



Uit

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Institutt for psykologi – Det helsevitenskapelige fakultet

Cerebrale volumetriske endringer hos jenter med anorexia nervosa

—

Mie-Susanne Høeg Eriksen

Hovedoppgave ved profesjonsstudiet i psykologi – Mai 2017



Cerebrale volumetriske endringer hos jenter med anorexia nervosa

Cerebral volumetric changes in girls with anorexia nervosa

Mie-Susanne Høeg Eriksen, UiT

Veileder: Per M Aslaksen, UiT

Biveileder: Anna D. Myrvang, UiT

PSY-2901

Hovedoppgave for graden Cand. Psychol.

Institutt for psykologi

Det helsevitenskapelige fakultet

Norges Arktiske Universitet, Tromsø

Mai 2017



Forord

Som en del av det overordnede prosjektet «Kognitive og cerebrale endringer hos pasienter med anorexia nervosa», var denne studien rettet mot gruppeforskjeller i cerebral volumetri mellom pasienter med anoreksi og friske kontroller. Det volumetriske aspektet ble sammenliknet med kognitive mål og symptomer på komorbide psykiske lidelser. Veileder Per Aslaksen bidro med utformingen av prosjektet og delen av prosjektet som ble til denne studien. Data til statistisk analyse ble samlet inn før denne studien ble igangsatt, og undertegnede bidro derfor ikke til datainnsamling eller rekruttering. Pasientgruppen ble testet ved akutfasen i sykdomsforløpet under oppholdet ved Regionalt Senter for Spiseforstyrrelser ved UNN i Tromsø og Regional Avdeling for Spiseforstyrrelser ved Universitetssykehuset i Oslo. Datainnsamling i form av nevropsykologiske tester ble gjort av studenter i hovedpraksis, doktorgradsstipendiat og biveileder Anna D. Myrvang og veileder Per Aslaksen. Innsamling av data fra hjerneavbildning ble gjort ved Radiologisk avdeling UNN Tromsø. Undertegnede stod for utforming av det skriftlige arbeidet, med unntak av detaljerte beskrivelser av det tekniske ved MR-avbildningsteknikk, og statistiske analyser av avbildningsdata. Analyser av data i SPSS ble utført i samarbeid med veileder, hvor veileder bidro til kvalitetssikring av rette prosedyrer og utføring av enkelte analyser. Litteratur er blitt hentet inn på egenhånd, med enkelte artikler hentet ut fra referanselisten til det overordnede prosjektet.

En stor takk rettes til behjelpelige veileder, Per M. Aslaksen, og biveileder, Anna D. Myrvang.

Sammendrag

Tidligere studier som har undersøkt hjernens strukturelle og funksjonelle karakteristikk hos pasienter med Anorexia nervosa (AN), har vist korrelasjoner mellom AN og svekkelse i eksekutive funksjoner, og mellom AN og volumetriske mål av hjernen. I denne studien var hensikten å undersøke om det er volumetriske forskjeller i hjernen kortikalt og subkortikalt, mellom pasientgruppen (AN-pasienter) og kontrollgruppen og å undersøke om forskjeller mellom gruppene i eksekutive funksjoner kunne forklares av forskjeller i volumetri. Hypotesen var at AN-pasienter har signifikant mindre volum i cerebral cortex og mindre volum i subkortikale strukturer, deriblant hippocampus. Slike forskjeller var forventet å korrelere med eksekutive funksjoner. For å teste hypotesene, ble det benyttet MRI-avbildning for volumetriske målinger, testbatterier for kognitive og eksekutive funksjoner (WAIS-IV; WISC-IV; CANTAB) og selvrapporteringskjemaer (BDI-II; STAI; EDE-Q) i tillegg til semistrukturert intervju (MINI 6.0) for mål på komorbide lidelser. Det ble benyttet et mellomgruppedesign, med 17 pasienter med pågående anoreksi og 13 friske jenter i kontrollgruppen. Jentene i pasientgruppen var innlagt ved RSS v/ Universitetssykehuset i Nord-Norge og ved RASP v/ Universitetssykehuset i Oslo, samtlige diagnostisert med restriktiv anorexia nervosa. Resultatene viste signifikante volumetriske forskjeller i hippocampus og totalt grå substans. Målinger av eksekutiv funksjon hos det samme utvalget samsvarte med de volumetriske forskjellene. Målinger av komorbide lidelser kan også integreres i forståelsen av disse endringene.

Nøkkeltreffer: anorexia nervosa, cerebral cortex, subkortikale strukturer, hippocampus, ventrikler, MRI, volumetri, CANTAB, WAIS-IV, WISC-IV, eksekutive funksjoner, BDI-II, STAI, EDE-Q, MINI 6.0

Cerebrale volumetriske endringer hos jenter med anorexia nervosa

Anorexia nervosa er den lidelsen med høyest dødelighet blant alle psykiatriske lidelser (Bischoff-Grethe et al., 2013; Lopez, Stahl & Tchanturia, 2010; Chui et al., 2008). HjerTESTANS fra hjerterytmeforstyrrelser, andre somatiske komplikasjoner og selvmord er de hyppigste dødsårsakene, med en dødelighetsrate 4-10 ganger høyere enn i normalbefolkningen (Jáuregui-Garrido & Jáuregui-Lobera, 2012; Hoek & van Hoeken, 2003). Lidelsen er altså svært alvorlig, og vanskelig å behandle, ofte med et langvarig sykdomsforløp (Lavagnino et al., 2015; Lopez et al., 2010). Rundt 90 % av de som rammes av lidelsen, er kvinner. I Norge regner man med at 0,3 % av den kvinnelige befolkningen mellom 15 og 44 år lider av anorexia nervosa til enhver tid (Hoek & van Hoeken, 2003). Dette vil si rundt 50 000 kvinner til enhver tid lider av anoreksi, hvorav rundt 600 trenger intensiv hjelp hos spesialiserte helsetjenester (Skårderud, Rosenvinge & Gøtestam, 2004). Debut av anorexia nervosa er som oftest sent i tenårene, mellom 16 og 18 år, men kan også forekomme i førpubertetsalder eller i voksen alder (Halvorsen & Bergwitz, 2010). Etiologien er ikke fullt ut forstått, men flere aspekter er aktuelle i forståelsen, deriblant biologiske aspekter, sosiokulturelle aspekter og psykologiske aspekter.

Kognitiv funksjon

Flere studier har vist mangel på signifikante forskjeller i IQ mellom AN-pasienter og kontrollgruppe (Seed, Dixon, McCluskey & Young, 2000; Connan et al., 2006; Mathias & Kent, 1998; Lopez et al., 2010; Gilberg et al., 1996). Derimot har tester på spesifikke eksekutive funksjoner vist at AN-pasienter presterer signifikant dårligere enn kontrollgrupper (Nunn et al., 2011; Hay & Sachdev, 2011; Seed et al., 2000; Tchanturia et al., 2004; Hildebrandt et al., 2015). Tester som måler impuls kontroll, evnen til å se helheter (central coherence), skifte av oppmerksomhet (set shifting) og emosjonell reguleringsevne viser

signifikante forskjeller (Tchanturia et al., 2004; Harrison, Sullivan, Tchanturia & Treasure, 2009; Steinglass & Walsh, 2006; Hildebrandt et al., 2015; Hay & Sachdev, 2011; Nunn et al., 2011; Thayer & Lane, 2000; Stedal, Rose, Frampton, Landrø & Lask, 2012). En svekket mentaliseringsevne rundt egen sykdom og evne til å kjenne på og navngi emosjoner (aleksitymi) er også dårligere hos AN-pasienter (Gillberg, Gillberg, Råstam & Johansson, 1996; Harrison et al., 2009; Kaye, Fudge & Paulus, 2009; Nunn et al., 2008). Noen studier har vist at AN-pasienter sterkere respons på feil, større grad av «harm avoidance» og hyppigere bruk av «win-stay»-strategi i beslutningstaking. (Bischoff-Grethe et al., 2013). Den kognitive profilen kan tenkes å være et resultat av fysiologisk og psykologisk påkjenning fra underernæring og hyperaktivering av HPA-aksen, men en del kan også forklares av en forutgående premorbid profil (Seed et al., 2000; Titova, Schiöth & Brooks, 2013; Jáuregui-lobera, 2011; Connan et al., 2006; Spindler & Milos, 2006). Tegn til liknende profil er blitt sett hos søsken og andre slektninger, og noe av den kognitive profilen er også tilstede etter tilfriskning hos AN-pasienter (Hay & Sachdev, 2011). Spesielt gjelder dette personlighetskarakteristika og temperament, som perfeksjonisme, nevrotisisme og fokus på detaljer (Harrison et al., 2009; Kaye, Fudge & Paulus, 2009). Tvilling- og familiestudier har vist en tydelig heritabilitet på rundt 70 % av sårbarhetsfaktorer for utvikling av anoreksi (Reichborn-Kjennerud, 2002).

Komorbide psykiske lidelser ved anoreksi

Psykiske lidelser forekommer sjeldent isolert uten komorbiditet, og anoreksi er intet unntak. Noen av årsakene til komorbiditet ved anoreksi, kan være den forutgående profilen i personlighet og de forutgående stressorene som har utløst lidelsesdebut. (Karwautz, Rabe-Hesleth, Collier & Treasure, 2002). Tidligere studier har vist at komorbide lidelser er hyppig ved anorexia nervosa. Blant disse, er angstlidelser og depresjon vanligst (O'Brien & Vincent,

2003; Godart et al., 2002; Kaye, Fudge & Paulus, 2009; Mathias & Kent, 1998). Depresjon som komorbid lidelse forekommer blant 50-75 % av de som lider av anorexia nervosa eller bulimia nervosa (Skårderud et al., 2004).

Somatiske følger av anoreksi

Lidelsen er karakterisert av et ønske om å bli tynn, medfulgt av en sterk frykt for å gå opp i vekt (ICD-10, F50.0, 2013; Bischoff-Grethe et al., 2013). På tross av de somatiske og psykiske komplikasjonene som følger av alvorlig ernæringsunderskudd, trumfer dette ønsket om vektnedgang. Vektnedgangen holdes ved like av selvpåført begrenset næringsinntak og overdreven trening (ICD-10, F50.0, 2013; Kaye et al., 2009). Matinntaket blir mer og mer restriktivt ettersom sykdommen utvikler seg. Man ser dermed at de somatiske komplikasjonene hopper seg opp utover i et forverret lidelsesforløp (Fujisawa et al., 2015). Iblant forekommer det i tillegg bruk av avføringsmidler, diuretika, appetittdeppe midler eller selvfremkalte brekninger, hvilket øker forekomst av forstyrret salt- og elektrolyttforstyrrelser. Kroppsvekten holdes minst 15 % under forventet vekt, hvor BMI ligger under 17,5. Ved prepubertal debut, blir den pubertale utviklingen forsinket, hvor menstruasjon uteblir, og ved debut i vekstperiode, kan vekten holdes på samme sted til tross for økt kroppshøyde (ICD-10, F50.0, 2013).

Fysiologiske symptomer ved anoreksi, som generell tretthet, lavere puls (40-60/min), lavere blodtrykk, lavere kroppstemperatur og økt forekomst av lanugohår (økt små hår rundt på kroppen), skyldes nedbrytning av fettmengde og muskelmasse (inkludert hjertemuskel) som resultat av manglende næringsinntak (Kaye et al., 2009; Chui et al., 2008; Lavagnino et al., 2015). Mangelfull tilgang på vitaminer og mineraler på grunn av sulting og misbruk av diuretika kan føre til elektrolyttforstyrrelser, dehydrering og forstyrrelser på det endokrine systemet (Mathias & Kent, 1998; Kaye et al., 2009). Hemmet østrogenproduksjon (Chui et al., 2008) og manglende tilgang til essensielle næringsstoffer av vitaminer og mineraler,

deriblant kalium, kalsium, tiamin, fosfat og sink øker risikoen for å utvikle benskjørhet og andre mangelsykdommer (Mathias & Kent, 1998). Saltforstyrrelser og mangel på vitaminer og mineraler, i tillegg til hypoglykemi og atrofi i muskelmasse øker risikoen for alvorlige hjerterytmeforstyrrelser og hjertestans (Mathias & Kent, 1998). Hypotalamus og hypofysen er strukturer i hjernen sentrale for hormonutskillelse, deriblant kjønns hormoner, og er sensitive for underernæring, stress og psykiske påkjenninger (Kaye et al., 2009). Uteblitt menstruasjon over en lenger periode (sekundær amenoré), skyldes dysfunksjon i disse to subkortikale strukturene (Usdan, Khaodhiar & Apovian, 2008).

