengano coinvolti nella raccolta dei dati anamnestici. Anche presentazioni specifiche culturali o di genere richiedono misure di screening e interviste valide e affidabili, che consentano un'identificazione coerente dei casi.

Infine, bisogna tenere presente che i risultati di questi studi possono sottovalutare l'incidenza di disturbi dell'alimentazioni nella comunità, perché non tutti i pazienti cercheranno aiuto, verranno individuati dal medico di medicina generale e indirizzati ai servizi sanitari. La maggior parte degli studi su prevalenza e incidenza sono limitati ai casi rilevati attraverso il sistema sanitario, il che potrebbe influenzare la comprensione dell'epidemiologia e del decorso naturale del disturbo.

In aggiunta, i tassi aumentati nel tempo potrebbero essere dovuti a diversi sistemi di rilevamento dei casi e criteri diagnostici, ad una maggiore consapevolezza, che porta a un rilevamento precoce o ad una maggiore disponibilità di strutture terapeutiche, invece che ad un aumento reale.

1.2.1 INCIDENZA E PREVALENZA

Se si considera l'andamento temporale, rispetto agli inizi del secolo scorso, l'incidenza dell'AN risulta progressivamente aumentata, fino ad arrivare agli anni

'90, quando è stato raggiunto un plateau, probabilmente anche a causa di una migliore diagnosi e identificazione dei pazienti (Smink et al., 2012).

Dal momento che i criteri diagnostici per AN sono stati sottoposti recentemente a cambiamenti sostanziali – l'amenorrea è stata rimossa dai criteri – la maggior parte degli studi si è concentrata sui criteri diagnostici dell'edizione precedente, il DSM – IV (American Psychiatric Association, 1996).

In alcuni studi invece (Keski-Rahkonen et al., 2007), che hanno considerato il cambiamento nel tempo dei confini dell'anoressia nervosa, hanno utilizzato due definizioni del disturbo: l'anoressia nervosa secondo il DSM-IV e l'anoressia nervosa definita da criteri più ampi. Quest'ultima comprende l'anoressia nervosa secondo il DSM-IV e l'anoressia atipica secondo l'ICD-10, ovvero l'anoressia nervosa senza amenorrea o senza una perdita di peso di almeno il 15% che abbia portato a un indice di massa corporea (IMC) ≤ 19 , insieme ad un'importante influenza del peso corporeo sull'autovalutazione o ad un'intensa paura di aumentare di peso.

In questo modo l'incidenza, calcolata nella fascia di età tra i 15 e i 19 anni, è risultata pari a 270 per 100.000 persone – anno per l'AN secondo il DSM – IV, per l'AN in senso più ampio risulta 490 per 100.000 persone – anno. I tassi di incidenza in questo studio sono risultati particolarmente elevati, se comparati con altri studi, come quello americano (Bulik et al., 2006) che ha osservato un'incidenza di 136 per 100.000 persone – anno. Una possibile spiegazione potrebbe essere dovuta al fatto che l'anoressia nervosa fosse sottostimata negli studi precedenti, la maggior parte dei quali si erano limitati ai casi rilevati all'interno del sistema sanitario.

In uno studio condotto da Favaro et al. (2003) su un campione di soggetti femminili tra 18 e 25 anni della città di Padova, la prevalenza puntuale e lifetime dell'AN è risultata pari rispettivamente a 0,3% e 2%. Inoltre il 53% era in remissione totale, mentre il 29% degli individui con AN tipo restrittivo e il 40% di quelli con AN tipo binge eating/purging sono successivamente passate alla diagnosi di bulimia nervosa. È stata analizzata anche la prevalenza dell'AN atipica, che includeva soggetti con AN parziale e sottosoglia: sono state osservate una prevalenza dell'AN puntuale e lifetime rispettivamente dello 0,7% e del 2,6%. Lo studio ha reclutato i soggetti provenienti da due aree della città, una urbana e una suburbana; un dato interessante è il fatto che la prevalenza lifetime dei

disturbi dell'alimentazione in generale sia maggiore nella zona urbana. Nello specifico, la prevalenza sia dell'AN di tipo restrittivo che dell'AN di tipo binge eating/purging è più elevata tra i residenti dell'area urbana, con valori del 2% e 0,9% contro rispettivamente 1% e 0,2% della popolazione dell'area suburbana. Considerando i fattori sociali coinvolti nello sviluppo della malattia, il numero di diete ipocaloriche intraprese con lo scopo di controllare il peso corporeo si è rivelato essere un importante fattore predittivo associato allo sviluppo di disturbi dell'alimentazione. Inoltre, una storia di abuso infantile, definito come abuso fisico o sessuale prima dei 18 anni risulta correlato sia con l'AN che con la bulimia nervosa.

1.2.2 PROGnosi

In termini di prognosi, è stato stimato che il 50% dei pazienti raggiunga la piena guarigione, il 30% migliori e il restante 20% rimanga malato cronico. Gli esiti sembrano lievemente migliori per i sintomi principali, con la normalizzazione del peso che si è verificata nel 59,6% dei pazienti, la normalizzazione delle mestruazioni nel 57%, e la normalizzazione del comportamento alimentare nel 46,8% (Steinhausen, 2002).

Una meta – review (Chesney et al., 2014) che ha analizzato 20 review e meta – analisi per tutte le cause di mortalità e rischio di suicidio nelle malattie mentali, ha osservato che tutti i disturbi mentali in generale presentano elevati rischi di mortalità per tutte le cause rispetto alla popolazione generale. Nello specifico, i disturbi da uso di sostanze e l'anoressia nervosa hanno i tassi di mortalità più elevati; quest'ultima ha dimostrato avere un rischio di mortalità 5,9 volte superiore alla popolazione generale e un rischio di 2,3 volte maggiore se comparato con il rischio correlato al fumo di sigaretta.

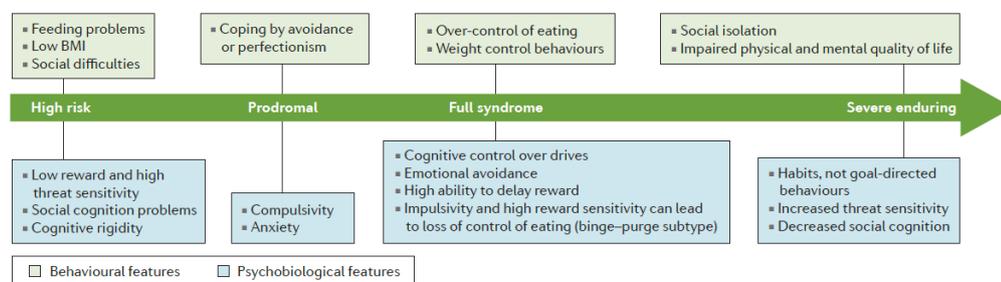
1.3 FISIOPATOLOGIA DELL'ANORESSIA NERVOSA

L'eziologia dell'anoressia nervosa è complessa e multifattoriale, caratterizzata da fattori ambientali, sociali, psicologici, biologici, ereditari, genetici e culturali.

1.3.1 STORIA NATURALE DELLA MALATTIA

L'AN si sviluppa prevalentemente nell'adolescenza e nel periodo peri-puberale e segue un andamento persistente con una durata mediana maggiore di 6 anni (Støvning et al., 2011). Senza un trattamento efficace e precoce, il decorso si protrae con conseguenze fisiche, psicologiche, sociali ed è caratterizzato da una mortalità elevata (Chesney et al., 2014). Inoltre, le comorbidità associate alla malnutrizione persistente si accumulano e si verifica una forma di adattamento in cui le conseguenze della denutrizione, soprattutto a livello cerebrale e a livello fisico, concorrono a mantenere la malattia (Figura 1). Una parte dei pazienti sperimenta ansia, caratteristiche ossessivo-compulsive, difficoltà sociali nell'infanzia e questi disturbi spesso permangono come tratti persistenti della vita. In alcuni casi si verifica una perdita di controllo e il passaggio a bulimia nervosa o BED in cui le restrizioni alimentari vengono intervallate da abbuffate, esercizio eccessivo o condotte di eliminazione (Treasure, Zipfel, et al., 2015).

Figura 1. Comportamenti e possibili caratteristiche psicobiologiche alla base dell'anoressia nervosa attraverso i vari stadi del disturbo. (Treasure, Zipfel, et al., 2015)



1.3.2 COMPONENTE GENETICA

L'anoressia nervosa ha una forte componente genetica, sostenuta dall'elevata frequenza della presentazione familiare. Infatti, i parenti dei pazienti con diagnosi di AN hanno una probabilità quattro volte maggiore di avere anch'essi i sintomi della malattia. Nello specifico, è stato osservato che le madri di individui con AN hanno sei volte più probabilità di avere la condizione rispetto alle madri dei soggetti sani; per i fratelli dei malati la probabilità è quattro volte maggiore, mentre la prole delle donne malate ha una probabilità cinque volte maggiore di sviluppare la condizione (Steinhausen et al., 2015).

Studi sui gemelli nelle popolazioni di origine europea riportano delle stime di ereditabilità dell'AN tra 0,28 e 0,74, pertanto, fino al 74% della variazione fenotipica nell' AN è attribuibile a fattori genetici aggiuntivi (Yilmaz et al., 2015). Nonostante la consapevolezza di una componente ereditaria, gli studi di genetica in relazione con l'AN condotti negli ultimi dieci anni erano stati accantonati, perché non si riuscivano ad identificare, con metodi affidabili, delle varianti genetiche replicabili che fossero associate in maniera univoca all'AN; tuttavia, i moderni approcci di analisi del genoma, in cui l'intero genoma può essere scansionato, hanno permesso di portare avanti le ricerche.

Sono stati pubblicati due Genome Wide Association Studies (GWAS) e, sebbene non siano stati identificati loci significativi a livello di analisi del genoma, confrontando i geni noti in letteratura con quelli che erano stati replicati negli studi, è stato osservato un allineamento del 76% (Wang et al., 2011). Questa scoperta suggerisce che in realtà il campione fosse sottodimensionato per rilevare i geni candidati, incoraggiando quindi delle iniziative, attualmente in corso in tutto il mondo per aumentare le dimensioni del campione (*Charlotte's Helix - a DNA Genomics Initiative for Mental Health, Eating Disorders, Anorexia*, s.d.). Lo studio di analisi del genoma non solo è un sistema in grado di identificare le varianti genetiche che concorrono ad un singolo disturbo, come l'AN, ma potrebbe spiegare anche dei modelli di comorbilità, in cui più varianti genetiche influenzano diversi fenotipi. È stata riscontrata una sovrapposizione di rischio poligenico con altre malattie psichiatriche e del neuro-sviluppo, come disturbi dello spettro autistico, disturbo depressivo maggiore, schizofrenia, disturbo bipolare e disturbo ossessivo –compulsivo (Anttila, V, 2014).

1.3.3 IL RUOLO DEGLI ESTROGENI NELLA PATOGENESI DELL'ANORESSIA NERVOSA

L'AN solitamente si verifica nella prima fase della pubertà, anche se si sta assistendo a uno spostamento verso fasce di età più giovani (Becker et al., 1999). Numerosi studi suggeriscono un ruolo importante degli estrogeni nello sviluppo dei disturbi dell'alimentazione, questi ormoni, infatti, influenzano la fase della pubertà, mentre il menarca in età precoce è considerato un fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi alimentari (Klump et al., 2000). L'associazione con gli estrogeni sembra essere dovuta, in parte, al comportamento delle ragazze in età

puberale, le quali mostrano atteggiamenti di insicurezza sul loro corpo, confrontandolo spesso con quello delle coetanee. La forma e le dimensioni del corpo, che durante la pubertà sono in rapido cambiamento, hanno effetti psicologici che si traducono principalmente in una percezione negativa del corpo e bassa autostima. Queste percezioni negative dell'immagine corporea favoriscono probabilmente la scelta di intraprendere una dieta, aumentando il rischio di sviluppare disturbi dell'alimentazione.

Questa tesi è sostenuta da studi di genetica condotti su famiglie con un pedigree più elevato (che avevano più membri con disturbi dell'alimentazione), attraverso tecniche come il Linkage Analysis, l'Exome Sequencing e il GWAS. In questo modo sono state individuate delle mutazioni coinvolte nelle pathway degli estrogeni, come la mutazione missenso del recettore α correlato agli estrogeni (ESRRA) e la mutazione dell'istone deacetilasi 4 (HDAC4) (Cui et al., 2013).

1.3.4 FATTORI DI RISCHIO AMBIENTALI, SOCIALI, CULTURALI E PSICOLOGICI COINVOLTI NELLO SVILUPPO DELL'ANORESSIA NERVOSA

Contesto socio-culturale

I disturbi dell'alimentazione hanno sicuramente delle cause genetiche e biologiche alla base, tuttavia un ruolo importante è attribuito anche ai fattori ambientali, sociali e culturali a cui è esposto il soggetto.

È stato dimostrato come alcuni film, serie TV e alcune riviste mondane mettano in luce il grande successo di coloro che rispecchiano gli "ideali di bellezza", ponendo l'accento sull'aspetto fisico e in particolare sulla forma fisica e sul peso corporeo (Silverstein et al., 1986). I media sono stati definiti come i più potenti divulgatori degli ideali sociali e culturali dell'apparenza e dell'aspetto fisico, pertanto si presuppone che rivestano anch'essi un ruolo nello sviluppo dei disturbi alimentari. Articoli e le pubblicità interpretate come fonti di informazioni sulla dieta e sul raggiungimento di un "corpo perfetto" possono portare ad una maggiore insoddisfazione corporea, sentimento rafforzato dal confronto con le i personaggi magri e famosi dei media. Di conseguenza, le differenze tra l'immagine percepita del proprio corpo e l'ideale di forma fisica dettato dal contesto si traduce in una tendenza a sopravvalutare le dimensioni del corpo,

umore depresso e comportamento bulimico. L'interiorizzazione dell'ideale di corpo magro, pertanto, in alcuni casi si è dimostrato un fattore predittivo degli atteggiamenti tipici dei disturbi alimentari, in maniera diretta e indiretta attraverso la sensazione di insoddisfazione corporea, la restrizione alimentare e la depressione (Evans et al., 2013).

Insieme alla concezione stessa di ideale di corpo magro come ideale di bellezza, anche la percezione di pressione sulla magrezza (da parte della famiglia, dagli amici, dai partner e dai media) sembra favorire l'insoddisfazione corporea, soprattutto nelle ragazze di età compresa tra i 14 e i 17 anni, a sua volta fattore predittivo significativo della frequenza delle diete e dell'emotività negativa (Stice, 2002). Inoltre, spesso i giovani seguono una dieta spinti da fattori sociali, come dei commenti verbali da parte degli altri o con lo scopo di raggiungere la magrezza che loro ritengono attraente gli occhi degli altri oppure perché i loro amici sono a dieta (Wertheim et al., 1997). In conclusione, le preoccupazioni per l'immagine corporea e i conseguenti tentativi di dieta negli adolescenti sono fattori di rischio per il successivo sviluppo di disturbi dell'alimentazione, oltre ad essere spesso, a livello subclinico, associati a depressione, bassa autostima e ansia (Rosen et al., 1987).

Fattori psicologici

L'AN è stata associata anche a tratti caratteriali come il perfezionismo, il quale risulta un fattore di rischio implicato nello sviluppo della malattia (Lloyd et al., 2014). Il perfezionismo è un tratto della personalità caratterizzato dall'imposizione di standard di prestazione estremamente elevati ed esigenti, che un individuo con perfezionismo si sforza di raggiungere e sui quali basa la sua stessa autostima. Sono stati individuati due tipi di perfezionismo: il perfezionismo positivo, caratterizzato dal desiderio di affrontare nuove sfide e nel migliorare se stessi e il perfezionismo negativo, incentrato invece sull'ansia di dover agire sempre in maniera perfetta e sulla preoccupazione costante di sbagliare.

Nello specifico, il perfezionismo positivo è stato correlato con alti valori di autostima, dimostrando di aumentare la percezione delle proprie competenze e l'accettazione di sé. Al contrario il perfezionismo negativo sembra collegato con bassi livelli di autostima, in termini di consapevolezza della competenze personali e auto-accettazione; inoltre ha dimostrato di contribuire all'insorgere di altre

problematiche, quali ansia, depressione e problemi personali e interpersonali (Ghahramani et al., 2011).

1.3.5 ORIGINE DELL'ANORESSIA DURANTE IL NEUROSVILUPPO

Partendo dall'idea che i disturbi dell'alimentazione originino dall'interazione di fattori genetici e ambientali, un lavoro di Favaro (2006) ha esaminato la relazione tra fattori di rischio perinatali e lo sviluppo di AN e bulimia nervosa. Tali eventi sono ipotizzati siano coinvolti nella regolazione del peso corporeo e dell'appetito e potrebbero quindi spiegare le alterazioni metaboliche e neuroendocrinologiche presenti nei pazienti con disturbi alimentari. Alcune complicanze materne quali anemia, diabete mellito e preeclampsia sono state associate significativamente allo sviluppo di AN; durante il parto invece, risultano essere dei fattori di rischio la torsione del cordone ombelicale attorno al collo e l'infarto placentare; le complicanze neonate trovate che sono state correlate all'insorgenza di AN sono ipotermia, tremori, iporeattività, ipotonia, complicanze cardiache e la necessità di somministrazione di ossigeno.

Inoltre, è emerso che un maggior numero di complicanze perinatali anticipa con una curva di tipo dose-risposta l'età di insorgenza dell'AN.

1.3.6 NEUROIMAGING

Le tecniche di imaging cerebrale possono aiutare a chiarire i meccanismi coinvolti nella fisiopatologia dei disturbi dell'alimentazione. Ad oggi sono disponibili diverse tecniche per studiare le aree cerebrali, come la risonanza magnetica (MRI), per quanto riguarda la struttura cerebrale, il tensore di diffusione imaging (DTI) che studia la diffusione dell'acqua nella sostanza bianca, la risonanza magnetica funzionale (fMRI), per determinare il flusso sanguigno cerebrale e la tomografia a emissione di positroni (PET) per valutare la distribuzione dei recettori dei neurotrasmettitori.

Diverse regioni cerebrali sembrano essere coinvolte nei processi di ricompensa alimentare, pertanto sono stati condotti degli studi che hanno riscontrato alcune anomalie nei pazienti con AN (riassunte nella tabella I).

Una questione fondamentale che pone delle difficoltà nella ricerca è il fatto che gli estremi del comportamento alimentare, come la bulimia e i gli atteggiamenti di restrizione alimentare possano a loro volta alterare la struttura e la funzione del

cervello durante la malattia. Negli ultimi anni infatti sono stati tentati degli approcci per distinguere gli effetti secondari della malattia – esiti di processi neuro-adattativi in risposta alla denutrizione – dai meccanismi, invece, potenzialmente responsabili della condizione stessa (Frank, 2015). Per evitare questi potenziali fattori di confondimento, alcuni studi si sono concentrati sull'imaging dei pazienti guariti dall'AN, sebbene ci sia un dibattito sulla definizione di stato di guarigione – almeno tre anni di peso nel range di normalità, mestruazioni regolari, assenza di sintomi alimentari e buon funzionamento sociale e interpersonale.

Alterazioni della struttura cerebrale

Negli ultimi anni sono state avanzate delle ipotesi sul possibile ruolo delle anomalie cerebrali nella patogenesi della AN. Nello specifico, è stato indagato il ruolo della girificazione cerebrale, ossia i solchi della corteccia cerebrale, nella patogenesi dell'AN. Durante lo sviluppo la corteccia umana cambia da una struttura liscia a una struttura altamente convoluta. Gli aumenti nel grado di ripiegamento corticale superano l'aumento delle dimensioni del cervello solo durante la prima parte della crescita cerebrale; durante la seconda metà, gli aumenti nel ripiegamento corticale corrispondono agli aumenti delle dimensioni del cervello, risultando in nessun cambiamento del grado di piegatura (Armstrong et al., 1995).

In particolare, viene studiato l'indice di girificazione (GI), che corrisponde al rapporto tra la superficie formata dalle pieghe corticali e la lunghezza del profilo coronale: il valore aumenta esponenzialmente durante il terzo trimestre di gravidanza, per poi rimanere relativamente costante durante lo sviluppo (Armstrong et al., 1995).

In uno studio (Favaro et al., 2015) è stato osservato un grado di girificazione inferiore nei pazienti AN in confronto a donne sane, soprattutto nell'area parietale superiore e nella corteccia frontale, considerate cruciali per l'integrazione e l'elaborazione di percezioni somato-sensoriali, abilità visuo-spaziali e funzioni esecutive. Tali funzioni cognitive possono essere correlate a disturbi dell'immagine corporea, che è considerata una delle caratteristiche principali di questo disturbo (Favaro et al., 2012). Inoltre, bassi gradi di girificazione sembrano predire uno scarso outcome a tre anni di follow-up, a differenza di coloro che non

avevano mostrato anomalie nel grado di girificazione, i quali avevano avuto un outcome più favorevole.

Tabella I. Tabella riassuntiva delle principali alterazioni cerebrali riscontrate in AN attraverso tecniche di neuroimaging (Treasure, Zipfel, et al., 2015).

Target or test	Anorexia nervosa population (n)*	Healthy controls (n)	Findings	Refs
PET				
Cannabinoid 1 receptor	Ill patients (14)	19	Increased receptor availability in the insula, and frontal and temporal cortices	220
Dopamine D2 receptor	Ill patients (21)	25	No difference	221
Dopamine D2 receptor	Recovered patients (10)	12	Increased receptor availability in the anteroventral striatum	222
Histamine H1 receptor	Ill patients (12)	12	Increased receptor availability in the amygdala and basal ganglia	223
5-HT _{1A} receptor	Ill patients (8)	7	Increased receptor availability in the temporal, frontal and parietal cortices	224
	Recovered patients (9)			
5-HT _{2A} receptor	Ill patients (15)	29	Increased receptor availability in the temporal, frontal and parietal cortices and in the midbrain raphe	225
5-HT _{2A} receptor	Recovered patients (13)	12	Increased receptor availability in the temporal, frontal and parietal cortices and in the midbrain raphe	226
5-HT _{2A} receptor	Ill patients (15)	29	No difference	225
5-HT _{2A} receptor	Recovered patients (10)	16	Decreased receptor availability in the cingulate, parietal and occipital cortices	227
5-HT _{2A} receptor	Recovered patients (16)	23	Decreased receptor availability in the cingulate cortex, amygdala and hippocampus	228
5-HT transporter	Recovered patients (18)	10	No group difference compared with controls	229
Functional MRI				
Taste reward	Recovered patients (14)	14	Decreased blood flow in the insula during repeated sucrose intake	72
Taste reward	Recovered patients (15)	16	Increased blood flow in the ventral striatum in response to unexpected pleasant taste, and increased blood flow in the insula and putamen in response to unexpected aversive taste	71
Taste reward	Ill patients (21)	23	Increased blood flow in the ventral striatum and insula in response to unexpected conditioned sucrose (prediction error signal)	78
Taste reward	Ill patients (12)	12	Increased blood flow in the amygdala and temporal cortex in response to chocolate milk when hungry, and increased blood flow in the temporal cortex in response to chocolate milk when satiated	70
Monetary reward	Recovered patients (30)	30	Increased blood flow in the dorsolateral prefrontal cortex during reward anticipation and feedback	76
Monetary discounting	Ill patients (30)	22	Decreased blood flow in the striatum and anterior cingulate cortex that normalizes with treatment	75
Monetary reward	Ill patients (10)	12	Increased blood flow in the striatum during monetary loss	74
Monetary reward	Recovered patients (13)	13	Increased blood flow in the caudate nucleus during win and loss feedback	77
Diffusion imaging				
DTI and DWI	Recovered patients (24)	24	Increased structural connectivity between the insula and the striatum and orbitofrontal cortex, and decreased fractional anisotropy in the anterior corona radiata, anterior capsule and cerebellum	230
DTI	Ill patients (19)	19	Decreased fractional anisotropy in the fornix and superior longitudinal fasciculus	231
DTI	Ill patients (17)	18	Decreased fractional anisotropy in the cerebellum, and decreased mean diffusivity in the fornix	232
DTI	Ill patients (19)	22	Decreased fractional anisotropy in the fornix, and the posterior frontal and parietal lobes	64
DTI	Recovered patients (12)	10	No difference	233
DTI	Ill patients (12)	20	Decreased fractional anisotropy in the thalamic radiation	234
	Recovered patients (9)			
DTI	Ill patients (16)	17	Decreased fractional anisotropy in the fornix, fronto-occipital fasciculus and cingulum	235

Alterazioni della funzione cerebrale

Indagini tramite PET dei recettori di alcuni neurotrasmettitori hanno esaminato l'attività funzionale di questi recettori nel cervello degli individui con AN, in particolare, quelli serotoninergici (coinvolti nell'inibizione e nella regolazione dell'ansia e dell'alimentazione) e quelli dopaminergici (coinvolti nei sistemi di ricompensa, motivazione e apprendimento) (Manuel-Apolinar et al., 2014).

In generale, la malnutrizione può diminuire o aumentare l'espressione del recettore della serotonina e della dopamina e, in base a questi dati, è stata formulata la teoria secondo cui un'alterata espressione di questi recettori renda maggiormente vulnerabili le persone allo sviluppo delle malattia.

In uno studio sui ratti (Manuel-Apolinar et al., 2014) è stato riscontrato un aumento del legame del recettore della serotonina 1A – anche noto come recettore della 5idrossitriptamina 1A (5HT1A) – sia negli animali denutriti che in quelli rialimentati, mentre solo nei topi rialimentati è stata osservata una riduzione del

legame del recettore 5HT_{2A} e un'attività di legame normale del trasportatore 5HT, nelle aree corticali diffuse.

In base a questi dati, l'espressione dei recettori 5HT_{1A} e 5HT_{2A} potrebbe essere alterata prima della malattia o potrebbe essere il risultato della patologia stessa o, ancora, la restrizione alimentare potrebbe provocare delle alterazioni del recettore 5HT_{2A}.

È stato anche dimostrato una riduzione dell'espressione del recettore D₂ negli animali sotto-alimentati e un aumento del legame al recettore D₂ della dopamina in quelli dopo la fase di rialimentazione,

Attraverso la tecnica della fMRI è possibile analizzare i pattern di attivazione cerebrale nei soggetti malati di AN, in risposta all'esposizione a stimoli visivi di cibi ad elevato contenuto calorico rispetto a cibi a basso contenuto calorico.

