

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«fMRI σε ασθενείς με διατροφικές διαταραχές: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση»

«fMRI in patients with eating disorders: A systematic review and meta-analysis»

υπό

ΒΑΤΙΔΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Φυσικές Αρχές Βιοϊατρικής Απεικόνισης και Ακτινοπροστασία»

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Τσούγκος Ιωάννης, Καθηγητής ΠΘ

Βλυχού Μαριάννα, Καθηγήτρια ΠΘ

Σεϊμένης Ιωάννης, Καθηγητής ΕΚΠΑ

Λάρισα, 2023

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	2
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
ABSTRACT	5
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	6
1.1. Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού	6
1.2. Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού	8
1.3. Ψυχογενής Ανορεξία	10
1.4. Συστηματική ανασκόπηση και μέτα-ανάλυση.....	13
1.5. Εκτίμηση Πιθανότητας Ενεργοποίησης (Activation Likelihood Estimation- ALE)...	15
ΣΚΟΠΟΣ	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ.....	18
2.1. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	18
2.2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	24
2.3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	31
2.4. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΘΟΔΟΥ.....	34
ΠΗΓΕΣ – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	36

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ



Existential Comics

5 Jul 2016 · 🌐

Trying to understand our lives through physics is like trying to understand a Tolstoy novel by performing experiments on the ink.

Στην Πηνελόπη, που με αντέχει από το 2017,

Στα αδέρφια μου, που με αντέχουν από τότε που γεννήθηκα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κατά την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας ο σκοπός ήταν η συστηματική ανασκόπηση και η μετα-ανάλυση μελετών με στόχο τη διερεύνηση της διαφοράς της νευρωνικής δραστηριότητας περιοχών του εγκεφάλου μεταξύ ασθενών που πάσχουν από ψυχογενή ανορεξία και υγιών ατόμων υπό εξέταση με fMRI μετά από έκθεση σε οπτικά ερεθίσματα (εικόνες) φαγητού και σωματοτύπων, λαμβάνοντας υπόψιν το σημαντικό ρόλο που παίζουν αυτοί οι παράγοντες στην ψυχογενή ανορεξία. Ταυτόχρονα όμως αποπειράθηκε η κατασκευή ενός απλού, κατανοητού και επαναλήψιμου πρωτοκόλλου εργασίας το οποίο να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πρότυπο για μελλοντικές μελέτες.

Η ερευνητική ερώτηση που διαμορφώθηκε αποτέλεσε οδηγό των μετα-αναλύσεων και τα κατάλληλα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού μελετών σε αυτές, από την βιβλιογραφία. Τελικά, προέκυψαν 22 μελέτες οι οποίες εντάχθηκαν σε τέσσερις υποκατηγορίες μετα-αναλύσεων. 13 από αυτές αφορούσαν άτομα με ψυχογενή ανορεξία τα οποία εκτέθηκαν σε οπτικά ερεθίσματα φαγητού κατά τη διάρκεια απεικόνισης fMRI, και 9 μελέτες οι αφορούσαν αντίστοιχα άτομα με ψυχογενή ανορεξία που εκτέθηκαν σε οπτικά ερεθίσματα σωματοτύπων. Στη συνέχεια τα απαραίτητα δεδομένα από κάθε μελέτη εξάχθηκαν και μορφοποιήθηκαν με τέτοιο τρόπο που να είναι συμβατός με το λογισμικό GingerALE, το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την διεξαγωγή των τελικών μετα-αναλύσεων.

Οι μετα-αναλύσεις που έλαβαν χώρα ήταν 4. Οι μετα-αναλύσεις αυτές αφορούσαν την υπερλειτουργία και την υπολειτουργία εγκεφαλικών περιοχών των ατόμων με ψυχογενή ανορεξία ως αντίδραση σε ένα από τα δύο είδη ερεθισμάτων, σε σχέση πάντα με τα υγιή άτομα.

Τα τελικά αποτελέσματα έδειξαν ότι οι περιοχές του εγκεφάλου που είναι πιο πιθανό να ενεργοποιηθούν στις πειραματικές διαδικασίες αυτές ήταν περιοχές οι οποίες σχετίζονται με την επεξεργασία συναισθημάτων και λήψης αποφάσεων.

Οι πιθανοί παράγοντες που επηρεάζουν την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων που προέκυψαν, περιορίστηκαν στο μέγιστο δυνατό.

ABSTRACT

The aim of this thesis was to systematically review and meta-analyze studies aiming to investigate the difference in neuronal activity of brain regions between patients suffering from anorexia nervosa and healthy individuals examined by fMRI after exposure to visual stimuli (images) of food and bodies, taking into account the important role of these factors in anorexia. At the same time, an attempt was made to construct a simple, understandable and reproducible working protocol that can be used as a model for future studies.

The research question formulated guided the meta-analyses and the appropriate criteria for inclusion and exclusion of studies in them, from the literature. Ultimately, 22 studies emerged which were included in four subcategories of meta-analyses. 13 of these involved subjects with anorexia who were exposed to visual food stimuli during fMRI imaging, and 9 studies which involved subjects with anorexia exposed to visual body stimuli. The necessary data from each study were then extracted and formatted in a manner compatible with the GingerALE software, which was used to conduct the final meta-analyses.

The meta-analyses that took place were 4. These meta-analyses concerned the hyperactivation and hypoactivation of brain regions of subjects with anorexia in response to one of two types of stimuli, always in comparison to healthy subjects.

The final results showed that the brain areas most likely to be activated in these experimental procedures were areas associated with emotion processing and decision making.

Possible factors affecting the reliability of the results obtained were limited to the maximum extent possible.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1. Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού

Η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging-MRI) αποτελεί μια από τις σημαντικότερες τεχνικές ιατρικής απεικόνισης η οποία χρησιμοποιείται κατά κόρον στην ακτινολογία για την απεικόνιση της ανατομίας αλλά και λειτουργικών διαδικασιών του σώματος. Η τεχνική αυτή είναι ευρέως διαδεδομένη κυρίως λόγω της μη επεμβατικής φύσης της, της αποφυγής ιοντίζουσας ακτινοβολίας, δυνατότητα αυξημένης ευκρίνειας (σημαντική αντίθεση μεταξύ διαφορετικών ιστών του σώματος) αλλά και καθιστά δυνατή την απεικόνιση του ανθρώπινου σώματος σε οποιοδήποτε επίπεδο (εγκάρσιο, μετωπιαίο, οβελιαίο, στεφανιαίο, διαμήκες). Η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού έχει αποδειχθεί πολύ σημαντική στην διάγνωση μεγάλου εύρους ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων κακοηθειών, τραυματισμών, ορθοπαιδικών παθήσεων καθώς και διαφόρων νευρολογικών διαταραχών.

Η λειτουργία της τεχνικής MRI εκμεταλλεύεται τόσο το γεγονός ότι το ανθρώπινο σώμα αποτελείται κατά κύριο λόγο από νερό, όσο και το φαινόμενο του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού.

Τα πρωτόνια των πυρήνων υδρογόνου, από τα οποία αποτελούνται τα μόρια του νερού στο σώμα, σύμφωνα με τους κανόνες της κβαντομηχανικής, παρουσιάζουν ιδιοστροφορμή, επάγοντας έτσι μαγνητικό πεδίο με διεύθυνση παράλληλη στον άξονα περιστροφής τους. Συμπεριφέρονται λοιπόν ως μαγνητικά δίπολα. Η μαγνητική διπολική ροπή (μ) δίνεται από τον τύπο:

$$\mu = \gamma I$$

Όπου γ ο πυρηνικός γυρομαγνητικός λόγος και I η στροφορμή.

Τα ανύσματα των μαγνητικών ροπών των πυρήνων υδρογόνου στο σώμα είναι τυχαία προσανατολισμένα, όμως όταν εφαρμοστεί ένα ισχυρό εξωτερικό μαγνητικό πεδίο, τα ανύσματα αυτά ευθυγραμμίζονται παράλληλα ή αντι-παράλληλα με το πεδίο αυτό. Τα ανύσματα αυτά τα οποία ευθυγραμμίζονται παράλληλα ή αντι-παράλληλα σε ίσες ποσότητες, εξουδετερώνονται μεταξύ τους και συνεπώς οι πλεονάζοντες πυρήνες υδρογόνου ορίζουν με το άθροισμα των μαγνητικών ροπών τους την ολική μαγνήτιση M του συστήματος, η οποία είναι παράλληλη στο εξωτερικό μαγνητικό πεδίο που εφαρμόστηκε.

Λόγω του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, τα πρωτόνια εξαναγκάζονται σε περιστροφή με την λεγόμενη συχνότητα Larmor, μοναδική για κάθε πυρήνα, η οποία περιγράφεται από τον τύπο:

$$\omega_L = \gamma B_0$$

Όπου B_0 η ένταση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου.

Η σχέση αυτή αποτελεί την θεμελιώδη σχέση του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού.

Η συχνότητα Larmor αποτελεί την ελάχιστη δυνατή συχνότητα η οποία είναι ικανή να διεγείρει έναν πυρήνα υδρογόνου, ο οποίος βρίσκεται υπό την επίδραση του αρχικού σταθερού εξωτερικού μαγνητικού πεδίου έντασης B_0 . Η εφαρμογή ενός δεύτερου μαγνητικού πεδίου έντασης B_1 , χρονικά μεταβαλλόμενου, διεγείρει τους πλεονάζοντες πυρήνες, οι οποίοι μετά την άρση του B_1 επανέρχονται μετά από κάποιο χρονικό διάστημα στην αρχική τους κατάσταση, εκπέμποντας την ενεργειακή διαφορά.

Η εκπομπή αυτή αποτελεί το σήμα Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού, το οποίο χρησιμοποιείται για την τελική παραγωγή εικόνων που μπορούν να αξιοποιηθούν στο πλαίσιο της απεικονιστικής διαγνωστικής. Για τις εντάσεις μαγνητικών πεδίων που εφαρμόζονται για τις ανάγκες της ιατρικής, οι συχνότητες Larmor βρίσκονται στην περιοχή των ραδιοκυμάτων.

Το χρονικά μεταβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο B_1 , ονομάζεται ραδιοπαλμός, και είναι κάθετο στο σταθερό πεδίο B_0 .

Η εφαρμογή του ραδιοπαλμού εξαναγκάζει το άνυσμα της μαγνήτισης των πυρήνων υδρογόνου σε μετάπτωση, οι οποίοι σχηματίζουν έτσι μια γωνία νέυσης σε σχέση με την αρχική τους θέση. Η γωνία αυτή εξαρτάται από την ένταση και το χρόνο εφαρμογής του ραδιοπαλμού. Η επαναφορά της μαγνήτισης στην αρχική κατάσταση γίνεται με δύο μηχανισμούς, την επαναφορά της εγκάρσιας μαγνήτισης, η οποία μειώνεται με το χρόνο και την επαναφορά της διαμήκουσ μαγνήτισης, η οποία αυξάνεται με το χρόνο.

Ορισμένες από τις κύριες παραμέτρους οι οποίες επηρεάζουν την αντίθεση της τελικής εικόνας κατά την Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού, που αντανακλά τη διαφορετική περιεκτικότητα των ιστών σε νερό (πυκνότητα πρωτονίων), είναι οι χρόνοι T1 και T2.

Ο χρόνος T1 (χρόνος της διαμήκουσ μαγνητικής επαναφοράς) ορίζεται ως ο χρόνος ο οποίος χρειάζεται ένα σύστημα πυρήνων υδρογόνου για να ανακτήσει το 63% της διαμήκουσ μαγνήτισης που είχε πριν την διέγερση με ραδιοπαλμό 90° .

Ο χρόνος T2 (χρόνος της εγκάρσιας μαγνητικής επαναφοράς) ορίζεται ως ο χρόνος ο οποίος απαιτείται ώστε η εγκάρσια μαγνήτιση να επιστρέψει στο 37% της τιμής που είχε αμέσως αφού σταμάτησε η εφαρμογή του ραδιοπαλμού 90° .

Οι χρόνοι αυτοί χρησιμοποιούνται κυρίως για την διαμόρφωση των τελικών εικόνων της Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού, ως κύριες πηγές αντίθεσης, και είναι μοναδικοί για κάθε ιστό. Έτσι προκύπτουν εικόνες T1 και T2 αντίστοιχα. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι τυπικά οι εικόνες που προκύπτουν από την Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού δεν έχουν ως πηγή αντίθεσης αποκλειστικά και μόνο έναν από τους δύο χρόνους T1 και T2, αλλά τον συνδυασμό τους.[1]

1.2. Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού

Η λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging-fMRI) αποτελεί μια τεχνική νευροαπεικόνισης και υποκατηγορία της Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού που περιεγράφηκε παραπάνω. Στην fMRI χρησιμοποιείται ένας μαγνητικός τομογράφος έτσι ώστε να απεικονιστεί και να ποσοτικοποιηθεί η νευρωνική δραστηριότητα του εγκεφάλου χρησιμοποιώντας την αιμοδυναμική αντίδραση, δηλαδή ανιχνεύοντας τις μεταβολές της ροής του αίματος και της οξυγόνωσης του ως αντίδραση στην έκθεση σε κάποιο ερέθισμα.

Η κύρια μέθοδος με την οποία διενεργούνται απεικονίσεις fMRI είναι η μέθοδος BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) κατά την οποία το σήμα το οποίο χρησιμοποιείται για την κατασκευή εικόνων εξαρτάται από τα επίπεδα οξυγόνωσης του αίματος σε περιοχές του εγκεφάλου.

Η μέθοδος αυτή στηρίζεται στην παρουσία της αιμοσφαιρίνης (Hemoglobin), μια πρωτεΐνης που περιέχει σίδηρο και χρησιμοποιείται από το σώμα για την μεταφορά οξυγόνου. Όταν η πρωτεΐνη αυτή είναι οξυγονωμένη καλείται οξυαιμοσφαιρίνη και συμπεριφέρεται ως διαμαγνητικό υλικό, ενώ όταν η πρωτεΐνη αυτή είναι αποξυγονωμένη καλείται δεοξυαιμοσφαιρίνη και συμπεριφέρεται ως παραμαγνητικό υλικό. Η οξυγόνωση του αίματος εξαρτάται από τις σχετικές συγκεντρώσεις των δύο αυτών μορφών της αιμοσφαιρίνης.