Tiamin er blitt ansett som en viktig komponent i vedlikehold av kognitive funksjoner. Hos pasienter med alvorlige spiseforstyrrelser, ser man en mangel på tiamin hos 4-38%. Det kan derfor tenkes at de kognitive svekkelsene man har sett i tidligere studier av AN-pasienter, kan delvis forklares av en tiaminmangel (Stendal, 2010; Frostad, 2004).

Reduserte mengder østrogen er ofte funnet hos AN-pasienter, og er forbundet med redusert volum av pyramideceller i CA1 i hippocampus, og svekket arbeidsminne (Chui et al., 2008). Dysfunksjon i dopaminreseptorer i striatale områder er også blitt rapportert i enkelte studier, og er forbundet med dysfunksjon i opplevelse av belønning og økt harm avoidance (Kaye et al., 2009; Jáuregui-Lobera, 2011).

Hypoglykemi (mangel på glukose), er tenkt å ha en tydelig innvirkning på nevropsykologisk fungering (Swayze et al., 2003; Frostad, 2004). Selv korte perioder med mild hypoglykemi, slik man har sett i studier på diabetes-pasienter, har vist dårligere kognitiv prestasjon (Bischoff-Grethe et al., 1998; Warren & Frier, 2005). Alvorlig og langvarig hypoglykemi er tenkt å kunne føre til permanente skader på hjernen (Mathias & Kent, 1998; Warren & Frier, 2005). Hjernen tar til seg mest energi av alle kroppens organer. Den trenger energien til sin svært høye metabolisme, hvor av energiinntaket vårt, går rundt 20 % til hjernen (Magistretti & Allaman, 2015). Tidligere forskning har vist at underernæring over en

lengre periode fører til at hjernevolumet blir mindre (Steen et al., 1994; Swayze et al., 2002; Fuglset et al., 2014). Når kroppen ikke får nok energi, begynner den å tære på seg selv.

Hjernen beskyttes lengst, og er det siste organet som gjennomgår en nedbrytning for tilgang til næring til kroppen (Steen et al., 1994).

Volumetri

Hjerneavbildning er blitt mer tilgjengelig via ny teknologi i løpet av de siste årene. Dette har gitt nye muligheter til å studere hjernen, med store fremskritt med bl.a. magnetic resonance imaging (MRI) (Jovicich et al., 2013). MRI har blitt et godt verktøy til segmentering av hjernens forskjellige strukturer for studie av hjernens utvikling, analyse av forskjellige strukturer, avdekke blødninger og planlegging av kirurgiske inngrep og mål på volumforskjeller i hjernen mellom eksperimentgrupper og kontrollgrupper (Jovicich et al., 2013; Makris et al., 2006). For å måle volum i hjernen hos en gruppe man antar kan ha noen volumetriske forskjeller fra en normalpopulasjon, er det flere måter å gjøre dette på.

Segmentering av anatomiske MR-bilder vil si at man forsøker å separere de cerebrale strukturene som skal måles fra andre strukturer på en presis måte. MRI klassifiserer ulike typer vev (grå substans, hvit substans, cerebralspinalvæske og spinae). Man kan benytte enten manuell segmentering, semi-automatisk eller automatisk segmentering (Grimm et al., 2015). Manuell segmentering kan gi mer nøyaktige estimater på cerebrale strukturer sammenlignet med automatisk segmentering, og regnes som «gullstandarden» for segmentering. Her markerer man forhåndsbestemte interessante segmenter, «regions of interest» (ROI) manuelt. En automatisk segmentering tar ikke for seg noen forhåndsbestemte ROI, men gir avbildning av hele hjernen, med mulighet til å se nærmere på enkelte segmenter, i tillegg til å være mer tidseffektiv, spesielt i større utvalg (Fischl, 2012). I denne studien har vi benyttet en automatisk segmentering, med FreeSurfer Versjon 6.0, der MR-bildene er tatt opp i en 3 Tesla skanner. Både T1 og T2 vektete bilder ble benyttet. Denne typen MRI-avbildning er svært

sensitiv til endringer i kortikal og subkortikal tykkelse, og er derfor et godt volumetrisk instrument (Fischl, 2012; Klauschen, Goldman, Barra, Meyer-Lindenberg & Lundervold, 2008). Spesielt gjelder dette når man kombinerer T1 og T2 bilder.

Kortikale strukturer som er tenkt å være knyttet til kognitiv dysfunksjon hos AN-pasienter, er blant annet PFC (prefrontal cortex), parietallappen, inkludert insular cortex på innsiden av lateral sulcus i parietallappen (Kaye et al., 2009; Fujisawa, 2015; Hay & Sachdev, 2011, Nunn et al., 2011; Nunn et al., 2008). Anterior cingulate cortex, medial cingulate, prenuceus og insula er vist å være mindre hos jenter med AN enn hos friske. (Amianto, 2013; Kaye et al.). Enkelte studier har lagt ekstra vekt på insula som en sentral struktur i forståelsen av symptomene på anorexia nervosa (Nunn et al., 2011; Nunn et al., 2008; Hay & Sachdev, 2011; Singer, Critchey & Preuschoff). Denne strukturen anses som et møtepunkt mellom andre sentrale strukturer involvert i de kognitive funksjonene som anses som svekket ved anoreksi (Nunn et al., 2008).

Subkortikale strukturer som er tilknyttet de eksekutive funksjonene som AN-pasienter presterer dårligere på, er blant annet basalgangliene, derav neostriatum (caudate nucleus og putamen). De limbiske strukturer er også involvert, deriblant hippocampus og amygdala (Amianto, 2013; Kaye et al., 2009; Jáuregui-Lobera, 2011).

Det er noen motstridende funn mellom strukturer involvert i de kognitive egenskapene som er svekket, og volumetriske forskjeller mellom AN-pasienter og kontrollgruppe. Det er ikke nødvendigvis noen direkte kobling mellom kognitiv prestasjon og hjernevolum. Mellomliggende koblinger og signalstoffer kan tillegges som interagerende variabler (Bischoff-Grethe et al., 2013; Nunn et al., 2011; Hay & Sachdev, 2011; Seed et al., 2000). Tidligere studier har vist til forskjeller i hjernevolum mellom AN-pasienter og friske jevnaldrende. Flere volumetriske studier har funnet signifikant mindre volum av total grå substans og hvit substans, i tillegg til større ventrikler og volum av cerebrospinalvæske (CSF)

(Chui et al., 2008; Swayze et al., 2002; Jáuregui-Lobera, 2011; Bischoff-Grethe et al., 2013; Titova et al., 2013; Artmann, Adelman & Scheiffer, 1985) Økt volum av CSF kan indirekte vise til mindre volum i grå substans (Chui et al., 2008). Av subkortikale strukturer, er det tidligere vist til mindre volum i hippocampus, caudate nucleus og putamen hos AN-pasienter sammenliknet med en frisk kontrollgruppe (Chui et al., 2008; Jáuregui-Lobera, 2011; Amianto et al., 2013).

En del forskning har også vist til gjenvinning av volum etter oppnådd normalvekt, hvor volum hos friske tidligere pasienter ikke hadde noen signifikant forskjell i volum enn friske kontrollgrupper (Swayze et al., 2002; Jáuregui-Lobera, 2011; Hay & Sachdev, 2011; Bang, Rø & Endestad, 2016). Dette har man også sett hos pasienter med alkoholmisbruk, PTSD eller alvorlig depresjon (Chao, Weiner & Neylan, 2013). Både subkortikale strukturer, særlig hippocampus, grå substans i cortex og generelt volum har økt, og gått tilbake til normalen. Studier på trening av hukommelse, har vist til økt volum etter kort tid, med regionale økninger av volum (Engvåg et al., 2010; Garte, Graver, Øverås, Frampton & Isdahl, 2010). Funn på reversibel volumtap kan tyde på at signifikant mindre volum hos AN-pasienter enn kontrollgruppe er et resultat av alvorlig underernæring og de psykiske stressorene ved anoreksi.

Årsaker til volumetriske forskjeller

Det er flere mulige årsaker til volumforskjeller mellom AN-pasienter og en frisk kontrollgruppe. Forskning på dannelse av nye nevroner (nevrogenese) har vist til begrenset mulighet til å danne nye nevroner i hjernen etter fødselen (Jacobs, Praag & Gage, 2000). Hippocampus er den strukturen i hjernen som har vist sterkest tendens til nevrogenese (Jacobs et al., 2000). Skader og sykdommer i hjernen kan medføre økt celledød (atrofi), som påvirker volumet i negativ grad (Laakso et al., 1995; MacKenzie et al., 2002; Loseff et al., 1996; Giovanni et al., 2007). Andre grunner til volumetriske endringer kan være dannelse av

koblinger/synapser mellom nevroner – synaptogenese (Brigman et al., 2010; Jacobs et al., 2000). Dette er hovedårsaken til den drastiske økningen i hjernevolum i barne- og ungdomsalder. Minket aktivitet i synapser kan føre til at synapsene opphører, og at det cerebrale volumet blir mindre. Endringer i intracellulær/ekstracellulær saltfordeling og dehydrering kan også påvirke volum i hjernen (Duning et al., 2005). Ved hyperaktivering av stresssystemet (HPA-aksen), kan amygdala hypersensitiviseres, som igjen påvirker hippocampus og insula til aktivering av parasympatiske responser på økt forekomst av stresshormonet kortisol (Lovallo, 1997; Sapolsky, 2000). Hippocampus' funksjon som en bremsekloss til stressresponser tærer på volum i hippocampus, som indirekte også kan hemme vedlikehold av synapser i hjernebarken og skape volumetriske endringer (Brigman et al., 2010).

Hypoteser

På grunnlag av forskningsresultater fra tidligere studier nevnt over, er hensikten i denne studien å undersøke volumetriske forskjeller mellom unge jenter med anoreksi og friske jenter uten, for deretter å se om volumetriske forskjeller har noen sammenheng med kognitiv funksjon og komorbide psykiske lidelser. Hypotesene i denne studien blir derfor som følgende:

Hypotese 1. Pasientgruppen har signifikant mindre volum enn kontrollgruppen i total grå substans. **Hypotese 2.** Pasientgruppen har signifikant mindre volum i subkortikale strukturer. **Hypotese 3.** Eksekutive funksjoner vil være dårligere hos pasientgruppen enn kontrollgruppen, men ingen signifikant forskjell i IQ. **Hypotese 4.** Signifikant høyere forekomst av komorbide psykiske lidelser hos AN-pasienter. **Hypotese 5.** Volumetriske forskjeller korrelerer signifikant med eksekutive funksjoner og komorbide psykiske lidelser.

Metode

Utvalg

Utvalget av pasientgruppen bestod av 19 jenter. Det samme antallet gjaldt kontrollgruppen. Samtlige er i en alder mellom 12 og 19 år. Regionalt senter for spiseforstyrrelse (RSS) ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) og Regional avdeling for spiseforstyrrelser (RASP) ved Oslo Universitetssykehus var kilder for utvalget i studien. Alle pasienter med AN som oppfylte diagnosen fra DSM-IV-kriterier ble inkludert i studien. Kontrollgruppen ble rekruttert ved at informasjonsskriv ble utdelt til elever på to forskjellige videregående skoler i Tromsø, og de interesserte tok kontakt. Kontrollgruppen ble innhentet fra en videregående skole for å matche et tilsvarende aldersspenn til pasientgruppen (Se appendiks).