Questi studi hanno permesso di osservare una differenza tra pazienti malati e soggetti sani nei modelli di attivazione limbica e para-limbica, associati a processi di elaborazione della ricompensa. Ad esempio, un lavoro sull'AN di tipo restrittivo, utilizzando il latte al cioccolato come stimolo gustativo, ha prodotto una maggiore attivazione nell'amigdala e del giro temporale mediale rispetto ai controlli; questi cambiamenti erano accompagnati anche da uno stato di vigilanza e di ansia maggiori (Vocks et al., 2011). Per quanto riguarda invece gli individui guariti da AN, è stata osservata una risposta cerebrale funzionale ridotta in seguito a somministrazioni ripetute di soluzioni zuccherine, anche se con una maggiore risposta alle stesse somministrazioni ma operate in modo casuale (Cowdrey et al., 2011).

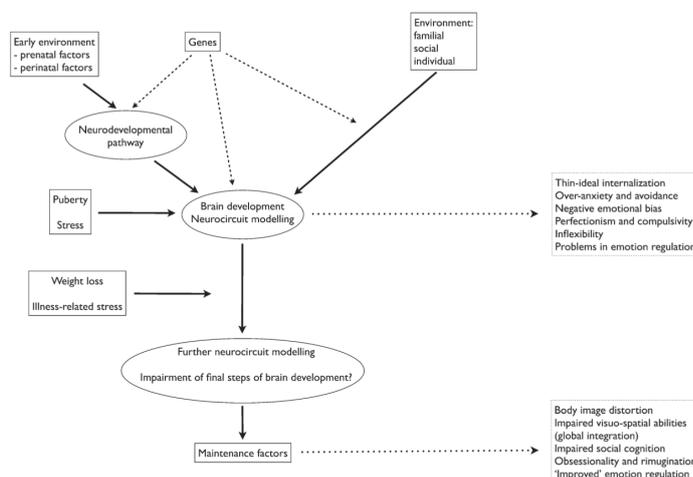
È stato indagato se le alterazioni nei circuiti di ricompensa fossero limitate alla ricompensa del gusto o del cibo, o se questi si diffondessero anche in altri ambiti applicandosi, ad esempio, a stimoli di ricompensa monetaria. In tale contesto è risultata un'attivazione cerebrale aumentata nel nucleo striato ventrale e dorsale in risposta alla vincita o alla perdita – entrambi eventi che riflettono uno stimolo "inaspettato" –, mentre in alcuni casi si è verificata una riduzione della risposta nella corteccia prefrontale dorsolaterale in seguito ad una ricompensa monetaria ricevuta con un ritardo temporale (Bischoff-Grethe et al., 2013). Nel complesso, sembra che l'aumentata reattività del sistema di ricompensa a stimoli imprevisti sia associata all'AN, mentre sua diminuzione si verifica nel caso di stimoli salienti quando questi sono attesi.

L'interazione tra i circuiti di ricompensa cognitivo-emotivi di ordine superiore del sistema limbico e dei gangli della base non è ancora compresa del tutto. Tuttavia, è stato ipotizzato che, anche qui, quando gli stimoli sono attesi ma temuti, il controllo dall'alto possa modulare la risposta alla ricompensa, al fine di mantenere un senso di controllo; al contrario, quando gli stimoli sono inaspettati, essi potrebbe portare ad una risposta del sistema di ricompensa forte e soggettivamente incontrollata, che potrebbe rafforzare lo stato di ansia (Treasure, Zipfel, et al., 2015).

Tuttavia, la ricerca in tale ambito appare frammentata e i meccanismi e i circuiti responsabili degli estremi della distorsione del corpo non sono ancora del tutto noti. Sono necessari ulteriori studi su che indaghino il ruolo di queste aree nella patogenesi dell'AN, anche nell'ottica di sfruttare queste regioni come target di trattamento.

Le interazioni tra i fattori predisponenti, quelli di rischio e di mantenimento durante le varie età vengono riassunte nella Figura 2.

Figura 2. Rimodellamento neurologico come interfaccia tra i fattori di rischio genetici e ambientali nei Disturbi dell'Alimentazione (Favaro, A., 2013).



1.4 DIAGNOSI

1.4.1 IL TRATTO EGOSINTONICO DEI PAZIENTI CON ANORESSIA NERVOSA

L'AN viene spesso descritta come un disturbo egosintonico, in cui i pazienti ritengono i loro sintomi coerenti con i propri valori, come ad esempio l'autocontrollo, la padronanza del proprio corpo e il perfezionismo (Vitousek et al., 1998).

Questo spiega perché la maggior parte dei pazienti risponda negativamente alle insinuazioni sulla malattia e tendano a sottovalutare i loro sintomi, come riportato da Lasègue in una delle prime descrizioni dell'AN, nel 1873, nella quale, riferendosi ad una paziente, afferma che *“non solo non desidera la guarigione, ma non è nemmeno preoccupata per la propria condizione”* (M. Ralph kaufman & Marcel Heiman, 1964). Questa visione distorta – nota anche come mancanza di consapevolezza o negazione della malattia – risulta maggiormente marcata nei pazienti con AN di tipo restrittivo, tra i quali il 44% ha una percezione alterata della malattia, mentre tra i pazienti di tipo binge-purge solo il 25% presenta tale anomalia (Konstantakopoulos et al., 2011).

Pertanto, in particolare quando si ha a che fare con bambini e adolescenti, è utile avere più informatori; sono state trovate discordanze importanti nelle segnalazioni dei sintomi tra genitori e adolescenti, con, in genere, una minor probabilità di riportare sintomi bulimici da parte dei genitori rispetto all'adolescente, ma con una propensione simile nel riferire comportamenti correlati all'aspetto restrittivo (Swanson et al., 2014).

1.4.2 IL PASSAGGIO DAL DSM-IV AL DSM-5

Con il precedente DSM-IV (American Psychiatric Association, 1996), le malattie psichiatriche venivano affrontate con un approccio di tipo categoriale, basato sul concetto di “sindrome”. Questo termine definisce una data malattia, di cui non siano certi i meccanismi eziopatogenetici, inserendo in un dato profilo diagnostico il soggetto che soddisfi necessariamente determinati sintomi, ossia i criteri diagnostici. In tal modo però si rischia di reificare queste categorie e di non identificare i casi subclinici, i quali non soddisfano tutti i criteri diagnostici ma solo alcuni di essi, non permettendo loro di essere presi in carico. Alla luce di

queste considerazioni, nell'edizione successiva, il DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), è stato fatto un primo tentativo di quantificazione del disturbo, aggiungendo quindi all'approccio categoriale anche uno dimensionale. Ne consegue che il clinico ha anche il compito di quantificare la presenza dei disturbi psichiatrici, considerando perciò il profilo diagnostico come un continuum, piuttosto che come una variabile dicotomica. Grazie a questo approccio è stata ridotta la percentuale delle diagnosi sottosoglia o incomplete, garantendo anche a queste persone un trattamento adeguato (Regier et al., 2013). Un'altra novità importante del DSM-5, nella definizione dei criteri diagnostici dell'anoressia nervosa, è stata l'abolizione del criterio D previsto dal DSM-IV riguardante l'amenorrea (assenza di almeno tre cicli mestruali consecutivi). Questo criterio, infatti, non risulta applicabile a maschi, donne premenarcali, in menopausa o in terapia estroprogestinica, oltre ad escludere quelle donne che magari presentano tutti gli altri segni dell'AN, eccetto l'amenorrea – definite “anoressia nervosa parziale”. Al contrario, eliminando il requisito dell'amenorrea si è potuta estendere la diagnosi di AN anche ai soggetti di sesso maschile, agli adolescenti che non avessero ancora raggiunto il menarca, agli individui che continuano ad avere i cicli mestruali nonostante il grave sottopeso e alle donne in terapia estrogenica.

Un altro aspetto da sottolineare, riguarda delle puntualizzazioni del criterio A: nel DSM-IV esso prevedeva un “peso inferiore all'85% rispetto a quello previsto”, quindi un cut-off specifico (corrispondente a un $IMC < 17,5 \text{ kg/m}^2$), oppure “l'incapacità di raggiungere il peso previsto durante la crescita”. Nel DSM-5, invece, con “peso inferiore al minimo normale” ci si riferisce al limite imposto dall'OMS, cioè un $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$, rendendo la definizione flessibile in base alle variazioni storiche ed epidemiologiche. Inoltre, per quanto concerne bambini e adolescenti, viene proposto un peso “inferiore a quello minimo atteso”, quindi inferiore al 5° percentile, consentendo una valutazione ‘dimensionale’ anche nelle diagnosi fatte durante l'infanzia.

Sempre per quanto riguarda il criterio A, è stata anche eliminata la dicitura “rifiuto di mantenere il peso corporeo al di sopra o al peso minimo normale”, questa frase esprime infatti una volontà del paziente, rendendo difficile una sua valutazione oggettiva.

Nel criterio B, invece, è stata aggiunta la frase “comportamento persistente che interferisce con l’aumento di peso”, al fine di conferirgli maggiore validità. In tal modo vengono inclusi anche i casi in cui la paura di ingrassare non è dichiarata esplicitamente dai pazienti, nonostante siano presenti comportamenti obiettivamente finalizzati ad evitare l'aumento di peso. Considerata la difficoltà nel raccogliere queste informazioni, gli individui non sono quindi più tenuti a parlare della loro paura circa l'aumento di peso, infatti, in particolare i bambini e gli adolescenti hanno spesso difficoltà ad esprimere la motivazione che porta loro ad un atteggiamento di restrizione alimentare.

1.4.3 I CRITERI DIAGNOSTICI DELL’ANORESSIA NERVOSA

SECONDO IL DSM-5

- A. Restrizione nell’assunzione di calorie in relazione alle necessità, che porta a un peso corporeo significativamente basso nel contesto di età, sesso, traiettoria di sviluppo e salute fisica. Il peso corporeo significativamente basso è definito come un peso inferiore al minimo normale oppure, per i bambini e adolescenti, meno di quello minimo previsto.

- B. Intensa paura di aumentare di peso o di diventare grassi, oppure un comportamento persistente che interferisce con l’aumento di peso, anche se significativamente basso.

- C. Alterazione del modo in cui viene vissuto dall’individuo il peso o la forma del proprio corpo, eccessiva influenza del peso o della forma del corpo sui livelli di autostima, oppure persistente mancanza di riconoscimento della gravità dell’attuale condizione di sottopeso.

Note di codifica: Il codice ICD-9-CM per l’anoressia nervosa è 307.1, assegnato indipendentemente dal sottotipo. Il codice ICD-10-CM dipende dai sottotipo (si veda sotto).

Specificare quale:

- (F150.01) Tipo con restrizioni: Durante gli ultimi 3 mesi, l’individuo non ha presentato ricorrenti episodi di abbuffata o condotte di eliminazione

(per es. vomito autoindotto, uso inappropriato di lassativi, diuretici o enteroclistmi). In questo sottotipo la perdita di peso è ottenuta principalmente attraverso la dieta, il digiuno e/o l'attività fisica eccessiva.

- (F50.02) Tipo con abbuffate/condotte di eliminazione: Durante gli ultimi 3 mesi, l'individuo ha presentato ricorrenti episodi di abbuffata o condotte di eliminazione (per es., vomito autoindotto, uso inappropriato di lassativi, diuretici o enteroclistmi).

Specificare se:

- In remissione parziale: Successivamente alla precedente piena soddisfazione dei criteri per l'anoressia nervosa, il Criterio A (basso peso corporeo) non è stato soddisfatto per un consistente periodo di tempo, ma sia il Criterio B (intensa paura di aumentare di peso o diventare grassi o comportamenti che interferiscono con l'aumento di peso) sia il Criterio C (alterazioni della percezione di sé relativa al peso e alla forma del corpo) sono ancora soddisfatti.
- In remissione completa: Successivamente alla precedente piena soddisfazione dei criteri per l'anoressia nervosa, non è stato soddisfatto nessuno dei criteri per un consistente periodo di tempo.

Specificare la gravità attuale:

Il livello minimo di gravità si basa, per gli adulti, sull'attuale indice di massa corporea (IMC) (si veda sotto) oppure, per bambini e adolescenti, sul percentile dell'IMC. I range sono derivati dalle categorie dell'Organizzazione mondiale della sanità per la magrezza negli adulti; per bambini e adolescenti, dovrebbero essere utilizzati i percentili dell'IMC corrispondenti. Il livello di gravità può essere aumentato al fine di riflettere sintomi clinici, il grado della disabilità funzionale e la necessità di una supervisione.

- Lieve: $IMC \geq 17 \text{ kg/m}^2$
- Moderata: $IMC 16-16,99 \text{ kg/m}^2$
- Grave: $IMC 15-15,99 \text{ kg/m}^2$
- Estrema: $IMC < 15 \text{ kg/m}^2$

1.5 COMORBIDITA' E CONSEGUENZE DELLO STATO PROTRATTO DI MALNUTRIZIONE

L'AN spesso si associa ad altri disturbi psichiatrici, in particolare ansia e depressione (Treasure et al., 2010). Tuttavia, a destare maggiore preoccupazione sono le conseguenze dell'AN a livello sistemico (Westmoreland et al., 2016), rilevate attraverso alterazioni dei parametri di laboratorio e di biomarcatori dello scompenso nutrizionale e cardiovascolare. Più recenti sono invece gli studi che esaminano il funzionamento cognitivo (Tenconi et al., 2010).

1.5.1 COMORBIDITÀ PSICHIATRICHE

Le comorbidità psichiatriche dell'AN sono state descritte come la regola piuttosto che l'eccezione. In un seminario sui disturbi dell'alimentazione (Treasure et al., 2010) i disturbi solitamente osservati in concomitanza con i disturbi dell'alimentazione sono sintomi di depressione, disturbi della personalità, disturbi d'ansia, il suicidio (inteso come ideazione suicidaria, il tentato suicidio o suicidio compiuto), l'autolesionismo, il disturbo ossessivo-compulsivo, la fobia sociale e tratti autistici di significato clinico in termini di comportamento ripetitivo e stereotipato. Il successo della riabilitazione dal punto di vista nutrizionale può risolvere parte di queste comorbidità, ma le suscettibilità premorbose potrebbero continuare ad essere presenti e persistere anche dopo il recupero. Ad esempio, in un'indagine sul recupero del peso in pazienti con AN ad esordio adolescenziale, il follow-up ha mostrato una maggiore rappresentazione del Cluster C dei disturbi della personalità (che corrispondono a modelli di comportamento di ansia e paura) e dei disturbi dello spettro autistico, rispetto ai controlli sani (Nilsson et al., 1999). Il 16% dei pazienti del gruppo dei malati, inoltre, aveva problemi persistenti nell'interazione sociale e comportamenti ossessivo-compulsivi dall'infanzia alla prima età adulta.

1.5.2 EFFETTI ORGANICI SECONDARI

In alcuni pazienti è stata segnalata, a livello gastrointestinale, la presenza di disfagia nella fase di rialimentazione (Holmes et al., 2012) – dovuta alla debolezza e all'incoordinazione dei muscoli faringei –, un rallentamento dello svuotamento gastrico (Benini et al., 2004) e dilatazione gastrica acuta (Mascolo et

al., 2015). Il rallentamento può coinvolgere anche la funzione del colon, con conseguente costipazione (Zipfel et al., 2006). È stata documentata l'associazione tra AN e la sindrome dell'arteria mesenterica superiore, definita come una compressione estrinseca della terza porzione del duodeno da parte dell'arteria mesenterica superiore, dovuta alla perdita del cuscinetto di tessuto adiposo che normalmente mantiene l'angolo tra l'arteria mesenterica superiore e l'aorta. È stato riscontrato anche un aumento dei livelli di transaminasi epatiche, generalmente dovuto al fenomeno dell'apoptosi degli epatociti a causa della denutrizione (Miller et al., 2005).

Le complicanze a livello cardiaco giustificano l'alta mortalità dell'AN: la morte cardiaca improvvisa (SCD) è responsabile di gran parte dei decessi (Giovinazzo et al., 2019). Le cause della SCD possono essere la bradicardia, osservata frequentemente in questi pazienti in risposta ad un'intensificazione del tono vagale conseguente alla sostanziale perdita di peso – spesso questa alterazione viene riequilibrata con il ripristino del peso corporeo – (Yahalom et al., 2013), oppure un prolungamento del tratto QTc. Tuttavia, altri possibili responsabili di questa alterazione all'ECG potrebbero essere i farmaci o la diminuzione dei livelli di potassio e magnesio (Krantz et al., 2012). Sia la bradicardia che il prolungamento del QTc possono degenerare in aritmie ventricolari come torsione di punta o fibrillazione ventricolare, portando a SCD.

L'anoressia nervosa è stata correlata anche ad alcune modificazioni della struttura cardiaca: molti pazienti sviluppano atrofia del ventricolo sinistro e successivamente modificazioni anulari che portano al prolasso della valvola mitrale (Giovinazzo et al., 2019). Altri pazienti occasionalmente sviluppano versamenti pericardici, che sono generalmente autolimitanti e si risolvono con il recupero del peso (Frölich et al., 2001). Uno studio, infine, ha rilevato la comparsa di fibrosi e di tessuto cicatriziale a livello miocardico in circa un quarto dei pazienti (Oflaz et al., 2013).

Sebbene molte anomalie fisiologiche che accompagnano l'AN siano reversibili attraverso una riabilitazione nutrizionale, se la malattia si sviluppa durante l'infanzia e l'adolescenza, possono verificarsi conseguenze permanenti, come l'interruzione della crescita oppure uno sviluppo non ottimale, arrivando a problemi dentali, ritardo della crescita, osteoporosi e problemi di fertilità (Treasure et al., 2010).

1.5.3 ALTERAZIONE PROFILO COGNITIVO

Un aspetto importante che è stato osservato nei pazienti affetti da AN, soprattutto di lunga durata, sono alcune specifiche caratteristiche del funzionamento cognitivo. L'anoressia nervosa è una malattia complessa, caratterizzata sia da aspetti comportamentali che cognitivi, in particolare è stata associata ad alterazioni del funzionamento cognitivo nei domini della flessibilità cognitiva, della capacità di attenzione, della velocità di elaborazione, della memoria visiva e verbale e della costruzione visuo-spaziale (Tenconi et al., 2010).

Queste alterazioni frequentemente osservate negli individui AN sembrano contribuire alla predisposizione e al mantenimento del disturbo, andando a costituire dei potenziali marcatori biologici (Tenconi et al., 2016).

È stato indagato se questi deficit vengano poi recuperati con il ripristino del peso corporeo, che dovrebbe quindi portare ad un miglioramento di molti aspetti del funzionamento cognitivo dopo l'aumento ponderale. Nella maggior parte dei casi, tuttavia non si è assistito ad alcun miglioramento (Tenconi et al., 2010), suggerendo l'ipotesi che si tratti più propriamente di endofenotipi.

Gli endofenotipi o fenotipi intermedi sono intesi come tratti caratteriali presenti nei soggetti malati e associati con la malattia, i quali tuttavia vengono riscontrati anche in soggetti sani che non svilupperanno mai la condizione. Essi possono essere presenti prima dell'insorgenza di AN, persistere dopo il recupero e caratterizzare i familiari non affetti. Tra questi vengono presi in considerazione una maggiore tendenza al perfezionismo (inclusa la ricerca di standard elevati e il bisogno di ordine) (Lloyd et al., 2014), una scarso set-shifting – una ridotta flessibilità mentale, intesa come capacità di spostarsi avanti e indietro tra i compiti – (Tenconi et al., 2010), una debolezza della coerenza centrale – la propensione a concentrarsi su un dettaglio invece di considerare il quadro generale – (Tenconi et al., 2010), una maggiore sensibilità sia alla lode e alla ricompensa sia all'ansia e all'evitamento del danno (Wade et al., 2008).

Ci sono tre criteri per definire un endofenotipo:

- il tratto candidato è associato alla malattia
- è indipendente dallo stato
- è presente nei membri della famiglia non affetti (Gottesman & Gould, 2003).

Questi aspetti, in particolare la rigidità cognitiva, contribuiscono al mantenimento dell'AN rendendo difficile per i pazienti riconoscere le distorsioni cognitive che caratterizzano il disturbo. I trattamenti che affrontano i sintomi secondari del disturbo, come la perdita di peso e l'evitamento del cibo, possono essere inefficaci se i deficit cognitivi alla base del disturbo non vengono adeguatamente affrontati (Kucharska et al., 2019). È stato dimostrato infatti che la terapia volta a migliorare le alterazioni cognitive sia maggiormente efficace con l'aumentare della flessibilità cognitiva, la quale consente ai pazienti di vedere i loro comportamenti come disadattativi, contribuendo a promuovere il cambiamento comportamentale. Una review ha esaminato l'impatto delle tecniche di riabilitazione cognitiva come la Cognitive Remediation Therapy (CRT) sulla capacità neurocognitive dei pazienti AN (Tchanturia, K. et al., 2017). Questo approccio prevede un allenamento dal punto di vista cognitivo atto ad affrontare le difficoltà tramite la flessibilità di pensiero e la capacità di elaborazione globale.

Nonostante le differenze metodologiche che hanno reso difficile confrontare i risultati degli studi che utilizzavano misure di esito diverse, è stato osservato globalmente un miglioramento della coerenza centrale dopo la CRT.

Questi risultati suggeriscono che la CRT potrebbe essere un intervento efficace mirato alle difficoltà cognitive nell'AN e potrebbe essere utilizzata per integrare il trattamento standard.

Un trattamento più recentemente sviluppato, il trattamento basato sul temperamento con supporto (TBT-S) (Wierenga et al., 2018) si basa anch'esso sulla ricerca neuroscientifica: i pazienti apprendono nuove strategie per far fronte ai loro deficit e imparano a usare i tratti della loro personalità in maniera costruttiva. Comprendere a pieno i deficit neuropsicologici nei pazienti con AN e capire se questi si normalizzano con il recupero potrebbe influenzare infatti il modo in cui vengono sviluppate tali strategie di trattamento. Tuttavia è importante capire se il trattamento debba mirare a ripristinare le alterazioni neuropsicologiche o se, al contrario, debba essere adattato a questo specifico stile di pensiero.

Un'altra questione ancora incerta è se i deficit neuropsicologici nei pazienti guariti rappresentino gli effetti cicatriziali secondari alla condizione protratta di denutrizione e sottopeso; causa delle sfide metodologiche, questo è difficile da determinare e ancora oggetto di dibattito. Ciononostante, risulta più probabile che la ridotta flessibilità cognitiva e percettiva rifletta un tratto familiare associato a

un maggior rischio di sviluppare AN e non sia una cicatrice dovuta alla malattia stessa (Holliday et al., 2005).

Abilità visuo-spaziali

Sebbene il disturbo dell'immagine corporea sia considerato una delle caratteristiche principali dell'anoressia nervosa (AN), la sua esatta natura è poco conosciuta. Gli studi di fMRI possono esplorare solo parzialmente la complessità della percezione corporea, in cui contribuiscono percezione visiva, propriocezione e tatto. Da un punto di vista funzionale è stata esplorata la connettività delle reti coinvolte nell'elaborazione visuo-spaziale e somatosensoriale nell'AN (Favaro et al., 2012): dai risultati è emerso che l'AN è associata a una ridotta connettività cerebrale nella rete visiva ventrale, coinvolta nella pathway della percezione visiva, con conseguenti difficoltà visuospaziali; è stata riscontrata anche una maggiore attivazione nella corteccia parietale sinistra, che comprende la corteccia somatosensoriale, nello specifico in un'area implicata nella rappresentazione e nella memoria spaziale multimodale a lungo termine, anche in assenza di informazioni visive. Questi risultati non sono stati osservati invece nei pazienti guariti da AN.

Rigidità cognitiva

Uno dei principali deficit cognitivi riscontrati nell'AN è la rigidità cognitiva, intesa come incapacità di pensare a molteplici prospettive contemporaneamente e di cambiare la propria visione su un determinato problema. Diversi studi suggeriscono l'idea che questo deficit sia ereditario, quindi che si tratti più propriamente di un endofenotipo, dopo averlo riscontrato nei fratelli sani e nei genitori di pazienti malati (Tenconi et al., 2010). Altri studi sostengono che il livello di rigidità cognitiva sia correlato alla durata della malattia, avvalorando l'ipotesi secondo cui questo deficit potrebbe essere il risultato dello stato di denutrizione protratto (Rozenstein et al., 2011).

Inoltre, nel contesto dei disturbi alimentari, la rigidità cognitiva, insieme all'ossessività, è stata correlata a comportamenti compulsivi come il conteggio delle calorie, l'iperattività, il controllo del corpo, e un comportamento alimentare di tipo ritualistico (Altman & Shankman, 2009), contribuendo al mantenimento della malattia.

Il set-shifting si riferisce alla capacità di cambiare focus in risposta a differenti stimoli o condizioni; è la capacità di avviare un compito diverso da quello che si sta svolgendo, permettendo il passaggio da un'operazione mentale a un'altra, controllando l'interferenza reciproca tra le due operazioni e viene spesso usato come misura della flessibilità cognitiva. I pazienti con AN hanno frequentemente uno stile di pensiero rigido, che si riflette sul rapporto con il cibo e con il peso corporeo, inoltre hanno difficoltà ad adattarsi ai cambiamenti ambientali (Fuglset, 2019).

Nel complesso è stato osservato che i pazienti con AN eseguono prestazioni peggiori nei compiti di set-shifting e che le alterazioni di set-shifting potrebbero essere correlate a un endofenotipo dell'AN, dal momento che questo aspetto è spesso presente nei membri della famiglia non affetti (Tenconi et al., 2010).

Coerenza centrale

La coerenza centrale si riferisce a una maggior propensione all'elaborazione dei dettagli (elaborazione locale) a scapito dell'attenzione al quadro più ampio (elaborazione globale). Alcuni studi hanno dimostrato una debole coerenza centrale nei pazienti con AN, suggerendo che questi pazienti abbiano uno stile di elaborazione locale, con maggiori difficoltà di integrazione globale (Tenconi et al., 2010). Inoltre, anche la coerenza centrale sembra rivestire il ruolo di endofenotipo: è stata riscontrata la persistenza del deficit di coerenza centrale non solo negli individui guariti da AN, ma anche nelle sorelle sane di pazienti con AN (Tenconi et al., 2010).

Capacità decisionale

Anche la capacità decisionale probabilmente è alterata nei pazienti con AN (Tenconi et al., 2016), i quali hanno dimostrato avere scarse performance allo Iow Gambling Test (IGT) (Bechara, A. et al., s.d.).

In base alle osservazioni cliniche, i pazienti AN spesso mostrano difficoltà nel prendere decisioni ragionevoli, mettendo in atto strategie svantaggiose in determinate situazioni. Essi si rivelano incapaci di adattarsi agli stimoli ambientali e di cambiare i propri progetti in relazione a tali stimoli (Tenconi et al., 2016).

