

# Le basi neurobiologiche dell'anoressia nervosa: è tutta una questione di attaccamento?



Antonio Cerasa<sup>1</sup>, Aldo Quattrone<sup>1</sup>, Stefania Alfano<sup>2</sup>, Iolanda Martino<sup>2</sup>, Maria Cecilia Gioia<sup>2</sup>, Annalisa Silipo<sup>1</sup>, Paolo Perrotta<sup>1</sup>, Federico Rocca<sup>1</sup>, Angela Funaro<sup>2</sup>

1 Unità di Neuroimmagini, Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare-CNR; Germaneto (CZ). 2 Associazione Centro Trauma Ippocampo, 5 - Castrolibero (CS).

[a.cerasa@unicz.it](mailto:a.cerasa@unicz.it)

## 1. Introduzione

L'anoressia nervosa (AN) è un serio disordine mentale che porta a morte in quasi il 10% dei casi. L'AN colpisce prevalentemente le femmine con un rapporto 10:1 con i maschi. Al momento, la diagnosi individuale di AN è prevalentemente basata solo sulla storia clinica del paziente, rendendo così la diagnosi instabile, con caratteristiche cliniche che possono variare nel tempo (passaggio da anoressia a bulimia nervosa), e vi è anche una frequente comorbidità con altre diagnosi, quali ansia e depressione. Per questo motivo, vi è una necessità urgente di identificare biomarcatori utili per migliorare la diagnosi nella pratica clinica. Negli ultimi 10 anni, un notevole sforzo è stato profuso nello sviluppo di metodi di neuroimaging avanzati. Di conseguenza, una pletera di studi di neuroimaging funzionale e strutturale sono stati eseguiti per svelare i meccanismi fisiopatologici della AN, ma al momento attuale nessuna di queste scoperte è stata traslata nella pratica clinica. **Scopo del presente studio è quello di identificare, per la prima volta al mondo, in un ottica multidimensionale, la presenza di specifiche anomalie cerebrali nelle pazienti con AN, che siano in grado di poter essere utilizzate anche nella pratica clinica.**

## 2. Metodi

**Soggetti:** 70 pazienti con prima diagnosi di disturbi dell'alimentazione (seguendo le linee guida del DSM-IV) sono stati arruolati tramite lo sportello clinico dell'Azienda Ospedaliera di Cosenza. Dopo aver esaminato le informazioni diagnostiche, gli psichiatri hanno poi segnalato solo le pazienti con AN di tipo restrittivo. Per la partecipazione a questo studio di neuroimaging sono stati poi utilizzati i seguenti criteri di esclusione: (1) disturbi neurologici diagnosticati da un accurato esame neurologico clinico, (2) i sintomi di durata superiore ai 2 di anni; (3) presenza di lesioni cerebrali, (4) impianti metallici, (5) farmaci psicotropi, (6) uso di droga o alcol e (7) claustrofobia. Alla fine, sono state arruolate 10 donne con AN (vedi tabella 1). Le pazienti AN sono state confrontate con un gruppo di controllo sano. Particolare attenzione è stata rivolta ai potenziali fattori di confondimento, come indice di massa corporea (BMI) e la presenza di psicopatologie (misurata con MMPI). Per questo motivo abbiamo individuato, da un nostro grande gruppo di controlli (110), **individui aventi simile età/sexo/BMI**, delle pazienti AN.

**Testatura Psicologica:** tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un'ampia testatura psicologica comprendente i seguenti test: MMPI, PBI, DES, EAT-26, BES, SDQ-20 e BIDA. Per valutare l'ansia e depressione abbiamo usato la STAI e la BDI.

