

Brain morphological changes in patients with diagnosis of anorexia nervosa. Nutritional rehabilitation and neuroregeneration

Zmiany morfologiczne w mózgu u chorych z diagnozą jadłowstrętu psychicznego. Rehabilitacja żywieniowa a neuroregeneracja

Paulina Gołębiowska¹ , Dariusz Włodarek² , Katarzyna Kucharska³ 

1. Head and Neck Cancer Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology in Warsaw, Poland;
Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
2. Institute of Human Nutrition Sciences, Warsaw University of Life Sciences – SGGW, Warsaw, Poland;
Instytut Nauk o Żywieniu Człowieka, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie
3. Institute of Psychology, Cardinal Stefan Wyszyński University in Warsaw, Poland;
Instytut Psychologii, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie



KEYWORDS

- brain morphological changes
- brain atrophy
- anorexia nervosa
- nutritional rehabilitation
- neuroregeneration

Received: 2.11.2022

Accepted: 29.12.2022

SŁOWA KLUCZOWE

- zmiany morfologiczne mózgu
- atrofia mózgu
- jadłowstręt psychiczny
- rehabilitacja żywieniowa
- neuroregeneracja

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Paulina Gołębiowska
Klinika Nowotworów Głowy i Szyi
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, Poland
email: paulina.golebiowska95@gmail.com

ABSTRACT

Objectives. Magnetic resonance imaging studies revealed changes in the brains of patients suffering from anorexia nervosa (AN), such as brain volume reduction, deepening of the brain's sulcus and fissures, widening of the lateral ventricles, and cerebrospinal fluid amount increase.

This study aims to review research relating to changes in the brain structure under the influence of malnutrition in AN and the neuronal reconstruction of the brain during clinical recovery.

Literature review. The article was prepared based on the results of neuroimaging studies in people with AN, published in Polish and English-language journals between 1990 and 2022. The research on the influence of nutritional therapy on the regression of previously occurring structural changes in the brain in AN published in Polish and English-language journals between 1990 and 2022 was also reviewed.

Conclusions. In AN, structural changes of the CNS are formed, and the total volume of the brain (TBV) and its

individual brain structures decrease, i.e., the insula, hippocampus, and cerebellum. In the process of brain regeneration, it is important that people with AN receive a varied diet with high energy and nutritional density, which will enable the proper course of reconstruction processes in the body.

STRESZCZENIE

Cel. W badaniach z wykorzystaniem technik neuroobrazowania stwierdzono zmiany występujące w mózgach pacjentów chorujących na jadłowstręt psychiczny (JP) takie jak: zmniejszenie objętości mózgu, pogłębienie bruzd i szczelin w mózgu, poszerzenie komór bocznych, a także zwiększenie ilości płynu mózgowo-rdzeniowego. Celem pracy jest przegląd badań dotyczących zmian struktury mózgu pod wpływem niedożywienia w JP oraz neuronalnej odbudowy mózgu w okresie rekonwalescencji.

Przegląd piśmiennictwa. Do przygotowania poniższego artykułu posłużyły wyniki badań neuroobrazowych osób chorych na JP opublikowane w czasopismach polskich i anglojęzycznych w latach 1990–2022. Dokonano również przeglądu badań dotyczących wpływu terapii żywieniowej na cofanie się zmian strukturalnych w mózgu w JP opublikowanych w czasopismach polskich i anglojęzycznych w latach 1990–2022.

Wnioski. W JP dochodzi do powstawania ubytków strukturalnych w OUN, spadku całkowitej objętości mózgu (TBV) oraz objętości jego poszczególnych struktur mózgowych, tj. wyspy, hipokampu, mózdzka. W procesie regeneracji mózgu istotne jest, aby osoby z JP otrzymywały dietę urozmaiconą o dużej gęstości energetycznej i odżywczej, która umożliwi prawidłowy przebieg procesów odbudowy w organizmie.

Introduction

Spectacular medical advances in neuroscience nowadays offer a unique opportunity to observe many diseases at the micro- and macroscopic level using modern neuroimaging methods.

Neuroimaging allows psychiatry to search for links between psychiatric disorders and the dynamics of changes in the structure and function of the patient's brain. In this article, special attention is given to the insidious and debilitating anorexia nervosa (AN), a nosologic unit which occurs mainly in female adolescents and young adults.

A review of neuroimaging studies on structural changes in the brain in anorexia nervosa

Scientific studies carried out in the last three decades using nuclear magnetic resonance (NMR) unanimously indicate a reduction in total brain volume, grey and white matter volume, and individual brain structures during the development of anorexia and worsening malnutrition (Katzman *et al.*, 1996). These changes consistently lead to deepening of the sulci and fissures in the brain, dilating the lateral ventricles, which in turn increases the amount of cerebrospinal fluid in patients (Frank *et al.*, 2004; Kaye *et al.*, 2009; Śmiech and Rabe-Jabłońska, 2006). In addition, lesions of the medial temporal lobe, hypothalamus, and brainstem have been reported in AN (Connan *et al.*, 2006; Husain *et al.*, 1992; Neumarker *et al.*, 2000).

Adult female patients with AN have been shown to have reduced white matter thickness in the temporoparietal region as compared to the grey matter (Bolte and Poustka, 2003). The results correlated significantly

with the body weight of the patients. The smaller it was (assessed by BMI), the greater the changes that occurred in brain structures (Swayze *et al.*, 2003). Other studies have indicated a negative correlation between BMI and fluid space volume (Golden *et al.*, 1996). Based on the study by Castro-Fornieles *et al.* (2009) using the Volumetric Picture Based Morphometrical (VBM) method, changes in the structure of the temporoparietal region in female patients with AN were observed, and, in addition, changes in the anterior cingulate cortex, frontal operculum, temporoparietal regions, and praecuneus were observed in subsequent studies. Based on the studies, a correlation has been shown between a reduction in the grey matter in the inferior parietal cortex area, which is responsible for sensory integration, spatial integration and body image, and symptoms in AN (Joos *et al.*, 2010).

According to the study by Boto *et al.* (2017), conducted on a group of twenty female afflicted patients with BMI < 8.5 kg/m², atrophy occurs mainly in the grey and white matter, cerebellum, and insular cortex, while the lateral ventricles of the brain, third ventricle, and cerebrospinal fluid (CSF) increase in volume. Furthermore, it was observed that BMI significantly correlated with these values, i.e., the lower the BMI of the subjects, the smaller the volume of the brain and its individual structures and the larger the volume of the CSF and fluid spaces (Boto *et al.*, 2017).