Anche in questo caso, i deficit sembrano persistere dopo il recupero del peso, favorendo l'ipotesi di una possibile relazione con i tratti caratteriali (Tenconi et

al., 2016). Altri studi invece sostengono che le capacità non siano alterate nei pazienti guariti (Tchanturia et al., 2007).

Laterizzazione manuale

La lateralizzazione è il processo con cui la dominanza emisferica cerebrale si esprime a livello corporeo, determinando maggior forza di una parte del corpo rispetto all'altra; la lateralizzazione si evidenzia per la mano, il piede, l'occhio, l'orecchio e l'emi-soma.

Pochi studi hanno esaminato la manualità in relazione all'AN. Secondo la letteratura (Tenconi et al., 2010), i pazienti con AN sembrano avere un tasso di laterizzazione manuale sinistra significativamente maggiore rispetto alla popolazione sana, tuttavia questo dato non si relazione con la performance cognitiva. Inoltre, una percentuale simile di mancini è risultata essere presente tra le sorelle sane di pazienti con AN.

1.6 MANAGEMENT E TRATTAMENTO

La medicina basata sull'evidenza è costruita sulla base di dati scientifici prodotti da studi di alta qualità, tramite l'esperienza clinica e la preferenza del paziente (Sackett et al., 2007). La competenza clinica svolge un ruolo importante nella gestione dei pazienti malati di AN, in quanto, al fine di costruire un piano di trattamento, è necessario considerare diverse dimensioni, come la salute fisica, il rischio clinico, lo stadio e la durata della malattia, l'età, le comorbilità e il contesto psicosociale (Treasure, Stein, et al., 2015). Gli interventi devono essere personalizzati in base alle esigenze dell'individuo e della sua famiglia, tenendo conto di queste sfaccettature.

Sia la proposta dell'OMS "International Classification of Diseases", 11a revisione (ICD11) (World Health Organization, 2019) sia i criteri del DSM5 (American Psychiatric Association, 2013) per AN consigliano di stabilire dei gradi di gravità, in base al peso corporeo, per decidere il tipo di intervento da utilizzare, dal momento che un peso molto basso costituisce un fattore prognostico associato ad una mortalità aumentata – il rischio è aumentato con un IMC <17,5 kg per m², arrivando ad un rischio molto elevato con un IMC <11,5 kg per m². Tuttavia, dei marcatori basati solamente sul peso non bastano ed è fondamentale una

valutazione multi - sistemica per misurare il rischio di mortalità e la possibilità di guarigione. Ad esempio, secondo uno studio recente, i fattori che potrebbero essere incorporati in tali valutazioni includono una rapida perdita di peso (soprattutto nei bambini), ipotensione ortostatica, bradicardia o tachicardia posturale, ipotermia, aritmia cardiaca e disordini biochimici (Treasure, Zipfel, et al., 2015).

I punti salienti del trattamento consistono in:

- Diagnosticare eventuali complicanze e comorbidità e trattarle
- Aumentare la consapevolezza dei pazienti, al fine di migliorare la motivazione e la collaborazione
- Ottenere un aumento di peso e il ripristino nutrizionale (la rialimentazione), che può essere raggiunto in modo affidabile con il ricovero, durante il quale personale infermieristico qualificato gestisce il supporto alimentare. Tuttavia, per alcuni pazienti, il miglioramento della nutrizione spesso non è mantenuto dopo la dimissione, in particolare negli adulti con una forma duratura della malattia (Hibbs et al., 2015).
- Lavorare attraverso il sostegno e la collaborazione dei familiari: dato il peso dell'AN sulle famiglie e sui partner e date le prove a sostegno del fatto che l'angoscia e alcuni comportamenti dei caregiver possano (inavvertitamente) mantenere la malattia (Treasure & Schmidt, 2013).
- Migliorare l'autostima e la capacità di gestire le emozioni in modo da prevenire le ricadute

Per i pazienti adolescenti, di solito la terapia coinvolge la famiglia, mentre per gli adulti sono disponibili varie opzioni di cure ambulatoriali, spesso 'presi in prestito' da quelli ideati per curare altre forme del disturbo. Nonostante ciò, nessuno tra questi si è rivelato prevalente, senza contare il fatto che i risultati a lungo termine vengono studiati raramente. Di solito, a coloro che non hanno risposto alla terapia ambulatoriale, questa viene spesso offerta in regime di ricovero.

1.6.1 PSICOTERAPIA

La psicoterapia rappresenta il trattamento di scelta per gli individui con AN. A differenza degli adolescenti – per i quali la FBT ha prodotto i risultati migliori – nell'adulto nessuna forma specifica di psicoterapia ha ancora dimostrato di essere

superiore alle altre. Di conseguenza, per gli adulti è consigliato un approccio che combini la riabilitazione del peso e un trattamento psicoterapeutico specifico, mentre per i pazienti adolescenti la FBT dovrebbe avere la priorità (Hay et al., 2014).

Complessivamente, gli approcci terapeutici prevedono

- Family-based treatment (FBT)
- psicoterapia psicodinamica focale (Friederich et al., 2018)
- terapia cognitivo-comportamentale potenziata (CBTE) (Fairburn, C. G. et al., 2008): consiste in un trattamento psicologico personalizzato per i disturbi dell'alimentazione "transdiagnostico". Inizialmente fu sviluppato come trattamento ambulatoriale per adulti, ma esiste una versione per pazienti diurni e per pazienti ospedalieri e una versione per i più giovani
- La Gestione clinica di supporto specialistica (SSCM) è stata progettata come trattamento di confronto attivo in uno studio clinico, somministrato da parte di terapisti esperti nel trattamento dei disturbi dell'alimentazione, con lo scopo di fornire una forma standardizzata del consueto trattamento ambulatoriale (McIntosh et al., 2006). La SSCM combina la gestione clinica — ovvero dare informazioni, consigli e incoraggiamento — con uno stile terapeutico di supporto ed è progettata per costruire una relazione terapeutica positiva e favorire il cambiamento.
- Il modello Maudsley del trattamento dell'anoressia per Adulti (MANTRA) è un approccio cognitivo-interpersonale basato sull'esperienza, il quale sostiene che ci siano quattro fattori legati ai tratti ossessivi e ansiosi della personalità essenziali per il mantenimento della malattia (Schmidt et al., 2015). Questi fattori sono l'inflessibilità cognitiva, le alterazioni del dominio socio-emotivo – ad esempio, evitare l'esperienza, la moderazione e l'espressione emotiva –, le convinzioni positive su come l'AN aiuti la persona nella sua vita e, infine, le risposte inutili di amici intimi e familiari – come il coinvolgimento eccessivo, la critica o l'assecondamento dei sintomi. Questi fattori sono i target del trattamento che ha come obiettivo migliorare il peso, il rapporto con il cibo e altri sintomi psicosociali.

Un recente RCT di psicoterapia ambulatoriale per un sottogruppo di pazienti con SE-AN (severe and enduring anorexia nervosa) (Schmidt et al., 2012) ha

dimostrato l'efficacia di modificare gli approcci psicologici nei pazienti con malattia di lunga durata, in modo tale che il focus si sposti dal recupero del peso ad un miglioramento della qualità della vita.

1.6.2 FARMACOTERAPIA

La farmacoterapia ha un ruolo secondario nel trattamento dell'AN e non deve essere considerata come l'unico intervento o come l'intervento primario (National Collaborating Centre for Mental Health (UK), 2004). I trattamenti farmacologici sono volti principalmente a facilitare, nei pazienti con AN, l'aumento di peso e la riduzione dei principali comportamenti e delle preoccupazioni o di alcune comorbidità dell'atteggiamento compulsivo, utilizzati sia nella fase acuta sia come forma di prevenzione delle ricadute dopo il ripristino del peso (National Collaborating Centre for Mental Health (UK), 2004). L'uso razionale di agenti psicotropi si basa sull'ipotesi che le comorbidità sottostanti (ovvero l'atteggiamento compulsivo, l'ansia e la depressione) potrebbero essere causati dalla condivisione di fattori di rischio neurobiologici e/o genetici che rispondono al trattamento in modo simile (Kaye et al., 2009).

In conclusione, l'uso di farmaci antipsicotici o antidepressivi dovrebbe essere bilanciato tra effetti potenzialmente utili versus nocivi e i pazienti dovrebbero essere informati e strettamente monitorati. Non bisogna infatti sottovalutare lo scarso stato nutrizionale che espone i pazienti con AN ad maggiore rischio clinico, oltre a renderli più suscettibili agli effetti negativi di questi farmaci, come il rischio cardiaco (intervallo QTc prolungato), sedazione, stanchezza, sonnolenza, aumento dei livelli di prolattina, insulina e glicemia a digiuno o l'innescare di episodi di abbuffate (National Collaborating Centre for Mental Health (UK), 2004).

Ci sono vari possibili target farmacologici all'interno dei circuiti neurali legati ad AN che non sono ancora stati esplorati. Ad esempio, ricerche recenti (Andries et al., 2014)— che si sono interessate agli effetti della stimolazione del recettore 1 dei cannabinoidi sull'appetito— hanno esaminato il dronabinol, in un piccolo RCT controllato con placebo per pazienti con AN di lunga durata. Questo studio ha evidenziato un aumento di peso maggiore nel gruppo a cui era stato somministrato il dronabinol rispetto al placebo, senza avere effetto sui parametri psicologici dei disturbi dell'alimentazione o sullo sviluppo di eventi avversi gravi.

È possibile che i risultati della ricerca incentrata sulle pathway neurobiologiche dei pazienti con AN permettano di identificare nuovi target di interventi farmacologici – come il glutammato, che potrebbe anche influenzare i sistemi di ricompensa dopaminergica (Park et al., 2014). Si auspica che in futuro possa essere formulata una versione più personalizzata del trattamento, guidata da potenziali biomarcatori di malattia e caratteristiche genetiche.

1.7 PREVENZIONE E SCREENING

1.7.1 SCREENING

L'identificazione dell'AN e il trattamento precoci sono estremamente importanti, in quanto il trattamento spesso si rivela più efficace negli individui con durata della malattia più breve rispetto a coloro che convivono con l'AN da un lasso di tempo maggiore. Pertanto, potrebbe essere vantaggioso somministrare ai soggetti a rischio programmi di prevenzione dei disturbi dell'alimentazione specifici per l'AN. Le categorie più vulnerabili sono soprattutto le donne preadolescenti e adolescenti, inoltre è stato osservato come un basso indice di massa corporea comporti un aumento del rischio di insorgenza di AN (Beauchaine, T. P. & Hinshaw, S. P., 2013).

1.7.2 PROGRAMMI DI PREVENZIONE

Pochi programmi di prevenzione si sono dimostrati efficaci nel ridurre significativamente i sintomi dell'AN.

Il body Project, un programma di prevenzione di gruppo in cui ragazze adolescenti e giovani donne discutono, utilizzando il metodo socratico, sui sacrifici del perseguire gli ideali di magrezza imposti dai social media, è stato progettato per produrre dissonanza cognitiva circa il perseguimento di questo ideale. È stata osservata una maggiore riduzione dei sintomi dei disturbi dell'alimentazione e dell'insorgenza della malattia rispetto ai controlli che ricevevano la sola valutazione e interventi alternativi (Stice et al., 2011).

Un altro programma di prevenzione è l'Healthy Weight Intervention (Stice et al., s.d.), in cui i partecipanti vengono incoraggiati ad apportare cambiamenti duraturi al proprio stile di vita, riducendo l'apporto calorico e aumentando l'attività fisica

in modo iterativo, grazie a piani di modifica dello stile di vita personalizzati, nel tentativo di equilibrare il bilancio energetico.

1.8 STADIAZIONE DELL'ANORESSIA NERVOSA

1.8.1 L'APROCCIO ALLO STAGING NELLE MALATTIE PSICHIATRICHE

Nell'ambito della psichiatria e della psicologia per anni ha dominato la concezione secondo cui gli individui con la stessa diagnosi siano uguali tra di loro e presentino gli stessi sintomi, indipendentemente dallo stadio di malattia (Hickie et al., 2013).

Tuttavia, intendere le malattie mentali come delle patologie fisse ed immutabili è un concetto incompleto, dovuto al fatto che spesso non vengono presi in considerazione i fattori responsabili delle differenze terapeutiche e prognostiche, quali, ad esempio, le comorbidità, i diversi profili psicopatologici o il grado di deterioramento del livello di funzionamento. (Fava et al., 2012)

Questa difficoltà può essere superata da un focus di tipo dimensionale, che renda possibile classificare i soggetti secondo un continuum di gravità, stabilendo diversi livelli a seconda dei segni e dei sintomi del disturbo e in base alle loro variazioni nel tempo e cercando di capire quali sono i fattori clinici e psicosociali che maggiormente incidono sulla prognosi e sulla scelta del trattamento.

In ambito clinico i modelli di stadiazione nascono dalla combinazione di due approcci: in primo luogo, vengono riconosciuti i fattori che meglio caratterizzano i soggetti, classificandoli in termini "o tutto o nulla", successivamente, tali fattori vengono suddivisi quantitativamente in diversi livelli di gravità; l'obiettivo della stadiazione clinica è frazionare il decorso della malattia in fasi standardizzate che riflettano il decorso stesso e che siano rilevanti dal punto di vista terapeutico e prognostico. Gli stadi della malattia vengono identificati utilizzando una serie di marcatori obiettivi e quantificabili e questo consente, in prima istanza, di stabilire l'entità del disturbo, di fornire una stima prognostica e permette di adottare la strategia terapeutica più appropriata. L'obiettivo finale è prevenire progressione a fasi più avanzate, promuovere una regressione a fasi meno gravi o addirittura portare alla remissione completa.

Questo sistema rappresenta un progresso rispetto alla pratica diagnostica convenzionale, in quanto non solo definisce l'entità del disturbo in un momento specifico ma permette di collocarlo nel continuum della malattia. È chiaro, dunque, come l'applicazione di un modello di staging alle patologie psichiatriche consentirebbe una valutazione innovativa, rivelandosi uno strumento efficace nella pratica clinica; potrebbe aiutare a raggiungere una maggior precisione terapeutica, in cui a ciascun paziente vengono adattati in maniera personalizzata le strategie di trattamento e gli interventi più appropriati. Caratterizzando infatti le singole fasi della malattia, si demarcano le principali differenze prognostiche e terapeutiche tra i pazienti, sulla base dei sintomi, della gravità della malattia e delle comorbidità; le valutazioni prognostiche e terapeutiche altrimenti potrebbero risultare erroneamente simili, solo poiché tali pazienti condividono la stessa diagnosi psichiatrica. Data dunque l'importanza e la necessità di intervenire precocemente e in maniera razionale, con approcci terapeutici mirati e appropriati, il metodo di stadiazione, secondo cui un disturbo è caratterizzato in base alla sua gravità, alla sua estensione, allo sviluppo e alle sue caratteristiche, sta attirando una crescente attenzione in psicologia clinica e psichiatria. L'idea della stadiazione clinica nella salute mentale non è un concetto nuovo: già Kraepelin (Kendler & Jablensky, 2011), nonostante non usasse il termine specifico, fu il primo a osservare che il decorso delle malattie mentali sembrava essere di tipo progressivo; anni dopo, Fava e Kellner (1993) hanno introdotto il concetto di stadiazione clinica in ambito psichiatrico e, da allora, sono apparse in letteratura una vasta gamma di proposte (Tabelle II, III e IV).

Tabella II. I modelli di stadiazione clinica più significativi del Disturbo Bipolare (de la Fuente-Tomas et al., 2019).

Author and year	Number of stages	Description of stages	Stage markers
Berk et al., 2007 ^{11,29}	7 stages: - 3 preclinical - 4 clinical	Stage 0: increased risk Stage 1a: mild, non-specific symptoms Stage 1b: prodromal symptoms Stage 2: first mood episode Stage 3a: recurrence with subsyndromal symptoms Stage 3b: recurrence with well defined symptoms Stage 4: treatment-resistant disease	Affective psychopathology
Kapczinski et al., 2009 ²⁷	5 stages: - 1 preclinical - 4 clinical	Latent stage: increased risk (genetic load) Stage 1: episodes with periods of well-defined euthymia Stage 2: residual interepisode symptoms (comorbidity and rapid cycles) Stage 3: pronounced functional and cognitive deterioration (with certain functional independence) Stage 4: total functional disability	Affective psychopathology Cognitive performance Level of functioning Biological markers (↑TNF-α, ↑3-nitrotyrosine, ↓BDNF, ↓glutathione reductase and transferase) Late stages: ↓IL 6, ↓BDNF, ↑TNF-α
*Kauer-Sant'Anna et al., 2009 ³¹			Stages III and IV: worse functioning (FAST)
*Rosa et al., 2014 ³²			Late stages: ↑IL 6
*Grande et al., 2014 ³¹			Late stages: more complex treatments
*De Goti et al., 2015 ³³			Stages III and IV: ↑sTNFR-80, ↓sIL-2R
*Sliwacki et al., 2017 ³⁴			Late stages: ↑MMP-9, ↑sICAM-1
*Reininghaus et al., 2016 ³⁵			Late stages: neuroanatomical changes
*Mwangi et al., 2016 ³⁶			Late stages: smaller hippocampal volume and worse performance in verbal learning
*Cao et al., 2016 ³⁷			Early stages: ↑IL-10
*Tatay-Manteiga et al., 2017 ³⁸			
Cosci and Fava, 2013 ⁷	5 stages: - 2 preclinical - 3 clinical	Stage 1a: mild, non-specific symptoms (prodromal phase) Stage 1b: cyclothymia Stage 2: first mood episode Stage 3: residual interepisode symptoms with pronounced functional and cognitive deterioration Stage 4: frequent mood episodes in spite of drug treatment Stage 5: genetic load and mood disorders	Psychopathology Cognitive performance Level of functioning
Duffy, 2014 ¹⁰	6 stages: - 1 preclinical - 4 clinical	Stage 1: episodes of anxiety and problems with sleeping Stage 2: depressive episodes, dysthymia, cyclothymia or adaptive disorders Stage 3: recurrent depressive episodes Stage 4a: hypomanic or manic episode (with or without psychotic symptoms) Stage 4b: pronounced impact of the illness on health (addictions, physical comorbidities)	Family psychiatric history Personal psychiatric history Psychopathology

* Partial validations of Kapczinski's²⁷ model.

Tabella III. I modelli di stadiazione clinica più significativi della Depressione Unipolare (de la Fuente-Tomas et al., 2019).

Author and year	Number of stages	Description of stages	Stage markers
Fava and Kellner, 1993 ³	6 stages: - 1 preclinical - 5 clinical	Stage 1: prodromal phase (anxiety, irritability, anhedonia and sleep problems) Stage 2: first major depressive episode (DEM-III-R) Stage 3: residual phase Stage 4a: dysthymia (DEM-III-R) Stage 4b: recurrent depressive episodes Stage 5: chronic depressive disorder (lasting more than 2 years)	Affective psychopathology (significant number of prior episodes)
Fava and Tossani, 2007 ²⁸	11 stages: - 3 preclinical - 8 clinical	Stage 1: prodromal phase - 1a: no depressive symptoms (anxiety, irritability, anhedonia and sleep problems) accompanied by mild functional deterioration - 1b: having depressive symptoms Stage 2: first major depressive episode Stage 3: residual phase - 3a: no depressive symptoms (sleep problems, anxiety, irritability, anorexia and sexual dysfunction) - 3b: with affective symptoms (depressive mood, feelings of blame and desperation) - 3c: dysthymia Stage 4a: recurrent depressive episodes Stage 4b: double depression Stage 5: major depressive disorder	Affective psychopathology (significant number of prior episodes) Affective psychopathology (significant number of prior episodes) Level of functioning
Cosci and Fava, 2013 ⁷			
Hetrick et al., 2008 ³⁷	8 stages: - 3 preclinical - 5 clinical	Stage 0: increased risk of anxiety or depression (genetic load) Stage 1a: mild or non-specific symptoms of anxiety and depression with mild changes in functional and cognitive performance Stage 1b: subclinical symptoms of anxiety and depression with moderate deficits in functional and cognitive performance (GAF < 70) Stage 2: first major depressive episode with moderate to severe deterioration in functional and cognitive performance (GAF: 30-50) Stage 3a: partial remission of the episode Stage 3b: new depressive episode Stage 3c: multiple recurrences Stage 4: severe, resistant disease (symptoms that do not remit, deterioration in functional and cognitive performance)	Affective psychopathology (significant number of prior episodes) Cognitive performance Level of functioning
*Verduijn et al., 2015 ³⁹			Affective psychopathology (importance of time of exposure to depressive state) Cognitive performance Level of functioning

GAF: Global Assessment of Functioning.
* Validation of the Hetrick et al. (2008) model.

Tabella IV. I modelli di stadiazione clinica più significativi della Schizofrenia (de la Fuente-Tomas et al., 2019).

Author and year	Number of stages	Description of stages	Stage markers
Fava and Kellner, 1993 ⁹	5 stages: - 1 preclinical - 4 clinical	Stage 1: prodromal phase (affective and negative symptomatology) with deterioration in functioning. Stage 2: acute episode Stage 3: residual phase Stage 4: subchronic phase (from 6 to 24 months) Stage 5: chronic phase (>24 months)	Psychopathology
Lieberman et al., 2001 ¹⁴	4 stages: - 2 preclinical - 2 clinical	Stage 1: prodromal phase (mild physical changes, poor motor coordination, limited cognitive performance and social deficits) Stage 2: prodromal phase (non-specific affective symptoms, sleep problems, deterioration in attention and memory, mild psychotic symptoms) and changes in behaviour Stage 3: commencement of the illness; deteriorating phase (psychotic symptoms, cognitive deterioration, negative symptomatology and social deficits) Stage 4: chronic phase/residual phase (limited efficacy of the antipsychotics)	Psychopathology Cognitive performance Social abilities Underlying physiopathological processes
Singh et al., 2005 ⁶	5 stages: - 2 preclinical - 3 clinical	Stage 1: prodromal phase (P) (affective, behavioural, thought processing, perception and non-specific functioning changes) P1: non-diagnostic symptoms minimally present P2: presence of non-diagnostic symptoms Stage 2: first psychotic symptoms Stage 3: diagnostic impression of schizophrenia Stage 4: definitive diagnosis of schizophrenia	Psychopathology Cognitive performance Level of functioning Social abilities
McGorry et al., 2010 ¹²	8 stages: - 3 preclinical - 5 clinical	Stage 0: increased risk of psychotic or mood disorders, without the presence of symptoms Stage 1a: mild, non-specific symptoms with slight changes in functional and cognitive performance Stage 1b: moderate symptoms with striking changes in functional and cognitive performance (GAF < 70) Stage 2: severe psychotic or affective symptoms with pronounced functional and cognitive deterioration (GAF 30-50) Stage 3a: partial remission of the first episode Stage 3b: new episode Stage 3c: multiple relapses Stage 4: severe and resistant disease (symptoms that do not remit, deterioration in functional and cognitive performance)	Psychopathology Cognitive performance Level of functioning Electrophysiological markers (eye movements, P50, prepulse inhibition, etc.) Neurobiological markers (HPA dysregulation, oxidative stress markers) Neuroanatomical markers
Aguis et al., 2010 ¹⁰	3 stages: - 1 preclinical - 2 clinical	Stage 1: prodromal phase Stage 2: first psychotic episode Stage 3: definitive diagnosis of schizophrenia	Psychopathology Cognitive performance Neuroanatomical changes
Cosci and Fava, 2013 ⁷	4 stages: - 1 preclinical - 3 clinical	Stage 1: prodromal phase with deterioration in functioning Stage 2: acute manifestations Stage 3: residual phase Stage 4: chronic phase (in attenuated or persistent form)	Psychopathology Level of functioning

GAF: Global Assessment of Functioning; HPA: hypothalamus-pituitary-adrenal axis.

Una delle caratteristiche che un disturbo deve avere per trarre beneficio da un modello clinico di staging implica la conoscenza di un decorso clinico prevedibile nel tempo.

È noto che le fasi iniziali siano le più benigne e tendano a rispondere alle terapie più semplici, mentre, al contrario, gli stadi più avanzati richiedano strumenti terapeutici con maggior rischio, quindi con una capacità maggiore di produrre a lungo termine effetti negativi o alterazioni fisiche, oltre ad aver bisogno di strategie palliative focalizzate sulle conseguenze e sulle disabilità provocate dalla malattia (Berk et al., 2007).

Alcuni autori (Hickie et al., 2013) sostengono l'ipotesi che la storia naturale di una malattia mentale origini da una fase asintomatica (a rischio), la quale evolve verso manifestazioni sintomatologiche aspecifiche, come una lieve ansia o sintomi somatici sottosoglia, che a loro volta possono portare al disturbo mentale specifico. In linea con questa teoria, altri ricercatori sostengono che i modelli di risposta al trattamento varino a seconda della fase di sviluppo in cui viene somministrata la terapia (Treasure, Stein, et al., 2015).

1.8.2 MISURAZIONE DEI SINTOMI

Al fine di sviluppare un modello di staging delle malattie psichiatriche, un altro aspetto fondamentale è la necessità di un sistema di valutazione dei sintomi e una diagnosi dei disturbi il più precisi e obiettivi possibile. L'introduzione dei criteri diagnostici per l'identificazione delle sindromi psichiatriche, come il DSM-5: Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (American Psychiatric Association, 2013), ha sicuramente diminuito considerevolmente la variabilità e le sfumature delle diagnosi, grazie all'utilizzo di criteri inferenziali in sostituzione dell'osservazione diretta.

Nel 1982 è stato pubblicato un articolo che ha introdotto il concetto di clinimetria (Feinstein, 1982). Il suo significato è letteralmente “misurazione dei rilievi clinici” e nasce dall'esigenza di passare da una valutazione qualitativa dei sintomi, caratterizzata da espressioni soggettive della malattia, ad una valutazione obiettiva basata sulla quantificazione di essi, mediante l'uso di scale, criteri e questionari che siano rivolti a garantire la riproducibilità e soprattutto la standardizzazione dell'analisi dei rilievi clinici e dei dati così ottenuti, come accade per patologie organiche come i criteri diagnostici di Duckett Jones per la diagnosi della febbre reumatica.

Il concetto di clinimetria si collega a quello di psicometria che indica l'insieme dei metodi d'indagine psicologica tendenti al raggiungimento di valutazioni quantitative del comportamento umano e si propone di misurare aspetti elementari o complessi dell'attività psichica, del comportamento e della personalità attraverso test psicologici (*psicometria nell'Enciclopedia Treccani*, s.d.).

Quindi, l'utilizzo di un sistema di quantificazione e misurazione dei sintomi, quando la malattia non è definita da un punto di vista morfologico, come in ambito psichiatrico, può servire sia ad aggiungere precisione alla diagnosi, che a collocare il paziente in un determinato stadio clinico.