Ανάλογα με την νευρωνική δραστηριότητα, σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου αυξάνεται η ανάγκη για οξυγόνο, στη συνέχεια τα τοπικά τριχοειδή αγγεία διαστέλλονται ώστε να επιτραπεί περισσότερη ροή αίματος προς την εν λόγω περιοχή, έτσι ενώ αρχικά παρατηρείται τοπική μείωση του επιπέδου οξυγόνωσης της περιοχής αυτής λόγω αυξημένης κατανάλωσης, με την περαιτέρω ροή οξυγονωμένου αίματος προς αυτήν, οι ανάγκες για οξυγόνο τελικά υπερκαλύπτονται και συνεπώς η υπερλειτουργία μιας εγκεφαλικής περιοχής αντιστοιχεί σε αυξημένη συγκέντρωση οξυαιμοσφαιρίνης σε σχέση με τη συγκέντρωση δεοξυαιμοσφαιρίνης. Το φαινόμενο αυτό αποτελεί την αιμοδυναμική αντίδραση. Η μαγνητική επιδεκτικότητα του αίματος με μειωμένη συγκέντρωση δεοξυαιμοσφαιρίνης είναι παραπλήσια με αυτήν των μαλακών ιστών, και αντιστοιχεί σε υψηλότερο MR σήμα.[1]

Η τεχνική της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού αποτελεί μια σχετικώς νέα τεχνολογία, με την τεχνική BOLD να περιγράφεται πρώτη φορά το 1990 από τον Ιάπωνα επιστήμονα Seiji Ogawa και την ομάδα του και τις πρώτες πρακτικές εφαρμογές να λαμβάνουν χώρα δύο χρόνια αργότερα, από τότε η τεχνική αυτή έχει γίνει αντικείμενο τεράστιου επιστημονικού ενδιαφέροντος με πολύ μεγάλο αριθμό μελετών που την αφορούν να δημοσιεύεται κάθε χρόνο.[2]

Οι μελέτες κατά τις οποίες γίνεται χρήση της τεχνικής της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού χωρίζονται σε μελέτες κατά τις οποίες τα συμμετέχοντα άτομα βρίσκονται σε κατάσταση ηρεμίας (resting state fMRI) και σε μελέτες κατά τις οποίες από τα συμμετέχοντα άτομα απαιτείται μια ενέργεια (task based fMRI). Στην τελευταία κατηγορία τυπικά τα συμμετέχοντα άτομα εκτίθενται σε οπτικά, ακουστικά ή κάποιου άλλου είδους ερεθίσματα τα οποία χρησιμοποιούνται ώστε να προκαλέσουν στα άτομα αυτά δύο ή περισσότερες γνωστικές καταστάσεις με τελικό στόχο να αποδειχθεί το κατά πόσο οι δύο αυτές καταστάσεις αντιστοιχούν σε διαφορετικό σήμα BOLD. Στις μελέτες αυτές η μια κατάσταση ονομάζεται πειραματική κατάσταση, ενώ η άλλη κατάσταση ελέγχου, και τα

συμμετέχοντα άτομα εκτίθενται στα εκάστοτε ερεθίσματα σε μορφή μπλοκ (block design). Στις μελέτες αυτές το κάθε μπλοκ (πειραματικό ή ελέγχου) εναλλάσσεται του άλλου με τη διάρκεια του καθενός να διαρκεί μερικά δευτερόλεπτα.[3]

Αξίζει να σημειωθεί ότι η τεχνική της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού βρίσκει εφαρμογές εκτός από την έρευνα και στην κλινική πράξη. Για παράδειγμα η fMRI συχνά χρησιμοποιείται ώστε να κατασκευαστεί ένα σχέδιο για την εγχείρηση όγκων του εγκεφάλου με το να αναδεικνύει πώς ο εκάστοτε όγκος επηρεάζει άλλες ευαίσθητες περιοχές του εγκεφάλου όπως εκείνες που επηρεάζουν την ομιλία και άλλες γνωστικές λειτουργίες. Παρόμοια, η fMRI μπορεί να χρησιμοποιηθεί για το σχεδιασμό εγχείρησης επιληψίας, εντοπίζοντας περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τη κίνηση, την μνήμη και τη ομιλία. Η τεχνική fMRI επίσης παίζει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση και κατανόηση πολλών νευρολογικών και ψυχιατρικών διαταραχών όπως η νόσος Αλτσχάιμερ.[4]

Η τεχνική της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού παρουσιάζει σημαντικές δυνατότητες όπως η όλο και μεγαλύτερη προσβασιμότητα της τόσο για τις ανάγκες ακαδημαϊκών ερευνών αλλά και στην κλινική πράξη, με κύρια από αυτές να είναι το γεγονός ότι προσφέρει υψηλή χωρική ανάλυση ή χωρική διακριτική ικανότητα (spatial resolution), δηλαδή στις εικόνες που προκύπτουν υπάρχει σημαντική διάκριση μεταξύ των γειτονικών περιοχών στον εγκέφαλο. Ωστόσο η fMRI παρουσιάζει και ορισμένες αδυναμίες με τη σημαντικότερη από αυτές να είναι η σχετικά χαμηλή της χρονική ανάλυση (temporal resolution) με το σήμα BOLD να λαμβάνεται τυπικά 5 με 6 δευτερόλεπτα αφού το άτομο εκτέθηκε στο εκάστοτε ερέθισμα. [3]

Το γεγονός ότι η τεχνική της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού αποτελεί μια σχετικά καινούργια τεχνολογία σε συνδυασμό με τις σημαντικές δυνατότητες της έχει οδηγήσει ένα μέρος της επιστημονικής κοινότητας να υπερτιμά και ένα άλλο μέρος να υποτιμά την ερευνητική της αξία, όμως η αλήθεια δεν βρίσκεται σε καμία από αυτές τις δύο πλευρές και ο μοναδικός τρόπος να αξιοποιηθεί η fMRI στο μέγιστο είναι η πλήρης κατανόηση των δυνατοτήτων και των αδυναμιών της.[5]

1.3. Ψυχογενής Ανορεξία

Η ψυχογενής ανορεξία (Anorexia Nervosa) ή απλά ανορεξία αποτελεί μια άκρως σοβαρή διαταραχή, επικίνδυνη για την σωματική και ψυχική υγεία, η οποία μπορεί δυνητικά να απειλήσει έως και την ζωή του ασθενούς. Ένα πυρηνικό χαρακτηριστικό της ασθένειας αυτής είναι ο έντονος φόβος του ατόμου να πάρει βάρος που συχνά οδηγεί σε σημαντικό περιορισμό της λειτουργικότητας του ατόμου έως και την αναπηρία. Το χαρακτηριστικό αυτό, μαζί με μια διαστρεβλωμένη αντίληψη του σώματος τους, οδηγεί τους ασθενείς σε πολύ ραγδαίες μεταβολές στις διατροφικές τους συνήθειες καθώς και τις συμπεριφορές γύρω από το φαγητό, όπως ο αυστηρός αυτοπεριορισμός του φαγητού που καταναλώνεται, αλλά και σε άλλου είδους συμπεριφορές όπως ο αυτοπροκαλούμενος έμετος μετά από γεύματα, η υπερβολική γυμναστική αλλά και η κατάχρηση καθαρτικών προϊόντων. Η ψυχογενής ανορεξία συχνά έχει σοβαρό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής του ατόμου που νοσεί αλλά και στους οικείους του.[6]

Ιστορικές αναφορές σε πιθανές περιπτώσεις ψυχογενούς ανορεξίας, με περιγραφές ηθελημένης και σκόπιμης ασιτίας, συχνά για θρησκευτικούς λόγους, ανευρίσκονται ήδη από την Ελληνιστική περίοδο και συνεχίζονται ως τον Μεσαίωνα, με ερευνητές να υποστηρίζουν ότι σημαντικές προσωπικότητες όπως η Αικατερίνη της Σιένα και η Βασίλισσα Μαρία Α΄ της Σκωτίας πιθανά να υπέφεραν από την εν λόγω ασθένεια. Παρόλο που οι πρώτες περιγραφές της ανορεξίας στον ιατρικό κόσμο αποδίδονται στον Άγγλο ιατρό Richard Morton το 1689 ο όρος « ψυχογενής ανορεξία» επινοήθηκε από τον William Gull, έναν από τους προσωπικούς ιατρούς της βασίλισσας Βικτωρίας της Αγγλίας, το 1873. Με τις μελέτες του William Gull αλλά και του Γάλλου ιατρού Ernest-Charles Lasègue, ο οποίος το ίδιο έτος ανεξάρτητα από τον William Gull επίσης περιέγραψε την ψυχογενή ανορεξία σε δημοσιευμένη μελέτη του, αυτή αναγνωρίστηκε επίσημα από την ιατρική κοινότητα ως νόσος. Η ψυχογενής ανορεξία ξεπέρασε τα όρια του ιατρικού κόσμου και έγινε ευρέως γνωστή τον εικοστό αιώνα, στα τέλη της δεκαετίας του 1970 με τη δημοσίευση του βιβλίου «The Golden Cage: the Enigma of Anorexia Nervosa» της Γερμανό-Αμερικανίδας ψυχαναλύτριας Hilde Brunch.[7]

Η κυριότερη ένδειξη για την διάγνωση της ψυχογενούς ανορεξίας σε ένα άτομο είναι ο ιδιαίτερα χαμηλός δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index- BMI). Στο εγχειρίδιο DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) στην πέμπτη του έκδοση περιγράφονται 3 κριτήρια για τη διάγνωση της Ψυχογενούς Ανορεξίας, αυτά είναι :

- 1) Ο περιορισμός των θερμίδων που καταναλώνονται από το άρρωστο άτομο σε σχέση με τις ενεργειακές του ανάγκες, κάτι που οδηγεί σε χαμηλό σωματικό βάρος δεδομένης της ηλικίας, του φύλλου και της σωματικής υγείας.
- 2) Έντονος φόβος του ατόμου γύρω από την αύξηση του σωματικού του βάρους παρά το ήδη χαμηλό σωματικό του βάρος.
- 3) Διαστρέβλωση του τρόπου με τον οποίο το άτομο βιώνει το σωματικό του βάρος και σχήμα, ή υπέρμετρη επίδραση της εικόνας του σώματος στην αυτοεκτίμηση του ατόμου, ή μη αναγνώριση των επιπτώσεων που μπορεί να έχει το χαμηλό βάρος στην υγεία του.

Η ανορεξία, επίσης, μπορεί να χωριστεί σε δύο διαφορετικούς τύπους, με κριτήριο διαχωρισμού την ύπαρξη ή όχι επαναλαμβανομένων επεισοδίων υπερφαγίας/ κάθαρσης:

- 1) Τον περιοριστικό τύπο, ο οποίος παρατηρείται εάν το άρρωστο άτομο δεν έχει παρουσιάσει επεισόδια υπερφαγίας/ κάθαρσης κατ' επανάληψη σε διάρκεια τριών μηνών. Σε αυτόν τον τύπο ανορεξίας, η απώλεια βάρους είναι αποτέλεσμα σημαντικού περιορισμού του φαγητού που καταναλώνεται από το άτομο ή/και την υπερβολική σωματική άσκηση.
- 2) Τον υπερφαγικό/καθαρκτικό τύπο, η κύρια διαφορά του οποίου με τον περιοριστικό τύπο είναι η εμφάνιση επαναλαμβανόμενων επεισοδίων υπερφαγίας και κάθαρσης σε διάστημα τριών μηνών. Συμπεριφορές κάθαρσης περιλαμβάνουν τον αυτοπροκαλούμενο έμετο, την κατάχρηση καθαρτικών ή/και διουρητικών προϊόντων.

Στην τέταρτη έκδοση του εγχειριδίου DSM, περιλαμβανόταν η αμηνόρροια, δηλαδή η διακοπή της εμμήνου ρήσεως μιας γυναίκας για αρκετούς μήνες, ως ένα από τα κριτήρια για τη διάγνωση της ψυχογενούς ανορεξίας. Όμως στην πέμπτη έκδοση του που είναι και η πιο πρόσφατη, η αμηνόρροια καταργήθηκε ως διαγνωστικό κριτήριο, καθώς πιστεύεται ότι δημιουργούσε προβλήματα όσον αφορά στην διάγνωση αντρών ασθενών ή γυναικών οι οποίες δεν έχουν φτάσει στην απαραίτητη ηλικία για να έχουν έμμηνο ρήση. Η ίδια έκδοση περιγράφει και την μη τυπική ανορεξία (atypical anorexia) κατά την οποία είναι παρούσες οι περιοριστικές συμπεριφορές, χωρίς όμως να υπάρχει ο σημαντικά χαμηλός δείκτης μάζας σώματος. Ο δείκτης αυτός είναι επίσης πολύ σημαντικός στην κατηγοριοποίηση της σοβαρότητας της ψυχογενούς ανορεξίας στον εκάστοτε ασθενή, με τη διαταραχή για παράδειγμα να θεωρείται ήπια εάν το άτομο έχει δείκτη μάζας σώματος μεγαλύτερο από $17 \frac{kg}{m^2}$ και εξαιρετικά επικίνδυνη εάν ο δείκτης αυτός είναι μικρότερος από $15 \frac{kg}{m^2}$.

Η ανορεξία τυπικά εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εφηβείας του ατόμου, είτε στην αρχή της είτε αργότερα, όμως άτομα οποιασδήποτε ηλικίας μπορούν δυνητικά να εμφανίσουν σημάδια της, με την ασθένεια αυτήν να αφορά κυρίως γυναίκες χωρίς αυτό να σημαίνει ότι είναι ιδιαίτερα σπάνια και για τους άντρες. Η τελική έκβαση της ασθένειας ποικίλει ανάλογα με την ηλικία των άρρωστων ατόμων, με την πλήρη ίαση να είναι περισσότερο συνήθης σε εφήβους σε σχέση με ενήλικες. Παρόμοια τάση έχει και ο δείκτης θνησιμότητας της ασθένειας αυτής.

Αξίζει να σημειωθεί ότι σε σωρεία μελετών έχει παρατηρηθεί συννοσηρότητα μεταξύ της ψυχογενούς ανορεξίας και πληθώρας άλλων ψυχιατρικών διαταραχών. Για παράδειγμα, σε σημαντικό ποσοστό ατόμων που πάσχουν από ανορεξία (~75%), διαπιστώνεται συνυπάρχουσα καταθλιπτική διαταραχή, ενώ επίσης πολύ συχνή φαίνεται να είναι και η συνύπαρξη της ψυχογενούς ανορεξίας με αγχώδη διαταραχή, που τυπικά προηγείται της ανορεξίας. Συνύπαρξη ιδιοψυχαναγκαστικής διαταραχής (Obsessive Compulsive Disorder-OCD) διαπιστώνεται στο 15-30% των ασθενών με ανορεξία. Τα άτομα που πάσχουν από ψυχογενή ανορεξία αναφέρουν ότι βιώνουν ιδεοληψίες, δηλαδή έντονες και εμμονικές σκέψεις που επαναλαμβάνονται, και ψυχαγασμούς σε ποσοστό που αγγίζει το 79%. Πληθυσμιακές μελέτες έχουν δείξει ότι σημαντικό ποσοστό ατόμων με ανορεξία παρουσιάζουν προβλήματα κατάχρησης αλκοόλ έως και εξάρτησης, με το φαινόμενο αυτό να είναι λιγότερο πιθανό να εμφανιστεί στον περιοριστικό τύπο της ψυχογενούς ανορεξίας. Τέλος, από τη βιβλιογραφία προκύπτουν μελέτες που έχουν αναδείξει γενετική συσχέτιση μεταξύ της ψυχογενούς ανορεξίας και της σχιζοφρένειας.

Άτομα που πάσχουν από ανορεξία παρουσιάζουν επίσης σημαντικές σωματικές επιπλοκές ανάλογα με τη βαρύτητα της ασθένειας τους, με τις πιο συνήθεις από αυτές να είναι η κόπωση και η ζάλη. Σε άτομα με χρόνια ανορεξία σχεδόν όλα τα συστήματα οργάνων επηρεάζονται σημαντικά τόσο από τον υποσιτισμό όσο και από τις επαναλήψεις υπερφαγίας και κάθαρσης. Τέλος τα άτομα με ψυχογενής ανορεξία παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα να πάσχουν και από αυτοάνοσα νοσήματα με το επικρατέστερο από αυτά να είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1.

Τα αίτια της ψυχογενούς ανορεξίας είναι αντικείμενο διαρκούς έρευνας από την επιστημονική κοινότητα, και μολονότι έχουν προκύψει μελέτες που αναφέρουν γενετικούς αλλά και ψυχοκοινωνικούς παράγοντες ως πιθανά αίτια της ασθένειας αυτής, οι ακριβείς αιτίες δεν είναι προς το παρόν γνωστές με απόλυτη βεβαιότητα. Σημαντικός αριθμός μελετών έχουν αναδείξει την κληρονομικότητα της διαταραχής αυτής, ενώ η επίδραση ψυχοπιεστικών γεγονότων κατά την διάρκεια της ανάπτυξης του ατόμου και ιδιαίτερα κατά την εφηβεία, στην πιθανότητα εμφάνισης της ψυχογενούς ανορεξίας αποτελεί αντικείμενο υψηλού ενδιαφέροντος για την επιστημονική κοινότητα.

