



Uit

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Institutt for psykologi – det helsevitenskapelige fakultet

Forskjeller i funksjonell konnektivitet i cerebrale nettverk og eksekutivfunksjoner mellom pasienter med anorexia nervosa og friske kontroller

Bjørn Gunnar Lekanger Eriksen & Jonas Møller

Hovedoppgave ved profesjonsstudiet i psykologi – Mai 2016



Forskjeller i funksjonell konnektivitet i cerebrale nettverk og eksekutivfunksjoner mellom pasienter med anorexia nervosa og friske kontrollere

Differences in functional connectivity in cerebral networks and executive functioning between patients diagnosed with anorexia nervosa and healthy controls

Bjørn Gunnar Lekanger Eriksen & Jonas Møller, UiT

Hovedveileder: Per M. Aslaksen

Biveileder: Anna D. Myrvang

Psy-2901

Hovedoppgave for graden Cand. Psychol.

Institutt for psykologi

Det helsevitenskapelige fakultet

UiT, Norges arktiske universitet

Mai 2016



Forord

Denne oppgaven har undersøkt gruppeforskjeller i funksjonell konnektivitet i cerebrale hvilenettverk og eksekutive funksjoner hos jenter med anorexia nervosa. Oppgaven er i regi av, og basert på, data fra ANTROS-prosjektet, som er et samarbeidsprosjekt mellom Universitetet i Tromsø, Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) og Oslo Universitetssykehus (OUS). De data vi har basert oppgaven på er innhentet i 2015 på UNN. Vi fikk høre om ANTROS-prosjektet etter at vi våren 2015 kontaktet vår hovedveileder, Per Aslaksen, som både leder og har utformet prosjektet. Vår biveileder Anna Myrvang ved Institutt for psykologi, Universitetet i Tromsø, har stått for den praktiske gjennomføringen av prosjektet og plotting av data i SPSS. Funksjonelle MR-skanninger er gjennomført av førsteamanuensis og MR-fysiker Torgil Vangberg ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Tromsø.

Med unntak av beskrivelsen av prosedyrene, statistiske analyser og tolkning av analyser knyttet til avbildningsteknikker er den skriftlige utformingen av oppgaven utført av oss i sin helhet. Statistiske analyser i SPSS fra datasettet er også gjort av oss. Spesifikasjoner for skanningene og prosedyrene for avbildningsteknikken og de statistiske analysene av disse er våre oversettelser av manuskripter skrevet av vår veileder på engelsk. Litteratursøk har i største grad blitt utført av oss, men vår veileder har bidratt med noen artikler og råd til redigering av teksten underveis. Vi ønsker å rette en spesiell takk til vår hovedveileder Per Aslaksen, som har vært behjelpelig og tilgjengelig under vårt arbeid med hovedoppgaven. Vi ønsker i tillegg å takke alle andre relevante samarbeidspartnere som har bidratt til prosjektet og produksjonen av denne oppgaven.

Forskjeller i funksjonell konnektivitet i cerebrale nettverk og eksekutivfunksjoner mellom pasienter med anorexia nervosa og friske kontrollere

Bjørn Gunnar Lekanger Eriksen & Jonas Møller

Psy-2901

Hovedoppgave for graden Cand. Psychol.

Mai, 2016

Sammendrag

Denne studien fokuserte på kognitive og cerebrale faktorer i anorexia nervosa (AN). Tidligere forskning har antydnet at pasienter med AN har endret funksjonell konnektivitet i cerebrale hvilenettverk, samt svekket eksekutiv funksjon, sammenlignet med friske personer. Med utgangspunkt i tidligere forskning forventet vi at pasientgruppen i denne studien ville fremvise endret funksjonell konnektivitet sammenlignet med en kontrollgruppe. I tillegg var det en forventning om at eventuelle svekkelser i eksekutive funksjoner ville samvariere med endret funksjonell konnektivitet. Undersøkelsene av disse hypotesene ble gjennomført ved hjelp av to tester for eksekutive funksjoner og en test av kognitivt evnenivå, samt hjerneavbildningsteknikk i form av resting state-functional magnetic resonance imaging (RS-fMRI). I tillegg ble det innhentet informasjon om komorbide psykiske lidelser. Et mellomgruppedesign ble benyttet, med totalt 26 deltakere i alderen 15-19 år. Pasientgruppen besto av 13 jenter mens 13 jenter utgjorde den friske kontrollgruppen. Det ble identifisert 9 cerebrale hvilenettverk, hvorav 2 av disse nettverkene (sensomotorisk nettverk og høyre eksekutivt nettverk) viste signifikant svakere intra-nettverks konnektivitet hos pasientgruppen sammenlignet med den friske kontrollgruppen. Det ble også funnet at AN-gruppen presterte dårligere enn kontrollgruppen på tester av sensomotorisk funksjon og spatial problemløsningsevne. Det antas at svekket funksjonell konnektivitet i cerebrale hvilenettverk kan ha bidratt til den svekkede prestasjonen på de eksekutive testene i pasientgruppen. Disse funnene kan bidra til å beskrive hvordan dysfunksjonelle eksekutive profiler hos AN-pasienter kan knyttes til alterert funksjonell konnektivitet i cerebrale hvilenettverk. Styrker og svakheter ved studien er også diskutert.

Nøkkelord: anorexia nervosa, cerebrale hvilenettverk, eksekutiv fungering, RS-fMRI, CANTAB

Innledning

De siste tiårene har spiseforstyrrelser fått et stadig økende fokus, både innen psykisk helsevern, forskning og massemedia, og kan oppleves som mer utbredt nå enn tidligere. Sykdommene som faller innenfor denne kategorien kan betegnes som en av de mest alvorlige psykiske lidelsene, som for enkeltindividet medfører alvorlige og langvarige svekkelser både i somatisk, psykisk og sosial fungering (Fairburn og Harrison, 2003). I tillegg medfører et langt og utfordrende behandlingsløp store samfunnsøkonomiske utfordringer. Historiske nedtegnelser viser beskrivelser av forstyrrelser knyttet til mat og spiseatferd så langt tilbake som antikkens Hellas. Tidligere har denne atferden blitt oppfattet som uttrykk for åndelige verdier, moral og religionsutøvelse, mens den i dag regnes som en medisinsk diagnose. En atferd som tidligere søkte å oppnå åndelig perfektjon, har i dag blitt et uttrykk for en søken etter kroppslig perfektjon (Vedul-Kjelsås & Gøtestam, 2004).

Spiseforstyrrelser kan defineres som forstyrrelser av atferd som omhandler vektkontroll eller forstyrrelse av spisevaner. Disse lidelsene kjennetegnes av et overdrevet fokus på mat og kontroll av matinntak, i tillegg til forstyrret oppfatning av egen kropp. Det forstyrrede kroppsbilde vil hos kvinner oftest innebære en opplevelse av å være større eller tyngre enn en faktisk er (Fairburn & Harrison, 2003). I ICD-10 (WHO, 1992) deles spiseforstyrrelser inn i tre ulike diagnostiske kategorier, anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN) og uspesifisert spiseforstyrrelse (EDNOS). AN er statistisk sett den mest sjeldne formen for spiseforstyrrelse, og betegnes av mange som den mest alvorlige, spesielt med tanke på de betydelige fysiologiske endringene som følge av sykdommen.

Spiseforstyrrelser generelt medfører en svært forhøyet mortalitet, til det punkt der lidelsen kan betegnes som direkte livstruende for den rammede pasienten (Crow et al, 2009). En amerikansk studie (Arcelus, Mitchell, Wales og Nielsen, 2011) avdekket at spiseforstyrrelser har den høyeste mortaliteten av alle psykiske lidelser og anslo rammede pasienter til å inneha over fem ganger så høy dødelighet som friske personer som følge av vekt-reduksjon og utilstrekkelig næringstilførsel til kroppen og hjernen. Samme studien anslo at hvert femte dødsfall hos pasienter med AN var som følge av suicid.

Mange AN-pasienter opplever også somatiske komplikasjoner som en følge av sykdommen. De somatiske komplikasjonene som kan oppstå ved AN er funnet å være bradykardi, forhøyet risiko for tachykardi, benskjørhet, akrocyanose, hypotoni, fettlever, forstyrret aktivitet i gastrointestinalkanalen (tarm), reduserte nivåer av kjønnshormoner samt redusert thyroidea-aktivitet som medfører hormonelle avvik (Ejderhamn, Borgström & Wentz, 2005). Det er også påvist erosjoner i tennene hos pasienter med spiseforstyrrelser

(Ximenes, Cuoto & Sougey, 2010). Hos barn i prepubertal alder som er diagnostisert med AN er det funnet signifikant flere tilfeller av ustabile vitale funksjoner og redusert vekst enn hva man kunne forventet hos den friske populasjonen i samme aldersgruppe (Pinhas, Morris, Crosby & Katzmann, 2011). I tillegg kan AN medføre multisystemisk nedbryting av kroppslige funksjoner og organer. Eksempelvis kan nedbryting av beinstruktur og muskelvev observeres i AN-pasienter. Muskelatrofi omhandler både skjelettmuskulatur og glatt muskulatur, som for eksempel hjertet. Dette øker risikoen for bradykardi (senket hjertefrekvens), og kan medføre blodtrykksfall og i ytterste konsekvens hjertestans. Pasienter med langtkommen AN kan oppleve dehydrering, som kan gi nyreskader- og svikt dersom tilstanden ikke behandles. I tillegg vil de fleste rammet av AN oppleve en nedsatt allmenn-tilstand med lite energinivå og økt tendens til besvimelse, som også har sammenheng med endringer i kardiovaskulære funksjoner (Ejderhamn et al, 2005; Zipfel, Giel, Bulik, Hay & Schmidt, 2015; Kraeft, Uppot & Heffess, 2012). På bakgrunn av dette er det klart at AN fører med seg betydelige og potensielt livstruende endringer både fysiologisk, anatomisk, hormonelt og psykisk.

Hos kvinner kan AN føre til amenoré (bortfall av menstruasjon), mens menn kan oppleve tap av seksualdriv og impotens. Slike endringer i hormonell balanse kan få alvorlige konsekvenser på lang sikt, spesielt med tanke på at den største risikogruppen utgjør unge mennesker som ikke er ferdig utviklet. Tidligere undersøkelser har vist at disse endringenes tilstedeværelse over tid gjennom puberteten kan føre til forsinkelser og avvik fra den normale utviklingen som kan forventes gjennom puberteten (Ejderhamn et al, 2005). Videre har undersøkelser vist at normalisering i funksjoner er bedre i de pasienter med gjenvunnet menstruasjon i tillegg til vektnormalisering, sammenlignet med pasienter som kun har normalisert vekten (Lozano-Serra, Andrés-Perpina, Lázaro-Garcia & Castro-Fornieles, 2013).

Forskningsresultater viser en betydelig variasjon i rapportert statistikk knyttet til forekomsten av spiseforstyrrelser. Det antas at dette er som følge av stor variasjon i utvalgene og diagnosekriteriene som benyttes i de ulike studiene, som også vanskeliggjør sammenligninger (Smink, van Hoeken & Hoek, 2012). En epidemiologisk undersøkelse på tvers av flere europeiske (ingen nordiske) land viste en livstidsprevalens for AN på 0.93% og en tolv månedersprevalens på 0.01% for kvinner over 18 år (Preti et al, 2009). En annen studie anslår en livstidsprevalens i industrialiserte land (high-income countries) til rundt 1% for kvinner og i underkant av 0.5% for menn (Zipfel et al, 2015). En finsk undersøkelse fant en livstidsprevalens blant finske kvinner på 2.2% for AN og en insidens blant kvinner mellom 15 og 19 år på 270 per 100 000 innbygger/år (Keski-Rahkonen et al, 2007). Hos barn er det

funnet en insidens på 2.6 tilfeller pr 100 000 barn/år i aldersgruppen 5-12 år (Pinhas et al, 2011). I helsetilsynets veileder for behandling av spiseforstyrrelser beskrives også de epidemiologiske tallene i litteraturen som svært varierende grunnet ikke-sammenlignbare vitenskapelige metoder. Det antas i denne veilederen at insidensen ligger på mellom 10-40 pr 100 000 innbyggere og en prevalens rundt 0.2-0.4% uavhengig av kjønn (Statens helsetilsyn, 2000). Selv om tilstanden finnes hos begge kjønn, er det en klar overvekt av kvinner som utgjør pasientgruppen. Det anslås at mellom 10 og 20 % av rammede personer er menn (Skårderud, Rosenvinge & Götestam, 2004; Götestam, Eriksen & Hagen, 1995). Det anslås at det i Norge til enhver til er ca. 50 000 kvinner som har en alvorlig spiseforstyrrelse, hvor 600 av disse har behov for hjelp gjennom spesialisthelsetjenesten (Rosenvinge og Götestam, 2002).

Metaanalyser har vist at insidensen de siste tiårene har vært relativt stabil, noe som strider mot oppfatningen om at forekomsten av spiseforstyrrelser er økende. Det har derimot vært en liten økning i høyrisikogruppen jenter 15-19 år, uten at det kan konkluderes sikkert rundt hva som er årsaken til dette. Eksempelvis kan dette speile en faktisk økt forekomst, eller at flere fanges opp av behandlingsapparatet (Smink et al, 2012; Javaras et al, 2015). Når det gjelder både statistikk og mortalitetsestimater knyttet til AN, og spiseforstyrrelser generelt, er det viktig å påpeke at det her kan foreligge betydelige mørketall.

I ICD-10 kreves det at hos personer som har nådd puberteten er kroppsvekten er minst 15% under normal vekt (eller BMI under 17.5), at den kliniske undervekten er selvframkalt, at det kan beskrives en forstyrret kroppsoppfatning og endokrine forstyrrelser for at en diagnose skal kunne stilles sikkert. Hvis ett eller flere av de sentrale kjennetegnene på AN, slik det beskrives i ICD-10, ikke foreligger eller symptomene oppleves som milde skal diagnosen atypisk AN settes. Sistnevnte klassifiseres som en uspesifisert spiseforstyrrelse. Uspesifiserte spiseforstyrrelser er grovt anslått å kunne ha en forekomst på 30-40% i befolkningen mellom 15 og 40 år i Norge (Statens helsetilsyn, 2000). På grunn av diagnosekriteriene i ICD-10 og at det er anslått at rundt 70% av personer med AN, i følge Statens helsetilsyn (2000), ikke kommer til behandling, er det rimelig å tro at det er mørketall i de epidemiologiske data. Mange blir ikke diagnostisert før de faller utenfor nedre normalområde for BMI.

Det meste av forskningslitteraturen om AN har brukt de diagnostiske kriteriene i DSM-IV (APA, 2000) som kriterium for å inkludere deltakere i pasientgrupper. For å møte de diagnostiske kriteriene for AN i DSM-IV-TR må følgende diagnostiske kriterier oppfylles: Pasienten unngå å oppnå en vekt i eller over laveste normalverdi i forhold til forventet vekt

(rundt 85%), ha en intens frykt for vektøkning eller å bli overvektig på tross av å være undervektig, ha en forstyrret kroppssoppfatning eller benekte alvorligheten av sin aktuelle undervekt og postpubertale kvinner må ha hatt amenoré i minst tre menstruasjonssykluser. DSM-IV-TR skiller også mellom to undertyper av AN: De pasientene som benytter seg av strategier som overspiser og/eller bruker strategier som oppkast eller laksativer (purging behavior); De pasientene som har restriktivt matinntak som strategi (restrictive). I den nye utgaven, DSM-V (APA, 2013), er det gjort noen endringer i diagnosekriteriene for AN sammenlignet med den forrige utgaven. Dette for å redusere andelen av pasienter med spiseforstyrrelser som ender opp med en uspesifisert spiseforstyrrelsesdiagnose (Brown, Holland & Keel, 2014). Kriteriet om en spesifikk definisjon av undervekt som pasienten motsetter seg å overstige er erstattet med retningslinjer for hva som kan klassifiseres som undervekt. Kriteriet om at pasienten må ha en uttalt frykt for å legge på seg har fått et tillegg hvor pasienten i stedet kan utvise atferd som kompromitterer vektøkning. I tillegg er bortfall av menstruasjon ikke lenger et diagnosekriterium i DSM-V.

