

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE

Direttore: Ch.mo Prof. Raffaele De Caro

CLINICA PSICHIATRICA

Direttore: Ch.ma Prof. Angela Favaro

TESI DI LAUREA

**Alterazione del contrasto tra sostanza grigia e sostanza
bianca nella guarigione dall'anoressia nervosa ma non
nelle fasi acute di malattia: una valutazione con risonanza
magnetica strutturale.**

RELATORE: Dott. Enrico Collantoni

CORRELATORE: Prof. Angela Favaro

LAUREANDO: Federico Andreatta

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

INDICE

CAPITOLO 1 ABSTRACT	1
OBJECTIVE	1
METHODS.....	1
RESULTS.....	1
DISCUSSION.....	1
CAPITOLO 2 RIASSUNTO	2
OBIETTIVO.....	2
METODI.....	2
RISULTATI	2
DISCUSSIONE	2
CAPITOLO 3 INTRODUZIONE	4
ANORESSIA NERVOSA (AN).....	4
<i> Criteri diagnostici</i>	4
<i> Epidemiologia</i>	5
<i> Eziologia</i>	6
<i> Decorso e prognosi</i>	9
<i> Comorbidità</i>	9
<i> Complicanze mediche</i>	9
<i> Trattamento</i>	12
IL NEUROIMAGING STRUTTURALE NELL'ANORESSIA NERVOSA	13
<i> Tecniche di neuroimaging</i>	13
<i> Alterazioni strutturali nell'anoressia nervosa</i>	17
<i> Mieloarchitettura corticale</i>	22
CAPITOLO 4 SCOPO DELLO STUDIO.....	26
CAPITOLO 5 MATERIALI E METODI.....	26
PARTECIPANTI.....	26
<i> Criteri di esclusione</i>	28
VALUTAZIONE CLINICA E PSICOPATOLOGICA.....	28
ACQUISIZIONE DELLE IMMAGINI IN RISONANZA MAGNETICA	29
ELABORAZIONE DEI DATI E CALCOLO DEL GWC.....	29
ANALISI DI GRUPPO E CORREZIONE DEI CLUSTER	30
ANALISI DI CORRELAZIONE.....	30
CAPITOLO 6 RISULTATI.....	30
DIFFERENZE DI GRUPPO TRA PAZIENTI CON AN ACUTA E PAZIENTI GUARITI (ANREC).....	30
DIFFERENZE DI GRUPPO TRA PAZIENTI GUARITI (ANREC) E SOGGETTI SANI (HC)	31
DIFFERENZE DI GRUPPO TRA PAZIENTI CON AN ACUTA E SOGGETTI SANI (HC).....	31
ANALISI DI CORRELAZIONE TRA GWC E CARATTERISTICHE PSICOPATOLOGICHE	32
CAPITOLO 7 DISCUSSIONE.....	34
CAPITOLO 8 CONCLUSIONI	36
CAPITOLO 9 BIBLIOGRAFIA.....	37
CAPITOLO 10 RINGRAZIAMENTI.....	42

Capitolo 1 ABSTRACT

OBJECTIVE

Various morphological metrics have been shown to be severely altered in acute anorexia nervosa (AN) and to normalize completely after recovery. No consensus has yet been reached on the mechanisms underlying such normalization. GWC may offer insight on the pathophysiology of the recovery stage in AN.

METHODS

The sample comprises 58 patients with AN, of which 38 acutely ill and 20 fully satisfying the criteria for recovery (ANrec), and 38 healthy controls (HC). Clinical and psychopathological data, alongside high-resolution magnetic resonance imaging scans, were acquired for all participants. Pre-processing, computation of GWC, group analysis and cluster correction were run using FreeSurfer v7.3.2. Correlation analyses were run using IBM SPSS Statistics.

RESULTS

The AN group shows increased values of GWC compared to ANrec in two clusters (in the right inferotemporal region and the left rostral middle frontal region). Significantly lower GWC values were found in the ANrec group compared to HCs in a cluster located in the right inferotemporal region and in a second cluster in the pars opercularis, the latter of which did not survive the main method of cluster correction.

DISCUSSION

The reduction of GWC in the ANrec group could be determined by brightening of the grey matter - due to an increase in cortical myelin content - or by darkening of the white matter. In accordance with results from other studies, the first mechanism seems more likely and may reflect a progressive increase in cortical myelination up to normal values. Changes in cortical myelination in the ANrec group could occur as part of healing processes or due to overcorrection and scarring.

Capitolo 2 RIASSUNTO

OBIETTIVO

Numerosi parametri strutturali risultano alterati in maniera significativa nelle fasi acute dell'anoressia nervosa (AN) e ritornano a valori normali dopo la guarigione. Tuttavia, non sono ancora stati completamente chiariti i meccanismi che sottendono tale normalizzazione.

Lo studio del contrasto tra sostanza grigia e bianca (GWC) potrebbe fornire importanti ragguagli dei meccanismi fisiopatologici che avvengono nello stadio di guarigione (recovery stage).

METODI

Il campione comprende 58 pazienti con AN, di cui 38 in fase acuta e 20 rispettanti i criteri per la guarigione (ANrec), e 38 soggetti sani (HC) del gruppo di controllo. Per ogni partecipante allo studio sono stati raccolti i dati clinici e psicopatologici e ottenute delle scansioni con risonanza magnetica ad alta risoluzione.

Il pre-processamento, il calcolo del GWC, l'analisi di gruppo e la correzione dei cluster sono stati eseguiti utilizzando FreeSurfer versione 7.3.2. Le analisi di correlazione sono state eseguite utilizzando IBM SPSS Statistics.

RISULTATI

Il gruppo AN mostra valori aumentati di GWC rispetto al gruppo ANrec in due cluster (nella regione inferotemporale destra e nella regione frontale media rostrale sinistra).

Nel gruppo ANrec sono stati trovati valori significativamente più bassi di GWC rispetto ai controlli sani (HC) in un cluster situato nella regione inferotemporale destra e in un secondo cluster nella pars opercularis, anche se quest'ultimo non è risultato significativo in seguito alla correzione dei cluster.

DISCUSSIONE

La riduzione del GWC nel gruppo ANrec potrebbe essere determinata dallo schiarimento della sostanza grigia per incremento del contenuto mielinico corticale oppure dall'oscuramento della sostanza bianca. In accordo con i dati estrapolabili dalla letteratura scientifica, il primo meccanismo sembrerebbe il più probabile e potrebbe riflettere un progressivo aumento della mielinizzazione corticale fino a valori normali. Le modificazioni del contenuto mielinico corticale

nel gruppo ANrec potrebbero verificarsi perché partecipano ai processi di guarigione oppure per eccedenza dei processi cicatriziali e riparativi.

Capitolo 3 INTRODUZIONE

ANORESSIA NERVOSA (AN)

L'anoressia nervosa (AN) è una malattia psichiatrica caratterizzata da un comportamento alimentare finalizzato alla perdita di peso o al mantenimento di un peso inferiore a quello normale che porta ad un incremento significativo del tasso di morbilità e di mortalità. Le persone affette da questa sindrome presentano un'intensa paura di ingrassare secondaria all'alterazione dell'immagine corporea ed una scarsa considerazione della gravità della perdita di peso.

Criteri diagnostici

I criteri diagnostici per l'AN riportati dal Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 (DSM-5) sono (1):

- A. Restrizione dell'assunzione di calorie in relazione alle necessità, che porta a un peso corporeo significativamente basso nel contesto di età, sesso, traiettoria di sviluppo e condizioni di salute fisica. Per peso corporeo significativamente basso si intende un peso inferiore al minimo normale oppure, per bambini e adolescenti, inferiore a quello minimo previsto dalle tabelle di crescita.
- B. Intensa paura di aumentare di peso o di ingrassare, oppure un comportamento persistente che interferisce con l'aumento di peso, anche se significativamente basso.
- C. Alterazione del modo in cui viene percepito il peso o la forma del proprio corpo, eccessiva importanza attribuita al peso o alla forma del corpo nell'autovalutazione, oppure persistente mancanza di riconoscimento della gravità della condizione di sottopeso.

Nel passaggio dal DSM-IV-TR al DSM-5 è stato rimosso il criterio diagnostico dell'amenorrea, in quanto è un sintomo che influenza in misura marginale il trattamento e che può portare ad una diagnosi tardiva, poiché tende ad essere assente nelle fasi più precoci. (2) Inoltre, non può essere applicato ai pazienti di sesso maschile, alle donne premenarcali, in menopausa e in quelle che assumono estrogeni.

❖ *Specificatori*

Vengono distinti due sottotipi della patologia:

- Con restrizioni: Durante gli ultimi tre mesi, l'individuo non ha presentato ricorrenti episodi di abbuffate o condotte di eliminazione (per esempio, vomito autoindotto o uso inappropriato di lassativi, diuretici o clisteri). La perdita di peso è ottenuta principalmente attraverso la dieta, il digiuno e/o l'attività fisica eccessiva.
- Con abbuffate/condotte di eliminazione: nel corso degli ultimi tre mesi, l'individuo ha presentato regolarmente episodi di abbuffata o condotte di eliminazione (cioè, vomito autoindotto o uso inappropriato di lassativi, diuretici o enteroclistmi).

Il livello di gravità attuale viene specificato in base all'attuale Body Mass Index (BMI, in kg/m²):

- Lieve: ≥ 17
- Moderato: 16 – 16.99
- Grave: 15 – 15.99
- Estremo: < 15

L'utilità della classificazione della gravità basata sul BMI è stata messa in discussione da diversi studi, dal momento che non vi sono differenze rilevanti nella frequenza di abbuffate o condotte di eliminazione e nella psicopatologia dei diversi gruppi (3). Ciononostante, questa classificazione sembra avere validità in ambito prognostico. (4)

Infine, si distinguono i pazienti in:

- Remissione parziale: Successivamente alla precedente piena soddisfazione dei criteri per l'anoressia nervosa, il Criterio A non è stato soddisfatto per un consistente periodo di tempo, ma sia il Criterio B e sia il Criterio C sono ancora soddisfatti.
- 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.

Epidemiologia

Il tasso di prevalenza è dello 0.9%, con incidenza massima che si registra nelle donne di età compresa tra i 15 e 19 anni. Nelle donne la prevalenza nell'arco della vita è di circa dieci volte superiore a quella registrata negli uomini. (5)

La prevalenza lifetime è infatti stimata al 4% per il sesso femminile e allo 0.3% per il sesso maschile. (6)

L'età media d'esordio è pari a 18 anni. (7)

L'incidenza è di 13.7 per 100 000 persone all'anno, in particolare pari a 25.7 nel sesso femminile e 2.3 in quello maschile. L'incidenza totale risulta stabile negli ultimi decenni, tuttavia è in aumento l'incidenza nei soggetti con età < 15 anni. (6)

Eziologia

L'eziologia è da ricondurre a molteplici fattori, che includono la predisposizione genetica, le esperienze precoci e l'ambiente culturale in cui la persona vive e si trova ad affrontare i cambiamenti della pubertà.

Il modello patogenetico che porta allo sviluppo della patologia considera inizialmente i fattori genetici e ambientali precoci (ovvero quelli pre- e perinatali), i quali risultano in alterazioni del neurosviluppo. Durante l'adolescenza, le modificazioni ormonali, i fattori ambientali tardivi (familiari, sociali ed individuali) e gli eventi stressanti impattano ulteriormente sullo sviluppo neuronale, con un conseguente rimodellamento dei neurocircuiti che porta ad una condizione di vulnerabilità nell'individuo, con inflessibilità cognitiva, disturbi d'ansia e perfezionismo. L'esordio del disturbo implica l'insorgenza di stress associato alla patologia e di calo ponderale, che insieme modificano ulteriormente in maniera patologica i circuiti neuronali, determinando alterazioni nelle abilità visuospatiali e nella cognizione sociale e distorsioni dell'immagine corporea. (8)

❖ *Genetica ed epigenetica*

Negli anni recenti, gli studi familiari e gemellari hanno evidenziato un'elevata concordanza tra gemelli (9) (10) e un maggior rischio di sviluppare la patologia nei parenti di primo grado degli affetti da AN. (11) L'ereditabilità tra gemelli è stata stimata al 50-60%. (12) Tuttavia, non è stato ancora identificato un gene specifico che possa essere responsabile dell'insorgenza della malattia. (13)

La serotonina ha un ruolo nel controllo dell'appetito e dell'umore e le alterazioni dei circuiti serotoninergici sembrano implicate nello sviluppo di comportamenti ossessivo-compulsivi e di sintomi ansiosi. Per questo motivo, alcuni studiosi negli anni hanno ipotizzato un ruolo eziologico fondamentale nei polimorfismi dei geni codificanti i recettori serotoninergici.

