

# Påvirker anorexia nervosa hjernestrukturer?

---



Bodø 30.05.15

MED-3950 5.-årsoppgaven

Profesjonsstudiet i medisin

Universitetet i Tromsø

Ingrid Norstad Aanerød, MK-10

Veileder: Torgil Riise Vangberg, førsteamanuensis forskningsgruppe for medisinsk avbildning

## Forord

Oppgaven er en eksperimentell studie der målet var å studere anorexia nervosa (AN) sin påvirkning av hjernen. I arbeidet med oppgaven ønsket jeg å lære mer om sykdommen AN, mulighetene man har til å bruke MR for å få informasjon om hvordan hjernen påvirkes av sykdommen og hvordan man tolker slike MR-bilder. Det var også et mål å forstå hvordan egne dataprogrammer gjør det mulig å få et bilde av ikke bare hjernestrukturene, men også banene i hjernen.

Siden jeg synes røntgen er et spennende fag innenfor medisin visste jeg tidlig at jeg ville skrive en oppgave som omhandlet røntgen. Via søk på uit.no kom jeg fram til forskningsgruppe for medisinsk avbildning. Slik kom jeg etter hvert i kontakt med veilederen min Torgil Riise Vangberg. Han hadde flere spennende prosjekter på gang, men jeg synes dette prosjektet virket spesielt spennende. Prosjektet var et samarbeid mellom UiT og UiO og innsamlingen av data fra testdeltagerne skulle foregå høsten 2014 og våren 2015. Selv om de ikke var ferdig å screene alle testdeltagerne innenfor min frist til å levere oppgaven var jeg og veilederen min enige i at vi ville ha nok data til å kunne undersøke om det var en trend. I arbeidet med oppgaven satte jeg meg mer inn i hvordan MR fungerer og hvordan man kan bruke bildeteknikken til å få et inntrykk av AN sin innvirkning på hjernen. Å skrive denne oppgaven var også en viktig erfaring for hvordan man skriver en vitenskapelig artikkel og arbeidet man må igjennom for å ferdigstille denne. Det har vært en lærerik prosess å forstå hvordan man skriver en prosjektoppgave.

Veileder har hjulpet til å utforme prosjektbeskrivelsen, gitt meg tilgang til innsamlet data og verdier samt besvart spørsmål som dukket opp underveis i skrivingen. Jeg vil tilslutt takke veileder Torgil Riise Vangberg for et godt samarbeid.

Ingrid Aanerød

Mai 2015, Bodø

## Arbeidsprosessen

Arbeidsprosessen tas med i oppgaven etter retningslinjer fra studieadministrasjonen. Jeg startet arbeidet med oppgaven våren 2014. Da var hovedfokus litteratursøk og innhenting av informasjon for skriving av innledning. Høsten 2014 begynte jeg å lese artikler med temaer som var relevante for problemstillingen og fra desember 2014 begynte jeg så smått med skrivingen. Etersom datainnsamlingen jeg trengte ble ferdig en måned senere begynte prosessen med å sammenfatte resultatene og de neste tre månedene gikk det meste av fritid med til skriving og oppgavejobbing. I denne tiden hadde jeg jevnlig korrespondanse med veilederen min via mail og telefonsamtaler. Siden jeg var i praksis i distrikt under deler av arbeidet, brukte vi en dag i Tromsø hvor vi sammen jobbet intensivt med de delene av oppgaven der jeg trengte mer veiledning. Etter at jeg var ferdig med praksisperioden fortsatte arbeidet med oppgaven frem til slutten av mai. Veileder har hjulpet til med innhenting av informasjon og ved spørsmål knyttet til utforming. Det er han som har stått for informasjonen til avsnittet om MR-analyser samt hjulpet til med å sammenfatte verdiene i tabeller og laget figurer som gir et illustrativt bilde av hjernestrukturene som ble undersøkt. Arbeidet med oppgaven er gjort innenfor de tidsrammene som ble fastsatt i studieplanen.

# INNHold

## Innholdsfortegnelse

Forord .....	2
Arbeidsprosessen .....	3
INNHold .....	4
Sammendrag.....	5
Innledning .....	6
Anorexia nervosa .....	6
Magnetisk resonans og bruk av Diffusion tensor imaging.....	7
Tidligere utførte studier .....	7
Materiale og metode .....	11
Demografisk informasjon .....	11
MR scanning.....	11
Analysering av hjernevolum.....	11
Statistiske analyser.....	13
Resultater .....	14
Visuell inspeksjon av ventriklene.....	14
Volumetriske målinger av grå substans, hvit substans og subkortikale strukturer: .....	14
Hvit substans-integritet.....	16
Diskusjon: .....	17
Visuell inspeksjon.....	17
Volumetriske målinger.....	17
Hvit substans-målinger med DTI.....	18
Konklusjon .....	18
Referanser .....	19
Vedlegg: .....	21

Forkortelser brukt i oppgaven:

AN = Anorexia nervosa  
DTI = Diffusion tensor imaging  
HS = Hvit substans  
GS = Grå substans  
CSV = Cerebrospinalvæske  
BMI = Body mass index  
MR = Magnetisk resonans  
FA = Fraksjonell anisotropi

## Sammendrag

**Formål:** Det vi ville med denne studien var å undersøke om, og i så fall hvordan, anorexia nervosa (AN) påvirker hjernen.

**Materiale og metode:** Det ble tatt MR-bilder av 10 testdeltagere bestående av 5 pasienter med AN og 5 friske kontroller. Deretter vurderte vi om det var forskjeller mellom kontrollene og AN-pasientene med tanke på hjernestrukturer ved bruk av tre forskjellige MR-metoder: Visuell inspeksjon av ventrikkelstørrelse, volumetriske målinger av hjernestrukturer i hvit substans (HS) og grå substans (GS) kvantifisert ved bruk av FreeSurfer programmet og diffusion tensor imaging (DTI) samt automatisk banebasert rekonstruksjon for kvantifisering av cerebral HS.

**Resultater:** Ved visuell inspeksjon fant man ingen klare forskjeller i ventrikkelstørrelse med unntak av hos én AN-pasient som hadde betydelig større ventrikler enn de andre testdeltagerne (se figur 3). Videre viste volumetriske målinger av GS-strukturer at det var forskjeller i volum mellom de to gruppene for følgende strukturer: Putamen, amygdala og accumbens. Her fant man ved bruk av to-gruppe t-test en signifikant forskjell i volumstørrelse og det var AN-gruppen som hadde de største volumene i alle tre områder. Måling av ventrikkelvolum viste ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Når det gjaldt HS-integritet viste DTI målingene at det var signifikante forskjeller i tre HS-baner: Ventrale thalamiske nervefibre, nerveender i gyrus cinguli og tractus corticospinalis. AN-pasientene hadde høyest verdier i ventrale thalamiske nervefibre og tractus corticospinalis mens kontrollene hadde høyest verdi for nerveender i gyrus cinguli.