Eksklusjonskriterier. De absolutte eksklusjonskriteriene var alvorlig psykoselidelse, tidligere eller pågående, og traumatisk hodeskade. Personer med pacemaker, stens og andre forstyrrende elementer for MR-avbildning ble ekskludert fra studien. En deltaker fra pasientgruppen ble ekskludert på grunn av svært lav IQ-skåre. Dette fordi en slik skåre ville gitt en uteligger-effekt på resultatene i mål på kognitive ferdigheter. To deltakere med feilaktig (høyere skåre enn totalt mulig) skåre på BDI-II ble ekskludert.

Design

Denne studien hadde et mellomgruppedesign, og var en del av et større, longitudinelt prosjekt ved Institutt for Psykologi i Tromsø. Prosjektet er godkjent av Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (ref.nr.: 2012/1588), ble påstartet den 01.01.2013, og avsluttes den 31.12.2018. Datainnsamlingen til denne studien ble innhentet ved startbetingelsen/ akutfasen hos pasienter med anoreksi.

Prosedyre og materiale

Prosedyre. Ved introduksjon av studien, ble deltakerne informert om studiens bakgrunn og hensikt, og deltakere skrev under på informasjons- og samtykkeskjema. De ble informert om anonymitet og konfidensiell ivaretagelse av resultatene. Tester for mål på symptomer på psykiske lidelser ble gjennomført, deretter nevropsykologiske tester som er rettet mot generelle kognitive funksjoner og spesifikke eksekutive funksjoner. Deretter ble de volumetriske målingene gjennomført med undersøkelse i 3T MR.

Testene for mål på symptomer på psykiske lidelser var BDI-II (Beck's Depression Inventory), State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q) og Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI 6.0).

Testene for mål på kognitive funksjoner, var testbatteriet til WAIS-IV eller WISC-IV, og utvalgte tester fra CANTAB (Cambridge neuropsychological test automated battery). De utvalgte deltestene fra CANTAB er Motor Screening, Stocking of Cambridge, Intra extra dimensional set-shifting, Stop signal task og Signal recognition memory.

Volumetriske målinger av hjernen ble gjort ved hjelp av MRI-avbildningsteknikker, hvor målene av hjernen til pasienter med anoreksi ble sammenliknet med kontrollgruppen.

Gruppeforskjeller ble målt for de ulike skårene, og korrelasjonsanalyser ble så utført mellom volumetriske mål og skårer på utredningsverktøy og nevropsykologiske tester.

Testmateriale.

Del 1: Tester av symptomer på psykiske lidelser.

EDE-Q er et semistrukturert forskningsbasert intervju, med både obligatoriske og supplerende spørsmål, for kartlegging av spiseforstyrrelse, med dens omfang og alvorlighetsgrad. Intervjuet er ofte brukt i klinisk kartlegging og studier av spiseforstyrrelser. Delene i EDE-Q består av *Restriksjon*, *Bekymring for spising*, *Bekymring for vekt* og

Bekymring for figur.

MINI 6.0 er et omfattende semistrukturert spørreskjema for kartlegging av symptomtrykk eller tilstedeværelse av ulike psykiske lidelser. De ulike psykiske lidelser *MINI* tar for seg, er Alvorlig depressiv episode, Suicidalitet, Bipolar lidelse, Manisk episode, Hypomanisk episode, Panikklidelse, Agorafobi, Sosial fobi, OCD, PTSD, Alkoholavhengighet og misbruk, Rusmisbruk, Psykotiske lidelser, Affektiv lidelse med psykotiske trekk, Anoreksi, Bulimi, GAD, Generell somatisk (organisk) tilstand og Antisocial Personlighetsforstyrrelse.

BDI-II er et selvrapporteringskjema som måler depressive symptomtrykk og endringer i depresjonstilstand. Testen gir en god pekepinn på depresjon, og benyttes som et verktøy i klinisk utredning og behandling. Testen har 21 ledd som måler både kognitive og fysiologiske symptomer på depresjon. Testen er et godt psykometrisk verktøy for kartlegging i terapikontekst og i forskningssammenheng.

STAI er et selvrapporteringskjema og måleinstrument for registrering av tilstedeværende angst, og skiller symptomene fra det som kan tilskrives depresjon. Den skiller mellom midlertidig og situasjonsspesifikk «state anxiety», og en mer vedvarende «trait anxiety». «State» vil altså si hvordan pasienten føler seg akkurat her og nå, og måler forståelse, spenninger, nervøsitet, bekymringer og aktivering. «Trait» vil si et generelt stabilt aspekt ved en sårbarhet for å bli engstelig, og måler generell avslappethet, selvtillit og opplevelse av sikkerhet. *STAI* har 20 spørsmål i begge subskalaer. Spørsmålene besvares via en likertskala fra 1-4. På deltesten for «state», tilsvarer verdien til likertskalaen intensiteten til de opplevde symptomene, og i «trait»-deltesten tilsvarer verdien på likertskalaen hvor ofte symptomene opptrer.

Del 2: Kognitiv funksjon.

WAISV-IV (Wechsler Adult Intelligence Scale) er et nevrokognitivt testbatteri for mål av kognitivt evnenivå hos personer mellom 16 og 90 år, hvor samtlige av deltestene for en komplett skåre ble inkludert i studien.

WISC-IV er et nevrokognitivt testbatteri for barn og ungdom mellom 6 og 16 år, hvor samtlige av deltestene for en komplett skåre ble inkludert i studien.

Indeksene i testbatteriet er de samme som i *WAIS-IV*. *WISC-IV* måler altså de samme indeksene av kognitive evner, og benyttes for deltakere under 16 år. Skårene er standardiserte og normerte, og kan dermed samles i en enkel skåre. Indeksene er som følger: Verbal forståelsesindeks (VFI), Perseptuell resonneringsindeks (PRI), Arbeidshukommelsesindeks (AHI), Prosesseringshastighetsindeks (PHI) og Fullskalaindeks (FSI). FSI, fullskala-IQ er den totale skåren på kognitive evner samlet.

CANTAB er et nevropsykologisk testbatteri for utredning av eksekutive funksjoner, hvor følgende deltester er inkludert i studien: Motor Screening Test (MOT) som måler sensimotoriske ferdigheter og responshastighet, Stockings of Cambridge (SOC) som måler spatial planlegging, Intra-Extra Dimensional Set-Shift (IED) som måler regeltilegnelse og reversering, Stop Signal Task (SST) som måler responsinhibering/ impuls kontroll og Spatial Recognition Memory (SRM) som måler visuospatialt minne.

Del 3: Volumetri.

MR-opptak. MR-undersøkelsen ble gjort i en Siemens Skyra 3T MR på Radiologisk Avdeling ved UNN, Tromsø. Anatomiske bilder ble tatt opp med en magnetization prepared rapid gradient echo (MPRAGE) sekvens, med 128 snitt på 1,33 mm tykkelse og en oppløsning på 1 mm. Resting-state (RS) fMRI data ble også tatt opp under MR-undersøkelsen, men ettersom RS-fMRI data ikke ble benyttet i denne delen av studien vil ikke

dette omtales ytterligere.

Statistisk analyse. MR-data ble analysert i Freesurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Kort oppsummert består den anatomiske Freesurferanalysen av følgende steg: Preprosessering av T1 og T2 vektete MRI bilder der intensitetsnormalisering, fjerning av hodeskalle fra bildene, Talairach transformasjon, hemisfærisk separasjon og segmentering av kortikalt vev. Deretter blir grensen mellom hvit substans/ grå substans, og grensen mellom grå substans/ cerebrospinalvæske identifisert og omgjort til overflater. Videre blir hver deltakers korteks anatomisk parsellert og hver sulcus og gyrus merket og linket til Freesurfers overflatekart basert på et standardisert bilde på cerebral overflate. Dette gjøres i tråd med kortikale foldingsmønstre og glattet ut via en 5 mm-width half-maximum Gaussian Spatial smoothing kernel (FHWM). De anatomiske volumene fra hver deltaker lagres som tekstfiler, og volumene er målt i kubikkmillimeter. Volumene ble eksportert fra Freesurfer til SPSS for videre statistisk analyse. Alle statistiske tester med volumetri ble justert for alder og intrakranielt volum. Dette ble gjort ved at hvert volum ble kjørt i en lineær regresjon (som avhengig variabel), og med alder og intrakranielt volum som uavhengige variabler. De standardiserte residualene ble lagret for hver regresjon, og benyttet som avhengige variabler i hver analyse.

Data ble analysert i SPSS v 24. (IBM, SPSS, USA). One-way ANOVA, lineære regresjoner og Pearson korrelasjoner ble benyttet. Før analysene ble alle data kontrollert med tanke på normalfordeling ved Shapiro-Wilk testen, og inspisert visuelt ved Q-Q plot. Data som er rapportert i denne oppgaven var ikke signifikant forskjellige fra en normalfordeling, og parametriske statistikk ble benyttet.

Resultatene fra tester på kognitiv funksjon og psykiske lidelser ble deretter korrelert med de standardiserte residualene. Dette for å se om volumetriske forskjeller korrelerte med forskjeller i kognitiv funksjon og symptomer på psykiske lidelser. Resultater ble ansett å være

signifikante når $p < .05$. Pearson korrelasjonsanalyser ble gjort separat i hver gruppe. Først mellom de standardiserte residualene og pasientgruppen, deretter mellom de standardiserte residualene og kontrollgruppen.

Resultater

Del 1: Symptomer på psykiske lidelser.

EDE-Q. Det var signifikante gruppeforskjeller for samtlige deler av EDE-Q.

Pasientgruppen med anoreksi hadde signifikant større forekomst av restriksjon av mat, bekymring for spising, bekymring for figur og bekymring for vekt enn kontrollgruppen (se tabell 1).

Tabell 1

	<u>Pasient</u>		<u>Kontroll</u>			
	n	M(SD)	n	M(SD)	F	p
EDE restr.	15	3.07(2.3)	11	0.42(0.6)	13.5	.001
EDE spis.	15	2.19(1.7)	11	0.24(0.3)	13.89	.001
EDE fig.	15	3.86(1.9)	11	1.75(2.0)	7.43	.012
EDE vekt	15	3.03(1.9)	11	1.16(0.99)	8.87	.007
EDE Glob.	15	3.03(1.8)	11	0.89(0.8)	13.73	.001

Note. n=antall deltagere, M= Gjennomsnitt, SD= Standardavvik, f=f-verdi/gruppeforskjell, p=p-verdi/signifikansverdi for gruppeforskjell. EDE-forkortelser: Restriksjon, Bekymring for spising, Bekymring for vekt, Bekymring for figur og Global skåre.

MINI 6.0. Skårene viste tydelig at pasientgruppen skåret på anoreksi-delen, noe kontrollgruppen ikke gjorde. Skårene viste også klare indikasjoner på suicidalitet hos pasientgruppen, i tillegg til utslag i begge grupper på alvorlig depressiv episode. Ellers var det ingen tendenser for andre psykiske lidelser i MINI 6.0.

BDI-II. Resultatene for BDI-II viste en klar signifikant gruppeforskjell ($F(1.23)=17.7$, $p<.001$) mellom pasientgruppen og kontrollgruppen. AN-pasienter hadde en betydelig høyere skåre på symptomer på depresjon enn kontrollgruppen (Se tabell 2). Kontrollgruppens gjennomsnitt ligger innen det som anses som normalt stemningsleie. Pasientgruppens gjennomsnitt ligger innen det som anses som alvorlig depresjon (se tabell 2, og tabelltekst).