Nel 2000, la ricerca di Di Bella et al. (14) ha indagato i polimorfismi del gene codificante il trasportatore della serotonina (5-HTTLPR) e sono state identificate una short variant (con delezione) e una long variant (con inserzione). La variante long ha mostrato un'attività trascrizionale più che doppia rispetto alla variante short. I risultati dello studio mostrano una maggior frequenza della variante short nei pazienti con disturbi del comportamento alimentare (DCA) rispetto ai controlli (e viceversa per la variante long). Pertanto, gli autori hanno concluso che la variante short del 5-HTTLPR rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di DCA.

Tuttavia, nel 2016 la metanalisi di Solmi et al. (15) ha analizzato dati provenienti da 21 studi e dalla biobanca italiana BIOVEDA e ha rilevato che la frequenza dei polimorfismi di 5-HTTLPR nei pazienti con DCA non differisce da quella nei gruppi di controllo. Pertanto, non sembra esserci associazione tra le varianti di 5-HTTLPR e lo sviluppo di DCA.

Altri studi si sono concentrati sul polimorfismo -1438A/G del promotore del gene codificante il recettore 5-HT_{2A}. Lo studio caso-controllo effettuato da Nishiguchi et al. (16) su pazienti giapponesi ha riscontrato l'allele G in frequenza significativamente superiore nei pazienti con DCA, mentre Rybakowski et al. (17) hanno constatato un'elevata frequenza dell'allele A in pazienti anoressici. Ciononostante, i risultati di altri lavori contrastano con tale affermazione, come la ricerca di Tetsuya et al. (18), che ha rilevato frequenze simili del polimorfismo nei pazienti anoressici e nel gruppo di controllo. Infine, nel 2018 la metanalisi di Gorwood et al. (19) ha giudicato contrastanti i dati in merito, indicando che il contributo di tali polimorfismi possa essere marginale nell'eziopatogenesi dei DCA.

❖ *Complicanze pre- e perinatali*

Le complicanze ostetriche possono rivestire un ruolo decisivo nell'eziopatogenesi in quanto inducono un danno ipossico a livello cerebrale che interferisce con il neurosviluppo.

Lo studio di Favaro et al. (20) ha valutato l'impatto dei fattori perinatali sul rischio di sviluppare un DCA. È stato riportato che l'anemia, il diabete mellito e la preeclampsia presenti nelle madri durante la gravidanza determinino un rischio significativamente aumentato di sviluppare AN nel nascituro, a causa di un cronico apporto insufficiente di ossigeno e altre sostanze nutritive.

Al momento del parto, i soggetti con AN presentavano una maggiore probabilità rispetto ai soggetti di controllo di avere il cordone nucale e di aver avuto infarti placentari, condizioni che comportano una forma più acuta di danno ipossico a livello cerebrale. I soggetti con AN sviluppavano anche con maggior frequenza problematiche cardiache e respiratorie precoci rispetto ai controlli.

In aggiunta, sembra che un maggior numero di complicanze ostetriche possa anticipare l'onset dei DCA.

Infine, il tipo di nutrizione ricevuta durante la gravidanza e nel periodo postnatale potrebbe influenzare il metabolismo e l'appetito in età adulta. (20)

❖ *Fattori socioculturali*

I fattori culturali rivestono una notevole importanza nell'eziologia. I Paesi con cultura occidentale tendono a presentare canoni estetici che enfatizzano la magrezza, specialmente per il corpo femminile. Gli individui possono reagire a queste pressioni culturali modificando in maniera disfunzionale le proprie abitudini alimentari. In particolare, la magrezza ha iniziato a diventare un ideale di bellezza femminile dal XX secolo, periodo lungo cui vari studi epidemiologici hanno infatti segnalato un incremento dell'incidenza della malattia. Per il genere maschile i canoni di bellezza tendono invece a privilegiare un corpo muscoloso, e questo potrebbe spiegare la minor incidenza del disturbo negli uomini. (21)

La ricerca di Hoek et al. (22) svolta in Curaçao, un'isola caraibica, ha mostrato che l'incidenza dell'AN varia notevolmente nei diversi gruppi etnici: non sono stati rilevati casi della patologia nella popolazione nera, in cui essere sovrappeso è più socialmente accettato, mentre nella popolazione bianca e ad etnia mista l'incidenza era paragonabile a quella osservata negli Stati Uniti e nei Paesi Bassi. Inoltre, tra i casi che sono stati diagnosticati con il disturbo, il 64% aveva trascorso un periodo all'estero in un periodo antecedente all'esordio, suggerendo dunque che la migrazione verso Paesi con cultura occidentale abbia incrementato il rischio di sviluppare la malattia.

Tuttavia, l'AN non è una patologia unicamente di pertinenza europea e nordamericana, in quanto è stata identificata anche in Cina, Malesia, India e Singapore. (23) Nei Paesi a cultura non occidentale i casi di AN tendono a presentarsi senza la paura di ingrassare o di aumentare di peso, che sono prerogative delle realtà occidentali.

Decorso e prognosi

L'AN è la malattia psichiatrica col più alto tasso di mortalità. (24)

Il crude mortality rate (CMR), ovvero il numero di decessi nella popolazione studiata durante un determinato periodo di tempo, è stato calcolato a 5.1 per 1000 persone all'anno. Il standardized mortality ratio (SMR) è il rapporto tra il numero di morti osservate e il numero di decessi attesi in relazione ad età, sesso ed etnia, ed è stato stimato a 5.9, indicando quindi nella popolazione con AN un rischio di morire quasi 6 volte maggiore. (6)

I pazienti che ricevono un trattamento in fase adolescenziale hanno una prognosi migliore. Alcuni studi non hanno osservato alcun decesso nei pazienti con AN ad esordio adolescenziale durante un follow-up di dieci anni. (5)

I fattori prognostici negativi sono rappresentati dall'età, un basso BMI, comorbidità (disturbi dell'umore, storia di condotte autolesive o di comportamento suicidario, abuso di alcol) e ospedalizzazione per altre malattie psichiatriche. (5)

Comorbidità

I pazienti con AN presentano un elevato rischio di sviluppare altri disturbi psichiatrici, anche dopo la guarigione. (5)

Lo studio di Sullivan et al. (25) ha rilevato che nei pazienti con AN i tassi di prevalenza di varie malattie psichiatriche sono maggiori rispetto al gruppo di controllo: rispettivamente, il disturbo depressivo è stato riscontrato nel 51.4% e nel 35.7%; i disturbi d'ansia nel 60% e nel 32.7%; l'abuso di alcol nel 27.1% e nel 10.2%; altri disturbi da dipendenza nel 30% e nel 12.2%.

La ricerca di Råstam et al. (26) ha segnalato che più di un terzo dei pazienti sviluppa il disturbo ossessivo-compulsivo (OCD), frequentemente con esordio più precoce rispetto all'AN. Inoltre, è stata riscontrata una forte associazione con i disturbi di personalità, specialmente col disturbo ossessivo-compulsivo di personalità.

Complicanze mediche

Le complicanze mediche sono secondarie al calo ponderale e alla malnutrizione o alle condotte di eliminazione.

❖ *Gastrointestinali*

La restrizione alimentare si accompagna spesso alla gastroparesi con ritardo dello svuotamento gastrico. I sintomi principali includono gonfiore, dolore nei quadranti addominali superiori e sazietà precoce. Nei casi più estremi, può portare a dilatazione gastrica acuta, le cui possibili conseguenze sono necrosi e perforazione della parete dello stomaco.

La stitichezza è una condizione frequente che sembra essere determinata dall'ipofunzionamento dei riflessi colici dovuto alla restrizione calorica o dal transito rallentato a livello del colon. (27)

Le transaminasi epatiche sono spesso aumentate, generalmente a causa dell'apoptosi degli epatociti indotta dalla malnutrizione o, più raramente, nel contesto di una steatoepatite che si può verificare in seguito alla rialimentazione. (28)

Un'altra complicanza gastrointestinale che può manifestarsi è la sindrome dell'arteria mesenterica superiore. Tale condizione si verifica in seguito alla perdita del tessuto adiposo che normalmente circonda l'arteria come conseguenza del calo ponderale. Ciò comporta il restringimento dell'angolo che si viene a creare tra aorta e arteria mesenterica superiore, e dunque la compressione estrinseca della terza porzione del duodeno. La sindrome si manifesta con dolore epigastrico, sazietà precoce, nausea e vomito. (29)

La disfagia è causata dalla debolezza dei muscoli faringei secondaria a malnutrizione e può portare ad aspirazione di contenuto orofaringeo o gastrico nelle vie aeree e polmonite ab ingestis. La valutazione della deglutizione è eseguita da parte di un logopedista e/o tramite studio videofluoroscopico. (27)

La sindrome da refeeding è un insieme di disturbi metabolici che può verificarsi durante la rialimentazione in pazienti molto malnutriti o digiunanti da lungo tempo. È dovuta principalmente al deficit di fosforo, accompagnato dalla carenza di vitamine idrosolubili, potassio e magnesio. È potenzialmente mortale e può determinare l'insorgenza di complicanze neurologiche e cardiopolmonari, tra cui aritmie cardiache, coma, convulsioni, edemi periferici e insufficienza cardiaca.

❖ *Cardiache*

L'atrofia miocardica è il segno distintivo strutturale della malattia ed è caratterizzata da una riduzione dell'indice di massa del ventricolo sinistro (LVMI,

left ventricular mass index) e da una conseguente diminuzione del volume del ventricolo sinistro.

Il prolasso della valvola mitrale è frequente e probabile conseguenza dell'atrofia miocardica e della ridotta dimensione della camera ventricolare sinistra, che portano ad una relativa lassità valvolare, anche in assenza di degenerazione mixoide.

Durante il decorso, si può inoltre sviluppare un'effusione pericardica, che solitamente regredisce con il ripristino di un peso ottimale e la normalizzazione dei livelli sierici di triiodotironina (T3).

Nei casi più gravi di AN si osservano spesso bradicardia sinusale, disfunzione reversibile del nodo senoatriale ed ipotensione ortostatica.

La morte cardiaca improvvisa è una causa frequente di morte precoce nei pazienti e sembra essere collegata alla disfunzione autonoma, che si evidenzia con ridotta variabilità della frequenza cardiaca, e al ritardo nella ripolarizzazione con prolungamento dell'intervallo QT. (28)

❖ *Ematologiche*

Le alterazioni ematologiche sono dovute a una trasformazione gelatinosa del midollo con atrofia del contenuto lipidico e sostituzione con materiale mucopolisaccaridico.

Sono di comune riscontro le anomalie dell'ematopoiesi: si riscontra anemia tipicamente normocitica nel 40% dei pazienti, leucopenia nel 30% e trombocitopenia nel 10%. (29) È interessante notare che i pazienti, spesso neutropenici, non sembrano essere predisposti ad un aumentato rischio di infezioni; tuttavia, poiché i segni tipici di un'infezione potrebbero essere assenti, è necessaria una maggiore vigilanza per evitare un ritardo diagnostico. (27)

Le citopenie tendono a risolversi spontaneamente con il ripristino di un peso ottimale.