Diagnosekriteriene i DSM-IV, DSM-V og ICD-10 for AN er relativt like, men det foreligger likevel ulike kategoriseringer av subtyper av denne diagnosen. Noen av disse subtypene, som restriktiv AN og AN med overspisings- eller renselsesatferd (purging behaviour) i DSM-manualene, overlapper delvis med atypisk AN og bulimia nervosa i ICD-10. Flere studier på AN som benytter seg av diagnosekriteriene i DSM-IV i rekrutteringen av deltakere til pasientgruppen har ikke diskriminert mellom ulike subtyper i kategorisering eller i den statistiske analysen. Det er i en studie funnet forskjeller mellom de ulike subtypene i nevrokognitiv prestasjon (Galimberti, Martoni, Cavallini, Erzegovesi & Bellodi, 2012) og dette kan være potensielle feilkilder som gir avvikende funn mellom ulike studier med annen sammensetning av ulike subtyper av AN i pasientgruppen.

Forskning på AN har i stor grad vært rettet mot psykologiske og sosiale faktorer, som skjønnhetsidealer, sosialt press og perfeksjonistiske personlighetstrekk (Keel & Forney, 2013). I media har man og de siste årene sett mer omtale knyttet til unges psykiske helse og hvordan kravene til dagens unge oppleves som sterkere enn for tidligere generasjoner. Som følge av at sykdommens alvorlighet, samt at den oftest inntreffer i en ung og sårbar alder, anses det som viktig å øke kompetansen rundt problemstillingen. En økt kompetanse hos forskere og helsepersonell kan forhåpentligvis avdekke nye forebyggende tiltak eller effektivisere et allerede tid- og ressurskrevende behandlingsløp.

Etter tusenårsskiftet har forskning på AN fått et økende fokus på de nevrokognitive aspektene knyttet til lidelsen. Dette innebærer undersøkelse av hjernens struktur, funksjon, og

hvorvidt det eksisterer forskjeller i disse hos personer som utvikler spiseforstyrrelser sammenlignet med de som ikke gjør det. Teknologiske fremskritt gjør det nå mulig å kartlegge nervesystemet hos pattedyr ned på et synaptisk nivå, og det produseres store mengder data på området. Grunnet at dette forskningsområdet er relativt nytt, er kunnskapen rundt de nevrokognitive aspektene ved AN begrenset og ikke implementert skikkelig i nasjonale diagnostiserings- og behandlingsveiledere. Dette vises blant annet i Helse- direktoratets retningslinjer for behandling av alvorlige spiseforstyrrelser (Statens helsetilsyn, 2000), hvor nevrokognitive og biologiske faktorer innenfor spiseforstyrrelser kun nevnes overfladisk, mens psykososiale faktorer er utfyllende beskrevet.

Tidlige funksjonelle hjerneavbildningsstudier av AN-pasienter har fokusert på hvilke funksjonelle aktiveringsmønstre som opptrer ved presentasjon av ulike stimuli (Kim, Ku, Lee, Lee & Jung, 2012; Suchan et al, 2013). Senere studier har fokusert mer på funksjonell aktivitet i hvilenettverk (resting-state networks). Dette fordi måling av funksjonell konnektivitet i hvilenettverk (RS-funksjonell konnektivitet) har vist seg å ha høyere test-retest-reliabilitet enn måling av funksjonell konnektivitet ved stimulering (Zuo & Xing, 2014).

Det finnes, etter hva vi vet, få prospektive studier som kartlegger nevrologiske og kognitive risikofaktorer eller fellesfaktorer for å utvikle AN i den generelle populasjonen. Prediktorer for utvikling av spiseforstyrrelser sett under ett er tidligere episoder med restriktiv diett og andre psykiatriske lidelser (Patton, Selzer, Coffey, Carlin & Wolfe, 1999). Det er også gjort studier på familiene til AN-pasienter som kan indikere at det foreligger premorbide dysfunksjonelle kognitive eksekutive profiler (Galimberti et al, 2013).

Studier som kartlegger kognitiv og kortikal funksjon hos personer diagnostisert med AN har benyttet seg av målinger under sykdomsforløpet. Studier har påvist strukturelle forskjeller i sentralnervesystemet (SNS) hos AN-pasienter sammenlignet med friske deltakere. Disse strukturelle forskjellene er hovedsakelig reduksjoner i grå substans i områdene hypothalamus, venstre inferiore parietallapp, høyre lentiforme nucleus og høyre caudate nucleus, som er antatt å være viktige for appetitt og somatosensorisk persepsjon (Titova, Hjort, Schiöth & Brooks, 2013). Samme metaanalyse fant også reduksjon i hvit substans og økning i nivåer av cerebrospinalvæske hos AN-pasienter. Det er på tross av dette funnet økning i grå substans i venstre orbitofrontale cortex (OFC) og høyre anterior insula hos voksne AN-pasienter, samt delvis hos friskmeldte AN-pasienter kontra friske kontrollere (Frank, Shott, Hagman & Mittal, 2013). Det er antatt at kortikale og subkortikale anomalier er et resultat av underernæring (King et al, 2015) og det er i noen studier funnet at cerebralt

volum kan endres tilbake mot normalen etter gjenvinning av normalvekt (Castro-Fornieles et al, 2009; Frank et al, 2013; King et al, 2015).

Flere studier har undersøkt forskjeller i konnektivitet mellom AN-pasienter og friske kontroller (Boehm et al, 2014; Ehrlich et al, 2015; Gaudio et al, 2015; Geisler et al, 2016). Noen studier har også benyttet seg av en deltakergruppe med friskmeldte AN-pasienter (Favaro et al, 2012; Cowdrey, Filippini, Park, Smith & McCabe, 2014; Favaro, Tenconi, Degortes, Manara & Santonastaso, 2014), pasienter med andre spiseforstyrrelser (Kim et al, 2012) eller antatt friske idrettsutøvere (Kullmann et al, 2014). I litteraturen har vi funnet to former for cerebral konnektivitet, som på forskjellige måter beskriver integrasjonen mellom separate hjerneområder: Funksjonell konnektivitet, som er basert på korrelasjoner mellom målt nevronal aktivering; Anatomisk (også beskrevet som effektiv) konnektivitet beskriver påvirkningen et cerebralt system har på et annet, på synaptisk eller områdenivå (Friston, 2011). Det er også metodiske forskjeller med hensyn til seleksjonen av hvilke områder av hjernen man vil kartlegge konnektiviteten i: Mens noen studier på AN-pasienter undersøker samtidig aktivering mellom separate områder eller nettverk (Favaro et al, 2012; Kim et al, 2012; Suchan et al, 2013; Cowdrey et al, 2014; Favaro et al, 2014; Boehm et al, 2015; Ehrlich et al, 2015) har andre studier undersøkt hvordan aktivering i enkelte områder kan gi globale påvirkninger i hjernen (Kullmann et al, 2014; Gaudio et al, 2015; Geisler et al, 2016). Det er i flere studier rapportert om endring i konnektivitet hos AN-pasienter sammenlignet med friske kontroller (Favaro et al, 2012; Cowdrey et al, 2014; Favaro et al, 2014).

Det er i litteraturen forskjeller på hvilke konnektive endringer som identifiseres i ulike kortikale områder, men det er også her store metodiske forskjeller fra studie til studie. Det er hos kvinnelige AN-pasienter i ungdoms- og voksenalder funnet redusert RS-funksjonell konnektivitet i eksekutive nettverk (Kullmann et al, 2014; Gaudio et al, 2015), putamen (Favaro et al, 2014; Ehrlich et al, 2015), samt amygdala, basalgangliene, thalamus, fusiform gyrus, og posteriore insula (Ehrlich et al, 2015). Det er også funnet forhøyet aktivitet i venstre anteriore insula, samt signifikante funksjonelle interaksjoner mellom denne regionen, høyre insula og høyre inferiore frontale gyrus hos voksne AN-pasienter sammenlignet med friske kontroller (Kim et al, 2012). Det er funnet indikasjoner på at endringer i funksjonell konnektivitet i posteriore insula kvalitativt kan beskrives som endringer i nettverksarkitektur og omfattende forstyrrelser av informasjonsflyt mellom hjerneregioner som midtre- og posteriore insula, samt hypotalamus hos kvinnelige tenåringer med AN (Geisler et al, 2016). Posterior insula er assosiert med funksjoner

som sensomotorisk prosessering, og endret konnektivitet i midtre- og posteriore insula kan reflektere endringer i kalibrering av nociseptive, interoceptive og termiske signaler (Ehrlich et al, 2015; Geisler et al, 2016). Endringer i funksjonell konnektivitet i nettverk som involverer thalamus, amygdala, basalgangliene og fusiform gyrus er også assosiert med endringer i prosessering av nociceptive signaler, samt sultfølelse og kroppsfasong. Alterert funksjonell konnektivitet i eksekutive nettverk er antatt å kunne medføre nedsatt kognitiv kontroll og emosjonell kontroll (Gaudio et al, 2015), samt lavere inhibering som kan medføre økt impulsiv eller kompulsiv atferd (Favaro et al, 2014).

Det er funnet forhøyet temporal koherens mellom hvilenettverk og områdene precuneus og dorsolaterale prefrontal korteks hos friskmeldte voksne AN-pasienter sammenlignet med friske deltakere (Cowdrey et al, 2014). I samme studie var det en positiv korrelasjon mellom målt AN-symptomtrykk og aktivitet i dorsolateral PFC. Disse resultatene kan indikere at AN-pasienter har dysfunksjonelle hvilenettverk som involverer selvreferanseprosessering og kognitiv kontroll, samt at forskjeller i funksjonell konnektivitet mellom AN-pasienter og friske ikke nødvendigvis forsvinner etter gjenvinning av normalvekt. Endringer i funksjonell konnektivitet i spesifikke områder av interesse er funnet å ikke nødvendigvis kunne knyttes til strukturelle endringer i samme områdene (Cowdrey et al, 2014).

Det er funnet en sammenheng mellom spiseforstyrrelser og kognitive svekkelser, samt spesifikke kognitive profiler for de ulike spiseforstyrrelsesdiagnosene (Zakzanis, Campbell & Polsinelli, 2010; Van Elburg & Treasure, 2013; Aloï et al, 2015). I en metaanalyse av studier på AN-pasienter ble det funnet at de mest markante effektstørrelsene for AN-pasienter var umiddelbar verbal hukommelse, visuell hukommelse, psykomotorisk hastighet, motorfunksjon og decision-making (Zakzanis et al, 2010). Dette støttes av en norsk studie hvor det ble funnet at visuospatiale evner, motorfunksjoner og eksekutivfunksjoner fremsto som de mest alvorlige kognitive svekkelsene hos voksne, kvinnelige AN-pasienter sammenlignet med friske (Weider, Indredavik, Lydersen & Hestad, 2015). Flere studier har funnet at set-shifting, som er et mål på kognitiv fleksibilitet, er en funksjon som er nedsatt hos voksne (Talbot, Hay, Buckett & Touyz, 2015; Aloï et al, 2015) og tenåringer (McAnarney et al, 2011) med AN. Det kan være et behov for å utforske modalitetsforskjeller mellom prosessering av visuelle og verbale stimuli for å beskrive deres bidrag til observerte prestasjonssvikt i testmål med like konstrukt som set-shifting (Zakzanis et al, 2010). Selv om flere studier har funnet kognitive svekkelser hos AN-pasienter fremstår det ikke som at de disse gir utslag på verktøy som er antatt å måle globalt intelligensnivå (Ehrlich et al, 2015;

Connan et al, 2006; Boehm et al, 2014). Oppmerksomhet og konsentrasjon har blitt spekulert å kunne være negativt påvirket hos AN-pasienter, men forskningen på dette området har gjort variable funn hvor noen studier har funnet negativt påvirket oppmerksomhet og konsentrasjon hos pasientgruppen, mens andre studier ikke gjør det (Zakzanis et al, 2010). Nyere studier som har benyttet seg av Connors Continuous Performance test-II (Connors, 2004) har ikke påvist signifikante forskjeller mellom voksne AN-pasienter og matchede kontroller i oppmerksomhet, konsentrasjonsevne eller impulsivitet (Beadle, Paradiso, Salerno & McCormick, 2013; Weider et al, 2015). Alvorlighetsgraden av kognitive svekkelser ser ikke ut til å samvariere med alvorlighetsgrad av undervekt målt gjennom BMI hos AN-pasienter (Fowler et al, 2006) selv om det er gjort slike funn hos pasienter med bulimia nervosa (Weider et al, 2015).

Selv om det er antatt at disse forskjellene i kognitive og eksekutive profiler hos AN-pasienter er en konsekvens av sykdommen er det funnet at svekkede eksekutivfunksjoner hos denne pasientgruppen, som å ta avgjørelser og kognitiv fleksibilitet, også går igjen hos friske slektninger (Galimberti et al, 2013). Dette kan bety at dysfunksjonelle eksekutivprofiler hos AN-pasienter er genetisk arv, og en premorbid faktor, snarere enn en klinisk konsekvens av AN. Dette er det funnet støtte for i en annen studie som også knyttet dette til alterert funksjonell konnektivitet (Favaro et al, 2013).

Det finnes, oss bekjent, svært lite litteratur hvor både endringer i funksjonell konnektivitet og kliniske nevropsykologiske konsekvenser disse har blitt undersøkt. Her har det blitt funnet at redusert funksjonell konnektivitet i visuospatiale og somatosensoriske nettverk, hos AN-pasienter, kan knyttes til nedsatt evne til detaljprosessering og global integrering av informasjon (Favaro et al, 2012). Favaro et al (2013) undersøkte sammenhengen mellom funksjonell konnektivitet, genotype og eksekutivfunksjon. Det ble her funnet forskjeller i grad av funksjonell konnektivitet og dysfunksjonelle eksekutive profiler knyttet til bestemte genotyper hos unge voksne kvinner med AN. Cowdrey et al (2014) fant en samvariasjon mellom AN-symptomtrykk og aktivitet i områder med alterert funksjonell konnektivitet hos voksne kvinner i tidlige 20-årene. Andre studier knytter endret funksjonell konnektivitet til kliniske nevropsykologiske konsekvenser ved å referere til antatte funksjoner involverte strukturer og kommunikasjonsbaner er antatt å ha (Kim et al, 2012; Cowdrey et al, 2014; Kullmann et al, 2014; Geisler et al, 2016; Gaudio et al, 2015; Favaro et al, 2014; Boehm et al, 2014; Ehrlich et al, 2015).

De kognitive svekkelsene som i litteraturen er knyttet til AN kan ha negativ effekt på sosial og jobberelatert funksjon hos de som rammes (Fowler et al, 2006). Rigide tankemønstre

og svekket kognitiv fleksibilitet kan også vanskeliggjøre behandling av denne pasientgruppen og være en medvirkende årsak til at behandlingsperioden for AN er svært lang (Renwick et al, 2015; Fowler et al, 2006).