Subsequent studies have helped to clarify the consequences of brain tissue atrophy in terms of the dynamics of changes in cognitive and emotional process deficits in patients with AN. In a study by Curzio *et al.* (2020), conducted on a group of 24 affected girls aged 13–18 years, a significant reduction in grey matter volume was observed in the frontal lobes and left insula, i.e.,

the regions responsible for emotion and cognitive development. The mean age of the patients participating in this study was 15.2 years and the duration of illness ranged from 4 months to 60 months, with an average duration of 16.1 months. This is indicative of the early onset of the disease in the girls under study, which in five of them occurred even before the first menstrual period appeared. Importantly, no significant correlations were observed between brain volume and disease duration, psychopharmacotherapy, psychiatric co-morbidities, or amenorrhoea and pre-pubertal phase (Curzio *et al.*, 2020). Olivio *et al.* (2018) showed that patients with atypical AN did not display a grey matter atrophy. This study was conducted in a group of 22 female participants in adolescence who were diagnosed with atypical AN, characterised by impulsivity and obsessive-compulsive traits. Patients with atypical AN differed in a statistically significant way from 38 healthy controls in terms of BMI ($p < 0.002$) as well as total EDE-Q score ($p < 0.000$) and total OCI-R score ($p < 0.000$). The groups of the compared populations were matched for age and gender. It is worth bearing in mind that the study included patients diagnosed quickly, with a short disease history (Olivio *et al.*, 2018). Another study confirmed that patients with AN had a significant reduction in grey matter and white matter volume, as well as an increase in CSF volume.

In addition, a reduction in the volume of the left hypothalamus, left parietal lobe, right lentiform nucleus and right caudate nucleus was shown. Laterality of the hemisphere was not significant (Titova *et al.*, 2013). Another brain structure worthy of attention in AN is the superior temporal gyrus, which significantly decreases in volume as the disease progresses. A decrease in this structure correlates with an increase in the symptoms of AN, which are mainly focusing on food, one's figure and body weight. Undoubtedly, the findings presented show the need for a prompt diagnosis of AN to treat it as quickly and effectively as possible, even before structural changes in the CNS occur.

The largest study to date, in terms of sample size, that examined the relationship between eating disorders and changes in the grey matter of the brain, was conducted by researchers at the Bath University in the UK in collaboration with research teams from 22 research centres worldwide (Walton *et al.*, 2022). The study analysed the brain scans of 1,648 women, 685 of whom suffered from AN.

Being able to analyse such an impressive number of brain images of patients with AN allowed the authors to study in detail the changes in brain structure characteristic for that disorder.

Patients with AN showed a reduction in cerebral cortex thickness – subcortical volumes and cortical area (Cohen's d of 0.65 and 0.42, respectively), and between two and four times that of other psychiatric disorders that co-occur with AN, including depression and obsessive-compulsive disorder (effect size of 0.10 to 0.31).

Citing the current state of the ENIGMA study, the greatest hypertrophy in mental disorders has been described in schizophrenia for subcortical and cortical structures (effect size, Cohen's d from 0.12 to 0.46) and for cortical structures (over 0.53).

In the ENIGMA study (Walton *et al.*, 2022), the effect size of cerebral atrophy was higher than in schizophrenia and the highest among all mental disorders.

In addition to the widely described brain atrophy in the course of AN, it is worth noting the structural brain changes within the cerebral correlates of taste perception.

People with AN, compared to healthy peers, were found to have a greater volume of certain brain structures responsible for taste sensation and food control. It is speculated that the greater volume of these structures may account for the fact that patients with AN avoid eating and are able to starve themselves. The brain structure of adolescent female patients diagnosed with AN was assessed using magnetic resonance imaging (MRI), and white matter integrity was also investigated using diffusion tensor imaging (DTI) (Frank *et al.*, 2013). The study showed that girls with AN had a larger volume of grey matter in areas responsible for sensing the taste of food (right part of the insula), in areas regulating the feeling of satiety and eating (left orbitofrontal cortex), and in areas associated with information about the taste and smell of food (cortex of both temporal lobes). A larger white matter volume in the temporal lobes and changes in its organisation in different brain areas (including temporal lobes, fornix, parietal lobe) were confirmed in the girls suffering from AN compared to healthy subjects. In addition, increased grey matter volume in the orbitofrontal cortex was associated with a lack of perceived enjoyment of sweet taste. The results among those with AN confirmed the larger volume of these areas, namely the insula and the orbitofrontal cortex, regardless of the age of the subjects, both adolescents and adults (Biernacka *et al.*, 2017).

Weight rehabilitation and brain reconstruction – a review of the literature

If the above-mentioned structural changes occur, it is very important to apply appropriate nutritional treatment as soon as possible. The results of scientific studies show that atrophic changes occurring in the CNS during the development of AN are reversible, with recovery averaging 0.06 mm/month over the course of 3 months of nutritional therapy (Bernardoni *et al.*, 2016).

The brain atrophy caused by starvation in AN may therefore be reversed more quickly than previously claimed. This will be achieved if successful therapeutic interventions are undertaken before the disease reaches chronicity (Bernardoni *et al.*, 2016).

A meta-analysis of magnetic resonance imaging (NMR) brain studies by Seitz *et al.* (2014) shows that

the grey matter is about 5.6 per cent smaller and the white matter – about 3.8 per cent smaller as compared to the brain volumes of healthy individuals. Approximately 2–5 months after recovery, the white matter volume almost completely returns to normal, while the grey matter volume is only half normal. It is only after several years of maintaining a normal weight (2–8 years of remission) that the brain volume returns to its pre-morbid volume. In qualitative studies, grey matter loss had a direct impact on the severity of cognitive deficits as well as on clinical prognosis (Seitz, 2014).

The study by Steitz *et al.* published in 2016 attempts to compare changes in brain structures between adolescents and young adults. A meta-analysis of 29 studies involving 473 patients in the acute phase of the disease, 121 who had recently achieved normal weight and 255 with long-standing normal weight was conducted. In the acute phase of AN, the grey and white matter of the brain were statistically much more reduced compared to healthy subjects, and the grey matter in adolescent patients was more reduced than in adults with AN (-8.4 vs. -3.1 %). Patients who had recently achieved normal weight maintained a grey matter loss of 3.6 % in the brain. During the period of sustained normal weight and disease remission of 1.5 to 8 years, both white and grey matter were not reduced (Seitz *et al.*, 2016).