1.8.3 TENTATIVI DI STAGING DELLE MALATTIE MENTALI

I metodi di classificazione dei disturbi medici sono nati dalla considerazione secondo cui, una volta identificata l'esistenza di determinata malattia, vi è spesso la necessità, da un punto di vista clinico, di una valutazione della sua gravità e della sua estensione. Un esempio sono la classificazione funzionale della New York Heart Association (Dolgin et al., 1994) e il metodo di Apgar per valutare la

condizione del neonato, i quali si rifanno al concetto di clinimetria introdotto precedentemente.

Il modello di staging ha anche assunto un'importanza fondamentale in oncologia clinica, in cui lo stadio della malattia risulta fondamentale nella scelta del trattamento e nella valutazione prognostica; ad esempio, nella classificazione dei linfomi di Ann Arbor (Mauch, P. et al., 1999), lo stadio è definito dall'estensione della malattia che viene valutata sia clinicamente, attraverso l'esame obiettivo, che con metodi strumentali.

Nell'ambito dei disturbi mentali, un primo tentativo venne fatto nel 1991 (Fava, G. A. & Kellner, R., 1991). In questa review vengono analizzati una serie di studi che descrivono l'esistenza di una fase prodromica in alcuni disturbi psichiatrici come mania, depressione e attacchi di panico, arrivando alla conclusione che la comparsa dei sintomi prodromici può precedere la sindrome di settimane o mesi; in conclusione, se questi sintomi venissero rilevati, le recidive dei disturbi affettivi (malattia bipolare, depressione unipolare, disturbo di panico) potrebbero essere trattate più precocemente e probabilmente in maniera più efficace.

Nell'ultimo decennio si sono fatte avanti in letteratura altre proposte e tali contributi hanno messo in luce l'importanza della stadiazione per migliorare la capacità di selezionare dei trattamenti mirati nelle prime fasi, supponendo che questi interventi possano essere più efficaci e meno dannosi dei trattamenti somministrati successivamente nel corso della malattia e che potrebbero aiutare a prevenire una progressione a stadi più avanzati o addirittura promuovere la regressione ad una fase precedente (Treasure, Stein, et al., 2015).

1.8.4 L'IMPORTANZA DI UN MODELLO DI STAGING DELL'ANORESSIA NERVOSA

Tra questi tentativi di classificazione, particolarmente rare sono le proposte di un modello di staging per i disturbi dell'alimentazione, il quale risulta fondamentale non solo da un punto di vista diagnostico, ma possiede anche un'utilità prognostica per quanto riguarda il decorso e l'esito della malattia, con un impatto, infine, sulla scelta del trattamento.

Le pratiche diagnostiche moderne operano una distinzione arbitraria lungo il continuum dell'AN, dividendo la malattia dalla non malattia, mentre, generalmente, i regimi di trattamento sono spesso pensati e progettati per diversi

livelli di gravità. Per tale ragione, una definizione di gravità, un metodo per determinare il continuum e degli strumento per valutarlo nella sua interezza, diventano aspetti importanti in qualsiasi malattia, inclusa l'AN.

Un modello di staging consentirebbe ai pazienti con disturbi dell'alimentazione non solo di classificare la gravità della loro malattia, ma anche di identificarli in una fase più precoce, mettendo in atto una terapia in tempi adeguati, probabilmente con migliori risultati in termini di esito. Quest'ultimo concetto è di fondamentale importanza soprattutto per quanto riguarda l'anoressia nervosa, dal momento che presenta il tasso di mortalità maggiore tra tutti i disturbi psichiatrici (Chesney et al., 2014) e, tra i pazienti sopravvissuti, in media meno della metà guarisce, un terzo migliora mentre il 20% arriva ad uno stadio cronico di malattia (Steinhausen, 2002). Proprio a causa dell'elevata mortalità e morbilità, l'applicazione di un modello di staging si rivela fondamentale in questa patologia, la quale si presta facilmente all'inserimento in un sistema di stadiazione.

Rimarcando il concetto di anoressia nervosa come continuum di gravità, già le sue descrizioni più precoci suggerivano una successione di stadi di gravità della malattia: nel 1873, Lasègue (1997) descrisse una progressione graduale nella malattia e distinse tre "fasi": la prima fase consisteva in un senso di 'malessere e pienezza' dopo aver mangiato, con conseguente riduzione dell'assunzione di cibo; la seconda era caratterizzata da una forte restrizione, un aumento dei livelli di attività fisica e una sorta di "perversione intellettuale" con negazione totale della malattia; la terza fase prevedeva un'estrema emaciazione, l'esercizio fisico praticato in maniera eccessiva e una debolezza generale.

Più tardi, Halmi (1987) distinse uno stadio acuto rispetto a uno di rialimentazione o cronico e una fase di recupero della malattia.

Altri autori descrissero una progressione per fasi, con la fase cronica che riceveva maggiore attenzione. Klein e Walsh (2004) osservarono che la perdita di peso nell'AN veniva raggiunta principalmente attraverso una riduzione dell'assunzione di cibo, che spesso procedeva per fasi; in primo luogo, tutti i cibi che avrebbero potuto potenzialmente contenere dei grassi venivano eliminati e di conseguenza venivano consumati solo cibi "sicuri".

La magrezza diventava progressivamente l'obiettivo principale e veniva data un'attenzione via via crescente al peso corporeo, alla forma fisica e alle dimensioni corporee. In seguito, venivano sviluppate regole idiosincratice

riguardo a quando, cosa e quanto ci si potesse permettere di mangiare e di quanto esercizio fisico fosse necessario. All'inizio del disturbo, la perdita di peso poteva essere socialmente rafforzata, mentre, se i soggetti venivano messi sotto pressione per aumentare il loro peso, spesso venivano osservato un ricorso a inganni, nascondendo la perdita di peso ai membri della famiglia. Inoltre, l'evitamento sociale facilitava il dimagrimento progressivo e potevano verificarsi casi di alcolismo.

1.8.5 ESEMPI DI STAGING DELL'ANORESSIA NERVOSA

Negli ultimi anni sono emersi in letteratura alcuni strumenti per valutare la sintomatologia dell'AN, molti ai fini di screening e diagnosi, mentre altri per valutare il risultato del trattamento (Garner, 2004; R. Derogatis, s.d.).

Infatti, a causa dell'assenza di uno strumento standard e validato per classificare la gravità dell'AN, non di rado sono stati utilizzati questi strumenti nella ricerca come misure proxy della gravità, presi singolarmente o come parte di una batteria. Tuttavia, sebbene queste misure proxy siano probabilmente correlate a delle misure di gravità, questi strumenti in genere non sono stati validati come misure di gravità. Ad oggi esiste uno strumento parzialmente convalidato che è stato proposto come tentativo di valutare la gravità complessiva della malattia, la Short Evaluation of Eating Disorders (Bauer et al., 2005); si tratta di un questionario di autovalutazione che, sempre in riferimento al DSM IV, valuta tre dei quattro criteri diagnostici per l'AN, attribuendo un punteggio da 0 a 3 (0/ 5 non presente, 1/5 lieve, 2/5 soddisfa la diagnosi e 3/5 estremo) con il sintomo più importante (la perdita di peso) che viene contato doppio; tale strumento propone quindi un indice di gravità per i sintomi e consente una misurazione dei criteri diagnostici dell'AN. Tuttavia, in quanto strumento "breve", non consente una valutazione completa di tutte le caratteristiche cliniche che si presume contribuiscano alla gravità, oltre a basarsi sui criteri del DSM-IV.

È evidente quindi, come nonostante sia diffusa da tempo l'ipotesi sull'importanza di una scala di gravità all'interno della malattia, permangono delle incertezze in merito sia a delle definizioni precise che alle componenti coinvolte nella scala di gravità.

Nel 2012 è stato sviluppato uno strumento di valutazione, il Clinician Administered Staging Instrument for Anorexia Nervosa (CASIAN) (Maguire et

al., 2012). Si tratta di un metodo clinico e multidimensionale di misurazione della gravità, condotto in tre fasi principali: generazione del dominio, generazione di contenuti e generazione di elementi.

- Generazione del dominio: a cinque esperti di disturbi dell'alimentazione, con titolo di dottorato (DLG, HL, ST, LS e PB), è stato assegnato il compito di generale dei domini ampi, considerando l'intero spettro psicologico, comportamentale e i sintomi fisici di AN in una scala da lieve a severa. Una volta rimosse ridondanze e sovrapposizioni, sono risultati sette domini per le aree generali: storia del peso/peso, cronicità, controllo dietetico, comportamenti compensativi, condizioni psicologiche, condizioni fisiche e caratteristiche egosintoniche.
- Generazione di contenuti: quattro esperti (DLG, HL, ST e LS) hanno valutato i sintomi ritenuti rilevanti all'interno di ciascun dominio.

Una revisione finale di tutti e cinque gli esperti ha portato all'eliminazione di alcuni elementi e all'aggiunta di altri. Questa versione iniziale del CASIAN è stata rivista da un altro gruppo di cinque esperti indipendenti, ognuno con un minimo di 10 anni di esperienza nel trattamento dei disturbi dell'alimentazione, con il fine di verificare che tutte le aree di malattia fossero state adeguatamente affrontate.

Alla fine dell'esaminazione, il CASIAN è stato modificato nuovamente, eliminando alcuni elementi e aggiungendone altri; questa seconda bozza del CASIAN è stata quindi sottoposta ad un test pilota, composto da sedici partecipanti (donne di età compresa tra i 15 e i 44 anni) con AN o un sottotipo EDNOS-AN, che frequentavano un programma sui disturbi alimentari a Sydney. I soggetti sono stati intervistati individualmente attraverso la versione pilota del CASIAN e in seguito hanno risposto ad alcune domande aperte incentrate sull'esperienza delle pazienti riguardo al questionario.

I risultati del test pilota sono stati analizzati da due dei quattro esperti della prima giuria e sono state apposte ulteriori modifiche agli items del CASIAN, successivamente la versione finale è stata sottoposta all'intero comitato per il giudizio finale. Il risultato è un questionario di 34 elementi che copre un'ampia gamma di sintomi tipici dell'AN, servendosi di sette domini composti da: storia del peso, durata della malattia, comportamento alimentare, comportamenti compensatori, condizioni psicologiche, condizioni fisiche e "l'intrappolamento"

causato dalla malattia. È stato attribuito al peso un punteggio doppio, in quanto considerato il più fattore importante nel modello di stadiazione.

Successivamente, sono state testate le proprietà psicometriche del questionario in campioni trasversali e longitudinali (N = 171) con diagnosi, secondo il DSM -IV, di AN o AN sottosoglia, portando infine al CASIAN da 23 elementi e raggruppato in sei fattori ("Motivazione", "Peso" "Durata della malattia" "Ossessioni", "Comportamenti bulimici" e "Problemi acuti").

Le conclusioni dello studio riportano che, nel complesso, il CASIAN ha mostrato delle correlazioni significative con tutti gli altri strumenti di valutazione della psicopatologia dei disturbi alimentari. È stata osservata, inoltre, una relazione positiva significativa sia con la valutazione della gravità complessiva della malattia da parte del clinico, sia con una valutazione da parte del soggetto partecipante. Lo strumento garantisce quindi una valutazione della gravità della malattia che corrispondente alla realtà clinica e alla realtà soggettiva dei singoli malati.

Il CASIAN ha dimostrato anche una buona validità discriminante, evidenziando le relazioni non significative con entrambe le misure utilizzate nello studio; la correlazione tra reddito familiare combinato e il CASIAN, anche se non significativo, era sostanziale e probabilmente era dovuta ad un bias di selezione (reclutamento), per cui i casi più gravi venivano reclutati dalle strutture pubbliche e come tali avevano un minor status socioeconomico. Infine, è stato visto come il CASIAN abbia la capacità di prevedere la portata e l'intensità della psicopatologia del disturbo alimentare a 3 e a 6 mesi di follow-up, mettendo in luce la sua validità come indicatore di prognosi dell'AN.

Il CASIAN si è dimostrato quindi uno strumento di staging dell'AN piuttosto valido, suscitando l'interesse di vari studiosi. Riferendosi ad esso, il professor Stephen Touyz, professore di psicologia clinica and co-direttore della Peter Beumont Centre for Eating Disorders, dell'università di Sydney, ha affermato che il CASIAN potrebbe essere utilizzato dai medici per valutare la gravità dell'anoressia nervosa, consentendo di identificare e curare i pazienti più precocemente; infatti, in base ai criteri esistenti, l'anoressia nervosa viene diagnosticata solo quando li soddisfa pienamente. Di conseguenza, coloro che magari presentano i sintomi dell'anoressia nervosa ma non ne soddisfano i criteri diagnostici sono attualmente descritti come soggetti affetti da disturbo alimentare

non altrimenti specificato (EDNOS). Tuttavia, c'è una differenza sostanziale tra dire al paziente che ha una diagnosi di EDNOS, rispetto a fargli la diagnosi di anoressia nervosa *allo stadio 1*, infatti nel secondo caso si sottolinea maggiormente la gravità della condizione.

Anche Janet Treasure, professoressa di psichiatria al Guy's, King's and St Thomas' Medical School, a Londra, e direttrice dell'Institute of Psychiatry's Eating Disorder Unit, ha rimarcato come lo staging possa costituire un vantaggio per i pazienti, consentendo di associare, in modo più accurato, ciascun paziente al trattamento più appropriato. Secondo la professoressa, infatti, i criteri diagnostici prendono in considerazione i sintomi in acuto, mentre l'anoressia nervosa è di solito una condizione cronica e le sue conseguenze, sia da un punto di vista fisico che psicosociale, non vengono prese in considerazione nel precedente manuale diagnostico (American Psychiatric Association, 1996), quindi se la diagnosi è usata per pianificare il trattamento, non si rivela particolarmente utile (Parry, 2012).

In seguito, il CASIAN è stato ripreso dagli stessi autori nel tentativo di costruire un modello di staging costituito da 4 stadi: mild (stage 1 e 2) e severe (stage 3 e 4) (Maguire et al., 2017). I partecipanti (n = 171) provenivano dalla coorte originale del CASIAN (Maguire et al., 2012), mantenendo sia la descrizione dei siti di reclutamento che il metodo di reclutamento. Per reclutare un campione sufficiente da avere dei dati a sei mesi di follow-up (definito tempo 3) e ridurre l'onere per i partecipanti, i dati del CASIAN sono stati analizzati in maniera trasversale (n = 68) e longitudinale (n = 103).

Sono stati utilizzati i criteri diagnostici del DSM-IV (American Psychiatric Association, 1996) per identificare i soggetti con AN idonei a partecipare allo studio, dal momento che questa era stata la versione del sistema diagnostico utilizzata al momento del CASIAN.

Per quanto riguarda i dati analizzati in maniera trasversale, il medico di medicina generale di quei pazienti aveva completato una valutazione clinica della gravità della malattia su una scala composta da 5 punti, da 0 a 4, dove 0 indicava l'assenza di malattia e 4 rappresentava uno stadio di malattia estremamente grave. Ai partecipanti analizzati in maniera longitudinale è stato somministrato il CASIAN altre 2 volte, a tre mesi di follow-up (Tempo 2) e a sei mesi follow-up (Tempo 3).

Complessivamente, il CASIAN è riuscito a distinguere significativamente tra gli stadi più lievi della malattia (stadio 1 e 2) rispetto a quelli più gravi (stadi 3 e 4), avvicinandosi alla significatività statistica nel distinguere ciascuno dei quattro stadi singolarmente. Ha dimostrato anche la capacità di prevedere la portata e l'intensità della psicopatologia di AN a tre e a sei mesi di follow-up, concludendo che lo strumento potrebbe essere un valido indicatore di prognosi di questa malattia, sebbene siano necessari studi di follow-up a lungo termine.

Ci sono tuttavia una serie di limitazioni allo studio. Innanzitutto, emerge la necessità di un campione più ampio con una diffusione dei vari gradi di severità della malattia più uniforme (Maguire et al., 2017). Inoltre, la strategia di reclutamento ha introdotto un bias di campionamento, in quanto le persone che non avevano ricevuto il trattamento venivano sottorappresentate e non era dunque possibile controllare fattori come il trattamento e la durata della malattia; pertanto, sarebbe meglio studiare le popolazioni delle comunità, nella fase più precoce della malattia, e poi seguite per un periodo di tempo più lungo.

In secondo luogo, durante il campionamento, potrebbe anche esserci stato un bias implicito tra i partecipanti che hanno accettato di partecipare allo studio o hanno acconsentito a un lungo follow-up. Ad esempio, coloro che erano ricoverati in ospedale avevano sicuramente maggiori probabilità di accettare 6 mesi di follow-up ed erano magari più propensi a partecipare rispetto a coloro che venivano ricevuti in regime ambulatoriale.

Una seconda grande limitazione riguarda la mancanza di qualsiasi Gold Standard per quanto riguarda le misure di gravità dell'AN al momento della raccolta dei dati, in cui sviluppare dei cut-off per gli stadi.

Un'altra review (Treasure, Stein, et al., 2015), a sostegno della teoria secondo cui la diagnosi di disturbo alimentare seguirebbe una traiettoria attraverso il corso della vita, esamina se i fattori di rischio e i fattori prodromici che si presentano durante l'infanzia e l'adolescenza possano, più tardi, contribuire alla piena manifestazione della malattia nella prima età adulta e, se passato un certo lasso di tempo, la malattia possa peggiorare diventando resistente al trattamento.

Infatti, spesso i sintomi vengono considerati solo nelle fasi successive di una malattia quando questa è già consolidata, ostacolando lo sviluppo di un trattamento orientato verso forme più precoci della malattia e aumentando

potenzialmente il rischio di evoluzione verso forme successive resistenti al trattamento.

Nello studio gli autori cercano la risposta a diverse domande ritenute da loro fondamentali in un modello di staging:

- 1. Esistono prove a sostegno dell'esistenza di caratteristiche prodromiche e di una traiettoria longitudinale nei disturbi dell'alimentazione? C'è un modo per distinguere questa fase prodromica dai cambiamenti transitori dell'affettività e del comportamento che possono essere presenti nei giovani, senza necessariamente progredire poi a malattia?
- 2. Esistono prove di progressione neurobiologica nei disturbi dell'alimentazione?
- 3a. Possono degli interventi mirati, nella fase precoce in cui le persone cercano aiuto o in cui sono presenti dei sintomi attenuati, fermare la progressione della malattia?
- 3b. Degli interventi su misura, in base alla fase della malattia, hanno il potenziale di ottimizzare il risultato?
- 3c. È possibile definire una fase tardiva in cui la resistenza al trattamento sia una caratteristica comune?

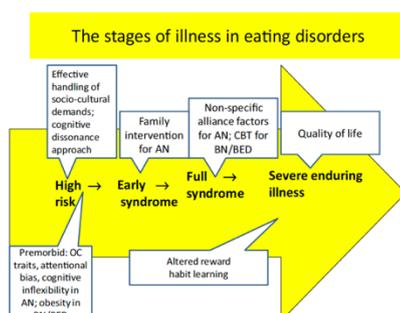
Le risposte a tali domande, ricavate dallo stesso studio, sono le seguenti:

- 1. Alcuni fattori di rischio che possono comparire durante l'infanzia, come i disturbi dello spettro autistico e i tratti ossessivo-compulsivi, sembrano essere aspetti predittivi di una durata di AN protratta. Allo stesso modo, l'obesità infantile predice l'obesità e lo sviluppo di BN e BED.
- 2. Determinati sintomi e tratti del comportamento determinano la traiettoria successiva.

Alti livelli di inflessibilità cognitiva e di focus sui dettagli sono associati ad un comportamento di restrizione, mentre le caratteristiche impulsive possono portare a BN. Un modello di digiuno/abbuffate in un contesto di normopeso è associato a obesità, abuso di sostanze e allo sviluppo, in seguito, di problemi di salute. Un periodo di AN prolungato tuttavia è meno probabile che porti a un abuso di sostanze e obesità, anche se possono essere comuni le abbuffate e i sintomi affettivi.

- 3a. Possono essere utili degli interventi accessibili come dei programmi online che siano mirati agli aspetti cognitivi e del comportamento anomali associati a BN e BED, soprattutto nelle prime ricerche di aiuto o nella fase con sintomi attenuati della BN e del BED; questi programmi devono includere la psico-educazione e la formazione delle competenze.
- 3b. L'uso della FBT negli adolescenti con AN in fase iniziale potrebbe potenzialmente fermare la progressione della malattia, mentre la CBT potrebbe ridurre la progressione di BN e BED.
- 3c. Una definizione esatta di fase tardiva è incerta, sebbene sia stata proposta una durata di malattia superiore a 7 anni. La resistenza al trattamento nell'AN grave e persistente si verifica spesso, suggerendo un cambiamento del focus delle terapie, volte a migliorare la qualità della vita e a ridurre al minimo il disagio piuttosto di puntare al raggiungimento di un peso ottimale.

Figura 3. Schema che mette in relazione i fattori predisponenti allo sviluppo dei Disturbi dell'Alimentazione e dei possibili interventi terapeutici con le fasi della malattia (Treasure, Stein, et al., 2015).



Viene anche proposta una suddivisione in fasi dell'AN, in cui ad ogni fase viene proposto un regime di trattamento. Nella parte inferiore della Figura 3 vengono descritti i fattori di rischio, mentre nella parte superiore gli interventi suggeriti per ogni stadio della malattia, individuato dalla freccia al centro della figura.

Tra le strategie di trattamento associate allo stage si annoverano interventi terapeutici basati sull'evidenza scientifica: la prevenzione per le condizioni a rischio di qualsiasi disturbo dell'alimentazione, la FBT nelle prime forme di AN, la CBT per la sindrome completa di BN e BED, mentre si dà priorità alla qualità della vita per l'AN grave persistente.

Negli individui a rischio sono stati individuati dei fattori potenzialmente predisponenti allo sviluppo di un disturbo alimentare, come tratti ossessivo-compulsivi, rigidità cognitiva e comportamentale, focus sui dettagli e perfezionismo. Col tempo, si sviluppano aspetti del declino cognitivo come conseguenza della fame o di abitudini alimentari anomale (come l'inflessibilità cognitiva) e questi aspetti di deterioramento dominano il quadro clinico, in particolare nella fase persistente severa di AN, che porta ad una salda radicazione delle abitudini di malattia.

Nel complesso, in questo lavoro, l'euristica di staging sembra essere un modello utile per l'AN in termini di ottimizzazione della gestione, del trattamento e da un punto di vista prognostico, mentre sembrano esserci meno informazioni su BN e BED. Potrebbe essere utile stratificare i partecipanti di studi eziologici e terapeutici, prendendo in considerazione lo stadio della malattia in cui si presentano.

Un'altra review (Cosci & Fava, 2013) ha riassunto in maniera critica gli strumenti a disposizione per la stadiazione dei disturbi mentali. Dopo aver analizzato i modelli di staging proposti per malattie come la schizofrenia la depressione unipolare, il disturbo bipolare, il disturbo da panico, il disturbo da abuso di sostanze, valuta le proposte per i disturbi dell'alimentazione, in particolare per AN e BN. Nella figura viene presentata suddivisione ad opera degli autori (Tabella V), in cui lo stadio 1 è composto da sintomi prodromici, come la bassa autostima; nello stadio 2 si verifica l'episodio acuto di malattia, il quale può lasciare dei sintomi residui e attenuati (stadio 3) o una forma persistente della malattia (stadio 4).

Tabella V. Modello di stadiazione di AN (Cosci & Fava, 2013).

Stage 1	prodromal phase: 'uneasiness and fullness' after eating, reduction of food intake, choice of 'safe' food
Stage 2	acute manifestations: severe restriction, increased activity levels, complete denial of the illness, growing attention to body weight/shape/size, social impairment
Stage 3	residual phase
Stage 4	chronic (in attenuated or persistent form): extreme emaciation, laborious exercise and 'general debility'; risk of co-occurrence of other psychiatric disorder (e.g. alcohol use disorder)

Una classificazione di gravità dell'anoressia viene proposta anche nel DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), che la definisce in base all'indice di massa corporea. Tuttavia, la letteratura dimostra come in realtà questo metodo di classificazione puramente basato sull'IMC non sia accurato nel valutare la severità della malattia. Nello studio (Machado et al., 2017), eseguito in Portogallo su un gruppo di pazienti con diagnosi di AN, i risultati forniscono uno scarso supporto alla nuova valutazione di gravità del DSM-5 per l'AN. I gruppi di gravità basati sull'IMC infatti non differivano significativamente per età o sesso e nemmeno per quanto riguarda il grado di psicopatologia del disturbo alimentare o per la frequenza degli episodi di abbuffate o di condotte di eliminazione. Si sottolinea quindi come siano necessarie ulteriori ricerche sulla validità degli criteri di classificazione del DSM-5, possibilmente testando ulteriori variabili cliniche o funzionali, e, in particolare, l'utilità prognostica per il decorso e l'esito nei disturbi alimentari.

2 SCOPO DELLO STUDIO

Questo studio si propone di esplorare un modello di stadiazione dell'anoressia nervosa basandosi sui dati raccolti in un gruppo di 891 pazienti di sesso femminile afferite al Centro Regionale per i Disturbi dell'Alimentazione e di cui sono stati raccolti i dati relativi all'esito del trattamento. Per stadiazione si intende quel processo che permette di definire una scala di gravità della malattia che risulti potenzialmente utile in ambito clinico, sia da un punto di vista prognostico che come ausilio nella scelta al trattamento. Nel campione di pazienti utilizzato, che soddisfa i criteri del DSM-5, oltre alle variabili incluse in precedenti approcci di stadiazione riportati in letteratura (Cosci & Fava, 2013; Maguire et al., 2012; Treasure, Stein, et al., 2015), sono state analizzate sia variabili psicopatologiche che variabili neuropsicologiche. Queste ultime rappresentano una novità rispetto ai pochi studi condotti finora sull'argomento, i quali hanno elaborato dei modelli di stadiazione basati esclusivamente sugli aspetti psicologici e antropometrici dell'anoressia nervosa.

3 MATERIALI E METODI

3.1 SOGGETTI

Il presente studio ha incluso pazienti di sesso femminile giunti all'osservazione del Centro Regionale per i Disturbi dell'Alimentazione dell'Università degli Studi di Padova, situato nell'Azienda Ospedaliera di Padova, a cui è stata diagnosticata una diagnosi lifetime di anoressia nervosa secondo i criteri diagnostici del DSM-5 e che sono stati presi in carico presso il Centro.

I partecipanti allo studio sono in totale 1221: 891 pazienti affetti da Anoressia nervosa (AN) lifetime e 330 controlli.

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.