På samme måte som det i flere studier er funnet forskjellige kognitive profiler på tvers av spiseforstyrrelsesdiagnosene, er dette også funnet for kliniske konsekvenser og komorbiditet ved AN (Aloi et al, 2015). Nevropsykologisk funksjon kan også påvirkes negativt av komorbide lidelser ved AN, slik som depresjon (Giel et al, 2012; Weider et al, 2015). Det er påvist at ved å kontrollere for depresjon har forskjellene i prosesseringshastighet og verbal flyt mellom AN-pasienter og friske deltakere forsvunnet (Weider et al, 2015). Set-shifting er en av de eksekutive funksjonene som i noen studier fremstår som intakt hos pasienter med AN uten en komorbid lidelse (Galimberti et al, 2012), men som redusert hvis en komorbid depressiv lidelse også foreligger hos voksne (Giel et al, 2012) og tenåringer (Aloi et al, 2015). Nedsatt evne til set-shifting kan også være forårsaket av at prosesseringsevnen av stimuli er påvirket ulikt på tvers av sansemodalitetene hos AN-pasienter (Zakzanis et al, 2010). Svekkelser i global kognitiv funksjon, slik det måles i intelligenstagstester, er ikke funnet å kunne forklares ut fra komorbid depresjon hos voksne AN-pasienter (McDowell et al, 2003). Det er også funnet sosialkognitive profiler som sammenfaller med profilene til pasienter med autismespekterlidelser hos voksne AN-pasienter som får svake nevrokognitive profiler (Renwick et al, 2015).

Funnene av spesifikke kognitive profiler for AN-pasienter sammenlignet med friske kontroller er i tråd med andre nevnte studier som har påvist endringer i konnektivitet i nøkkelområder for eksekutive funksjoner (Kullmann et al, 2014). Evne til å trekke ut, prosessere og forstå informasjon i kontekst (central coherence) har vist seg å være negativt påvirket hos de aller fleste AN-pasienter med ulike AN-subtyper på tross av heterogenitet i de kognitive profilene deres (Aloi et al, 2015; Renwick et al, 2015).

Det er funnet samvariasjoner mellom symptomer på affektive lidelser og konnektivitet mellom inferiore frontal gyrus (IFG), orbitofrontale cortex (OFC) og cingulum hos både AN-pasienter og friske kontroller (Kullmann et al, 2014). Samme studie fant også økt anatomisk konnektivitet fra IFG til midtre cingulum, fra bilateral OFC til høyre IFG, samt fra bilateral insulare korteks til venstre IFG hos AN-pasienter sammenlignet med friske kontroller. Dette kan gi en indikator på endringer i anatomisk konnektivitet som kan knyttes til affektive, potensielt komorbide, symptomer og ikke kan forklares utelukkende av AN. For pasienter med AN er det funnet en negativ korrelasjon mellom funksjonell konnektivitet i høyre IFG og

overdreven fysisk trening som ikke ble sett hos friske kontroller som bedrev idrett på høyt nivå (Kullmann et al, 2014).

I studier hvor man gjennomførte målinger før og etter vektøkning kan det fremstå som at kognitive egenskaper og funksjoner hos tenåringer (Lozano-Serra et al, 2014), samt cerebral struktur hos voksne (Roberto et al, 2011) kan gjenvinnes/utvikles opp mot normalt. Likevel er det her varierende funn i litteraturen med tanke på om friskmeldte AN-pasienter kan gjenvinne full kognitiv funksjon (Castro-Fornieles et al, 2009). Det er brukt ulike metodikk i studier på dette området, noe som kan være en årsak til dette. Det er ikke funnet biomarkører hos tenåringer eller unge voksne med AN før og under behandling som indikerer celledød i SNS (Ehrlich et al, 2008). Dette ble antatt å kunne være fordi de strukturelle cerebrale endringene man ser ved AN ikke nødvendigvis er et resultat av permanent atrofi, men kan være forårsaket av forvitring av utløpere fra dendritter (spinae) og forsinket synaptogenese. Det er funnet en sammenheng mellom å ha vært frisk over en menstruasjonssyklus og kognitiv prestasjon hos tenåringer som er friskmeldt etter AN (Lozano-Serra et al, 2013). Ifølge forfatterne kunne dette indikere at normalisering av hormonnivåer og hormonell funksjon kan være en viktig del av å gjenvinne kognitiv funksjon.

Oppsummert er det gjort flere funn i litteraturen som beskriver funksjonelle og strukturelle kortikale forskjeller mellom pasienter med AN og friske personer. Det er også gjort funn som indikerer en signifikant forskjell også i kognitiv og eksekutiv funksjon mellom disse gruppene. Disse er i stor grad antatt å være konsekvenser av AN og feilernæring snarere enn premorbide forhold. Det er varierende funn vedrørende reversibiliteten av cerebrale funksjonelle og strukturelle anomalier, samt kognitive og eksekutive dysfunksjonelle profiler som ofte går igjen hos AN-pasienter, til tross for at de fleste studiene indikerer at disse, i hvertfall delvis, er reversible. Det er også, i litteraturen, bred enighet om at disse strukturelle og funksjonelle anomaliene henger sammen med kognitive og eksekutive dysfunksjonelle profiler. Det er imidlertid svært lite forskning hvor man både undersøker forholdet mellom funksjonell konnektivitet og nevrokognitive evner i samme studie. Som nevnt tidligere har vi bare funnet en studie i litteraturen hvor dette er gjort på AN-pasienter. Andre studier har knyttet forskjeller i funksjonell konnektivitet i hvilenettverk til kliniske nevropsykologiske konsekvenser for pasientene gjennom å beskrive hvilke funksjoner ulike nettverk er antatt å ha ut fra litteraturen. Det er noen forskjeller i litteraturen med tanke på hvilke kognitive modaliteter man finner redusert hos AN-pasienter, samt hvilke områder eller nettverk i hjernen man ser strukturelle og funksjonelle forskjeller i. Det er likevel rimelig å anta at dette delvis kan forklares med ulike vitenskapelige metodevalg. Selv om flere studier har funnet

svekket funksjon i flere kognitive modaliteter hos AN-pasienter kontra friske kontroller fremstår det som at disse svekkelsene ikke gir signifikante utslag på generelle evnetester. Ettersom dette området av nevropsykologien og teknologien som brukes er relativt fersk er det også et behov for å validere metoder, målinger og funn ytterligere. Det kan også argumenteres for videre evaluering og validering av metodikk på bakgrunn av at nettopp metodevalg. Dette fordi både verktøy for måling og identifikasjon av kognitive evner og kortikale nettverk, varierer i litteraturen.

Med bakgrunn i at det er gjort funn av alterert funksjonell konnektivitet i cerebrale nettverk og variert grad av dysfunksjonell eksekutiv fungering hos AN-pasienter dannet vi oss følgende to hypoteser: Vi forventet å kunne (1) identifisere spesifikke cerebrale hvilenettverk og å påvise en signifikant forskjell i funksjonell konnektivitet i disse mellom AN-pasienter og friske deltakere. Vi forventet også å kunne (2) påvise eksekutive dysfunksjoner hos AN-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen og kunne knytte dette til forskjeller i funksjonell konnektivitet.

Metode

Deltakere

Kun kvinnelige deltakere ble inkludert i den nåværende oppgaven, med den forklaring at AN primært diagnostiseres hos kvinner i alderen 15-40 år (Skårderud, Rosenvinge & Götestam, 2004; Götestam, Eriksen & Hagen, 1995). Denne oppgaven er en del av en pågående studie, som innebærer en løpende inkludering av nye deltakere. Totalt ble 26 kvinner i alderen 11-19 år inkludert i denne oppgaven. Pasientgruppen besto av pasienter diagnostisert med AN i henhold til diagnostiske kriterier i ICD-10, innlagt ved Regionalt senter for spiseforstyrrelser (RSS) ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) og Oslo Universitetssykehus. Deltakerne samtykket til at deres resultater fra testingen kunne benyttes i forbindelse med forskning. Studien ble godkjent av Regional etisk komite (REK) for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK-nummer 2012/1588). Gjennomføring av datainnsamling var lik for begge gruppene: Kontrollgruppen fylte ut de samme spørreskjemaene og ble nevropsykologisk testet, samt gjennomførte den samme MR-protokollen, på lik linje med pasientgruppen. Det var totalt 13 pasienter (snittalder 15.42 år ved testing og 15.33 år ved scanning, aldersspenn 11-17 år ved testing og 12-17 ved scanning) og 13 kontrollpersoner (snittalder 17.39 år ved testing og 17.87 år ved scanning, aldersspenn 16-19 år ved testing og 16-19 år ved scanning) som deltok i studien. For å kunne delta i studien måtte kontrollpersonene anse seg selv som somatisk friske, ikke ha eller hatt alvorlige

sykdommer, skader av noen art, eksempelvis traumatiske hodeskader, eller ha metallimplantater i kroppen (som for eksempel pacemaker). Personer med tatoveringer over 2,5 cm i diameter kunne ikke delta. Studien ekskluderte pasienter som ble behandlet med antipsykotika, antiepileptika eller medikamenter som påvirker blodtrykk eller blodsirkulasjon.

Design

Det ble brukt et mellomgruppedesign med to grupper, pasienter versus friske kontroller, for å undersøke gruppeforskjeller i funksjonell konnektivitet i cerebrale hvilenettverk, samt forskjeller i nevropsykologisk fungering.

Prosedyre og materiale

Første stadiet i undersøkelsen av deltakerne innebar selvrapporteringskjemaene Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q), State-Trait Anxiety Inventory (STAI) og et M.I.N.I.-intervju (Mini Internasjonalt nevropsykiatrisk Intervju). Disse ble fylt ut når deltakerne fikk informasjon rundt studien. Neste stadiet var den nevropsykologiske kartleggingen, gjennomført ved hjelp av Wechsler Adult Intelligence Scale-IV (WAIS-IV), Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) og Conners Continuous Performance Test (CPT-II). Avbildningsteknikken RS-fMRI ble utført som mål på cerebral nettverk, og utgjorde tredje og siste stadiet i undersøkelsen.

Selvrapporteringskjemaer:

STAI: Er et selvrapporteringskjema bestående av 20 spørsmål som måler opplevd angsttilstand i situasjonen og 20 spørsmål som måler personlighetstrekk assosiert med angst (Spielberger, Gorsuch, Lushene, Vagg, & Jacobs, 1983).

BDI-II: Er et selvrapporteringskjema som ble inkludert for å måle depressivt symptomtrykk. Består av 21 ledd hvor deltakeren rangerer tilstedeværelsen av symptomer, og i noen tilfeller symptomets natur, eksempelvis endret matlyst som økt eller nedsatt (Beck, Steer & Carbin, 1988).

EDE-Q: Er et validert selvrapporteringskjema oversatt til norsk som måler symptomer på spiseforstyrrelser. Denne består av 36 spørsmål som korresponderer med spørsmål fra det semistrukturerte intervjuet Eating Disorder Examination. Selvrapporteringskjemaet undersøker tanker og atferd relatert til spiseforstyrrelser i hovedsak de siste 28 dager (Fairburn & Beglin, 1994).

Nevropsykiatrisk intervju:

M.I.N.I.: Er en norsk oversettelse av MINI International Neuropsychiatric Interview (Sheehan et al, 1998). Dette er et strukturert klinikerbasert intervju hvor man undersøker

symptomer på akse I-lidelser i DSM-IV og ICD-10. Den som blir intervjuet får spørsmål om opplevde symptomer på ulike psykiske lidelser og svarene på disse skåres for å vurdere om personen antas å ha et klinisk eller subklinisk symptombilde for ulike psykiatriske diagnoser.

Nevropsykologiske tester:

WAIS-IV: Omfattende test som benyttes for kartlegging av kognitivt evnenivå for aldersgruppen 18-89 år. Består av 10 deltester som sammen gir en evneprofil representert ved fem indekser: verbal forståelse, perseptuell resonnering, arbeidsminne, prosesseringshastighet og fullskala-IQ. Testen administreres av kvalifiserte personell, vanligvis en psykolog eller utdannet testtekniker, og testingen foregår individuelt med hver deltaker. WAIS regnes som en av de mest brukte testene for kognitivt evnenivå og er mye brukt både innen forskning og kliniske utredninger av ulike lidelser (Bosnes, 2009; Wechsler, 2008).

CANTAB: Databasert testbatteri som administreres ved hjelp av nettbrett eller datamaskin med berøringsskjerm. Består av 24 ulike deltester som måler flere ulike områder for kognitiv fungering, som læringsevne, arbeidsminne, oppmerksomhet, eksekutive funksjoner og beslutningstaking, samt ulike former for hukommelse og sosial kognisjon. Testbatteriet har fått høyeste skåre fra Research Excellence Framework (REF), som indikerer at kvaliteten på testen er verdensledende innen originalitet og signifikans.

Conners CPT-II: Databasert test på vedvarende og selektiv oppmerksomhet. Testen måler i tillegg impulsivitet, reaksjonstid, unnløtelser av responser, signaldeteksjon og kontingens/variasjoner innenfor dette. Testpersonen skal under testen se på en skjerm og trykke på en knapp så fort som mulig når de ser en bokstav, med unntak av bokstaven X. Tiden mellom hvert stimuli varierer gjennom testen, og deltakeren måles både på antall feil og responstid, samt endringer i disse utover i testen. Testen er mye brukt i klinisk praksis så vel som forskning, blant annet i utredning av ADHD og forskning på denne og andre lidelser der oppmerksomhet kan være påvirket (Conners, 2004).

Statistisk analyse.

Data fra kliniske og kognitive målinger ble lagt inn i SPSS Statistics 23.0.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Det ble gjennomført deskriptive analyser og enveis ANOVA basert på deltakergruppe. Det ble også gjort en frekvensanalyse for de respektive gruppene for å kartlegge antall respondenter på de ulike delmålene. For å undersøke homogenitet ble Levenes test benyttet. For signifikante delmål hvor Levenes test ga signifikante utslag ($p < 0.05$) og det var forskjell i gruppestørrelse ble Welch-korreksjon benyttet for å korrigere for eventuell effekt av ulike gruppestørrelser.

Hjerneavbildning

RS-fMRI. Funksjonell MR (functional magnetic resonance imaging; fMRI) er en avbildningsteknikk som muliggjør observasjon av dynamiske endringer i hjernen. Denne metoden baserer seg på konsentrasjon av blodets oksygennivåer (BOLD-signal), og er således sensitiv for minimale forskjeller av oksyhemoglobin i blodet. BOLD-signaler baserer seg på at områder som er aktive i hjernen har mer oksygenrikt blod enn inaktive områder (Brodal, 2007). I likhet med fMRI baserer RS-fMRI seg på BOLD-signaler, men forskjellen ligger i at man observerer hjerneaktivitet uten at forsøkspersonen instrueres til å utføre oppgaver (Damoiseaux et al, 2006; Dosenbach et al, 2010).

MR-protokoll. Skanningen ble gjennomført på Universitetssykehuset-Nord-Norge (UNN Tromsø) og Oslo Universitetssykehus.

Skanningen ble utført ved hjelp av en 3 Tesla Siemens Skyra MR skanner utstyrt med en 24-kanals hodespole. Tre separate skanninger ble gjennomført under MR-skanningen. MR-protokollen besto av et T1-vektet strukturell skann på 12 minutter, en RS-fMRI skann på 12 minutter, og et Diffusion Tensor Imaging (DTI) skann på 10 minutter. Ytterligere 2 minutter besto av kalibrering av skanner. Total skanningstid var 34 minutter. Opptaket besto av en MRI serie hvor det ble tatt ett strukturelt bilde (3D turbo field echo scan: T1-vektet MPRAGE, og en funksjonell serie (single-shot EPI skann på 270 dynamiske skann). MR-skanninger med høy oppløsning har vist seg å kunne avdekke sykdomsrelaterte endringer i kortikale og subkortikale hjernestrukturer (May, 2008). En univariat variansanalyse ble utført separat for hver av de segmenterte volum, for å undersøke forskjeller mellom pasienter med AN og kontrollgruppen. Man tok høyde for individuelle forskjeller i kraniumstørrelse i de statistiske analysene, noe som er essensielt ved undersøkelser av ungdom. Endringer i kortikal tykkelse ble vurdert ("vertex-wise based") og korrigert for multiple sammenligninger ved hjelp av Monte Carlo simulering. Data fra DTI og volumetri ble ikke benyttet i denne studien.