Anorexia nervosa – nutritional rehabilitation

The reduction in the calorific value of food rations observed in AN leads to a deficiency not only of macronutrients in the diet, but also of micronutrients. This affects the whole body, including the functioning of the central nervous system. The first challenge to be faced when introducing nutritional rehabilitation to a person with a disease is to ensure an adequate supply of energy with the food consumed. It is generally estimated that the average energy requirement of an adult woman is approximately 30 kcal/kg b.w./day. Thus, a woman weighing 50 kg will require a supply of approximately 1,500 kcal per day with the food she consumes in order to maintain her body weight. For people with AN, the difficulty is to achieve a dietary energy supply of approximately 10–20 kcal/kg b.w./day. It should be noted that a person weighing about 30 kg only delivers 300 to 600 kcal/day with the food consumed. Such a low calorific value of the diet not only fails to meet energy needs, but also to ensure the supply of dietary macronutrients (protein, fat and carbohydrates). The protein deficit in these individuals is further exacerbated by using some of it as an energy component instead of for regeneration and tissue building. This is due to the priority of meeting the body's energy needs even at the expense of regeneration and the building of own proteins (Marzola *et al.*, 2013). On the other hand, in addition to glucose,

nervous system functioning is also influenced by amino acids, such as tryptophan, phenylalanine, tyrosine, and taurine, and polyunsaturated fatty acids, such as arachidonic acid (AA), docosahexaenoic acid (DHA), eicosapentaenoic acid (EPA), and gamma-linolenic acid (GLA) (Wendołowicz *et al.*, 2018). Macronutrient deficiency will therefore not only lead to malnutrition, but will also impair central nervous system functioning. In addition, macronutrient deficiencies in the diet of people with AN are accompanied by deficiencies of most micronutrients, especially vitamins D, B1, B12, folate, calcium, zinc, and copper (Hanachi *et al.*, 2019). Micronutrients are also important in the functioning of nerve cells. Vitamins C, E, D and beta-carotene, B vitamins (vitamin B12, vitamin B6, vitamin B4, vitamin B1) and minerals, such as selenium, zinc, magnesium, sodium, iron, copper, manganese, and iodine are essential. Deficiencies in these nutrients will increase the risk of oxidative stress damage to nervous system cells as well as the risk of impaired neurotransmitter production (Wendołowicz *et al.*, 2018).

The primary goal of treatment for people with AN is to increase body weight. Guidelines for nutritional rehabilitation in AN from the American Psychiatric Association (APA) [2006] and the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [2020] are presented in Tables 1 and 2. In the APA recommendations, the magnitude of expected weight gain is approximately 1–1.5 kg/week for hospitalised patients and 0.25–0.5 kg/week for those receiving outpatient care. In contrast, the NICE recommendations [2004] put these values at 0.5–1 kg per week in the inpatient setting and 0.5 kg in the outpatient setting. To achieve this, an additional 3500–7000 kcal per week above the baseline requirement is required, and even more in some cases. In practice, this requires increasing the calorific value of the diet required to maintain the weight of the affected person by an additional 500–1000 kcal. It should be noted that the final calorific value of the dietary ration of a person with AN will depend on the age, body weight, physical activity, period of illness and phase of treatment, and the body's response to the treatment initiated.

At the start of nutritional therapy after hospital admission, it is advisable for energy supply in people with AN to be around 30–40 kcal/kg/day (although a conservative approach recommends starting with 5–20 kcal/kg/day) to achieve the first goal of clinical stabilisation before weight gain is initiated. For ambulatory patients, the initial energy supply should be around 20 kcal/kg/day and then gradually increased. Then, it is necessary to steadily increase the energy value of the diet in order to achieve the expected weight gain. The final value can be around 70–100 kcal/kg/day, and in special cases (in people with inappropriate behaviours, such as throwing food away or hiding it, vomiting, or intense exercise) even more (Cuerda *et al.*, 2019).

When increasing the amount of food consumed by a person with AN, it is important to bear in mind that there may be a deterioration of gastrointestinal function in such individuals during the process of nutritional rehabilitation – changes in the muscularis, deterioration of mucosal function and the enzyme system in the intestines – so attention to intestinal disorders is necessary. In individuals in whom these changes will be present, adequate modifications should be made to the diet. Symptoms will decrease as nutritional rehabilitation progresses. In addition, there is a possibility of refeeding syndrome at the beginning of nutritional treatment in malnourished patients with AN (Mehanna *et al.*, 2008).

The diet content of a person with AN should be varied. This increases nutritional security. People who are ill may refuse to eat certain products, so they should be replaced with others of similar nutritional value. This will ensure greater acceptance of nutritional therapy. It is worth noting that there are no specific guidelines for the diet composition for people with AN. It is advisable to use the guidelines on proper nutrition developed for the healthy population. With regard to nutrient supply, reference can be made to the nutritional standards developed for healthy people, with modifications to take into account the individual nutritional status of the person with AN. Protein supply should be higher than that provided for healthy individuals, especially during the initial treatment period, and should be 1.5–2 g/kg/day (Kucharska, 2017).

People with AN should eat high-energy and nutrient-dense foods. They should consume products providing high biological value protein on a daily basis (lactose-free dairy products, fish, eggs, meat, poultry, and cold cuts). Sources of carbohydrates in the diet will include cereal products (bread, groats, pasta, rice, etc.), vegetables, fruit, and fruit and vegetable juices. The diet should contain fats that not only allow for a higher calorific value, but are also a source of polyunsaturated fatty acids from the omega 6 and omega 3 family. Omega 6 polyunsaturated fatty acids are supplied in large quantities with liquid vegetable fats, while omega 3 polyunsaturated fatty acids are found in fish fat (especially marine fish), linseed oil and in smaller amounts in meat and eggs. On the other hand, an adequate amount of vitamins and minerals in the diet, especially during the initial realimentation, can be achieved by including adequate supplementation. Gradually, as the amount of food consumed, especially vegetables and fruit, increases, the amount of micronutrients in the diet will also increase and it will be possible to gradually reduce the supplementation used.

The use of food for special medical purposes may be considered when patients with AN are unable to consume the amount of food necessary to increase body weight or, subsequently, to maintain it. Oral nutritional supplements (ONS) that are complete, hypercaloric, and have an energy density of 1.5 kcal/ml or even higher, should

be included in the diet (Cuerda *et al.*, 2019). They make it possible to increase the nutritional value of the diet by increasing not only its calorific value, but also the amount of macro- and micronutrients supplied, without significantly affecting its volume.

Some people with AN might require enteral or parenteral nutrition. Enteral tube feeding is indicated in patients with severe malnutrition who refuse to eat. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) is used for patients requiring prolonged enteral feeding. Enteral nutrition is combined with oral intake. Parenteral (intravenous) nutrition, on the other hand, is rarely used in people with AN. It is important to remember to switch from enteral, parenteral feeding to full oral feeding as soon as possible (Marzola *et al.*, 2013; Cuerda *et al.*, 2019).

Table 1. Selected guidelines of the American Psychiatric Association (APA) on anorexia nervosa. Nutritional rehabilitation.

The aim of nutritional rehabilitation for severely underweight people is to restore normal body weight, normalise eating habits, achieve normal perceptions of hunger and satiety, and correct the biological and psychological consequences of malnutrition.
Realistic goals for weight gain are 1.0–1.5 kg/week for in-patients and 0.25–0.5 kg/week for those in outpatient care.
Dietitians can help patients with choosing their meals and can set up a meal plan that provides the right energy and nutritional value for the diet and includes all food groups.
Patients should be encouraged to broaden their dietary choices.
The level of calories intake should start at 30–40 kcal/kg/day (approximately 1000–1600 kcal/day). During the weight gain phase, it may be necessary to gradually increase intake to achieve an energy supply of 70–100 kcal/kg per day. Male individuals might require a higher energy value in their diet.
Patients refusing to eat should be provided with life-saving nutrition. Enteral feeding is more recommended than parenteral feeding.