Αντικείμενο μελέτης επίσης αποτελεί η διάδοση του λεγόμενου «δυτικού» τρόπου ζωής και η εξιδανίκευση του λιποβαρούς σωματότυπου, που αφορά ειδικά τις γυναίκες. Η δυσαρέσκεια με τον σωματότυπο του ατόμου έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της ανορεξίας καθώς και διαφόρων άλλων διατροφικών διαταραχών, όμως η εξιδανίκευση του αδύνατου σωματότυπου, κάτι σύνηθες στον δυτικό κόσμο, δεν έχει επιβεβαιωθεί ως τέτοιος παράγοντας. Μια πιθανή εξήγηση για το φαινόμενο αυτό είναι ότι τα δυτικά πρότυπα ομορφιάς αλλά και οι διατροφικές συνήθειες του δυτικού κόσμου, που έχουν διαδοθεί ευρέως σε όλον τον πλανήτη τις τελευταίες δεκαετίες, επιδρούν επιβαρυντικά σε άτομα που είναι ήδη γενετικά προδιατεθειμένα και συνεπώς επιρρεπή στην εμφάνιση της ασθένειας και τα οδηγούν σε ψυχογενή ανορεξία. [6]

1.4. Συστηματική ανασκόπηση και μέτα-ανάλυση

Τις τελευταίες δεκαετίες ο ρυθμός με τον οποίο νέες μελέτες βγαίνουν στην δημοσιότητα έχει πολλαπλασιαστεί σε σχέση με το παρελθόν, με αποτέλεσμα ο όγκος των διαθέσιμων επιστημονικών πληροφοριών να είναι μεγαλύτερος από ποτέ. Το γεγονός αυτό καθιστά την ανάγκη στατιστικής σύνθεσης των αποτελεσμάτων διαφορετικών μελετών πιο σημαντική από ποτέ, ιδιαίτερα στην ιατρική επιστήμη όπου η έγκαιρη και έγκυρη διάδοση νέας πληροφορίας έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα περίθαλψης των ασθενών. Η επιστημονικά αποδεκτή μέθοδος για να συντελεστεί ο «ανασυνδυασμός» αυτός των αποτελεσμάτων διαφορετικών μελετών είναι η μέθοδος της μετα-ανάλυσης, η οποία λαμβάνει χώρα έπειτα από τη διεξαγωγή μιας συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας.

Η συστηματική ανασκόπηση και η μετα-ανάλυση συχνά αντιμετωπίζονται λανθασμένα ως ταυτόσημες έννοιες, γεγονός όμως που δεν αντιστοιχεί στην πραγματικότητα.

Με τον όρο συστηματική ανασκόπηση περιγράφεται η διαδικασία αναζήτησης μέσα από την βιβλιογραφία επιστημονικών μελετών που αφορούν κάποιο συγκεκριμένο επιστημονικό ερώτημα (επιστημονική υπόθεση). Στη συνέχεια ορισμένες μελέτες επιλέγονται βάσει προκαθορισμένων κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού με τελικό στόχο την περαιτέρω επεξεργασία τους μέσω της μεθόδου της μετα-ανάλυσης.

Ο όρος μετα-ανάλυση περιγράφει τη μαθηματική διαδικασία με την οποία τα αποτελέσματα των μελετών, που έχουν επιλεγεί μετά το πέρας της συστηματικής ανασκόπησης, «ανασυνδυάζονται» έτσι ώστε να γίνει δυνατή η εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων σε σύγκριση με τα πρωταρχικά αποτελέσματα των επιμέρους μελετών.

Καθίσταται λοιπόν σαφές ότι οι έννοιες «συστηματική ανασκόπηση» και «μετα-ανάλυση» δεν είναι ταυτόσημες αλλά αναφέρονται σε δυο διακριτά στάδια μιας ευρύτερης διαδικασίας.

Μια μετα-ανάλυση όσο άρτια και να έχει διεξαχθεί σε τεχνικό επίπεδο, χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά περιορισμένη αξιοπιστία στην περίπτωση που δεν έχει προηγηθεί μια σωστή και ενδεδειγμένη συστηματική ανασκόπηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας, ενώ ταυτόχρονα μια συστηματική ανασκόπηση η οποία δεν ακολουθείται από μια μετα-ανάλυση, όσο σωστά διεκπεραιωμένη και να είναι, αποτελεί μια ανολοκλήρωτη διαδικασία καθώς δεν οδηγεί σε κάποιο συγκεντρωτικό αποτέλεσμα.

Κατά κύριο λόγο η συστηματική ανασκόπηση σε συνδυασμό με τη μετα-ανάλυση λαμβάνουν χώρα πριν από την διεξαγωγή μιας νέας μελέτης. Δίδεται έτσι η δυνατότητα ώστε τα αποτελέσματα που θα προκύψουν μετά την ολοκλήρωση της νέας μελέτης να μπορούν να συγκριθούν με την πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση και να διαπιστωθεί το κατά πόσο προσθέτουν νέα πληροφορία στην ήδη δημοσιευμένη βιβλιογραφία.

Η μετα-ανάλυση αποτελεί επίσης ιδιαίτερα χρήσιμη διαδικασία σε περιπτώσεις όπου τα αποτελέσματα διαφορετικών μελετών είναι αντιφατικά μεταξύ τους καθώς και σε περιπτώσεις όπου ο αριθμός των ατόμων που συμμετέχουν στην εκάστοτε μελέτη είναι μικρός. Στις περιπτώσεις αυτές η μετα-ανάλυση δίνει τη δυνατότητα μέσω του ανασυνδυασμού των αποτελεσμάτων να αυξήσει την στατιστική ισχύ. [8]

Το πρώτο βήμα για τη διεξαγωγή μιας συστηματικής ανασκόπησης είναι η διατύπωση μιας απλής αλλά και σαφούς ερευνητικής ερώτησης (Research Question). Αυτό γίνεται τυπικά σύμφωνα με το μοντέλο PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome), δηλαδή η ερώτηση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει:

- 1) Το μελετώμενο πληθυσμό, για παράδειγμα άτομα με συγκεκριμένη ασθένεια
- 2) Την παρέμβαση, όπως για παράδειγμα μια διαγνωστική εξέταση.
- 3) Τη σύγκριση του μελετώμενου πληθυσμού με τον πληθυσμό ελέγχου
- 4) Το αποτέλεσμα στο οποίο η μελέτη στοχεύει.[9]

Αφού διατυπωθεί η ερευνητική ερώτηση, το επόμενο βήμα μιας συστηματικής ανασκόπησης είναι η διαμόρφωση των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού. Η ξεκάθαρη διατύπωση των κριτηρίων αυτών αλλά και η αυστηρή εφαρμογή τους εξασφαλίζουν όσο το δυνατόν περισσότερο ότι στην τελική μετα-ανάλυση θα συμπεριληφθούν οι κατάλληλότερες μελέτες.

Αξίζει να σημειωθεί ότι, για τη μετα-ανάλυση ως μαθηματική διαδικασία υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες που επηρεάζουν την εγκυρότητα της. Αυτοί είναι το λεγόμενο σφάλμα δημοσίευσης (publication bias) και η ανομοιογένεια μεταξύ των μελετών που εντάσσονται στη μετα-ανάλυση.

Το σφάλμα δημοσίευσης περιγράφει το φαινόμενο κατά το οποίο το αποτέλεσμα μιας μελέτης επηρεάζει τη δημοσίευση ή μη δημοσίευση της. Έχει παρατηρηθεί ότι στην ακαδημαϊκή βιβλιογραφία τόσο τα εκάστοτε περιοδικά όσο και οι ίδιοι οι ερευνητές παρουσιάζουν σχετική προτίμηση σε μελέτες που οδηγούν σε θετικά ευρήματα έναντι μελετών που οδηγούν σε αντίστοιχα αρνητικά, κάτι που οδηγεί στην υπερεκπροσώπηση τους στην βιβλιογραφία άρα και στις εκάστοτε συστηματικές ανασκοπήσεις που οδηγούν σε μετα-αναλύσεις.

Τέλος η εγκυρότητα μιας μετα-ανάλυσης στηρίζεται σημαντικά στην ομοιογένεια των μελετών οι οποίες εντάσσονται σε αυτήν, έτσι ώστε τα αποτελέσματα αυτών να μπορούν να ανασυνδυαστούν μεταξύ τους. Για το λόγο αυτό είναι σημαντικό να υπάρχει όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ομοιογένεια στην πειραματική διαδικασία και στον πληθυσμό ο οποίος μελετάται.

Όπως είναι προφανές, ο πλήρης περιορισμός της ανομοιογένειας μεταξύ των επιλεγμένων μελετών είναι κάτι αδύνατο ενώ ένας βαθμός ανομοιογένειας είναι πάντα προβλεπόμενος.

Συνοπτικά, η διεξαγωγή της συστηματικής ανασκόπησης και της μετα-ανάλυσης με μία συγκεκριμένη επιστημονική υπόθεση, αποτελεί τον πλέον κατάλληλο τρόπο για την εξαγωγή όσο το δυνατόν περισσότερο ασφαλών συμπερασμάτων, ενώ ταυτόχρονα, ο κάθε ερευνητής οφείλει να έχει υπόψιν του τους παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων των διαδικασιών αυτών.[8]

1.5. Εκτίμηση Πιθανότητας Ενεργοποίησης (Activation Likelihood Estimation- ALE)

Στις μελέτες που αφορούν στη λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI) αλλά και γενικότερα στις νευροαπεικονιστικές μελέτες, τα τελικά αποτελέσματα δίνονται ως συντεταγμένες των κορυφών ενεργοποίησης τμημάτων του ανθρώπινου εγκεφάλου, σε ένα σύστημα συντεταγμένων όπως το MNI ή Talairach. Η μέθοδος μετα-ανάλυσης τέτοιων μελετών ονομάζεται coordinate-based meta-analysis και διενεργείται με βάση τις συντεταγμένες ενεργοποίησης τμημάτων του ανθρώπινου εγκεφάλου.

Η εκτίμηση πιθανότητας ενεργοποίησης (Activation Likelihood Estimation- ALE) αποτελεί μία από τις πιο διαδεδομένες μεθόδους διεξαγωγής του συγκεκριμένου τύπου μετα-ανάλυσης.

Το κύριο χαρακτηριστικό της μεθόδου αυτής είναι ότι χρησιμοποιεί τις συντεταγμένες των κορυφών ενεργοποίησης τμημάτων του εγκεφάλου, τα οποία παρατίθενται σε διάφορες νευροαπεικονιστικές μελέτες με παρόμοια πειραματική διαδικασία και κατασκευάζει ένα «χάρτη» ο οποίος απεικονίζει τις περιοχές του εγκεφάλου που είναι περισσότερο πιθανό να ενεργοποιηθούν κατά την πειραματική διαδικασία αυτήν. Κατά κάποιο τρόπο «ανασυνδυάζει» τα αποτελέσματα από ξεχωριστές νευροαπεικονιστικές μελέτες.

Η μέθοδος αυτή θεωρεί την εκάστοτε τριάδα συντεταγμένων (x,y,z) στον ανθρώπινο εγκέφαλο που αναφέρεται από μια μελέτη ως σημείο ενεργοποίησης (focus), όχι σαν ένα απλό σημείο αλλά ως μια τρισδιάστατη Γκαουσιανή κατανομή πιθανοτήτων, με κέντρο το σημείο αυτό, και την χρησιμοποιεί ώστε να φτιάξει έναν παραμετρικό χάρτη στον οποίο είναι επισημασμένα τα μέρη του εγκεφάλου που αναφέρονται με επαναληψιμότητα ως σημεία ενεργοποίησης μέσα από πολλές μελέτες.

Πιο συγκεκριμένα, η μέθοδος ALE έχει ως στόχο να διερευνήσει εάν υπάρχει σύγκλιση των πιθανοτήτων ενεργοποίησης μεταξύ των διαφορετικών πειραμάτων (και όχι των διαφορετικών foci) η οποία να ξεπερνά την τυχαιότητα (above-chance convergence). Αυτό γίνεται μέσω της κατάρριψης μιας μηδενικής υπόθεσης (null- hypothesis) κατά την οποία τα foci όλων των πειραμάτων που περιλαμβάνονται σε μια μετα-ανάλυση είναι κατανεμημένα στον εγκέφαλο με ομοιογενή τρόπο. Δηλαδή η μέθοδος ALE οριοθετεί τις περιοχές του εγκεφάλου όπου η σύγκλιση μέσα από όλα τα επιλεγμένα πειράματα είναι μεγαλύτερη από ότι θα ήταν αναμενόμενο εάν τα αποτελέσματα αυτά ήταν κατανεμημένα ανεξάρτητα.[10]

Κατά την διεξαγωγή της μεθόδου ALE σε κάθε voxel υπολογίζεται μια τιμή ALE, η οποία αντιστοιχεί στην επαναληψιμότητα κατά την οποία το συγκεκριμένο voxel αναφέρεται ως σημείο ενεργοποίησης ανάμεσα στις επιλεγμένες μελέτες της εκάστοτε μετα-ανάλυσης. Η τιμή ALE για κάποιο συγκεκριμένο voxel θα είναι όσο και υψηλότερη, όσο περισσότερες μελέτες αναφέρουν ενεργοποίηση σε αυτό το ίδιο ή κοντά σε αυτό, εκφράζει δηλαδή την πιθανότητα το voxel αυτό να ενεργοποιηθεί με βάση τα δεδομένα της μετα-ανάλυσης.[11]

Η ομάδα του ιστότοπου brainmap.org έχει κατασκευάσει το λογισμικό GingerALE το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως για την διεκπεραίωση μετα-αναλύσεων νευροαπεικονιστικών μελετών με τη μέθοδο ALE με τρόπο όσο πιο απλό και γρήγορο είναι δυνατόν. Στον ιστότοπο αυτόν είναι διαθέσιμο και το εγχειρίδιο χρήσης του GingerALE, το οποίο αποτελεί ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο.

Αφού έχει ολοκληρωθεί η διαδικασία της αναζήτησης στη βιβλιογραφία κατά τη συστηματική ανασκόπηση και έχουν εντοπισθεί οι μελέτες που θα ενταχθούν στη μετα-ανάλυση, τα δεδομένα από την κάθε μια, δηλαδή τα foci ενεργοποίησης, πρέπει να μορφοποιηθούν με την προκαθορισμένη μορφή που αναγνωρίζει το λογισμικό GingerALE όπως περιγράφεται στο εγχειρίδιο χρήσης του. Είναι σημαντικό να αναγράφεται με κατάλληλο τρόπο ο αριθμός των συμμετεχόντων ατόμων από την εκάστοτε μελέτη, ώστε να υπολογιστεί σωστά η Γκαουσιανή κατανομή για κάθε foci, με μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων ατόμων να αντιστοιχούν σε λεπτότερες και ψηλότερες Γκαουσιανές κατανομές στα foci τους σε σχέση με μελέτες με μικρότερο αριθμό συμμετεχόντων.

Αρχικά το λογισμικό GingerALE κατασκευάζει μια τρισδιάστατη εικόνα χρησιμοποιώντας τα foci από κάθε ένα από τα πειράματα που συμπεριλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση και εφαρμόζει το λεγόμενο Γκαουσιανό θόλωμα (Gaussian blur), ένα ευρέως διαδεδομένο στην επεξεργασία εικόνας φίλτρο το οποίο τυπικά χρησιμοποιείται για να ελαχιστοποιήσει τον «θόρυβο» μια εικόνας (image noise). Αυτές οι εικόνες ονομάζονται «Μοντελοποιημένες Ενεργοποιήσεις» (Modeled Activations-MA). Στη συνέχεια οι εικόνες ενώνονται και υπολογίζονται οι τιμές ALE για κάθε voxel, ενώ ταυτόχρονα δημιουργείται μια τρισδιάστατη εικόνα με τις τιμές αυτές, η εικόνα ALE. Στη συνέχεια υπολογίζονται τιμές p value, για κάθε μία από τις τιμές ALE που προκύπτουν. Οι τιμές p-value για τις τιμές ALE εκφράζουν την πιθανότητα να προκύψει τιμή ALE ίση ή μεγαλύτερη από εκείνη που υπολογίστηκε. Με τις τιμές p-value που προκύπτουν για κάθε τιμή δημιουργείται επίσης μια τρισδιάστατη εικόνα. Τέλος αποδίδεται η τελική ALE εικόνα στην οποία έχει επιβληθεί ένα κατώφλι (thresholding). Για την επιβολή κατωφλίου στα αποτελέσματα που προκύπτουν η ομάδα του brainmap.com έχει αναπτύξει αρκετές μεθόδους με την πιο απλή από αυτές να είναι αυτή κατά την οποία ο χρήστης θέτει μια p-value εξ αρχής και εφόσον προκύψει voxel με p-value μεγαλύτερη από αυτήν το voxel αυτόματα μηδενίζεται.