Per quanto riguarda i pazienti inclusi nello studio, oltre ai dati relativi alla fase diagnostica, sono stati analizzati alcuni dati relativi all'andamento del trattamento presso il Centro, analizzando le cartelle cliniche. I dati relativi all'andamento del trattamento mostrano che 277 (31%) pazienti erano in remissione completa a fine trattamento (recupero ponderale, presenza ciclo mestruale, remissione psicopatologia e buon funzionamento sociale), altri 243 (27%) erano molto migliorate, ma non in remissione completa (recupero ponderale, ma permanenza di amenorrea e/o altri sintomi sporadici), 23 (3%) pazienti avevano un andamento con miglioramenti e ricadute, mentre il resto del campione (n=348, 39%) non aveva avuto miglioramenti o era addirittura peggiorato durante il trattamento.

3.2 STRUMENTI

Durante la valutazione diagnostica effettuata prima del trattamento, tutti i pazienti vengono sottoposti ad una intervista diagnostica strutturata che include la Structured Schedule Interview for DSM-5 (Michael B. First, M.D., Janet B. W. Williams, Ph.D., Rhonda S. Karg, Ph.D., and Robert L. Spitzer, M.D, 2016) ed una intervista diagnostica semistrutturata 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 vengono misurati in peso ed altezza e viene 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.

Oltre alle interviste diagnostiche, le pazienti compilano alcuni questionari autosomministrati, quali l'Eating Disorder Inventory (EDI), il Symptom Checklist-90 (SCL-90), lo State Trait Anxiety Inventory-forma Y (STAI-Y), il Social Comparison Rating Scale (SCRS), il Submissive Behaviour Scale (SBS), l'Edinburgh Handedness Inventory e il Temperament and Character Inventory (TCI).

L'Eating Disorder Inventory (EDI) (Garner, 2004) consiste in 64 item che indagano la sintomatologia alimentare, specifica per i disturbi dell'alimentazione. È composto da otto sottoscale: desiderio di magrezza, bulimia, insoddisfazione corporea, inefficacia, perfezionismo, sfiducia in se stessi, consapevolezza interocettiva, paura della maturità (ovvero il non volere affrontare le sfide e i problemi della vita adulta);

Il Symptom Checklist-90 (SCL-90) (Derogatis & Melisaratos, 1983) è un questionario che definisce lo stato psicopatologico attuale (ultima settimana) di un individuo, indagando una serie di sintomi di natura psichiatrica. Consta in 90 item, con risposta su scala Likert da 0 a 4, suddivisi in nove sottoscale: ansia, depressione, ossessività e compulsività, somatizzazione, psicosi, ideazione paranoide, ansia fobica, sensibilità interpersonale e ostilità;

lo State Trait Anxiety Inventory-forma Y (STAI-Y) (Spielberger, C., 1983) è uno strumento finalizzato alla misura dell'ansia. Si compone di due scale: lo STAI di Stato che valuta l'ansia di stato, secondaria al momento contingente, e lo STAI di Tratto che indaga l'ansia più stabile, come caratteristica di personalità e indipendente dal momento contingente.

È composto da 40 item (20 per ciascuna scala) a cui rispondere in base all'intensità del sintomo secondo una scala Likert da 1 a 4 (1= nulla e 4 = molto). Il tempo impiegato per completare il test è di circa 5 minuti;

Il Social Comparison Rating Scale (Gilbert & Allan, 1995) (SCRS) 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 se stessi e le altre persone, oltre a valutare se stessi in una scala di dieci punti.

In particolare, gli 11 items riguardano il giudizio sulla propria posizione sociale, sull'attrattiva e sulla capacità di adattarsi con gli altri nella società percepita dalla persona stessa. Punteggi bassi indicano sentimenti di inferiorità e, in generale, la percezione di basso rango.

Il Submissive Behaviour Scale (SBS) (Gilbert et al., 1994) è questionario composto da 16 items che esamina i comportamenti sociali di remissività legati alla depressione. Può essere somministrato ad 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.

L'Edinburgh Handedness Inventory (EHI) (Oldfield, 1971) è una scala di misurazione utilizzata per stabilire la lateralizzazione manuale. L'inventario di 20 items consiste in un elenco di istruzioni che devono essere eseguite dall'individuo

da valutare, in base all'osservazione diretta del suo comportamento o attraverso l'autovalutazione dei comportamenti quotidiani.

Il Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) (Cloninger et al., 1991) è un questionario che esamina e descrive la personalità di un individuo. Lo strumento, che comprende 100 item a risposta dicotomica “si/no”, presenta tre sezioni principali: Ricerca della novità, Evitamento del danno e Dipendenza dalla ricompensa. Secondo l'autore questi sono tre tratti di personalità collegati a un determinato neuromediatore: rispettivamente, Dopamina, Serotonina e Norepinefrina. Ognuna di queste parti contiene a sua volta quattro sottoscale.

La valutazione cognitiva si è avvalsa dei seguenti strumenti:

Il Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Berg, E. A., 1948) esamina le abilità di set-shifting del paziente, ovvero una moltitudine di funzioni esecutive tra cui l'astrazione, l'appello a strategie funzionali di "problem solving", la capacità di cambiare strategia quando la situazione lo richiede e l'abilità di imparare e memorizzare regole funzionali. Il test prevede 128 carte definite "carte risposta" costruite in modo tale che ciascuna carta contenga da una a quattro figure identiche di un singolo colore.

Quattro di queste vengono definite "carte stimolo" o "carte guida", sotto le quali il soggetto deve disporre le restanti carte nella maniera che più ritiene opportuna.

Il Trail Making Test (TMT) (Reitan, 1958) A e B è un test visivo-motorio per misurare l'attenzione, la velocità psico-motoria e il tracciamento visivo. Il test consiste nel collegare 25 target consecutivi su un foglio di carta o sullo schermo di un computer. La prima parte del compito (TMT-A) è composta da soli numeri e valuta l'attenzione selettiva e l'abilità visuo-spaziale; la seconda parte (TMT-B) è composta sia da numeri che da lettere e, attraverso il cambiamento di compiti, valuta l'attenzione selettiva e alternata.

Il compito del soggetto consiste nel collegare con una linea gli stimoli target nel minor tempo possibile. La performance si misura tenendo conto del tempo impiegato dal soggetto per completare il compito. Nella valutazione delle funzioni

esecutive viene considerato come indicativa la differenza tra i tempi della parte B e quelli della parte A (TMT-BA).

Lo Iowa Gambling Task (IGT) (Bechara et al., 1994), valuta le capacità decisionali. I partecipanti devono fare una serie di scelte da un set di quattro mazzi di carte computerizzati (A, B, C e D), con l'obiettivo di massimizzare un guadagno monetario a partire da un credito di \$ 2.000. Ad ogni scelta è associata a una ricompensa immediata e ad una sanzione occasionale, che differisce per frequenza e cifra in base al mazzo. In particolare due mazzi (solitamente A e B), sono associati ad alta ricompensa ma anche a perdite imprevedibili maggiori, sono quindi mazzi svantaggiosi (o rischiose), con un risultato a lungo termine negativo. I mazzi C e D sono mazzi vantaggiosi perché sono associati a ricompense immediate inferiori ma con perdite occasionali ancora più basse, portando quindi ad un vantaggio a lungo termine.

L'IGT si compone di 100 prove, suddivise in cinque blocchi di 20 prove ciascuno.

Il Test della Figura Complessa di Rey-Osterrieth (ROCFT) (Osterrieth, P. A., 1944) è un test cognitivo che indaga le abilità visuo-spaziali, la percezione, la pianificazione e la memoria visiva. Consente anche il calcolo dell'Indice di Coerenza Centrale (ICC), ovvero la capacità di elaborare, integrare e sintetizzare i singoli dettagli al fine di giungere a una visione d'insieme. 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: un basso punteggio indica un approccio più frammentario e orientato ai dettagli e quindi una peggiore integrazione globale (Tenconi et al., 2010). Il test si compone di due parti, nella prova di copia immediata viene chiesto di copiare una figura geometrica complessa e si osserva e codifica come l'individuo ricostruisce la figura, nella prova di memoria incidentale, dopo un intervallo temporale di tre minuti, si chiede di riprodurre a memoria la figura precedentemente riprodotta;

Il Reading the Mind in the Eyes (Baron-Cohen et al., 2001) viene utilizzato per valutare la capacità di riconoscere emozioni complesse, una delle componenti

necessarie alla Teoria della Mente (ToM). Durante il test vengono mostrate 36 fotografie raffiguranti lo sguardo di alcuni attori. Non è visibile l'intera faccia, ma solo la regione degli occhi, concentrati in una determinata espressione. Al paziente si chiede di scegliere il termine che meglio descrive lo stato emotivo tra quattro aggettivi. Il compito misura la capacità di immedesimarsi nell'altro e di riconoscerne lo stato emotivo. Il punteggio finale rappresenta il numero totale di risposta corrette.

L'Autobiographical Memory Test (AMT) (Williams & Broadbent, 1986) è uno strumento atto ad esaminare ricordi dichiarativi ed espliciti di esperienze passate con significato personale.

Ai partecipanti viene chiesto di generare un ricordo specifico accaduto in un determinato giorno almeno una settimana fa, associato ad un'emozione specifica decisa dall'esaminatore: "cerca di ricordare un giorno o una situazione del passato in cui ti sei sentito [parola chiave]. Puoi descriverlo?". Ogni ricordo richiamato deve essere diverso. I partecipanti hanno un minuto per rispondere.

Ogni ricordo viene codificato in base al livello di specificità: i ricordi riferiti a periodi misurati in secondi, minuti e ore e di durata inferiore a 24 ore sono codificati come ricordi specifici (ad es. "il giorno del mio matrimonio"); i ricordi riferiti a un periodo prolungato corrispondono a ricordi estesi (ad esempio, "quando ero a scuola"); i ricordi che si riferiscono a un'intera classe di eventi generalmente archiviati in categorie come persone, luoghi o attività sono definiti ricordi categoriali (ad esempio "ogni discussione con mio marito"); i ricordi derivati dalla conoscenza semantica generale piuttosto che da un ricordo (ad esempio "la mia amica Maria") sono codificati come associati semantici e quindi come non ricordi; infine ci sono le omissioni, in cui il partecipante non ricorda.

3.3 STATISTICA

Il t-test di Student è stato utilizzato per il confronto di variabili ad intervallo tra gruppi indipendenti (per esempio, casi verso controlli). Il test del chi-quadrato è stato utilizzato per il confronto tra gruppi sulle variabili nominali. Per la correlazione tra punteggio al Clinical Global Impression e le variabili di stadiazione (tutte variabili di tipo ordinale) è stata utilizzato il test Rho di

Spearman (correzione non-parametrica per ranghi). L'analisi di regressione multipla è infine stata usata per la valutazione dei predittori di esito (remissione). Tutte le analisi sono state condotte con il software SPSS.

4 RISULTATI

4.1 CARATTERISTICHE SOCIO-DEMOGRAFICHE E CLINICHE DEI PARTECIPANTI ALLO STUDIO

Per una migliore caratterizzazione, il campione di pazienti è stato suddiviso in due gruppi in base all'età (adolescenti e adulti).

Analisi soggetti adolescenti (età <19 anni)

Esaminando le caratteristiche cliniche dei pazienti AN con il gruppo di controllo sono emerse differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'indice di massa corporea (IMC) e l'IMC minimo e massimo (che è significativamente più basso nelle pazienti), mentre i due gruppi sono confrontabili per quanto riguarda età e scolarità.

Tabella VI. Confronto di dati anamnestici tra controlli e pazienti AN adolescenti

VARIABILI	HC (n=47) - ($\bar{x} \pm DS$)	AN (n=237) - ($\bar{x} \pm DS$)	t	p
Età	16,39 ± 1,12	16,31 ± 1,16	-0,44	0,66
IMC	21,51 ± 2,7	16,70 ± 2,45	-12,07	<0,001*
IMC peso minimo	20,09 ± 2,53	15,52 ± 1,55	-11,95	<0,001*
IMC peso massimo	22,39 ± 3,10	21,02 ± 2,63	-3,16	0,002*
Scolarità	10,04 ± 1,12	9,98 ± 1,4	-0,28	0,777
Manualità	62,14 ± 27,29	55,35 ± 34,61	-1,13	0,259

Legenda: AN = Anoressia nervosa; DS= Deviazione standard; HC= healthy control (gruppo di controllo sani); p = significatività; t= t di Student; \bar{x} = media; la presenza di * indica significatività statistica (p < 0,05)

Sono stati confrontati gli aspetti psicopatologici tra pazienti AN e controlli sani. E' stata riscontrata una maggiore gravità della psicopatologia alimentare, come

mostrato da valori più alti in tutte le sottoscala dell'Eating Disorder Inventory, eccetto per il perfezionismo.

Tutti i punteggi medi relativi al Symptom Checklist-90 si sono dimostrati significativamente più alti nelle pazienti rispetto ai controlli, allo stesso modo dei punteggi ottenuti con il Temperament and Character Inventory e lo State Trait Anxiety Inventory-forma Y e il Social Comparison Rating Scale. Al contrario, il questionario Submissive Behaviour Scale non evidenzia differenze sostanziali tra il gruppo AN e i controlli.

Tabella VII. Confronto della sintomatologia dei Disturbi dell'Alimentazione tra controlli e pazienti AN adolescenti

VARIABILI	HC (n=47) $\bar{x} \pm DS$	AN (n=237) $\bar{x} \pm DS$	t	p
Edi desiderio di magrezza	2,33 ± 3,49	10,35 ± 7,34	9,87	<0,001*
Edi consapevolezza introcettiva	2,27 ± 3,14	8,06 ± 6,41	8,02	<0,001*
Edi bulimia	0,7 ± 1,51	3,27 ± 4,55	6,17	<0,001*
Edi insoddisfazione corporea	7,83 ± 7,78	11,74 ± 7,92	2,53	0,012*
Edi ineffectiveness	2,53 ± 3,82	7,94 ± 6,91	6,41	<0,001*
Edi paure maturative	5,77 ± 3,62	8,09 ± 4,52	2,7	0,007*
Edi perfezionismo	3,33 ± 3,01	4,67 ± 3,81	1,85	0,066
Edi sfiducia interpersonale	2,73 ± 3,24	6,50 ± 4,87	5,54	<0,001*

Legenda: AN = Anoressia nervosa; DS= Deviazione standard; HC= healthy control (gruppo di controllo sani); p = significatività; t= t di Student; \bar{x} = media; la presenza di * indica significatività statistica (p < 0,05)

Tabella VIII. Confronto della sintomatologia psichica tra controlli e pazienti AN adolescenti

VARIABILI	HC (n=47) \bar{x} ($\bar{x} \pm DS$)	AN (n=237) \bar{x} ($\bar{x} \pm DS$)	t	p
SCI-90 tot	0,57 \pm 0,47	1,13 \pm 0,7	5,63	<0,001*
Somatizzazione	0,69 \pm 0,54	0,96 \pm 0,79	2,47	0,017*
Ossessione-compulsione	0,7 \pm 0,55	1,23 \pm 0,82	4,59	<0,001*
Sensibilità interpersonale	0,75 \pm 0,59	1,41 \pm 0,96	5,13	<0,001*
Depressione	0,59 \pm 0,59	1,43 \pm 0,87	6,8	<0,001*
Ansia	0,59 \pm 0,69	1,17 \pm 0,84	3,56	<0,001*

Legenda: AN = Anoressia nervosa; DS= Deviazione standard; HC= healthy control (gruppo di controllo sani); p = significatività; t= t di Student; \bar{x} = media; la presenza di * indica significatività statistica (p < 0,05)

Tabella IX. Confronto dei tratti caratteriali tra controlli sani e pazienti AN adolescenti

VARIABILI	HC (n=47) \bar{x} ($\bar{x} \pm DS$)	AN (n=237) \bar{x} ($\bar{x} \pm DS$)	t	p
Ricerca di novità	17,1 \pm 5,51	14,6 \pm 5,03	-2,5	0,13*
Evitamento del danno	16,2 \pm 5,79	19,65 \pm 6,48	2,75	0,007*
Dipendenza dalla gratificazione	13,73 \pm 3,96	11,96 \pm 3,79	-2,37	0,019*
Perseverazione	4,77 \pm 2,285	6,2 \pm 1,98	3,6	<0,001*

Legenda: AN = Anoressia nervosa; DS= Deviazione standard; HC= healthy control (gruppo di controllo sani); p = significatività; t= t di Student; \bar{x} = media; la presenza di * indica significatività statistica (p < 0,05)

Tabella X. Confronto di ansia, remissività e la percezione di rango sociale tra controlli sani e pazienti AN adolescenti

VARIABILI	HC (n=47) $(\bar{x} \pm DS)$	AN (n=237) $(\bar{x} \pm DS)$	t	p
Ansia di tratto	41,6 ± 10,236	52,3 ± 13,49	5,35	<0,001*
Ansia di stato	34,91 ± 8,587	43,97 ± 12,05	5,24	<0,001*
Social ranking	69,22 ± 12,389	58,73 ± 19,63	-3,33	0,001*
Comportamento remissivo	22,41 ± 8,984	24,30 ± 10,64	0,84	0,402

Legenda: AN = Anoressia nervosa; DS= Deviazione standard; HC= healthy control (gruppo di controllo sani); p = significatività; t= t di Student; \bar{x} = media; la presenza di * indica significatività statistica ($p < 0,05$)

Analisi soggetti adulti

Esaminando le variabili cliniche tra pazienti AN e controlli sani sono emerse differenze statisticamente significative non solo per l'IMC e l'IMC minimo e massimo, con valori più bassi per i pazienti AN, ma anche per quanto riguarda il livello di istruzione che è risultato inferiore di un anno nei soggetti AN.

Tabella XI. Confronto di dati anamnestici tra controlli e pazienti AN adulti

VARIABILI	HC (n=283) $(\bar{x} \pm DS)$	AN (n=654) $(\bar{x} \pm DS)$	t	p
Età	25,13 ± 5,04	25,05 ± 6,69	-0,19	0,85
IMC	21,38 ± 2,74	17,17 ± 2,92	-20,63	<0,001*
IMC peso minimo	19,29 ± 2,03	15,15 ± 1,73	-31,50	<0,001*
IMC peso massimo	22,66 ± 3,16	22,00 ± 3,32	-2,84	0,005*
Scolarità	15,84 ± 2,29	14,41 ± 2,3	-6,96	<0,001*

Manualità	60,97 ± 35,55	54,92 ± 38,82	-1,81	0,071
-----------	---------------	---------------	-------	-------

Legenda: AN = Anoressia nervosa; DS= Deviazione standard; HC= healthy control (gruppo di controllo sani); p = significatività; t= t di Student; \bar{x} = media; la presenza di * indica significatività statistica ($p < 0,05$)

Indagando le caratteristiche psicopatologiche tra i pazienti AN e i controlli sani sono emerse differenze significative in tutte le risposte dei questionari Eating Disorder Inventory e Symptom Checklist-90, con punteggi più alti per i pazienti AN. Anche il Temperament and Character Inventory ha riportato differenze significative per quanto riguarda ricerca di novità, dipendenza dalla gratificazione, evitamento del danno e perseverazione ma non per l'autostima.

Nelle prove State Trait Anxiety Inventory-forma Y e Submissive Behaviour Scale i pazienti AN hanno ottenuti risultati significativamente più alti e un punteggio di percezione di grado sociale inferiore nel Social Comparison Rating Scale.

Tabella XII. Confronto della sintomatologia dei Disturbi dell'alimentazione tra controlli e pazienti AN adulti

VARIABILI	HC (n=283) $\bar{x} \pm DS$	AN (n=654) $\bar{x} \pm DS$	t	p
Edi desiderio di magrezza	1,35 ± 2,87	11,73 ± 6,94	30,32	<0,001*
Edi consapevolezza introcettiva	1,29 ± 2,6	9,69 ± 6,86	25,43	<0,001*
Edi bulimia	0,53 ± 1,37	6,12 ± 5,97	21,43	<0,001*
Edi insoddisfazione corporea	5,5 ± 5,43	12,14 ± 7,57	13,92	<0,001*
Edi ineffectiveness	1,67 ± 3,05	9,86 ± 7,34	22,58	<0,001*
Edi paure maturative	3,82 ± 3,12	8,08 ± 5,01	14,57	<0,001*
Edi perfezionismo	3,19 ± 2,89	5,34 ± 4,09	8,43	<0,001*
Edi sfiducia interpersonale	2,14 ± 2,96	6,62 ± 4,55	16,5	<0,001*

Legenda: AN = Anoressia nervosa; DS= Deviazione standard; HC= healthy control (gruppo di controllo sani); p = significatività; t= t di Student; \bar{x} = media; la presenza di * indica significatività statistica ($p < 0,05$)

Tabella XIII. Confronto della sintomatologia psichica tra controlli e pazienti AN adulti

VARIABILI	HC (n=283) $(\bar{x} \pm DS)$	AN (n=654) $(\bar{x} \pm DS)$	t	p
SCI-90 tot	0,46 ± 0,36	1,38 ± 0,75	23,45	<0,001*
Somatizzazione	0,45 ± 0,38	1,24 ± 0,86	18,29	<0,001*
Ossessione-compulsione	0,66 ± 0,58	1,58 ± 0,94	16,91	<0,001*
Sensibilità interpersonale	0,52 ± 0,51	1,58 ± 0,95	20,43	<0,001*
Depressione	0,59 ± 0,51	1,78 ± 0,95	22,87	<0,001*
Ansia	0,52 ± 0,45	1,49 ± 0,91	19,98	<0,001*

Legenda: AN = Anoressia nervosa; DS= Deviazione standard; HC= healthy control (gruppo di controllo sani); p = significatività; t= t di Student; \bar{x} = media; la presenza di * indica significatività statistica ($p < 0,05$)

Tabella XIV. Confronto dei tratti caratteriali tra controlli sani e pazienti AN adulti

VARIABILI	HC (n=283) $(\bar{x} \pm DS)$	AN (n=654) $(\bar{x} \pm DS)$	t	p
Ricerca di novità	16,48 ± 4,92	15,03 ± 5,34	-3,61	<0,001*
Evitamento del danno	16,37 ± 5,56	21,30 ± 6,02	10,92	<0,001*
Dipendenza dalla gratificazione	14,41 ± 3,1	12,65 ± 3,74	-6,87	<0,001*
Perseverazione	5,13 ± 1,89	6,02 ± 1,87	6,15	<0,001*
Autostima	18,00 ± 8,49	26,24 ± 5,91	1,96	0,052

Legenda: AN = Anoressia nervosa; DS= Deviazione standard; HC= healthy control (gruppo di controllo sani); p = significatività; t= t di Student; \bar{x} = media; la presenza di * indica significatività statistica ($p < 0,05$)

Tabella XV. Confronto di ansia, remissività e la percezione di rango sociale tra controlli sani e pazienti AN adulti

VARIABILI	HC (n=283) $(\bar{x} \pm DS)$	AN (n=654) $(\bar{x} \pm DS)$	t	p
Personalità ansiosa	39,59 ± 8,77	54,04 ± 12,01	14,02	<0,001*
Stato ansioso	33,52 ± 7,09	43,33 ± 11,62	10,3	<0,001*
Social ranking	69,44 ± 13,1	57,99 ± 17,83	-6,27	<0,001*
Comportamento remissivo	19,71 ± 7,35	26,57 ± 9,6	6,84	<0,001*

Legenda: AN = Anoressia nervosa; DS= Deviazione standard; HC= healthy control (gruppo di controllo sani); p = significatività; t= t di Student; \bar{x} = media; la presenza di * indica significatività statistica ($p < 0,05$)

4.1.1 CONFRONTO DELLE CARATTERISTICHE COGNITIVE

Analisi soggetti adolescenti

Paragonando le variabili neuropsicologiche tra pazienti AN e controlli sani non sono emerse differenze tra casi e controlli per quanto riguarda il campione di adolescenti: età al momento del test e la performance ai task Trail Making Test, Iowa Gambling Task, Wisconsin Card Sorting Test, test di Rey-Osterrieth e Reading the Mind in the Eyes sono simili. L'unico dato che ha mostrato una differenza statisticamente significativa è la percentuale di risposte corrette nella fase iniziale dello Iowa Gambling Task (quando vi è una situazione di incertezza e non di apprendimento).

Per quanto riguarda l'Autobiographical Memory Test sono state osservate differenze significative nel numero totale dei ricordi evocati, minore nei pazienti

AN, e nel numero di ricordi che si riferiscono a un periodo di tempo prolungato, maggiore nei pazienti AN.