Tabell 2

<u>Pasientgruppe</u>		<u>Kontrollgruppe</u>		f	p
n	M(SD)	n	M(SD)		
11	25.7(11)	13	6.4(5.4)	17.7	.001

Note. n=antall deltagere, M=gjennomsnitt, SD=standardavvik, f=f-verdi/gruppeforskjell, p=p-verdi/signifikansverdi for gruppeforskjell. Gjennomsnittlig skåre på depresjon er signifikant høyere hos pasientgruppen enn hos kontrollgruppen. Skåre fra 0-9: normalt stemningsleie, 10-14: mild depresjon, 15-25: moderat depresjon, 25+: alvorlig depresjon, 30+: medikamentell behandling bør vurderes.

STAI. Resultatene viste en klar signifikant gruppeforskjell, med høyere forekomst av både State anxiety ($F(1.19)=13.2$, $p=.002$) og Trait Anxiety ($F(1.19)=6.7$, $p=.017$) hos pasientgruppen (se tabell 3).

Tabell 3

	<u>Pasientgruppe</u>		<u>Kontrollgruppe</u>		F	p
	n	M(SD)	n	M(SD)		
STAI State	11	49.6(12.6)	9	34.1(10.21)	13.2	.002
STAI Trait	11	53.9(15.8)	9	40.9(10.8)	6.7	.017

Note. n=antall deltagere, M=gjennomsnittlig skåre, SD=standardavvik, f=f-verdi/gruppeforskjell, p=p-verdi/signifikansverdi for gruppeforskjell.

Del 2: Kognitiv funksjon.

WAIS-IV- og WISC-IV. Resultatene viste ingen signifikant gruppeforskjell i fullskala-IQ mellom pasientgruppen og kontrollgruppen. Ingen av indeksskårene hadde noen signifikant gruppeforskjell mellom kontrollgruppen og pasientgruppen ($p > .05$). (se tabell 4).

Tabell 4

	<u>Pasientgruppe</u>		<u>Kontrollgruppe</u>		F	p
	n	M(SD)	n	M(SD)		
VFI	13	100.7(15.8)	9	97(12.6)	.339	.567
PRI	13	101.6(33.8)	9	107(9.6)	.221	.643
AHI	13	106.6(15.3)	9	101.7(16.5)	.499	.488
PHI	13	101(10.9)	9	105(11.8)	.640	.433
FSI	13	103.9(14.4)	9	102.7(11.4)	.047	.830

Note. n=antall deltagere, M= Gjennomsnitt, SD= Standardavvik, F= korrelasjonskoeffisient, p= p-/signifikansverdi for korrelasjonskoeffisient. Forkortelser: Verbal flyt indeks, Perseptuell Resonneringsindeks, Arbeidshukommelsesindeks, Prosesseringshastigshetsindeks og Fullskalaindeks.

CANTAB. To av deltestene til CANTAB viste en signifikant gruppeforskjell, «MOT Mean Latency råskåre» og «MOT Median Latency råskåre». Her skåret pasientgruppen signifikant høyere enn kontrollgruppen. Lavere skåre på «MOT Latency» peker mot bedre funksjon i motorisk latenstid. Altså hadde kontrollgruppen signifikant kortere motorisk latenstid enn pasientgruppen (se tabell 5).

Tabell 5

	<u>Pasientgruppe</u>	<u>Kontrollgruppe</u>		
	M(SD)	M(SD)	F	p
MOTLM	1015(236)	721(135)	12.1	.002
MOTLMd	987(263)	704(135)	9.47	.006

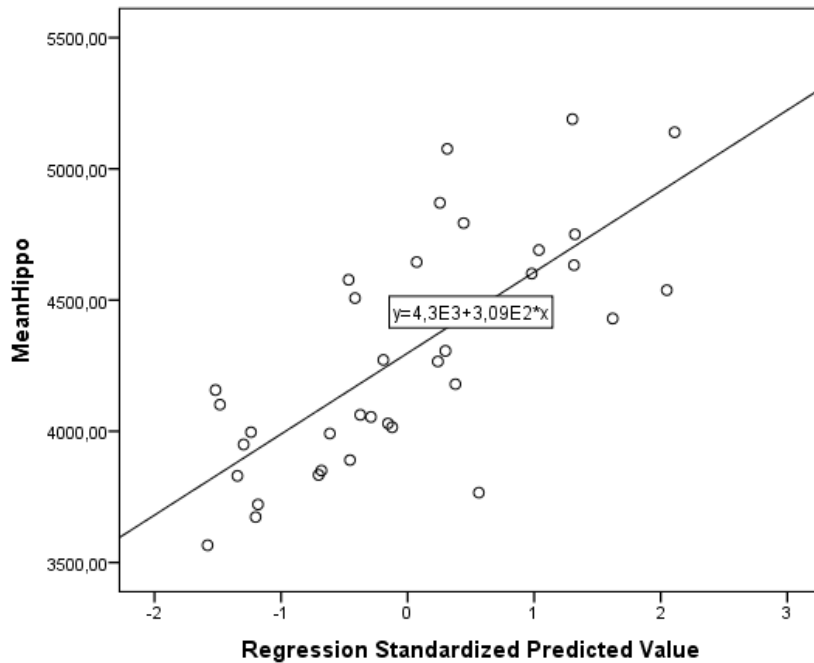
Note. n=antall deltagere, M=gjennomsnittlig skåre, SD=standardavvik, f=f-verdi/gruppeforskjell, p=p-verdi/signifikansverdi for gruppeforskjell. MOT= Motor Screening Test. MOTLM= MOT latency mean. MOTLMd= MOT Latency Median. MOTLM og MOTLMd er begge råskårer. Både MOTLM og MOTLMD har en signifikant gruppeforskjell.

Del 3: Volumetri

Ved å justere for estimert totalt intrakranielt volum og alder, ble det funnet ulike signifikante gruppeforskjeller, både globalt og i spesifikke subkortikale strukturer. De ulike strukturene som viste signifikante p-verdier ($p < .05$) var venstre og høyre hvit substans i cerebellum, grå substans i venstre cortex i cerebellum, venstre Thalamus, tredje ventrikkel, høyre laterale ventrikkel, CSF, høyre hippocampus, høyre amygdala, høyre ventrale diencephalon, totale volum av grå substans og volum av subkortikal grå substans. Etter en analyse med ukorrigerede p-verdier, ble så p-verdier korrigert med Holm-Bonferroni (Abdi, H., Salkind, N.J., Gougherty, D.M. & Frey, B., 2010; Holm, S., 1979; Hommel, G., 1988). Strukturer som var representert i hver hemisfære, slik som høyre og venstre amygdala og høyre og venstre hippocampus ble slått sammen i gjennomsnittlig verdi for henholdsvis hver struktur. Etter Holm-Bonferroni korreksjon av p-verdier, var det to strukturer der gruppeforskjellen målt fortsatt var signifikant ($p < .05$ justert) – hippocampus og total grå substans.

Hippocampus. En One-Way ANOVA av hippocampus' residualer viste til en signifikant gruppeforskjell i hippocampusvolum ($F(1,36)=5.76, p<.05$). Ved å kontrollere for alder og estimert intrakranielt volum i en lineær regresjon, fant man en t-verdi på 2.3; en standardisert betaverdi på .29, med signifikant p-verdi ($t=2.38, \beta=.29, p=.023$). (se figur 1).

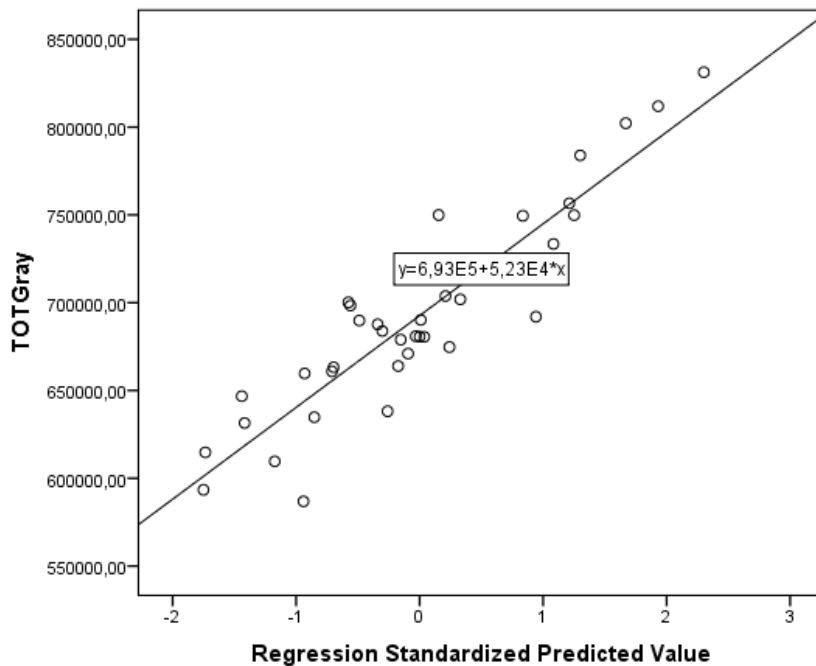
Note. Scatterpot for hippocampus volum. Adjusted R square= .49.



Figur 1.

Total grå substans. Kontrollgruppen hadde signifikant større volum av total grå substans enn pasientgruppen ($F(1,36)=43.6, p<.001$). Ved å kontrollere for alder og estimert intrakranielt volum i en lineær regresjon, fant man en t-verdi på 6.69, en standardisert betaverdi på .486, med signifikant p-verdi ($t=6.69, \beta=.486, p<.001$) (se figur 2).

Note. Scatterplot for total grå substans. Adjusted R square = .81.



Figur 2.

Del 4: Pearson korrelasjonsanalyse

Volumetriske målinger og nevropsykologiske testbatterier.

Volum og WAIS-IV/WISC-IV. Det ble gjort en korrelasjonsanalyse for å undersøke om kognitive testresultater hadde noen relasjon til volumforskjeller mellom pasientgruppen og kontrollgruppen. Resultatene viste ingen signifikante funn, hverken for hippocampus volum og indeksskårer for pasientgruppen (se tabell 6) eller kontrollgruppen (se tabell 7) eller for total grå substans og indeksskårer for pasientgruppen (se tabell 6) eller kontrollgruppen (se tabell 7).

Tabell 6

	Pasientgruppe					
	<u>Hippocampus</u>			<u>Total grå substans</u>		
	n	r	p	n	r	p
VFI	13	-.007	.983	13	-.190	.533
PRI	13	.122	.692	13	-.113	.714
AMI	13	.085	.782	13	-.108	.726
PHI	13	.489	.090	13	.213	.485
FSI	13	.005	.987	13	-.083	.788

Notis. n=antall deltakere, r=korrelasjonskoeffisient og p=p-verdi/signifikansverdi for korrelasjonskoeffisienten. VFI= Verbal flyt indeks, PRI= Perseptuell ressoneringsindeks, AMI= Arbeidsminneindeks, PHI= Prosesseringshastigshetsindeks, FSI= Fullskalaindeks.

Tabell 7

	Kontrollgruppe					
	<u>Hippocampus</u>			<u>Total grå substans</u>		
	n	r	p	n	r	p
VFI	9	.207	.592	9	-.463	.210
PRI	9	-.186	.632	9	-.244	.528
AMI	9	.176	.650	9	-.624	.072
PHI	9	.019	.961	9	-.304	.426
FSI	9	.075	.849	9	-.543	.131

Note. Notis. n=antall deltakere, r=korrelasjonskoeffisient og p=p-verdi/signifikansverdi for korrelasjonskoeffisienten. VFI= Verbal flyt indeks, PRI= Perseptuell ressoneringsindeks, AMI= Arbeidsminneindeks, PHI= Prosesseringshastigshetsindeks, FSI= Fullskalaindeks.

Volum og CANTAB. Korrelasjon mellom skårer på CANTAB-deltesten MOT L (Motor Screening Task Latency) og volum i total grå substans var signifikant hos kontrollgruppen ($r=.796$, $p<.05$; $r=.768$, $p<.05$) (se tabell 8, uthevede verdier).