Preprossesering av MRI-data: Preprossesering av MRI-data ble utført ved bruk av statistical parametric mapping (SPM). I denne undersøkelsen benyttet man SPM 12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Funksjonelle data for hver deltaker ble korrigert for bevegelse i den første funksjonelle skanningen ved å bruke parametre definert i SPM. I etterkant ble strukturell T1-vektet skanninger samregistrert i forhold til det gjennomsnittlige funksjonelle bildet. De funksjonelle skanningene ble deretter normalisert til standard Monreal Neurological Institute (MNI) ved å anvende transformasjonen "unified segmentation" på det T1-vektede bildet (Ashburner & Friston, 2005), og omgjort til 2 millimeter isotropisk oppløsning. Deretter ble normaliserte funksjonelle skanninger glattet ("smoothed") med en 8

millimeter ("full-width half maximum") Gaussian kernel. De preprosesserte bildene ble visuelt inspisert for feil i samregistreringen eller normaliseringen.

Analyser av resting state fMRI

Group Independent Component Analysis (GICA): Group Independent Component Analysis- funksjonen i dataprogrammet GIFT, versjon 3.0a (hentet fra <http://mialab.mrn.org/software/>), ble benyttet for å analysere data fra fMRI-scanningene. 26 individuelle komponenter ble identifisert ved hjelp av standard prinsipiell komponent analyse (PCA). Den benyttede ICA-algoritmen var "Infomax with GICA back reconstruction". Algoritmens reliabilitet ble undersøkt ved bruk av ICASSO-prosedyren, som inngår i GICA-modulen. ICASSO-prosedyren ble gjentatt 20 ganger. De identifiserte cerebrale nettverkene ble korrelert med cerebrale hvilenettverk identifisert av Allen et al (2011). Dette ble gjort ved hjelp av "component labeler" i GIFT, hvor nettverkene ble sortert etter Z-skårer, med en terskel på $Z > 3$. Totalt ble det identifisert 9 nettverk med tilstrekkelig sammenheng med tidligere identifiserte nettverk (Allen et al, 2011), som ble valgt ut til videre analyser. Cut-off for korrelasjonen med tidligere identifiserte nettverk ble satt til $r > .35$.

Mancovan: Statistiske sammenhenger mellom identifiserte cerebrale hvilenettverk og utvalgte kovariater ble undersøkt med en multivariat kovarians-analyse, med hjelp av programtillegget MANCOVAN i GIFT. Denne prosedyren er en "stepwise" tilnærming hvor en multivariat analyse blir utført forut for en univariat analyse for å kunne identifisere signifikante kovariater. Dette kan redusere antallet nødvendige univariate tester, samt redusere sannsynligheten for type-1 feil (Allen et al, 2011). Nevropsykologiske data fra WAIS og CANTAB, kjønn og alder, samt data for bevegelse i skanner ble tatt med i modellen. Egne analyser ble utført forut for multivariat analyse for å forsikre seg om at antakelsene for normalitet, linearitet og homoscedastisitet var oppfylt. En analyse for multikollinearitet, i form av variansinflasjonsfaktorer (VIF), ble gjennomført i forkant av den multivariate analysen. Ekskluderte variabler hadde VIF-verdier over 4. Etter denne analysen ble variablene kjønn, alder og bevegelse i skanneren, samt deltestene fra CANTAB som viste signifikante gruppeforskjeller inkludert for videre analyser.

En clusterstørrelse på 100 vokslar (1 voksel = 8mm^3) ble satt som cut-off for vurdering av aktivering i den univariate analysen relatert til assosiasjon mellom nevropsykologisk utførelse og anatomiske cluster innad i hvilenettverkene. En False Discovery Rate (FDR) verdi på 0.05 ble anvendt for korrigerings av multiple sammenligninger i MANCOVAN.

Resultater

Alle deltakerne i pasientgruppen tilfredsstilte diagnosekriteriene for AN både i henhold til DSM-V og ICD-10. Ingen av deltakerne tilfredsstilte diagnosekriteriene for andre spiseforstyrrelser i henhold til DSM-V. På MINI var det ingen signifikante forskjeller i skåre over klinisk cut-off mellom gruppene. Ingen av deltakerne i undersøkelsen rapporterte om tidligere hjerneskader som følge av fysisk traume.

På grunn av et omfattende testbatteri i tillegg til fMRI-undersøkelse er det variabelt antall respondenter for målingene. Dette er nærmere beskrevet i tabell 1. De laveste antallene respondenter som vi fikk på enkelte målinger er i AN-pasientgruppen. AN er en svært belastende lidelse for pasientene og kan påvirke deres evne til å bli testet utfyllende, noe som kan være årsaken til at vi ser nevnte frafall av respondenter på noen målinger. Det ble også observert frafall av respondenter i kontrollgruppen for noen av målingene, men i lavere grad enn i pasientgruppen.

Tabell 1

Antall respondenter (N) på delmålene fordelt på gruppe.

Måling	AN-gruppe (N=13)	Kontrollgruppe (N=13)
	N	N
AN-diagnose i DSM-V	13	13
AN pågående	11	11
Vekt	13	11
Høyde	13	11
BMI	13	11
Fullført utdanning	13	13
Antall år utdanning	8	13
EDE-Q	12	11
CANTAB	8	11
CANTAB standardiserte skåre	5	9
WAIS-IV full IQ	12	13
STAI	8	11
MINI	11	11
BDI totalskåre	9	13
CPT	10	10

Kliniske karakteristikk og variansanalyse for flere av målingene er gjengitt i tabell 2. Det ble funnet signifikant høyere målinger hos AN-pasientene kontra kontroller ($p < 0.05$) på BMI, depresjonssymptomer, symptomer på spiseforstyrrelser, angstsymptomer og angsttrekk. Det ble ikke funnet signifikante gruppeforskjeller verken på fullskala-IQ eller delmålene i WAIS-IV.

Resultat fra variansanalyse av delmålene i CANTAB, WAIS-IV og CPT er ikke gjengitt i tabell. Oppsummert ble det for CANTAB-batteriet funnet signifikante mellom-gruppeforskjeller (også etter Welch-korreksjon) i råskåre på deltester hvor AN-gruppen i

gjennomsnitt utviste høyere motorisk latenstid (Motor screening) enn kontrollgruppen [$F(1,17) = 13.241, p = 0.02$, Welch (1,9.59) = 10.827, $p < 0.01$]. AN-gruppen presterte også signifikant svakere enn kontrollgruppen på spatiale planleggings-oppgaver (Stockings of Cambridge) hvor AN-gruppen løste færre antall oppgaver enn kontrollgruppen på minste antall trekk som var mulig totalt sett [$F(1,17) = 4.452, p = 0.05$, Welch (1,16.98) = 5.013, $p = 0.039$]. For oppgaver i Stockings of Cantab som minimum kunne løses med fire trekk var det en signifikant gruppeforskjell som ble eliminert når Welch-korreksjon ble gjennomført [$F(1,17) = 4.758, p = 0.044$, Welch (1,13.477) = 4.482, $p = 0.053$]. Det ble i variansanalysen ikke funnet noen signifikante gruppeforskjeller for noen av målingene i CPT.

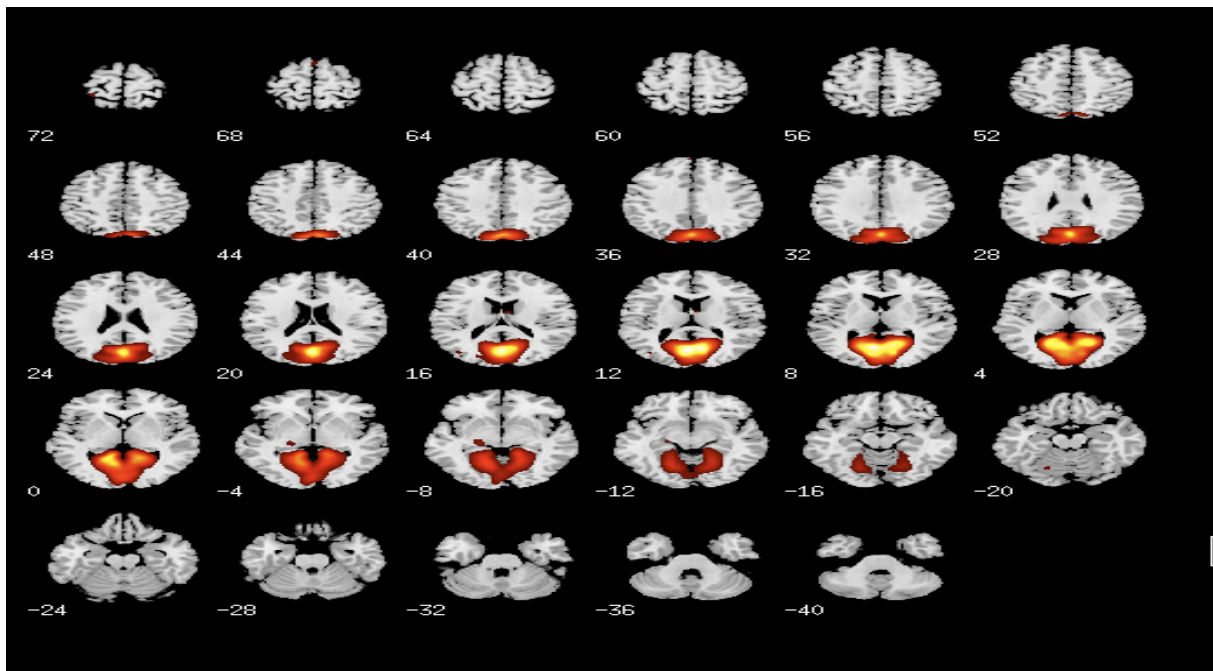
Tabell 2

Kliniske karakteristikk fordelt på gruppe og enveis ANOVA

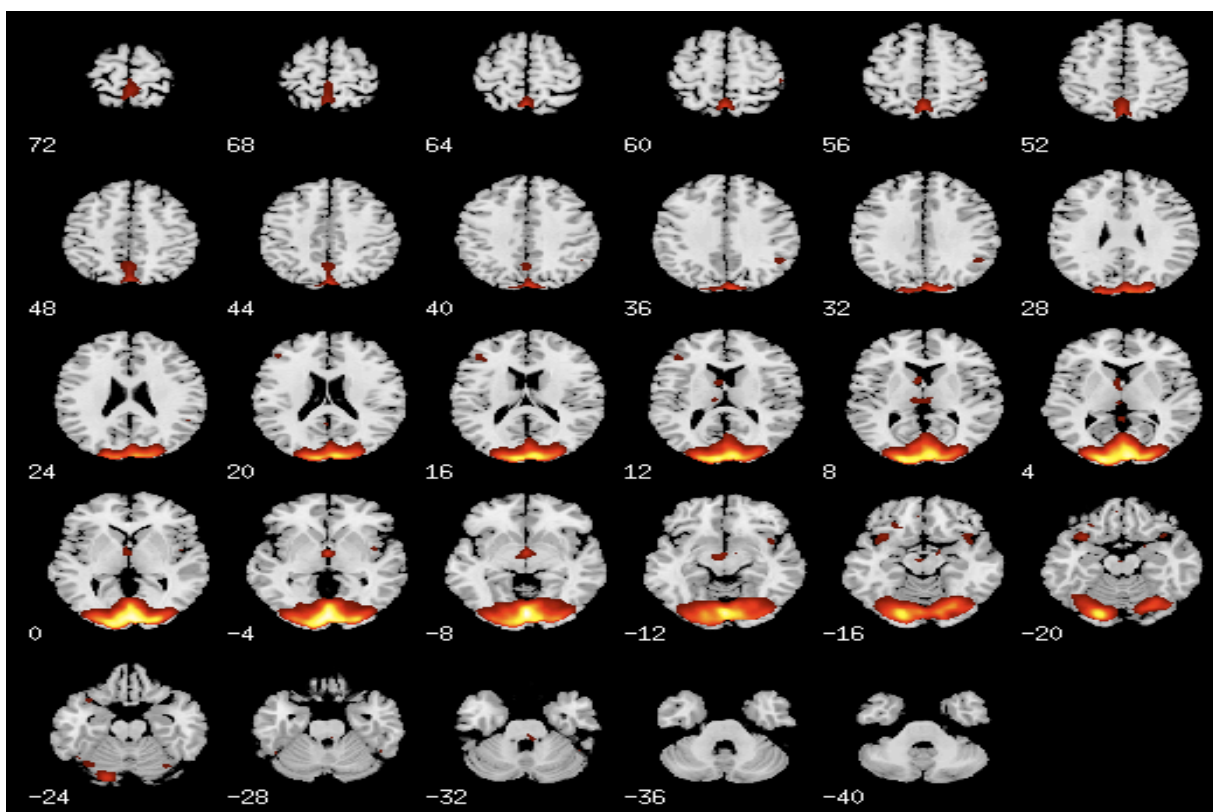
Måling	AN-gruppe		Kontrollgruppe		Analyse		
	M	SD	M	SD	df	F	<i>p</i>
BMI	15.3635	1.47812	22.6824	3.2372	1,22	53.594	< 0.01*
BDI total	39.78	32.622	6.38	5.409	1,20	13.380	< 0.01*
EDE-Q global	3.0242	1.82040	0.8891	0.82091	1,21	12.720	< 0.01*
STAI tilstand	49.75	11.26	33.73	9.275	1,17	11.566	< 0.01*
STAI trekk	52.38	13.179	38.36	11.404	1,17	6.143	0.024*
WAIS fullskala IQ	100.083	21.915	102.077	10.828	1,23	0.085	0.773

Notat. * $p < 0.05$. *p*-verdier er Welch-korrigert.

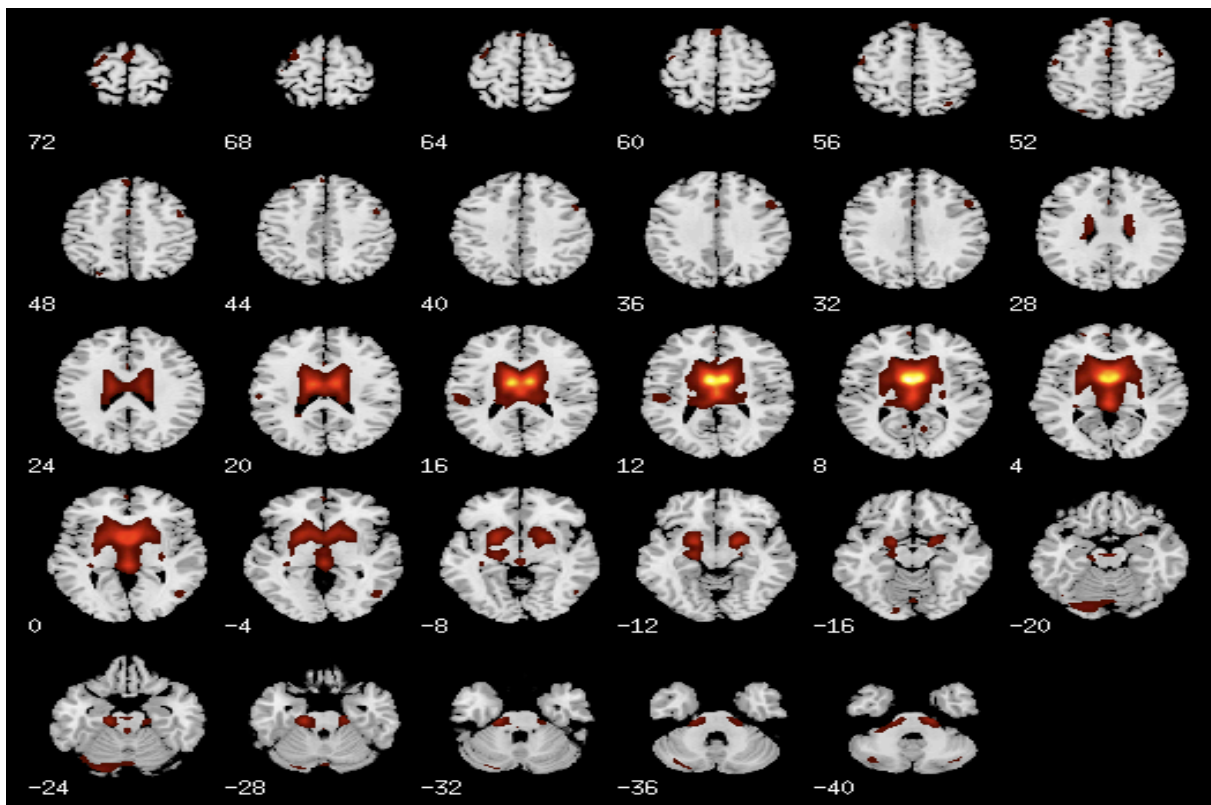
Undersøkelser av gruppeforskjeller i konnektivitet i cerebrale hvilenettverk ble gjort etter en statistisk metode beskrevet av Allen et al (2011). Det ble inkludert 270 preprosesserte skanninger fra hver deltaker i analysen. GICA identifiserte 26 uavhengige cerebrale hvilenettverk, som ble korrelert med tidligere identifiserte hvilenettverk fra tidligere studier (Smith et al, 2009; Allen et al, 2011). Totalt 9 av de 26 nettverkene hadde en positiv korrelasjon med de tidligere identifiserte hvilenettverkene. Disse 9 hvilenettverkene ble som følge av dette valgt ut til videre analyse. Det ble avdekket et precuneus nettverk (figur 1), et kognitivt visuelt nettverk (figur 2), et basalganglie nettverk (figur 3), et høyre eksekutivt nettverk (figur 4), et ventralt default mode nettverk (figur 5), et sensomotorisk nettverk (figur 6), et dorsalt default mode nettverk (figur 7), et venstre eksekutivt nettverk (figur 8) og et auditivt nettverk (figur 9).