**Indagine di Neuroimaging avanzato:** Tutti i soggetti sono stati sottoposti a risonanza magnetica funzionale e strutturale utilizzando una RM 3T. Nell'esame funzionale, abbiamo indagato l'attività cerebrale durante lo stato di riposo (resting state) dal quale è possibile estrarre le componenti (network) principali dell'attività metabolica umana. Nell'esame strutturale i soggetti erano sottoposti ad una sequenza morfologica successivamente elaborata per estrarre varie metriche anatomiche, come: il volume (utilizzando la voxel-based morphometry, (VBM)) e lo spessore corticale (Freesurfer). Infine sempre queste immagini sono state analizzate utilizzando un innovativo sistema di analisi avanzate di neuroimaging definito come: **Support Vector Machine (SVM)**. La SVM è un algoritmo intelligente che viene addestrato su dataset caratterizzanti (comprendente sia soggetti malati che soggetti sani), e una volta terminata la fase di addestramento, l'algoritmo viene testato con un nuovo dataset per valutare l'accuratezza nel classificare membri di un particolare gruppo, e possono quindi essere usati per scopi predittivi. Questi modelli sono diventati recentemente oggetto di studi intensivi e sono state applicati con successo in diversi campi delle neuroimaging, per la diagnosi automatizzata di pazienti neurologici e psichiatrici.

## 3. Risultati

Variabili Psicologiche	Anoressiche (n°10)	Controlli (n°10)	P-level
Età	27.6 ± 3.2	26.8 ± 2.3	0.68
Livello di Istruzione (anni)	17 (13-21)	17.5 (13-21)	0.95
Volume Materia Grigia Totale	582.7 ± 47.8	593.8 ± 31	0.64
Volume Materia Bianca Totale	481.2 ± 63.2	492.8 ± 32.7	0.71
BMI	17.2 ± 0.3	19.2 ± 1.8	0.11
PBI_IperProtezione_Padre	17.8 ± 11.5	9.3 ± 3.9	0.15
PBI_Attaccamento_Padre	18.2 ± 9.56	30.2 ± 4.1	0.03
PBI_IperProtezione_Madre	16 ± 11	7.83 ± 4.8	0.15
PBI_Attaccamento_Madre	23.6 ± 8.4	33.2 ± 3	0.04
STAI-state	39.3 ± 6.1	39.5 ± 13.3	0.75
STAI-trait	46.8 ± 10.6	36 ± 13.9	0.09
BDI	16.2 ± 10.6	6 ± 6.51	0.07
DES	9.1 ± 8.3	3.51 ± 3	0.29
EAT-26	33.67 ± 10.3	6.83 ± 4	0.003
BES	14 ± 8.2	2 ± 1.7	0.006
SDQ-20	24.5 ± 4.5	20 ± 0.1	0.01
BIDA	28 ± 2.2	12 ± 3.1	0.001