Tabella XVI. Confronto set-shifting abilities, attention, motor speed and mental tracking tra controlli sani e pazienti AN adolescenti

VARIABILI	HC (n=46) - ($\bar{x} \pm DS$)	AN (n=81) - ($\bar{x} \pm DS$)	t	p
Età	16,39 ± 1,14	16,37 ± 1,01	-0,15	0,882
IMC	21,32 ± 2,35	16,84 ± 2,64	-9,47	<0,001*
trailA	28,31 ± 8,42	31,29 ± 11,25	1,68	0,095
trailB	59,20 ± 19,26	62,81 ± 19,13	1,01	0,313
Delta trail	30,89 ± 18,76	31,53 ± 17,16	0,19	0,848
Wisc risp persev	16,60 ± 10,94	17,93 ± 15,37	0,56	0,575
Wisc tot prove	105,71 ± 30,57	100,75 ± 22,63	-1,19	0,238
Wisc global	51,71 ± 30,57	51,37 ± 37,62	-0,06	0,956
Wisc tot terr	32,44 ± 19,76	32,74 ± 24,29	0,07	0,941

Legenda: AN = Anoressia nervosa; DS= Deviazione standard; HC= healthy control (gruppo di controllo sani); p = significatività; t= t di Student; \bar{x} = media; la presenza di * indica significatività statistica (p < 0,05)

Tabella XVII. Confronto delle abilità decisionali e memoria visuo-spaziale tra controlli sani e pazienti AN adolescenti

VARIABILI	HC (n=46) - ($\bar{x} \pm DS$)	AN (n=81) - ($\bar{x} \pm DS$)	t	p
Iowanet	9,41 ± 20,85	4,01 ± 25,47	-1,2	0,231
Iowa020	-0,55 ± 3,79	-2,74 ± 5,17	-2,48	0,015*
Iowa2140	0,64 ± 5,26	0,81 ± 7,54	0,14	0,889

Iowa4160	3,68 ± 6,71	2,84 ± 8,06	-0,59	0,556
Iowa6180	3,16 ± 6,74	2,12 ± 6,99	-0,8	0,425
Iowa81100	2,50 ± 7,55	1,06 ± 8,59	-0,93	0,353
Rey copia	27,50 ± 4,14	28,3 ± 3,87	1,09	0,279
Rey copia ICC	1,07 ± 0,41	1,09 ± ,43	0,35	0,724
Rey memo	18,16 ± 4,15	19,33 ± 5,91	1,3	0,195
Rey memo ICC	1,249 ± 0,3	1,27 ± 0,34	0,38	0,705

Legenda: AN = Anoressia nervosa; DS= Deviazione standard; HC= healthy control (gruppo di controllo sani); p = significatività; t= t di Student; \bar{x} = media; la presenza di * indica significatività statistica ($p < 0,05$)

Tabella XVIII. Confronto dell'empatia e della memoria tra controlli sani e pazienti AN adolescenti

VARIABILI	HC (n=46) \bar{x} ($\bar{x} \pm DS$)	AN (n=81) \bar{x} ($\bar{x} \pm DS$)	t	p
Mindreading tot	24,43 ± 3,8	24,42 ± 3,7	-0,02	0,986
Mindreading maschile	12,17 ± 2,24	11,79 ± 2,22	-0,91	0,363
Mindreading femminile	12,26 ± 2,8	12,63 ± 2,27	0,79	0,431
Mindreading positivo	5,50 ± 1,76	5,49 ± 1,59	-0,02	0,982
Mindreading negativo	8,52 ± 1,57	8,41 ± 1,64	-0,37	0,711
SS reaction time	267,93 ± 46,13	251,11 ± 52,66	-1,68	0,097
MA tot	10,13 ± 2,19	8,83 ± 2,22	-2,47	0,016*
MA tempo tot	134,4 ± 56,78	162,02 ± 57,32	1,91	0,061
MA ricordi gen estesi	0,45 ± 0,89	1,22 ± 1,29	2,83	0,006*
MA ricordi categorici	0,16 ± 0,45	0,22 ± 0,53	0,49	0,623
MA non ricordi	0,26 ± 0,58	0,39 ± 0,45	0,85	0,397
MA omissioni	0,97 ± 1,30	1,27 ± 1,47	0,9	0,37

Legenda: AN = Anoressia nervosa; DS= Deviazione standard; HC= healthy control (gruppo di controllo sani); p = significatività; t= t di Student; \bar{x} = media; la presenza di * indica significatività statistica ($p < 0,05$)

Analisi soggetti adulti

Negli adulti, paragonabili per quanto riguarda l'età al momento del test, il confronto tra casi e controlli mostra molte differenze significative. Il campione adulto con anoressia nervosa mostra difficoltà esecutive, come evidenziato dalla performance al Trial Making Test e al Wisconsin Card Sorting Task.

Esaminando la capacità decisionale (Iowa Gambling Task), sono state trovate differenze nei pazienti AN che hanno ottenuto punteggi significativamente inferiori in tutte le fasi del task, ad eccezione della prima. Anche il Test della Figura Complessa di Rey-Osterrieth ha evidenziato una performance più scadente nei pazienti AN, ovvero minor abilità visuo-spaziali e di memoria visiva, oltre che un basso indice di coerenza centrale con un approccio più frammentario e orientato ai dettagli.

Analizzando la capacità di riconoscere le emozioni con il test Reading the Mind in the Eyes, nei pazienti AN è stato osservato un maggior tempo di risposta oltre che una maggior difficoltà nel riconoscimento delle emozioni positive.

L'Autobiographical Memory Test ha prodotto differenze per quanto riguarda il numero totale di ricordi evocati, minore nei pazienti AN, e il numero di ricordi che si riferiscono a un periodo di tempo prolungato, maggiore nei pazienti AN.

Tabella XIX. Confronto set-shifting, attenzione, velocità psico-motoria e abilità visuo-spaziali tra controlli sani e pazienti AN adulti

VARIABILI	HC (n=281) $\bar{x} \pm DS$	AN (n=227) $\bar{x} \pm DS$	t	p
Età	26,36 ± 5,3	25,94 ± 6,62	-0,78	0,434
IMC	21,5 ± 2,96	17,83 ± 2,9	-14,03	<0,001*

trailA	28,62 ± 9,12	30,24 ± 9,9	1,89	0,059
trailB	55,85 ± 19,49	62,56 ± 23,16	3,44	<0,001*
Delta trail	27,23 ± 17,3	32,32 ± 21,06	2,89	0,004*
Wisc risp persev	12,51 ± 10,82	16,73 ± 14,05	3,65	<0,001*
Wisc tot prove	92,02 ± 20,21	99,63 ± 22,5	3,88	<0,001*
Wisc global	36,29 ± 29,25	48,87 ± 35,86	4,18	<0,001*
Wisctoterr	22,45 ± 17,13	30,14 ± 22,19	4,21	<0,001*

Legenda: AN = Anoressia nervosa; DS= Deviazione standard; HC= healthy control (gruppo di controllo sani); p = significatività; t= t di Student; \bar{x} = media; la presenza di * indica significatività statistica ($p < 0,05$)

Tabella XX. Confronto delle abilità decisionali e memoria visuo-spaziale tra controlli sani e pazienti AN adulti

VARIABILI	HC (n=281) $(\bar{x} \pm DS)$	AN (n=227) $(\bar{x} \pm DS)$	t	p
Iowanet	20,92 ± 27,26	8,55 ± 27,82	-4,96	<0,001*
Iowa020	-1,4 ± 5,86	-2,09 ± 6,4	-1,24	0,217
Iowa2140	3,84 ± 7,1	2,04 ± 7,25	-2,77	0,006*
Iowa4160	6,07 ± 7,93	3,34 ± 8,42	-3,7	<0,001*
Iowa6180	6,06 ± 9,18	2,39 ± 8,7	-4,52	<0,001*
Iowa81100	6,27 ± 9,11	2,78 ± 9,77	4,1	<0,001*
Rey copia	29,53 ± 3,35	28,85 ± 3,86	-2,09	0,937
Rey copia ICC	1,23 ± 0,42	1,11 ± 0,43	-3,06	0,002*
Rey memo	19,79 ± 4,80	18,26 ± 5,06	-3,41	<0,001*
Rey memo ICC	1,35 ± 0,29	1,26 ± 0,32	-3,35	<0,001*

Legenda: AN = Anoressia nervosa; DS= Deviazione standard; HC= healthy control (gruppo di controllo sani); p = significatività; t= t di Student; \bar{x} = media; la presenza di * indica significatività statistica ($p < 0,05$)

Tabella XXI. Confronto dell'empatia e della memoria tra controlli sani e pazienti AN adulti

VARIABILI	HC (n=281) $(\bar{x} \pm DS)$	AN (n=227) $(\bar{x} \pm DS)$	t	p
Mindreading tot	26,35 \pm 3,01	26,19 \pm 3,56	-0,45	<0,001*
Mindreading maschile	12,54 \pm 2,11	12,64 \pm 2,21	0,41	0,685
Mindreading femminile	13,8 \pm 1,91	13,54 \pm 2,14	-1,17	0,244
Mindreading positivo	6,45 \pm 1,21	6,1 \pm 1,39	2,49	0,013*
Mindreading negativo	8,6 \pm 1,63	8,93 \pm 1,73	1,82	0,071
SS reaction time	248,03 \pm 44,02	261,64 \pm 91,37	1,46	0,147
MA tot	9,59 \pm 1,78	8,39 \pm 2,53	-3,03	0,003*
MA tempo tot	163,54 \pm 51,47	175,071 \pm 48,39	1,21	0,231
MA ricordi gen estesi	0,82 \pm 0,91	1,46 \pm 1,55	2,78	0,007*
MA ricordi gen categorici	0,23 \pm 0,60	0,46 \pm 1,13	1,39	0,167
MA non ricordi	0,37 \pm 0,65	0,42 \pm 0,77	0,43	0,67
MA omissioni	1,00 \pm 1,29	1,24 \pm 1,42	0,98	0,329

Legenda: AN = Anoressia nervosa; DS= Deviazione standard; HC= healthy control (gruppo di controllo sani); p = significatività; t= t di Student; \bar{x} = media; la presenza di * indica significatività statistica ($p < 0,05$)

4.2 CARATTERISTICHE CLINICHE E NEUROPSICOLOGICHE DI PAZIENTI CON AN CHE VANNO INCONTRO A REMISSIONE TOTALE E A REMISSIONE PARZIALE A FINE TRATTAMENTO E DI PAZIENTI CON RICADUTE

Come analisi preliminari esplorative, sono state inizialmente analizzate le differenze tra le caratteristiche "baseline" delle pazienti a seconda dell'esito a fine trattamento. I confronti effettuati riguardano le pazienti con remissione totale

rispetto al resto del gruppo, le pazienti con miglioramento sostanziale (remissione totale + remissione parziale) e le pazienti che sono andate in remissione ma poi hanno avuto delle ricadute verso le pazienti che non hanno risposto al trattamento. Le variabili che hanno mostrato capacità discriminante per quanto riguarda la remissione totale sono state: IMC, il IMC minimo e il IMC finale, la velocità di perdita di peso (i quali risultano tutti maggiori nelle pazienti che andranno incontro a remissione), oltre a durata di malattia e a un'età di esordio (che sono invece minori nelle pazienti con remissione). Per quanto riguarda l'Eating Disorder Inventory sono risultati discriminanti il desiderio di magrezza e l'insoddisfazione corporea, entrambi più patologici nelle pazienti con remissione. Ulteriori differenze che sono state osservate sono un punteggio più basso dell'attenzione selettiva al Trail Making Test B, una personalità meno ansiosa e una migliore performance al Test della Figura Complessa di Rey-Osterrieth (coerenza centrale) nelle pazienti che andranno incontro a remissione.

Nel confronto tra i pazienti AN in remissione almeno parziale (includendo quindi nel gruppo, oltre ai pazienti in remissione totale, anche pazienti che hanno recuperato il peso, ma presentano ancora alcuni sintomi di AN) e i pazienti che sono rimasti completamente sintomatici, sono emerse differenze significative per quanto riguarda l'età (inferiore nei pazienti migliorati), il IMC, il IMC minimo, massimo e il IMC finale, la velocità di perdita di peso (i quali risultano tutti maggiori nei pazienti che andranno incontro a miglioramento clinico), oltre a una minor durata di malattia e a un'età di esordio inferiore. Il livello di istruzione risulta inferiore nei pazienti migliorati, mentre il menarca è comparso più precocemente. Per quanto riguarda l'Eating Disorder Inventory sono risultati significativi la sfiducia interpersonale e l'inefficacia, entrambi con punteggi meno patologici nei pazienti che migliorano a fine trattamento. Inoltre, sia la somatizzazione che la depressione del Symptom Checklist-90 hanno punteggi meno patologici in questo gruppo, così come la personalità ansiosa e la percezione di rango sociale.

Dal confronto tra le pazienti soggette a ricadute e le pazienti che non hanno risposto al trattamento (Tabella XXIV) non sono emerse differenze per quanto riguarda durata di malattia, IMC, numero di episodi di vomito o coerenza centrale, ma solamente per l'età di esordio (inferiore nelle pazienti con ricadute). Sono state osservate maggiori difficoltà nella memoria autobiografica e, quindi, nella

capacità di imparare dalle esperienze attraverso la storia personale, e nel riconoscere le emozioni positive al test Reading the Mind in the Eyes. Inoltre, le pazienti con ricadute avevano percentuali significativamente maggiori di familiarità materna per depressione e disturbi dell'alimentazione.

Tabella XXII. Confronto di dati anamnestici, caratteristiche psicopatologiche e neuropsicologiche statisticamente significative tra pazienti AN che a fine trattamento sono guariti e pazienti AN che rimangono sintomatici

VARIABILE	AN (n=348) - ($\bar{x} \pm DS$)	AN Remissione totale (n=277) - ($\bar{x} \pm DS$)	t	p
IMC	16,94 \pm 2,70	18,91 \pm 2,85	-5,95	<0,001
IMC	16,75 \pm 2,66	17,71 \pm 3,03	-4,51	<0,001
IMC peso min	15,12 \pm 1,71	15,54 \pm 1,6	-3,39	<0,001
IMC finale	18,04 \pm 2,96	20,33 \pm 2,31	-12,31	<0,001
IMC loss speed2	0,26 \pm 0,22	0,32 \pm 0,26	-3,04	0,002
Durata malattia	40,28 \pm 52,11	32,40 \pm 43,34	2,35	0,019
Età esordio	18,40 \pm 5,59	17,49 \pm 3,74	2,86	0,004
Edi desiderio di magrezza	10,94 \pm 7,06	12,21 \pm 7,01	-2,40	0,017
Edi insoddisfazione corporea	11,48 \pm 7,66	13,14 \pm 7,49	-2,92	0,004
Stai T	54,42 \pm 12,21	51,28 \pm 12,90	2,04	0,043
trailB	60,74 \pm 20,02	66,43 \pm 25,51	-1,99	0,049
Rey copia	28,37 \pm 3,96	29,39 \pm 3,56	-2,21	0,028
Rey copia ICC	1,06 \pm 0,42	1,19 \pm 0,43	-2,49	0,013
Rey memo ICC	1,23 \pm 0,33	1,32 \pm 0,31	-2,03	0,043

Legenda: AN = Anoressia nervosa; DS= Deviazione standard; p = significatività < 0,05; t= t di Student; \bar{x} = media

Tabella XXIII. Confronto di dati anamnestici, caratteristiche psicopatologiche e neuropsicologiche statisticamente significative tra pazienti AN che a fine trattamento vanno in remissione parziale e pazienti AN che rimangono sintomatici

VARIABILE	AN (n=348) - ($\bar{x} \pm DS$)	AN Remissione parziale (n=243) - ($\bar{x} \pm DS$)	t	p
Età	25,03 ± 8,03	22,70 ± 6,53	2,49	0,014
IMC	16,83 ± 3,00	17,97 ± 2,8	-3,24	0,001
IMC	16,62 ± 2,66	17,36 ± 2,88	-3,89	<0,001
IMC peso min	14,93 ± 1,72	15,47 ± 1,63	-4,72	<0,001
IMC peso max	21,41 ± 3,10	21,96 ± 3,21	-2,5	0,013
IMC finale	17,13 ± 2,90	19,93 ± 2,41	-15,443	<0,001
IMC loss speed2	0,25 ± 0,22	0,30 ± 0,25	-2,99	0,003
menarca	12,73 ± 1,9	12,42 ± 2,08	2,22	0,027
scolarità	13,69 ± 2,92	13,01 ± 2,94	2,01	0,046
Durata malattia	45,63 ± 58,55	32,26 ± 41,35	3,78	<0,001
Età esordio	18,52 ± 5,39	17,83 ± 4,87	1,98	0,048
EDI inefficacia	10,00 ± 7,53	8,94 ± 7,1	2,02	0,043
Edi sfiducia interpersonale	7,01 ± 4,75	6,29 ± 4,51	2,18	0,03
SOM	1,26 ± 0,87	1,11 ± 0,84	2,37	0,018
DEP	1,79 ± 0,97	1,62 ± 0,93	0,02	0,018
Stai T	56,67 ± 11,27	51,84 ± 12,79	3,09	0,002
Social ranking	53,95 ± 18,39	60,41 ± 18,2	-2,66	0,008

Legenda: AN = anoressia nervosa; DS= Deviazione standard; p = significatività < 0,05; t= t di Student; \bar{x} = media

Tabella XXIV. Confronto di dati anamnestici, caratteristiche psicopatologiche e neuropsicologiche tra pazienti AN che a fine trattamento sono andate in remissione ma poi hanno avuto delle ricadute e pazienti AN che non hanno risposto al trattamento.

VARIABILI	AN (n=256) - ($\bar{x} \pm DS$)	AN Tipo ricaduta (n=23) - ($\bar{x} \pm DS$)	t	p
Età	23,8 ± 7,34	20,86 ± 4,58	-1,890	0,060
IMC	16,65 ± 2,81	16,84 ± 2,34	0,311	0,756
IMC peso min	14,97 ± 1,67	14,84 ± 1,73	-0,333	0,740
Durata malattia	42,46 ± 57,26	38,96 ± 42,11	-0,287	0,775
Età di esordio	18,85 ± 5,29	16,52 ± 2,86	-3,413	0,002*
EDI bulimia	5,16 ± 5,98	4,18 ± 4,48	-0,941	0,354
Rey copia ICC	1,0627 ± 0,43	1,0220 ± 0,44	-0,314	0,755
Omissioni non ricordi	0,94 ± 1,06	2,10 ± 1,37	2,429	0,023*
Mind positivo	76,69 ± 16,73	62,67 ± 21,43	-2,329	0,024*
Bias happy	7,48 ± 6,03	13,1 ± 6,13	2,770	0,008*

Legenda: AN = anoressia nervosa; DS= Deviazione standard; p = significatività; t= t di Student; \bar{x} = media

4.3 ANALISI DEI PREDITTORI

Sono state condotte una serie di regressioni logistiche per studiare l'effetto indipendente delle diverse variabili cliniche come possibili predittori di esito del trattamento. L'analisi di regressione è partita da variabili già note (dallo studio della letteratura) come variabili prognostiche: IMC, presenza di vomito e durata di malattia. Variabile dipendente (o outcome) è stata considerata la remissione totale o almeno parziale a fine trattamento.

Prendendo in esame come variabile di outcome la remissione totale, le variabili che hanno mostrato un significativo effetto predittivo positivo sono state: alti valori di IMC, basso numero di episodi di vomito e basso valore di durata della malattia. Nel sottocampione che ha effettuato la valutazione neurocognitiva, anche alti punteggi dell'indice di coerenza centrale ha mostrato una capacità predittiva indipendente rispetto a peso e durata di malattia. Non hanno invece mostrato capacità predittiva le variabili psicopatologiche come i punteggi alla scala Eating Disorder Inventory o Symptom Checklist-90, il disturbo dell'immagine corporea, il perfezionismo infantile, le altre caratteristiche neuropsicologiche o la velocità della perdita di peso. All'interno del gruppo di pazienti sottoposto a MRI, ha dimostrato avere un effetto predittivo solamente la girificazione del lobo sinistro, ma non del lobo destro.

Considerando la remissione parziale, le variabili che hanno mostrato un significativo effetto predittivo positivo sono state di nuovo: alti valori di IMC, basso numero di episodi di vomito e basso valore di durata della malattia. Anche la velocità di perdita di peso ha mostrato un valore predittivo (più lenta la velocità più scarsa la risposta al trattamento) indipendente da peso e presenza del sintomo vomito, ma non indipendente dalla durata di malattia. Non hanno invece mostrato capacità predittiva le variabili psicopatologiche come i punteggi alla scala Eating Disorder Inventory o Symptom Checklist-90, il disturbo dell'immagine corporea, il perfezionismo infantile o le caratteristiche neuropsicologiche.

All'interno del gruppo di pazienti sottoposto a MRI, ne' la girificazione del lobo sinistro ne' la girificazione del lobo dx hanno dimostrato avere un effetto predittivo.

Modelli di regressione logistica, con la graduale introduzione delle variabili indipendenti, per la predizione della remissione totale

Tabella XXV

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	25,725	1	1,482	< 0,001*
Costante	0,659	1	1,128	0,417

Tabella XXVI

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	34,029	1	1,615	< 0,001*
Staging 3 vomito	14,606	1	1,248	< 0,001*
Costante	1,650	1	0,800	0,199

Tabella XXVII

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	34,554	1	1,626	< 0,001*
Staging 3 vomito	10,776	1	1,216	0,001*
Staging 4 durata	3,104	1	1,150	0,078
Costante	4,629	1	0,586	0,031*

Tabella XXVIII

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	28,878	1	1,618	< 0,001*
Staging 3 vomito	10,983	1	1,230	< 0,001*
Staging 4 durata	1,935	1	1,122	0,164
Staging 5 EDTDT	1,952	1	0,924	0,162
Costante	1,663	1	0,678	0,197

Tabella XXIX

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	33,295	1	1,656	< 0,001*
Staging 3 vomito	8,424	1	1,197	0,004*

Staging 4 durata	2,052	1	1,127	0,152
Staging 6 OC	0,249	1	1,029	0,618
costante	5,190	1	0,533	0,023*

Tabella XXX

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	28,626	1	1,639	< 0,001*
Staging 3 vomito	10,158	1	1,229	0,001*
Staging 4 durata	3,266	1	1,170	0,071
Staging 13 disturbo immagine corporea	1,126	1	0,937	0,289
Costante	2,079	1	0,650	0,149

Tabella XXXI

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	9,990	1	1,569	0,002*
Staging 3 vomito	2,072	1	1,190	0,150
Staging 4 durata	6,610	1	1,428	0,010*
Staging 7 wisc pers	0,044	1	1,019	0,834
costante	5,058	1	0,356	0,025*

Tabella XXXII

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	10,283	1	1,588	0,001*
Staging 3 vomito	1,736	1	1,170	0,188
Staging 4 durata	7,832	1	1,482	0,005*

Staging 8 rey ICC	7,615	1	1,292	0,006*
Costante	11,630	1	0,205	< 0,001*

Tabella XXXIII

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	8,802	1	1,494	0,003*
Staging 4 durata	9,814	1	1,536	0,002*
Staging 8 rey ICC	7,656	1	1,293	0,006*
Costante	10,437	1	0,235	0,001*

Tabella XXXIV

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	9,217	1	1,522	0,002*
Staging 4 durata	9,039	1	1,529	0,003*
Staging 8 rey ICC	5,179	1	1,276	0,023*
Staging 9 rey memo	0,000	1	1,000	0,999
costante	9,520	1	0,240	0,002*

Tabella XXXV

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	4,774	1	1,488	0,029*
Staging 4 durata	5,388	1	1,534	0,020*
Staging 8 rey ICC	9,126	1	1,447	0,003*
Staging 11 Mind	0,083	1	0,963	0,773
costante	4,062	1	0,263	0,044*

Tabella XXXVI

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	3,232	1	1,381	0,072
Staging 4 durata	2,905	1	1,359	0,088
Staging 8 rey ICC	1,323	1	1,150	0,250
chirpperfez	0,000	1	0,997	0,992
costante	1,171	1	0,514	0,279

Tabella XXXVII

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	3,843	1	1,343	0,050
Staging 4 durata	6,717	1	1,517	0,010*
Staging 8 rey ICC	7,094	1	1,315	0,008*
Staging 2 loss speed	0,101	1	0,960	0,751
costante	3,545	1	0,316	0,060

Tabella XXXVIII

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Girificazione lh	3,719	1	1239,578	0,054
Costante	3,836	1	0,000	0,050

Tabella XXXIX

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
-----------	------	----	--------	---

Girificazione rh	2,916	1	260,450	0,088
Costante	3,038	1	0,000	0,081

Legenda: Wald = Wald test; gl = gradi di libertà; Exp(B) = odd ratio; la presenza di * indica significatività statistica ($p < 0,05$)

Modelli di regressione logistica, con la graduale introduzione delle variabili indipendenti, per la predizione della remissione parziale

Tabella XL

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	14,937	1	1,320	< 0,001*
Costante	31,889	1	0,432	< 0,001*

Tabella XLI

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	23,135	1	1,440	< 0,001*
Staging 3 vomito	19,427	1	1,250	< 0,001*
costante	48,152	1	0,298	< 0,001

Tabella XLII

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	23,699	1	1,448	< 0,001*
Staging 3 vomito	11,992	1	1,199	< 0,001*
Staging 4 durata	9,829	1	1,258	0,002*
costante	50,843	1	0,179	< 0,001*

Tabella XLIII

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	22,892	1	1,498	< 0,001*
Staging 3 vomito	11,769	1	1,213	< 0,001*
Staging 4 durata	6,920	1	1,227	0,009*
Staging EDTDT	0,474	1	0,963	0,491
costante	35,607	1	0,170	< 0,001*

Tabella XLIV

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	23,444	1	1,488	< 0,001*
Staging 3 vomito	8,985	1	1,182	0,003*
Staging 4 durata	6,072	1	1,212	0,014*
Staging 6 OC	0,273	1	1,029	0,601
costante	45,566	1	0,157	< 0,001*

Tabella XLV

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	2,596	1	1,252	0,107
Staging 3 vomito	0,245	1	1,060	0,621
Staging 4 durata	12,606	1	1,585	< 0,001*
Staging 7 wisc pers	0,353	1	1,058	0,552
costante	24,679	1	0,094	< 0,001*

Tabella XLVI

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	2,303	1	1,235	0,129
Staging 3 vomito	0,128	1	1,043	0,721
Staging 4 durata	12,956	1	1,598	< 0,001*
Staging 8 rey ICC	0,498	1	1,068	0,480
costante	26,498	1	0,092	< 0,001*

Tabella XLVII

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	2,428	1	1,245	0,119
Staging 3 vomito	0,035	1	1,022	0,851
Staging 4 durata	11,211	1	1,556	< 0,001*
Staging 9 rey memo	0,010	1	1,010	0,920
costante	23,947	1	0,112	< 0,001*

Tabella XLVIII

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	1,354	1	1,222	0,245
Staging 3 vomito	0,128	1	1,055	0,721
Staging 4 durata	6,059	1	1,476	0,014*
Staging 11 Mind	0,018	1	0,984	0,893
costante	10,197	1	0,163	0,001*

Tabella XLIX

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	21,830	1	1,487	< 0,001*
Staging 3 vomito	7,894	1	1,172	0,005*
Staging 4 durata	11,806	1	1,319	< 0,001*
Staging 13 disturbo immagine corporea	0,944	1	1,058	0,331
costante	46,245	1	0,131	< 0,001*

Tabella L

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Staging 1 IMC	24,100	1	1,595	< 0,001*
Staging 3 vomito	17,229	1	1,293	< 0,001*
Staging 4 durata	2,858	1	1,163	0,091
Staging 2 loss speed	4,203	1	0,849	0,040*
costante	21,227	1	0,196	< 0,001*

Tabella LI

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Girificazione lh	1,813	1	71,464	0,178
Costante	1,602	1	0,000	0,206

Tabella LII

VARIABILI	Wald	gl	Exp(B)	p
Girificazione rh	1,837	1	96,209	0,175
Costante	1,635	1	0,000	0,201

Legenda: Wald = Wald test; gl = gradi di libertà; Exp(B) = odd ratio; la presenza di * indica significatività statistica ($p < 0,05$)

4.4 CORRELAZIONI CON CLINICAL GLOBAL IMPRESSION

Poiché le pazienti (n=891) a fine trattamento venivano classificate nel loro miglioramento con una scala di Clinical Global Impression (1= molto migliorato; 2= migliorato; 3=poco migliorato; 4= invariato; 5=poco peggiorato; 6=peggiolato; 7= molto peggiorato) abbiamo condotto una analisi di correlazione non parametrica. Dalle analisi (Tabella XLVIII) sono emerse correlazioni significative con i valori di IMC (più alti = maggiore miglioramento), il numero di episodi di vomito e la durata della malattia e una bassa velocità di perdita di peso. Non sono emerse invece correlazioni significative con le variabili psicopatologiche, la performance ai task neuropsicologici, il disturbo dell'immagine corporea.