**Konklusjon:** Det ble påvist enkelt signifikante forskjeller i hjernevolum og strukturer mellom AN-pasienter og friske kontroller. Verdiene viste at AN-pasientene hadde størst volum i de strukturene man har målt. Det var signifikante forskjeller i anisotropi mellom AN-pasienter og kontroller for tre baner av de ti vi målte. AN-pasienten hadde høyest anisotropi i to av banene der det er signifikante forskjeller, og kontrollene hadde høyest anisotropi i én.

## Innledning

I denne oppgaven ønsket jeg å undersøke om det var forskjell i hjernestrukturer hos AN-pasienter sammenlignet med friske kontroller. Hjernen består av HS og GS. HS inneholder store mengder myeliniserte aksoner og det er myelinet som gjør at området ser hvitt ut. GS består av cellelegemer med tilhørende dendritter og er mer grålig i fargen fordi det er lite myeliniserte aksoner og nervecellene selv har en gråaktig farge(1).Hjernen inneholder mye fett og spesielt myelin har et høyt fettinnhold(1). AN-pasienter spiser for lite i forhold til kroppens behov for kalorier og som et resultat av dette blir kroppskomposisjonen endret med redusert fettinnhold i forhold til friske (2).Tidligere studier har vist en sammenheng mellom redusert næringsinntak og cerebral atrofi (3).Det vil derfor være nærliggende å tenke at pasienter med AN har endrete hjernestrukturer sammenliknet med friske kontroller. Dette virket spennende å studere nærmere.Antall testdeltagere i vår studie var dessverre for få til å komme med klare konklusjoner, men man kunne få et resultat som pekte mot en trend. For å måle eventuelle forskjeller i hjernestrukturer mellom gruppene brukte jeg tre metoder:

1. Visuell inspeksjon med fokus på ventrikelstørrelser.
2. Volumetriske målinger av GS, HS og subkortikale strukturer som ble kvantifisert ved bruk av FreeSurfer-programpakken(4).
3. Indekser av HS-integritet ved hjelp av DTlog automatisk banebasert rekonstruksjon(5).

## Anorexia nervosa

AN er den psykiatriske sykdommen med høyest dødelighet blant unge av alle psykiatriske sykdommer (6). Sykdommen er assosiert med endret kroppoppfatning, nedsatt matinntak og alvorlig vektnedgang til under 85% av normal kroppsvekt (Body mass index (BMI) under 17,5).Det er en tilstand med forstyrrelse av eget selvbilde som medfører at personen ser på seg selv som overvektig, selv når kroppsvekten er langt lavere enn det som er normalt i forhold til høyden. Vanlige komplikasjoner til sykdommen inkluderer osteopeni, lav kroppstemperatur, dårlig blodsirkulasjon og elektrolyttforstyrrelser(7).Forekomsten av AN er estimert til 1% av kvinner og 0,1% av menn i utviklede land (8).

## Magnetisk resonans og bruk av Diffusion tensor imaging

MR er en bildeundersøkelse som benytter radiobølger og magnetfelt til å rekonstruere bilder. Prinsippet går ut på at biologisk vev i ulik grad blir magnetisk når det plasseres i et kraftig magnetfelt. Konsentrasjon av protoner varierer mellom ulike vevskomponenter og dermed vil signalene fra ulikt vev være forskjellig. Dette gjør at man kan få frem bilder med kontraster, for eksempel mellom HS og GS. Hjernen kan således fremstilles i "snitt" med en oppløsning som nærmer seg et virkelig snitt gjennom hjernen. Dersom en har behov for informasjon og mer detaljer om banene i hjernen kan man bruke MR med DTI. Da tas MR-bildene slik at de er sensitive for vannets bevegelse (diffusjonen) i hjernen og man kan se ulik grad av diffusjon avhengig av om det er områder med HS eller GS. I GS vil molekylene bevege seg omtrent like mye i alle retninger, mens i HS gjør myelinnet at vannmolekylene ikke har fri bevegelse og molekylene vil diffundere lengre langs nervefibrene enn på tvers av disse. I slike tilfeller vil diffusjonen være anisotropisk, et begrep som vil si at forholdene er ulike avhengig av retning(9).

Graden av anisotropi kan regnes ut for hvert område i hjernen og uttrykkes gjennom indeksen fraksjonell anisotropi (FA) som går fra null til en. Hvis FA er høy vil det si at vannmolekylene hovedsakelig beveger seg i én retning. Studier har vist at høyere FA er assosiert med høyere grad av myelinisering av nervefibrene. Slik kan man få informasjon om mikrostrukturen i nervefibrene i hjernen.

## Tidligere utførte studier

Det er fra tidligere utført flere studier for å undersøke hvilken påvirkning redusert matinntak blant AN-pasienter har på hjernen. En del av studiene vi har sett på har slik som oss brukt DTI for å undersøke forskjeller, mens noen har brukt voxel-based morphometry (VBM) som kort fortalt går ut på å sammenligne forskjeller i GS voxelvis mellom grupper (for mer informasjon se(10)).

Castro-Fornieles(11) brukte VBM til å undersøke om hjernevolumene hos ungdommer med AN var redusert, og i hvilke regioner, for deretter å undersøke endringer etter at et normalt matinntak var gjeninnført 7 måneder senere. 12 AN-pasienter i alderen 11-17 år og 9 kontroller i samme alder, kjønn og intelligensnivå ble undersøkt. De to gruppene viste forskjeller i GS og cerebrospinalvæske (CSV), men ikke i HS. Reduksjonen av GS hos AN-

pasientene var mest tydelig i bilateral parietal GS, høyre temporale GS og gyrus cinguli. Det ble funnet økt CSV hos AN-pasientene. Etter 7 måneders oppfølging viste AN-pasientene en bedring av BMI. Det var statistiske signifikante forskjeller mellom kontroller og AN-pasienter med økning av GS og reduksjon av CSV. AN-pasientene hadde en volumøkning i begge temporal- og parietallapper samt i prefrontal cortex.