Table 2. Selected guidelines of the National Institute for Clinical Excellence (NICE) on anorexia nervosa. Nutritional rehabilitation.

Helping to achieve a normal body weight or BMI for age is a key goal of therapy.
Dietary consultation should only be offered as part of a multidisciplinary approach.
The inclusion of adequate vitamin and mineral supplementation in the diet should be encouraged until the diet provides their supply as recommended.
Nutritional education for patients should be provided and family members or carers should be involved.

Summary

From a neurobiological perspective, changes occurring in the brains of people with AN may predispose to the onset of eating disorders as well as being associated with

the persistence of these disorders (Frank *et al.*, 2013). Atrophy of the whole brain and its individual structures is an alarming consequence of malnutrition, affecting the emotional-social and cognitive functioning of patients, the course of disease symptoms and the response to treatment.

The regeneration of the body that occurs in people with AN after starting nutritional rehabilitation involves all organs and systems, including the nervous system. Brain regeneration will be possible when, in addition to providing

adequate calorific value, all the nutrients necessary for brain function are supplied with the diet. It should always be borne in mind that a deficiency of individual ones, e.g., amino acids, selected fatty acids, vitamins, and minerals, will inhibit regenerative processes in the body, including in the brain, even when the other dietary components are supplied in sufficient amounts. It is therefore essential that people with AN receive a varied diet with a high energy and nutrient density to allow the body's recovery processes to proceed properly. ■

Wstęp

Spektakularne postępy medycyny w dziedzinie neuro nauki oferują współcześnie wyjątkową możliwość obserwacji wielu chorób na poziomie mikro- i makroskopowym za pomocą nowoczesnych metod neuroobrazowania. Neuroobrazowanie umożliwia poszukiwanie w psychiatrii powiązań pomiędzy zaburzeniami psychicznymi a dynamiką zmian struktury i funkcji mózgu pacjenta. W tym artykule szczególną uwagę poświęcono podstępnej i wyniszczającej jednostce chorobowej, jaką jest jadłowstręt psychiczny (JP), występujący głównie u nastolatków i młodych dorosłych.

Przegląd badań neuroobrazowych dotyczących zmian strukturalnych w mózgu w jadłowstręcie psychicznym

Przeprowadzone w ostatnim trzydziestoleciu badania naukowe z wykorzystaniem magnetycznego rezonansu jądrowego (ang. *nuclear magnetic resonance* – NMR) zgodnie wskazują na zmniejszenie całkowitej objętości mózgu, objętości istoty szarej i białej oraz poszczególnych struktur mózgu w trakcie rozwoju anoreksji i pogłębiającego się niedożywienia (Katzman *et al.*, 1996). Zmiany te konsekwentnie prowadzą do pogłębienia bruzd i szczelin w mózgu, poszerzenia komór bocznych, co z kolei powoduje zwiększenie ilości płynu mózgowo-rdzeniowego u chorych (Frank *et al.*, 2004; Kaye *et al.*, 2009; Śmiech i Rabe-Jabłońska, 2006). Dodatkowo wykazano, że w JP występują zmiany w przyśrodkowej części płata skroniowego, podwzgórza oraz pnia mózgu (Connan *et al.*, 2006; Husain *et al.*, 1992; Neumarker *et al.*, 2000).

U dorosłych pacjentek z JP wykazano zmniejszenie grubości istoty białej w części skroniowo-ciemieniowej w porównaniu do istoty szarej (Bolte i Poustka, 2003). Uzyskane wyniki korelowały znacząco z masą ciała pacjentek. Im była ona mniejsza (oceniana wskaźnikiem BMI), tym większe zmiany występowały w strukturach mózgu (Swayze *et al.*, 2003). Inne badania wskazały na

ujemną korelację między wskaźnikiem BMI i pojemnością przestrzeni płynowych (Golden *et al.*, 1996). Na podstawie badania Castro-Fornieles *et al.* (2009) z zastosowaniem metody morfometrycznej (Volumetric Picture Based Morfometrical – VBM) zauważono zmiany w strukturze obszaru skroniowo-ciemieniowego u pacjentek z JP, a ponadto w kolejnych badaniach zaobserwowano zmiany w przedniej części kory zakrętu obręczy, wieczka czołowego, rejonów skroniowo-ciemieniowych i przedklinka. Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano zależność między zmniejszeniem istoty szarej w obszarze kory ciemieniowej dolnej, która odpowiada za integrację sensoryczną, przestrzenną i obraz ciała, a objawami w JP (Joos *et al.*, 2010).

Według badania Boto *et al.* (2017) przeprowadzonego na grupie dwudziestu kobiet cierpiących na to schorzenie, o BMI < 18,5 kg/m², atrofii ulegają głównie istota szara i istota biała, mózdzek oraz wyspa, zaś komory boczne mózgu, komora trzecia oraz płyn mózgowo-rdzeniowy (PMR) zwiększają swoją objętość. Ponadto zaobserwowano, iż BMI istotnie korelowało z tymi wartościami – im mniejsza była wartość BMI osób badanych, tym mniejsza była objętość mózgu i jego poszczególnych struktur oraz tym większa objętość PMR i przestrzeni płynowych (Boto *et al.*, 2017).

Kolejne badania pomogły wyjaśnić konsekwencje atrofii tkanki mózgowej w kontekście dynamiki zmian deficytów procesów poznawczych i emocjonalnych u chorych z JP. W badaniu Curzio *et al.* (2020), przeprowadzonym na grupie 24 chorych dziewcząt w wieku 13–18 lat, zaobserwowano znaczne zmniejszenie objętości istoty szarej w płatach czołowych i w lewej wyspie, czyli regionach odpowiadających za odczuwanie emocji i rozwój funkcji poznawczych. Średnia wieku chorych biorących udział w tym badaniu wynosiła 15,2 lat, a czas trwania choroby wahał się od 4 miesięcy do 60 miesięcy i trwał średnio 16,1 miesięcy. Wskazuje to na wczesny początek choroby u badanych dziewcząt, która u pięciorga z nich wystąpiła jeszcze przed pojawieniem się pierwszej miesiączki. Co znaczące, nie zauważono istotnych korelacji pomiędzy objętością mózgu a czasem trwania choroby,

psychofarmakoterapią, współwystępującymi chorobami psychicznymi, a także brakiem miesiączki lub fazą przedpokwitaniową (Curzio *et al.*, 2020). Olivio *et al.* (2018) wykazali, że pacjenci chorujący na atypowy JP nie prezentowali zaniku istoty szarej. Badanie to przeprowadzono w grupie 22 uczestniczek w wieku dorastania, u których zdiagnozowano atypowy JP, charakteryzujący się u nich impulsywnością i cechami obsesyjno-kompulsyjnymi. Pacjenci z atypowym JP różnili się statystycznie istotnie od 38-osobowej grupy kontrolnej osób zdrowych pod względem BMI ($p < 0,002$), a także całkowitego wyniku EDE-Q ($p < 0,000$) i całkowitego wyniku OCI-R ($p < 0,000$). Grupy porównywanych populacji były dobrane pod względem wieku oraz płci. Warto mieć na uwadze, że badano chorych szybko zdiagnozowanych, z krótkim stażem choroby (Olivio *et al.*, 2018). Kolejne badanie potwierdziło, iż u chorych z JP obserwuje się znaczne zmniejszenie objętości istoty szarej i istoty białej, a także wzrost objętości PMR.