Tabella LIII. Correlazioni non parametriche tra punteggio al CGI e i dati anamnestici, caratteristiche psicopatologiche e neuropsicologiche

VARIABILI	p	r
Staging 1 IMC	0,043*	0,068
Staging 2 loss speed	0,004*	-0,109
Staging 3 vomito	0,009*	0,087
Staging 4 durata	<0,001*	0,111
Staging 5 EDTDT	0,279	-0,038
Staging 6 OC	0,055	0,068
Staging 7 wisc perseverazione	0,803	0,014
Staging 8 rey ICC	0,199	0,074
Staging 9 rey memo	0,463	0,043
Staging 11 Mind	0,882	0,010
Staging 12 CBT	0,104	0,136
Staging 13 dic	0,829	-0,008

r = coefficiente di correlazione Rho di Spearman; *p* = significatività a due code; la presenza di * indica significatività statistica ($p < 0,05$)

4.5 CLASSIFICAZIONE IN STADI SULLA BASE DELLE VARIABILI CONSIDERATE

Per ottenere una suddivisione in stadi, sono state selezionate le variabili implicate nelle correlazioni (e regressioni) risultate statisticamente significative. Per alcune variabili (IMC, durata, episodi di vomito) abbiamo utilizzato una stadiazione a 5 livelli già proposta in letteratura (Maguire et al., 2012). Per le altre variabili, abbiamo invece analizzato le distribuzioni di frequenza delle risposte ai questionari, calcolando i 20° percentili delle distribuzioni dei valori e ricavando così cinque stadi da 0 a 4 (dove 0 = valore prognostico positivo e 4 = valore prognostico negativo)

La suddivisione in stadi delle variabili così ottenute è la seguente:

Tabella LIV. Suddivisione in cinque stadi di gravità (da 0 a 4) delle variabili selezionate

	0	1	2	3	4
IMC	≥ 20	17.5 – 19	15 -17,5	13-15	<13
Vomito	no	raro	≥ 1 volta/ settimana	Almeno ogni giorno	Più volte al giorno
Durata	< 1 mese	1-6 m	3- 2 anni	2 anni e 5 anni	>5 anni
EDI desiderio di magrezza	<4	4-9	10-14	15 -18	>18
OC	< 0,6	0.6 -1.1	1.11-1.7	1.71 -2.36	> 2.36
Wisc persev	<6	6-9	10-15	16-29	>29
Rey ICC	>1.51	1.291 – 1.51	1.021 – 1.29	0.64-1.02	<0.64
Rey memo	>23.1	20.1 – 23.1	17.1 – 20	13.51 -17	<13.5
Mind reading	>30	28-29	26-27	24-25	<23
Distorsione	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10
Velocità perdita di peso	>0.7	0.4 -0.7	0.2 -0.39	0.05 -0.19	0-0.05

Il calcolo della velocità della perdita di peso è avvenuto nel seguente modo:

$$\text{probabilità di perdita di peso} = \frac{\text{IMC}_{\text{peso premorbo}} - \text{IMC}_{\text{peso minimo raggiunto}}}{\text{mesi perdita di peso}}$$

Sono stati quindi elaborati dei modelli di stadiazione basati sulle correlazioni risultate significative, costruiti nel seguente modo:

- STAGING 1 = IMC + vomito + durata
- STAGING 2 = IMC + durata + ICC (modello basato solo su 304 soggetti, quelli che disponevano del dato ICC)
- STAGING 3 = IMC + durata + vomito + ICC
- STAGING MIX basato sul modello STAGING 2, in cui nei soggetti a cui mancava il parametro ICC è stato usato STAGING 1

Successivamente sono stati sommati i punteggi (da 0 a 4) delle variabili all'interno di ciascun modello di staging e sono stati calcolati i percentili, ottenendo così un punteggio finale da 0 a 4 dell'intero modello di staging.

Tabella LV. Punteggi finali dei modelli staging 1, staging 2 e staging 3

Percentili	STAGING 1	STAGING 2	STAGING 3
20	3,00	4,00	4,00
40	4,00	5,00	6,00
60	5,00	6,00	7,00
80	7,00	8,00	8,00

I modelli di staging così ottenuti sono stati testati su variabili di outcome diverse: remissione totale, remissione parziale, tipo ricaduta, ovvero pazienti del gruppo e non guarito e non migliorato che in realtà presenta un andamento fluttuante con miglioramenti e ricadute, e CGI (Clinical Global Impression). Il CGI è una scala di risposta al trattamento dove 1= molto migliorato, 2=migliorato, 3=poco

migliorato, 4=invariato e 5, 6, 7 = peggiorati (i punteggi 5, 6 e 7, avendo scarsa numerosità, sono stati uniti al valore 4).

Esaminando il modello staging 1, esso sembra essere significativo in quanto si osserva una progressiva diminuzione dei casi di guarigione passando dallo stadio 0, dove la percentuale di guarigione è del 55,6% allo stadio 4, dove i guariti sono il 19,1%, sebbene non ci sia una sostanziale differenza nel passaggio tra gli stadi 1, 2 e 3. Il modello è ancora più significativo per le remissioni parziali, con un miglioramento del 75,6% allo stadio 0 contro il 41,2% allo stadio 4.

Anche nel modello staging 2, dove i guariti passano da 67,7% nello stadio 0 a 16,4% nello stadio 4, sono state trovate sostanziali differenze, nonostante la minor significatività a causa della scarsa numerosità campionaria. In linea sono i valori dei casi di remissione parziale, dove i pazienti passano da 83,9% nello stadio 0 a 53,4% nello stadio 4.

Il modello staging 3 funziona bene per i pazienti guariti, i quali allo stadio 0 sono il 72,7% mentre scendono a 20,4 % allo stadio 4. Anche in questo caso, meno incisivi (ma in linea) sono gli esiti dei pazienti in remissione parziale, i quali passano da 86,4% allo stadio 0 a 58,3% allo stadio 4.

Il modello staging mix ha dimostrato essere particolarmente valido, in quanto i soggetti guariti allo stadio 0 sono il 61,1% e allo stadio 4 il 18,5%, mentre i casi in remissione parziale sono passati da 75,9% per lo stadio 0 a 43,5% per lo stadio 4. Per la variabile di outcome tipo ricaduta invece non sono state trovate corrispondenza con nessuno dei modelli di staging, probabilmente dovuto al fatto che possiede fattori predittivi diversi da quelli considerati, allo stesso modo della variabile di outcome CGI.

Staging 1

Tabella LVI. Staging 1 in AN remissione totale

Stadio	AN	AN remissione totale
0	44,4%	55,6%
1	60,4%	39,6%
2	66,4%	33,6%

3	70,8%	29,2%
4	80,9%	19,1%

Tabella LVII. Staging 1 in AN remissione parziale

Stadio	AN	AN remissione parziale
0	24,4%	75,6%
1	29,9%	70,1%
2	36,4%	63,6%
3	42,4%	57,6%
4	58,8%	41,2%

Tabella LVIII. Staging 1 in AN tipo ricaduta

Stadio	AN	Tipo ricaduta
	95,6%	4,4%
	98,1%	1,9%
	97,2%	2,8%
	97,4%	2,6%
	97,5%	2,5%

Tabella LIX. Staging 1 in Clinical Global Impression

Stadio	1	2	3	4
0	8,9%	51,1%	17,8%	22,2%
1	19,5%	40,3%	12,3%	27,9%
2	19,8%	29,5%	18,4%	32,3%
3	17,3%	31,4%	17,3%	33,9%
4	10,3%	22,1%	21,6%	46,1%

Staging 2

Tabella LX. Staging 2 in AN remissione totale

Stadio	AN	AN remissione totale
0	32,3%	67,7%
1	52,0%	48,0%
2	72,3%	27,7%
3	66,0%	34,0%
4	83,6%	16,4%

Tabella LXI. Staging 2 in AN remissione parziale

Stadio	AN	AN remissione parziale
0	16,1%	83,9%
1	30,0%	70,0%
2	27,7%	72,3%
3	26,2%	73,8%
4	46,6%	53,4%

Tabella LXII. Staging 2 in AN tipo ricaduta

Stadio	AN	AN tipo ricaduta
0	93,5%	6,5%
1	98,0%	2,0%
2	97,9%	2,1%
3	94,2%	5,8%
4	93,2%	6,8%

Tabella LXIII. Staging 2 in Clinical Global Impression

Stadio	1	2	3	4
0	22,6%	48,4%	12,9%	16,1%
1	16,0%	48,0%	14,0%	22,0%
2	10,6%	46,8%	21,3%	21,3%
3	16,5%	37,9%	25,2%	20,4%
4	9,6%	34,2%	27,4%	28,8%

Staging 3

Tabella LXIV. Staging 3 in AN remissione totale

Stadio	AN	AN remissione totale
0	27,3%	72,7%
1	56,2%	43,8%
2	60,0%	40,0%
3	72,5%	27,5%
4	79,6%	20,4%

Tabella LXV. Staging 3 in AN remissione parziale

Stadio	AN	AN remissione parziale
0	13,6%	86,4%
1	26,0%	74,0%
2	21,8%	78,2%
3	33,3%	66,7%
4	41,7%	58,3%

Tabella LXVI. Staging 3 in AN tipo ricaduta

Stadio	AN	AN tipo ricaduta
0	100,0%	0,0%
1	97,3%	2,7%
2	90,9%	9,1%
3	94,1%	5,9%
4	95,1%	4,9%

Tabella LXVII. Staging 3 in Clinical Global Impression

Stadio	1	2	3	4
0	22,7%	59,1%	13,6%	4,5%
1	16,4%	46,6%	16,4%	20,5%
2	18,2%	38,2%	21,8%	21,8%
3	13,7%	37,3%	17,6%	31,4%
4	9,7%	36,9%	30,1%	23,3%

Staging mix

Tabella LXVIII. Staging mix in AN remissione totale

Stadio	AN	An remissione totale
0	38,9%	61,1%
1	62,3%	37,7%
2	67,6%	32,4%
3	68,4%	31,6%
4	81,5%	18,5%

Tabella LXIX. Staging mix in AN remissione parziale

Stadio	AN	AN remissione parziale
0	24,1%	75,9%
1	34,1%	65,9%
2	36,2%	63,8%
3	40,1%	59,9%
4	56,5%	43,5%

Tabella LXX. Staging mix in AN tipo ricaduta

Stadio	AN	AN tipo ricaduta
0	94,4%	5,6%
1	98,6%	1,4%
2	98,9%	1,1%
3	96,8%	3,2%
4	97,0%	3,0%

Tabella LXXI. Staging mix in Clinical Global Impression

Stadio	1	2	3	4
0	18,5%	44,4%	13,0%	24,1%
1	18,1%	38,4%	13,8%	29,7%
2	18,9%	31,4%	17,8%	31,9%
3	17,7%	30,9%	18,4%	33,0%
4	10,8%	24,6%	20,3%	44,4%

Prendendo in considerazione i modelli staging 1 e staging mix, sono state fatte le analisi di regressione logistiche per i pazienti in remissione totale e remissione parziale per mettere a confronto lo stadio 4 (il più grave) con gli altri stadi.

Entrambi i modelli sembrano funzionare bene nel differenziare i diversi livelli di probabilità di guarigione.

Nel modello di staging 1 applicato ai casi guariti si vede infatti come appartenere allo stadio 0 aumenti di 5,29 volte la probabilità di guarigione rispetto che appartenere allo stadio 4, allo stadio 1 scende a 2,78 volte, allo stadio 2 risulta 2,15 volte, mentre allo stadio 3 è pari a 1,74 volte. Nei pazienti in remissione parziale la probabilità aumenta 4,42 volte per lo stadio 0, 3,35 volte per lo stadio 1, 2,5 volte per lo stadio 2 e 1,94 volte per lo stadio 3.

Anche il modello staging mix si è dimostrato significativo. I pazienti guariti allo stadio 0 hanno una probabilità di guarigione pari a 6,91 volte rispetto ai pazienti appartenenti allo stadio 4; 2,66 volte per i pazienti allo stadio 1, 2,11 volte per quelli allo stadio 2 e di 2,03 volte per i pazienti allo stadio 3. Per quanto riguarda i pazienti in remissione parziale la probabilità aumenta di 4,09 volte allo stadio 0, 2,51 volte allo stadio 1, 2,28 volte allo stadio 2 e 1,94 volte allo stadio 3.

Staging 1

Tabella LXXII. Confronto stadio 4 del modello staging 1 con gli altri stadi 0, 1, 2 e 3 nei pazienti guariti

stadio	Wald	gl	Exp(B)	p
0	22,79*	1	5,29	< 0,001
1	17,7*	1	2,78	< 0,001
2	11,12*	1	2,15	< 0,001
3	6,2*	1	1,74	0,013
Costante	65,63*	1	0,24	< 0,001

Legenda: Wald = Wald test; gl = gradi di libertà; Exp(B) = odd ratio; la presenza di * indica significatività statistica ($p < 0,05$)

Tabella LXXIII. Confronto stadio 4 del modello staging 1 con gli altri stadi 0, 1, 2 e 3 nei pazienti in remissione parziale

stadio	Wald	gl	Exp(B)	p
0	15,69*	1	4,42	< 0,001
1	28,58*	1	3,35	< 0,001
2	20,83*	1	2,5	< 0,001
3	12,38*	1	1,94	< 0,001
costante	6,29*	1	0,7	0,012

Legenda: Wald = Wald test; gl = gradi di libertà; Exp(B) = odd ratio; la presenza di * indica significatività statistica ($p < 0,05$)

Staging mix

Tabella LXXIV. Confronto stadio 4 del modello staging mix con gli altri stadi 0, 1, 2 e 3 nei pazienti guariti

stadio	Wald	gl	Exp(B)	p
0	35,08*	1	6,91	< 0,001
1	16,08*	1	2,66	< 0,001
2	10,47*	1	2,11	0,001
3	11,1*	1	2,03	< 0,001
costante	76,79*	1	0,23	< 0,001

Legenda: Wald = Wald test; gl = gradi di libertà; Exp(B) = odd ratio; la presenza di * indica significatività statistica ($p < 0,05$)

Tabella LXXV. Confronto stadio 4 del modello staging mix con gli altri stadi 0, 1, 2 e 3 nei pazienti in remissione parziale

stadio	Wald	gl	Exp(B)	p
0	16,7*	1	4,09	< 0,001
1	17,03*	1	2,51	< 0,001
2	16,67*	1	2,28	< 0,001
3	13,59*	1	1,94	< 0,001
costante	3,86	1	0,77	0,050

*Legenda: Wald = Wald test; gl = gradi di libertà; Exp(B) = odd ratio; la presenza di * indica significatività statistica ($p < 0,05$)*

5 CONCLUSIONI E DISCUSSIONE

La stadiazione dei disordini psichiatrici e in particolare dell'AN ad oggi rimane un ambito poco esplorato, sebbene abbia dimostrato ricoprire un ruolo fondamentale nella prevenzione, nella valutazione prognostica della malattia e nella scelta dei trattamenti. Il concetto di stadiazione quindi non è da ritenere come fine a se stesso ma ha l'obiettivo di contestualizzare l'esordio della malattia alla fase della vita. Il crescente interesse per l'argomento ha portato a sviluppare le prime proposte di stadiazione (Cosci & Fava, 2013; Maguire et al., 2012) basate principalmente sugli aspetti clinici dei pazienti e attraverso una scelta arbitraria e soggettiva degli stadi.

La stadiazione è uno strumento utile per poter individuare i soggetti a rischio, attraverso l'individuazione di specifici fattori di rischio, sebbene lo scopo preventivo nell'AN presenti non poche difficoltà. Considerando, ad esempio, le alterazioni cognitive, spesso questi limiti vengono compensati piuttosto bene dalle pazienti e risultano perciò difficili da riconoscere; se invece si prende in esame l'insoddisfazione corporea, essa si è rivelata essere un aspetto troppo comune nella popolazione, soprattutto tra gli adolescenti (Favaro, 2021).

L'altro obiettivo della stadiazione è l'individuazione di fattori di gravità. Nel caso dell'AN sono risultate particolarmente rilevanti le variabili IMC, numero di episodi di vomito, durata malattia e scarsa coerenza centrale. Questi parametri, nel loro insieme, sembrano costituire un indicatore prognostico della malattia altamente predittivo. Alcuni di questi parametri (indice di massa corporea, episodi di vomito, durata di malattia) sono fattori già noti in letteratura, in quanto contribuiscono alla gravità dell'AN e sono già state utilizzate per elaborare un metodo di valutazione dell'entità della malattia (Maguire et al., 2012).

Tra i risultati dello studio hanno suscitato interesse in maniera particolare ci sono anche i dati che riguardano la velocità di perdita di peso. È noto come il basso peso corporeo associato all'AN comporti effetti secondari multiorgano (trattati nel capitolo 1.5.1 Effetti organici secondari), i quali peggiorano con l'aumentare della severità della malattia e una perdita di peso rapida viene maggiormente associata a complicanze mediche (Cost et al., 2020). Tuttavia, ci sono poche evidenze in merito alla relazione tra gli aspetti psicopatologici dell'AN e la velocità di perdita di peso, che considerino quindi non tanto le ripercussioni fisiche quanto piuttosto

il valore prognostico a lungo termine. Uno studio che ha analizzato la questione dimostra come la velocità di perdita di peso sia associata ad una prognosi più favorevole, contrariamente quindi a quello che succede per le conseguenze organiche (Solmi et al., 2018). Nello specifico, la velocità di perdita di peso è stata correlata positivamente ad un maggiore aumento del peso durante il trattamento ambulatoriale. Quindi un esordio più lento e più insidioso, come accade per altre patologie psichiatriche, potrebbe correlare con una prognosi peggiore. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che un esordio insidioso comporti un maggiore ritardo di presa in carico e quindi una maggior durata di "patologia non trattata" (untreated illness), fattore considerato come prognosticamente negativo in tutte le gravi malattie psichiatriche.

La novità in questo studio è stata analizzare, oltre alle variabili prognostiche già note, anche gli indici di funzionamento cognitivo, non inclusi negli altri modelli di stadiazione proposti fino adesso; questi indici hanno acquisito importanza in seguito a studi relativamente recenti (Fuglset, 2019; Tenconi et al., 2016, 2021) che hanno portato anche alla proposta di inserire le tecniche di riabilitazione cognitiva (Cognitive Remediation Therapy, CRT) tra le tecniche utili per il trattamento dell'anoressia nervosa (Tchanturia, K. et al., 2017).

È opportuno fare delle considerazioni sull'ICC (indice di coerenza centrale) che misura la capacità di contestualizzare, di avere un quadro globale a partire dai dettagli. Una scarsa coerenza centrale è stata osservata non solo nelle pazienti AN, ma anche nei familiari non affetti delle pazienti, suggerendo un potenziale ruolo di endofenotipo (Danner et al., 2012). Il nostro studio sembra indicare che questa abilità cognitiva abbia anche un valore prognostico: il modello staging mix, caratterizzato dal parametro ICC, sembra infatti migliorare il modello staging 1 composto solamente dalle variabili cliniche IMC, durata della malattia e numero di episodi di vomito. Questo assume una particolare rilevanza clinica, visto che ad oggi sono state sviluppate tecniche di riabilitazione cognitiva che sono rivolte al miglioramento di questa specifica abilità (Tchanturia, K. et al., 2017).

I modelli di stadiazione da noi elaborati si sono dimostrato validi se applicati ai pazienti AN guariti e AN in remissione parziale, ma non ai pazienti AN soggetti a ricaduta. Quest'ultimo gruppo sembra infatti avere fattori di rischio e predittivi completamente diversi: i due gruppi non differiscono per durata di malattia, IMC, numero di episodi di vomito o coerenza centrale, ma nel gruppo suscettibile alle

ricadute sono state osservate maggiori difficoltà nella memoria autobiografica e nella capacità di imparare dalle esperienze attraverso la storia personale. Inoltre sono state riscontrate delle performance peggiori nel riconoscere le emozioni positive al test Reading the Mind in the Eyes ed una maggiore familiarità psichiatrica materna. Questo gruppo di pazienti, quindi, pur condividendo fattori prognostici negativi con il gruppo che non risponde ai trattamenti, è un gruppo che inizialmente sembra rispondere ai trattamenti (forse aderendo in modo passivo alle indicazioni dei terapeuti), ma possiede caratteristiche peculiari che lo identificano come a rischio di ricaduta. Tali caratteristiche potrebbero rendere indicato un trattamento diverso o più intensivo che tenga presente delle loro difficoltà di apprendimento dalle esperienze, ma anche della difficoltà a mettersi in relazione con le persone (ad esempio, difficoltà di alleanza terapeutica) e della presenza di fattori genetici di rischio. Ovviamente si tratta di analisi preliminari che coinvolgono un piccolo gruppo di pazienti e tali dati richiedono di essere replicati prima di trarre delle conclusioni.

L'indagine dei parametri neurali ha prodotto risultati interessanti, ma purtroppo i dati sono disponibili solo per un piccolo gruppo di pazienti: i difetti di girificazione del lobo sinistro, riscontrati nelle pazienti AN, hanno dimostrato avere un effetto predittivo. Nonostante ciò, a causa della scarsa numerosità campionaria non è stato possibile valutare se l'inserimento di questa variabile nel modello di stadiazione potesse rappresentare un ulteriore affinamento della capacità prognostica. Il dato relativo alla girificazione è particolarmente interessante alla luce dell'importanza di identificare elementi misurabili di neuroprogressione nell'anoressia nervosa così come nelle altre patologie psichiatriche.

In definitiva, pensiamo sia importante approfondire il ruolo dei fattori predittivi dell'AN, nell'ottica di sviluppare in futuro dei trattamenti che tengano conto della fase di malattia, dell'età del paziente e dell'eventuale neuroprogressione della malattia, elementi che contribuiscono a spiegare la mancata risposta al trattamento e/o il rischio di ricaduta in alcuni pazienti.

Il modello di staging proposto dal nostro gruppo di lavoro va testato su un campione di pazienti diverso per valutare la replicabilità dei nostri risultati. Inoltre, e questo rappresenta un limite del nostro studio, va valutato se la risposta a trattamenti diversi (per esempio più intensivi) tenda a dipendere da fattori

almeno in parte sovrapponibili. Potrebbe essere, per esempio, che la gravità del peso sia un fattore prognostico solo per il trattamento ambulatoriale e non per un trattamento intensivo di riabilitazione nutrizionale. Infine, il modello di staging è stato costruito su una popolazione di pazienti di sesso femminile e non è scontato che i pazienti di sesso maschile risentano degli stessi fattori prognostici.

In conclusione, il nostro studio, condotto su un ampio campione di pazienti, ha dimostrato che altri fattori (oltre a quelli già noti, come peso, vomito, durata di malattia) possono avere una rilevanza prognostica nell'anoressia nervosa. Sia il funzionamento cognitivo, così come la morfologia cerebrale, ricoprono un particolare interesse nelle neuroscienze poiché sono indici legati al neurosviluppo e potrebbero rappresentare dei parametri misurabili di neuroprogressione della malattia. Ulteriori studi sono necessari sia per valutare la replicabilità dei nostri dati sia per esplorare nuovi approcci terapeutici che valutino la presenza di elementi di neuroprogressione e che si avvalgano della stadiazione di malattia per condurre una scelta consapevole delle tecniche di trattamento.

BIBLIOGRAFIA

Altman, S. E., & Shankman, S. A. (2009). What is the association between obsessive-compulsive disorder and eating disorders? *Clinical Psychology Review*, 29(7), 638–646. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.08.001>

American Psychiatric Association. (1968). *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi Mentali, seconda edizione (DSM-II)* (2^a ed.).

American Psychiatric Association. (1996). *DSM-IV: Manuale diagnostico e statistico dei disturbi Mentali, Quarta edizione* (3. ed. italiana / a cura di Vittorino Andreoli, Giovanni B. Cassano, Romolo Rossi). Masson.

American Psychiatric Association. (2013). *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi Mentali, Quinta edizione (DSM-5)* (5. ed). R. Cortina.

Andries, A., Frystyk, J., Flyvbjerg, A., & Støving, R. K. (2014). Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: A randomized controlled trial. *The International Journal of Eating Disorders*, 47(1), 18–23. <https://doi.org/10.1002/eat.22173>

Anttila, V. (2014). The Brainstorm project; a cross-phenotype analysis of 14 brain disorders by heritability-, constraint- and pathway-based methods, using genome-wide association data from 500,000 samples. *ASHG*.

Armstrong, E., Schleicher, A., Omran, H., Curtis, M., & Zilles, K. (1995). The ontogeny of human gyrification. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 5(1), 56–63. <https://doi.org/10.1093/cercor/5.1.56>

Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The «Reading the Mind in the Eyes» Test revised version: A study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 42(2), 241–251.

Bauer, S., Winn, S., Schmidt, U., & Kordy, H. (2005). Construction, scoring and validation of the Short Evaluation of Eating Disorders (SEED). *European Eating Disorders Review*, 13, 191–200. <https://doi.org/10.1002/erv.637>

Beauchaine, T. P. & Hinshaw, S. P. (2013). *Child and Adolescent Psychopathology*. Wiley and Sons.

Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50(1), 7–15. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(94\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0010-0277(94)90018-3)

Bechara, A., Damasio, A., Tranel, D., & Anderson, S. (s.d.). *Iowa gambling task*.