Titova (12) sammenlignet hjernevolum ved globale og regionale analyser av 9 VBM studier med totalt 228 AN-pasienter og 240 alderskorrigerte kontroller. Resultatet viste statistisk signifikant data for global GS- og HS-reduksjon med samtidige økninger i CSV hos AN-pasienter. Temporal- og oksipitallappene viste seg å være mest lettpåvirkelige for GS-reduksjon hos AN-pasientene. Regionalt var det størst reduksjoner i hypothalamus, lobus parietalis inferior, høyre nucleus lentiformis og høyre nucleus caudatus. Det ble ikke påvist hemisfærisk lateralisering, noe som peker mot at sult ikke påvirker en spesifikk side av hjernen.

Katzman(13)undersøkte 13 jenter (gjennomsnittsalder  $15,2 \pm 1,2$ ) og 8 kontroller (gjennomsnittsalder  $15,4 \pm 1,5$ ) ved hjelp av MR og en programvare som var utviklet til å klassifisere alle pixler som enten CSV, GS eller HS. Resultatet av undersøkelsen viste at AN-gruppen hadde større totalt CSV-volum i ventrikler og sulci i assosiasjon med manglende totale GS- og HS-volum. GS-volum kunne assosieres til grad av vekttap.

Friederich (14) undersøkte hjerneregioner inne i kortikostriatale nettverk i AN-pasienter i tillegg til langtids vektnormaliserte AN-pasienter og friske kontroller. Det ble brukt MR, en kognitiv fleksibilitetsoppgave samt psykometriske oppgaver. Gruppeforskjeller i GS ble analysert ved hjelp av VBM-metoden. Resultatet viste at AN-pasientene sammenlignet med friske kontroller hadde redusert GS-volum i anterior cingulatecortex, i supplementæmotorisk area og i subkortikale regioner (amygdala, putamen: Kun VBM). AN-vektnormaliserte sammenlignet med friske kontroller viste redusert GS-volum i anterior cingulatecortex og supplementæmotorisk area mens GS-volum i subkortikale regioner ikke viste noen forskjeller. Funnene i denne studien peker mot at strukturelle endringer i anterior cingulate cortex og supplementæmotorisk area er uavhengig av sykdomsgrad, mens endringer i subkortikale limbiske baner avhenger av grad av sykdom.

Connan (15) hadde en hypotese om at volum av hippocampus som består av GS ville være



reduisert i undervektige AN-pasienter og assosiert med svekket hippocampusavhengig kognitiv funksjon. Volum av hippocampus ble målt hos 16 kvinner med AN ved bruk av MR med VBM og en manuell avtegnning av hippocampus. Etter justering for totalt cerebralt volum fant man signifikant bilateral reduksjon i volum av hippocampus i AN-gruppen. Det ble ikke funnet noen svekket hippocampus-avhengig hukommelse og ikke noe bevis på en sammenheng mellom volum av hippocampus og de kliniske tegnene på AN. Det ble heller ikke funnet signifikant reduksjon i totalt cerebralt volum i denne undersøkelsen.

Wagner (16) så på 40 kvinner som var langtidsfriskmeldt (>1 år) fra AN, Bulimia nervosa og 31 friske kontrollkvinner. De fant ved bruk av VBM at friskmeldte AN og Bulimia nervosa subgrupper hadde likt CSV samt total og regional GS og HS som kontrollene. Denne studien indikerer at strukturelle hjerneendringer kan være reversible etter langtidsfriskmelding fra en spiseforstyrrelse.

Van den Eynde (17) sammenfattet resultatene fra MR-analyser utført med VBM for å finne hjernestrukturendringer hos pasienter med spiseforstyrrelser sammenlignet med friske i en metaanalyse. Ti studier med til sammen 236 deltagere og 257 friske kontroller viste indikasjoner på redusert GS blant de med spiseforstyrrelser. Funn av globalt GS-volum hos pasienter med AN er motsigende. To av studiene indikerte globale GS-tap (18,19), men når det ble tatt hensyn til totalt intrakranielt volum, var ikke resultatene signifikante. En tredje studie fant ikke GS-tap, men pekte i retning av lavere HS hos mennesker med AN (tydeligst hos de med kort varighet av sykdommen) (20). En fjerde studie fant verken HS- eller GS-tap blant AN-pasientene (21). Resultatene viste også at disse endringene gikk tilbake ved vektnormalisering.

Kazlouski (22) studerte 16 voksne kvinner med AN (gjennomsnittlig alder  $24 \pm 7$  år) og 17 friske kontrollkvinner (gjennomsnittlig alder  $25 \pm 4$  år). I studien ble det gjort DTI av hjernen og disse bildene ble brukt til å beregne FA av HS-trakter. Sammenlignet med kontrollene viste AN-pasientene områder med signifikant redusert FA i bilateral fimbria-fornix, fronto-oksipital fasciculus og posteriore HS-fiberbaner i cingulum.

Frank (23) undersøkte om GS og HS hos ungdom med AN ville vise forskjeller sammenlignet med verdier hos voksne med AN. De brukte MR-bilder for å undersøke volum av GS og HS samt DTI for å se på FA for HS-integritet hos 19 ungdommer med AN og 22 kontroller. Resultatet viste at volumet for pasienter med AN var større i venstre orbitofrontal GS, GS i høyre insula og bilateral temporal GS i cortex. Pasientene hadde også større temporallapp HS-volum sammenlignet med kontroller. HS-integritet i ungdom med AN var lavere (lavere FA) i fornix, posteriere frontale og parietale områder, men høyere i anteriøre del av frontallappen, orbitofrontallappen og temporallappene. En tilleggssammenligning av denne studiekohorten med voksne med AN og friske kontroller støtter funnene av en større orbitofrontal cortex og insulare GS-volumer hos AN-pasienter i begge aldersgruppene.

Studiene vi har sett på har altså vist at det begrensede matinntaket kan føre til strukturelle endringer i HS, GS og mengden av CSV, men også at disse abnormalitetene kan forsvinne når et normalt matinntak gjeninnføres. Det er også tenkelig at AN påvirker mikrostrukturen i HS, men veldig få studier har undersøkt dette. Når det gjelder GS viste fem studier redusert GS, mens en studie viste lav GS i noen strukturer og høyere GS i andre.