Dodatkowo wykazano zmniejszenie objętości lewego podwzgórza, lewego płata ciemieniowego, prawego jądra soczewkowatego oraz prawego jądra ogoniastego. Lateralizacja półkuli nie była znacząca (Titova *et al.*, 2013). Kolejną strukturą mózgu godną uwagi w JP jest zakręt skroniowy górny, który wraz z postępem choroby znacząco zmniejsza swoją objętość. Zmniejszenie się tej struktury koreluje z nasileniem objawów JP, jakimi są głównie skupianie się na jedzeniu, swojej sylwetce i masie ciała. Niewątpliwie zaprezentowane wyniki badań wskazują na potrzebę szybkiej diagnozy JP celem jak najszybszego i skutecznego leczenia, zanim jeszcze dojdzie do strukturalnych zmian w OUN.

Największe jak do tej pory badanie, jeśli chodzi o liczebność próby, mające zbadać związek między zaburzeniami odżywiania a zmianami w istocie szarej mózgu, zostało przeprowadzone przez naukowców z Bath University w Wielkiej Brytanii we współpracy z zespołami badawczymi z 22 ośrodków naukowych na świecie (Walton *et al.*, 2022). W ramach badania przeanalizowano skany mózgow 1648 kobiet, z których 685 cierpiało na JP.

Możliwość analizy tak imponującej liczby obrazów mózgow osób cierpiących na JP pozwoliła autorom na szczegółowe zbadanie zmian struktury mózgu, które charakteryzują to zaburzenie.

U osób z JP stwierdzono zmniejszenie grubości kory mózgu – objętości podkorowych i powierzchni korowej (współczynnik d Cohena odpowiednio 0,65 i 0,42) i pomiędzy dwa do czterech razy więcej w porównaniu do innych zaburzeń psychicznych, które współwystępują z JP, włączając depresję i zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (wielkość efektu od 0,10 do 0,31).

Powołując się na obecny stan badań ENIGMA, największa hipertrofia w zaburzeniach psychicznych została opisana w schizofrenii dla struktur podkorowych i korowych (wielkość efektu, współczynnik d Cohena od 0,12 to 0,46) oraz dla struktur korowych (ponad 0,53).

W badaniu ENIGMA (Walton *et al.*, 2022) wielkość efektu atrofi mózgu była wyższa niż w schizofrenii i najwyższa wśród wszystkich zaburzeń psychicznych.

Poza szeroko opisywaną atrofią mózgu w JP warto zwrócić uwagę na zmiany strukturalne mózgu w obrębie mózgowych korelatów percepcji smaku.

W przypadku osób z JP, w porównaniu do zdrowych rówieśników, stwierdzono większą objętość niektórych struktur mózgu odpowiedzialnych za odczuwanie smaków i kontrolę jedzenia. Przypuszcza się, że większa objętość tych struktur może odpowiadać za to, że chorzy na JP unikają jedzenia i są w stanie się głodzić. Poddano ocenie strukturę mózgu u nastoletnich pacjentek z rozpoznaniem JP przy użyciu rezonansu magnetycznego (MRI), jak również badano integralność istoty białej za pomocą obrazowania tensora dyfuzji (DTI) (Frank *et al.*, 2013). Badanie wykazało, że dziewczęta z JP miały większą objętość istoty szarej w miejscach odpowiedzialnych za odczuwanie smaku jedzenia (prawa część wyspy), w miejscach regulujących uczucie sytości i odżywianie się (lewa kora oczodołowo-czołowa) i w miejscach wiążących się z informacjami o smaku i zapachu żywności (kora obu płatów skroniowych). Potwierdzono w grupie dziewcząt z JP, w porównaniu do osób zdrowych, większą objętość istoty białej w płatach skroniowych oraz zmiany w jej organizacji w różnych obszarach mózgu (w tym w płatach skroniowych, sklepieniu, płacie ciemieniowym). Dodatkowo zwiększona objętość istoty szarej w korze oczodołowo-czołowej wiązała się z brakiem odczuwanej przyjemności słodkiego smaku. Wyniki uzyskane wśród osób z JP potwierdziły większą objętość tych obszarów, czyli wyspy i kory oczodołowo-czołowej, niezależnie od wieku badanych, zarówno adolescentów, jak i dorosłych (Biernacka *et al.*, 2017).

Rehabilitacja wagi a odbudowa mózgu – przegląd literatury

Jeśli dojdzie do ww. zmian strukturalnych, bardzo ważne jest jak najszybsze zastosowanie odpowiedniego leczenia żywieniowego. Wyniki przeprowadzonych badań naukowych wskazują, że zmiany zanikowe zachodzące w OUN podczas rozwoju JP są odwracalne, a ich odbudowa wynosi średnio 0,06 mm/miesiąc w trakcie trwania 3-miesięcznej terapii żywieniowej (Bernardoni *et al.*, 2016).

Atrofia mózgu spowodowana głodem w JP może więc zostać odwrócona szybciej, niż twierdzono wcześniej. Uzyska się to, jeśli podjęte zostaną udane interwencje terapeutyczne, zanim jeszcze choroba osiągnie przewlekłość (Bernardoni *et al.*, 2016).

Metaanaliza badań obrazowych mózgu przeprowadzanych za pomocą rezonansu magnetycznego (NMR) przez zespół naukowców Seitz *et al.* (2014) wskazuje, że istota szara jest mniejsza o około 5,6%, a istota biała o około 3,8% w porównaniu z objętościami mózgow osób zdrowych.

Po około 2–5 miesiącach po odzyskaniu prawidłowej masy ciała objętość istoty białej prawie całkowicie wraca do normy, istoty szarej zaś jedynie w połowie. Dopiero kilkuletnie utrzymywanie prawidłowej masy ciała (2–8 lat remisji) powoduje powrót do objętości mózgu sprzed zachorowania. W badaniach jakościowych utrata istoty szarej miała bezpośredni wpływ na nasilenie deficytów poznawczych, jak i na kliniczną prognozę (Seitz, 2014).