❖ *Muscoloscheletriche*

L'osteoporosi è frequente e compare precocemente. È causata dal ridotto apporto di calcio, dall'ipercortisolemia e dalla ridotta produzione di estrogeni. Si osserva una diminuzione della densità minerale ossea già dopo un anno dall'esordio, con un aumentato rischio di fratture da fragilità ossea. A differenza di quanto avviene nell'osteoporosi postmenopausale, la perdita di densità minerale ossea è dovuta

sia a una ridotta osteogenesi che ad un aumento del riassorbimento osseo. Inoltre, l'osso trabecolare risulta più colpito dell'osso corticale. (29)

I pazienti con AN tendono inoltre a manifestare sarcopenia con perdita di massa muscolare scheletrica che provoca uno stato di debolezza ed aumenta ulteriormente il rischio di fratture. (28)

❖ *Neurologiche*

La patologia è caratterizzata da atrofia cerebrale e dilatazione dei ventricoli, evidenziabili negli studi di imaging. Le aree coinvolte comprendono sia la sostanza grigia che quella bianca, le aree dell'insula e del talamo. Le alterazioni sembrano reversibili con il ripristino di un peso ottimale, anche se potrebbero persistere alcuni deficit cognitivi. L'atrofia cerebrale potrebbe spiegare le anomalie nel gusto, nell'olfatto, nella funzione del talamo e nella regolazione della temperatura che si riscontrano nelle forme più gravi della malattia. (28)

❖ *Endocrine*

Nella maggior parte dei pazienti si osserva ipogonadismo a causa della ridotta secrezione dell'ormone rilasciante gonadotropine (GnRH) e conseguenti bassi livelli di ormone follicolo-stimolante (FSH) e ormone luteinizzante (LH). Di conseguenza, l'amenorrea è riscontrata nella maggior parte delle pazienti con AN. La ripresa delle mestruazioni avviene generalmente con il ripristino del peso corporeo ideale. Tuttavia, in alcuni casi l'amenorrea permane e la fertilità può risultare permanentemente compromessa. Nei pazienti di sesso maschile, i bassi livelli di testosterone possono determinare diminuzione della libido, disfunzione erettile e perdita della massa muscolare.

I livelli di cortisolo sono elevati a causa dell'aumentata produzione surrenalica e della diminuita clearance renale.

Sono frequenti le anomalie della funzione tiroidea che si risolvono con l'aumento di peso.

L'ipoglicemia compare all'aggravarsi della malattia a causa dell'esaurimento delle riserve epatiche di glicogeno. Si tratta di un fattore prognostico negativo che richiede un attento monitoraggio. (28)

Trattamento

Il trattamento prevede di fornire un supporto multidisciplinare, con psicoeducazione del disturbo e coinvolgimento dei familiari, ove possibile.

Le linee guida internazionali, tra cui quelle del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), suggeriscono un primo approccio psicoterapeutico. In particolare, per gli adolescenti con AN la terapia familiare rappresenta il trattamento di elezione, mentre per gli adulti è suggerita la psicoterapia individuale, tra cui la psicoterapia dinamica, quella sistemico-relazionale e la psicoterapia cognitivo-comportamentale. (30)

La terapia nutrizionale è fondamentale per assicurare una graduale ripresa del peso corporeo che venga accettata dal paziente. Il target iniziale prevede il raggiungimento di almeno il 90% del peso rispetto a quello ideale per età, altezza e sesso. Si raccomanda l'integrazione di calcio e vitamina D per arginare la perdita ossea.

Il ruolo dei farmaci è marginale e le linee guida ne sconsigliano l'utilizzo in monoterapia. Gli antidepressivi, tra cui gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), possono contribuire a mitigare i sintomi depressivi e l'ideazione suicidaria. Tuttavia, non hanno dimostrato efficacia nello stimolare il ripristino del peso corporeo o nella prevenzione delle ricadute.

La terapia nella maggior parte dei casi viene attuata in regime ambulatoriale o di day hospital. Tuttavia, in alcuni casi di particolare gravità si rende necessaria l'ospedalizzazione, come in presenza di ideazione suicidaria, magrezza estrema, alterazioni elettrolitiche significative o grave bradicardia. (31)

IL NEUROIMAGING STRUTTURALE NELL'ANORESSIA NERVOSA

Tecniche di neuroimaging

La risonanza magnetica (MRI) è una tecnica diagnostica che utilizza campi magnetici e onde radio per ottenere immagini ad elevata risoluzione di organi e tessuti.

La procedura prevede l'utilizzo di impulsi a radiofrequenza che perturbano l'equilibrio degli spin, generando il segnale, e di impulsi di gradiente che influenzano la frequenza e la fase del segnale. La generazione di immagini avviene con la ripetuta acquisizione dei segnali provenienti dai tessuti indagati e con la modulazione delle bobine di gradiente che generano il campo magnetico.

In base all'intensità di segnale registrata nei tessuti biologici, la MRI fornisce un'immagine in scala di grigi in cui i tessuti con elevata intensità di segnale

(iperintensi) appaiono più chiari, mentre quelli con minore intensità di segnale (ipointensi) sono rappresentati con colori più scuri.

La MRI cerebrale permette di identificare la presenza di alterazioni strutturali con elevata sensibilità e di indagare diversi parametri, come il volume e lo spessore cerebrale, il pattern di girificazione, la diffusione e la perfusione tissutale.

Tra le sequenze di MRI più utilizzate in ambito neuropsichiatrico vi sono:

- Pesatura in T1: è la sequenza più comunemente utilizzata per evidenziare l'anatomia cerebrale. Il tessuto adiposo risulta iperintenso, mentre i fluidi sono ipointensi e appaiono quindi più scuri nell'immagine. La sostanza grigia appare più scura di quella bianca. Inoltre, è possibile aggiungere un agente di contrasto (come il gadolinio) che riduce il T1 dei tessuti con cui viene a contatto, mettendoli in risalto.
- Pesatura in T2: identifica particolarmente bene i fluidi, come liquor, siero e edemi; pertanto, è utilizzata prevalentemente per evidenziare in maniera ottimale le condizioni patologiche a livello cerebrale. La sostanza grigia viene rappresentata con colori più chiari rispetto alla sostanza bianca.
- Pesatura in diffusione: misura la diffusione delle molecole d'acqua nei tessuti biologici ed è particolarmente utile per evidenziare la sostanza bianca.
- Fluid Attenuated Inversion Recovery (Flair): sfrutta sequenze di impulsi con recupero di inversione per sopprimere il segnale proveniente dai fluidi.

L'utilizzo del neuroimaging nello studio dell'AN si pone l'obiettivo di estrapolare informazioni che consentano di chiarire gli aspetti fisiopatologici del disturbo, ancora poco chiari, con risvolti in ambito diagnostico-terapeutico.

❖ *Voxel-based morphometry (VBM)*

Nella morfometria tradizionale, il volume del tessuto cerebrale è ottenuto delineando delle regioni di interesse (ROI, region-of-interest) sulle immagini ottenute dalla risonanza magnetica e calcolandone poi il volume racchiuso. Tuttavia, questo metodo è molto dispendioso in termini di tempo e può fornire informazioni solamente su regioni piuttosto ampie.

Lo sviluppo di tecniche di neuroimaging automatizzate, come la voxel-based morphometry (VBM), ha permesso di effettuare analisi e confronti in un numero elevato di soggetti in maniera molto più rapida rispetto alle misurazioni manuali.

La VBM permette infatti di identificare le differenze focali nell'anatomia cerebrale. A partire dalle immagini ottenute tramite risonanza magnetica pesata in T1 viene quantificato il volume di sostanza grigia e bianca e del liquor analizzando l'intensità registrata di ogni voxel.

Un voxel è un'unità di misura di volume e rappresenta la controparte tridimensionale del pixel (che è invece l'unità minima della superficie di un'immagine digitale).

Il processo consiste inizialmente nella rimozione di artefatti (skull stripping) e nella normalizzazione spaziale, ovvero l'adattamento delle scansioni ottenute rispetto ad un modello di immagine cerebrale. Successivamente, avviene la segmentazione, per cui l'immagine viene ripartita in materia grigia, materia bianca e liquido cerebrospinale. Dopodiché, le immagini subiscono l'ammorbidente spaziale (smoothing), per cui l'intensità di ogni voxel viene sostituita dalla media fra la propria intensità e quella dei voxel adiacenti. Infine, viene eseguita l'analisi statistica sulla base del modello generale lineare. (32)

Il confronto statistico viene eseguito per ogni singolo voxel delle molteplici immagini catturate effettuando un confronto tra i gruppi in studio, così da evidenziare le differenze neuroanatomiche tra i vari soggetti. (33)

Nell'analisi statistica devono essere considerati i possibili fattori confondenti: età, sesso, mancinito, durata della malattia e utilizzo di farmaci. (34)

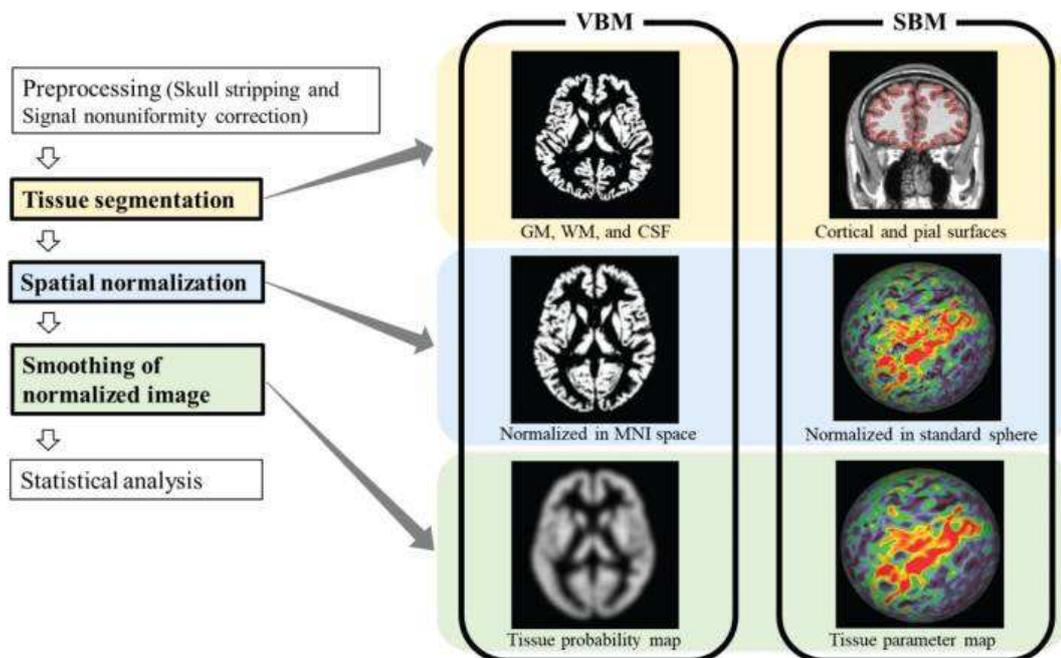


Figura 1. Passaggi fondamentali della voxel-based morphometry e della surface-based morphometry. (34)

❖ *Surface-based morphometry (SBM)*

Anche questa tecnica, come la VBM, prevede i passaggi di normalizzazione spaziale, segmentazione, smoothing e analisi statistica.

Il processamento dei dati è affidato a software, tra cui i più utilizzati sono FreeSurfer (del Martinos Center for Biomedical Imaging), CIVET (del McConnell Brain Imaging Center), e CAT12 (del Structural Brain Mapping Group).

Nella VBM, il volume della materia grigia all'interno di un voxel viene calcolato tramite l'equazione volume del voxel \times intensità del segnale all'interno del voxel. Nella SBM, tale volume viene invece calcolato sulla base dello spessore corticale e dell'area della sostanza grigia, quindi la ricostruzione tridimensionale della corteccia cerebrale viene effettuata a partire da due componenti bidimensionali.

(34) Lo spessore corticale rappresenta la distanza tra la superficie piaie e l'area di sostanza bianca.