## Materiale og metode

### Demografisk informasjon

5 pasienter diagnostisert med AN og 5 kontroller ble rekruttert fra en pågående studie om AN ved Universitetet i Tromsø og Universitetet i Oslo. Alle pasientene som er med i denne oppgaven er fulgt opp hos regionalt senter for spiseforstyrrelser i Tromsø. Inklusjonskriterier var diagnosen AN etter ICD-10 kriteriene (24) og en alder mellom 12 og 17 år. I AN-gruppen var gjennomsnittsalderen 15,4 år med et aldersspenn fra 12 til 17 år. Gjennomsnittshøyden var 156,6 cm. Gjennomsnittlig BMI var på 16,86. I kontrollgruppen var gjennomsnittsalderen 15,4 år med et aldersspenn fra 14 til 16 år. Gjennomsnittshøyden var 165,2 cm. Gjennomsnittlig BMI var på 19,98. Alle testdeltagerne var jenter. Eksklusjonskriterier var metalliske implantater, psykose, alvorlig medisinsk sykdom og klaustrofobi. Det ble utført intervjuer av alle testdeltagerne i forkant av scanningen og spørreskjemaet EDQ-Q(25) ble brukt for å kartlegge diagnostisk profil.

### MR scanning

Testdeltagerne ble scannet med en 3T Siemens Skyra MR-maskin utstyrt med en 20 kanals hodespole. MR-protokollen inkluderte T1-vektede bilder, DTI og et FMR-scann, total scannetid var på 30 min. I studien har jeg kun brukt T1 og DTI-data og vil derfor kun beskrive disse opptakene nærmere.

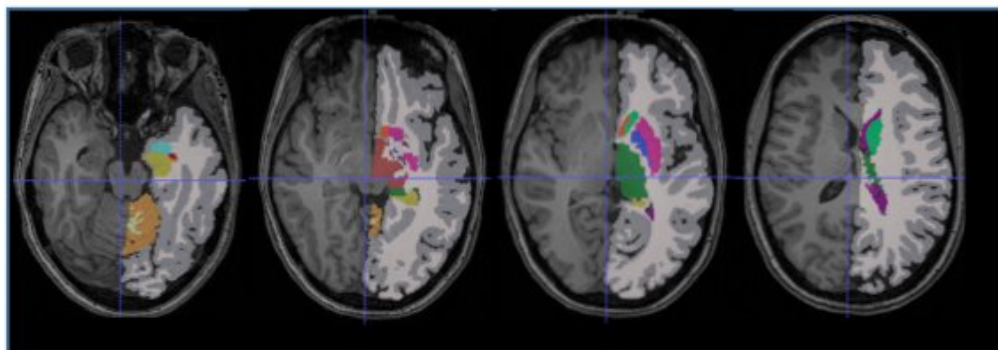
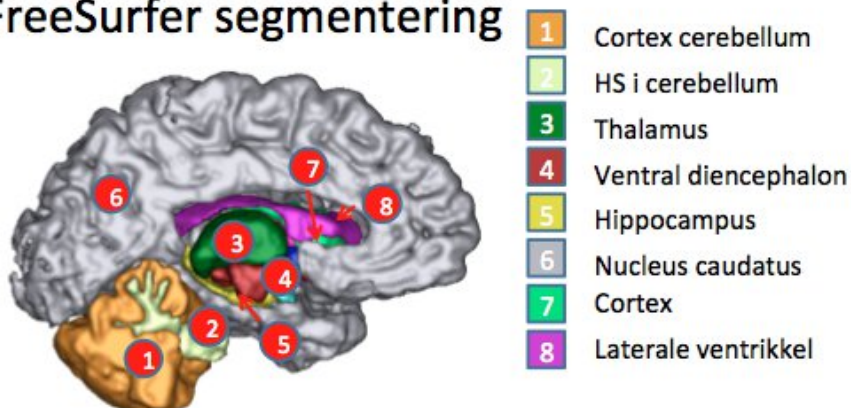
Nøkkelparametre for den T1-vektede scanningen: 3D MPRAGE bilder tatt sagittalt med TR=2300 ms, TI =900 ms, TE = 2,95 ms flip vinkel 9 grader, matrise størrelse 256 x 256, FOV 270 x 270 mm, 176 skiver av 1,2 mm tykkelse og parallell akselerasjonsfaktor 2. Total opptakstid var 5:30. DTI-sekvensen var en spinn-ekko-sekvens med ekkoplan bildeavlesning. Sekvensen benyttet seg av 30 diffusjonsretninger med  $b = 1000, 2000 \text{ s/mm}^2$  og 5 scann uten diffusjonsvekting. Total scanntid var 9:51. Nøkkelparametre: TR= 8800 ms, TE = 95 ms, matrix = 96 x 96, FOV =240 x 240 mm og parallell akselerasjonsfaktor på 2.

### Analysering av hjernevolum

FreeSurfer(26–28) er et program som muliggjør prosessering og analysering av volum i hjernen uavhengig av observatør. Dette programmet ble brukt for å finne volum i hjernen til

alle testdeltagerne. Ettersom hjernevolum skalerer med hodestørrelsen delte vi hver av volumene på totalt intrakranielt volum til pasienten for å få forholdstall som var sammenlignbare mellom individer og som man kunne gjøre statistikk med. Volumene som ble målt ved hjelp av FreeSurfer var: Laterale ventrikkell, HS i cerebellum, cortex i cerebellum, thalamus, nucleus caudatus, putamen, pallidum, hippocampus, amygdala, accumbens, ventral diencephalon, cortex, kortikal HS, subkortikal GS, total GS og estimert totalt intrakranielt volum (se figur 1). Volumene er summen av volum for hver hemisfære.