Próba porównania zmian struktur mózgu między nastolatkami i młodymi dorosłymi były badania Steitz *et al.* opublikowane w 2016 roku. Przeprowadzono metaanalizę 29 badań, w których wzięło udział 473 pacjentów w ostrej fazie choroby, 121 osób, które niedawno osiągnęły normowagę oraz 255 z długo utrzymującą się normowagę. W ostrej fazie JP istota szara i biała mózgu były statystycznie dużo bardziej zredukowane w porównaniu do zdrowych osób, a istota szara u pacjentek nastoletnich uległa większej redukcji niż u osób dorosłych z JP (–8,4 vs –3,1 %). Pacjenci, którzy w ostatnim czasie uzyskali normowagę, utrzymywali ubytek istoty szarej mózgu na poziomie 3,6 %. W okresie utrzymywania się normowagi i remisji choroby od 1,5 do 8 lat zarówno istota biała, jak i szara nie były zredukowane (Seitz *et al.*, 2016).

Jadłowstręt psychiczny – rehabilitacja żywieniowa

Obserwowane w JP zmniejszanie wartości energetycznej racji pokarmowych prowadzi do niedoboru nie tylko makroskładników diety, ale także mikroskładników. Wpływa to na cały organizm, również na funkcję ośrodkowego układu nerwowego. Pierwszym wyzwaniem, z jakim należy się zmierzyć, wprowadzając rehabilitację żywieniową osoby chorej, jest zapewnienie odpowiedniej podaży energii wraz ze spożywaną żywnością. Ogólnie szacuje się, że przeciętne zapotrzebowanie energetyczne dorosłej kobiety wynosi ok. 30 kcal/kg m.c./dobę. Zatem kobieta ważąca 50 kg, aby utrzymać masę ciała, będzie wymagała dostarczenia ok. 1500 kcal na dobę ze spożywaną żywnością. W przypadku osób z JP trudność stanowi uzyskanie podaży energii z dietą na poziomie ok. 10–20 kcal/kg m.c./dobę. Należy zaznaczyć, że osoba ważąca ok. 30 kg dostarcza zaledwie 300 do 600 kcal/dobę wraz ze spożytym pokarmem. Tak mała wartość energetyczna diety nie pozwala nie tylko na zaspokojenie potrzeb energetycznych, ale również na zapewnienie podaży makroskładników diety (białka, tłuszczu i węglowodanów). Deficyt białka u tych osób jest dodatkowo pogłębiany poprzez wykorzystanie jego części jako składnika energetycznego zamiast do regeneracji i budowy tkanek. Wynika to z priorytetowego zaspokajania potrzeb energetycznych organizmu nawet kosztem regeneracji i budowy białek własnych (Marzola *et al.*, 2013). Natomiast na funkcję układu nerwowego poza glukozą wpływają również aminokwasy, takie jak tryptofan, fenylalanina, tyrozyna, tauryna, oraz wielonienasycone

kwasy tłuszczowe, takie jak kwas arachidonowy (AA), kwas dokozaheksaenowy (DHA), kwas eikozapentaenowy (EPA) i kwas gamma-linolenowy (GLA) (Wendolowicz *et al.*, 2018). Niedobór makroskładników będzie zatem prowadził nie tylko do niedożywienia, lecz także będzie zaburzał funkcję ośrodkowego układu nerwowego. Ponadto niedoborowi makroskładników w diecie osób z JP towarzyszą niedobory większości mikroskładników pokarmowych, szczególnie witamin: D, B1, B12, folianów, wapnia, cynku i miedzi (Hanachi *et al.*, 2019). Mikroskładniki mają również znaczenie w funkcjonowaniu komórek nerwowych. Niezbędne są witaminy C, E, D i beta-karoten, witaminy z grupy B (witamina B12, witamina B6, witamina B4, witamina B1) oraz składniki mineralne takie jak selen, cynk, magnez, sód, żelazo, miedź, mangan, jod. Niedobory tych składników będą wpływały na zwiększenie ryzyka uszkodzenia komórek układu nerwowego przez stres oksydacyjny, jak również ryzyka zaburzenia wytwarzania neuroprzekazników (Wendolowicz *et al.*, 2018).

W leczeniu osób z JP zwiększanie masy ciała jest określane jako zasadniczy cel terapii. Wytyczne dotyczące rehabilitacji żywieniowej w JP Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (APA) [2006] oraz National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [2020] przedstawiono w tabelach 1 i 2. W zaleceniach APA wielkość oczekiwanego przyrostu masy ciała wynosi ok. 1–1,5 kg/tydzień dla chorych hospitalizowanych i 0,25–0,5 kg/tydzień dla osób objętych opieką ambulatoryjną. Z kolei w zaleceniach NICE [2004] wartości te wynoszą 0,5–1 kg tygodniowo w warunkach szpitalnych i 0,5 kg w warunkach ambulatoryjnych. W celu uzyskania takiego efektu konieczne jest dostarczenie dodatkowych 3500–7000 kilokalorii tygodniowo ponad zapotrzebowanie podstawowe, a w niektórych przypadkach nawet więcej. W praktyce wymaga to zwiększenia wartości energetycznej diety koniecznej do utrzymania masy ciała osoby chorej o dodatkowe 500–1000 kcal. Należy zaznaczyć, że ostateczna wartość energetyczna racji pokarmowej osoby z JP będzie zależała od jej wieku, masy ciała, aktywności fizycznej, okresu choroby i fazy terapii oraz odpowiedzi organizmu na rozpoczęte leczenie.

Na początku terapii żywieniowej po przyjęciu do szpitala wskazane jest, aby podaż energii u osób z JP wynosiła około 30–40 kcal/kg/dzień (choć w podejściu konserwatywnym zalecane jest, aby zaczynać od 5–20 kcal/kg/dobę), aby uzyskać pierwszy cel, jakim jest stabilizacja kliniczna przed rozpoczęciem zwiększania masy ciała. W przypadku pacjentów ambulatoryjnych początkowa podaż energii powinna wynosić około 20 kcal/kg/dzień i następnie ulegać stopniowemu zwiększaniu. Następie konieczne jest stałe zwiększanie wartości energetycznej diety, aby uzyskać oczekiwany przyrost masy ciała. Ostateczna wartość ta może wynosić około 70–100 kcal/kg/dzień, a w szczególnych przypadkach (u osób z nieodpowiednimi zachowaniami, jak wyrzucanie jedzenia lub

jego ukrywanie, wymioty, intensywny wysiłek fizyczny) nawet więcej (Cuerda *et al.*, 2019).

Zwiększając ilość spożywanego pożywienia przez osobę z JP, należy pamiętać, że może występować u takich osób pogorszenie funkcji układu pokarmowego w procesie rehabilitacji żywieniowej – zmiany w mięśniówce, pogorszenie funkcji błony śluzowej i układu enzymatycznego w jelitach – zatem konieczne jest zwrócenie uwagi na zaburzenia jelitowe. U osób, u których zmiany te będą obecne, należy wprowadzić adekwatne modyfikacje w składzie diety. Objawy będą się zmniejszały w miarę postępu rehabilitacji żywieniowej. Dodatkowo na początku leczenia żywieniowego u pacjentów niedożywionych z JP istnieje możliwość wystąpienia zespołu ponownego odżywienia (refeeding syndrome) (Mehanna *et al.*, 2008).