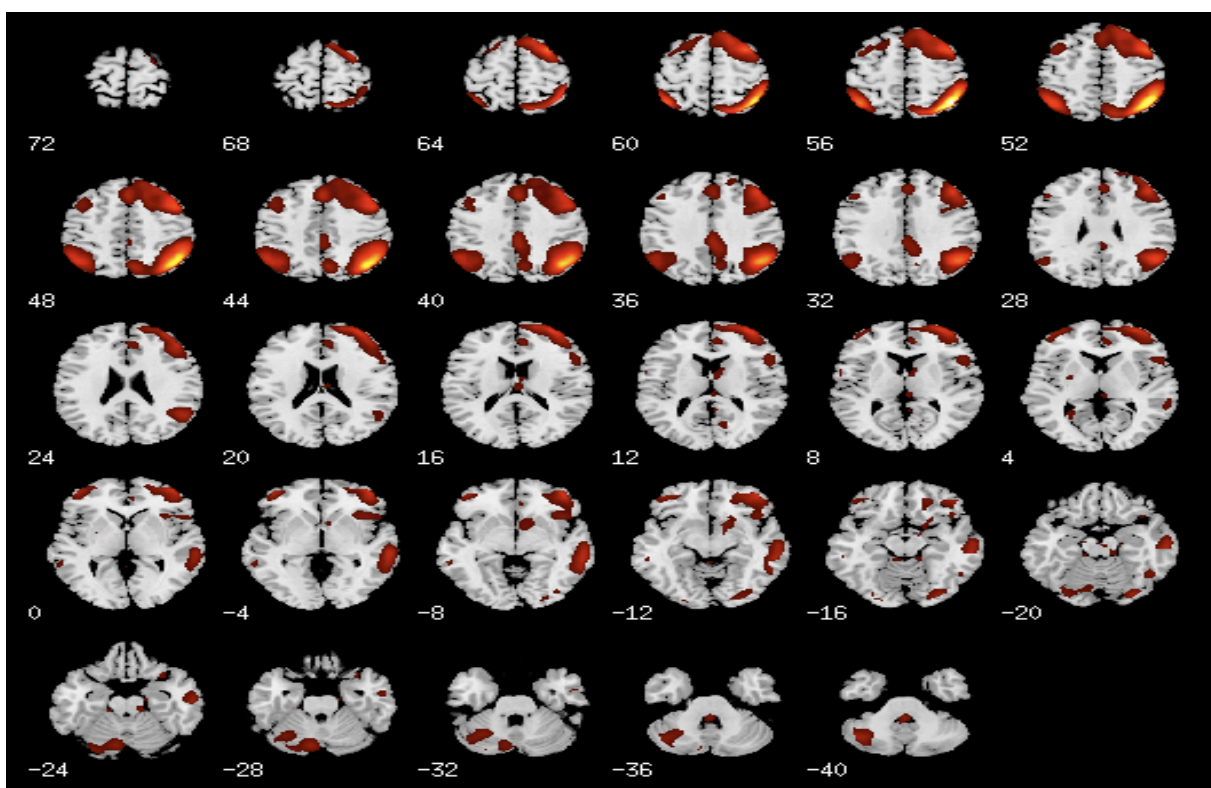
Figur 1. Precuneus nettverk



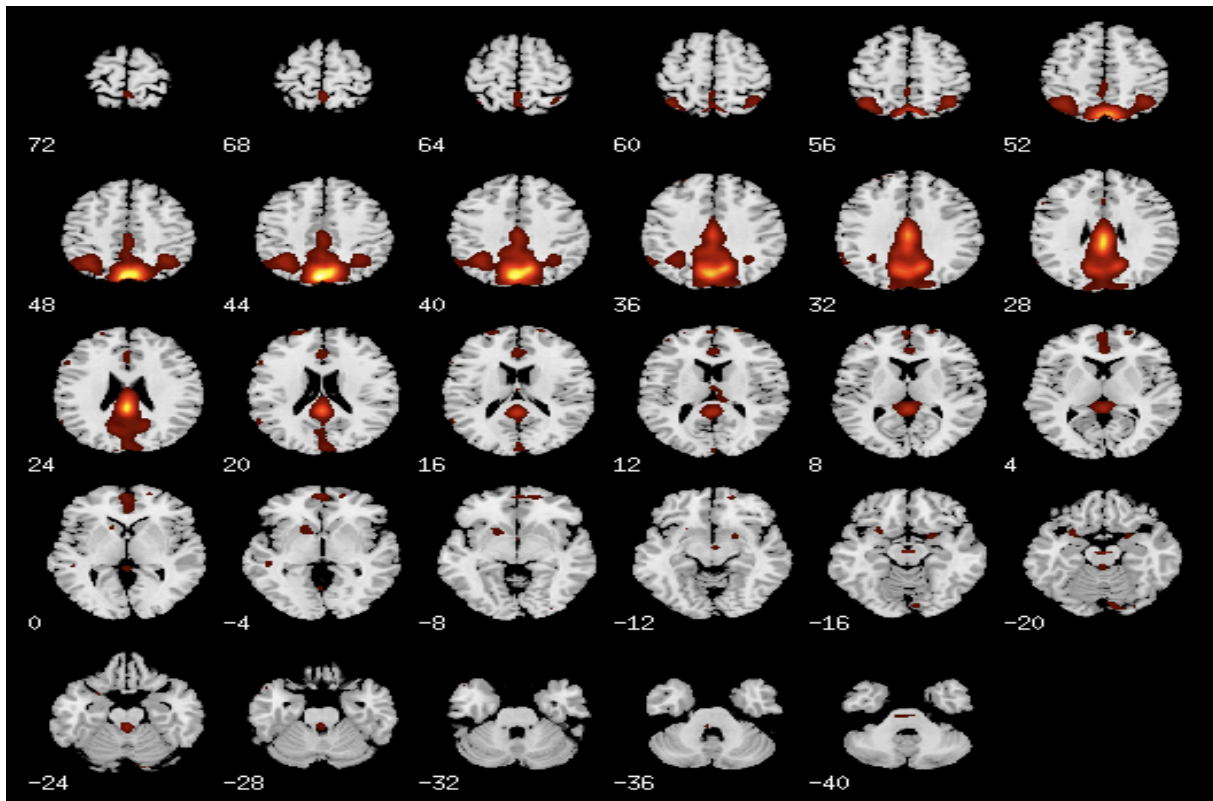
Figur 2. Kognitivt visuelt nettverk



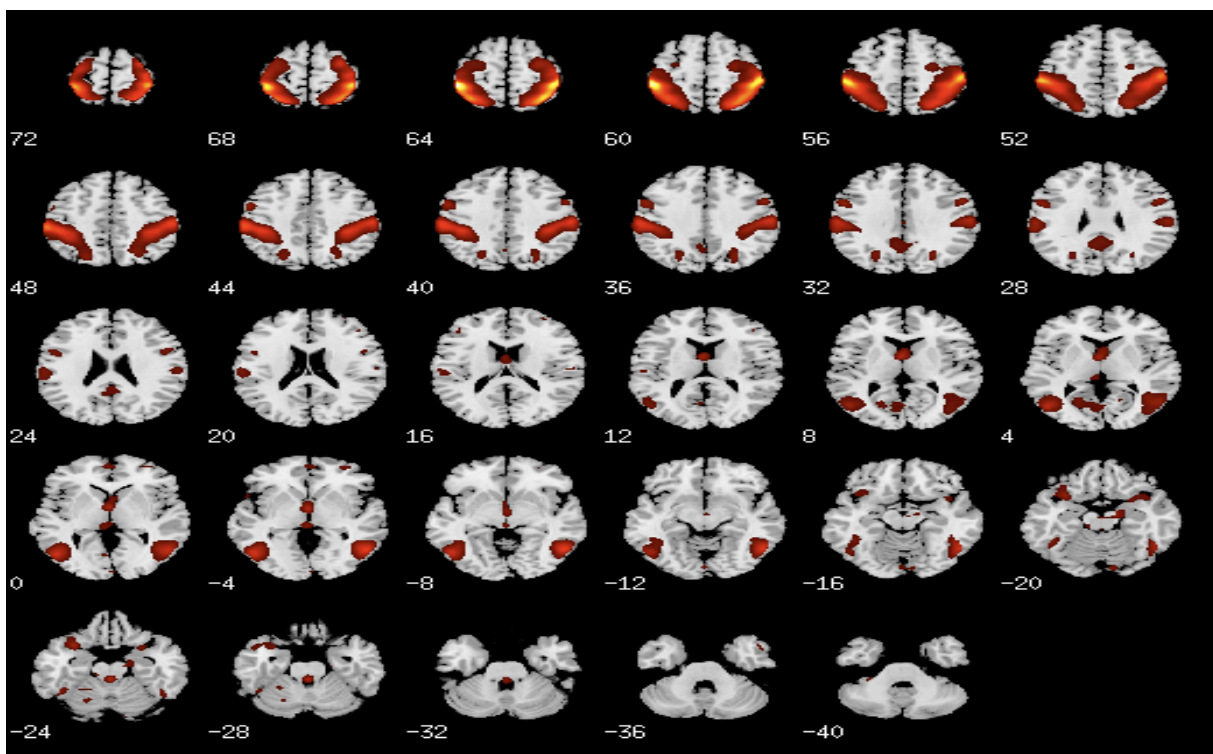
Figur 3. Basalganglie nettverk



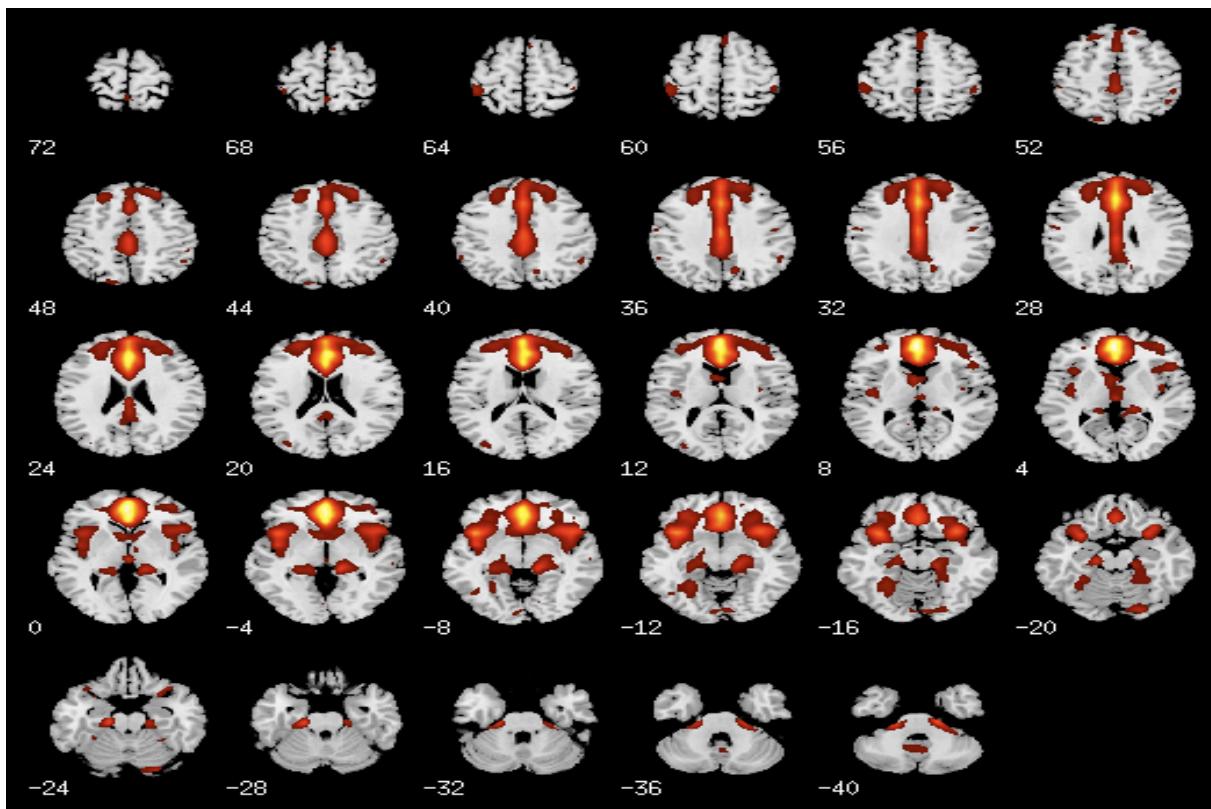
Figur 4. Høyre eksekutivt nettverk



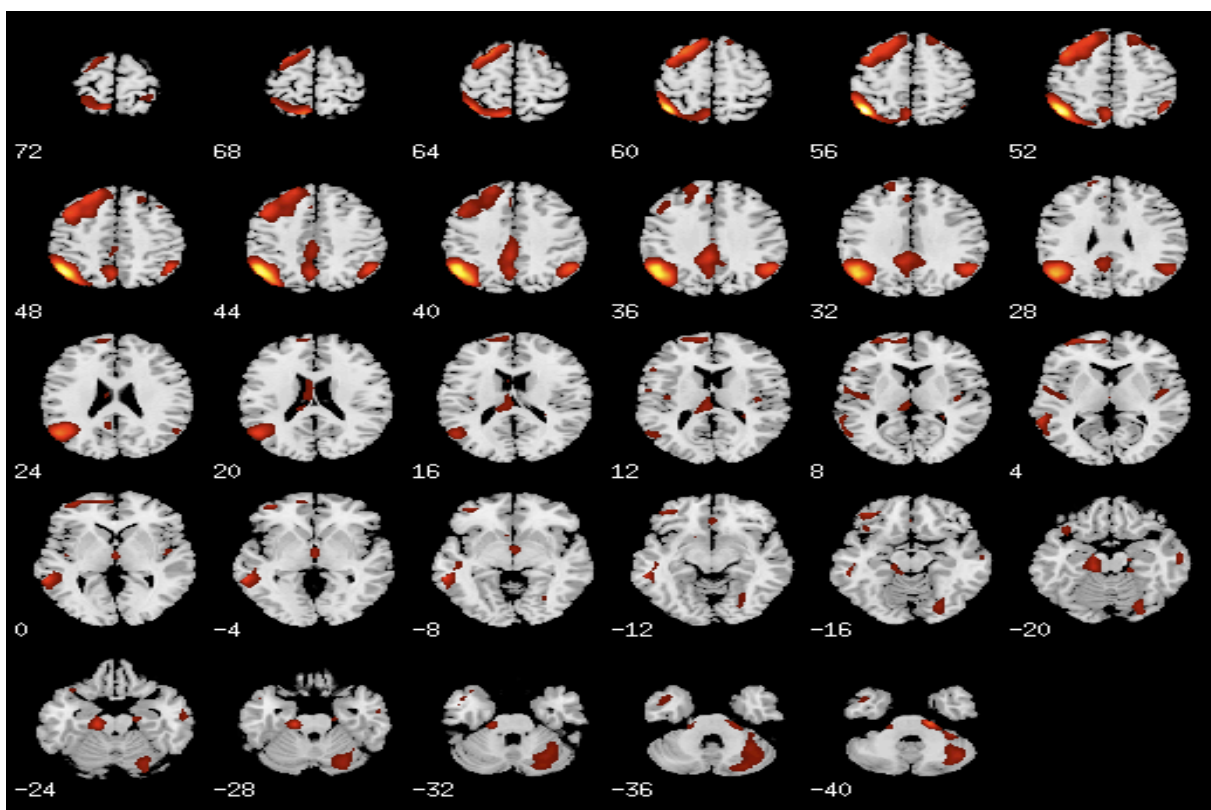
Figur 5. Ventralt default mode nettverk



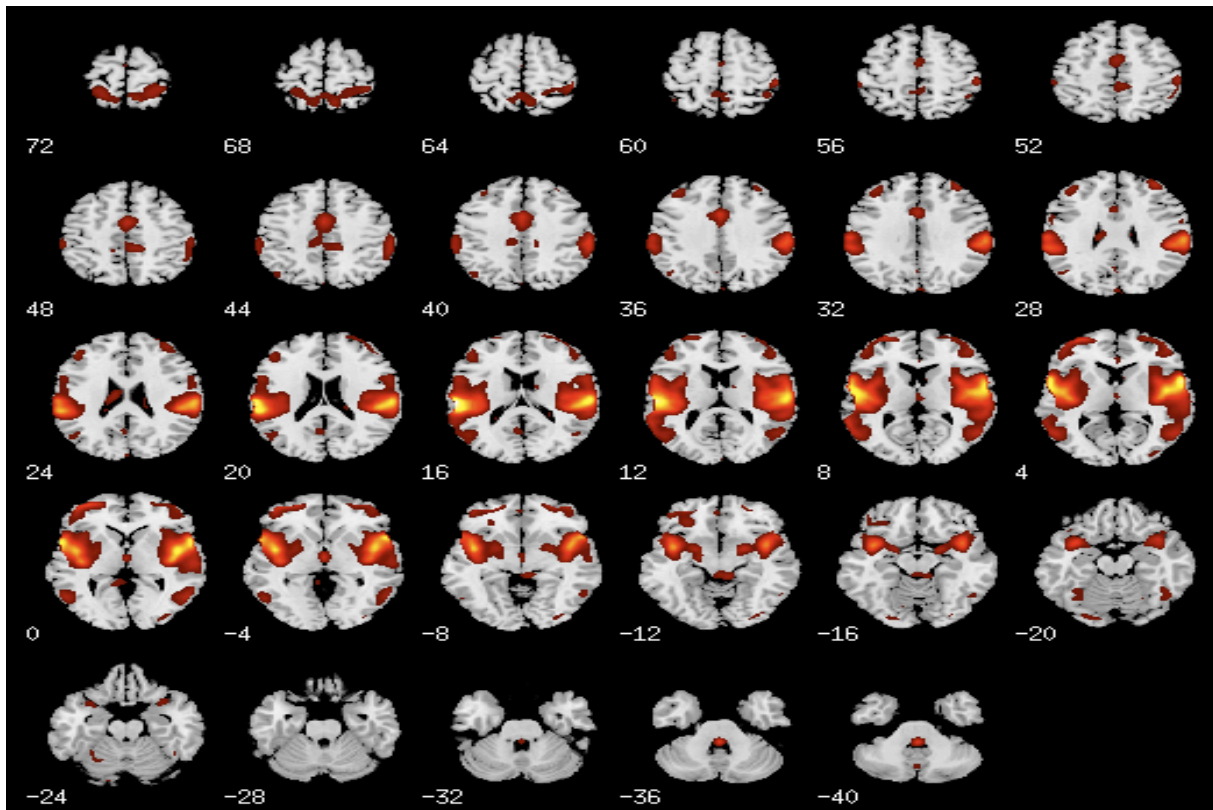
Figur 6. Sensomotorisk nettverk



Figur 7. Dorsalt default mode nettverk



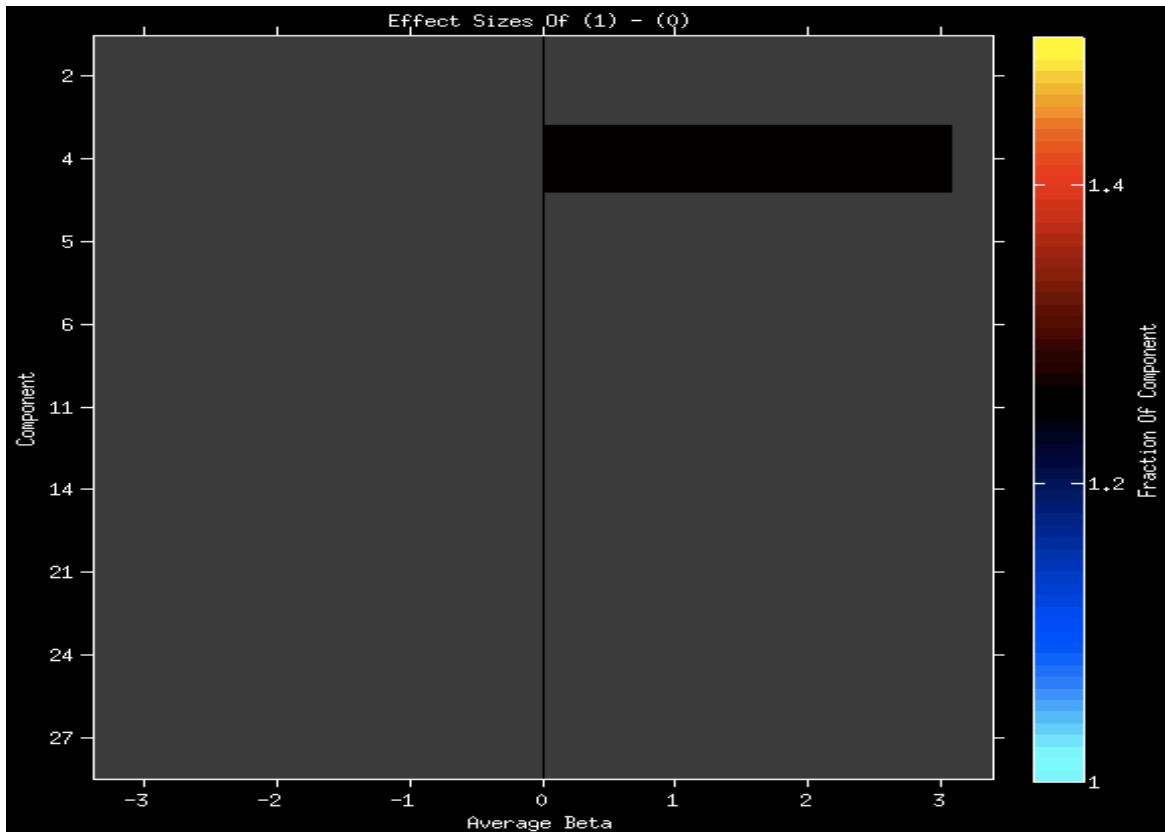
Figur 8. Venstre eksekutivt nettverk



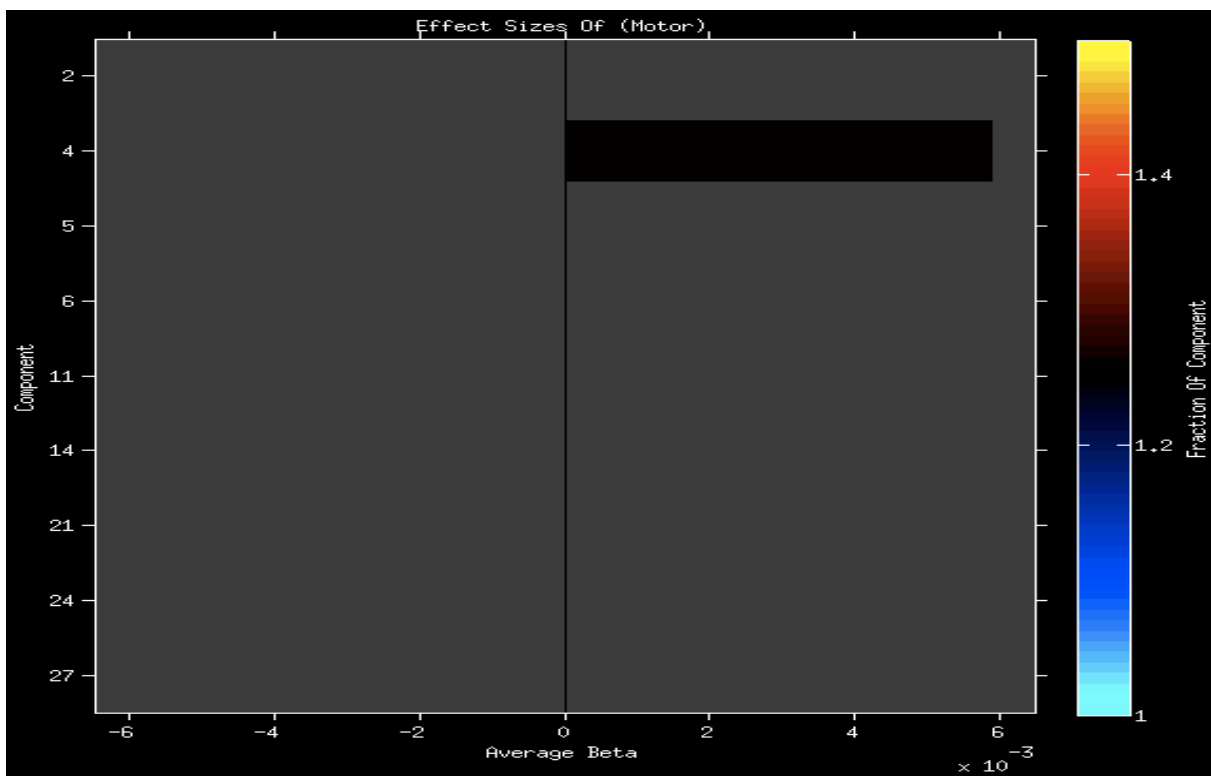
Figur 9. Auditivt nettverk

Mancovan

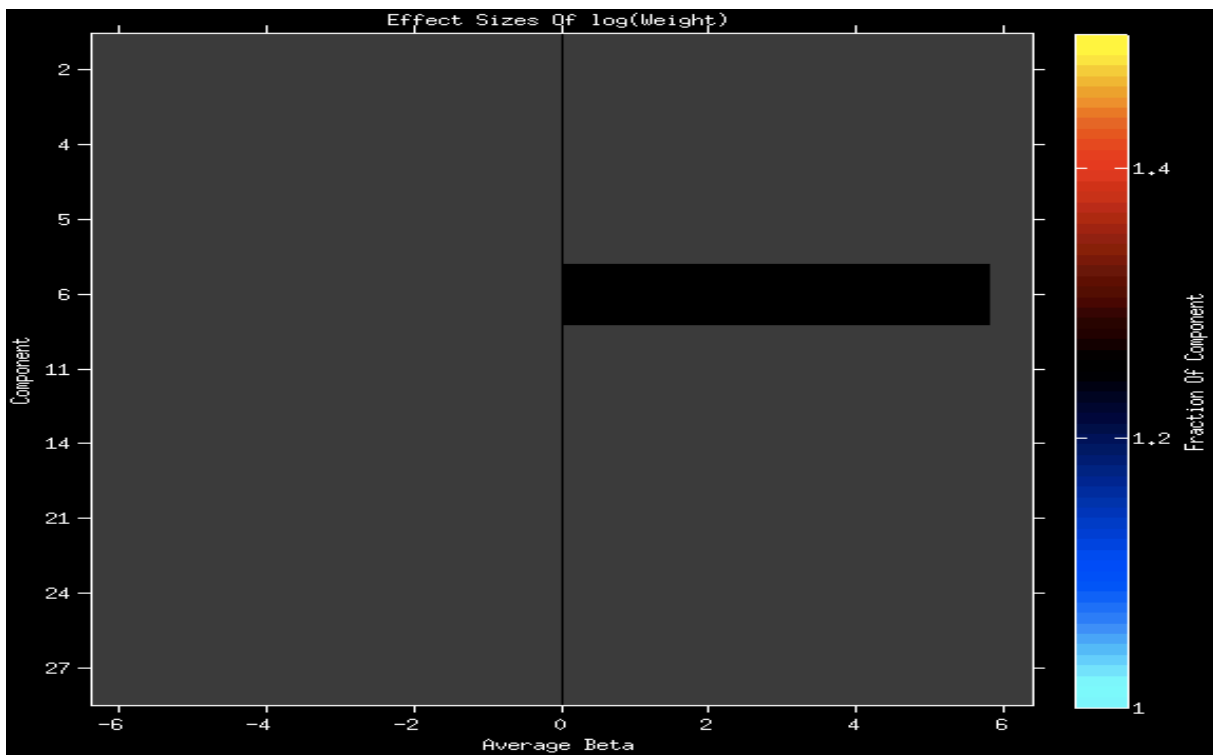
Som tidligere beskrevet ble det gjennomført en stegvis multivariat regresjonsanalyse. Variabler ble ekskludert dersom de ikke bidro med statistisk forklaringsverdi til den endelige modellen. Preliminære analyser indikerte at antagelser for linearitet, normalitet og homoscedastisitet var oppfylte. Det ble ikke avdekket noen variansinflasjonsfaktorer (VIF) over 3 i modellen, som indikerte at alle variablenes bidrag til modellen var unike. Resultatene fra den multivariate analysen viste at kontrollgruppen hadde signifikant høyere funksjonell konnektivitet i høyre eksekutive nettverk ($p < .05$) og det sensomotoriske nettverket ($p < .05$). Resultatene av den multivariate analysen er fremstilt i figurene figur 10 -12. Nettverkene med signifikante gruppeforskjeller er vist i figur 13 og 14, og er illustrert i både sagittalt, koronalt og aksialt snitt.