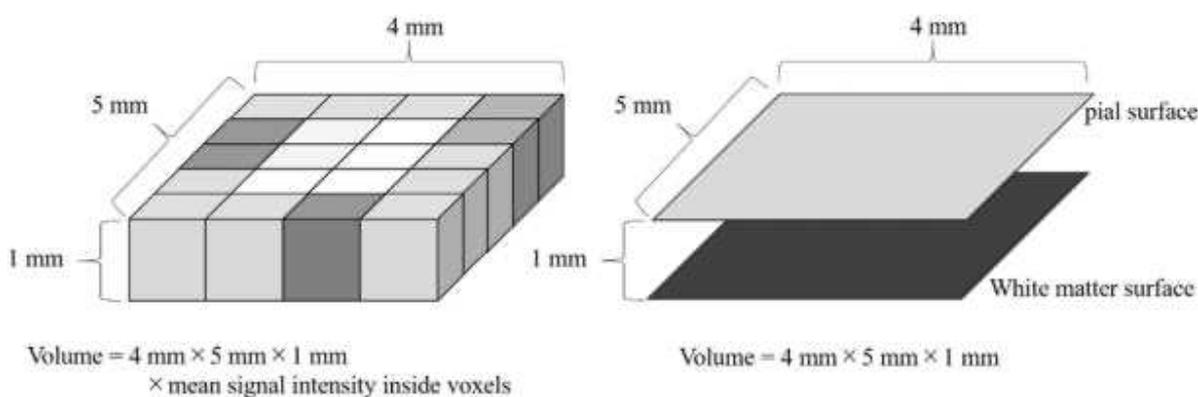


Figura 2. Comparazione tra il calcolo del volume della sostanza grigia nella VBM (a sinistra nell'immagine) e nella SBM (a destra). (34)

❖ *Freesurfer*

FreeSurfer è un pacchetto software open source per l'analisi dei dati di neuroimaging che fornisce una serie di algoritmi per quantificare le proprietà funzionali e strutturali del cervello umano. Inizialmente consisteva in uno strumento mirato alla generazione di rappresentazioni superficiali della corteccia cerebrale, ma si è progressivamente evoluto nelle versioni più recenti che creano automaticamente dei modelli della maggior parte delle strutture macroscopicamente visibili del tessuto cerebrale a partire da immagini pesate in T1.

Il pacchetto include la rimozione di artefatti, la correzione del campo di bias, la segmentazione anatomica, la ricostruzione della superficie corticale e la registrazione. (35)

La superficie corticale viene suddivisa in piccoli triangoli i cui vertici sono associati a delle coordinate nel piano cartesiano; la sommatoria dell'area di tutti i triangoli corrisponde alla superficie corticale totale.

❖ *Diffusion tensor imaging (DTI)*

La diffusion tensor imaging è una tecnica di MRI che consente la misurazione in vivo e non invasiva del moto browniano delle molecole d'acqua all'interno dei tessuti biologici, valutando il grado di anisotropia e l'orientazione della diffusione nelle tre dimensioni spaziali all'interno di ogni singolo voxel.

All'interno di un mezzo isotropico, come il liquor, le molecole d'acqua si muovono di moto browniano casuale e il processo di diffusione è inibito.

L'anisotropia avviene quando è presente una certa direzionalità nella diffusione delle molecole d'acqua, per cui il moto non è più casuale. All'aumentare dell'anisotropia si ha un incremento della direzionalità della diffusione.

La sostanza grigia presenta un basso grado di anisotropia, in quanto le strutture cellulari impediscono il moto browniano ma non conferiscono una precisa direzionalità alla diffusione delle molecole.

Negli assoni neurali le molecole d'acqua tendono a muoversi lungo l'asse della fibra neurale in maniera unidirezionale; pertanto, nella sostanza bianca il grado di anisotropia è elevato. Questa tecnica consente quindi di evidenziare soprattutto le connessioni neurali che possono poi essere rappresentate graficamente tramite la trattografia. (36)

Alterazioni strutturali nell'anoressia nervosa

Una delle modificazioni strutturali maggiormente documentate e riconosciute in ambito psichiatrico è la riduzione del tessuto cerebrale nelle fasi acute dell'anoressia nervosa causata dagli effetti della restrizione calorica.

Gli studi di MRI mirano quindi ad indagare la presenza di anomalie nella struttura cerebrale, sia a livello globale che locale, e inoltre ad esaminare se queste anomalie siano causa o conseguenza della malattia, se siano reversibili o meno e se siano direttamente proporzionali alla gravità della malattia.

Il disturbo esordisce frequentemente in età adolescenziale, periodo in cui non è ancora stata completata la maturazione del sistema nervoso. Inoltre, durante l'adolescenza si assiste ad un cambiamento ormonale importante e bisogna tenere a mente il complesso rapporto che intercorre tra estrogeni e i disturbi dell'alimentazione. (37)

La metanalisi di Seitz et al. (38) ha evidenziato che i cambiamenti volumetrici della materia grigia e del liquido cerebrospinale sono più pronunciati negli adolescenti rispetto agli adulti con AN. La spiccata neuroplasticità cerebrale nel periodo adolescenziale potrebbe spiegare la maggiore suscettibilità agli effetti della restrizione calorica. Le modificazioni della materia bianca non sembrano essere invece dipendenti dall'età.

In aggiunta, è necessario considerare il possibile effetto di comorbidità psichiatriche che possono comportare modifiche strutturali indipendentemente dalla presenza dell'AN.

❖ *Meccanismi implicati nello sviluppo delle alterazioni strutturali*

Non sono stati ancora chiariti i meccanismi fisiopatologici alla base delle alterazioni strutturali. Sono stati proposti alcuni fattori contribuenti, come l'alterazione delle pressioni osmotiche (oncotiche e colloidali) o lo stato di disidratazione che comportano uno spostamento dei fluidi dallo spazio intracellulare a quello extracellulare.

Inoltre, potrebbe contribuire anche la carenza di macro- e micronutrienti, specialmente del contenuto lipidico, in quanto i pazienti tendono ad evitare di assumere alimenti ad alto contenuto di grassi. In particolare, sembra rilevante il deficit di acidi grassi polinsaturi essenziali, i quali non sono sintetizzabili dall'organismo umano e devono essere necessariamente assunti con la dieta. Essi sono necessari per il mantenimento di un'appropriata fluidità della membrana cellulare e per il corretto funzionamento di enzimi, recettori e canali ionici.

Infine, sono state considerate come possibile origine causale anche le alterazioni ormonali, che comprendono un aumento dei livelli di grelina (ormone oreoressizzante), una diminuzione della leptina (ormone anoressizzante), una riduzione degli ormoni tiroidei e gonadici ed un'iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con aumento di neurotrofine e cortisolo. (39)

❖ *Alterazioni strutturali caratteristiche delle fasi acute di malattia*

Lo studio di Joos et al. (40) è stato effettuato su 12 donne anoressiche con sottotipo restrittivo, confrontate con un gruppo controllo di 18 soggetti. L'analisi volumetrica globale ha registrato nel campione di pazienti con AN una significativa riduzione del volume della sostanza grigia (GM) ed un aumento del volume del liquido cerebrospinale (CSF). Non sono state invece riscontrate differenze volumetriche rilevanti nella sostanza bianca (WM). L'analisi regionale ha mostrato nel gruppo con AN valori volumetrici della GM significativamente ridotti nella corteccia cingolata anteriore, nell'opercolo frontale destro, nella corteccia temporoparietale sinistra e nella corteccia parietale.

Una ricerca del 2010 (41), svoltasi su 15 donne anoressiche e 15 soggetti sani, ha rilevato a livello globale una riduzione del volume della GM e del volume totale intracranico nelle pazienti con AN, mentre i volumi del CSF e della WM erano simili nei due gruppi. A livello regionale, le principali differenze nel volume della GM si localizzavano nella corteccia occipitale laterale e nella circonvoluzione temporale superiore.

Lo studio di Gaudio et al. (42) ha invece considerato un campione di pazienti adolescenti con sottotipo restrittivo di AN e un gruppo controllo con adolescenti sane. Il volume intracranico totale era comparabile tra i due gruppi, mentre il volume globale della GM risultava particolarmente ridotto nel gruppo con AN. L'analisi regionale ha individuato tre cluster che presentavano una significativa riduzione volumetrica della GM nelle adolescenti con AN: il primo comprendeva la corteccia cingolata mediale e il precuneo, il secondo il lobulo parietale sinistro superiore ed inferiore ed il terzo il lobulo parietale destro superiore ed inferiore.

❖ *Regioni cerebrali maggiormente coinvolte*

Alcune aree cerebrali sembrano essere più colpite dal processo di atrofizzazione; sono state individuate alterazioni nella corteccia parietale (sede di integrazione delle informazioni visive e propriocettive), nel corpo striato (il cui malfunzionamento è correlato allo sviluppo di comportamenti ossessivo-compulsivi), nella corteccia cingolata sia anteriore che posteriore (implicata nella elaborazione cognitiva delle emozioni) e nel lobo dell'insula (che è preposto all'elaborazione delle emozioni, alla percezione del dolore, all'enterocezione e contribuisce a regolare l'omeostasi). La localizzazione preferenziale delle alterazioni in queste regioni encefaliche potrebbe spiegare la presenza di

perfezionismo, distorsione dell'immagine corporea, alterazioni visuospatiali e comportamenti ossessivo-compulsivi che si ritrova in molti pazienti con AN. (43)

❖ *Reversibilità delle modificazioni strutturali*

Allo stato attuale, non sono stati ancora chiariti i meccanismi fisiopatologici, la durata temporale e le implicazioni sulla sfera cognitiva delle variazioni volumetriche cerebrali osservate nelle fasi acute.

Risulta ancora incerto se avvenga un completo ripristino del volume cerebrale dopo il recupero del peso. Sono poco chiare anche le implicazioni a lungo termine delle alterazioni strutturali e il loro collegamento con lo sviluppo di comorbidità psichiatriche come la depressione. (38)

La metanalisi di Seitz et al. (38) non ha rilevato variazioni residue significative nei pazienti guariti. Tuttavia, potrebbero persistere piccoli deficit anche dopo 2-8 anni di guarigione (GM -1,0%, WM -0,7%, CSF +1,3%) la cui significatività deve essere ancora dimostrata.

Anche lo studio di Roberto et al. (44) effettuato con la VBM ha osservato che i deficit della GM subiscono un rapido miglioramento con l'aumento del peso ma non si normalizzano completamente, mentre non ha riscontrato differenze significative nella WM rispetto al gruppo di controllo.

Gray Matter Volume Change Patients Vs Controls

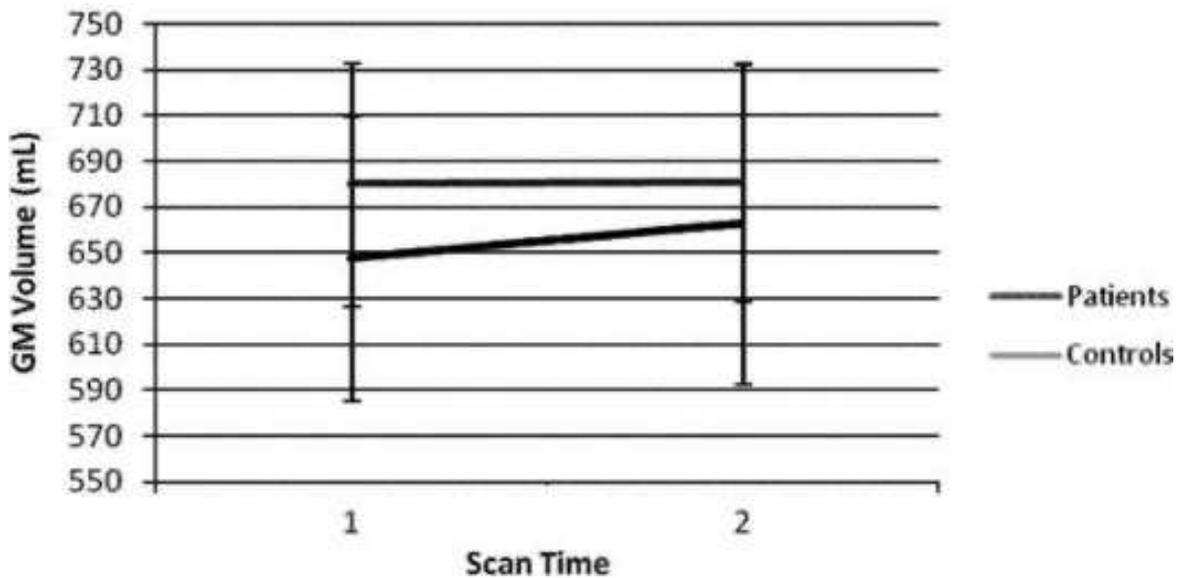


Figura 3. Differenze volumetriche della GM tra i soggetti con AN e il gruppo controllo riscontrate dallo studio di Roberto et al. Nei pazienti con AN in trattamento, il volume della GM continua ad incrementare ma non si normalizza completamente. (44)