Για να μπορέσουν να προβληθούν σωστά τα αποτελέσματα πρέπει να χρησιμοποιηθούν εν είδει επικαλυμμάτων (overlay) επάνω σε ανατομικά πρότυπα. Τα πρότυπα αυτά είναι άμεσα προσβάσιμα στον ιστότοπο brainmap.com. Για την προβολή των τελικών αποτελεσμάτων μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορα απεικονιστικά λογισμικά με αυτό που προτείνεται από την ομάδα του brainmap.com να είναι το εύχρηστο και δωρεάν προσβάσιμο λογισμικό Mango.[12]

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη των διαφορών στη νευρωνική δραστηριότητα, μεταξύ υγιών ατόμων και ατόμων τα οποία υποφέρουν από διατροφικές διαταραχές και πιο συγκεκριμένα από ψυχογενή ανορεξία. Έχοντας υπόψιν πόσο σημαντικό ρόλο παίζουν τόσο το φαγητό όσο και η σωματική αυτό-εικόνα στις διατροφικές διαταραχές, η μελέτη αυτή έγινε μέσω της διεξαγωγής μετα-ανάλυσης, ήδη υπάρχουσών μελετών, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της fMRI και τα συμμετέχοντα άτομα, υγιή και μη, εκτίθεντο σε εικόνες φαγητού ή σωματοτύπων. Ταυτόχρονα ο στόχος της εργασίας ήταν η κατασκευή ενός, απλού, κατανοητού αλλά και αξιόπιστου πρωτοκόλλου εργασίας για συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μελετών νευροαπεικόνισης, έτσι ώστε να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πρότυπο από άλλους ερευνητές για μελλοντικές μελέτες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

2.1. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η ερευνητική ερώτηση της συστηματικής ανασκόπησης στην οποία η παρούσα διπλωματική εργασία θα αποπειραθεί να δώσει απάντηση διαμορφώθηκε ως εξής:

«Ποιες περιοχές του εγκεφάλου υπερλειτουργούν ή υπολειτουργούν σε άτομα με ψυχογενή ανορεξία σε σύγκριση με υγιή άτομα, ως αντίδραση σε οπτικά ερεθίσματα φαγητού και σωματοτύπων όπως μελετήθηκαν μέσα από πειράματα λειτουργικής Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού;»

Στη συνέχεια διενεργήθηκε αναζήτηση σχετικών μελετών στη βιβλιογραφία. Για την αναζήτηση αυτή επιλέχθηκε η ψηφιακή βάση δεδομένων PubMed.

Για τον σκοπό αυτό έγινε αναζήτηση με τους εξής όρους:

(food OR body) AND ("anorexia nervosa") AND ("functional magnetic resonance" OR fMRI)

Για την αναζήτηση αυτή τέθηκε εξ αρχής ο περιορισμός τα αποτελέσματα να περιλαμβάνονται αποκλειστικά στην εικοσαετία 2002-2022.

Τα άρθρα που προέκυψαν από την αναζήτηση αυτή ήταν 281 τον αριθμό και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση των περιλήψεων τους.

Κατά το στάδιο της ανασκόπησης των περιλήψεων αποφασίστηκαν τα εξής κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού:

- 1) Τα άρθρα θα έπρεπε να είναι γραμμένα στα αγγλικά
- 2) Τα άρθρα θα έπρεπε να περιλαμβάνουν άτομα που πάσχουν από ψυχογενή ανορεξία.
- 3) Μελέτες fMRI σε κατάσταση ηρεμίας (resting state fMRI) αποκλείστηκαν.

Η διαδικασία αυτή οδήγησε στον αποκλεισμό 207 άρθρων καθώς δε πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια, συνεπώς στο επόμενο στάδιο της ανασκόπησης του πλήρους κειμένου πέρασαν 74 άρθρα.

Κατά το στάδιο αυτό καθιερώθηκαν τα εξής επιπλέον κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού:

- 1) Οι μελέτες αυτές θα έπρεπε να περιλαμβάνουν οπτικά ερεθίσματα (δηλαδή εικόνες φαγητών ή σωματοτύπων)
- 2) Τα άρθρα αυτά θα έπρεπε να περιλαμβάνουν σύγκριση της ενεργοποίησης σημείων του εγκεφάλου μεταξύ των αρρώστων και των υγιών συμμετεχόντων ατόμων.
- 3) Τα άρθρα θα έπρεπε να παρέχουν τις συντεταγμένες ενεργοποίησης σημείων του εγκεφάλου σε σύστημα συντεταγμένων MNI ή Talairach

Κατά τη διαδικασία της ανασκόπησης του πλήρους κειμένου 52 άρθρα αποκλείστηκαν καθώς δε πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και συνεπώς τα τελικά άρθρα ήταν 22 σε αριθμό.

Οι διαδικασίες της ανασκόπησης τόσο των περιλήψεων όσο και του πλήρους κειμένου των άρθρων που προέκυψαν από την αρχική αναζήτηση πραγματοποιήθηκαν δύο φορές με σκοπό να αποφευχθούν τυχόν λάθη.

Συνεπώς, προέκυψε η εξής κατάσταση κατηγοριών άρθρων ως προς την πειραματική διαδικασία που ακολουθήθηκε:

- 1) 13 άρθρα αφορούσαν άτομα με **ΑΝΟΡΕΞΙΑ** τα οποία εκτέθηκαν σε οπτικά ερεθίσματα **ΦΑΓΗΤΟΥ**
- 2) 9 άρθρα αφορούσαν άτομα με **ΑΝΟΡΕΞΙΑ** τα οποία εκτέθηκαν σε οπτικά ερεθίσματα **ΣΩΜΑΤΟΤΥΠΩΝ**

Αξίζει να σημειωθεί ότι σε όλα τα άρθρα που προέκυψαν από την αναζήτηση στη βιβλιογραφία όπως περιγράφεται παραπάνω, οι πειραματικές διαδικασίες αφορούσαν αποκλειστικά γυναίκες.

Στη συνέχεια έγινε η εξαγωγή δεδομένων, δηλαδή των σχετικών foci, από τα εκάστοτε άρθρα και η μορφοποίηση τους με χρήση του προγράμματος Excel, με κατάλληλο τρόπο ώστε να είναι συμβατός με το λογισμικό GingerALE, το οποίο θα χρησιμοποιηθεί για να γίνει η τελική μετά-ανάλυση.

Για τις ανάγκες της παρούσας διπλωματικής εργασίας, τα δεδομένα αυτά χωρίστηκαν σε τέσσερις κατηγορίες, ώστε να καταστεί δυνατή η σύγκριση της εγκεφαλικής λειτουργίας μεταξύ ασθενών (Anorexia Nervosa-AN) και υγιών ατόμων (Healthy Controls-HC) σε κάθε μία από τις δύο κατηγορίες πειραμάτων που προέκυψαν, όπως αναφέρεται παραπάνω:

- 1) Foci τα οποία αντιστοιχούσαν σε **ΥΠΕΡΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ** για τα άτομα με ανορεξία σε σχέση με τα υγιή άτομα στα πειράματα με οπτικά ερεθίσματα **ΦΑΓΗΤΟΥ** (AN>HC, Food Stimuli)
- 2) Foci τα οποία αντιστοιχούσαν σε **ΥΠΟΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ** για τα άτομα με ανορεξία σε σχέση με τα υγιή άτομα στα πειράματα με οπτικά ερεθίσματα **ΦΑΓΗΤΟΥ** (AN<HC, Food Stimuli)
- 3) Foci τα οποία αντιστοιχούσαν σε **ΥΠΕΡΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ** για τα άτομα με ανορεξία σε σχέση με τα υγιή άτομα στα πειράματα με οπτικά ερεθίσματα **ΣΩΜΑΤΟΤΥΠΩΝ** (AN>HC, Body Stimuli)
- 4) Foci τα οποία αντιστοιχούσαν σε **ΥΠΟΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ** για τα άτομα με ανορεξία σε σχέση με τα υγιή άτομα στα πειράματα με οπτικά ερεθίσματα **ΣΩΜΑΤΟΤΥΠΩΝ** (AN<HC, Body Stimuli)

Στη συνέχεια διενεργήθηκε εξαγωγή των δεδομένων από κάθε μία από τις παραπάνω κατηγορίες, από το εκάστοτε φύλλο Excel σε μορφή .txt, και εισαγωγή τους στο λογισμικό GingerALE. Όπως προκύπτει από τα παραπάνω, τελικά διενεργήθηκαν τέσσερις μετα-αναλύσεις, μια για κάθε κατάσταση εγκεφαλικής λειτουργίας (υπερλειτουργία, υπολειτουργία) σε κάθε μία από τις κατηγορίες οπτικών ερεθισμάτων (Food/Body Stimuli).

Συντεταγμένων (foci) οι οποίες ήταν καταγεγραμμένες σε σύστημα Talairach μετατράπηκαν σε σύστημα MNI με χρήση του αλγορίθμου από τον ιστότοπο:

<https://bioimagesuiteweb.github.io/webapp/mni2tal.html>

Επιλέχθηκε μέθοδος επιβολής κατωφλίου για τα αποτελέσματα με προκαθορισμένο p value όπως περιγράφεται από το εγχειρίδιο χρήσης του GingerALE, για την οποία έχει γίνει ήδη λόγος στο αντίστοιχο κεφάλαιο (σελ 17). Η p value που επιλέχθηκε για τη μέθοδο αυτή ήταν 0,05.

Παρακάτω παρατίθενται οι συγκεντρωτικοί πίνακες με τα κύρια χαρακτηριστικά των άρθρων που επιλέχθηκαν για τις μετα-αναλύσεις.

Για την κατηγορία των άρθρων που αφορούσαν άτομα με ψυχογενή ανορεξία τα οποία εκτέθηκαν σε οπτικά ερεθίσματα φαγητού ο πίνακας είναι ο εξής:

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΑΝΟΡΕΞΙΑ (AN)	ΥΓΕΙΗ ΑΤΟΜΑ(HC)	ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ (Χρόνια)	BMI (kg/m ²)	ΈΝΤΑΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΠΕΔΙΟΥ(Τ)	ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ	ΑΡΙΘΜΟΣ FOCI	
							AN>HC	HC>AN
Uher et al 2004 [13]	16	19	26,93	16,04	1,5	Προβολή εικόνων φαγητού/ άνευ φαγητού	2	2
Kim et al 2012 [14]	18 (6 rAN 12 BPAN)	20	25,2	16	1,5	Προβολή εικόνων φαγητού/ άνευ φαγητού	6	2
Olivo et al 2019 [15]	28	33	14,8	19,4	3	Προβολή εικόνων φαγητού με πολλές/λίγες θερμίδες	3	6
Holsen et al 2012 [16]	12 (rAN)	11	21,8	18	3	Προβολή εικόνων φαγητού με πολλές/λίγες θερμίδες	0	10
Cowdrey et al 2011 [17]	15 (RAN)	16	23,33	21,33	1,5	Προβολή εικόνων φαγητού/ γκρίζας εικόνας ελέγχου	3	0
Horster et al 2020 [18]	31	27	24	16,2	3	Προβολή εικόνων φαγητού/ άνευ φαγητού	8	0

Scaife et al 2016 [19]	12	16	29,4	15,4	3	Προβολή εικόνων φαγητού με πολλές/λίγες θερμίδες	0	4
Young et al 2020 [20]	16	20	31,4	15,9	1,5	Προβολή εικόνων φαγητού/ άνευ φαγητού	1	1
Santel et al 2006 [21]	13(rAN)	10	16,1	16	1,5	Προβολή εικόνων φαγητού/ άνευ φαγητού	0	2
Oberndorfer et al 2013 [22]	14 (RAN)	12	28,9	22	3	Προβολή εικόνων φαγητού/ άνευ φαγητού	7	2
Joos et al 2010 [23]	11(rAN)	11	25	16,2	3	Προβολή εικόνων φαγητού/ άνευ φαγητού	1	1
Horndasch et al 2018 [24]	16(8 rAN 7 BPAN 1 atypAN)	16	26,71	16,2	3	Προβολή εικόνων φαγητού με πολλές/λίγες θερμίδες	4	0
Brooks et al 2012 [25]	18 (11 rAN 7 BPAN)	24	26	15,7	1,5	Προβολή εικόνων φαγητού/ άνευ φαγητού	3	4
ΣΥΝΟΛΟ	220						38	34

rAN= restrictive type anorexia (Ψυχογενής Ανορεξία περιοριστικού τύπου)

RAN= recovered anorexia (Άτομα με ψυχογενή ανορεξία που επανέκτησαν υγιές βάρος)

*BPAN= binge/burge anorexia (Άτομα με ψυχογενή ανορεξία και τάσεις
υπερφαγίας/κάθαρσης)*

Για την κατηγορία των άρθρων που αφορούσαν άτομα με ψυχογενή ανορεξία τα οποία εκτέθηκαν σε οπτικά ερεθίσματα σωματοτύπων ο πίνακας είναι ο εξής:

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΑΝΟΡΕΞΙΑ (ΑΝ)	ΥΓΕΙΗ ΑΤΟΜΑ(ΗC)	ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ (Χρόνια)	ΒΜΙ (kg/m ²)	ΈΝΤΑΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΠΕΔΙΟΥ(Τ)	ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ	ΑΡΙΘΜΟΣ FOCI	
							ΑΝ>ΗC	ΗC>ΑΝ
Vocks et al 2010 [26]	13(BPAN)	15	29,8	15,78	1,5	Προβολή εικόνων σωματοτύπων των συμμετεχουσών /άλλων γυναικών	54	14
Sachev et al 2008 [27]	10	10	18,8	16,4	3	Προβολή εικόνων σωματοτύπων των συμμετεχουσών /άλλων γυναικών	0	4
Miyake et al 2009 [28]	22(11 rAN 11 BPAN)	11	22,2 (rAN) 28.3 (BPAN)	15,3 (rAN) 15.9 (BPAN)	1,5	Προβολή τροποποιημένων εικόνων σωματοτύπων των συμμετεχουσών /άλλων γυναικών	1	1
Via et al 2016 [29]	20 rAN	20	28,4	16,94	1,5	Προβολή βίντεο σωματοτύπων των συμμετεχουσών /άλλων γυναικών	4	0
Kodama et al 2018 [30]	12(RAN)	13	33,2	20,7	1,5	Προβολή εικόνων σωματοτύπων με υψηλό, χαμηλό και υγιές ΒΜΙ	1	1

Uher et al 2005 [31]	13 (7 rAN 6 BPAN)	18	25,4	16,2	1,5	Προβολή σκίτσων σωματοτύπων με υψηλό, χαμηλό και υγιές BMI	0	3
Wagner et al 2003 [32]	13	10	15,3	14,6	1,5	Προβολή τροποποιημένων εικόνων σωματοτύπων	5	0
Suda et al 2015 [33]	20	15	27	15,7	1,5	Προβολή εικόνων γυναικών σε δραστηριότητες που εστιάζουν στο σώμα(π.χ. μέτρηση περιφέρειας με μεζούρα)/ ουδέτερες δραστηριότητες (π.χ. πληκτρολόγηση)	0	2
Friederich et al 2010 [34]	17	18	24,9	15,6	1,5	Προβολή εικόνων σωματοτύπων/ άνευ σωματοτύπων	2	1
ΣΥΝΟΛΟ	140						67	26

rAN= restrictive type anorexia (Ψυχογενής Ανορεξία περιοριστικού τύπου)