Skład diety osoby z JP powinien być urozmaicony. Zwiększa to bezpieczeństwo żywieniowe. Osoby chore mogą odmawiać spożywania określonych produktów, dlatego należy zastępować je innymi o podobnej wartości odżywczej. W ten sposób można uzyskać większą akceptację terapii żywieniowej. Warto zaznaczyć, że nie ma specyficznych wytycznych dotyczących składu produktowego diety osób z JP. Zaleca się, aby korzystać z wytycznych dotyczących prawidłowego żywienia opracowanych dla populacji osób zdrowych. Co do podaży składników pokarmowych, można odwoływać się do norm żywienia opracowanych dla osób zdrowych, wprowadzając modyfikacje uwzględniające indywidualny stan odżywienia osoby z JP. Podaż białka powinna być większa niż przewidziana dla osób zdrowych, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia, i wynosić 1,5–2 g/kg/dobę (Kucharska, 2017).

Osoby z JP powinny spożywać wysokoenergetyczne pokarmy o dużej gęstości odżywczej. Codziennie powinny spożywać produkty dostarczające białka o wysokiej wartości biologicznej (produkty mleczne bez laktozy, ryby, jaja, mięso, drób, wędliny). Źródłem węglowodanów w diecie będą produkty zbożowe (pieczywo, kasze, makarony, ryż itp.) oraz warzywa, owoce i soki owocowe i warzywne. Dieta powinna zawierać tłuszcze, które nie tylko pozwolą na zwiększenie jej wartości energetycznej, ale również będą źródłem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny omega 6 i omega 3. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega 6 dostarczane są w dużej ilości z płynnymi tłuszczami roślinnymi, natomiast wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega 3 występują w tłuszczu rybim (zwłaszcza ryb morskich), oleju lnianym oraz w mniejszej ilości w mięsie i jajach. Z kolei odpowiednią ilość witamin i składników mineralnych w diecie, zwłaszcza w początkowym okresie realimentacji, można uzyskać poprzez włączenie adekwatnej suplementacji. Stopniowo, wraz ze zwiększaniem ilości spożywanej żywności, zwłaszcza warzyw i owoców, zwiększy się też ilość mikroskładników w diecie i możliwe będzie stopniowe zmniejszanie stosowanej suplementacji uzupełniającej.

Stosowanie żywności specjalnego przeznaczenia medycznego można rozważyć, gdy pacjenci z JP nie są

w stanie spożyć ilości pożywienia koniecznej dla zwiększenia masy ciała lub, w dalszej kolejności, jej utrzymania. Do diety dołącza się doustne suplementy diety (ONS), kompletne, hiperkaloryczne, o gęstości energetycznej 1,5 kcal/ml lub nawet większej (Cuerda *et al.*, 2019). Pozwalają one zwiększyć wartość odżywcza diety poprzez zwiększenie nie tylko jej wartości energetycznej, lecz także ilości dostarczanych makro- i mikroelementów, nie wpływając w sposób istotny na jej objętość.

Część osób z JP będzie wymagała zastosowania żywienia dojelitowego lub pozajelitowego. Karmienie dojelitowe przez zgłębnik jest wskazane u chorych z ciężkim niedożywieniem, którzy odmawiają jedzenia. Przeszkorną gastrostomię endoskopową (PEG) stosuje się u chorych wymagających przedłużonego żywienia enteralnego. Żywienie dojelitowe jest łączone z przyjmowaniem pokarmów drogą doustną. Natomiast żywienie pozajelitowe (dożylnie) jest rzadko stosowane u osób z JP. Należy pamiętać, aby w miarę możliwości szybko przechodzić z żywienia enteralnego, parenteralnego na pełne żywienie doustne (Marzola *et al.*, 2013; Cuerda *et al.*, 2019).

Tabela 1. Wybrane wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (APA) dotyczące jadłowstrętu psychicznego. Rehabilitacja żywieniowa

Celem rehabilitacji żywieniowej osób z poważną niedowagą jest przywrócenie prawidłowej masy ciała, normalizacja nawyków żywieniowych, osiągnięcie normalnego postrzegania głodu i sytości oraz skorygowanie biologicznych i psychologicznych następstw niedożywienia.
Realistyczne zwiększenia masy ciała to 1,0–1,5 kg/tydzień dla chorych hospitalizowanych i 0,25–0,5 kg/tydzień dla osób objętych programami ambulatoryjnymi.
Dietetycy mogą pomóc chorym w wyborze posiłków i mogą ustalić plan posiłków, który zapewni odpowiednią wartość energetyczną i odżywcza diety oraz uwzględni wszystkie grupy produktów spożywczych.
Należy zachęcać chorych do poszerzenia swoich wyborów żywieniowych.
Poziom dostarczania kalorii powinien zaczynać się od 30–40 kcal/kg/dobę (około 1000–1600 kcal/dzień). W fazie przybierania na wadze może być konieczne stopniowe zwiększanie spożycia, aby uzyskać podaż energii 70–100 kcal/kg/dobę. Osoby płci męskiej będą mogły wymagać większej wartości energetycznej diety.
Chorym odmawiającym jedzenia należy zapewnić żywienie ratujące życie. Bardziej zalecane jest żywienie enteralne niż parenteralne.

Tabela 2. Wybrane wytyczne National Institute for Clinical Excellence (NICE) dotyczące jadłowstrętu psychicznego. Rehabilitacja żywieniowa

Pomoc w osiągnięciu prawidłowej masy ciała lub BMI dla wieku jest kluczowym celem terapii.
Porady dietetyczne należy oferować wyłącznie w ramach podejścia multidyscyplinarnego.
Należy zachęcać do włączenia do diety odpowiedniej suplementacji witamin i minerałów, dopóki dieta nie będzie zapewniała ich podaży zgodnej z zaleceniami.
Należy prowadzić edukację żywieniową chorych i włączyć w nią członków rodziny lub opiekunów.

Podsumowanie

Z perspektywy neurobiologicznej zmiany występujące w mózgach osób chorych na JP mogą predysponować do wystąpienia zaburzeń odżywiania, jak również wiązać się z utrzymywaniem się tych zaburzeń (Frank *et al.*, 2013). Atrofia całego mózgu oraz jego poszczególnych struktur jest alarmującym skutkiem niedożywienia, wpływającym na funkcjonowanie emocjonalno-społeczne i poznawcze chorych, na przebieg objawów chorobowych oraz odpowiedź na leczenie.

Regeneracja organizmu, która zachodzi u osób z JP po rozpoczęciu rehabilitacji żywieniowej, dotyczy wszystkich narządów i układów, w tym układu nerwowego.