White Matter Volume Change Patients Vs Controls

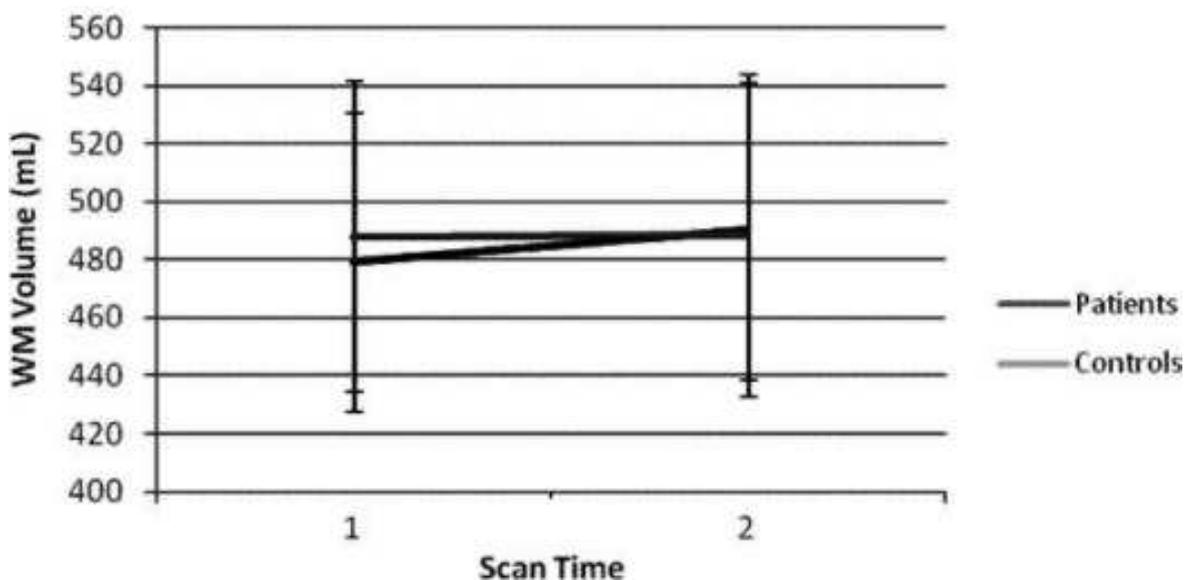


Figura 4. Al contrario della GM, la seconda scansione ha rilevato valori simili della WM nei pazienti trattati e nel gruppo controllo nel lavoro di Roberto et al. (44)

Contrariamente, gli studi di Wagner et al. (45) e di Bang et al. (46) hanno riportato valori comparabili del volume di GM, WM e CSF nel gruppo controllo e nei pazienti trattati, suggerendo che le alterazioni neuroanatomiche siano reversibili.

La discordanza dei risultati potrebbe essere imputabile a differenze nella durata del follow-up, nel disegno dello studio e nella numerosità del campione.

Mieloarchitettura corticale

La mielina è una struttura multilamellare con funzione protettiva e isolante, indispensabile per un'efficiente conduzione dello stimolo nervoso. Ha la funzione di aumentare la velocità del segnale nervoso, consentire la conduzione saltatoria dell'assone, fornire supporto strutturale e trofico ai neuroni e impedire la crescita anomala delle connessioni nervose. Pertanto, si può supporre che l'alterazione nei processi di riparazione o di manutenzione della mielina possa essere il meccanismo alla base del disfunzionamento delle reti cerebrali.

La sostanza grigia è composta principalmente dai corpi cellulari neuronali e dai dendriti, ma comprende anche degli assoni mielinizzati, localizzati prevalentemente negli strati più profondi della corteccia cerebrale. La mielinizzazione degli assoni corticali è variabile: alcuni sono mielinizzati in maniera incompleta, con segmenti mielinizzati intervallati da lunghi tratti non mielinizzati, e altri che sono invece completamente privi di mielina. Sembra che la funzione principale della mielina nei circuiti corticali non sia di accelerare la conduzione nervosa, bensì di sincronizzare la velocità di conduzione in base alle esigenze dell'intera rete neuronale. (47)

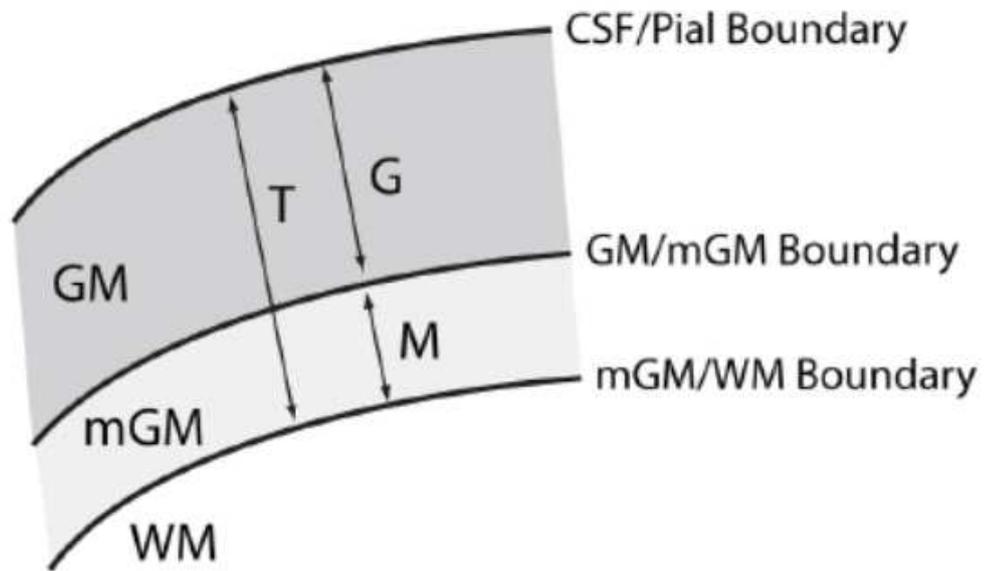


Figura 5. La corteccia cerebrale viene suddivisa in una porzione a scarso contenuto mielinico (GM) e ad alto contenuto mielinico (mGM). La superficie piale rappresenta il limite superiore della corteccia, mentre il limite inferiore corticale corrisponde al confine tra mGM e sostanza bianca (WM). Nell'immagine con la lettera "T" si indica lo spessore corticale totale, con la lettera "G" lo spessore della GM e con la lettera "M" quello della mGM. (48)

La mielinizzazione della corteccia può essere stimata utilizzando le intensità di segnale nelle immagini di MRI pesate in T1, le quali risultano particolarmente sensibili al contenuto mielinico. (49)

I parametri più comunemente indagati nello studio con neuroimaging del contenuto mielinico corticale sono il contrasto tra sostanza grigia e sostanza bianca (GWC) e il rapporto T1w/T2w.

❖ *Contrasto tra sostanza grigia e bianca (GWC)*

Il GWC è un parametro morfometrico che viene calcolato come il rapporto percentuale tra l'intensità della sostanza bianca (WMI) e quella della sostanza grigia (GMI) sulle immagini di MRI pesate in T1: $GWC = \frac{100 \times (WMI - GMI)}{0.5 \times (WMI + GMI)}$. Ne consegue che il GWC è direttamente proporzionale ai valori di intensità della sostanza bianca ed inversamente proporzionale alla luminosità della sostanza grigia.

Il GWC è oggetto di alcune ricerche in ambito neuropsichiatrico perché potrebbe fornire informazioni rilevanti sulla fisiopatologia di diversi disturbi a livello cerebrale, anche se pochi studi hanno esaminato questo parametro in relazione alle malattie mentali e solo negli adulti affetti da psicosi.

La schizofrenia e il disturbo bipolare sono delle patologie psichiatriche che condividono alcuni fattori di rischio genetici e l'alterata mielinizzazione della corteccia cerebrale è stata proposta come uno dei possibili meccanismi alla base della fisiopatologia di questi disturbi. Nella schizofrenia, e in misura minore nel disturbo bipolare, è stato riscontrato un aumento del GWC in alcune regioni sensoriali e motorie, suggerendo una ridotta mielinizzazione intracorticale. È stato proposto che tale alterazione possa comportare un'elaborazione distorta delle informazioni sensoriali e quindi l'insorgenza dei caratteristici sintomi positivi della schizofrenia. (50)

❖ *Rapporto T1w/T2w*

Il rapporto T1w/T2w, ottenuto dividendo per ogni voxel l'intensità di segnale delle immagini pesate in T1 per quelle pesate in T2, viene utilizzato per la misurazione semiquantitativa del contenuto mielinico a livello corticale. I dati ottenuti possono poi essere analizzati con la VBM o con l'approccio ROI, applicando la normalizzazione spaziale.

Il rapporto T1w/T2w si è rivelato sensibile ai cambiamenti neurodegenerativi (51) e fortemente diminuito in diverse regioni cerebrali nelle patologie demielinizzanti come la sclerosi multipla. (52)

In uno studio del 2015, effettuato su un campione di 29 pazienti con schizofrenia e confrontato con un gruppo controllo di 33 soggetti sani, i risultati hanno evidenziato una riduzione del rapporto T1w/T2w nei pazienti schizofrenici, presumibilmente per decremento della mielina corticale. (53) Questi dati sembrano quindi confermare l'alterata mielinizzazione presente nella schizofrenia ed evidenziata già in studi genetici (54) e di neuroimaging, sia in vivo che post-mortem. (55)

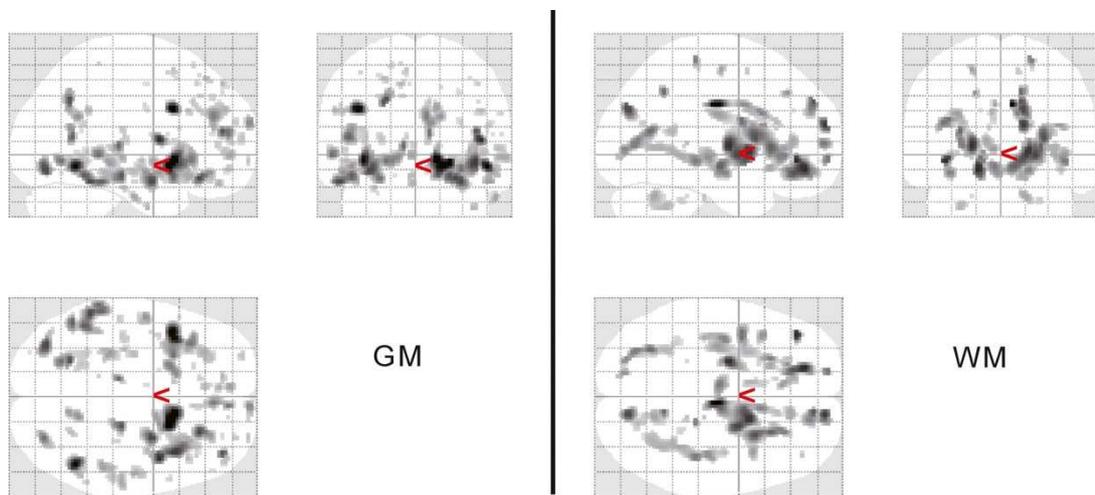


Figura 6. Aree in cui è presente una differenza significativa tra soggetti sani e individui con schizofrenia nel rapporto T1w/T2w. A sinistra sono considerate le differenze nell'intensità di segnale della sostanza grigia (GM), a destra quelle della sostanza bianca (WM). (53)

Capitolo 4 SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo dello studio è valutare il GWC in due gruppi di pazienti con AN, uno con pazienti in fase acuta e l'altro con pazienti completamente guarite dal disturbo, confrontandoli con soggetti sani.

Vista la natura esplorativa di questo studio, risulta difficile formulare ipotesi a priori. Tuttavia, in linea con quanto si può evincere dalla letteratura scientifica, è plausibile ipotizzare un aumento del GWC nelle pazienti con AN in fase acuta e un'assenza di alterazioni significative nelle pazienti guarite dal disturbo.

Capitolo 5 MATERIALI E METODI

PARTECIPANTI

Hanno partecipato allo studio 58 pazienti con AN - 38 con AN acuta e 20 completamente guarite (ANrec) - assieme a 38 controlli sani (HC). L'età delle pazienti era compresa tra 15.5 e 40.5 anni, con un'età media di 26.1 anni.