Figure 1: VBM

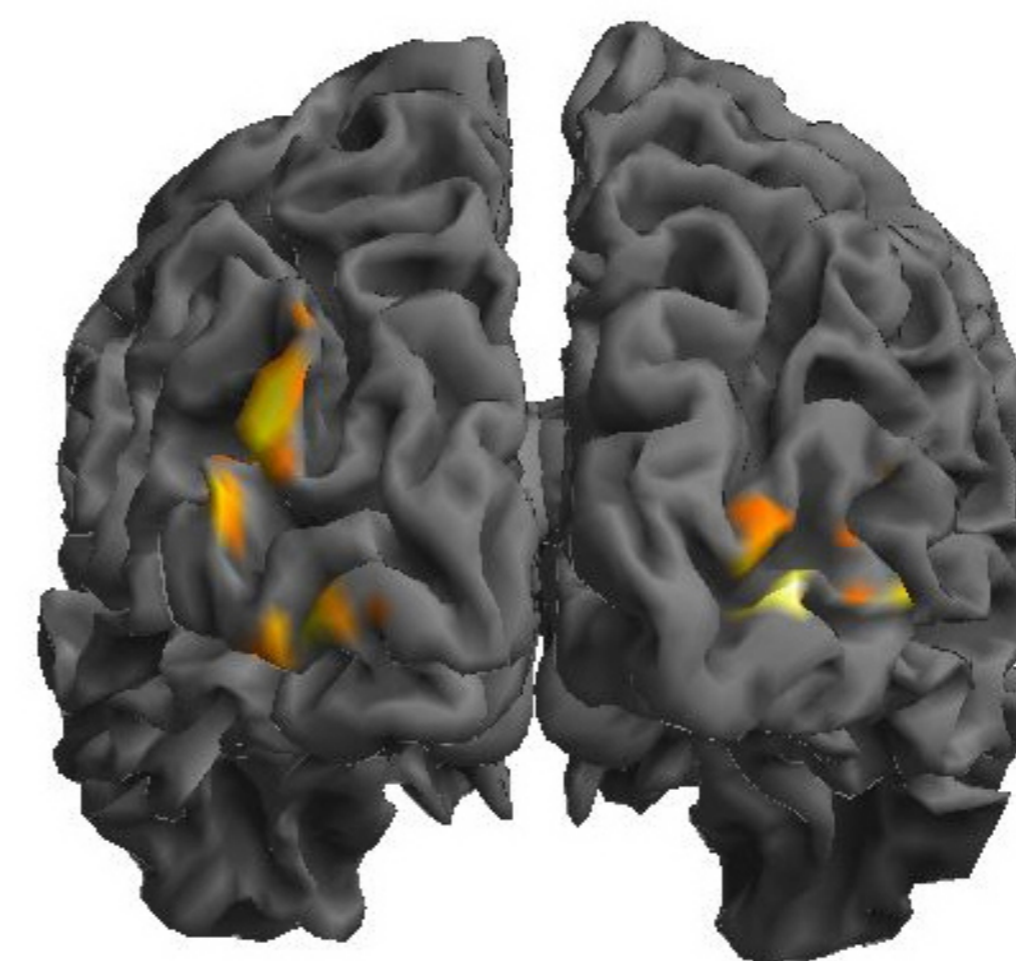


Figure 2: CORTICAL THICKNESS