Tabell 8

	<u>Hippocampus</u>			<u>Total grå substans</u>			
	n	r	p	n	r	p	
1.							
MOTLM	19	-.375	.113	19	-.174	.476	
MOTLMd	19	-.381	.108	19	-.111	.652	
2.							
MOTLM	11	-.374	.257	11	.260	.440	
MOTLMd	11	-.349	.293	11	.290	.387	
3.							
MOTLM	8	.103	.808	8	.796	.018	
MOTLMd.	8	-.034	.936	8	.768	.026	

Note: Pearson korrelasjon mellom skårer på CANTAB og volum i hippocampus og total grå substans. 1= begge grupper, 2= pasientgruppen, 3= kontrollgruppen. MOT=Motor Screening Test. MOTLM= MOT Mean Latency. MOTLMd= MOT Median Latency.

Volumetriske målinger og kliniske utredningsverktøy.

Volum og BDI-II. Pasientgruppens BDI-skåre korrelerte ikke signifikant med hverken hippocampus-volum eller total grå substans volum (se tabell 9). Kontrollgruppens BDI-skåre

korrelerte ikke signifikant med volum i hippocampus eller total grå substans. Alle deltakeres skåre samlet (både pasientgruppe og kontrollgruppe) korrelerte signifikant med volum i total grå substans (se tabell 9, uthevede verdier), men ikke med volum i hippocampus (se tabell 9).

Tabell 9

	<u>Hippocampus</u>			<u>Total grå substans</u>		
	n	r	p	n	r	p
Alle	19	-.018	.943	19	-.525	.021
Pas.gr.	10	.495	.146	10	.008	.983
Kontroll	9	.791	.011	9	-.142	.716

Note. Pearson korrelasjon mellom skåre på BDI og volumetriske målinger av hippocampus og total grå substans. Alle= både kontrollgruppe og pasientgruppe, Pas.gr= pasiengruppe, Kontroll= kontrollgruppe.

Volum og EDE-Q. Pasientgruppens EDE-Q-skåre korrelerte ikke signifikant med hverken hippocampus-volum eller total grå substans volum (se tabell 10). Kontrollgruppens skårer på EDE-Q korrelerte med hippocampus' volum og total grå substans volum (se tabell 11, uthevede verdier). Ved Pearson korrelasjon mellom volum og alle deltakere, ble det ikke funnet noen signifikante verdier (se tabell 12).

Tabell 10

	Pasientgruppe					
	<u>Hippocampus</u>			<u>Total grå substans</u>		
	n	r	p	n	r	p
Resrtik.	15	.274	.323	15	.261	.347
Spis.	15	.231	.408	15	.240	.389
Figur	15	.02	.945	15	.362	.185
Vekt	15	-.014	.959	15	.287	.299
Global	15	.143	.610	15	.310	.260

Note. Pearson korrelasjon mellom pasientgruppens skårer på EDE-Q og volum i hippocampus og total grå substans. Forklaring på forkortelser: Restriksjon, Bekymring for spising, Bekymring for figur, Bekymring for vekt og Global skåre.

Tabell 11

	<u>Kontrollgruppe</u>					
	<u>Hippocampus</u>			<u>Total grå substans</u>		
	n	r	p	n	r	p
Restr.	9	-.138	.723	9	-.477	.195
Spis.	9	.023	.954	9	-.528	.144
Figur	9	-.029	.942	9	-.907	.001
Vekt	9	.096	.806	9	-.900	.001
Global	9	-.001	.998	9	-.904	.001

Note. Pearson korrelasjon mellom kontrollgruppens skårer på EDE-Q og volum i hippocampus og total grå substans. Forklaring på forkortelser: Restriksjon, Bekymring for spising, Bekymring for figur, Bekymring for vekt og Global skåre.

Tabell 12

	<u>Alle</u>						
	<u>Hippocampus</u>			<u>Total grå substans</u>			
	n	r	p	n	r	p	p
Restriks.	24	-.129	.547	24	-.280	.185	
Spising	24	-.144	.503	24	-.298	.158	
Figur	24	-.223	.295	24	-.300	.154	
Vekt	24	-.196	.358	24	-.252	.235	
Global	24	-.187	.381	24	-.308	.143	

Note. Pearson korrelasjon mellom alle deltageres skåre på EDE-Q og volum i hippocampus og total grå substans. Forklaring på forkortelser: Restriksjon, Bekymring for spising, Bekymring for figur, Bekymring for vekt og Global skåre.

Volum og STAI. Pasientgruppens skåre på STAI korrelerte ikke signifikant med hippocampus-volum eller total grå substansvolum (se tabell 13). Kontrollgruppens skåre på STAI State korrelerte signifikant med total grå substans volum ($r=-.770$, $p<.05$) (se tabell 14, uthevede verdier).

Tabell 13

	<u>Pasientgruppe</u>						
	<u>Hippocampus</u>			<u>Total grå substans</u>			
	n	r	p	n	r	p	p
State	11	.308	.356	11	-.161		.636
Trait	11	.375	.256	11	.230		.496

Note. Korrelasjon mellom volum og skårer på STAI. r=korrelasjonskoeffisient, p=p-verdi/signifikans for de ulike korrelasjonskoeffisientene. State er midlertidig opplevelse av angstsymptomer, Trait er generell sårbarhet for angstsymptomer.

Tabell 14

	<u>Kontrollgruppe</u>						
	<u>Hippocampus</u>			<u>Total grå substans</u>			
	n	r	p	n	r	p	p
State	9	.124	.750	9	-.870		.002
Trait	9	.534	.139	9	-.700		.036

Note. Korrelasjon mellom volum og skårer på STAI. r=korrelasjonskoeffisient, p=p-verdi/signifikans for de ulike korrelasjonskoeffisientene. State er midlertidig opplevelse av angstsymptomer, Trait er generell sårbarhet for angstsymptomer.

Diskusjon

I denne studien var hensikten å se nærmere på mulige cerebrale volumetriske forskjeller, kognitive forskjeller og forskjeller i symptomer på psykisk lidelse mellom

pasienter med AN og en frisk kontrollgruppe. Dernest var hensikten å se etter en mulig korrelasjon mellom cerebrale volumetriske forskjeller, kognitiv funksjon og symptomer på psykisk lidelse.

Hypotesene besvares i følgende rekkefølge: Del 1 besvarer *hypotese 4*, Del 2 besvarer *hypotese 2*, Del 3 besvarer *hypotese 1* og *hypotese 2*, og Del 4 besvarer *hypotese 5*.

Del 1: Symptomer på psykiske lidelser

Hypotese 4, var en antakelse om at pasientgruppen kom til å skåre signifikant høyere på symptomer på komorbide psykiske lidelser. Klare gruppeforskjeller ble funnet i symptomer på anorexia nervosa, angst og depresjon.

EDE-Q, som måler de psykiske symptomene på anoreksi etter hvordan lidelsen oppleves av pasienten selv, viste klare og signifikante funn som samsvarte med diagnosen til pasientgruppen. Pasientgruppen skårte signifikant høyere på samtlige av symptomene enn kontrollgruppen, og man kan derfor være sikker på at pasientgruppen faktisk lider av den psykiske sykdommen de har fått diagnosen til, og at kontrollgruppen ikke oppfyller diagnosekriteriene. Dette øker tryggheten på en indre validitet i studien.

Resultatene viste at pasientgruppen hadde høyere forekomst av depresjon og angstsymptomer. Pasienter med anoreksi hadde høyere symptomtrykk på depresjon, og skårene på MINI 6.0 viste også tydelig tendens til suicidale trekk. MINI 6.0 er ikke like sensitiv eller egnet til å måle gruppeforskjeller i depresjonsgrad som BDI, da skårene fra MINI 6.0 kun viser tilstedeværelse, og ikke symptomtrykk. BDI viste klare funn på en gruppeforskjell i symptomtrykk på depresjon. Dette kan tyde på at jenter med AN har klart større forekomst av symptomer på depresjon enn friske jenter uten. Utfallene på STAI viser til en signifikant høyere forekomst av angstsymptomer hos pasienter med anoreksi, både i tidsrommet testen ble administrert, state anxiety og generell sårbarhet og sensitivitet til å bli

engstelig, trait anxiety. Dette kan tyde på at jenter med anoreksi har lettere for å få symptomer på angst enn friske jevnaldrende.

Tidligere studier på komorbide lidelser ved anoreksi, har vist til en forhøyet forekomst av nettopp angstlidelser og depresjon (Swinbourne et al., 2012; Pallice et al., 1997; Hay & Sachdev, 2011; Mathias & Kent, 1998; Kaye et al., 2009). Det er usikkert om symptomer på depresjon og angst var tilstede før sykdomsdebut, eller at en lengre periode med anoreksi har ført til utvikling av depresjon og angst. En tidligere studie viste til et forhøyet symptomtrykk ved laveste vekt, og lettelse i symptomtrykk ved normalisert vekt (Pollice, Kaye, Greeno & Weltzin, 1997). OCD er blitt antatt å være en hyppig komorbid psykisk lidelse (Kaye et al., 2004). I MINI 6.0 i denne studien, derimot, var det ingen indikasjon på forekomst av symptomer på OCD. En sårbarhet for tvangspreget kognisjon, liknende kognisjon ved OCD er i en del litteratur blitt beskrevet som en sentral del av premorbide sårbarhetsfaktorer for utvikling av anoreksi (Cassin & von Ranson, 2005). Liknende strukturelle forstyrrelser er sett hos OCD og anoreksi, mellom prefrontal cortex og limbiske strukturer (Fujisawa et al., 2015; Steinglass & Walsh, 2006; Bissonette, Powell & Roesch, 2013). Andre kognitive trekk, som vansker med impuls kontroll, og rigiditet, i tillegg til et snevert atferdsrepertoar og søken etter regler der det ikke er noen, og vanskeligheter med å takle usikkerhet, er funn som kan peke på likhetstrekk mellom Anorexia nervosa og OCD (Tchanturia et al., 2004; Cassin & von Ranson, 2005). Derfor var det uventet å ikke få noe utslag på OCD på MINI.

Del 2: Kognitiv funksjon

Hypotese 3 i studien, var en antagelse om at pasientgruppen kom til å skåre dårligere på eksekutive funksjoner, men at det ikke kom til å være noen gruppeforskjeller i IQ. Noen få deltester for eksekutiv funksjon viste signifikante gruppeforskjeller. Det ble ikke funnet noen signifikante gruppeforskjeller i IQ.

WAIS-IV, WISC-IV og CANTAB ble benyttet i studien for å se om det var noen signifikante gruppeforskjeller i kognitiv funksjon. Fullskala-IQ var ikke forventet å være svekket, men enkelte av indeksskårene, som AHI og PRI fra WAIS-IV og WISC-IV var forventet å ha dårligere skåre hos pasientgruppen. Tidligere studier har vist at pasienter med anoreksi ikke skårer noe annerledes enn friske på IQ-skåre (Mathias & Kent, 1998; Lopez et al., 2010; Gillberg et al., 1996). Derimot har enkelte studier vist at AN-pasienter har vansker med konsentrasjon, arbeidsminne og enkelte eksekutive funksjoner, som set shifting, central coherence og forstyrrelser i impuls kontroll (Fujisawa et al., 2008; Tchanturia et al., 2004; Hay & Sachdev, 2011). CANTAB måler de sistnevnte eksekutive funksjonene, og var derfor ventet å kunne gi noen signifikante funn.