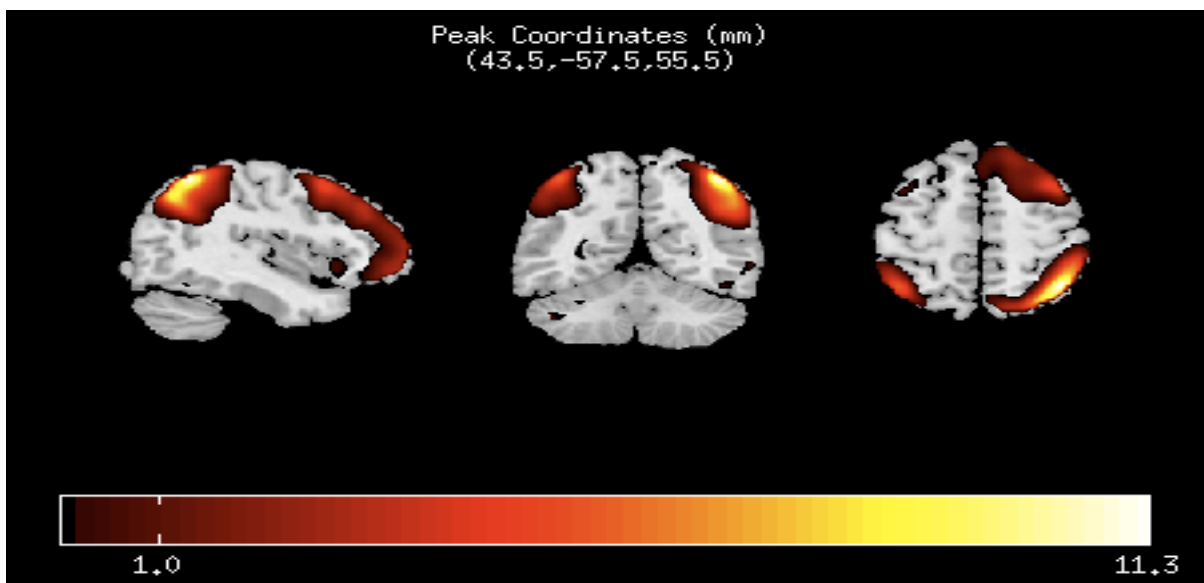
Figur 10. Resultater fra multivariat regresjonsanalyse. Signifikant gruppeforskjell mellom pasienter og friske (friske > pasienter) i funksjonell konnektivitet i høyre eksekutive nettverk.



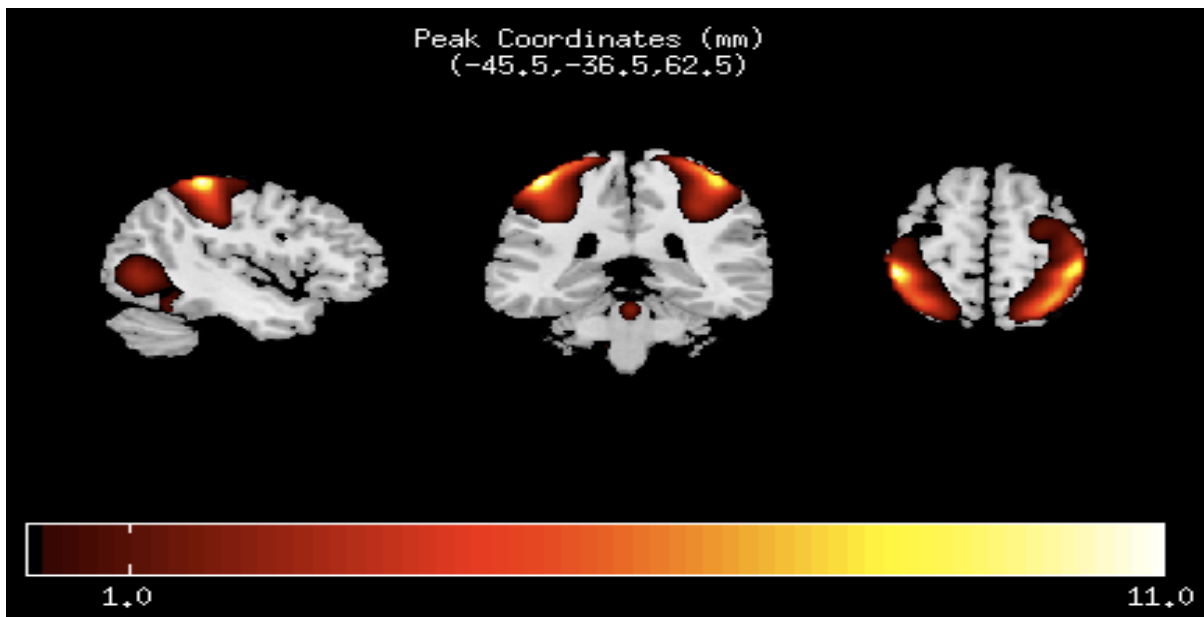
Figur 11. Resultater fra multivariat regresjonsanalyse. Signifikante gruppeforskjell mellom pasienter og friske (friske > pasienter) i funksjonell konnektivitet i høyre eksekutive nettverk.



Figur 12. Resultater fra multivariat regresjonsanalyse. Signifikante gruppeforskjeller mellom pasienter og friske (friske > pasienter) i funksjonell konnektivitet i sensomotorisk nettverk.



Figur 13. Høyre eksekutivt nettverk. Signifikant forskjell mellom pasientgruppe og kontrollgruppe ($p < .05$). Fra venstre mot høyre: sagittalt, koronalt og aksialt snitt.



Figur 14. Sensomotorisk nettverk. Signifikant forskjell mellom pasientgruppe og kontrollgruppe ($p < .05$). Fra venstre mot høyre: sagittalt, koronalt og aksialt snitt.

Diskusjon

Vi hadde forventet å finne signifikante forskjeller i funksjonell konnektivitet i cerebrale hvilenettverk hos AN-pasienter kontra friske kontroller. Vi forventet også å finne forskjeller i nevrokognitive mål mellom disse gruppene. I tråd med vår første hypotese ble det i denne undersøkelsen identifisert 26 hvilenettverk. Av disse fant vi at ni nettverk (et precuneus-nettverk, et høyre eksekutivt nettverk, et basalganglie-nettverk, et sensomotorisk nettverk, et ventralt default mode nettverk, et kognitivt visuelt nettverk, et dorsalt default mode nettverk, et venstre eksekutivt nettverk og et auditivt nettverk) korrelerte positivt med tidligere identifiserte nettverk i litteraturen. I det høyre eksekutive nettverket og i det sensomotoriske nettverket ble det funnet signifikant lavere funksjonell konnektivitet i AN-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen.

Vi fant signifikante gruppeforskjeller i nevrokognitive mål på psykomotorisk latenstid og spatial problemløsningsevne, der AN-gruppen hadde høyere psykomotorisk latenstid og måtte gjøre flere forflytninger for å løse oppgavene sammenlignet med kontrollgruppen. På andre nevrokognitive eller eksekutive mål ble det ikke funnet signifikante gruppeforskjeller mellom AN-gruppen og kontrollgruppen. Dette i tråd med vår hypotese (2) om å finne eksekutive dysfunksjoner som kunne knyttes til alterert funksjonell konnektivitet.

Kognitive og eksekutive mål

I noen av deltestene i CANTAB-batteriet framkom det signifikante mellomgruppeforskjeller. Deriblant høyere motorisk latenstid i pasientgruppen kontra kontrollgruppen.

Dette motstrider med funn av Fowler et al (2006) som ikke fant en slik gruppeforskjell. Likevel kan det pekes til annen forskning som, ved bruk av andre instrumenter, har funnet forhøyet motorisk latenstid hos AN-pasienter sammenlignet med kontroller (Weider et al, 2015; Zakzanis et al, 2010). Gruppeforskjellen i motorisk latenstid ga ikke noen signifikante utslag på CPT. Mulige årsaker til dette kan være at AN-pasienter opplever spesifikt høyere grad forsinket psykomotorikk, slik det er foreslått av Zakzanis et al (2010), og ikke forsinket prosesseringshastighet, redusert årvåkenhet eller redusert oppmerksomhetsevne. En mulig forklaring kan være hvis målt reaksjonstid/latenstid i CPT er mer sensitivt for prosesseringshastighet enn psykomotorisk hastighet og omvendt i CANTAB-batteriet. En slik årsaksforklaring vil ytterligere kunne validere at det foreligger en slik forskjell, som nevnt ovenfor, i spesifikke eksekutive prosesser.

Signifikante gruppeforskjeller på mål for spatial problemløsningsevne ble også funnet i denne undersøkelsen. AN-gruppen brukte i gjennomsnitt signifikant flere forflytninger for å løse en oppgave hvor de skulle plassere tre baller i ulike farger i en rekkefølge de blir forevist. Dette i tråd med tidligere funn der CANTAB-batteriet er benyttet for å undersøke forskjeller i eksekutivfunksjoner hos AN-pasienter og friske deltakere (Fowler et al, 2006). Flere studier på eksekutivfunksjoner hos AN-pasienter har funnet redusert kognitiv fleksibilitet hos både voksne (Talbot et al, 2015; Aloï et al, 2015) og ungdommer (McAnarney et al, 2011) med AN sammenlignet med friske kontroller. Vi fant ingen slike forskjeller i vår studie.

Vi kunne ikke observere noen signifikante forskjeller mellom AN-gruppen og kontrollgruppen på WAIS-skåre. Dette er forenlig med tidligere undersøkelser (Boehm et al, 2014; Connan et al, 2006; Ehrlich et al, 2015) der det også framkom at AN-pasienter ikke presterer signifikant dårligere på intelligenstester enn friske kontroller. Dette understøtter oppfatningen av at kognitive svekkelser hos AN-pasienter ikke påvirker kognitive evner som måles av generelle kognitive evnetester.

Det ble ikke påvist signifikante gruppeforskjeller på CPT. Dette i tråd med Weider et al (2015) og Beadle et al (2013), som brukte samme verktøy for å måle oppmerksomhet hos AN-pasienter. Innenfor forskningen på dette området er det gjort variable funn angående årvåkenhet, samt å holde oppmerksomhet over tid er evner som er påvirket hos AN-pasienter sammenlignet med friske (Zakzanis et al, 2010). Etersom flere av deltestene i WAIS-IV er antatt å måle flere av de samme eksekutive egenskapene som CPT føles det rimelig å anta at fraværet av signifikante gruppeforskjeller i målingene her ikke skyldes overprestasjon i pasientgruppen eller underprestasjon i kontrollgruppen, men derimot gjenspeiler korrekt evnenivå på de egenskapene som måles for hele utvalget.

Fowler et al (2006) påviste gruppeforskjeller i CANTAB hvor AN-gruppen presterte dårligere enn friske kontroller på visuell informasjonsprosessering og spatialt gjenkjenningssminne (spatial recognition memory). Videre pekes det også til at deltakerne i AN-gruppen som presterte dårlig på målinger av spatial problemløsningsevne stort sett også presterte dårlig på overnevnte mål. Dette kunne indikere at det forelå et funksjonsfall i eksekutiv-funksjoner som alle disse testene er sensitive for hos noen AN-pasienter. Disse funnene ble ikke replikert i vår studie.

Det er, i litteraturen, funnet en samvariasjon mellom BMI og kognitive evner hos AN-pasienter (Zakzanis et al, 2010). Funnene tyder på at det heller er laveste historiske BMI (nadir BMI) gjennom livsløpet som predikerer alvorlighetsgraden av spesifikke kognitive svekkelser enn nåværende BMI (Weider et al, 2015).

Funksjonell konnektivitet

I denne studien ble det identifisert 26 cerebrale hvilenettverk, hvorav ni av disse sammenfaller med nettverk funnet i tidligere undersøkelser (Smith et al, 2009). Funnene i denne studien av signifikant lavere RS-funksjonell konnektivitet i høyre eksekutive nettverk og sensomotorisk nettverk, er delvis i tråd med tidligere forskning. Andre relevante studier viser til forskjeller i funksjonell konnektivitet i eksekutive nettverk (Kim et al, 2012; Ehrlich et al, 2015), sensomotoriske nettverk (Geisler et al, 2016) og thalamoinsulære nettverk (Kullmann et al, 2014) mellom AN-pasienter og friske deltakere.

I denne oppgaven sammenfaller funn av lavere funksjonell konnektivitet i sensomotorisk nettverk med mål på sensomotorisk latenstid, som avdekket av oppgaver i det nevrokognitive testbatteriet. Det er derfor nærliggende å anta at endret konnektivitet i motoriske områder hos AN-gruppen kan bidra til høyere psykomotorisk latenstid på slike oppgaver. Videre kan tenkes at svakere konnektivitet senker prosesseringsevnen innad i dette nettverket, noe som gir seg utslag på spesifikke nevropsykologiske tester. Det kan dessuten tenkes at atrofi i skjelettmuskulaturen, som følge av underernæring over lengre tid, kan ha bidratt til den markante latenstiden ved utføring av motoriske oppgaver. Som det fremgår av figur 12 avdekkes disse forskjellene i det sensomotoriske nettverket som følge av variabelen vekt. Altså, jo mindre vekten er, jo dårligere er konnektiviteten i nettverket. Nedgang i vekt representerer underernæring, som vil føre med seg større grad av atrofi. Muskelatrofi kan forklare de dårligere resultatene på motoriske tester, men ikke hvorfor konnektiviteten i det cerebrale nettverket er svekket. Det er derfor sannsynlig at begge disse aspektene bidrar til å svekke motoriske ferdigheter hos pasientgruppen.

I tråd med vår hypotese ble det funnet signifikante forskjeller, spesifikt i det høyre eksekutive hvilenettverket (se figur 10 og 11) spesielt under utføring av motoriske oppgaver, men også på bakgrunn av gruppetilhørighet. Dette indikerer at deltakere med AN har svakere konnektivitet sammenlignet med friske kontroller i dette nettverket. Det forelå antakelser om at eksekutive funksjoner er lokalisert i dette nettverket, (Fox et al, 2005), og at gruppeforskjellene i hvilenettverket ville gjenspeiles i de nevropsykologiske testene. Dette viste seg ikke å være tilfelle, da forskjellene i eksekutiv fungering begrenset seg til deltester for spatial problemløsning i CANTAB. Som følge av få testresultater (kun 19 fullførte CANTAB-tester) kan det tenkes at eventuelle gruppeforskjeller ikke kom til syne. Likeså kan det pekes til at personer med AN i større grad viser tegn på en personlighet karakterisert av rigiditet og perfektjonisme (Zakzanis et al, 2010; Renwick et al, 2015). Muligens har dette påvirket resultatene ved at pasientgruppen kan ha vært mer motivert og konsentrert for å prestere best mulig på testene sammenlignet med personer i kontrollgruppen. På bakgrunn av dette er det tenkelig at en slik ekstra innsats vil kunne kompensere for en eventuell eksekutiv svekkelse. Som et tillegg kan det nevnes at nevropsykologisk testing anses som en relativt kunstig situasjon, og det er mulig at eventuelle eksekutive svekkelser ville kommet mer til syne i situasjoner med en høyere økologisk validitet.

Under analyseringen av cerebrale hvilenettverk, ble det avdekket et kognitivt visuelt nettverk. Det ble derimot ikke funnet noen signifikante gruppeforskjeller i dette nettverket, til tross for at pasientgruppen gjorde det signifikant dårligere på spatiale planleggingsoppgaver i CANTAB, sammenlignet med kontrollene. Dette kan indikere at en eventuell svekkelse ikke ligger i det visuelle ved disse oppgavene, men heller i de eksekutive aspektene under utføringen av oppgaven.

Symptommål

Deltakernes signifikante gruppeforskjeller i BMI, samt rapporterte symptomer på spiseforstyrrelser, bidro til å støtte opp om hvorvidt deltakerne i undersøkelsen var diagnostisert korrekt med tanke på AN-diagnose eller ikke. Det ble også gjort funn i fMRI-analysen som indikerte korrekt kategorisering av deltakerne i gruppene.

I denne undersøkelsen framkom det signifikante gruppeforskjeller i depressive symptomer og angstsymptomer, med høyere grad av rapporterte symptomer hos deltakerne i AN-gruppen. Funnene er i tråd med tidligere studier, hvor det er funnet forhøyet forekomst av angst- og depresjonssymptomer hos AN-pasienter sammenlignet med friske deltakere (Zakzanis et al, 2010; Pinhas et al, 2011). Verktøy som måler symptomer på henholdsvis angst- og depressive, lidelser har tidligere vært antatt delvis å måle de samme symptomene.