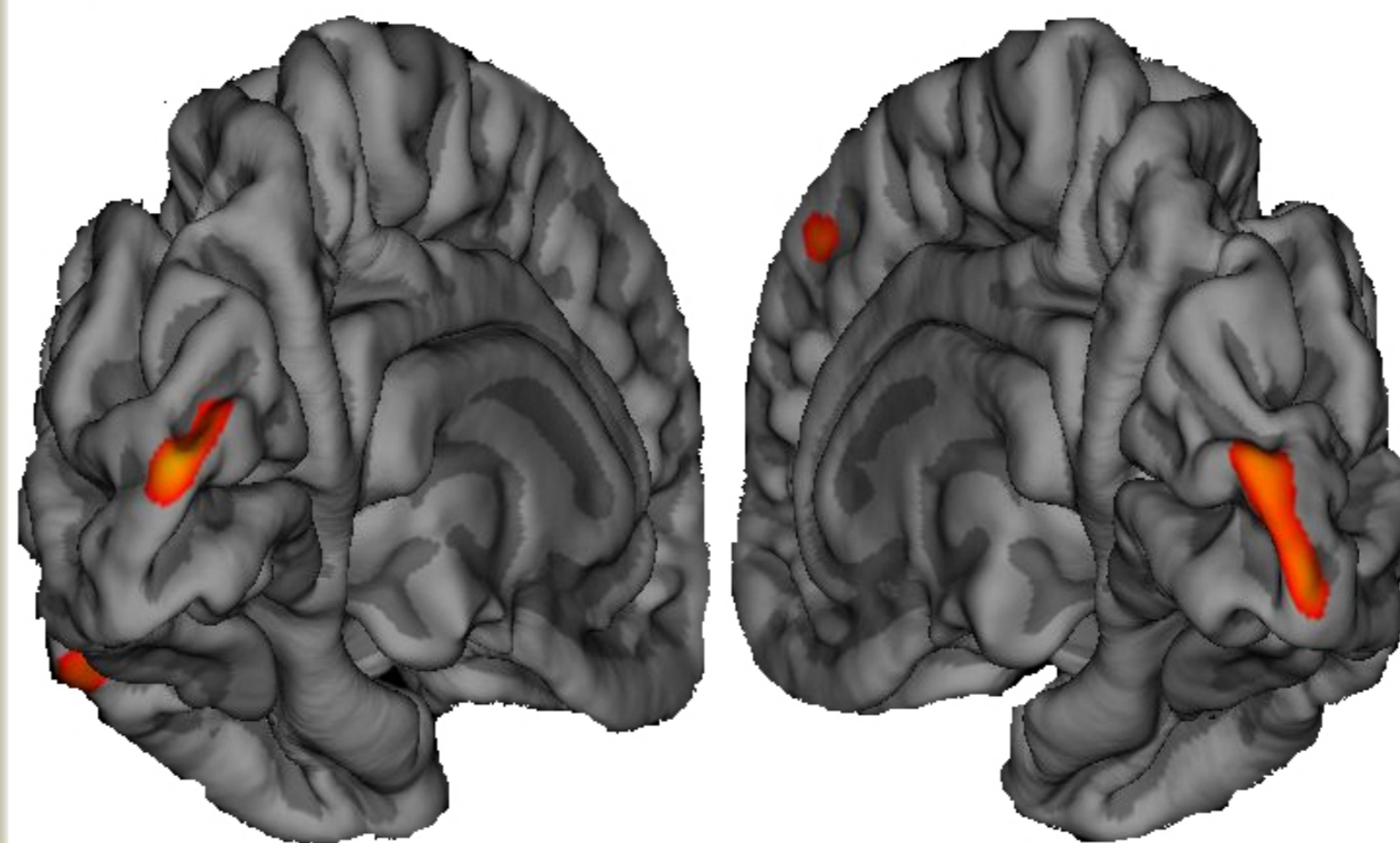
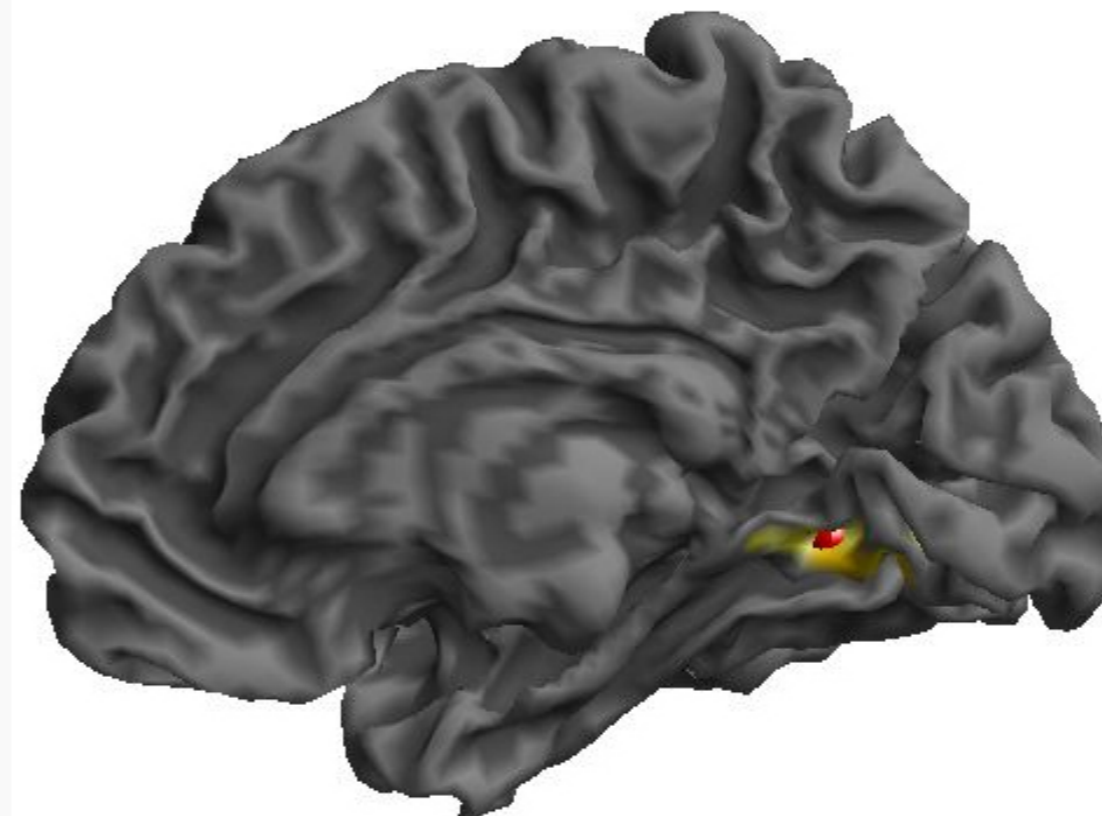