La diagnosi di AN è stata formulata sulla base dei criteri diagnostici del DSM-5. Sono state invitate a partecipare tutte le pazienti che rispettavano i criteri di inclusione e che erano in trattamento o erano state ricoverate presso l'unità per i disturbi alimentari dell'ospedale di Padova. Successivamente è stato reclutato un campione di HC simile al gruppo delle pazienti per età, etnia, livello di istruzione e lateralizzazione della mano.

Nel gruppo ANrec, le pazienti risultavano asintomatiche da almeno 6 mesi prima dell'acquisizione delle immagini in risonanza magnetica; il periodo di remissione era compreso tra 6 e 96 mesi, con una media di 38.5 mesi.

Nella tabella 1 sono riportate le principali caratteristiche cliniche e sociodemografiche delle partecipanti allo studio.

	AN (n = 38)		ANrec (n = 20)		HC (n = 38)		AN vs HC	ANrec vs HC
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Z (p)	Z (p)
Età (in anni)	26.1	7.2	26.3	7.0	25.2	6.7	0.38 (0.701)	0.44 (0.659)
BMI di riferimento (in kg/m²)	16.0	1.8	19.6	1.6	21.6	3.0	7.42 (0.000)	3.09 (0.002)
BMI più basso (in kg/m²)	14.0	1.8	15.7	1.4	19.8	2.5	7.17 (0.000)	5.35 (0.000)
Calo ponderale (in kg)	7.1	2.8	5.2	3.1	3.4	1.7	-	-
Età all'esordio (in anni)	18.3	5.0	17.7	3.2	-	-	-	-
Durata della malattia (in mesi)	78.6	81.2	45.7	65.0	-	-	-	-
Durata della remissione completa (in mesi)	-	-	45.4	47.0	-	-	-	-
Edinburgh laterality index	57.1	37.5	60.0	35.2	55.0	42.0	0.52 (0.603)	0.32 (0.749)
Istruzione (in anni)	14.2	2.2	14.1	2.6	15.4	2.3	2.63 (0.009)	1.94 (0.053)
Tendenza alla magrezza (drive to thinness)	9.9	6.1	-	-	2.3	4.2	5.492 (0.000)	-
Depressione	1.4	0.8	-	-	0.7	0.6	3.844 (0.000)	-
Ansia di tratto (trait anxiety)	56.6	9.7	-	-	39.3	9.6	5.883 (0.000)	-
Volume corticale (in mm³)	440,936	38,526	456,932	36,916	458,753	31,225	9.55 (0.003)	0.07 (0.80)
Indice di girificazione	2.85	0.09	2.90	0.09	2.90	0.11	2.09 (0.04)	0.08 (0.93)
Superficie corticale (in mm²)	160,640	13,527	157,348	9381	165,082	12,113	2.20 (0.142)	6.11 (0.017)
Spessore corticale (in mm)	2.49	0.12	2.51	0.11	2.48	0.12	0.52 (0.14)	1.05 (0.30)

*Tabella I. Caratteristiche cliniche e sociodemografiche delle partecipanti allo studio.
"SD" indica la deviazione standard.*

Criteria di esclusione

I criteri di esclusione generali includevano:

- sesso maschile;
- storia di lesione o trauma cranico con perdita di coscienza;
- storia di grave malattia medica o neurologica;
- terapia sistemica in atto con corticosteroidi;
- gravidanza;
- comportamento suicidario o disturbo depressivo maggiore;
- storia di abuso o dipendenza da sostanze o da alcol;
- schizofrenia o disturbo dello spettro bipolare;
- leggero deficit mentale (QI < 60) o disturbo dell'apprendimento;
- utilizzo in atto di farmaci diversi dagli antidepressivi;
- qualsiasi controindicazione alla MRI convenzionale.

Per i soggetti sani del gruppo HC sono stati aggiunti come criteri di esclusione la storia di un qualsiasi disturbo psichiatrico e la presenza di parenti di primo grado con un disturbo alimentare.

Per quanto concerne il gruppo ANrec, sono state escluse le pazienti che nei 6 mesi antecedenti all'ottenimento delle scansioni presentavano almeno una delle seguenti condizioni:

- abbuffate;
- restrizione alimentare;
- digiuno;
- attività fisica eccessiva;
- amenorrea;
- condotte di eliminazione.

Nell'anno successivo allo studio, nessuna delle pazienti guarite ha avuto una ricaduta. Inoltre, le pazienti in remissione completa si trovavano in un intervallo di peso normale al momento della scansione (ovvero, possedevano un BMI \geq 18.5).

VALUTAZIONE CLINICA E PSICOPATOLOGICA

Tutti i partecipanti sono stati sottoposti ad una valutazione iniziale che includeva la sezione sui disturbi alimentari dell'intervista clinica strutturata per i disturbi del

DSM-5 e un'intervista semi-strutturata per raccogliere le caratteristiche cliniche e sociodemografiche.

I sintomi depressivi e ossessivo-compulsivi sono stati valutati mediante la Hopkins Symptoms Checklist. È stato eseguito anche l'Edinburgh Handedness Inventory.

È stata inoltre eseguita una valutazione neuropsicologica che includeva il Wisconsin Card Sorting Test (WCST) e lo Iowa Gambling Task (IGT).

ACQUISIZIONE DELLE IMMAGINI IN RISONANZA MAGNETICA

Le scansioni in MRI sono state effettuate utilizzando uno scanner Philips Achieva da 1.5 Tesla attrezzato per l'imaging eco-planare. Sono state acquisite immagini anatomiche tridimensionali ad alta risoluzione pesate in T1, utilizzando una sequenza di eco gradiente con:

- tempo di ripetizione di 20 secondi;
- echo time pari a 3.78 msec;
- angolo di inclinazione di 20°;
- 160 sezioni sagittali;
- dimensioni del voxel di acquisizione: 1×0.66×0.66 mm;
- campo visivo di 21–22 cm.

ELABORAZIONE DEI DATI E CALCOLO DEL GWC

L'elaborazione dei dati è stata eseguita utilizzando il pacchetto FreeSurfer nella versione 7.3.2. Sono stati eseguiti il pre-processing, la ricostruzione corticale, la segmentazione e la stima dello spessore corticale secondo i protocolli standard. Sono stati attuati dei piccoli interventi manuali sulla ricostruzione corticale e sulla segmentazione, ove necessario, in conformità con le linee guida di FreeSurfer. Per ciascun soggetto, a partire dai voxel del volume grezzo sono stati campionati i valori di intensità della GM e della WM a distanze prestabilite dal confine tra materia grigia e bianca, utilizzando lo script pctxsurfcon con gli argomenti --gm-proj-frac 0.25 e --wm-proj-abs 1 calibrati al fine di essere coerenti con gli studi precedentemente pubblicati relativamente al GWC e alla mielinizzazione corticale. Prima dell'analisi statistica è stato applicato un kernel di smoothing gaussiano con una FWHM (metà larghezza massima) di 20 mm.

ANALISI DI GRUPPO E CORREZIONE DEI CLUSTER

Sono state analizzate tramite una serie di test non parametrici di Kruskal Wallis le differenze tra i gruppi nei dati demografici, clinici e neuropsicologici. L'analisi principale che è stata effettuata consisteva nell'adattare dei modelli lineari generalizzati su ogni vertice covariante per età, spessore corticale e quoziente di lateralità nell'Edinburgh Handedness Inventory.

È stato eseguito il confronto tra i seguenti gruppi:

1. pazienti in fasi acute (AN) vs pazienti guariti (ANrec);
2. ANrec vs controlli sani (HC);
3. AN vs HC.

Sono state eseguite delle analisi permutazionali per correggere i livelli di significatività statistica per la multiplicità dei test utilizzando una soglia di formazione del cluster (CFT) di 0.01, un p-value del cluster (CWP) di 0.05 e un numero di iterazioni impostato a 10000.

È stato anche applicato un metodo alternativo di correzione dei cluster (ovvero la simulazione Monte Carlo, con CFT di 0.05 e CWP di 0.05), ma è stato preferito l'utilizzo dell'analisi permutazionale in quanto più adeguata a mantenere il tasso di falsi positivi inferiore al 5%.

ANALISI DI CORRELAZIONE

Nei cluster che presentavano differenze significative tra i gruppi, per ogni partecipante è stata eseguita un'analisi di correlazione non parametrica con rho di Spearman tra le caratteristiche psicopatologiche (ottenute dall'IGT e dal WCST) e i valori medi di GWC.

Capitolo 6 RISULTATI

DIFFERENZE DI GRUPPO TRA PAZIENTI CON AN ACUTA E PAZIENTI GUARITI (ANrec)

Nel confronto tra le pazienti con AN acuta e quelle guarite (ANrec), è stato rilevato un cluster con area di 2889,45 mm² nell'emisfero destro con un vertice di massima significatività ($p=0.04369$) che si trovava nella regione temporale inferiore, con coordinate: $x=45.3$, $y=-4.7$, $z=-36.6$. Questo cluster mostrava valori di GWC minori nel gruppo ANrec rispetto al gruppo AN.

Inoltre, nell'emisfero sinistro, è stato individuato un ampio cluster con area di 4302,68 mm² con un vertice di massima significatività ($p=0.02959$) centrato nella regione frontale medio-rostrale, con coordinate: $x=-34.3$, $y=49.5$, $z=14.6$. Tale cluster, anche in questo caso, presentava valori aumentati del GWC nel gruppo AN rispetto al gruppo ANrec.

DIFFERENZE DI GRUPPO TRA PAZIENTI GUARITI (ANrec) E SOGGETTI SANI (HC)

Confrontando le pazienti guarite dall'anoressia nervosa (ANrec) con i controlli sani (HC), è stato riscontrato nell'emisfero destro un cluster esteso a 2889.45 mm² con un vertice di massima significatività ($p=0.04686$) situato nella regione temporale inferiore, con coordinate: $x=45.3$, $y=-4.7$, $z=-36.6$. Questo cluster mostrava una riduzione del GWC nel gruppo ANrec rispetto ai controlli.

Nell'emisfero sinistro, è stato identificato un altro ampio cluster di 6167.75 mm² con un vertice di massima significatività ($p=0.0002$) localizzato nella pars opercularis del giro frontale inferiore, con coordinate: $x=-51.3$, $y=8.0$, $z=1.1$. Anche in questo caso, il cluster mostrava un ridotto GWC nel gruppo ANrec rispetto ai controlli. Tuttavia, il cluster non ha superato la principale correzione del cluster con simulazioni di permutazione. Pertanto, i dati riportati sono il risultato di una correzione del cluster alternativa mediante il metodo di Monte Carlo ed è stata scelta una dimensione del kernel di smoothing con FWHM di 15 mm, poiché il valore di 20 mm era troppo elevato per poter applicare il metodo di Monte Carlo.

DIFFERENZE DI GRUPPO TRA PAZIENTI CON AN ACUTA E SOGGETTI SANI (HC)

Non sono state riscontrate differenze significative tra le pazienti con anoressia nervosa nella fase acuta del disturbo (AN) e i controlli sani (HC).