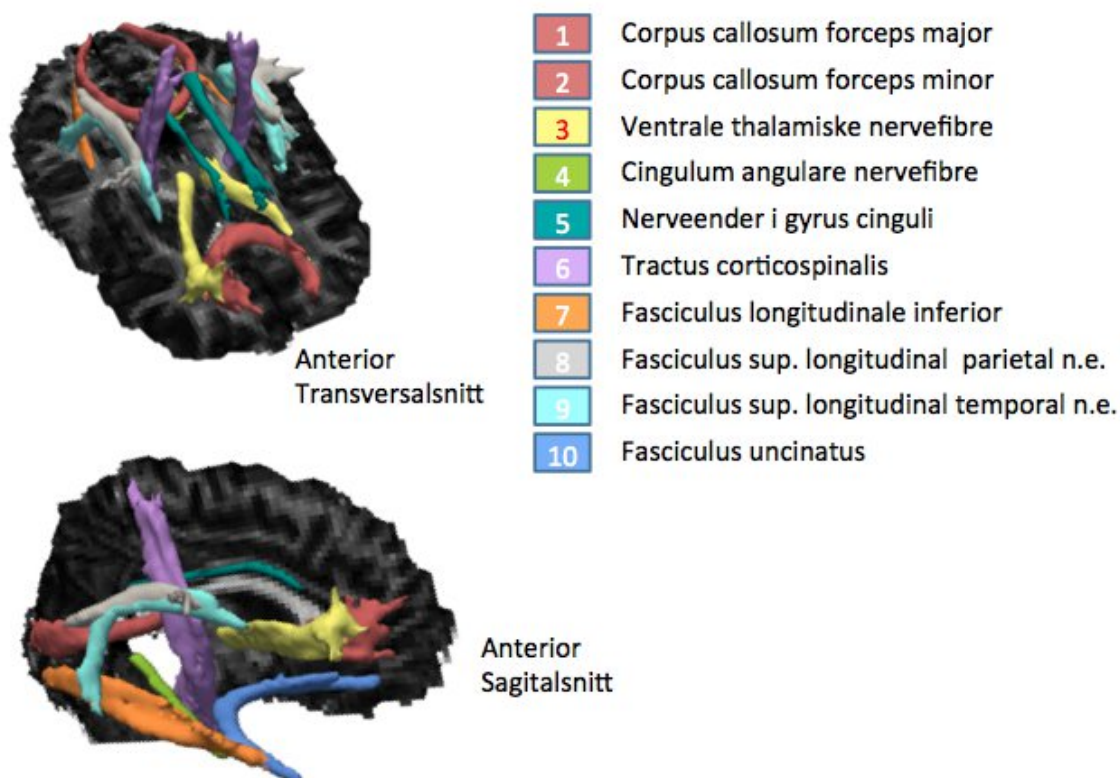
## FreeSurfer segmentering



**Figur 1.** Ett datasett fra oppgaven (frisk kontroll) som viser segmentering av ulike strukturer med FreeSurfer. I denne illustrasjonen er bare segmenteringen for noen av strukturene i venstre hemisfære vist.

Videre brukte vi et program som heter TRACULA (5) for å måle gjennomsnittlig FA-verdi i en rekke viktige baner i HS (se figur 2). Disse var: Corpus callosum forceps major, corpus callosum forceps minor, ventrale thalamisknervefibre,

cingulumangularenervefibre, nerveender i gyrus cinguli, tractus corticospinalis, fasciculus longitudinal inferior, fasciculus superior longitudinal parietalnerveender, fasciculus superior longitudinal temporalnerveender og fasciculus uncinatus (Se (29) for en nærmere beskrivelse av disse banene).



Figur 2. De ulike banene som ble rekonstruert med TRACULA. Bildene som vises tilhører en frisk kontroll.

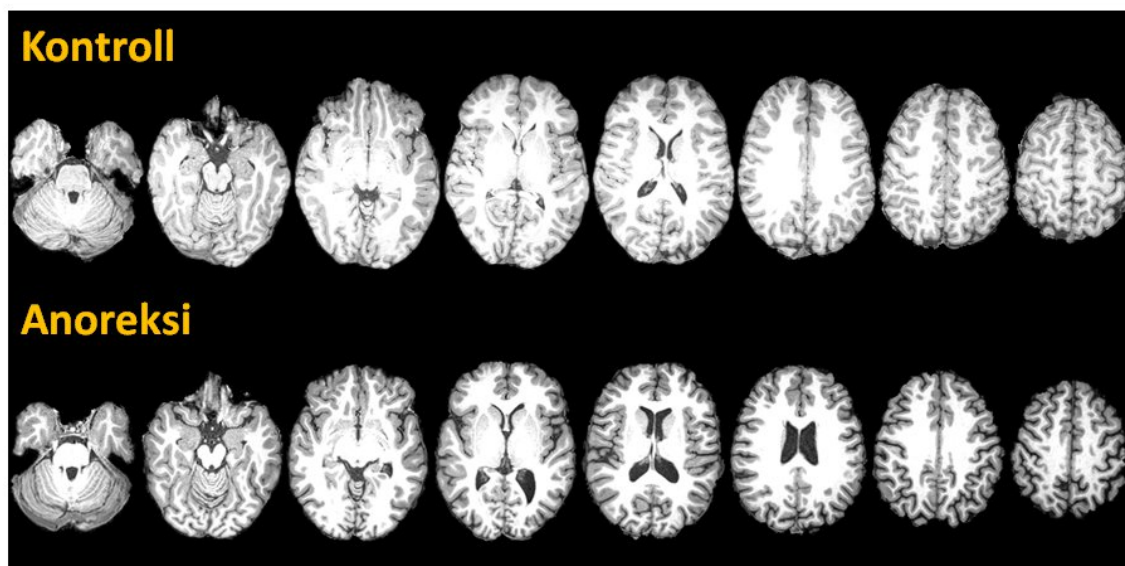
### Statistiske analyser

Det ble regnet ut FA-verdier blant AN-pasienter og kontroll. To-gruppe t-test ble brukt for å beregne om det var signifikante forskjeller i volum eller FA-verdier mellom anoreksi- og kontrollgruppen.  $P < 0,05$  ble valgt som signifikansnivå. Siden datamaterialet er veldig lite, vil tilfeldige variasjoner i utvalget ha stor innvirkning på statistikken og resultatene fra de statistiske testene må derfor tolkes med varsomhet. Studier har imidlertid vist at det er mulig å utføre statistiske analyser på grupper i vår størrelsesorden(30).

## Resultater

### Visuell inspeksjon av ventriklene

Under sammenligningen var det én av AN-pasientene som skilte seg ut ved at denne hadde unormalt store ventrikler (se figur 3) sammenlignet med de andre deltagerne. Bortsett fra denne pasienten ble det ikke funnet visuelle forskjeller mellom AN-pasientene og kontroller ved sammenligningene.