- Becker, A. E., Grinspoon, S. K., Klibanski, A., & Herzog, D. B. (1999). Eating disorders. *The New England Journal of Medicine*, *340*(14), 1092–1098. <https://doi.org/10.1056/NEJM199904083401407>
- Benini, L., Todesco, T., Dalle Grave, R., Deiorio, F., Salandini, L., & Vantini, I. (2004). Gastric emptying in patients with restricting and binge/purging subtypes of anorexia nervosa. *The American Journal of Gastroenterology*, *99*(8), 1448–1454. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30246.x>
- Berg, E. A. (1948). A simple, objective technique for measuring flexibility in thinking. *Journal of General Psychology*, *39*, 15–22.
- Berk, M., Conus, P., Lucas, N., Hallam, K., Malhi, G. S., Dodd, S., Yatham, L. N., Yung, A., & McGorry, P. (2007). Setting the stage: From prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *9*(7), 671–678. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00484.x>
- Bischoff-Grethe, A., McCurdy, D., Grenesko-Stevens, E., Irvine, L. E. Z., Wagner, A., Yau, W.-Y. W., Fennema-Notestine, C., Wierenga, C. E., Fudge, J. L., Delgado, M. R., & Kaye, W. H. (2013). Altered brain response to reward and punishment in adolescents with Anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, *214*(3), 331–340. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2013.07.004>
- Bulik, C. M., Sullivan, P. F., Tozzi, F., Furberg, H., Lichtenstein, P., & Pedersen, N. L. (2006). Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, *63*(3), 305–312. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.3.305>
- Charlotte's Helix—A DNA genomics initiative for mental health, eating disorders, anorexia.* (s.d.). Charlotte's Helix Project. Recuperato 4 maggio 2022, da <https://www.charlotteshelix.net/>
- Chesney, E., Goodwin, G. M., & Fazel, S. (2014). Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: A meta-review. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, *13*(2), 153–160. <https://doi.org/10.1002/wps.20128>
- Cloninger, Przybeck, T. R., & Svrakic, D. M.,. (1991). The Tridimensional Personality Questionnaire: U.S. normative data. *Psychological Reports*, *69*, 1047–1057.
- Cosci, F., & Fava, G. A. (2013). Staging of mental disorders: Systematic review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *82*(1), 20–34. <https://doi.org/10.1159/000342243>
- Cost, J., Krantz, M. J., & Mehler, P. S. (2020). Medical complications of anorexia nervosa. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, *87*(6), 361–366. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19084>

Cowdrey, F. A., Park, R. J., Harmer, C. J., & McCabe, C. (2011). Increased neural processing of rewarding and aversive food stimuli in recovered anorexia nervosa. *Biological Psychiatry*, *70*(8), 736–743. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.05.028>

Cui, H., Moore, J., Ashimi, S. S., Mason, B. L., Drawbridge, J. N., Han, S., Hing, B., Matthews, A., McAdams, C. J., Darbro, B. W., Pieper, A. A., Waller, D. A., Xing, C., & Lutter, M. (2013). Eating disorder predisposition is associated with ESRRA and HDAC4 mutations. *The Journal of Clinical Investigation*, *123*(11), 4706–4713. <https://doi.org/10.1172/JCI71400>

Danner, U. N., Sanders, N., Smeets, P. A. M., van Meer, F., Adan, R. A. H., Hoek, H. W., & van Elburg, A. A. (2012). Neuropsychological weaknesses in anorexia nervosa: Set-shifting, central coherence, and decision making in currently ill and recovered women. *The International Journal of Eating Disorders*, *45*(5), 685–694. <https://doi.org/10.1002/eat.22007>

de la Fuente-Tomas, L., Sánchez-Autet, M., García-Álvarez, L., González-Blanco, L., Velasco, Á., Sáiz Martínez, P. A., Garcia-Portilla, M. P., & Bobes, J. (2019). Clinical staging in severe mental disorders: Bipolar disorder, depression and schizophrenia. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*, *12*(2), 106–115. <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2018.08.002>

Derogatis, L. R., & Melisaratos, N. (1983). The Brief Symptom Inventory: An introductory report. *Psychological Medicine*, *13*(3), 595–605.

Dolgin, M., New York Heart Association, & Criteria Committee. (1994). *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*. Little, Brown.

Evans, E. H., Tovée, M. J., Boothroyd, L. G., & Drewett, R. F. (2013). Body dissatisfaction and disordered eating attitudes in 7- to 11-year-old girls: Testing a sociocultural model. *Body Image*, *10*(1), 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.bodyim.2012.10.001>

Fairburn, C. G., Cooper, Z., & O'Connor, M. E. (2008). *Eating Disorder Examination in: Cognitive Behaviour Therapy and Eating Disorders*. Guilford Press.

Fava, G. A. & Kellner, R. (1991). Prodromal symptoms in affective disorders. *American Journal of Psychiatry*, *148*(7), 823–830. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.7.823>

Fava, G. A., & Kellner, R. (1993). Staging: A neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *87*(4), 225–230. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1993.tb03362.x>

Fava, G. A., Rafanelli, C., & Tomba, E. (2012). The clinical process in psychiatry: A clinimetric approach. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *73*(2), 177–184. <https://doi.org/10.4088/JCP.10r06444>

Fava, G. A., Ruini, C., & Rafanelli, C. (2004). Psychometric theory is an obstacle to the progress of clinical research. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *73*(3), 145–148. <https://doi.org/10.1159/000076451>

Favaro, A. (2013). Brain Development and Neurocircuit modeling are the interface between genetic/environmental risk factors and Eating disorders. A commentary on Kell & Forney and Friederich et al. *International Journal of Eating Disorders*, *46*, 443–446.

Favaro, A. (2021). New Evidence on What Predicts the Development of Eating Disorders in Adolescents. *Biological Psychiatry*, *90*(12), 806–807. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.10.001>

Favaro, A., Ferrara, S., & Santonastaso, P. (2003). The spectrum of eating disorders in young women: a prevalence study in a general population sample. *Psychosomatic medicine*, *65*(4), 701–708. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000073871.67679.d8>

Favaro, A., Santonastaso, P., Manara, R., Bosello, R., Bommarito, G., Tenconi, E., & Di Salle, F. (2012). Disruption of visuospatial and somatosensory functional connectivity in anorexia nervosa. *Biological Psychiatry*, *72*(10), 864–870. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.025>

Favaro, A., Tenconi, E., Degortes, D., Manara, R., & Santonastaso, P. (2015). Gyrfication brain abnormalities as predictors of outcome in anorexia nervosa. *Human Brain Mapping*, *36*(12), 5113–5122. <https://doi.org/10.1002/hbm.22998>
 Feinstein, A. R. (1982). T. Duckett Jones Memorial Lecture. The Jones criteria and the challenges of clinimetrics. *Circulation*, *66*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1161/01.cir.66.1.1>

Favaro, A., Tenconi, E., & Santonastaso, P. (2006). Perinatal factors and the risk of developing anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Archives of general psychiatry*, *63*(1), 82–88. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.1.82>

Frank, G. K. W. (2015). What causes eating disorders, and what do they cause? *Biological Psychiatry*, *77*(7), 602–603. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.01.012>

Friederich, H.-C., Wild, B., Zipfel, S., Schauenburg, H., Herzog, W., Schild, S., & Komo-Lang, M. (2018). *Anorexia Nervosa – Focal Psychodynamic Psychotherapy* (V. Renner & L. Warrington, Trad.; 1st ed.). Hogrefe Publishing. <https://doi.org/10.1027/00554-000>

Frölich, J., von Gontard, A., Lehmkuhl, G., Pfeiffer, E., & Lehmkuhl, U. (2001). Pericardial effusions in anorexia nervosa. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *10*(1), 54–57. <https://doi.org/10.1007/s007870170047>

Fuglset, T. S. (2019). Set-shifting, central coherence and decision-making in individuals recovered from anorexia nervosa: A systematic review. *Journal of Eating Disorders*, *7*, 22. <https://doi.org/10.1186/s40337-019-0251-5>

Garner, D. (2004). Eating disorder inventory-3 (EDI-3) Professional Manual. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources. In *International Journal of Eating Disorders* (Vol. 35, pag. 479).

Ghahramani, M. hosein, Besharat, M. A., & naghypour, B. (2011). An Examination of the Relationship Between Perfectionism and Self-esteem in a Sample of Student Athletes. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 30, 1265–1271. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2011.10.245>

Gilbert et al. (1994). *Submissive Behavior Scale (SBS)*. 295–306.

Gilbert, P., & Allan, S. (1995). A social comparison scale: Psychometric properties and relationship to psychopathology [Data set]. In *Personality and Individual Differences* (Vol. 19, pagg. 293–299). <https://doi.org/10.1037/t71214-000>

Giovinazzo, S., Sukkar, S. G., Rosa, G. M., Zappi, A., Bezante, G. P., Balbi, M., & Brunelli, C. (2019). Anorexia nervosa and heart disease: A systematic review. *Eating and Weight Disorders: EWD*, 24(2), 199–207. <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0567-1>

Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636–645. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>

Gull W.W. (1874). Anorexia nervosa. *Translation Clinical Society*.
Halmi, K. A. (1987). Anorexia nervosa and bulimia. *Annual Review of Medicine*, 38, 373–380. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.38.020187.002105>

Hay, P., Chinn, D., Forbes, D., Madden, S., Newton, R., Sugenor, L., Touyz, S., Ward, W., & Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. (2014). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of eating disorders. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 48(11), 977–1008. <https://doi.org/10.1177/0004867414555814>

Hibbs, R., Magill, N., Goddard, E., Rhind, C., Raenker, S., Macdonald, P., Todd, G., Arcelus, J., Morgan, J., Beecham, J., Schmidt, U., Landau, S., & Treasure, J. (2015). Clinical effectiveness of a skills training intervention for caregivers in improving patient and caregiver health following in-patient treatment for severe anorexia nervosa: Pragmatic randomised controlled trial. *BJPsych Open*, 1(1), 56–66. <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.115.000273>

Hickie, I. B., Scott, J., Hermens, D. F., Scott, E. M., Naismith, S. L., Guastella, A. J., Glozier, N., & McGorry, P. D. (2013). Clinical classification in mental health at the cross-roads: Which direction next? *BMC Medicine*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-125>

- Holliday, J., Tchanturia, K., Landau, S., Collier, D., & Treasure, J. (2005). Is impaired set-shifting an endophenotype of anorexia nervosa? *The American Journal of Psychiatry*, *162*(12), 2269–2275. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.12.2269>
- Holmes, S. R. M., Gudridge, T. A., Gaudiani, J. L., & Mehler, P. S. (2012). Dysphagia in severe anorexia nervosa: A case report. *The International Journal of Eating Disorders*, *45*(3), 463–466. <https://doi.org/10.1002/eat.20971>
- Kaye, W. H., Fudge, J. L., & Paulus, M. (2009). New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nature Reviews. Neuroscience*, *10*(8), 573–584. <https://doi.org/10.1038/nrn2682>
- Kendler, K. S., & Jablensky, A. (2011). Kraepelin's concept of psychiatric illness. *Psychological Medicine*, *41*(6), 1119–1126. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001509>
- Keski-Rahkonen, A., Hoek, H. W., Susser, E. S., Linna, M. S., Sihvola, E., Raevuori, A., Bulik, C. M., Kaprio, J., & Rissanen, A. (2007). Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. *The American Journal of Psychiatry*, *164*(8), 1259–1265. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06081388>
- Klein, D. A., & Walsh, B. T. (2004). Eating disorders: Clinical features and pathophysiology. *Physiology & Behavior*, *81*(2), 359–374. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.02.009>
- Klump, K. L., Bulik, C. M., Pollice, C., Halmi, K. A., Fichter, M. M., Berrettini, W. H., Devlin, B., Strober, M., Kaplan, A., Woodside, D. B., Treasure, J., Shabbout, M., Lilienfeld, L. R., Plotnicov, K. H., & Kaye, W. H. (2000). Temperament and character in women with anorexia nervosa. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *188*(9), 559–567. <https://doi.org/10.1097/00005053-200009000-00001>
- Konstantakopoulos, G., Tchanturia, K., Surguladze, S. A., & David, A. S. (2011). Insight in eating disorders: Clinical and cognitive correlates. *Psychological Medicine*, *41*(9), 1951–1961. <https://doi.org/10.1017/S0033291710002539>
- Krantz, M. J., Sabel, A. L., Sagar, U., Long, C. S., Barbey, J. T., White, K. V., Gaudiani, J. L., & Mehler, P. S. (2012). Factors influencing QT prolongation in patients hospitalized with severe anorexia nervosa. *General Hospital Psychiatry*, *34*(2), 173–177. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2011.08.003>
- Kucharska, K., Kulakowska, D., Starzomska, M., Rybakowski, F., & Biernacka, K. (2019). The improvement in neurocognitive functioning in anorexia nervosa adolescents throughout the integrative model of psychotherapy including cognitive remediation therapy. *BMC Psychiatry*, *19*(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1984-4>
- Laségue, null. (1997). On hysterical anorexia (a). 1873. *Obesity Research*, *5*(5), 492–497. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1997.tb00676.x>

- Lloyd, S., Yiend, J., Schmidt, U., & Tchanturia, K. (2014). Perfectionism in Anorexia Nervosa: Novel Performance Based Evidence. *PLoS ONE*, *9*(10), e111697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111697>
- M. Ralph kaufman & Marcel Heiman. (1964). *Evolution of Psychosomatic Concepts: Anorexia Nervosa, A Paradigm*. (First Edition).
- Machado, P. P. P., Grilo, C. M., & Crosby, R. D. (2017). Evaluation of the DSM-5 Severity Indicator for Anorexia Nervosa. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, *25*(3), 221–223. <https://doi.org/10.1002/erv.2508>
- Maguire, S., Surgenor, L. J., Le Grange, D., Lacey, H., Crosby, R. D., Engel, S. G., Fromholtz, K. M., Bamford, B., & Touyz, S. (2017). Examining a staging model for anorexia nervosa: Empirical exploration of a four stage model of severity. *Journal of Eating Disorders*, *5*, 41. <https://doi.org/10.1186/s40337-017-0155-1>
- Maguire, S., Touyz, S., Surgenor, L., Crosby, R. D., Engel, S. G., Lacey, H., Heywood-Everett, S., & Le Grange, D. (2012). The clinician administered staging instrument for anorexia nervosa: Development and psychometric properties. *The International Journal of Eating Disorders*, *45*(3), 390–399. <https://doi.org/10.1002/eat.20951>
- Manuel-Apolinar, L., Rocha, L., Damasio, L., Tesoro-Cruz, E., & Zarate, A. (2014). Role of prenatal undernutrition in the expression of serotonin, dopamine and leptin receptors in adult mice: Implications of food intake. *Molecular Medicine Reports*, *9*(2), 407–412. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1853>
- Mascolo, M., Dee, E., Townsend, R., Brinton, J. T., & Mehler, P. S. (2015). Severe gastric dilatation due to superior mesenteric artery syndrome in anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, *48*(5), 532–534. <https://doi.org/10.1002/eat.22385>
- Mauch, P., Armitage P., Diehl V., Hoppe R., & Weiss L. (1999). Hodgkin's disease. *Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*.
- McIntosh, V. V. W., Jordan, J., Luty, S. E., Carter, F. A., McKenzie, J. M., Bulik, C. M., & Joyce, P. R. (2006). Specialist supportive clinical management for anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, *39*(8), 625–632. <https://doi.org/10.1002/eat.20297>
- Michael B. First, M.D., Janet B. W. Williams, Ph.D., Rhonda S. Karg, Ph.D., and Robert L. Spitzer, M.D. (2016). *Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders*. <https://www.appi.org/Products/Interviewing/Structured-Clinical-Interview-for-DSM-5-Disorders?sku=62461>
- Miller, K. K., Grinspoon, S. K., Ciampa, J., Hier, J., Herzog, D., & Klibanski, A. (2005). Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. *Archives of Internal Medicine*, *165*(5), 561–566. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.5.561>

Morton, R. (1694). *Phthiologia or a treatise of consumptions*.

National Collaborating Centre for Mental Health (UK). (2004). *Eating Disorders: Core Interventions in the Treatment and Management of Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa and Related Eating Disorders*. British Psychological Society (UK). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK49304/>

Nilsson, E. W., Gillberg, C., Gillberg, I. C., & Råstam, M. (1999). Ten-year follow-up of adolescent-onset anorexia nervosa: Personality disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38(11), 1389–1395. <https://doi.org/10.1097/00004583-199911000-00013>

Oflaz, S., Yucel, B., Oz, F., Sahin, D., Ozturk, N., Yaci, O., Polat, N., Gurdal, A., Cizgici, A. Y., Dursun, M., & Oflaz, H. (2013). Assessment of myocardial damage by cardiac MRI in patients with anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 46(8), 862–866. <https://doi.org/10.1002/eat.22170>
 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)

Osterrieth, P. A. (1944). *The Rey–Osterrieth complex figure test (ROCF)*.
 Park, R. J., Godier, L. R., & Cowdrey, F. A. (2014). Hungry for reward: How can neuroscience inform the development of treatment for Anorexia Nervosa? *Behaviour Research and Therapy*, 62, 47–59. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2014.07.007>

Parry, J. (2012). Staging anorexia nervosa could improve outcomes, say experts. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 344, e445. <https://doi.org/10.1136/bmj.e445>
Psicometria nell'Enciclopedia Treccani. (s.d.). Recuperato 28 aprile 2022, da <https://www.treccani.it/enciclopedia/psicometria>

R. Derogatis,. (s.d.). *SCL-90; Derogatis & Melisaratos 1983*.

Regier, D. A., Kuhl, E. A., & Kupfer, D. J. (2013). The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 12(2), 92–98. <https://doi.org/10.1002/wps.20050>

Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8(3), 271–276. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>

Rosen, J. C., Gross, J., & Vara, L. (1987). Psychological adjustment of adolescents attempting to lose or gain weight. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 55(5), 742–747. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.55.5.742>

Rozenstein, M. H., Latzer, Y., Stein, D., & Eviatar, Z. (2011). Neuropsychological psychopathology measures in women with eating disorders, their healthy sisters, and nonrelated healthy controls. *Comprehensive Psychiatry*, 52(6), 587–595. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2011.01.006>

Sackett, D. L., Rosenberg, W. M. C., Gray, J. A. M., Haynes, R. B., & Richardson, W. S. (2007). Evidence based medicine: What it is and what it isn't. 1996. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 455, 3–5.

Schmidt, U., Magill, N., Renwick, B., Keyes, A., Kenyon, M., Dejong, H., Lose, A., Broadbent, H., Loomes, R., Yasin, H., Watson, C., Ghelani, S., Bonin, E.-M., Serpell, L., Richards, L., Johnson-Sabine, E., Boughton, N., Whitehead, L., Beecham, J., ... Landau, S. (2015). The Maudsley Outpatient Study of Treatments for Anorexia Nervosa and Related Conditions (MOSAIC): Comparison of the Maudsley Model of Anorexia Nervosa Treatment for Adults (MANTRA) with specialist supportive clinical management (SSCM) in outpatients with broadly defined anorexia nervosa: A randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 83(4), 796–807. <https://doi.org/10.1037/ccp0000019>

Schmidt, U., Oldershaw, A., Jichi, F., Sternheim, L., Startup, H., McIntosh, V., Jordan, J., Tchanturia, K., Wolff, G., Rooney, M., Landau, S., & Treasure, J. (2012). Out-patient psychological therapies for adults with anorexia nervosa: Randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 201(5), 392–399. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.112078>

Silverstein, B., Peterson, B., & Perdue, L. (1986). Some correlates of the thin standard of bodily attractiveness for women. *International Journal of Eating Disorders*, 5(5), 895–905. [https://doi.org/10.1002/1098-108X\(198607\)5:5<895::AID-EAT2260050510>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1098-108X(198607)5:5<895::AID-EAT2260050510>3.0.CO;2-W)

Smink, F. R. E., van Hoeken, D., & Hoek, H. W. (2012). Epidemiology of eating disorders: Incidence, prevalence and mortality rates. *Current Psychiatry Reports*, 14(4), 406–414. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0282-y>

Solmi, M., Gallicchio, D., Collantoni, E., Meneguzzo, P., Zanetti, T., Degortes, D., Tenconi, E., Bonello, E., Veronese, A., Ronzan, A., & Favaro, A. (2018). The impact of weight suppression and weight loss speed on baseline clinical characteristics and response to treatment. *The International Journal of Eating Disorders*, 51(6), 542–548. <https://doi.org/10.1002/eat.22861>

Spielberger, C. (1983). Manual for the STAI. *Consulting Psychologists Press*.
Steinhausen, H.-C. (2002). The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *The American Journal of Psychiatry*, 159(8), 1284–1293. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.8.1284>

Steinhausen, H.-C., Jakobsen, H., Helenius, D., Munk-Jørgensen, P., & Strober, M. (2015). A nation-wide study of the family aggregation and risk factors in anorexia nervosa over three generations. *The International Journal of Eating Disorders*, 48(1), 1–8. <https://doi.org/10.1002/eat.22293>

Stice, E. (2002). Risk and maintenance factors for eating pathology: A meta-analytic review. *Psychological Bulletin*, 128(5), 825–848. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.128.5.825>

Stice, E., Rohde, P., & Shaw, H. (s.d.). *Healthy Weight Intervention: 6-Session Script*. 67.

- Stice, E., Rohde, P., Shaw, H., & Gau, J. (2011). An effectiveness trial of a selected dissonance-based eating disorder prevention program for female high school students: Long-term effects. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 79*(4), 500–508. <https://doi.org/10.1037/a0024351>
- Støving, R. K., Andries, A., Brixen, K., Bilenberg, N., & Hørder, K. (2011). Gender differences in outcome of eating disorders: A retrospective cohort study. *Psychiatry Research, 186*(2–3), 362–366. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.08.005>
- Swanson, S. A., Aloisio, K. M., Horton, N. J., Sonnevile, K. R., Crosby, R. D., Eddy, K. T., Field, A. E., & Micali, N. (2014). Assessing eating disorder symptoms in adolescence: Is there a role for multiple informants? *The International Journal of Eating Disorders, 47*(5), 475–482. <https://doi.org/10.1002/eat.22250>
- Tchanturia, K., Giombini, L., Leppanen, J., & Kinnaird, E. (2017). Evidence for Cognitive Remediation Therapy in Young People with Anorexia Nervosa: Systematic Review and Meta-analysis of the Literature. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association, 25*(4), 227–236.
- Tchanturia, K., Liao, P.-C., Uher, R., Lawrence, N., Treasure, J., & Campbell, I. C. (2007). An investigation of decision making in anorexia nervosa using the Iowa Gambling Task and skin conductance measurements. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS, 13*(4), 635–641. <https://doi.org/10.1017/S1355617707070798>
- Tenconi, E., Collantoni, E., Meregalli, V., Bonello, E., Zanetti, T., Veronese, A., Meneguzzo, P., & Favaro, A. (2021). Clinical and Cognitive Functioning Changes After Partial Hospitalization in Patients With Anorexia Nervosa. *Frontiers in Psychiatry, 12*, 653506. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.653506>
- Tenconi, E., Degortes, D., Clementi, M., Collantoni, E., Pinato, C., Forzan, M., Cassina, M., Santonastaso, P., & Favaro, A. (2016). Clinical and genetic correlates of decision making in anorexia nervosa. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 38*(3), 327–337. <https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1112878>
- Tenconi, E., Santonastaso, P., Degortes, D., Bosello, R., Titton, F., Mapelli, D., & Favaro, A. (2010). Set-shifting abilities, central coherence, and handedness in anorexia nervosa patients, their unaffected siblings and healthy controls: Exploring putative endophenotypes. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 11*(6), 813–823. <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.483250>
- Treasure, J., Claudino, A. M., & Zucker, N. (2010). Eating disorders. *Lancet (London, England), 375*(9714), 583–593. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61748-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61748-7)

Treasure, J., & Schmidt, U. (2013). The cognitive-interpersonal maintenance model of anorexia nervosa revisited: A summary of the evidence for cognitive, socio-emotional and interpersonal predisposing and perpetuating factors. *Journal of Eating Disorders, 1*, 13. <https://doi.org/10.1186/2050-2974-1-13>

Treasure, J., Stein, D., & Maguire, S. (2015). Has the time come for a staging model to map the course of eating disorders from high risk to severe enduring illness? An examination of the evidence. *Early Intervention in Psychiatry, 9*(3), 173–184. <https://doi.org/10.1111/eip.12170>

Treasure, J., Zipfel, S., Micali, N., Wade, T., Stice, E., Claudino, A., Schmidt, U., Frank, G. K., Bulik, C. M., & Wentz, E. (2015). Anorexia nervosa. *Nature Reviews. Disease Primers, 1*, 15074. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.74>

Vitousek, K., Watson, S., & Wilson, G. T. (1998). Enhancing motivation for change in treatment-resistant eating disorders. *Clinical Psychology Review, 18*(4), 391–420. [https://doi.org/10.1016/s0272-7358\(98\)00012-9](https://doi.org/10.1016/s0272-7358(98)00012-9)

Vocks, S., Herpertz, S., Rosenberger, C., Senf, W., & Gizewski, E. R. (2011). Effects of gustatory stimulation on brain activity during hunger and satiety in females with restricting-type anorexia nervosa: An fMRI study. *Journal of Psychiatric Research, 45*(3), 395–403. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.07.012>

Wade, T. D., Tiggemann, M., Bulik, C. M., Fairburn, C. G., Wray, N. R., & Martin, N. G. (2008). Shared temperament risk factors for anorexia nervosa: A twin study. *Psychosomatic Medicine, 70*(2), 239–244. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31815c40f1>

Wang, K., Zhang, H., Bloss, C. S., Duvvuri, V., Kaye, W., Schork, N. J., Berrettini, W., Hakonarson, H., & Price Foundation Collaborative Group. (2011). A genome-wide association study on common SNPs and rare CNVs in anorexia nervosa. *Molecular Psychiatry, 16*(9), 949–959. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.107>

Wertheim, E. H., Paxton, S. J., Schutz, H. K., & Muir, S. L. (1997). Why do adolescent girls watch their weight? An interview study examining sociocultural pressures to be thin. *Journal of Psychosomatic Research, 42*(4), 345–355. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(96\)00368-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(96)00368-6)

Westmoreland, P., Krantz, M. J., & Mehler, P. S. (2016). Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia. *The American Journal of Medicine, 129*(1), 30–37. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.06.031>

Wierenga, C. E., Hill, L., Knatz Peck, S., McCray, J., Greathouse, L., Peterson, D., Scott, A., Eisler, I., & Kaye, W. H. (2018). The acceptability, feasibility, and possible benefits of a neurobiologically-informed 5-day multifamily treatment for adults with anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders, 51*(8), 863–869. <https://doi.org/10.1002/eat.22876>

- Williams, J. M., & Broadbent, K. (1986). Autobiographical memory in suicide attempters. *Journal of Abnormal Psychology, 95*(2), 144–149. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.95.2.144>
- World Health Organization. (2019). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (11^a ed.). <https://icd.who.int/en>
- Yahalom, M., Spitz, M., Sandler, L., Heno, N., Roguin, N., & Turgeman, Y. (2013). The significance of bradycardia in anorexia nervosa. *The International Journal of Angiology: Official Publication of the International College of Angiology, Inc, 22*(2), 83–94. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1334138>
- Yilmaz, Z., Hardaway, J. A., & Bulik, C. M. (2015). Genetics and Epigenetics of Eating Disorders. *Advances in Genomics and Genetics, 5*, 131–150. <https://doi.org/10.2147/AGG.S55776>
- Zipfel, S., Sammet, I., Rapps, N., Herzog, W., Herpertz, S., & Martens, U. (2006). Gastrointestinal disturbances in eating disorders: Clinical and neurobiological aspects. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical, 129*(1–2), 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2006.07.023>