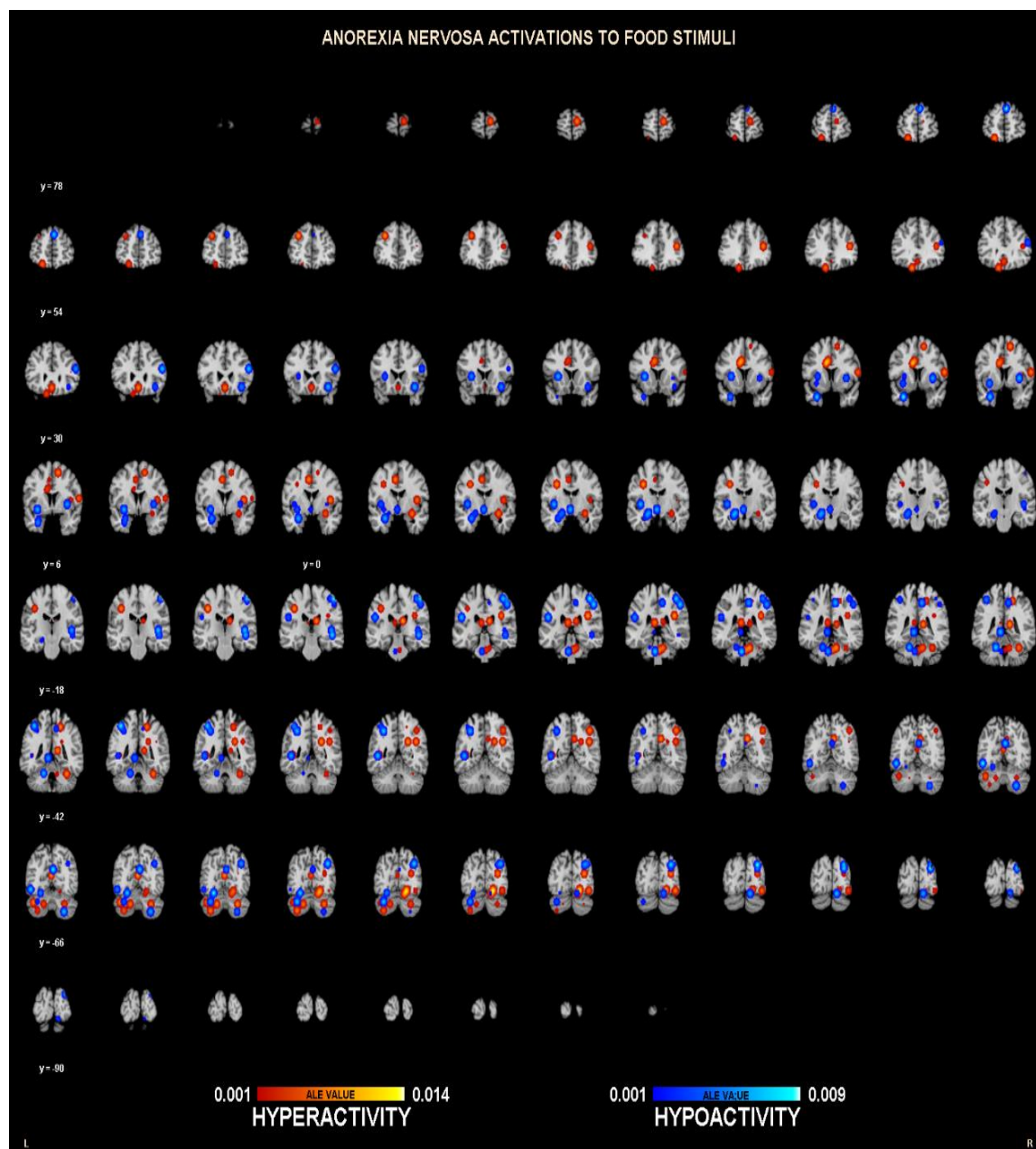
RAN= recovered anorexia (Άτομα με ψυχογενή ανορεξία που επανέκτησαν υγιές βάρος)

BPAN= binge/burge anorexia (Άτομα με ψυχογενή ανορεξία και τάσεις υπερφαγίας/κάθαρσης)

2.2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο κεφάλαιο αυτό θα παρατεθούν τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις τέσσερις μετα-αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν.

Αρχικά, για τις μετα-αναλύσεις που αφορούσαν άτομα με ανορεξία που εκτέθηκαν σε οπτικά ερεθίσματα φαγητού τα αποτελέσματα ήταν τα εξής:



Η παραπάνω εικόνα είναι το αποτέλεσμα των μετα-αναλύσεων των 13 μελετών που αφορούσαν άτομα με ανορεξία που εκτέθηκαν σε οπτικά ερεθίσματα φαγητού. Επισημαίνονται σε αυτήν οι περιοχές του εγκεφάλου οι οποίες εκτιμήθηκαν ότι είναι

πιθανότερο να υπερλειτουργούν (κόκκινο χρώμα) ή να υπολειτουργούν (μπλε χρώμα) σε άτομα με ανορεξία σε σχέση με υγιή άτομα στο πλαίσιο της συγκεκριμένης πειραματικής διαδικασίας. Οι περιοχές αυτές είναι στον αριθμό 34 και 31 αντίστοιχα. Στις μετα-αναλύσεις αυτές ο συνολικός αριθμός foci που αφορούσαν υπερλειτουργία ήταν 38 και ο αντίστοιχος αριθμός foci που αφορούσαν υπολειτουργία ήταν 34.

Παρατίθενται επίσης αναλυτικοί πίνακες με τις τιμές ALE που προέκυψαν από τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για τις μετα-αναλύσεις:

Για υπερλειτουργία (AN>HC) ο πίνακας είναι ο εξής:

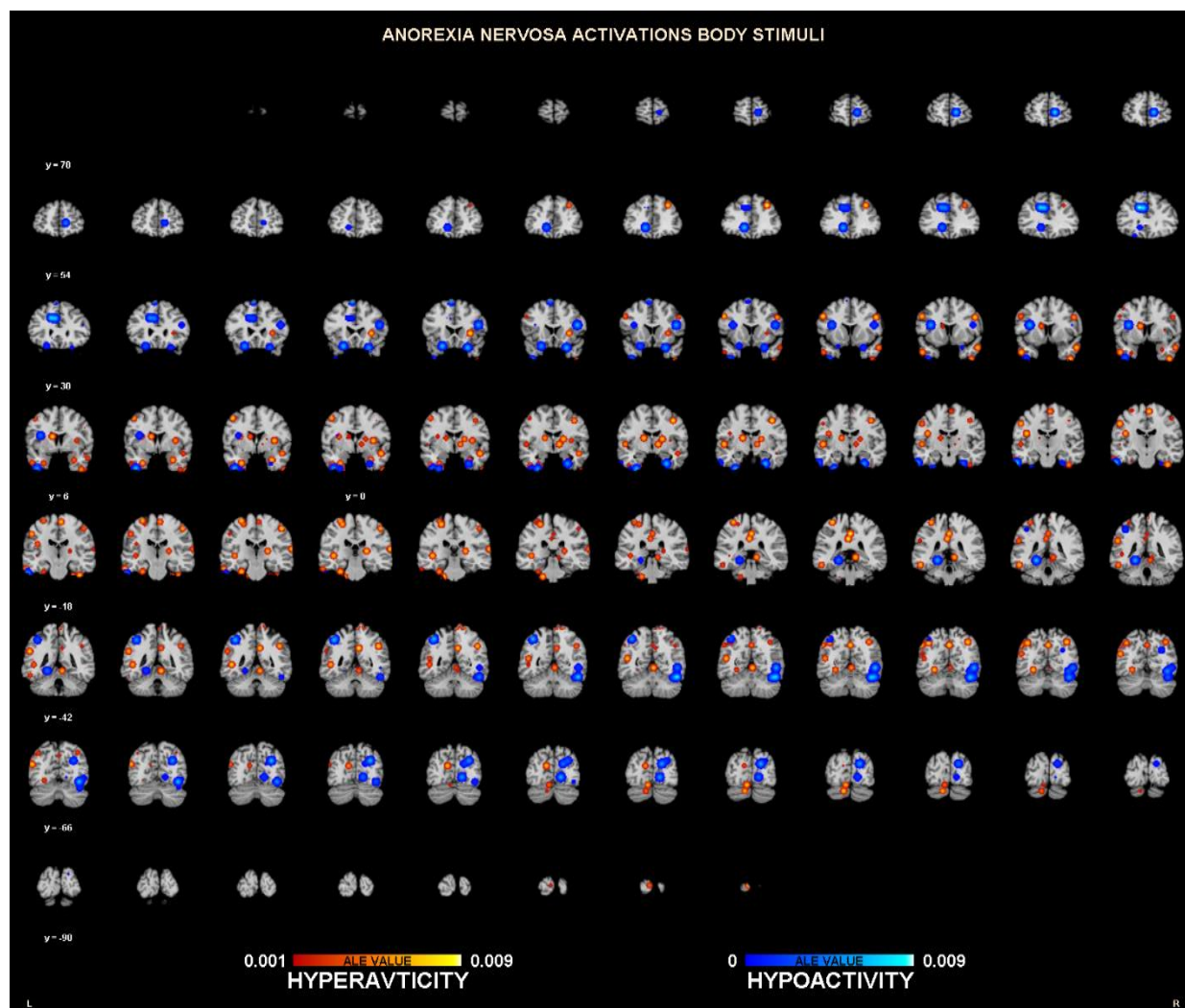
x	y	z	ALE	P	Label (Nearest Gray Matter within 5mm)
1	18	-76	-10	0.01416	1.33E-06 Right Cerebellum.Posterior Lobe.Declive.Gray Matter.*
2	-10	12	30	0.01105	1.94E-05 Left Cerebrum.Limbic Lobe.Cingulate Gyrus.Gray Matter.Brodman area 24
3	12	-40	14	0.00924	6.89E-05 Right Cerebrum.Limbic Lobe.Posterior Cingulate.Gray Matter.Brodman area 29
4	10	-26	20	0.00907	8.31E-05 Right Cerebrum.Limbic Lobe.Posterior Cingulate.Gray Matter.Brodman area 23
5	6	-58	34	0.00906	9.36E-05 Right Cerebrum.Limbic Lobe.Cingulate Gyrus.Gray Matter.Brodman area 31
6	-2	-68	16	0.00906	9.36E-05 Left Cerebrum.Limbic Lobe.Posterior Cingulate.Gray Matter.Brodman area 30
7	-30	47	32	0.00892	1.09E-04 Left Cerebrum.Frontal Lobe.Middle Frontal Gyrus.Gray Matter.Brodman area 9
8	40	-52	30	0.00862	2.09E-04 Right Cerebrum.Temporal Lobe.Middle Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodman area 39
9	36	-31	29	0.00862	No Gray Matter found
10	20	-50	30	0.00833	2.35E-04 Right Cerebrum.Parietal Lobe.Precuneus.Gray Matter.Brodman area 31
11	10	-34	-26	0.00831	2.65E-04 Right Cerebellum.Anterior Lobe.Culmen.Gray Matter.*
12	41	38	14	0.00791	4.23E-04 Right Cerebrum.Frontal Lobe.Middle Frontal Gyrus.Gray Matter.Brodman area 46
13	28	-78	19	0.00791	4.23E-04 Right Cerebrum.Occipital Lobe.Cuneus.Gray Matter.Brodman area 18
14	32	-42	-26	0.00789	4.33E-04 Right Cerebellum.Anterior Lobe.Culmen.Gray Matter.*
15	18	-42	54	0.00789	4.33E-04 Right Cerebrum.Parietal Lobe.Precuneus.Gray Matter.Brodman area 7
16	38	-80	-10	0.00773	4.96E-04 Right Cerebrum.Occipital Lobe.Fusiform Gyrus.Gray Matter.Brodman area 19
17	12	66	12	0.00773	4.96E-04 Right Cerebrum.Frontal Lobe.Superior Frontal Gyrus.Gray Matter.Brodman area 10
18	2	-34	-30	0.00769	5.07E-04 No Gray Matter found
19	58	8	14	0.00767	5.97E-04 Right Cerebrum.Frontal Lobe.Inferior Frontal Gyrus.Gray Matter.Brodman area 44
20	-8	0	46	0.00767	5.97E-04 Left Cerebrum.Limbic Lobe.Cingulate Gyrus.Gray Matter.Brodman area 24
21	13	7	58	0.00767	5.97E-04 Right Cerebrum.Frontal Lobe.Medial Frontal Gyrus.Gray Matter.Brodman area 6
22	-42	-68	-30	0.00765	6.15E-04 Left Cerebellum.Posterior Lobe.Tuber.Gray Matter.*
23	-2	28	-12	0.0075	8.00E-04 Left Cerebrum.Limbic Lobe.Anterior Cingulate.Gray Matter.Brodman area 24
24	-12	34	-22	0.00742	8.18E-04 Left Cerebrum.Frontal Lobe.Inferior Frontal Gyrus.Gray Matter.Brodman area 47
25	-20	-70	-34	0.00742	8.18E-04 Left Cerebellum.Posterior Lobe.Cerebellar Tonsil.Gray Matter.*
26	26	-70	-32	0.00741	8.60E-04 Right Cerebellum.Posterior Lobe.Pyramis.Gray Matter.*
27	-8	-32	18	0.00733	9.11E-04 Left Cerebrum.Sub-lobar.Thalamus.Gray Matter.Pulvinar
28	40	-54	48	0.00733	9.11E-04 Right Cerebrum.Parietal Lobe.Inferior Parietal Lobule.Gray Matter.Brodman area 40
29	-43	-50	6	0.00733	9.11E-04 No Gray Matter found
30	-22	56	-17	0.00733	9.11E-04 Left Cerebrum.Frontal Lobe.Middle Frontal Gyrus.Gray Matter.Brodman area 10
31	-34	-70	-44	0.00711	0.001008 Left Cerebellum.Posterior Lobe.Inferior Semi-Lunar Lobule.Gray Matter.*
32	42	0	12	0.00711	0.001008 Right Cerebrum.Sub-lobar.Insula.Gray Matter.Brodman area 13
33	30	-3	-12	0.00671	0.001733 Right Cerebrum.Sub-lobar.Lentiform Nucleus.Gray Matter.Putamen
34	-36	-14.5	39.5	0.00108	0.043174 Left Cerebrum.Frontal Lobe.Precentral Gyrus.Gray Matter.Brodman area 4