Regeneracja mózgu będzie możliwa, gdy poza zapewnieniem odpowiedniej wartości energetycznej diety będą wraz z nią dostarczane wszystkie niezbędne do funkcjonowania mózgu składniki pokarmowe. Należy zawsze pamiętać, że niedobór poszczególnych z nich, np. aminokwasów, wybranych kwasów tłuszczowych, witamin i składników mineralnych, będzie hamował procesy regeneracyjne w organizmie, również w mózgu, nawet gdy pozostałe składniki diety będą dostarczane w wystarczającej ilości. Dlatego tak istotne jest, aby osoby z JP otrzymywały dietę urozmaiconą o dużej gęstości energetycznej i odżywczej, która umożliwi prawidłowy przebieg procesów odbudowy w organizmie. ■

Acknowledgements: This paper was supported by Narodowe Centrum Nauki No. 2019/33/B/H56/03009. / **Podziękowania:** Praca została przygotowana przy wsparciu grantu Narodowego Centrum Nauki No. 2019/33/B/H56/03009.

Authors declare no conflict of interest. / Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

- American Psychiatric Association: Treatment of patients with eating disorders, third edition. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2006, 163: 4–54.
- Bernardoni F, King J, Geisler D, Stein E, Jaite Ch, Nätsch D *et al.* Weight restoration therapy rapidly reverses cortical thinning in anorexia nervosa: A longitudinal study. *Neuroimage* 2016; 130: 214–22.
- Biernacka K, Jeshke J, Kucharska K. Deficyty społecznego poznania i ich terapia w zaburzeniach odżywiania. W: Profilaktyka i leczenie zaburzeń odżywiania. Kucharska K (red.), Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 2017, 87–111.
- Bolte S, Poustka F. The recognition of facial affect in autistic and schizophrenic subjects and their first-degree relatives. *Psychol Med* 2003; 33(5): 907–15.
- Boto J, Gkinis G, Roche A, Kober T, Maréchal B, Ortiz N *et al.* Evaluating anorexia-related brain atrophy using MP2RAGE-based morphometry. *Eur Radiol* 2017; 27(12): 5064–72.
- Castro-Fornieles J, Bargallo N, Lazaro L. A cross-sectional and follow-up voxel-based morphometric MRI study in adolescent anorexia nervosa. *J Psychiatr Res* 2009; 43(3): 331–40.
- Connan F, Murphy F, Connor SE *et al.* Hippocampal volume and cognitive function in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 2006; 146(2): 117–25.
- Cuerda C, Vasiloglou MF, Arhip L: Nutritional management and outcomes in malnourished medical inpatients: Anorexia nervosa. *J Clin Med* 2019, 8: 1042.
- Curzio O, Calderoni S, Maestro S, Rossi G, Pasquale C, Belmonti V *et al.* Lower gray matter volumes of frontal lobes and insula in adolescents with anorexia nervosa restricting type: Findings from a Brain Morphometry Study. 2020; 63(1): e27.
- Frank GK, Bailer UF, Henry S *et al.* Neuroimaging studies in eating disorders. *CNS Spectr* 2004; 9: 539–48.
- Frank G, Shott M, Hagman JO, Yang T. Localized brain volume and white matter integrity alterations in adolescent anorexia nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52(10): 1066–75.
- Golden NH, Ashtari M, Kohn MR. Reversibility of cerebral ventricular enlargement in anorexia nervosa, demonstrated by quantitative magnetic resonance imaging. *J Pediatr* 1996; 128(2): 296–301.
- Hanachi M, Dicembre M, Rives-Lange C, Ropers J, Bemer P, Zazzo J-F, Poupon J, Dauvergne A, Melchior J-C: Micronutrients deficiencies in 374 severely malnourished Anorexia nervosa inpatients. *Nutrients* 2019, 11: 792.
- Husain MM, Black KJ, Doraiswamy PM *et al.* Subcortical brain anatomy in anorexia and bulimia. *Biol Psychiatry* 1992; 31(7): 735–38.
- Joos A, Kloppel S, Hartmann A. Voxel-based morphometry in eating disorders: correlation of psychopathology with grey matter volume. *Psychiatry Res* 2010; 182(2): 146–51.
- Katzman DK, Lambe EK, Mikulis DJ. Cerebral gray matter and white matter volume deficits in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Pediatr* 1996; 129(6): 794–803.
- Kaye WH, Fudge JL, Paulus M. New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(8): 573–84.
- Kucharska K (Ed): Profilaktyka i leczenie zaburzeń odżywiania. Instytut Psychiatrii i Neurologii 2017.
- Marzola E, Nasser JA, Hashim SA, Shih PB, Kaye WH: Nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: review of the literature and implications for treatment. *BMC Psychiatry* 2013, 13: 290.
- Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ* 2008, 336: 1495–98.

21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Eating disorders: recognition and treatment. London: National Institute for Health and Care Excellence 2020.
22. National Institute for Health and Care Excellence: Eating disorders core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders. NICE Clinical Guidelines, No. 9. National Collaborating Centre for Medical Health 2004.
23. Neumarker KJ, Bzulfka WM, Dudeck U *et al.* Are there specific disabilities of number processing in adolescent patients with Anorexia nervosa? Evidence from clinical and neuropsychological data when compared to morphometric measures from magnetic resonance imaging. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000; 9 Suppl 2: III11-21.
24. Olivo G, Dahlberg L, Wiemerslage L, Swenne I, Zhukovsky Ch, Salonen-Ros H *et al.* Atypical anorexia nervosa is not related to brain structural changes in newly diagnosed adolescent patients. *Int J Eat Disord* 2018; 51(1): 39-45.
25. Seitz J, Bühren K, Polier G, Heussen N, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K. Morphological changes in the brain of acutely ill and weight-recovered patients with anorexia nervosa. A meta-analysis and qualitative review. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2014; 42(1): 7-17; quiz 17-8.
26. Seitz J, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K. Brain morphological changes in adolescent and adult patients with anorexia nervosa. *J Neural Transmission* 2016; 123: 949-59.
27. Swayze VW, Andersen AE, Andreasen NC. Brain tissue volume segmentation in patients with anorexia nervosa before and after weight normalization. *Int J Eat Disord* 2003; 33(1): 33-44.
28. Śmiech A, Rabe-Jabłońska J. Strukturalne i czynnościowe odchylenia w badaniach neuroobrazowych u osób chorych na jadłowstręt psychiczny. *Post Psychiatr Neurol* 2006; 15(1): 17-21.
29. Titova OE, Hjorth OC, Schlöth HB, Brooks SJ. Anorexia nervosa is linked to reduced brain structure in reward and somatosensory regions: A meta-analysis of VBM studies. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 110.
30. Walton E, Bernardoni F, Batury VL *et al.* Brain structure in acutely underweight and partially weight-restored individuals with Anorexia nervosa - a coordinated analysis by the ENIGMA eating disorders working group. *Biol Psychiatry* 2022; DOI: 10.1016/j.biopsych.2022.04.022.
31. Wendołowicz A, Stefańska E, Ostrowska L. Influence of selected dietary components on the functioning of the human nervous system. *Rocz Panstw Zakł Hig* 2018; 69(1): 15-21.