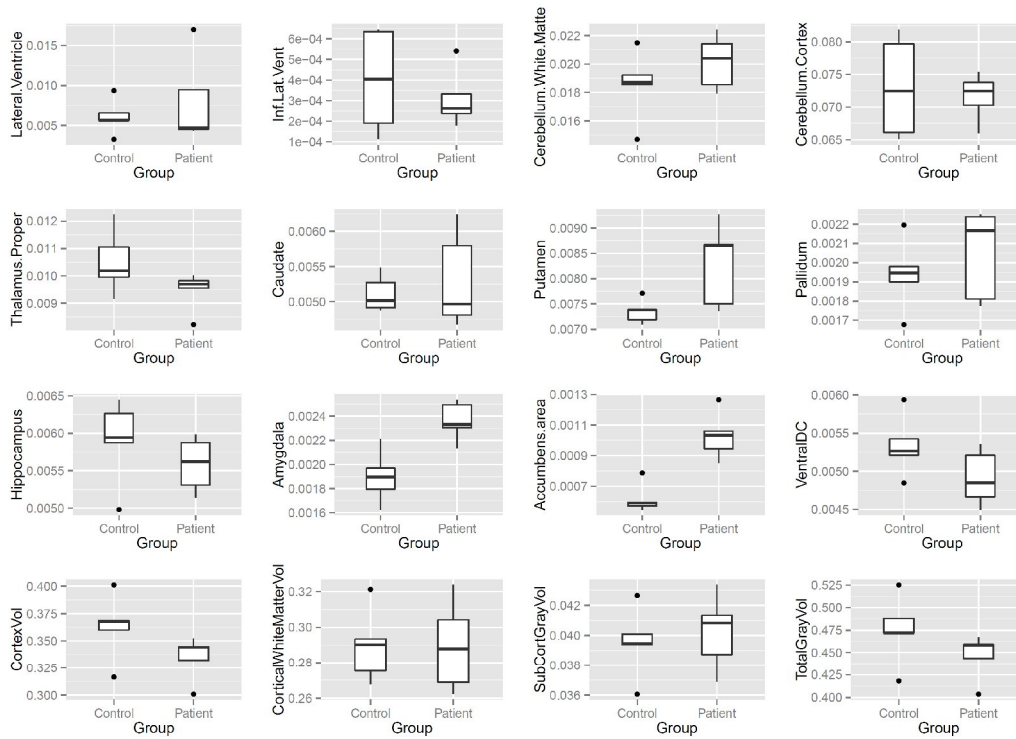
Figur 3. Illustrasjon på ulikheter i ventrikkelstørrelse, mellom en representativ kontroll (øverst) og AN-pasienten med de største ventriklene (nederst).

### Volumetriske målinger av grå substans, hvit substans og subkortikale strukturer:

Box-plots (figur 4) viser volum relativt til intrakranielt volum for de to gruppene.

Man fant en signifikant forskjell i volumene for putamen, amygdala og accumbens (tabell 1).

Disse strukturene var større hos AN-pasientene enn hos kontrollene. I våre beregninger er det ikke funnet noen signifikant forskjell i ventrikkelvolum mellom AN-pasienter og kontroller.



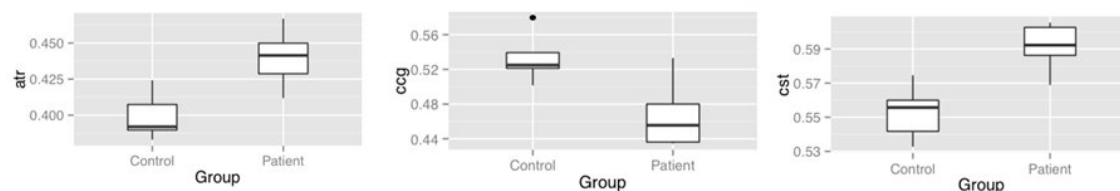
Figur 4. Forskjell i volumer mellom de to gruppene som målt med FreeSurfer.

Tabell 1. Gjennomsnittlig volum per gruppe til de ulike strukturene som ble målt med FreeSurfer, samt p-verdi fra en to-sidig t-test mellom gruppene. Volumene er oppgitt som prosent av intrakranielt volum.

Group	AN-pasienter	Kontroller	p-verdi
Laterale ventrikkell	0.80	0.61	0.486
Inf. Laterale ventrikkell	0.03	0.04	0.513
HS i Cerebellum	2.01	1.85	0.277
Cortex i cerebellum	7.16	7.30	0.713
Thalamus	0.95	1.05	0.125
Nucleus caudatus	0.53	0.51	0.590
Putamen	0.83	0.74	0.041
Pallidum	0.20	0.19	0.439
Hippocampus	0.56	0.59	0.318
Amygdala	0.24	0.19	0.005
Accumbens	0.10	0.06	0.001
Ventral diencephalon	0.49	0.53	0.117
Cortex	33.49	36.29	0.125
Kortikal HS	28.94	28.96	0.991
Subkortikal GS	4.02	3.95	0.658
Totalt GS-volum	44.62	47.49	0.201

## Hvit substans-integritet

Man fant at det var en signifikant forskjell i FA mellom gruppene for ventrale thalamiske nervefibre, nerveender i gyrus cinguli og tractus corticospinalis (figur 5 og tabell 2). Her var det AN-pasientene som hadde høyeste verdier for ventrale thalamiske nervefibre og tractus corticospinalis mens kontrollgruppen hadde de høyeste FA-verdiene for nerveender i gyrus cinguli.



Figur 5. Box-plots med oversikt over forskjeller for gruppene i henholdsvis ventrale thalamiske nervefibre, nerveender i gyrus cinguli og tractus corticospinalis.

Tabell 2. Gjennomsnittlig FA verdi per gruppe for de ulike banene som ble rekonstruert med TRACULA. Siste kolonne er p-verdi for en to-sidig test for gruppeforskjeller.

	AN-pasienter	Kontroller	P-verdi
Corpus callosum forceps major	0.583	0.611	0.631
Corpus callosum forceps minor	0.535	0.542	0.778
Ventrale thalamiske nervefibre	0.440	0.399	0.010
Cingulum angulare nervefibre	0.291	0.335	0.080
Nerveender i gyrus cinguli	0.468	0.533	0.022
Tractus corticospinalis	0.591	0.553	0.005
Fasciculus longitudinale inferior	0.498	0.499	0.956
F. Sup. Long. par. nerveender	0.418	0.454	0.113
F. Sup. Long. Temp. End.	0.468	0.468	0.996
Fasciculus uncinatus	0.436	0.446	0.440



## Diskusjon:

### Visuell inspeksjon

Hovedfokuset for den visuelle sammenligningen var ventriklene siden tidligere studier har vist at volumet av CSV har en tendens til å endres hos AN-pasienter. Dette er også strukturer som er tydelige nok og store nok til at de kan sammenlignes visuelt. Sammenligningen viste at én av AN-pasientene hadde større ventrikler enn de andre, bortsett fra denne pasienten var det ikke var noen visuelle forskjeller på ventriklene. Dette var overraskende og samsvarer ikke med tidligere studier som tvert imot har vist at ventriklene til AN-pasienter er større enn sammenlignbare kontroller (11,12,31). Vi vet ikke grunnen til at våre resultater ikke samsvarer med tidligere studier, men det er flere faktorer som kan spille inn. For å minske feilkilder mest mulig sammenlignet vi de testdeltagerne som var nærmest hverandre i alder. Alderen passet likevel ikke helt. For eksempel sammenlignet vi en case på 12 år med en kontroll på 14 år. Man kan heller ikke regne med at resultatet blir nøyaktig grunnet visuelle begrensninger. Små forskjeller i ventrikkelvolum er naturlig nok ikke synlige.