Για υπολειμμα (HC>AN) αντίστοιχα:

	x	y	z	ALE	P	Label (Nearest Gray Matter within 5mm)
1	28	-82	34	0.00918	4.66E-05	Right Cerebrum.Occipital Lobe.Cuneus.Gray Matter.Brodmann area 31
2	-32	10	-28	0.00909	5.08E-05	Left Cerebrum.Temporal Lobe.Superior Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 38
3	-26	-70	-14	0.00906	7.49E-05	Left Cerebellum.Posterior Lobe.Declive.Gray Matter.*
4	28	-86	28	0.00906	7.49E-05	Right Cerebrum.Occipital Lobe.Cuneus.Gray Matter.Brodmann area 18
5	-48	-64	-8	0.00906	7.49E-05	Left Cerebrum.Temporal Lobe.Fusiform Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 37
6	4	56	34	0.00906	7.49E-05	Right Cerebrum.Frontal Lobe.Medial Frontal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 8
7	48	-24	58	0.00885	8.22E-05	Right Cerebrum.Parietal Lobe.Postcentral Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 2
8	-40	-44	56	0.00882	8.36E-05	Left Cerebrum.Parietal Lobe.Inferior Parietal Lobule.Gray Matter.Brodmann area 40
9	40	-30	58	0.0088	8.49E-05	Right Cerebrum.Parietal Lobe.Postcentral Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 40
10	2	-66	26	0.00878	1.00E-04	Left Cerebrum.Parietal Lobe.Precuneus.Gray Matter.Brodmann area 31
11	34	-74	36	0.00792	1.69E-04	Right Cerebrum.Parietal Lobe.Precuneus.Gray Matter.Brodmann area 19
12	45	-24	-4	0.00791	3.03E-04	Right Cerebrum.Sub-lobar.Insula.Gray Matter.Brodmann area 13
13	48	-30	48	0.00776	3.19E-04	Right Cerebrum.Parietal Lobe.Inferior Parietal Lobule.Gray Matter.Brodmann area 40
14	43	-21	4	0.00767	4.98E-04	Right Cerebrum.Sub-lobar.Insula.Gray Matter.Brodmann area 13
15	52	27	20	0.00765	5.07E-04	Right Cerebrum.Frontal Lobe.Middle Frontal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 46
16	26	-66	-46	0.00756	5.18E-04	Right Cerebellum.Posterior Lobe.Cerebellar Tonsil.Gray Matter.*
17	-34	-50	48	0.00751	5.23E-04	Left Cerebrum.Parietal Lobe.Inferior Parietal Lobule.Gray Matter.Brodmann area 40
18	-46	-50	4	0.00733	5.65E-04	No Gray Matter found
19	-32	-72	-28	0.00719	6.15E-04	Left Cerebellum.Posterior Lobe.Tuber.Gray Matter.*
20	-52	-29	26	0.00715	6.36E-04	Left Cerebrum.Parietal Lobe.Inferior Parietal Lobule.Gray Matter.Brodmann area 40
21	12	-84	-15	0.00715	6.36E-04	Right Cerebellum.Posterior Lobe.Declive.Gray Matter.*
22	-24	-10	-14	0.00714	6.41E-04	Left Cerebrum.Sub-lobar.*.Gray Matter.Amygdala
23	-30	0	-20	0.00697	7.06E-04	Left Cerebrum.Limbic Lobe.Parahippocampal Gyrus.Gray Matter.Amygdala
24	33	8	4	0.00694	7.31E-04	Right Cerebrum.Sub-lobar.Lentiform Nucleus.Gray Matter.Putamen
25	36	23	-11	0.00674	0.001305	Right Cerebrum.Frontal Lobe.Inferior Frontal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 47
26	-9	-40	1	0.00674	0.001305	Left Cerebrum.Limbic Lobe.Parahippocampal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 30
27	-33	6	-6	0.00655	0.001623	Left Cerebrum.Sub-lobar.Clastrum.Gray Matter.*
28	-3	-7	-5	0.00655	0.001623	Left Cerebrum.Sub-lobar.Thalamus.Gray Matter.*
29	9	-36	51	0.00652	0.001645	Right Cerebrum.Parietal Lobe.Precuneus.Gray Matter.Brodmann area 7
30	-13	-36.5	-28.5	0.00166	0.026108	Left Cerebellum.Anterior Lobe.Culmen.Gray Matter.*
31	-30.7	0.9	1.1	0	0.051011	Left Cerebrum.Sub-lobar.Lentiform Nucleus.Gray Matter.Putamen

Στους παραπάνω πίνακες, για κάθε τιμή ALE αναγράφονται επίσης, η αντίστοιχη p-value, οι ακριβείς συντεταγμένες (x,y,z) στις οποίες αυτή παρατηρείται και ονομαστικά η περιοχή του εγκεφάλου στην οποία αντιστοιχούν οι συντεταγμένες αυτές.

Αντίστοιχα, για τις μετα-αναλύσεις που αφορούσαν άτομα με ανορεξία που εκτέθηκαν σε οπτικά ερεθίσματα σωματοτύπων τα αποτελέσματα ήταν τα εξής:



Όμοια με τα αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων που αφορούσαν άτομα με ανορεξία που εκτέθηκαν σε οπτικά ερεθίσματα φαγητού, η παραπάνω εικόνα είναι το αποτέλεσμα των μετα-αναλύσεων των 9 μελετών που αφορούσαν άτομα με ανορεξία που εκτέθηκαν σε οπτικά ερεθίσματα σωματοτύπων. Επισημαίνονται σε αυτήν οι περιοχές του εγκεφάλου οι οποίες εκτιμήθηκαν ότι είναι πιθανότερο να υπερλειτουργούν (κόκκινο χρώμα) ή να υπολειτουργούν (μπλε χρώμα) σε άτομα με ανορεξία σε σχέση με υγιή άτομα στο πλαίσιο της συγκεκριμένης πειραματικής διαδικασίας. Οι περιοχές αυτές είναι στον αριθμό 62 και 22 αντίστοιχα. Στις μετα-αναλύσεις αυτές ο συνολικός αριθμός foci που αφορούσαν υπερλειτουργία ήταν 67 και ο αντίστοιχος αριθμός foci που αφορούσαν υπολειτουργία ήταν 26.

Οι αντίστοιχοι πίνακες για τις τιμές ALE είναι οι εξής:

Για υπερλειτουργία (AN>HC):

	x	y	z	ALE	P	Label (Nearest Gray Matter within 5mm)
1	30	40	38	0.008605	7.73E-05	Right Cerebrum.Frontal Lobe.Middle Frontal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 8
2	30	22	4	0.008037	1.32E-04	Right Cerebrum.Sub-lobar.Clastrum.Gray Matter.*
3	44	-48	40	0.007732	1.66E-04	Right Cerebrum.Parietal Lobe.Inferior Parietal Lobule.Gray Matter.Brodmann area 40
4	40	-8	50	0.007548	2.08E-04	Right Cerebrum.Frontal Lobe.Precentral Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 4
5	-40	-61	46	0.007511	2.34E-04	Left Cerebrum.Parietal Lobe.Angular Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 39
6	36	-61	48	0.007498	2.47E-04	Right Cerebrum.Parietal Lobe.Precuneus.Gray Matter.Brodmann area 19
7	48	-22	54	0.007362	3.85E-04	Right Cerebrum.Parietal Lobe.Postcentral Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 3
8	-26	-26	62	0.007361	3.85E-04	Left Cerebrum.Parietal Lobe.Postcentral Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 3
9	-46	0	-38	0.007361	3.85E-04	Left Cerebrum.Temporal Lobe.Middle Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 21
10	-30	2	-34	0.007361	3.85E-04	Left Cerebrum.Temporal Lobe.Superior Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 38
11	-26	-40	-10	0.007361	3.85E-04	Left Cerebrum.Limbic Lobe.Parahippocampal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 36
12	-42	-14	24	0.007361	3.85E-04	Left Cerebrum.Sub-lobar.Insula.Gray Matter.Brodmann area 13
13	-52	14	38	0.007271	4.26E-04	Left Cerebrum.Frontal Lobe.Middle Frontal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 8
14	50	13	35	0.007271	4.26E-04	Right Cerebrum.Frontal Lobe.Middle Frontal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 9
15	-48	2	54	0.007146	5.87E-04	Left Cerebrum.Frontal Lobe.Precentral Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 6
16	34	2	10	0.007146	5.87E-04	Right Cerebrum.Sub-lobar.Clastrum.Gray Matter.*
17	2	-55	-2	0.007146	5.87E-04	Left Cerebellum.Anterior Lobe.Culmen.Gray Matter.*
18	-52	10	-33	0.007146	5.87E-04	Left Cerebrum.Temporal Lobe.Superior Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 38
19	-13	6	18	0.007146	5.87E-04	Left Cerebrum.Sub-lobar.Caudate.Gray Matter.Caudate Body
20	-30	-23	-30	0.007146	5.87E-04	Left Cerebrum.Limbic Lobe.Parahippocampal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 36
21	29	2	-28	0.007146	5.87E-04	Right Cerebrum.Limbic Lobe.Uncus.Gray Matter.Brodmann area 28
22	21	-24	10	0.007146	5.87E-04	Right Cerebrum.Sub-lobar.Thalamus.Gray Matter.Pulvinar
23	-33	4	18	0.007146	5.87E-04	Left Cerebrum.Sub-lobar.Insula.Gray Matter.Brodmann area 13
24	-14	-75	22	0.007146	5.87E-04	Left Cerebrum.Occipital Lobe.Cuneus.Gray Matter.Brodmann area 18
25	-57	-42	30	0.007146	5.87E-04	Left Cerebrum.Parietal Lobe.Inferior Parietal Lobule.Gray Matter.Brodmann area 40
26	-64	-20	-25	0.007146	5.87E-04	Left Cerebrum.Temporal Lobe.Inferior Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 20
27	67	-24	14	0.007146	5.87E-04	Right Cerebrum.Temporal Lobe.Superior Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 42
28	-49	-55	16	0.006936	8.28E-04	Left Cerebrum.Temporal Lobe.Superior Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 39
29	-21	-27	-40	0.006936	8.28E-04	No Gray Matter found
30	43	9	-46	0.006936	8.28E-04	Right Cerebrum.Temporal Lobe.Middle Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 38
31	40	-17	-37	0.006936	8.28E-04	Right Cerebrum.Limbic Lobe.Uncus.Gray Matter.Brodmann area 20
32	-56	-37	-17	0.006936	8.28E-04	Left Cerebrum.Temporal Lobe.Inferior Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 20
33	-29	-61	-6	0.006936	8.28E-04	Left Cerebrum.Occipital Lobe.Fusiform Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 19
34	4	-17	67	0.006936	8.28E-04	Right Cerebrum.Frontal Lobe.Medial Frontal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 6
35	55	11	-24	0.006936	8.28E-04	Right Cerebrum.Temporal Lobe.Superior Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 38
36	-53	-16	43	0.006936	8.28E-04	Left Cerebrum.Parietal Lobe.Postcentral Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 3
37	-17	-7	15	0.006733	0.001095	Left Cerebrum.Sub-lobar.Thalamus.Gray Matter.*
38	49	-1	-15	0.006733	0.001095	Right Cerebrum.Temporal Lobe.Superior Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 13
39	-43	-25	1	0.006733	0.001095	Left Cerebrum.Temporal Lobe.Superior Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 22
40	-53	-9	3	0.006733	0.001095	Left Cerebrum.Temporal Lobe.Superior Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 22
41	-52	-61	42	0.006399	0.001737	Left Cerebrum.Parietal Lobe.Inferior Parietal Lobule.Gray Matter.Brodmann area 39
42	-6	-104	4	0.006358	0.001758	Left Cerebrum.Occipital Lobe.Cuneus.Gray Matter.*
43	-50.5	-56	14.5	0.006159	0.002782	Left Cerebrum.Temporal Lobe.Superior Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 39
44	28	-16	-38	0.006159	0.002782	Right Cerebrum.Limbic Lobe.Uncus.Gray Matter.Brodmann area 28
45	-24	-4	-46	0.006159	0.002782	Left Cerebrum.Limbic Lobe.Uncus.Gray Matter.Brodmann area 20
46	52	1	-46	0.005634	0.004409	Right Cerebrum.Temporal Lobe.Middle Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 21
47	16.4	-50.8	76.4	0.005308	0.005559	Right Cerebrum.Parietal Lobe.Postcentral Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 7
48	4	-50	74	0.004856	0.007673	Right Cerebrum.Parietal Lobe.Precuneus.Gray Matter.Brodmann area 7
49	-2	-34	39	0.00439	0.009978	Left Cerebrum.Limbic Lobe.Cingulate Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 31
50	46	20	-46	0.004311	0.010615	Right Cerebrum.Temporal Lobe.Superior Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 38
51	6	-50	78	0.004311	0.010615	Right Cerebrum.Parietal Lobe.Postcentral Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 7
52	2	-42	74	0.004185	0.011411	Left Cerebrum.Parietal Lobe.Postcentral Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 5
53	-22	-5	-41	0.003828	0.014652	Left Cerebrum.Limbic Lobe.Uncus.Gray Matter.Brodmann area 36
54	8	-39	-5	0.003607	0.015744	Right Cerebellum.Anterior Lobe.Culmen.Gray Matter.*
55	-11	-81	-21	0.003399	0.018069	Left Cerebellum.Posterior Lobe.Declive.Gray Matter.*
56	-44	1	-46	0.003299	0.019023	Left Cerebrum.Temporal Lobe.Middle Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 38
57	4	-42	78	0.003299	0.019023	Right Cerebrum.Parietal Lobe.Postcentral Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 5
58	-40	2	-46	0.002601	0.02711	Left Cerebrum.Temporal Lobe.Middle Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 38
59	15	-5	8	0.002601	0.02711	Right Cerebrum.Sub-lobar.Thalamus.Gray Matter.Ventral Anterior Nucleus
60	-32.5	-28	67.5	0.002176	0.034603	Left Cerebrum.Parietal Lobe.Postcentral Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 3
61	3	-54	39	0	0.053671	Right Cerebrum.Parietal Lobe.Precuneus.Gray Matter.Brodmann area 7
62	43	17	-48	0	1	Right Cerebrum.Temporal Lobe.Superior Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodmann area 38

Για υπολειτουργία (HC>AN):

	x	y	z	ALE	P	Label (Nearest Gray Matter within 5mm)
1	-16	32	34	0.009206	1.16E-05	Left Cerebrum.Frontal Lobe.Cingulate Gyrus.Gray Matter.Brodman area 6
2	48	-54	-20	0.008908	1.46E-05	Right Cerebellum.Anterior Lobe.Culmen.Gray Matter.*
3	-8	32	34	0.00858	2.31E-05	Left Cerebrum.Frontal Lobe.Medial Frontal Gyrus.Gray Matter.Brodman area 6
4	13	58	4	0.008136	4.25E-05	Right Cerebrum.Frontal Lobe.Medial Frontal Gyrus.Gray Matter.Brodman area 10
5	28	-72	32	0.007171	1.42E-04	Right Cerebrum.Parietal Lobe.Precuneus.Gray Matter.Brodman area 31
6	48	-58	-2	0.007158	1.44E-04	Right Cerebrum.Temporal Lobe.Middle Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodman area 37
7	-23	-38	-8	0.007146	2.13E-04	Left Cerebrum.Limbic Lobe.Parahippocampal Gyrus.Gray Matter.Brodman area 36
8	-14	40	-5	0.007146	2.13E-04	Left Cerebrum.Limbic Lobe.Anterior Cingulate.Gray Matter.*
9	-43	3	-44	0.006936	3.02E-04	Left Cerebrum.Temporal Lobe.Middle Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodman area 38
10	-24	23	-21	0.006936	3.02E-04	Left Cerebrum.Frontal Lobe.Inferior Frontal Gyrus.Gray Matter.Brodman area 47
11	25	21	-24	0.006936	3.02E-04	Right Cerebrum.Frontal Lobe.Inferior Frontal Gyrus.Gray Matter.Brodman area 47
12	-7	24	66	0.006936	3.02E-04	Left Cerebrum.Frontal Lobe.Superior Frontal Gyrus.Gray Matter.Brodman area 6
13	40	-66	-8	0.006793	3.13E-04	Right Cerebellum.Posterior Lobe.Declive.Gray Matter.*
14	-31	-7	-45	0.006733	4.39E-04	Left Cerebrum.Limbic Lobe.Uncus.Gray Matter.Brodman area 20
15	27	-7	-35	0.006733	4.39E-04	Right Cerebrum.Limbic Lobe.Parahippocampal Gyrus.Gray Matter.Brodman area 35
16	-60.7	-15	-32.7	0.006733	4.39E-04	Left Cerebrum.Temporal Lobe.Inferior Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodman area 20
17	18	-80	26	0.006639	4.79E-04	Right Cerebrum.Occipital Lobe.Cuneus.Gray Matter.Brodman area 18
18	14	-76	0	0.006628	4.96E-04	Right Cerebrum.Occipital Lobe.Lingual Gyrus.Gray Matter.Brodman area 18
19	-36	10	20	0.006628	4.96E-04	Left Cerebrum.Sub-lobar.Insula.Gray Matter.Brodman area 13
20	46	20	20	0.006628	4.96E-04	Right Cerebrum.Frontal Lobe.Middle Frontal Gyrus.Gray Matter.Brodman area 9
21	-41	-49	53	0.005634	0.001482	Left Cerebrum.Parietal Lobe.Inferior Parietal Lobule.Gray Matter.Brodman area 40
22	-41	17	-45	0.003944	0.00496	Left Cerebrum.Temporal Lobe.Superior Temporal Gyrus.Gray Matter.Brodman area 38

Όπως και στην περίπτωση των πινάκων με τις τιμές ALE που προέκυψαν από τις μετα-αναλύσεις που αφορούσαν άτομα με ανορεξία τα οποία εκτέθηκαν σε οπτικά ερεθίσματα φαγητού, στους παραπάνω πίνακες, για κάθε τιμή ALE αναγράφονται επίσης, η αντίστοιχη p-value, οι ακριβείς συντεταγμένες (x,y,z) στις οποίες αυτή παρατηρείται και ονομαστικά η περιοχή του εγκεφάλου στην οποία αντιστοιχούν οι συντεταγμένες αυτές.