Resultatene i denne studien ga ingen indikasjoner på noen forskjell i kognitiv funksjon hos pasienter med anorexia nervosa. WAIS-IV og WISC-IV viste ingen signifikant forskjell mellom pasientgruppen og kontrollgruppen i hverken fullskala-IQ eller i noen av indeksskårene. Dette stemmer overens med tidligere forskning. Til tross for stor vektreduksjon og emosjonelle plager, synes ikke IQ å bli påvirket. Enkelte tidligere funn har også pekt mot en høyere IQ-skåre hos AN-pasienter (Lopes, Stahl & Tchanturia, 2010). En høy IQ-skåre kan være en beskyttende faktor mot større kognitive tap (Kesler, Adams, Blasey & Bigler, 2010), og kunne forklare hvorfor man ikke har sett noen forskjell mellom pasientgruppen og kontrollgruppen. En perfeksjonistisk og sterkt tapsaversiv personlighet, som man ofte finner hos AN-pasienter, kan også gi bedre utslag på kognitive tester, da en høyere motivasjon og innsats er tenkelig.

CANTAB ga kun utslag på MOT Latency, som måler sensomotoriske ferdigheter og responshastighet. Kontrollgruppen gjorde det signifikant bedre enn pasientgruppen på responshastighet, hvor kontrollgruppen hadde signifikant kortere latenstid enn pasientgruppen. Det kan vise til at anoreksi-pasienter har vansker i motorisk respons, med

lenger latenstid. Noe forskning har vist til at pasienter med anoreksi har motoriske vansker eller forstyrrelser, hvor de er motorisk langsommere enn friske uten anoreksi (Green, Elliman, Wakeling & Rogers, 1996). Funnene i denne studien kan gi noen indikasjon på dette.

Del 3: Volumetri

Hypotese 1 i studien omhandlet en antagelse om signifikant mindre volum i total grå substans hos pasientgruppen, og *hypotese 2* i studien omhandlet en antagelse om signifikant mindre volum i subkortikale strukturer hos pasientgruppen.

En enkel pearson korrelasjonsanalyse viste indikasjon på forskjeller i flere områder i hjernen, både av grå substans og hvit substans, kortikalt og subkortikalt, hvor de fleste strukturene var mindre hos pasientgruppen enn kontrollgruppen. Ventriklene viste et større volum hos pasientgruppen, noe som ofte er et indirekte tegn til at nevralt vev har minket i volum i nærheten (Chui et al., 2008). 3. ventrikkel og laterale ventrikkel viste størst forskjell. Disse ventriklene ligger i nærheten av subkortikale strukturer som er tenkt å være mindre i volum hos pasientgruppen, deriblant hippocampus.

Ved å benytte Holm-Bonferroni korreksjon av p-verdier, var total grå substans og hippocampus signifikant mindre hos pasientgruppen. Disse funnene stemmer overens med tidligere funn, hvor det som gjentar seg mest i tidligere studier, er mindre volum i total grå substans, total hvit substans og større volum i cerebrospinalvæske (Chui et al., 2008; Swayze et al., 2002; Jáuregui-Lobera, 2011; Bischoff-Grethe et al., 2013; Titova et al., 2013).

Hippocampus volum gjentar seg som en struktur som er mindre hos pasienter med anoreksi, men er også fremtredende mindre ved andre psykiske lidelser, som alkoholisme, depresjon, angstlidelser og schizofreni (Chao et al., 2013, Heckers, 2001; Videbeck & Ravnkilde, 2004). Strukturen er koblet til flere andre subkortikale og kortikale regioner i hjernen, deriblant prefrontal cortex (PFC), anterior thalamic nuclei, amygdala, basalgangliene

og hypotalamus (Connan et al., 2006). Hippocampus er vist å være korrelert med enkelte eksekutive funksjoner, emosjonsregulering, korttidshukommelse og stedsorientering (Connan et al., 2006). Dermed kan strukturen vise til en del av de kognitive begrensningene og de emosjonelle aspektene som i tidligere studier er blitt vist å være fremtredende ved anoreksi. Hippocampus har en sentral rolle i Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)-aksen i hjernen (Connan et al., 2006; Seed et al., 2000). Dette er stressresponssystemet i hjernen, hvor hippocampus fungerer som bremseklossen ved hyperaktivering (Seed et al., 2000). HPA-aksen aktiveres ved opplevde farer eller stressmomenter i det indre eller ytre miljøet til individet (Lovallo, 1997). Resultatet av en aktivering av HPA-aksen, er en rekke somatiske responser i tillegg til utskillelse av blant annet stresshormonet kortisol (Lovallo, 1997; Seed et al., 2000). Dette er nevrotoksisk i store doser (Uno et al., 1994) og kan tenkes å være årsaken bak en atrofi av hippocampus (Seed et al., 2000). Siden psykiske lidelser ofte er preget av høy aktivering, er det forståelig at det medfører høye mengder kortisol, og en påfølgende slitasje på hippocampus. Et funn av mindre volum i hippocampus er derfor ikke nødvendigvis unikt for anoreksi-pasienter, men mer sannsynlig et uttrykk for generelt psykisk stress.

Total grå substans De fleste studier på volumetriske forskjeller i hjernen til AN-pasienter har vist en reduksjon i grå substans (Jáuregui-Lobera, 2011; Hay & Sachdev, 2011). Det er usikkert om en volumforskjell i grå substans kan skyldes underernæring og psykisk stress, eller om det er en del av en premorbid profil, som har vært en sårbarhet for utvikling av anoreksi (Bär, de la Cruz, Berger, Schultz & Wagner, 2015). Allikevel tyder regenerering av volum etter oppnådd normalvekt på en volumreduksjon som følger av underernæring. Hyperaktivering av HPA-aksen, er som nevnt knyttet til reduksjon av volum i hippocampus (Brigman et al., 2010; Videbeck & Ravnkilde, 2004; Uno et al., 1994). En reduksjon i hippocampus' volum kan ha hatt en innvirkning på dens koblinger til kortikale strukturer nevnt over (Riedel & Micheau, 2001; Brigman et al., 2010). Med brudd eller minking i

hyppigheten av signaler til tidligere nettverk som kommuniserer, kan dette føre til svekkelser i synapser. Dersom nevralt forbindelser kommuniserer svært lite, vil synapsene til slutt opphøre (Riout-Pedotti, Friedman & Donogue, 2000). En slik opphøring av synapser er knyttet til mindre volum i hjernen (Matsuzaki, Honkura, Ellis-Davies & Kasaiet, 2004). Som nevnt, er prefrontal cortex en av de kortikale regionene som er knyttet til hippocampus. Svekkelser i forbindelsen mellom hippocampus og PFC er blant annet assosiert med symptomer på OCD og anoreksi (Kaye et al., 2009; Tebartz van Elst et al., 2003; Liston et al., 2006). PFC har en sentral rolle i eksekutive funksjoner, og en svekket forbindelse med hippocampus kan tenkes å medføre forstyrrelser på eksekutive funksjoner (Fujisawa et al., 2015). Andre regioner i forbindelse med hippocampus kan på liknende måte blitt svekket, og medført til volumetriske endringer som følge av opphørte synapser.

Andre forklaringer på forskjell i totalt volum av grå substans, kan være dehydrering hos pasientgruppen. Pasienter med anoreksi har iblant symptomer på dehydrering, men dette kan variere, da væskeinntak hos enkelte er restriktivt, men hos andre overdrevet. Enkelte studier har vist til en høy forekomst av dehydrering blant pasienter med AN. Langvarig dehydrering er også assosiert med reduserte kognitive ferdigheter (Fujisawa et al., 2015; Connan et al., 2006). Studier på volumendringer i hjernen etter tilfriskning av anoreksi, depresjon, PTSD og alkoholisme har vist funn av gjenvunnet volum tilnærmet normalen (Chao et al., 2013). Dette kan tyde på en pseudoatrofi i hjernen – en midlertidig minking av volum som reverseres ved tilfriskning. En del av det overordnede prosjektet bak denne studien, hadde som hensikt å se nærmere på om pasientene oppnår normalt hjernevolum etter oppnådd normalvekt, og om det da kan dreie seg om pseudoatrofi.

Del 4: Pearson korrelasjonsanalyser

Hypotese 5 i studien, var antagelsen om at de volumetriske forskjellene forklarte gruppeforskjeller i komorbide psykiske lidelser og tester for eksekutive funksjoner, og

dermed korrelerte med skårer på EDE-Q, BDI-II, STAI og CANTAB-batteriet. Det var ventet å ikke finne noen signifikant korrelasjon til skåre på WAIS-IV og WISC-IV, da IQ ikke var forventet å gi noen utslag i gruppeforskjeller.

Pearson korrelasjoner mellom volum og kognitive tester viste ingen signifikante funn i mål på IQ med WAIS-IV og WISC-IV. Kun en deltest i CANTAB, for latenstid i motorisk respons (MOT Latency), viste signifikant korrelasjon til cerebralt volum. Denne korrelasjonen ble kun funnet i kontrollgruppen. Det var forventet å finne tydeligere korrelasjoner til tester for eksekutive funksjoner. Tidligere studier har vist at økt volum i ulike hjerneområder ikke har hatt noen direkte sterk korrelasjon til bedret kognitiv fungering (Connan et al., 2006; Mathias & Kent, 2010). Den manglende korrelasjonen til skårer på WAIS-IV og WISC-IV er i tråd med hypotesen. Et større utvalg, og mer sensitive tester på kognitiv funksjon og passende tester for eksekutive funksjoner er nødvendig for å si mer sikkert om det ikke er noen sammenheng mellom hjernevolum og kognitive tester og spesifikke eksekutive funksjoner.

Pearson korrelasjoner mellom volum og symptomer på psykisk lidelse viste kun korrelasjon mellom volum og enkelte symptomer på psykisk lidelse hos kontrollgruppen. De signifikante korrelasjonene var mellom total grå substans og enkelte av delene i EDE-Q og mellom total grå substans og STAI-skårene. Det ble ikke funne noen korrelasjon mellom volum og symptomer på psykisk lidelse hos pasientgruppen. Det er usikkert om denne korrelasjonen innen kontrollgruppen er reell, da utvalget til korrelasjonsanalysen var begrenset. Dersom det er en reell korrelasjon mellom volum og kognitiv funksjon og symptomer på komorbide lidelser hos kontrollgruppen, kan dette skyldes en større heterogen skåring, i motsetning til en mer homogen og forhøyet skåring hos pasientgruppen.

Den signifikant forhøyede forekomsten av symptomer på depresjon fra BDI-II og angst fra STAI hos pasienter med anoreksi, kan også være en mulig forklaring til de cerebrale

volumetriske forskjellene som er funnet i studien. Studier på pasienter med alvorlig depresjon har vist til et minket volum i hippocampus og total grå substans, slik som det er funnet i denne studien (Frodl et al., 2006; Jacobs et al., 2000). En annen mulighet er at en volumetrisk reduksjon i hippocampus kan skyldes langvarig psykisk stress og underernæring, i tillegg til forhøyede mengder glukokortikoider (Sapolsky, 2000), og derav økt sjansen for utvikling av depresjon i form av en amygdala-sensitivisering (Lovallo, 1997). Dersom det sistnevnte er tilfelle, vil det kunne være aktuelt å se nærmere på AN-pasienter med og uten depresjon.

Begrensninger

Studier på anorexia nervosa er ofte begrenset av små utvalg da prevalensen til anoreksi er liten. Utvalget i denne studien var også begrenset av denne grunn. CANTAB, som ble benyttet for testing av eksekutive funksjoner, er ikke nødvendigvis egnet for testing av pasienter med anorexia nervosa. Det er tenkelig at den eksekutive funksjonen er for god til enkelte tester, og at man derfor kan få en takeffekt (Lenehan et al., 2015; Roque, Teixeira, Zachi & Ventura, 2011). Resultatene på de kognitive testene ga ingen indikasjon på noen gruppeforskjell og dette kan ha skyldtes en slik effekt. Andre testbatterier som har mindre sannsynlighet for å medføre noen takeffekt, er RAVELLO. Dette er et testbatteri for mål av nevropsykologiske ferdigheter ved Anorexia nervosa (Stedal et al., 2012; Frampton et al., 2012).