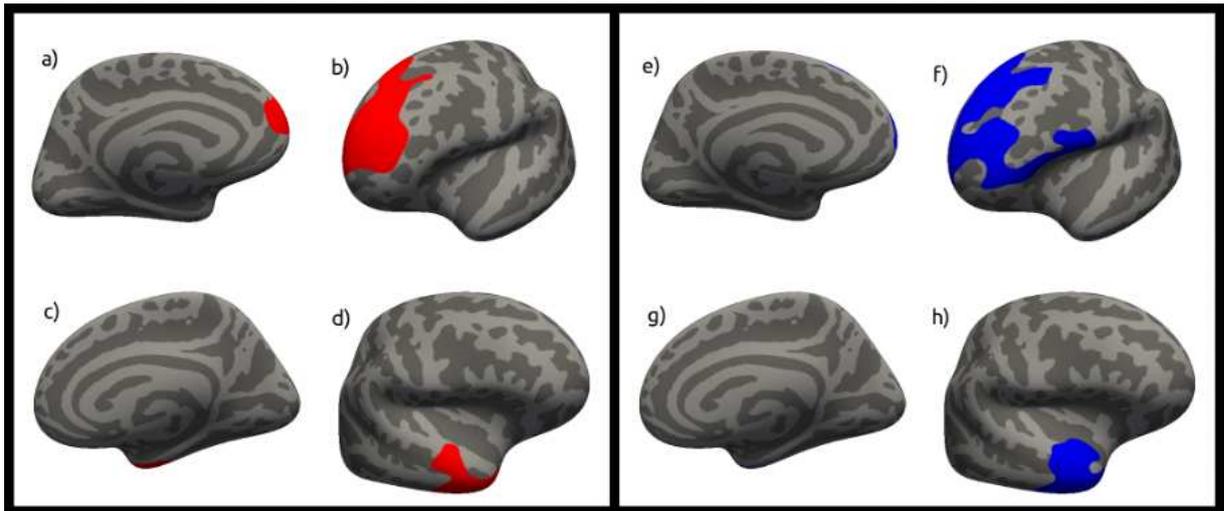


Figura 7. A sinistra sono evidenziati in rosso i cluster nell'emisfero sinistro (indicati con le lettere "a" e "b") e destro ("c" e "d") con valori di GWC significativamente inferiori in ANrec rispetto ad AN. A destra, sono mostrati in blu i cluster nell'emisfero sinistro ("e" ed "f") e destro ("g" e "h") con valori di GWC significativamente inferiori in ANrec rispetto a HC.

ANALISI DI CORRELAZIONE TRA GWC E CARATTERISTICHE PSICOPATOLOGICHE

L'analisi non ha evidenziato alcuna correlazione tra GWC e caratteristiche psicopatologiche nel gruppo AN e nel gruppo HC.

Nel gruppo ANrec il parametro di motivazione dell'IGT (iowa-w) ha mostrato una correlazione negativa con i valori di GWC nei due cluster dell'emisfero temporale destro ($\rho = -.556$; $p = .012$ nel cluster AN-ANrec e $\rho = -.552$; $p = .014$ nel cluster ANrec-HC).

I valori degli errori perseverativi nel WCST presentano una correlazione positiva con i valori del GWC in tutti e quattro i cluster rilevati dall'analisi di gruppo, ovvero i due nell'emisfero temporale destro ($\rho = .492$; $p = .028$ nel cluster AN-ANrec e $\rho = .552$; $p = .012$ nel cluster ANrec-HC) e i due cluster nell'emisfero sinistro ($\rho = .603$; $p = .005$ nel cluster AN-ANrec e $\rho = .597$; $p = .005$ nel cluster ANrec-HC). Non sono emerse correlazioni statisticamente significative tra i valori di GWC e gli altri indici di IGT e WCST.

Elementi confrontati	Risultati
AN acuta vs ANrec	Valori ridotti del GWC nel gruppo ANrec in due cluster: nella regione temporale inferiore dell'emisfero destro e nella regione frontale medio-rostrale dell'emisfero sinistro.
ANrec vs HC	Valori ridotti del GWC nel gruppo ANrec in due cluster: nella regione temporale inferiore dell'emisfero destro e nella pars opercularis del giro frontale inferiore dell'emisfero sinistro.
AN acuta vs HC	Nessuna differenza significativa.
GWC e caratteristiche psicopatologiche	<ul style="list-style-type: none"> • Correlazione negativa tra il valore del GWC e il parametro di motivazione dell'IGT. • Correlazione positiva tra il valore del GWC e il valore degli errori perseverativi del WCST. • Nessuna altra correlazione tra il valore del GWC e gli altri indici di IGT e WCST.

Tabella II. Riassunto dei risultati ottenuti dallo studio.

Capitolo 7 DISCUSSIONE

I risultati dello studio evidenziano una riduzione del GWC nel gruppo di pazienti guarite dall'AN (ANrec). Il riscontro di una riduzione di questo indice unicamente nel gruppo di pazienti guarite dall'AN consente di ipotizzare che questo possa essere legato all'effetto di processi cicatriziali o riparativi. È interessante a questo proposito notare come questa rappresenti la prima osservazione di un'alterazione morfologica specifica in pazienti guarite dal disturbo.

Possiamo supporre che la riduzione del GWC nel gruppo di pazienti guarite possa essere determinata da uno dei seguenti meccanismi:

1. Un aumento dell'intensità di segnale della materia grigia, a causa dell'aumento del contenuto di mielina intracorticale;
2. Una riduzione dell'intensità di segnale della materia bianca.

Allo stato attuale, la letteratura scientifica riguardante le alterazioni del GWC in altri disturbi cerebrali è piuttosto inconsistente e ciò impedisce la formulazione di chiare ipotesi a priori sulla natura di questi risultati.

Per quanto riguarda il primo meccanismo (ovvero l'aumentata intensità della GM), è importante considerare che in uno studio del 2015 la materia grigia mielinizzata (mGM) è stata identificata come la principale responsabile dell'assottigliamento dello spessore corticale in un campione di pazienti con disturbo bipolare. In aggiunta, la maggior parte delle alterazioni dello spessore corticale sono state individuate nel livello più interno e più mielinizzato della corteccia cerebrale. La variazione percentuale più significativa nello spessore è infatti stata rilevata negli strati più profondi e mielinizzati della circonvoluzione frontale media, una regione cerebrale associata alle funzioni esecutive. Poiché diverse metanalisi hanno mostrato una scarsa performance nella funzione esecutiva degli individui con disturbo bipolare anche durante i periodi di remissione clinica, tali risultati sollevano la possibilità che le alterazioni della mielina intracorticale possano essere alla base dei deficit neurocognitivi osservati nei pazienti bipolari. (48)

Al contrario, il secondo meccanismo è stato proposto come possibile causa della riduzione del GWC in un campione di individui con disturbo dello spettro autistico (ASD), un'ipotesi supportata da prove di migrazione neuronale anomala e dalla presenza di corpi neuronali sottocorticali in sovrannumero che determinano la riduzione dell'intensità di segnale della sostanza bianca. (56) (57)

Sebbene non sia possibile escludere l'intervento di meccanismi simili anche nella fase di recupero dall'AN, nessuno studio precedente nell'ambito dei disturbi alimentari ha riportato risultati che corroborino questa spiegazione proposta.

Pertanto, da questi risultati si può ipotizzare che il contenuto di mielina possa contribuire alle alterazioni morfologiche osservate durante le fasi acute dell'AN, che coinvolgono parametri quali lo spessore corticale ed il volume della materia grigia. Inoltre, il ripristino dei normali livelli di mielinizzazione potrebbe svolgere un ruolo fondamentale nel recupero dei pazienti, dopo il raggiungimento di un peso ottimale.

Il rapporto T1w/T2w è un indice affidabile per la valutazione del contenuto corticale di mielina. Nel lavoro di Dong et al., effettuato su un campione di adulti sani, tale rapporto è risultato variabile in funzione del BMI, suggerendo quindi che la mielinizzazione intracorticale possa essere in qualche modo sensibile allo stato nutrizionale e metabolico. (58)

Inoltre, in una ricerca del 2021 i soggetti del gruppo controllo hanno mostrato un maggiore contenuto di mielina corticale rispetto ad un campione di pazienti adolescenti gravemente malati di AN, specialmente in regioni cerebrali quali il giro del cingolo bilaterale, il giro frontale medio e l'insula anteriore. (59) La mielinizzazione corticale mostra, in effetti, una crescita sostanziale durante l'infanzia e l'adolescenza, periodo in cui l'AN tipicamente esordisce. Gli effetti della restrizione calorica a livello cerebrale si potrebbero quindi manifestare attraverso la riduzione del contenuto mielinico corticale che determinerebbe le alterazioni caratteristiche delle fasi acute.

Dunque, nel gruppo delle pazienti guarite (ANrec), i valori ridotti del GWC potrebbero riflettere la presenza di meccanismi di recupero che promuovono la mielinizzazione e che potrebbero avere luogo perché partecipano al processo di guarigione, oppure come conseguenza della repentina normalizzazione dello stato nutritivo (con conseguenti modificazioni delle caratteristiche ormonali, nutrizionali e metaboliche) che comporta un'eccessiva riparazione o cicatrizzazione del tessuto cerebrale.

Inoltre, la presenza di una correlazione tra GWC e i due parametri psicopatologici nel gruppo ANrec potrebbe suggerire una connotazione funzionale delle alterazioni strutturali.

Il parametro motivazionale dell'IGT indaga le differenze individuali nella sensibilità ai guadagni rispetto alle perdite. (60) I pazienti con AN acuta mostrano un'alterata performance nell'IGT, in quanto non sono in grado di distinguere in maniera ottimale i mazzi vantaggiosi da quelli svantaggiosi e sono propensi a ricercare guadagni immediati, anche se comportano conseguenze negative a lungo termine. (61) La correlazione negativa tra i valori del GWC e il parametro motivazionale dell'IGT potrebbe quindi suggerire che nelle fasi di recupero l'incremento della mielinizzazione corticale (con conseguente riduzione del GWC) rifletta un miglioramento nella capacità del processo decisionale.

Inoltre, un numero più elevato di errori perseverativi al WCST sembra riflettere maggiori livelli di inflessibilità cognitiva, caratteristica tipica delle fasi acute dell'AN. (62) La correlazione positiva tra il valore del GWC e degli errori perseverativi potrebbe dunque indicare che nelle fasi di guarigione l'aumento di mielina intracorticale si associ ad un minor numero di errori perseverativi nel WCST e quindi ad un minor grado di inflessibilità cognitiva.

Tuttavia, ad oggi non sono ancora del tutto comprese le implicazioni funzionali del GWC e della mielinizzazione intracorticale.

Capitolo 8 Conclusioni

In conclusione, questo studio rappresenta la prima evidenza di alterazioni specifiche delle fasi di recupero dall'AN che possiamo supporre coinvolgano prevalentemente il contenuto mielinico intracorticale. Rimane ancora incerto se tale aumento di mielina nella corteccia cerebrale possa riflettere gli effetti dei meccanismi di guarigione oppure di un'eccedenza di processi riparativi o cicatriziali.

Sarebbe opportuno realizzare ulteriori studi che possano fornire informazioni significative sulla fisiopatologia delle alterazioni morfologiche cerebrali e sull'estensione della restitutio ad integrum nell'AN. L'impiego di un disegno longitudinale potrebbe contribuire a chiarire se le differenze del GWC siano o meno coinvolte nel processo di recupero. Inoltre, parametri come il T1w/T2w e la mGM potrebbero rivelarsi particolarmente utili per valutare il contributo del contenuto mielinico ai processi di modificazione dello spessore corticale e di successiva normalizzazione.

Capitolo 9 BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
2. Dalle Grave R, Calugi S, Marchesini G. Is amenorrhea a clinically useful criterion for the diagnosis of anorexia nervosa? *Behaviour Research and Therapy*. 1 dicembre 2008;46(12):1290–4.
3. Machado PPP, Grilo CM, Crosby RD. Evaluation of the DSM-5 Severity Indicator for Anorexia Nervosa. *European Eating Disorders Review*. 2017;25(3):221–3.
4. Smith KE, Ellison JM, Crosby RD, Engel SG, Mitchell JE, Crow SJ, et al. The validity of DSM-5 severity specifiers for anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge-eating disorder. *International Journal of Eating Disorders*. 2017;50(9):1109–13.
5. Jagielska G, Kacperska I. Outcome, comorbidity and prognosis in anorexia nervosa. *Psychiatr Pol*. 30 aprile 2017;51(2):205–18.
6. van Eeden AE, van Hoeken D, Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Current Opinion in Psychiatry*. novembre 2021;34(6):515.
7. Volpe U, Tortorella A, Manchia M, Monteleone AM, Albert U, Monteleone P. Eating disorders: What age at onset? *Psychiatry Research*. 30 aprile 2016;238:225–7.
8. Favaro A. Brain development and neurocircuit modeling are the interface between genetic/environmental risk factors and eating disorders. A commentary on keel & forney and friederich et al. *International Journal of Eating Disorders*. 2013;46(5):443–6.
9. Klump KL, Miller KB, Keel PK, McGUE M, Iacono WG. Genetic and environmental influences on anorexia nervosa syndromes in a population-based twin sample. *Psychological Medicine*. maggio 2001;31(4):737–40.
10. Lilley ECH, Silberg JL. The Mid-Atlantic Twin Registry, Revisited. *Twin Research and Human Genetics*. febbraio 2013;16(1):424–8.
11. Strober M, Freeman R, Lampert C, Diamond J, Kaye W. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: Evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *American Journal of Psychiatry*.