Στα αποτελέσματα αποτυπώνεται το γεγονός ότι για την πειραματική διαδικασία που περιλαμβάνει οπτικά ερεθίσματα φαγητού οι υψηλότερες τιμές ALE οι οποίες αντιστοιχούν σε υπερλειτουργία παρατηρούνται στις περιοχές Broadmann 24 στο αριστερό εγκεφαλικό ημισφαίριο και 29 στο δεξιό ημισφαίριο για τα άτομα με ψυχογενή ανορεξία, ενώ οι υψηλότερες τιμές ALE οι οποίες αντιστοιχούν σε υπολειτουργία προκύπτουν στις περιοχές Broadmann 31 και 38 στο δεξιό και αριστερό ημισφαίριο αντίστοιχα.

Οι περιοχές Broadmann 24, 29 και 38 έχουν συνδεθεί στη διεθνή βιβλιογραφία με την ανώτερη επεξεργασία συναισθημάτων και τη λήψη αποφάσεων. Η έντονη παρουσία τους στα τελικά αποτελέσματα αναδεικνύουν το σημαντικό τους ρόλο στην εγκεφαλική απόκριση ατόμων με ψυχογενή ανορεξία σε οπτικά ερεθίσματα φαγητού.[35], [36] [37]

Η περιοχή Broadmann 24 ως κομμάτι του πρόσθιου φλοιού το προσαγωγού (Anterior Cingulate Cortex, ACC), έχει συνδεθεί έντονα με την αγχωτική διαταραχή, ψυχική διαταραχή η οποία έχει έντονη συννοσηρότητα με την ψυχογενή ανορεξία. [38]

Στις μετα-αναλύσεις των μελετών που αφορούσαν άτομα με ψυχογενή ανορεξία που εκτέθηκαν σε οπτικά ερεθίσματα σωματοτύπων, προέκυψε ότι η υψηλότερη τιμή ALE η

οποία αντιστοιχεί σε υπερλειτουργία προκύπτει στην περιοχή Broadmann 8, η οποία απαρτίζει την μεσαία μετωπιαία έλικα (Middle Frontal Gyrus. MFG) και έχει συσχετιστεί στη βιβλιογραφία με τη λήψη αποφάσεων.[39] Η υψηλότερη τιμή ALE η οποία αντιστοιχεί σε υπολειτουργία παρατηρήθηκε στην περιοχή Broadmann 6.

2.3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις τέσσερις μετα-αναλύσεις γίνεται άμεσα ξεκάθαρο το γεγονός ότι, αν και υπάρχει διαφορά στην εγκεφαλική λειτουργία ανάμεσα σε άτομα με ψυχογενή ανορεξία και υγιή άτομα όταν αυτά εκτίθενται σε οπτικά ερεθίσματα φαγητού και σωματοτύπων, δεν προκύπτει μια ξεκάθαρη και εύκολα ερμηνεύσιμη εικόνα που να «εντοπίζει» την ψυχογενή ανορεξία στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Αυτό είναι εμφανές από το γεγονός ότι για κάθε μια από τις τέσσερις μετα-αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν, προκύπτει μεγάλος αριθμός εγκεφαλικών περιοχών στις οποίες αντιστοιχεί μια τιμή ALE είτε για υπερλειτουργία είτε για υπολειτουργία.

Το γεγονός αυτό ενδέχεται να οφείλεται στα εξής:

- 1) Στην ύπαρξη μεγάλης ανομοιογένειας ως προς τα αποτελέσματα μεταξύ των επιμέρους μελετών που εντάχθηκαν στις μετα-αναλύσεις. Για παράδειγμα οι Vocks et al αναφέρουν 54 foci που αντιστοιχούν σε υπερλειτουργία ενώ οι Sachdev et al δεν αναφέρουν κανένα αντίστοιχο focus.
- 2) Στο γεγονός ότι οι επιμέρους μελέτες είχαν παρόμοιο αριθμό συμμετεχόντων ατόμων με μόλις 3 μελέτες να ξεπερνάνε τα 20 συμμετέχοντα άτομα με ψυχογενή ανορεξία (Olivo et al με 28, Horster et al με 31 και Miyake et al με 22). Οι υπόλοιπες μελέτες κυμαίνονται μεταξύ των 10 με 20 συμμετεχόντων ατόμων με ψυχογενή ανορεξία. Αυτό σημαίνει ότι σχεδόν όλα τα δεδομένα που προκύπτουν από τις επιμέρους μελέτες έχουν παρόμοια στατιστική ισχύ.
- 3) Η μέθοδος επιβολής κατωφλίου που επιλέχθηκε αναφέρεται στο εγχειρίδιο χρήσης του λογισμικού GingerALE ως η λιγότερο αυστηρή από τις διαθέσιμες μεθόδους. Επίσης η τιμή p value που επιλέχθηκε για τη διεξαγωγή των τεσσάρων μετα-αναλύσεων είναι αρκετά ελαστική.

Η μελέτη «Processing of Food, Body and Emotional Stimuli in Anorexia Nervosa: A Systematic Review and Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies» των Zhu et al του 2012 υπήρξε το πρότυπο για την διεξαγωγή της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Ακολουθήθηκε παρόμοια στρατηγική ανασκόπησης της βιβλιογραφίας και ακολουθήθηκαν παρόμοια κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού. Στη μελέτη αυτή όπως και στην παρούσα εργασία διεξήχθησαν τέσσερις μετα-αναλύσεις οι οποίες αφορούσαν την υπερ και υπό λειτουργία εγκεφαλικών περιοχών ατόμων με ψυχογενή ανορεξία όταν αυτά εκτέθηκαν σε οπτικά ερεθίσματα φαγητού και σωματοτύπων. Τα τελικά αποτελέσματα τους οι Zhu et al αναφέρουν συνολικά τέσσερα foci ως σημεία που αναφέρονται σταθερά ως σημεία ενεργοποίησης από τις επιμέρους μελέτες τους για κάθε μια από τις πειραματικές διαδικασίες. Τα αποτελέσματα αυτά δεν συμφωνούν με τα αποτελέσματα της παρούσας διπλωματικής εργασίας καθώς, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, προκύπτει μεγάλος αριθμός εγκεφαλικών περιοχών που αναφέρονται κατ' επανάληψη ως σημεία ενεργοποίησης στην παρούσα εργασία. Αυτό ενδεχομένως να οφείλεται στο ότι κατά πρώτον στην παρούσα εργασία εντάχθηκαν περισσότερες μελέτες στις τελικές μετα-αναλύσεις (13 μελέτες που αφορούσαν οπτικά ερεθίσματα φαγητού έναντι 9 των Zhu et al και 9 μελέτες που αφορούσαν οπτικά ερεθίσματα σωματοτύπων έναντι 8 των Zhu et al) και κατά δεύτερον στο ότι ο αριθμός των τελικών foci που εντάχθηκαν στις μετα-αναλύσεις ήταν αρκετά διαφορετικός (38 για AN>HC και 34 για HC>AN έναντι 23 για AN>HC και 16 για HC>AN των

Zhu et al για οπτικά ερεθίσματα φαγητού και 67 για AN>HC και 26 για HC>AN έναντι 61 για AN>HC και 29 για HC>AN των Zhu et al για οπτικά ερεθίσματα σωματοτύπων). Επίσης σημαντικό ρόλο στη διαφορά των τελικών αποτελεσμάτων των δύο μελετών παίζει το γεγονός ότι χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικές μέθοδοι επιβολής κατωφλίου.[40]

Η εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τις ανθρώπινες συμπεριφορές και κατ' επέκταση την ψυχοπαθολογία του ανθρώπου μέσω πειραμάτων σε μοριακό επίπεδο (όπως απεικονιστικές μέθοδοι μελέτης του εγκεφάλου) αποδεικνύεται εξαιρετικά σύνθετη εν τη γενέσει και η αποφυγή του κινδύνου λαθών που ελλοχεύουν κατά την ερμηνεία των πειραματικών αποτελεσμάτων αποτελεί μεγάλη πρόκληση.

Ο συσχετισμός της νευρωνικής δραστηριότητας με κάποια ανθρώπινη συμπεριφορά δεν αντιστοιχεί απαραίτητα και σε σχέση αιτίου-αιτιατού δηλαδή δεν μπορεί εύκολα προς το παρόν τουλάχιστον να αποδειχτεί πειραματικά ότι η εν λόγω νευρωνική δραστηριότητα που φαίνεται ότι εμπλέκεται σε κάποια διεργασία είναι κατ' αποκλειστικότητα και αυτή που προκαλεί την ίδια την συμπεριφορά.

Στην προκειμένη περίπτωση, η σχέση του ρόλου των περιοχών του εγκεφάλου οι οποίες κατόπιν μελέτης με fMRI αποδεικνύεται πως υπερ- ή υπολειτουργούν σε ασθενείς με διατροφικές διαταραχές μετά από έκθεση σε συγκεκριμένα ερεθίσματα, με την παθοφυσιολογία του νοσήματος δεν είναι ξεκάθαρος.

Οι ανθρώπινες συμπεριφορές και κατ' επέκταση τα ψυχιατρικά νοσήματα παρουσιάζουν τεράστια πολυπλοκότητα η οποία αντανάκλαται και στην αντίστοιχη νευρωνική τους δραστηριότητα. Οι πειραματικές διαδικασίες συχνά δεν λαμβάνουν υπόψιν κοινωνικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες που είναι δύσκολο να τυποποιηθούν με ακρίβεια κατά τις ερευνητικές μελέτες. Συνεπώς η μελέτη μεμονωμένων πτυχών ενός σύνθετου συνόλου συμπεριφορών (όπως πχ στη ψυχογενή ανορεξία) απομακρυσμένες από το ευρύτερο πλαίσιο στο οποίο εμφανίζονται, μπορεί να αποτύχουν να παρέχουν επαρκείς ερμηνείες.

Παρά την τεράστια πρόοδο των νευροεπιστημών τις τελευταίες δεκαετίες, ο ανθρώπινος εγκέφαλος παραμένει σε μεγάλο βαθμό ανεξιχνίαστος και συνεχώς νέα δεδομένα ανατρέπουν τις προηγούμενες θεωρίες με αυτό να αποτελεί έναν ακόμα λόγο για τον οποίο απαιτείται προσοχή στην ανάλυση και ερμηνεία των ευρημάτων.

Δυο ασθενείς ακόμα και με την ίδια διάγνωση διατροφικής διαταραχής δεν είναι ποτέ ίδιοι (όπως και οι εγκέφαλοι τους) σε μοριακό, βιολογικό, δομικό, λειτουργικό, ψυχολογικό, και κοινωνικό επίπεδο συνεπώς τα αποτελέσματα που προκύπτουν από μια πειραματική διαδικασία δεν μπορούν πάντα με ασφάλεια να γενικευτούν και απαιτείται εξατομικευμένη προσέγγιση για την ερμηνεία τους.

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος αποτελείται από δισεκατομμύρια νευρώνες καθένας από τους οποίους παρουσιάζει πολυάριθμες συνάψεις με άλλους νευρώνες. Μέσω των εν λόγω συνάψεων σχηματίζονται σύνθετα νευρωνικά δίκτυα που εμπλέκουν πολλαπλές περιοχές κατά μήκος του εγκεφάλου οδηγώντας σε πολλαπλά επίπεδα απαρτίωσης της πληροφορίας. Τα νευρωνικά δίκτυα παρουσιάζουν εντυπωσιακή πλαστικότητα σαν απάντηση σε βιώματα, συναισθήματα και παράγοντες του περιβάλλοντος καθιστώντας τα ένα όχι στατικό αλλά δυναμικό σύστημα που συνεχώς προσαρμόζεται βάσει νέων πληροφοριών και εμπειριών.

Αυτή η διαβαθμισμένη φύση του εγκεφάλου ως προς την απαρτίωση της πληροφορίας, κάνει εξαιρετικά απαιτητικό τον ακριβή εντοπισμό του υποκείμενου νευρωνικού μηχανισμού πίσω από μία συγκεκριμένη έκφανση της ανθρώπινης συμπεριφοράς και νόσου.

Η νευρωνική δραστηριότητα ενός σημείου του εγκεφάλου μπορεί να επιφέρει πολλαπλά αποτελέσματα σε άλλες περιοχές οδηγώντας συχνά σε μία σύνθετη και απρόσμενη έκβαση.

Διαφορές στις προηγούμενες εμπειρίες, τις πεποιθήσεις, τη συναισθηματική κατάσταση και τα βιώματα του κάθε ατόμου επηρεάζουν τον τρόπο με τον οποίο ο εγκέφαλος επεξεργάζεται και αντιδρά στα διαφορετικά ερεθίσματα.

Ο εγκέφαλος δεν παύει να αποτελεί μέρος ενός ευρύτερου συνόλου που περιλαμβάνει το ανθρώπινο σώμα, τις κοινωνικές και περιβαλλοντικές αλληλεπιδράσεις κάνοντας σαφές ότι η μεμονωμένη μελέτη των νευρωνικών συστημάτων για την ερμηνεία των συνθέτων ανθρώπινων συμπεριφορών δεν αρκεί.

Άλλωστε το να προσπαθούμε να ερμηνεύσουμε τις ανθρώπινες συμπεριφορές μέσα από πειραματικές διαδικασίες είναι σα να προσπαθούμε να καταλάβουμε ένα μυθιστόρημα του Τολστόι κάνοντας πειράματα στο μελάνι.

2.4. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΘΟΔΟΥ

Παρότι κατά την διεξαγωγή της παρούσας διπλωματικής εργασίας ακολουθήθηκαν αυστηρά τα βήματα μιας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης, η μεθοδολογία δεν παύει να παρουσιάζει σημαντικούς περιορισμούς.

Ο πρώτος από αυτούς είναι ότι διεξάχθηκε από ένα άτομο. Τυπικά οι συστηματικές ανασκοπήσεις πραγματοποιούνται από τουλάχιστον τρία άτομα, με δύο από αυτά να κάνουν την αναζήτηση στη βιβλιογραφία και το τρίτο άτομο να λύνει τις όποιες διαφωνίες προκύψουν μεταξύ τους για τις μελέτες που ενδέχεται να συμπεριληφθούν στην μετα-ανάλυση. Ο σκοπός της πρακτικής αυτής είναι να καταστεί δυνατόν, όσο περισσότερο γίνεται, τα εκάστοτε κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των μελετών από την μετα-ανάλυση να τηρούνται με την μεγαλύτερη δυνατή αυστηρότητα. Το γεγονός ότι για την συγκεκριμένη εργασία εργάστηκε μόνο ένα άτομο, παρότι έγινε κάθε δυνατή προσπάθεια να τηρηθούν ορθώς τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των μελετών στην τελική μετα-ανάλυση, αυξάνει την πιθανότητα να έχουν γίνει λάθη κατά τη διαδικασία αυτή.