I tillegg var det gjennomgående mangler i besvarelser til pasientgruppen. Utvalgene for de enkelte testene ble dermed begrenset. CANTAB har en nedre aldersgrense på 16 år, og en del av pasientutvalget har en alder lavere enn dette. Dette medfører enda mindre utvalg, og dermed usikre resultater. Deltakere fra AN-gruppen kan av ulike grunner ikke vært i form til å gjennomføre ulike tester. Slike begrensninger er derfor å forvente i testing av AN-pasienter. En av styrkene i studien, er matching av kjønn og alder, og homogenitet i subtype av anorexia nervosa – restriktiv type.

Konklusjon

Resultatene viste signifikant mindre volum i total grå substans og hippocampus hos pasientgruppen. Det ble ikke funnet noen signifikant gruppeforskjell i IQ, men det var signifikante gruppeforskjeller i latenstid for motorisk respons, en deltest i CANTAB. Resultatene viste en signifikant høyere forekomst av angstsymptomer og depresjonssymptomer hos pasientgruppen. Det ble ikke funnet noen signifikant korrelasjon mellom volumetri og IQ, men det ble påvist en signifikant korrelasjon mellom volum i total grå substans og skårer på MOT latency i CANTAB-batteriet hos kontrollgruppen. Ved korrelasjonsanalyse mellom volum og skårer i kliniske utredningsverktøy, ble det funnet en signifikant korrelasjon mellom total grå substans og skårer på angstsymptomer og symptomer på anorexia nervosa i kontrollgruppen. Det er blitt drøftet ulike forklaringer for volumetriske forskjeller, og hvilken relasjon slike forskjeller kan knyttes til forskjell i eksekutive funksjoner og komorbide psykiske lidelser.

Dersom resultatene er representative for den øvrige populasjonen av unge jenter med anorexia nervosa, vil dette si at de har mindre cerebralt volum i total grå substans og hippocampus, høyere forekomst av angst og depresjon og større vansker med motorisk respons enn friske jevnaldrende. Det vil også bety at jenter med anoreksi ikke har lavere IQ enn friske, men at enkelte svekkelser på eksekutive funksjoner kan forekomme. Til slutt vil det være et usikkert forhold mellom de volumetriske forskjellene og den økte forekomsten av komorbide lidelser og økt motorisk latenstid.

De ulike begrensningene som det er blitt møtt på i denne studien, oppfordrer til videre utvikling av design og bruk av testmateriale som kunne være bedre egnet for denne typen studie. Benyttelse av RAVELLO for mål på eksekutive funksjoner vil være en god mulighet for videre forskning. Det er også aktuelt å se på flere mulige faktorer som kan forklare cerebrale volumetriske forskjeller mellom jenter med anoreksi og friske jevnaldrende i

normalpopulasjonen. Videre studie på volumetriske forskjeller ville kunne sagt om volumforskjeller i total grå substans fortsatt har en signifikant gruppeforskjell når hippocampus er utelukket. Siden minket volum i hippocampus er sett i flere psykiske lidelser, kan man da se om det er noen særtrekk i volumforskjeller i øvrige deler av hjernen hos personer med anoreksi.

Referanser

Abdi, H.(2010). Hom's sequential Bonferroni procedure in N.J. Salkind, Dougherty, D.M. & Frey, B. *Encyclopedia of Research Design*, 573-577.

Amianto, F., Caroppo, P., D'Agata, F., Spalatro, A., Lavagnino, L, Caglio, M., Righi, D., Bergui, M., Abbate-Daga, G., Rigardetto, R., Mortara, P., Fassino, S.(2013). Brain volumetric abnormalities in patients with anorexia and bulimia nervosa: A Voxel-based morphometry study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 213. 210-216.

Artmann, H., Adelman, M., Scheiffer, R.(1985). Reversible and non-reversible enlargement of cerebrospinal fluid in anorexia nervosa. *Neuroradiology*, 27.304-12.

Bang, L., Rø, Ø. & Endestad, T.(2016). Normal gray matter volumes in women recovered from anorexia nervosa: a voxel-based morphometry study. *BMC Psychiatry*, 16. S. 144.

Bär, K-J., de la Cruz, F., Berger, Schultz, C.C., Wagner, G.(2015). Structural and functional differences in the cingulate cortex relate to disease severity in anorexia nervosa. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 40(4). 269-279.

Bischoff-Grethe, A., McCurdy, D., Grenesko-Stevens, E., Wagner, A., Yau, W.Y., 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). 331-40.

Bissonette, G.B., Powell, E.M., Roesch, M.R.(2013). Neural structures underlying set-shifting: Roles of medial prefrontal cortex and anterior cingulate cortex. *Behavioral Brain Research*, 250(1).91-101.

Brigman, J.L., Wright, T., Talani, G., Prasad-Mulcare, S., Seabold, G.K., Davis, M.I., Bock, R., Gustin, R.M., Colbran, R.J., Alvarez, V.A., Nakazawa, K., Delpire, E., Lovinger, D.M. & Holmes, A.(2010). Loss of GluN2B-containing NMDA receptors in CA1 hippocampus and cortex impairs long-term depression, reduces dendritic density, and disrupts learning. *The Journal of Neuroscience: The official journal of the society for neuroscience*, 30(13). 4590-600.

Chao, L., Weiner, M., Neylan, T.(2013). Regional cerebral volumes in veterans with current versus remitted posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 213. 193-201.

Chui, T.H., Christensen, B.K., Zlpursky, R.B., Richards, B.A., Hanratty, M.K., Kabanl, N.J., Mikulis, D.J., Katzman, D.K.(2017). Cognitive Function and Brain Structure in Females With a History of Adolescent-Onset Anorexia Nervosa. *Pediatrics*, 122(2). 426-437.

Connan, F., Murphy, F., Connor, S.E.J., Rich, P., Murphy, T., Bara-Carill, N., Landau, S., Krljes, S., Ng, V., Williams, S., Morris, R.G., Campbell, I.C., Treasure, J.(2005). Hippocampal volume and cognitive function in anorexia nervosa. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 146. 117-125.

Duning, T., Kloska, S., Steinsträter, O., Kugel, H., Heindel, W. & Knecht, S.(2005). Dehydration confounds the assessment of brain atrophy. *Neurology*, 64(3). 548-550.

Fischl, B.(2021). FreeSurfer. *Neuroimage*, 62.774-781.

Folkehelseinstituttet (hentet den 31.01.2017):

<https://www.fhi.no/fp/psykiskhelse/psykiskelidelser/spiseforstyrrelser/>

Frodl, T., Schaub, A., Banac, S., Charypar, M., Jäger, M., Kümmler, P., Bottlender, R., Zetzsche, T., Born, C., Leinsinger, G., Reiser, M., Möller, H.J., Meisenzahl, E.M.(2006).

Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression.

Journal of Psychiatry & Neuroscience, 31(5). 316-325.

Frostad, S.(2004). Somatisk utredning og behandling av spiseforstyrrelser. *Tidsskriftet den norske legeforening*. 16(124). 2121-5.

Fujisawa, T.X., Yatsuga, C., Mabe, H., Yamada, E., Masuda, M., Tomoda, A.(2015). Anorexia Nervosa during adolescence is Associated with Decreased Gray Matter Volume in the Inferior Frontal Gyrus. *PLoS ONE*, 10(6). 1-12.

Garte, M., Graver, K., Øverås, M., Frampton, I., Isdahl, P.J.(2010) Kognitiv trening ved anoreksi. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, 47. 29-34.

Gillberg, C., Billsedt, E., Wentz, E., Anckarsäter, H., Råstam, M. & Gillberg, C. (2009) Attention, executive functions, and mentalizing in anorexia nervosa eighteen years after onset of eating disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(4).358-365.

Gillberg, I.C., Gillberg, C., Råstam, M., Johansson, M.(1996). The Cognitive Profil of Anorexia Nervosa: A Comparative Study Including a Community-Based Sample. *Comprehensive Psychiatry*, 37(1). 23-30.

Green, M.W., Elliman, N.A., Wakeling, A., Rogers, P.J.(1996). Cognitive functioning, weight change and therapy in anorexia nervosa. *Journal of Psychiatric Research*, vol.30 (5), 401-410.

Grimm, O., Pohlack, S., Gaccaglia, R., Winkelmann, T., Plicta, M.M., Demirakca, T. & Flor, H.(2015). Amygdalar and hippocampal colume: A comparison between manual segmentation, FreeSurfer anf VBM. *Journal of Neuroscience Methods*, 253.254-261.

Halvorsen, I. & Bergwitz, T.(2010). Spiseforstyrrelser. *Norsk barne- og ungdomspsykiatrisk forening*.

Harrison, A., Sullivan, S., Tchanturia, K., Treasure, J.(2009). Emotion Recognition and Regulation in Anorexia Nervosa. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, 16. 248-356.

Heckers, S.(2001). Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus*, 11(5). 520-528. DOI: 10.1002/hipo.1068

Hildebrandt, T., Grotzinger, A., Reddan, M., Greif, R., Levy, I., Goodman, W., Schiller, D.(2015). Testing the disgust conditioning theory of food-avoidance in adolescents with recent onset anorexia nervosa, *Behaviour research and therapy*, 71. 131-138.

Hoek, H.W. & van Hoeken, D.(2003). Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *The International Journal of Eating Disorders*, 34(4). 383-96.

Holm, S.(1979). A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Skandinavian Journal of Statistics*, 6(2). 65-70.

Hommel, G.(1988). A stagewise rejective multiple test procedure based on a modified Bonferroni test. *Biometrika*, 75(2). 383-386.

Jáuregui-Garrido, B. & Jáuregui-Lobera, I.(2012). Sudden death in eating disorders. *Vascular Health and Risk Management*, 8.91-98.

Karwautz, A., Rabe-Hesketh, S., Collier, D.A., Treasure, J.L.(2002). Premorbid psychiatric morbidity, comorbidity and personality in atients with anorexia nervosa compared to their healthy sisters. *European Eating Disorder Review*, 10..255-270.

Kaye, W.H., Bulik, C.M., Thornton, L., Barbarich, N., Masters, K.(2004) Comorbidity of Anxiety Disorders With Anorexia and Bulimia Nervosa. *The American Journal of Psychiatry*, 161. 2215-2221.

Kaye, W.H., Fudge, J.L. & Paulus, M.(2009) New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nature Reviews, Neuroscience*, 10. 573-584. DOI: 10.1038/nrn2682

Kesler, S.R., Adams, H.F., Blasey, C.M. & Bigler, E.D.(2010) Premorbid Intellectual Functioning, Education, and Brain Size in Traumatic Brain Injury: An Investigation of the Cognitive Reserve Hypothesis. *Applied Neuropsychology*, 10(3).153-162.

Klauschen, F., Goldman, A., Barra, V., Meyer-Lindenberg, A. & Lundervold, A.(2008). Evaluation of automated brain MR image segmentation and volumetry methods. *Human Brain Imaging*, 30(4).1310-1327. DOI: 10.1002/hbm.20599

Jacobs, B.L, van Praag, H., Gage, F.H.(2000). Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Molecular Psychiatry*, 5. 262-269.

Laakso, M.P., Soininen, H., Partanen, K., Helkala, E.L., Hartikainen, P., Vainio, P., Hallikainen, M., Hänninen, T., Riekkinen, P.J.(1995). Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: correlation with memory functions. *Journal of Neural Transmission*, 9. 73-86.

Lavagnino, L., Amianto, F., Mwangi, B., Agata, F.D., Spalatro, A., Zunta-Soares, G.B., Abbate Daga, G., Mortara, P., Fassino, S., Soares, J.C.(2015). Identifying neuroanatomical signatures of anorexia nervosa: a multivariate machine learning approach. *Psychological Medicine*, 45. 2805-2812.

Liston, C., Miller, M.M., Goldwater, D.S., Radley, J.J., Rocher, A.B., Hof, P.R., Morrison, J.H., McEwen, B.S.(2006). Stress-Induced Alterations in Prefrontal Cortical Dendritic Morphology Predict Selective Impairments in Perceptual Attentional Set-Shifting. *Journal of Neuroscience*, 26 (30), 7870-7874.