2000;157(3):393–401.

12. Paolacci S, Kiani AK, Manara E, Beccari T, Ceccarini MR, Stuppia L, et al. Genetic contributions to the etiology of anorexia nervosa: New perspectives in molecular diagnosis and treatment. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2020;8(7):e1244.
13. Contemporary views on the genetics of anorexia nervosa. *European Neuropsychopharmacology*. 1 aprile 2016;26(4):663–73.
14. Di Bella D, Catalano M, Cavallini MC, Riboldi C, Bellodi L. Serotonin transporter linked polymorphic region in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Mol Psychiatry*. maggio 2000;5(3):233–4.
15. Solmi M, Gallicchio D, Collantoni E, Correll CU, Clementi M, Pinato C, et al. Serotonin transporter gene polymorphism in eating disorders: Data from a new biobank and META-analysis of previous studies. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 18 maggio 2016;17(4):244–57.
16. Nishiguchi N, Matsushita S, Suzuki K, Murayama M, Shirakawa O, Higuchi S. Association between 5HT2A receptor gene promoter region polymorphism and eating disorders in Japanese patients. *Biological Psychiatry*. luglio 2001;50(2):123–8.
17. Rybakowski F, Slopian A, Dmitrzak-Weglarz M, Czerski P, Rajewski A, Hauser J. The 5-HT2A –1438 A/G and 5-HTTLPR Polymorphisms and Personality Dimensions in Adolescent Anorexia Nervosa: Association Study. *Neuropsychobiology*. 10 febbraio 2006;53(1):33–9.
18. Ando T, Komaki G, Karibe M, Kawamura N, Hara S, Takii M, et al. 5-HT2A promoter polymorphism is not associated with anorexia nervosa in Japanese patients. *Psychiatric Genetics*. settembre 2001;11(3):157.
19. Gorwood P, Lanfumey L, Viltart O, Ramoz N. 5-HT2A Receptors in Eating Disorders. In: Guiard BP, Di Giovanni G, curatori. *5-HT2A Receptors in the Central Nervous System* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [citato 20 novembre 2023]. p. 353–73. Disponibile su: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-70474-6_15
20. Favaro A, Tenconi E, Santonastaso P. Perinatal Factors and the Risk of Developing Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Archives of General Psychiatry*. 1 gennaio 2006;63(1):82–8.
21. Keel PK, Forney KJ. Psychosocial risk factors for eating disorders.

- International Journal of Eating Disorders. 2013;46(5):433–9.
22. Hoek HW, van Harten PN, Hermans KME, Katzman MA, Matroos GE, Susser ES. The Incidence of Anorexia Nervosa on Curaçao. *AJP*. aprile 2005;162(4):748–52.
 23. Simpson KJ. Anorexia nervosa and culture. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*. 2002;9(1):65–71.
 24. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry*. 2014;13(2):153–60.
 25. Sullivan PF, Bulik CM, Fear JL, Pickering A. Outcome of Anorexia Nervosa: A Case-Control Study. *AJP*. luglio 1998;155(7):939–46.
 26. Råstam M, Gillberg C, Wentz E. Outcome of teenage-onset anorexia nervosa in a Swedish community-based sample. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 1 gennaio 2003;12(1):i78–90.
 27. Mehler PS, Brown C. Anorexia nervosa – medical complications. *Journal of Eating Disorders*. 31 marzo 2015;3(1):11.
 28. Cost J, Krantz MJ, Mehler PS. Medical complications of anorexia nervosa. *CCJM*. giugno 2020;87(6):361–6.
 29. Westmoreland P, Krantz MJ, Mehler PS. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia. *The American Journal of Medicine*. 1 gennaio 2016;129(1):30–7.
 30. Monteleone AM, Pellegrino F, Croatto G, Carfagno M, Hilbert A, Treasure J, et al. Treatment of eating disorders: A systematic meta-review of meta-analyses and network meta-analyses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1 novembre 2022;142:104857.
 31. Harrington BC, Jimerson M, Haxton C, Jimerson DC. Initial Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *afp*. 1 gennaio 2015;91(1):46–52.
 32. Whitwell JL. Voxel-Based Morphometry: An Automated Technique for Assessing Structural Changes in the Brain. *J Neurosci*. 5 agosto 2009;29(31):9661–4.
 33. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage*. giugno 2000;11(6):805–21.
 34. Goto M, Abe O, Hagiwara A, Fujita S, Kamagata K, Hori M, et al.

Advantages of Using Both Voxel- and Surface-based Morphometry in Cortical Morphology Analysis: A Review of Various Applications. *Magn Reson Med Sci*. 18 febbraio 2022;21(1):41–57.

35. Fischl B. FreeSurfer. *NeuroImage*. 15 agosto 2012;62(2):774–81.
36. Lope-Piedrafita S. Diffusion Tensor Imaging (DTI). In: García Martín ML, López Larrubia P, curatori. *Preclinical MRI: Methods and Protocols*. New York, NY: Springer; 2018. p. 103–16. (Methods in Molecular Biology).
37. Klump KL, Keel PK, Sisk C, Burt SA. Preliminary evidence that estradiol moderates genetic influences on disordered eating attitudes and behaviors during puberty. *Psychol Med*. ottobre 2010;40(10):1745–53.
38. Seitz J, Bühren K, von Polier GG, Heussen N, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K. Morphological Changes in the Brain of Acutely Ill and Weight-Recovered Patients with Anorexia Nervosa. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. gennaio 2014;42(1):7–18.
39. Scharner S, Stengel A. Alterations of brain structure and functions in anorexia nervosa. *Clinical Nutrition Experimental*. 1 dicembre 2019;28:22–32.
40. Joos AAB, Perlov E, Büchert M, Hartmann A, Saum B, Glauche V, et al. Magnetic resonance spectroscopy of the anterior cingulate cortex in eating disorders. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 31 marzo 2011;191(3):196–200.
41. Suchan B, Busch M, Schulte D, Grönermeyer D, Herpertz S, Vocks S. Reduction of gray matter density in the extrastriate body area in women with anorexia nervosa. *Behavioural Brain Research*. 5 gennaio 2010;206(1):63–7.
42. Gaudio S, Nocchi F, Franchin T, Genovese E, Cannatà V, Longo D, et al. Gray matter decrease distribution in the early stages of Anorexia Nervosa restrictive type in adolescents. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 30 gennaio 2011;191(1):24–30.
43. Bär KJ, Cruz F de la, Berger S, Schultz CC, Wagner G. Structural and functional differences in the cingulate cortex relate to disease severity in anorexia nervosa. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 1 luglio 2015;40(4):269–79.
44. Roberto CA, Mayer LES, Brickman AM, Barnes A, Muraskin J, Yeung LK, et al. Brain Tissue Volume Changes Following Weight Gain in Adults with Anorexia Nervosa. *Int J Eat Disord*. luglio 2011;44(5):10.1002/eat.20840.
45. Wagner A, Greer P, Bailer UF, Frank GK, Henry SE, Putnam K, et al. Normal Brain Tissue Volumes after Long-Term Recovery in Anorexia and

- Bulimia Nervosa. *Biological Psychiatry*. 1 febbraio 2006;59(3):291–3.
46. Bang L, Rø Ø, Endestad T. Normal gray matter volumes in women recovered from anorexia nervosa: a voxel-based morphometry study. *BMC Psychiatry*. 13 maggio 2016;16:144.
 47. Timmler S, Simons M. Grey matter myelination. *Glia*. novembre 2019;67(11):2063–70.
 48. Rowley CD, Bazin PL, Tardif CL, Sehmbi M, Hashim E, Zaharieva N, et al. Assessing intracortical myelin in the living human brain using myelinated cortical thickness. *Front Neurosci*. 23 ottobre 2015;9:396.
 49. Norbom LB, Doan NT, Alnæs D, Kaufmann T, Moberget T, Rokicki J, et al. Probing Brain Developmental Patterns of Myelination and Associations With Psychopathology in Youths Using Gray/White Matter Contrast. *Biological Psychiatry*. marzo 2019;85(5):389–98.
 50. Jørgensen KN, Nerland S, Norbom LB, Doan NT, Nesvåg R, Mørch-Johnsen L, et al. Increased MRI-based cortical grey/white-matter contrast in sensory and motor regions in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med*. luglio 2016;46(9):1971–85.
 51. Du G, Lewis MM, Sica C, Kong L, Huang X. Magnetic resonance T1w/T2w ratio: a parsimonious marker for Parkinson’s disease. *Ann Neurol*. gennaio 2019;85(1):96–104.
 52. Ponticorvo S, Manara R, Russillo MC, Erro R, Picillo M, Di Salle G, et al. Magnetic resonance T1w/T2w ratio and voxel-based morphometry in multiple system atrophy. *Sci Rep*. 4 novembre 2021;11(1):21683.
 53. Iwatani J, Ishida T, Donishi T, Ukai S, Shinosaki K, Terada M, et al. Use of T1-weighted/T2-weighted magnetic resonance ratio images to elucidate changes in the schizophrenic brain. *Brain and Behavior*. ottobre 2015;5(10):e00399.
 54. Hakak Y, Walker JR, Li C, Wong WH, Davis KL, Buxbaum JD, et al. Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 10 aprile 2001;98(8):4746–51.
 55. Flynn SW, Lang DJ, Mackay AL, Goghari V, Vavasour IM, Whittall KP, et al. Abnormalities of myelination in schizophrenia detected in vivo with MRI, and post-mortem with analysis of oligodendrocyte proteins. *Mol Psychiatry*.

settembre 2003;8(9):811–20.

56. Mann C, Bletsch A, Andrews D, Daly E, Murphy C, Murphy D, et al. The effect of age on vertex-based measures of the grey-white matter tissue contrast in autism spectrum disorder. *Molecular Autism*. 1 ottobre 2018;9(1):49.
57. Avino T, Hutsler JJ. Supernumerary neurons within the cerebral cortical subplate in autism spectrum disorders. *Brain Res*. 1 giugno 2021;1760:147350.
58. Dong D, Wang Y, Long Z, Jackson T, Chang X, Zhou F, et al. The Association between Body Mass Index and Intra-Cortical Myelin: Findings from the Human Connectome Project. *Nutrients*. 16 settembre 2021;13(9):3221.
59. Bischoff-Grethe A, Fennema-Notestine C, Kaye W, Wierenga C. Adolescent Anorexia Nervosa is Associated With Lower Myelin Content in Cortical Cognitive Control Regions. *Biological Psychiatry*. 1 maggio 2021;89(9):S364–5.
60. Chan TWS, Ahn WY, Bates JE, Busemeyer JR, Guillaume S, Redgrave GW, et al. Differential impairments underlying decision making in anorexia nervosa and bulimia nervosa: A cognitive modeling analysis. *International Journal of Eating Disorders*. 2014;47(2):157–67.
61. Na E, Kang B, Kim MS. Decision-Making Deficits Are Associated With Learning Impairments in Female College Students at High Risk for Anorexia Nervosa: Iowa Gambling Task and Prospect Valence Learning Model. *Front Psychiatry*. 22 gennaio 2019;9:759.
62. Landry O, Mitchell P. An examination of perseverative errors and cognitive flexibility in autism. *PLoS One*. 13 gennaio 2021;16(1):e0223160.

Capitolo 10 RINGRAZIAMENTI

A conclusione di questo elaborato, desidero menzionare le persone che mi hanno maggiormente supportato durante gli anni del corso di laurea e nella realizzazione di questo lavoro di tesi.

Ringrazio i miei genitori, che mi hanno sempre aiutato a superare i momenti difficili e senza cui non avrei neanche potuto intraprendere questo percorso di studi.

Un grazie a Giuseppe per essere stato un ottimo coinquilino che mi ha fornito supporto e che ha condiviso con me le gioie e i dolori di questo corso.

Infine, vorrei dedicare questo lavoro a Giovanna e Luisa perché hanno reso meravigliosa l'esperienza in Erasmus e perché rimangono tuttora delle persone importanti che ringrazio per il bel rapporto di amicizia che si è instaurato.