Ο δεύτερος περιορισμός είναι ότι για τις μετα-αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν, προκύπτει μικρό δείγμα συμμετεχόντων ατόμων, με μόλις 220 άτομα με ψυχογενή ανορεξία να συμμετέχουν στις μετα-αναλύσεις που αφορούσαν στην έκθεση σε οπτικά ερεθίσματα φαγητού και 140 άτομα με ανορεξία να συμμετέχουν στις αντίστοιχες μετα-αναλύσεις με οπτικά ερεθίσματα σωματοτύπων. Ο μικρός αυτός αριθμός συμμετεχόντων έχει αναμφισβήτητα αρνητικό αντίκτυπο στην αξιοπιστία των αποτελεσμάτων που προέκυψαν.

Ο τρίτος και ίσως πιο σημαντικός περιορισμός είναι η ανομοιογένεια που υπάρχει στις επιμέρους μελέτες που εντάχθηκαν στις τελικές μετα-αναλύσεις. Η ανομοιογένεια αυτή προκύπτει σε αρκετά επίπεδα. Καταρχάς υπάρχει ανομοιογένεια ως προς τα συμμετέχοντα άτομα, καθώς σε αρκετές από τις επιμέρους μελέτες υπάρχει συμμετοχή ατόμων με διαφορετικό τύπο ανορεξίας αλλά και ατόμων που έχουν ανακάμψει από την ψυχογενή ανορεξία, χωρίς να γίνεται κάποιος διαχωρισμός αυτών στα τελικά αποτελέσματα. Επίσης αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει ανομοιογένεια ως προς την ένταση του μαγνητικού πεδίου που χρησιμοποιήθηκε στις εκάστοτε μελέτες με 7 μελέτες να χρησιμοποιούν μαγνητικό πεδίο έντασης 3T και 6 μελέτες να χρησιμοποιούν μαγνητικό πεδίο έντασης 1,5T για τις μελέτες με οπτικά ερεθίσματα φαγητού. Στην περίπτωση των μελετών με οπτικά ερεθίσματα σωματοτύπων υπάρχει μεγαλύτερη ομοιογένεια στον τομέα αυτό με μόλις μια μελέτη από τις εννέα συνολικές να χρησιμοποιεί μαγνητικό πεδίο έντασης 3T. Τέλος σημαντική ανομοιογένεια προκύπτει ανάμεσα στις επιμέρους μελέτες που εντάχθηκαν στις μετα-αναλύσεις ως προς την πειραματική διαδικασία που ακολούθησαν. Στις μελέτες με οπτικά ερεθίσματα φαγητού, αν και οι περισσότερες μελέτες ακολούθησαν μια πειραματική διαδικασία προβολής εικόνων φαγητού και άνευ φαγητού, οι Olivo et al, Holsen et al, Scaife et al και Horndasch et al ακολούθησαν πειραματική διαδικασία προβολής φαγητού με πολλές και λίγες θερμίδες, ενώ οι Cowdrey et al ακολούθησαν πειραματική διαδικασία προβολής εικόνων φαγητού και μιας γκρίζας εικόνας ελέγχου. Στις μελέτες με οπτικά ερεθίσματα σωματοτύπων προκύπτει μεγαλύτερη σχετικά ανομοιογένεια με τις πειραματικές διαδικασίες να περιλαμβάνουν προβολή εικόνων σωματοτύπων και άνευ σωματοτύπων, προβολή σκίτσων σωματοτύπων με διάφορες τιμές δείκτη μάζας σώματος, προβολή γυναικών εν μέσω διάφορων δραστηριοτήτων και προβολή εικόνων των ίδιων των συμμετεχουσών και διαφορετικών γυναικών. Η ανομοιογένεια αυτή που προκύπτει στα τρία

αυτά επίπεδα επηρεάζει με τη σειρά της την αξιοπιστία των τελικών αποτελεσμάτων που προέκυψαν από τις μετα αναλύσεις της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Όπως αναφέρθηκε και στο αντίστοιχο κεφάλαιο η ανομοιογένεια των μελετών προς μετα-ανάλυση οι οποίες προκύπτουν μετά από συστηματική ανασκόπηση είναι κάτι αναπόφευκτο, όμως οφείλεται να λαμβάνεται υπόψιν.

- [1] Ε. Γεωργίου, 'Ιατρική Φυσική', *Εκδόσεις ΠΧ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ. Νικόσια*, σσ. 369–395, 2014.
- [2] R. R. Edelman, 'The history of MR imaging as seen through the pages of radiology', *Radiology*, τ. 273, τχ. 2 Suppl, σσ. S181-200, Νοεμβρίου 2014, doi: 10.1148/radiol.14140706.
- [3] G. H. Glover, 'Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging', *Neurosurg Clin N Am*, τ. 22, τχ. 2, σσ. 133–139, Απριλίου 2011, doi: 10.1016/j.nec.2010.11.001.
- [4] D. Orringer, D. R. Vago, και Α. J. Golby, 'Clinical Applications and Future Directions of Functional MRI', *Semin Neurol*, τ. 32, τχ. 4, σσ. 466–475, Σεπτεμβρίου 2012, doi: 10.1055/s-0032-1331816.
- [5] N. K. Logothetis, 'What we can do and what we cannot do with fMRI', *Nature*, τ. 453, τχ. 7197, Art. τχ. 7197, Ιουνίου 2008, doi: 10.1038/nature06976.
- [6] S. Zipfel, K. E. Giel, C. M. Bulik, P. Hay, και U. Schmidt, 'Anorexia nervosa: aetiology, assessment, and treatment', *Lancet Psychiatry*, τ. 2, τχ. 12, σσ. 1099–1111, Δεκεμβρίου 2015, doi: 10.1016/S2215-0366(15)00356-9.
- [7] J. M. S. Pearce, 'Richard Morton: origins of anorexia nervosa', *Eur Neurol*, τ. 52, τχ. 4, σσ. 191–192, 2004, doi: 10.1159/000082033.
- [8] Π. Γαλανής, 'ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ', *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής 2009*, 26(6):826-841, [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <https://www.mednet.gr/archives/2009-6/pdf/826.pdf>
- [9] A. M. Methley, S. Campbell, C. Chew-Graham, R. McNally, και S. Cheraghi-Sohi, 'PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews', *BMC Health Serv Res*, τ. 14, τχ. 1, σ. 579, Νοεμβρίου 2014, doi: 10.1186/s12913-014-0579-0.
- [10] S. B. Eickhoff, D. Bzdok, A. R. Laird, F. Kurth, και P. T. Fox, 'Activation Likelihood Estimation meta-analysis revisited', *Neuroimage*, τ. 59, τχ. 3, σσ. 2349–2361, Φεβρουαρίου 2012, doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.017.
- [11] A. W. K. Yeung, T. K. Goto, και W. K. Leung, 'Basic taste processing recruits bilateral anteroventral and middle dorsal insulae: An activation likelihood estimation meta-analysis of fMRI studies', *Brain and Behavior*, τ. 7, τχ. 4, σ. e00655, 2017, doi: 10.1002/brb3.655.
- [12] P. T. F. Angela^[P], R. Laird^[P], Ph.D. M. D., 'GingerALE User's Manual'. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <http://brainmap.org/ale/manual.pdf>
- [13] R. Uher κ.ά., 'Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders.', *Am J Psychiatry*, τ. 161, τχ. 7, σσ. 1238–1246, Ιουλίου 2004, doi: 10.1176/appi.ajp.161.7.1238.
- [14] K. R. Kim, J. Ku, J.-H. Lee, H. Lee, και Y.-C. Jung, 'Functional and effective connectivity of anterior insula in anorexia nervosa and bulimia nervosa.', *Neurosci Lett*, τ. 521, τχ. 2, σσ. 152–157, Ιουλίου 2012, doi: 10.1016/j.neulet.2012.05.075.
- [15] G. Olivo, C. Zhukovsky, H. Salonen-Ros, E.-M. Larsson, S. Brooks, και H. B. Schiöth, 'Functional connectivity underlying hedonic response to food in female adolescents with atypical AN: the role of somatosensory and salience networks.', *Transl Psychiatry*, τ. 9, τχ. 1, σ. 276, Νοεμβρίου 2019, doi: 10.1038/s41398-019-0617-0.
- [16] L. M. Holsen κ.ά., 'Food motivation circuitry hypoactivation related to hedonic and nonhedonic aspects of hunger and satiety in women with active anorexia nervosa and weight-restored women with anorexia nervosa.', *J Psychiatry Neurosci*, τ. 37, τχ. 5, σσ. 322–332, Σεπτεμβρίου 2012, doi: 10.1503/jpn.110156.
- [17] F. A. Cowdrey, R. J. Park, C. J. Harmer, και C. McCabe, 'Increased neural processing of rewarding and aversive food stimuli in recovered anorexia nervosa.', *Biol Psychiatry*, τ. 70, τχ. 8, σσ. 736–743, Οκτωβρίου 2011, doi: 10.1016/j.biopsych.2011.05.028.

- [18] I. Horster κ.ά., ‘A Neglected Topic in Neuroscience: Replicability of fMRI Results With Specific Reference to ANOREXIA NERVOSA.’, *Front Psychiatry*, τ. 11, σ. 777, 2020, doi: 10.3389/fpsyt.2020.00777.
- [19] J. C. Scaife, L. R. Godier, A. Reinecke, C. J. Harmer, και R. J. Park, ‘Differential activation of the frontal pole to high vs low calorie foods: The neural basis of food preference in Anorexia Nervosa?’, *Psychiatry Res Neuroimaging*, τ. 258, σσ. 44–53, Δεκεμβρίου 2016, doi: 10.1016/j.pscychresns.2016.10.004.
- [20] K. S. Young κ.ά., ‘Exposure to food in anorexia nervosa and brain correlates of food-related anxiety: findings from a pilot study.’, *J Affect Disord*, τ. 274, σσ. 1068–1075, Σεπτεμβρίου 2020, doi: 10.1016/j.jad.2020.05.077.
- [21] S. Santel, L. Baving, K. Krauel, T. F. Münte, και M. Rotte, ‘Hunger and satiety in anorexia nervosa: fMRI during cognitive processing of food pictures.’, *Brain Res*, τ. 1114, τχ. 1, σσ. 138–148, Οκτωβρίου 2006, doi: 10.1016/j.brainres.2006.07.045.
- [22] T. Oberndorfer κ.ά., ‘Greater anterior insula activation during anticipation of food images in women recovered from anorexia nervosa versus controls.’, *Psychiatry Res*, τ. 214, τχ. 2, σσ. 132–141, Νοεμβρίου 2013, doi: 10.1016/j.pscychresns.2013.06.010.
- [23] A. A. B. Joos κ.ά., ‘Amygdala hyperreactivity in restrictive anorexia nervosa.’, *Psychiatry Res*, τ. 191, τχ. 3, σσ. 189–195, Μαρτίου 2011, doi: 10.1016/j.pscychresns.2010.11.008.
- [24] S. Horndasch κ.ά., ‘Neural processing of food and emotional stimuli in adolescent and adult anorexia nervosa patients.’, *PLoS One*, τ. 13, τχ. 3, σ. e0191059, 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0191059.
- [25] S. J. Brooks κ.ά., ‘Thinking about eating food activates visual cortex with reduced bilateral cerebellar activation in females with anorexia nervosa: an fMRI study.’, *PLoS One*, τ. 7, τχ. 3, σ. e34000, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0034000.
- [26] S. Vocks, M. Busch, D. Grönemeyer, D. Schulte, S. Herpertz, και B. Suchan, ‘Neural correlates of viewing photographs of one’s own body and another woman’s body in anorexia and bulimia nervosa: an fMRI study.’, *J Psychiatry Neurosci*, τ. 35, τχ. 3, σσ. 163–176, Δεκεμβρίου 2010, doi: 10.1503/jpn.090048.
- [27] P. Sachdev, N. Mondraty, W. Wen, και K. Gulliford, ‘Brains of anorexia nervosa patients process self-images differently from non-self-images: an fMRI study.’, *Neuropsychologia*, τ. 46, τχ. 8, σσ. 2161–2168, 2008, doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.031.
- [28] Y. Miyake κ.ά., ‘Brain activation during the perception of distorted body images in eating disorders.’, *Psychiatry Res*, τ. 181, τχ. 3, σσ. 183–192, Μαρτίου 2010, doi: 10.1016/j.pscychresns.2009.09.001.
- [29] E. Via κ.ά., ‘Self and other body perception in anorexia nervosa: The role of posterior DMN nodes.’, *World J Biol Psychiatry*, τ. 19, τχ. 3, σσ. 210–224, Απριλίου 2018, doi: 10.1080/15622975.2016.1249951.
- [30] N. Kodama κ.ά., ‘Neural correlates of body comparison and weight estimation in weight-recovered anorexia nervosa: a functional magnetic resonance imaging study.’, *Biopsychosoc Med*, τ. 12, σ. 15, 2018, doi: 10.1186/s13030-018-0134-z.
- [31] R. Uher κ.ά., ‘Functional neuroanatomy of body shape perception in healthy and eating-disordered women.’, *Biol Psychiatry*, τ. 58, τχ. 12, σσ. 990–997, Δεκεμβρίου 2005, doi: 10.1016/j.biopsych.2005.06.001.
- [32] A. Wagner, M. Ruf, D. F. Braus, και M. H. Schmidt, ‘Neuronal activity changes and body image distortion in anorexia nervosa.’, *Neuroreport*, τ. 14, τχ. 17, σσ. 2193–2197, Δεκεμβρίου 2003, doi: 10.1097/00001756-200312020-00012.
- [33] M. Suda κ.ά., ‘Functional neuroanatomy of body checking in people with anorexia nervosa.’, *Int J Eat Disord*, τ. 46, τχ. 7, σσ. 653–662, Νοεμβρίου 2013, doi: 10.1002/eat.22150.
- [34] H.-C. Friederich κ.ά., ‘Neural correlates of body dissatisfaction in anorexia nervosa.’, *Neuropsychologia*, τ. 48, τχ. 10, σσ. 2878–2885, Αυγούστου 2010, doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.04.036.

- [35] I. R. Olson, A. Plotzker, και Y. Ezzyat, ‘The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing’, *Brain*, τ. 130, τχ. Pt 7, σσ. 1718–1731, Ιουλίου 2007, doi: 10.1093/brain/awm052.
- [36] S. D. Vann, J. P. Aggleton, και E. A. Maguire, ‘What does the retrosplenial cortex do?’, *Nat Rev Neurosci*, τ. 10, τχ. 11, σσ. 792–802, Νοεμβρίου 2009, doi: 10.1038/nrn2733.
- [37] S. Braem, J. A. King, F. M. Korb, R. M. Krebs, W. Notebaert, και T. Egner, ‘The Role of Anterior Cingulate Cortex in the Affective Evaluation of Conflict’, *J Cogn Neurosci*, τ. 29, τχ. 1, σσ. 137–149, Ιανουαρίου 2017, doi: 10.1162/jocn_a_01023.
- [38] H. M. Hwang και K. Hashimoto-Torii, ‘Activation of the anterior cingulate cortex ameliorates anxiety in a preclinical model of fetal alcohol spectrum disorders’, *Transl Psychiatry*, τ. 12, τχ. 1, σ. 24, Ιανουαρίου 2022, doi: 10.1038/s41398-022-01789-1.
- [39] K. G. Volz, R. I. Schubotz, και D. Y. von Cramon, ‘Variants of uncertainty in decision-making and their neural correlates’, *Brain Res Bull*, τ. 67, τχ. 5, σσ. 403–412, Νοεμβρίου 2005, doi: 10.1016/j.brainresbull.2005.06.011.
- [40] Y. Zhu κ.ά., ‘Processing of food, body and emotional stimuli in anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies.’, *Eur Eat Disord Rev*, τ. 20, τχ. 6, σσ. 439–450, Νοεμβρίου 2012, doi: 10.1002/erv.2197.