Figure 3: Resting State fMRI



A livello psicologico, le pazienti AN mostrano (confrontate con donne sane senza psicopatologie e aventi BMI simile), valori patologici per: l'attaccamento al padre e alla madre (PBI), la relazione con il cibo (EAT-26, BES) e componenti somatiche dissociative (SDQ-20). Inoltre le pazienti avevano anche comportamenti distorti legati alla percezione delle forme corporee come evidenziato dal test BIDA (Tabella 1).

Le tecniche di neuroimaging avanzato sono state eseguite utilizzando soglie statistiche molto conservative (correction for multiple comparisons, whole brain). Sia le metodiche di imaging strutturale (VBM-Freesurfer; Figure 1-2) sia lo studio dell'attività cerebrale a riposo (Figure 3) mostrano la presenza di anomalie cerebrali a carico del **SISTEMA VISIVO nelle pazienti AN.**

Correlando queste anomalie (biomarcatori) con le variabili psicologiche, l'unico dato significativo che emergeva era la correlazione con i punteggi di **Attaccamento alla Madre** (Figure 4). In particolare un basso attaccamento alla figura materna era correlato con una atrofia della corteccia visiva.

Gli algoritmi di SVM applicati alle immagini morfologiche riescono a fare diagnosi individuale, tra AN e controlli sani, con un accuratezza dell'89.8%. Inoltre, utilizzando una analisi di pattern recognition voxel per voxel, è possibile vedere quali voxels del cervello hanno permesso al classificatore di raggiungere una così elevata accuratezza. Come visualizzato dalla Figura 5, la SVM utilizza, per il suo processo di classificazione, le informazioni di intensità delle immagini morfologiche presente nella corteccia visiva primaria