Lopez, C., Stahl, D., Tchanturia, K.(2010). Estimated intelligence quotient in anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Annals of General Psychiatry*, 9:40.

Lovallo, W.R.(1997). Stress and Health, Biological and Psychological Interactions. Sage, Thousand Oaks, CA.

Makris, N., Kaiser, J., Haselgrove, C., Seidman, L.J., Biederman, J., Boriel, D., Valera, E.M., Papadimitriou, G.M., Fischl, B., Caviness, V.S., Kennedy, D.N.(2006). Human cerebral cortex: A system for the integration of volume- and surface-based representations. *Neuroimage*, 33.139-153.

Mathias, J.L. & Kent, P.S.(1998). Neuropsychological Consequences of Extreme Weight Loss and Dietary Restriction in Patients with Anorexia Nervosa. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(4). 548-564.

Matsuzaki, M., Honkura, N., Ellis-Davies, G.C.R & Kasai, H.(2004). Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature*, 429. 761-766. DOI: 10.1038/nature02617

O'Brien, K.M. & Vincent, N.K.(2002). Psychiatric comorbidity in anorexia and bulimia nervosa: nature, prevalence, and casual relationships. *Clinical Psychology Review*, 23. 57-74.

Reichborn-Kjennerud, T.(2002). Genetisk epidemiologiske studier av psykiatriske lidelser. *Norsk Epidemiologi*, 12 (2). 145-150.

Pollice, C., Kaye, W.H., Greeno, C.G. & Weltzin, T.E.(1997) Relationship of depression, anxiety, and obsessionality to state of illness in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*. DOI: 10.1002/(SICI)1098-108X(1997)21:43.0.CO;2-W.

Roque, D.T., Teixeira, R.A.A., Zachi, E.C., Ventura, D.F.(2011). The use of the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) in neuropsychological assessment: application in Brazilian research with control children and adults with neurological disorders. *Psychology & Neuroscience*, 4(2). 255-265.

Sapolsky, R.M.(2000). Glucocorticoids and Hippocampal Atrophy in Neuropsychiatric Disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 57(10). 925-935.

Seed, J.A., Dixon, R.A., McCluskey, S.E., Young, A.H.(1999). Basal activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and cognitive function in anorexia nervosa. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 250. 11-15.

Singer, T., Critchley, H.D., Preuschoff, K.(2009). A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends in Cognitive Sciences*, vol.13, no.8, s.334-340.

Spindler, A. & Milos, G.(2006). Links between eating disorder symptom severity and psychiatric comorbidity. *Eating Behaviors*, 8. 364-373.

Skårderud, P., Rosenvinge, J.H. & Gøtestam, K.G.(2004). Spiseforstyrrelser – en oversikt. *Tidsskriftet den norske legeforening*. 124. 1938-42.

Stendal, R.H.(2010). Spiseforstyrrelser hos barn og unge. Generell veileder i pediatri. Norsk barnelegeforening, *Den norske legeforening*, 12.1.

Stedal, K., Frampton, I Landrø, N.I. & Lask, B.(2012) An examination of the ravello profile – a neuropsychological test battery for anorexia nervosa. *European Eating Disorders Association, 20(3)*. 175-81.

Stedal, K., Rose, M., Frampton, I., Landrø, N.I., Lask, B.(2012). The Neuropsychological Profile of Children, Adolescents, and Young Adults with Anorexia Nervosa. *Archives of Clinical Neuropsychology, 27*. 329-337.

Steinglass, J.& Walsh, B.T.(2006). Habit Learning and Anorexia Nervosa: A Cognitive Neuroscience Hypothesis. *International Journal of Eating Disorders, 39*. 267-275.

Swayze, V.W., Andersen, A.E., Andreasen, N.C., Arndt, S., Sato, Y. & Ziebell, S.(2002). Brain tissue volume segmentation in patients with anorexia nervosa before and after weight normalization. *International Journal of Eating Disorders 33(1)*. 33-44.

Swinbourne, J., Hunt, C., Abbott, M., Russell, J., St Clare, T., Touyz, S.(2012). The comorbidity between eating disorders and anxiety disorders: Prevalence in an eating disorder sample and anxiety disorder sample. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 46(2)*. 118-131.

Tchanturia, K., Brecelj, M., Anderluh, B., Morris, R.G., Rabe-Hesketh, S., Collier, D.A., Sanchez, P., Treasure, J.T.(2003). Cognitive flexibility in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Journal of the International Neuropsychological Society, 10*.513-520.

Thayer, J.F.& Lane, R.D.(2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of Affective Disorders, 61*, 201-216.

Titova, O.E., Hjorth, O.C., Schiöth, H.B., Brooks, S.J.(2013). Anorexia nervosa is linked to reduced brain structure in reward and somatosensory regions: a meta-analysis of VBM studies. *BMC Psychiatry, 13*:110.

Uno, H., Eisek, S., Sakai, A., Shelton, S., Baker, E., DeJesus, O. & Holden, J. (1994). Neurotoxicity of Glucocorticoids in the primate brain. *Hormones and Behavior*, 28(4). 336-48.

Videbeck, P. & Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *The American Journal of Psychiatry*, 161(11). 1957-66.

Warren, R.E. & Frier, B.M. (2005) Hypoglycemia and cognitive function. *Diabetes, obesity & metabolism*, 7(5). 493-503

Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet

KOGNITIVE OG CEREBRALE ENDRINGER HOS PASIENTER MED ANOREXIA NERVOSA

Bakgrunn og hensikt

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie for å undersøke kognitive funksjoner hos pasienter med anoreksi. Kognitive funksjoner er hvordan vi tenker, lærer, husker og løser problemer. Dette måles blant annet ved tester man skal huske bilder, løse logiske problemer og forklare betydningen av ord. Vi ønsker å forespørre deg om deltakelse i dette prosjektet fordi vi trenger friske jenter/ kvinner i alderen 12-20 år som kan være med i studiens kontrollgruppe.

Hva innebærer studien?

Studien innebærer at du gjennomfører undersøkelser på UNN Tromsø som er lik den pasienter med anoreksi gjennomgår i utredning for spiseforstyrrelser. Vi ønsker derfor å spørre deg om lov til å benytte resultatene fra undersøkelsene du gjennomgår i forskning. Dersom du samtykker til å delta skal du gjennomføre en nevropsykologisk undersøkelse. Dette innebærer å gjennomføre tester for blant annet hukommelse og forståelse av ord. I tillegg vil vi be deg om å gjennomføre en undersøkelse i en magnet resonans skanner, vanligvis forkortet MR. MR-skanneren tar bilder av kroppens organer ved at man sender radiobølger inn i et magnetfelt som skapes inne i MR-skanneren. I denne studien gjøres MR undersøkelsen for å ta bilder av hjernen, og også for å vise hvordan hjernen arbeider. I denne skanneren vil du bli bedt om å gjøre en oppgave, og i tillegg ligge helt stille. MR undersøkelsen tar ca 30 minutter. Dersom du har klaustrofobi eller føler generelt ubehag ved å oppholde deg i et trangt rom bør du ikke delta i undersøkelsen. Dersom du velger å delta i studien, vil vi gjennomføre samme undersøkelse 9 måneder fra datoen da den første undersøkelsen ble gjennomført.

Mulige fordeler og ulemper

Ulempene er at en MR-undersøkelse kan være trettende og at det kan være slitsomt å ligge stille i et lite rom i 30 minutter. MR undersøkelse innebærer støy, noe som kan oppleves som ubehagelig. Det er ingen spesielle fordeler knyttet til deltakelse i prosjektet.

Hva skjer med informasjonen om deg?

Informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene og prøvene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjenningende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste.

Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg.

Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta i studien. Dette vil ikke få konsekvenser for din videre behandling. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Om du sier ja til

å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling. Dersom du ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte prosjektleder Per M. Aslaksen, telefon 77649234, epost per.aslaksen@uit.no

Ytterligere informasjon om studien finnes i kapittel A – utdypende forklaring av hva studien innebærer.

Ytterligere informasjon om biobank, personvern og forsikring finnes i kapittel B – Personvern, biobank, økonomi og forsikring.

Samtykkeerklæring følger etter kapittel

Kapittel A – utdypende forklaring av hva studien innebærer

Denne studien inkluderer jenter/ kvinner i alderen 12-20 år med diagnosen anoreksi og en gruppe med friske frivillige uten anoreksi. Kriterier for deltakelse er at du føler deg frisk, ikke har hatt alvorlige sykdommer eller skader av noen art, og ikke har metallimplantater i kroppen – som pacemaker eller metall implantert i forbindelse med kirurgiske inngrep. Dersom du har tatoveringer over 2,5 cm kan du heller ikke delta. Metall og tatoveringer kan gi skader under MR skanning. Vi ønsker å undersøke om evnen til å forstå kompleks informasjon endres ved at man får anoreksi, og om dette påvirkes etter behandling og trenger derfor friske personer som kan sammenliknes med pasienter som har anoreksi. Kunnskap om dette er viktig for å kunne gi optimal behandling. For å kunne si noe om hvordan hjernefunksjoner endres, vil vi be deg om å gjennomføre samme undersøkelse 9 måneder etter at den første undersøkelsen er gjennomført.

Kapittel B – Personvern, biobank, økonomi og forsikring

Personvern

Opplysninger som registreres om deg er alder og resultater fra nevropsykologisk undersøkelse og MR undersøkelse.

Alle som får innsyn har taushetsplikt.

UNN Tromsø ved administrerende direktør er databehandlingsansvarlig.

Retten til innsyn og sletting av opplysninger om deg og sletting av prøver

Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigeret eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve å få slettet innsamlede prøver og opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner.

Økonomi og UNN Tromsøs rolle

UNN Tromsø og Universitetet i Tromsø finansierer denne studien. Ingen av disse institusjonene har lagt føringer for gjennomføring av studien, og det er ingen kjente økonomiske interessekonflikter.

Forsikring

Alle deltakerne er dekket av produksjonsansvarloven og pasientskadeforsikring.

Informasjon om utfallet i studien

Dersom du ønsker å bli informert om resultatene fra denne studien, ber vi deg om å skrive din epost-adresse under signaturen. Du vil i så fall få tilsendt en rapport som forklarer hovedfunnene i studien etter at alle deltakerne har gjennomført alle aktuelle undersøkelser.

Samtykke til deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Stedfortredende samtykke når berettiget, enten i tillegg til personen selv eller istedenfor

(Signert av nærstående, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Signert, rolle i studien, dato)

Vil du delta i forskningsstudie på spiseforstyrrelser?

Vi søker friske jenter mellom 15 og 18 år til å delta i en forskningsstudie som gjennomføres ved UNN i Tromsø. Hensikten med studien er å undersøke kognitive funksjoner hos pasienter med anoreksi. Vi ønsker din deltakelse i dette prosjektet fordi vi trenger friske jenter som kan være med i studiens kontrollgruppe.

Deltakelse innebærer at du gjennomfører nevropsykologiske undersøkelser, som innebærer tester for blant annet hukommelse og forståelse av ord. I tillegg ber vi deg gjennomføre en undersøkelse i en MR-skanner, hvor det tas bilder av hjernen når du arbeider med en oppgave. Skanningen tar ca 30 minutter. Hvis du har klaustrofobi bør du ikke delta i denne undersøkelsen. Dersom du velger å delta i studien, vil vi gjennomføre samme undersøkeser 9 måneder fra datoen da den første undersøkelsen ble gjennomført.

Informasjonen som registreres om deg skal kun brukes i denne studien, og blir behandlet uten navn og fødselsnummer.

Detlagelse vil kompenseres med gavekort til en verdi av 500 kroner. Studien er godkjent av Regional etisk komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk.

Ønsker du å delta, eller har spørsmål om studien? Vennligst kontakt Per Aslaksen på tlf 776 49234, eller epost: per.aslaksen@uit.no