### Volumetriske målinger

I dette studiet var det ingen tegn på større ventrikkelvolumer eller redusert volum av HS eller GS hos testdeltagerne med lavest BMI. Tvert imot ser man at AN-gruppen har større volum enn kontrollene for visse hjernestrukturer. Disse funnene er ikke konsistente med de fleste tidligere studier gjort med AN-pasienter som viser en reduksjon i volum hos AN-pasienter (11,12,14,15,22,31). Det finnes imidlertid også studier som viser at AN pasienter har regionale økninger i GS-volum (23) noe som er mer i samsvar med våre funn. De fleste studiene som ble gjennomgått i forbindelse med denne oppgaven er flere år gamle. I nyere studier er det brukt programvare-analyser som er mer nøyaktig i skillet av GS og HS. Dette vil påvirke resultatet man får. Man kan derfor spekulere i om fremtidige studier vil vise resultater som peker mer i vår retning.

Det skal også nevnes at casene i denne studien ikke var like undervektige som caser i tidligere studier der man har sett signifikante forskjeller i volum i HS. Man så også at personen med lavest BMI i denne studien hadde lavest ventrikkelvolum, noe som samsvarer bedre med resultater fra de tidligste studiene beskrevet i innledningen. Denne personen hadde også minst volum av HS og ventraldiencephalon (se vedlegg). I denne studien var det én av casene

som ikke oppfylte diagnosekriteriene for AN grunnet en BMI på 17,8. Om dette hadde noen innvirkning på resultatet vites ikke.

### Hvit substans-målinger med DTI

Det var signifikant gruppeforskjell for tre av HS-verdiene som ble målt og regnet ut. Dette er kun delvis konsistent med tidligere studier. Ut fra det tidligere studier har vist var det spesielt overraskende at AN-gruppen viste signifikante større FA-verdier enn kontrollgruppen for to av banene som ble målt. Til slutt vil vi påpeke at det er usikkert å kjøre statistikk på en så liten gruppe. Dette skyldes blant annet at tilfeldige variasjoner i utvalget vil ha en stor innvirkning på resultatet.

### Konklusjon

Resultatene peker mot at pasientene med AN har noen signifikante forskjeller fra friske i volum av følgende hjernestrukturer; putamen, amygdala og nucleus accumbens. Her er det gruppen med AN som har de største volumene. Disse funnene er ikke i samsvar med de fleste andre studier utført på AN-pasienter som viser en reduksjon i volum hos AN, men det er også gjort studier som viser at AN pasienter har regionale økninger i GM volum (23) som er mer i samsvar med våre funn. Undersøkelsen av HS-integritet som målt med DTI gir også funn som er kun delvis konsistent med tidligere studier. Våre resultater viser at det er signifikante forskjeller mellom tre av de ti måte HS-banene. AN-pasientene har høyest anisotropi i ventrale thalamiske nervefibre og tractus corticospinalis mens kontrollene hadde høyest anisotropi for nerveender i gyrus cinguli.

## Referanser

1. Brodal P. Sentralnervesystemet. 4th ed. 2007. 37 p.
2. Kerruish KP, O'Connor J, Humphries IRJ, Kohn MR, Clarke SD, Briody JN, et al. Body composition in adolescents with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(1):31–7.
3. Fleta Zaragoza J, Jiménez Vidal A, Velilla Picazo M, González Castro G, Pina Leita I, Olivares López JL. Anorexia nervosa and cerebral atrophy in adolescents. *Med Clin (Barc).* 2005;124(15):571–2.
4. Fischl BR. FreeSurfer. *NeuroImage.* 2012;62(2):774–81.
5. Yendiki A, Panneck P, Srinivasan P, Stevens A. Automated probabilistic reconstruction of white-matter pathways in health and disease using an atlas of the underlying anatomy. *Front Neuroinform.* 2011;5(October):1–12.
6. Sullivan PF. Mortality in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry.* 1995;152(7):1073–4.
7. Mitchell JE, Crow S. Medical complications of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Curr Opin Psychiatry.* 2006;19(4):438–43.
8. Treasure J, Claudino AM, Zucker N. Eating disorders. *Lancet.* 2010;375(9714):583–93.
9. Assaf Y, Pasternak O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *J Mol Neurosci.* 2008;34(1):51–61.
10. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage.* 2000;11(6 Pt 1):805–21.
11. Castro-Fornieles J, Bargalló N, Lázaro L, Andrés S, Falcon C, Plana MT, et al. A cross-sectional and follow-up voxel-based morphometric MRI study in adolescent anorexia nervosa. *J Psychiatr Res.* 2009;43(3):331–40.
12. Titova OE, Hjorth OC, Schiöth 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.
13. Katzman DK, Lambe EK, Mikulis DJ, Ridgley JN, Goldbloom DS, Zipursky RB. Cerebral gray matter and white matter volume deficits in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Pediatr.* 1996;129(6):794–803.
14. Friederich H-C, Walther S, Bendszus M, Biller A, Thomann P, Zeigermann S, et al. Grey matter abnormalities within cortico-limbic-striatal circuits in acute and weight-restored anorexia nervosa patients. *NeuroImage.* 2012;59(2):1106–13.
15. Connan F, Murphy F, Connor SEJ, Rich P, Murphy T, Bara-Carill N, et al. Hippocampal volume and cognitive function in anorexia nervosa. *Psychiatry Res.* 2006;146(2):117–25.