Figure 4: Correlazioni PBI-Anatomia Corteccia Visiva

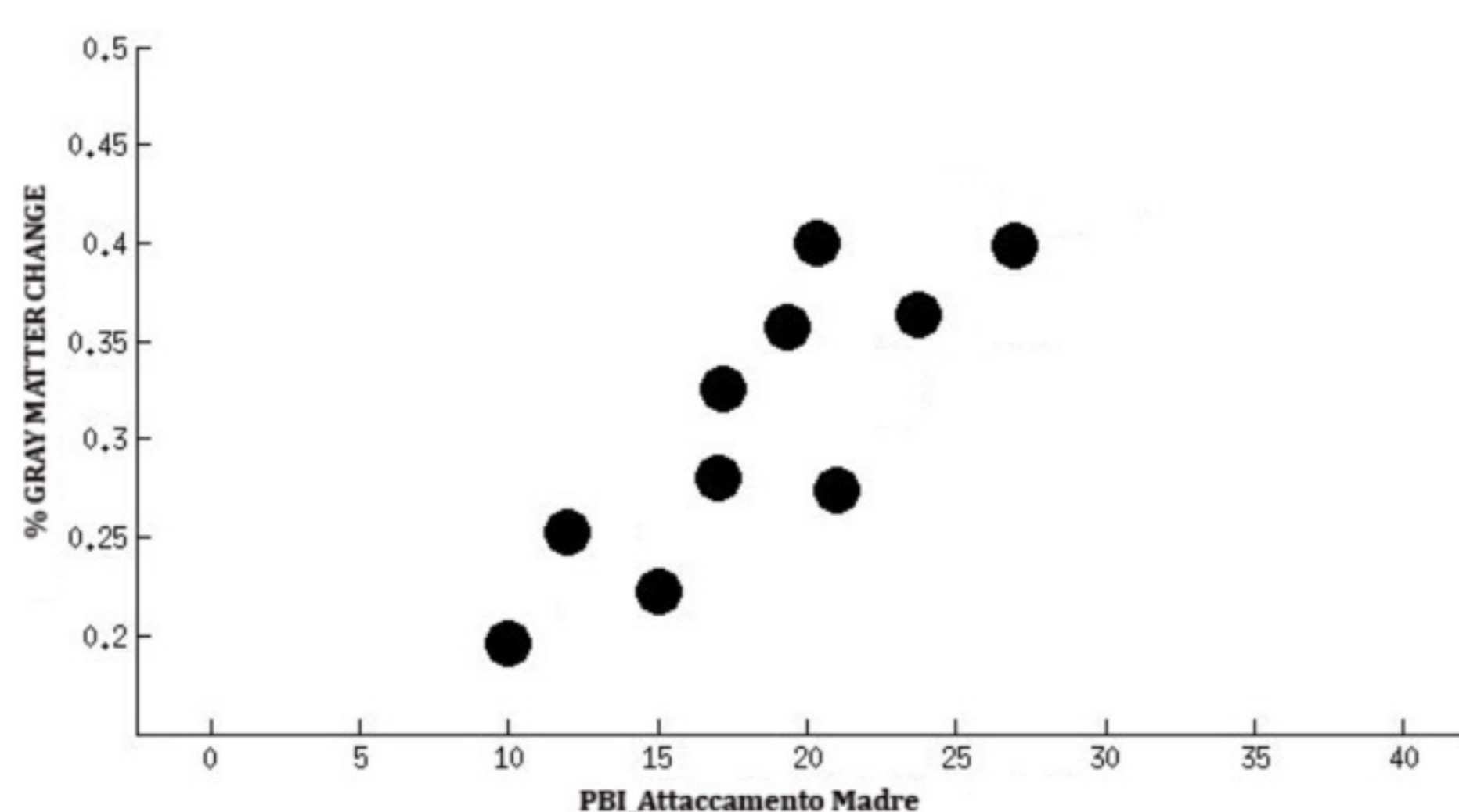


Figure 5: Mappa di SVM per diagnosi individuale



## 4. Conclusioni

Il nostro rappresenta il primo studio al mondo che ha utilizzato un approccio multidimensionale così ampio da includere non solo lo studio delle informazioni fisiopatologiche caratterizzanti le pazienti AN ma anche l'applicazione, di queste conoscenze, allo sviluppo di nuovi sistemi di diagnosi automatica. Noi riteniamo che i nostri dati possano avere una forte ricaduta traslazionale nella pratica clinica.

Inoltre, abbiamo anche caratterizzato il peso dell'attaccamento alle figure parentali nelle pazienti AN. La correlazione tra punteggi della scala PBI con l'anatomia della corteccia visiva, congiuntamente ai dati di SVM, suggerisce che l'AN sia causato da un alterato neurosviluppo del sistema visivo, che può essere influenzato da un patologico attaccamento alla figura materna.