16. Wagner A, Greer P, Bailer UF, Frank GK, Henry SE, Putnam K, et al. Normal brain tissue volumes after long-term recovery in anorexia and bulimia nervosa. *Biol Psychiatry*. 2006;59(3):291–3.
17. Van den Eynde F, Suda M, Broadbent H, Guillaume S, Van den Eynde M, Steiger H, et al. Structural magnetic resonance imaging in eating disorders: a systematic review of voxel-based morphometry studies. *Eur Eat Disord Rev*. 2012;20(2):94–105.
18. Joos A, Klöppel S, Hartmann A, Glauche V, Tüscher O, Perlov E, et al. Voxel-based morphometry in eating disorders: correlation of psychopathology with grey matter volume. *Psychiatry Res*. 2010;182(2):146–51.
19. Suchan B, Busch M, Schulte D, Grönermeyer D, Herpertz S, Vocks S. Reduction of gray matter density in the extrastriate body area in women with anorexia nervosa. *Behav Brain Res*. 2010;206:63–7.
20. Boghi A, Sterpone S, Sales S, D'Agata F, Bradac GB, Zullo G, et al. In vivo evidence of global and focal brain alterations in anorexia nervosa. *Psychiatry Res*. 2011;192:154–9.
21. Brooks SJ, Barker GJ, O'Daly OG, Brammer M, Williams SC, Benedict C, et al. Restraint of appetite and reduced regional brain volumes in anorexia nervosa: a voxel-based morphometric study. *BMC Psychiatry*. 2011. p. 179.
22. Kazlouski D, Rollin MDH, Tregellas J, Shott ME, Jappe LM, Hagman JO, et al. Altered fimbria-fornix white matter integrity in anorexia nervosa predicts harm avoidance. *Psychiatry Res*. 2011;192(2):109–16.
23. Frank GW, Shott ME, Hagman JO, Yang TT. Localized brain volume and white matter integrity alterations in adolescent anorexia nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(10):1066–75.e5.
24. International Classification of Diseases (ICD) [Internet]. World Health Organization. [cited 2015 May 29]. Available from: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>
25. Hubert A, Tuschen-Caffier B, Karwautz A, Niederhofer H, Munsch S. Eating Disorder Examination-Questionnaire. *Diagnostica*. 2007;53(3):144–54.
26. Fischl BR. FreeSurfer. *NeuroImage*. 2012;62(2):774–81.
27. Fischl B, Van Der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne F, Salat DH, et al. Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cereb Cortex*. 2004;14(1):11–22.
28. Dale A, Fischl B, Sereno MI. Cortical Surface-Based Analysis: I. Segmentation and Surface Reconstruction. *NeuroImage*. 1999;9(2):179–94.
29. Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, Fallon JH, Perry M, Gollub RL, et al. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *NeuroImage*. 2007;36(3):630–44.
30. Winter JCF De. Using the Student ' s t -test with extremely small sample sizes. *Pr Assessment, Res Evalutaion*. 2013;18(10):1–12.

31. Katzman DK, Zipursky RB, Lambe EK, Mikulis DJ. A longitudinal magnetic resonance imaging study of brain changes in adolescents with anorexia nervosa. Arch Pediatr Adolesc Med. 1997;151:793-7.

## Vedlegg:

1) Tabell med oversikt over testdeltagernes høyde, kjønn, vekt og BMI.

UID	Gruppe	Gender	Age	Height	PatientWeight	BMI
<b>A005</b>	Patient	F	16	150	40,0	17,8
<b>A004</b>	Patient	F	16	151	40,0	17,5
<b>A001</b>	Patient	F	12	155	40,0	16,6
<b>A002</b>	Patient	F	17	160	43,5	17,0
<b>A003</b>	Patient	F	16	167	43,0	15,4
2403029	Control	F	14	157	44,5	17,9
2005303	Control	F	15	165	68,0	25,0
1742775	Control	F	16	170	44,5	15,3
1753435	Control	F	16	169	56,3	19,7
3346545	Control	F	16	165	60,0	22,0

2) Tabell med oversikt over intrakranielt volum for ulike strukturer hos AN-pasienter og kontroller.

ID	Group	Lateral.Ven tricle	Inf.Lat. Vent	Cerebellum. White.Matter	Cerebellum. Cortex	Thalamus .Proper	Caud ate	Put amen	Pallid um	Hippoca mpus	Amyg dala	Accumbe ns.area	Ventr alDC	Cortex Vol	CorticalWhit eMatterVol	SubCort GrayVol	TotalGr ayVol	EstimatedTotal ntraCranialVol
A00	Patient	15497	544	35143	123557	15676	8143	1230	2913	9214	3780	1694	7648	565514	498643	63509	751869	1639608
A00	Patient	6364	321	27496	99452	13245	6491	1167	3019	7154	3147	1275	7222	464122	388170	55058	618003	1348257
A00	Patient	6076	351	24021	96990	12973	8352	1240	3011	8004	3394	1694	6493	471532	360016	58036	625438	1338564
A00	Patient	6793	278	34890	109369	15586	7275	1346	3370	9137	3879	1651	8109	516955	503695	64313	689941	1555875
A00	Patient	27151	865	29606	105369	13130	9255	1174	2891	8204	3402	1358	7179	480559	418655	58911	644202	1596445
174	Control	10447	178	23464	103793	16253	8758	1178	3105	9375	2866	910	8400	586970	462963	62839	752927	1595605
175	Control	4385	859	25042	107463	14908	6771	1040	2962	8017	2557	795	6540	497459	371393	54075	658359	1348934
200	Control	16655	339	34245	117788	16313	8761	1281	2991	8880	2898	1059	9294	564074	522777	64293	745171	1782391
240	Control	7874	561	25987	100648	13832	7329	1025	2638	8705	2737	760	7536	500477	372171	54846	655432	1389736
334	Control	6591	752	25026	95340	14247	5680	8260	2304	7506	2575	916	6913	467240	374004	49655	611379	1164290
scaled																		
ID	Group																	
A001	Patient	0,01	0,00	0,02	0,08	0,01	0,00	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,34	0,30	0,04	0,46	
A002	Patient	0,00	0,00	0,02	0,07	0,01	0,00	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01	0,34	0,29	0,04	0,46	
A003	Patient	0,00	0,00	0,02	0,07	0,01	0,01	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,35	0,27	0,04	0,47	
A004	Patient	0,00	0,00	0,02	0,07	0,01	0,00	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01	0,33	0,32	0,04	0,44	
A005	Patient	0,02	0,00	0,02	0,07	0,01	0,01	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,30	0,26	0,04	0,40	
17427	Control	0,01	0,00	0,01	0,07	0,01	0,01	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01	0,37	0,29	0,04	0,47	
17534	Control	0,00	0,00	0,02	0,08	0,01	0,01	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,37	0,28	0,04	0,49	
20053	Control	0,01	0,00	0,02	0,07	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,32	0,29	0,04	0,42	
24030	Control	0,01	0,00	0,02	0,07	0,01	0,01	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01	0,36	0,27	0,04	0,47	
33465	Control	0,01	0,00	0,02	0,08	0,01	0,00	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01	0,40	0,32	0,04	0,53	
	Mean	0,0080	0,0003	0,0201	0,0716	0,0095	0,00	0,00	0,002	0,0056	0,002	0,0010	0,0049	0,334	0,2894	0,0402	0,4462	
	Mean	0,0061	0,0004	0,0185	0,0730	0,0105	0,00	0,00	0,001	0,0059	0,001	0,0006	0,0053	0,362	0,2896	0,0395	0,4749	
	2ttest(equ	0,49	0,51	0,28	0,71	0,13	0,59	0,04	0,44	0,32	0,01	0,00	0,12	0,13	0,99	0,66	0,2014753	