Argumentasjonen går allikevel i retning av at disse verktøyene i høy grad har god test-retest reliabilitet og validitet (Beck et al, 1988; Spielberger et al, 1983). På bakgrunn av dette kan vi ikke med sikkerhet slå fast at det er forhøyet frekvens av disse symptomene i AN-gruppen kontra kontrollene. Likevel kan det pekes til relativt gode effektstørrelser for disse. Komorbide psykiske lidelser, som depresjon, antas å kunne påvirke prestasjon på tester av kognitiv og eksekutiv funksjoner negativt (Galimberti et al, 2012; Giel et al, 2012; Aloï et al, 2015; Weider et al, 2015). Samtidig, som oss bekjent, har forskningen på dette området, som vi kjenner til, kun funnet at mål på kognitiv fleksibilitet er negativt påvirket av komorbid depresjon ved AN og ikke spatial problemløsningsevne eller psykomotorisk prestasjon direkte. Vi tenker uansett at dette er et viktig aspekt ved AN som bør kartlegges videre av senere forskning.

Begrensinger

Denne studien har flere begrensinger, deriblant et mindre utvalg deltakere enn forespeilet. I tillegg manglet det data på deltakere ved flere av målingene, både i pasientgruppen og kontrollgruppen. Den statistiske styrken til funnene i vår undersøkelse blir dermed redusert. Dette gjør at funnene i denne studien blir mindre generaliserbare og heller bør sees på som hypotesegenererende, snarere enn konklusive. Videre var det en aldersforskjell mellom gruppene, hvor snittalderen på deltakerne i kontrollgruppen var betydelig høyere enn i pasientgruppen. Ettersom det er en ganske bred enighet om at det skjer en omfattende cerebral og kognitiv utvikling hos personer i tenårene, kan det ikke utelukkes at dette har påvirket de observerte gruppeforskjellene i funksjonell konnektivitet og eksekutive mål.

Som følge av at denne studien er en tverrsnittsundersøkelse og ikke det ikke har blitt benyttet et design med repeterte målinger, kan vi ikke si noe om de konnektive og eksekutive gruppeforskjellene i denne studien er et resultat av premorbide forhold. Vi kan heller ikke si noe om i hvilken grad de er reversible hvis AN-pasientene gjenvinner normalvekt. Det er gjort funn som er forenlige med at dysfunksjonelle eksekutivprofiler er et resultat av genetikk, altså en premorbid faktor, i stedet for en konsekvens av AN (Galimberti et al, 2013). Det er også gjort blandede funn vedrørende reversibiliteten av eventuelle kognitive svekkelser etter gjenvinning av normalvekt hos AN-pasienter (Castro-Fornieles et al, 2009).

Det anbefales at det utvises forsiktighet i tolkningen av kausalitet, da denne oppgaven baserer seg på korrelasjonelle metoder. På bakgrunn av de data som er brukt er det vanskelig å si noe sikkert om den nedsatte funksjonelle konnektivitet i hvilenettverkene hos pasientene med AN er et resultat av sykdommen, eller om de var til stede før de ble syke.

Det er ikke kontrollert for potensielle tredjevariabler, for eksempel utdanningsnivå, varighet av sykdom, eller grader av perfeksjonisme eller rigiditet. Det kan tenkes at slike variabler kan ha påvirket de resultatene som er avdekket i de overnevnte undersøkelsene.

Styrker ved studien og klinisk relevans

Til tross for de overnevnte begrensningene, har vår studie relevans med tanke på klinisk anvendelse og fremtidig forskning. Våre undersøkelser kan bidra til en økt forståelse av AN, og supplerer til et forskningsfelt som kan betegnes som under utvikling. Replikasjon av allerede eksisterende undersøkelser er til særs viktig, som følge av de tvetydelige resultatene som er produsert fram til nå (Fox & Greicius, 2010).

En av fordelene ved studien ligger i de metodene som er benyttet, da spesielt RS-fMRI. Dette er en non-invasiv måte for å undersøke cerebral fungering, som kan utføres på et vidt antall personer nesten uavhengig av deres funksjonsnivå (Fox & Greicius, 2010). Kjennetegnet ved RS-fMRI, altså fraværet av en aktiveringsbetingelse, kan være fordelaktig, spesielt når man studerer denne pasientgruppen. Personer med AN er kjent for spesifikke personlighetstrekk som gjør seg gjeldende i lidelsen, eksempelvis perfeksjonisme. Slike personlighetstrekk kan gjøre seg gjeldende i testing og oppgaver der prestasjon måles, også under skanning med aktiveringsbetingelser. På bakgrunn av dette kan det stilles spørsmålstegn ved hvorvidt avdekkede forskjeller i konnektivitet under aktiveringsbetingelser er tegn på gruppeforskjeller mellom AN-pasienter og unge kvinner uten AN. Slike observasjoner kan også tenkes er tegn på forskjeller knyttet til prestasjon eller personlighetstrekk. Ved bruk av RS-fMRI kan det antas å minke denne sannsynligheten, og derfor øker sjansen for at observerte forskjeller kan tilskrives konnektivitetsforskjeller. Videre har Smith et al (2009) vist at hjernen selv under hvile benytter seg av de samme cerebrale nettverkene som under utføring av ulike kognitive oppgaver. De viste og at de ulike komponentene i de ulike cerebrale nettverkene kommuniserte med hverandre i en lignende hierarkisk struktur under hvile, som under aktivering. Dette kan ses som et argument for at studier av hvilenettverk kan gi liknende informasjon som studier med aktiveringsbetingelser, samtidig som man unngår de overnevnte utfordringene. Fraværet av en aktiveringsbetingelse gjør det i tillegg enklere å inkludere pasienter i studien, da det ikke stilles like strenge krav til fungeringsnivå. Et langskredet tilfelle av AN kan føre med seg funksjonsnedsettinger som påvirker skanning med aktiveringsbetingelser negativt.

Det er en mulighet, og en forhåpning, at studier av denne typen vil kunne ha en nytteverdi innen diagnostisering av AN, ikke bare ved å styrke klinikerens antakelser, men også ved å gi viktige differensialdiagnostiske opplysninger. Ved å avdekke forskjellene i

hvileaktivitet som skiller friske personer fra pasienter med AN, kan man gi klinikerer flere muligheter i diagnostisering og behandling av lidelsen. Likeså kan avdekkingen av mønstre i hvileaktivitet hos personer med AN, og hvordan disse skiller seg fra hvileaktivitet hos personer med andre psykiske lidelser, bidra til sikrere differensialdiagnostiske vurderinger. En slik kunnskap kan potensielt kunne forbedre, validere og bane vei for nye behandlingsalternativer for en lidelse som per dag dato legger beslag på store ressurser med et usikkert utfallsperspektiv (Fox og Grecius, 2010). I tillegg kan den gi bedre innsikt i hvordan forskjeller i hvileaktivitet kan bidra til utviklingen og opprettholdelsen av AN.

Likeledes, i framtidige studier, er det muligheter for å bygge videre på de funn som er gjort her, sammen med tidligere undersøkelser. Økt kunnskap rundt hvilenettverk hos personer med AN, og sannsynligvis andre lidelser, vil kunne settes opp mot andre kliniske variabler knyttet til lidelsen. Eksempelvis åpnes muligheter for å undersøke sammenhengen mellom cerebrale hvilenettverk og hvordan de henger sammen med alvorlighetsgrad av lidelsen eller ulike undertyper av AN.

Fremtidig forskning

Det er hensiktsmessig at man i fremtiden forsøker å replikere de presenterte resultatene i denne oppgaven på grunnlag av et større deltakerutvalg. Dette vil forhåpentligvis føre til sikrere konklusjoner og et bedre grunnlag for generalisering. Som påpekt tidligere er oppgaven en del av et pågående studie, og rekrutteringen av flere deltakere er løpende. En gjennomgående utfordring innen forskningsfeltet har vært det store mangfoldet av tester og definisjoner brukt av ulike forskere. Dette skaper problemer med tanke på felles forståelse av forskningsresultatene, samt for replikering av resultater. En felles, generell enighet innad i forskningsmiljøet rundt faglige definisjoner og bruk av tester, samt prosedyrer for kartlegging av cerebrale nettverk, vil kunne gi et betydelig bedre utgangspunkt for fremtidig forskning innen feltet.

Som vist ovenfor kan RS-fMRI bidra med kartlegging av variasjoner i cerebrale hvilenettverk. Med tanke på hvordan dette kan bidra til å forstå påvirkningen disse variasjonene kan ha på etablering, opprettholdelse og behandling av AN, anser vi det som hensiktsmessig å inkludere metoden i longitudinelle studier. Dette vil kunne bidra til bedre forståelse av hvordan de observerte karakteristikene i hvilenettverkene utvikler seg over tid. Det vil og gi informasjon om hvordan ulike behandlingsformer påvirker denne utviklingen, samt behandlingens effektivitet. Det er forståelig at en slik studie vil være vanskelig å gjennomføre med tanke på at longitudinelle studier er mer kostbare sammenlignet med mellomgruppestudier. I tillegg er det sannsynlig at en slik studie vil kunne oppleves som mer

belastende for deltakerne, som må følges over flere måneder eller potensielt år. Dette samtidig med de opplevde utfordringer og symptomer AN fører med seg, samt et krevende behandlingsløp for pasientene.

Konklusjon

Det ble i denne undersøkelsen identifisert flere cerebrale nettverk som stemte overens med tidligere identifiserte nettverk. Det ble også funnet signifikant svakere funksjonell konnektivitet i et høyre eksekutivt nettverk og et sensomotorisk nettverk i AN-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Disse funnene er i tråd med tidligere forskning. Det ble gjort signifikante funn på delmål i CANTAB-batteriet som måler psykomotorisk latenstid og spatial problemløsningsevne. Disse kan sees i sammenheng med funnene av redusert RS-funksjonell konnektivitet i eksekutive og sensomotoriske nettverk. Det ble ikke funnet signifikante gruppeforskjeller på verktøy som måler det generelle evnenivået eller oppmerksomhet. Dette funnet kan støtte opp under tidligere studier som har funnet distinkte kognitive profiler uten generelt svekket evnenivå.

Det ble funnet høyere grad av symptomer på depresjon og angst i AN-pasientgruppen enn i kontrollgruppen. Vi kan ikke utelukke at komorbide psykiske lidelser kan delvis forklare funksjonelle og nevrokognitive funn beskrevet i denne oppgaven, men forskningen på AN-pasienter har ikke beskrevet signifikante konsekvenser av komorbide psykiske lidelser for de funnene vi har gjort.

Referanser

- Allen, E., Erhardt, E. B., Damaraju, E., Gruner, W., Segall, J. M., Silva, R. F., ... & Calhoun, V. D. (2011). A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. *Frontiers in systems neuroscience*, 5(2), 1-23.
- Aloi, M., Rania, M., Caroleo, M., Bruni, A., Palmieri, A., Cauteruccio, M. A., De Fazio, P. & Segura-Garcia, C. (2015). Decision making, central coherence and set-shifting: a comparison between Binge Eating Disorder, Anorexia Nervosa and Healthy Controls. *BMC Psychiatry*, 15:6. doi:10.1186/s12888-015-0395-z
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text revised). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Arcelus, J., Mitchell, A.J., Wales, J. & Nielsen, S. (2011). Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Archives of General Psychiatry*, 68(7), 724-731. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.74
- Ashburner, J. & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage*, 26(3), 839-851. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.018
- Beadle, J. N., Paradiso, S., Salerno, A., & McCormick, L. M. (2013). Alexithymia, emotional empathy, and self-regulation in Anorexia Nervosa. *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 25(2), 107–120.
- Beck, A. T., Steer, R. A. & Carbin, M. G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical psychology review*, 8(1), 77-100. doi:10.1016/0272-7358(88)90050-5
- Boehm, I., Geisler, D., King, J. A., Ritschel, F., Seidel, M., Daza Araujo, Y., Deza Araujo, Y., Petermann, J., Lohmeier, H., Weiss, J., Walter, M., Roessner, V. & Ehrlich, S. (2014). Increased resting state functional connectivity in the fronto-parietal and default mode network in anorexia nervosa. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8. doi:10.3389/fnbeh.2014.00346

- Bosnes, O. (2009). Norsk versjon av Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence: Hvor godt er samsvaret mellom WASI og norsk versjon av Wechsler Adult Intelligence Scale-III? *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, 46(6), 6564-6568.
- Brodal, P. (2007). *Sentralnervesystemet. 5. utgave*. Oslo, Norge: Universitetsforlaget.
- Brown, T. A., Holland, L. A. & Keel, P. K. (2014). Comparing Operational Definitions of DSM-5 Anorexia Nervosa for Research Context. *International Journal of Eating Disorders*, 47(1), 76-84.
- Cambridge Cognition Ltd. (2014). *CANTAB Research Suite 6: Test administration guide (Manual version 6.0.0)*. Cambridge, England: Cambridge Cognition.
- Castro-Fornieles, J., Bargallo, N., Lázaro, L., Andrés, S., Falcon, C., Plana, M.T. & Junqué, C. (2009). A cross-sectional and follow-up voxel-based morphometric MRI study in adolescent anorexia nervosa. *Journal of Psychiatric Research*, 43(3), 331-340. doi:10.1016/k.jpsychires.2008.03.013
- Connan, F., Murphy, F., Connor, S. E., Rich, P., Murphy, T., Bara-Carill, N., Landau, S., Krljes, S., Ng, V., Williams, S., Morris, R. G., Campbell, I. C. & Treasure, J. (2006). Hippocampal volume and cognitive function in anorexia nervosa. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 146(2), 117-125. doi:10.1016/j.psychresns.2005.10.006
- Conners, K. C. (2004). *Conners Continuous Performance Test (2nd ed.)*. Toronto, Canada: Multi Health Systems.
- Cowdrey, F. A., Filippini, N., Park, R. J., Smith, S. M. & McCabe, C. (2014). Increased Resting State Functional Connectivity in Default Mode Network in Recovered Anorexia Nervosa. *Human Brain Mapping*, 35(2), 483-491. doi:10.1002/hbm.22202
- Crow, S. J., Peterson, C. B., Swanson, S. A., Raymond, N. C., Specker, S., Eckert, E. D. & Mitchell, J. E. (2009). Increased mortality in bulimia nervosa and other eating disorders. *American Journal of Psychiatry*, 166 (12), 1342-1346. doi: 10.1176/appi.ajp.2209.09020247

- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M. & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the national academy of sciences*, 103 (37), 13848-13853. doi:10.1073/pnas.0601417103
- Dosenbach, N. U., Nardos, B., Cohen, A. L., Fair, D. A., Power, J. D., Church, J. A. & Schlaggar, B. L. (2010). Prediction of individual brain maturity using fMRI. *Science*, 329(5997), 1358-1361. doi:10.1126/science.1194144
- Ehrlich, S., Burghardt, R., Weiss, D., Salbach-Andrea, H., Cracuin, E.M., Goldhahn, K., Burghard, F.K. & Lehmkuhl, U. (2008). Glial and neuronal damage markers in patients with anorexia nervosa. *Journal of Neural Transmission*, 115(6), 921-927. doi:10.1007/s00702-008-0033-8
- Ehrlich, S., Lord, A. R., Geisler, D., Borchardt, V., Boehm, I., Seidel, M., Ritschel, F., Schulze, A., King, J. A., Weidner, K., Roessner, V. & Walter, M. (2015). Reduced Functional Connectivity in the Thalamo-Insular Subnetwork in Patients With Acute Anorexia Nervosa. *Human Brain Mapping*, 36(5), 1772-1781. doi:10.1002/hbm.22736
- Ejderhamn, J., Borgstöm, B. & Wentz, E. (2005). Somatic complications of anorexia nervosa in children and adolescents. Prognosis is good if the patient achieves normal weight within a couple of years. *Läkartidningen*, 36(4), 2464-2467.
- Fairburn, C. G. & Beglin, S. J. (1994). Assessment of eating disorder psychopathology: interview or self-report questionnaire? *International Journal of Eating Disorders*, 16, 363-370.
- Fairburn, C. G. & Harrison, P. J. (2003). Eating disorders. *Lancet*, 361(9355), 407-416. doi:10.1016/S0140-6736(03)12378-1
- Favaro, A., Santonastaso, P., Manara, R., Bosello, R., Bommarito, G., Tenconi, E., & Di Salle, F. (2012). Disruption of visuospatial and somatosensory functional connectivity in anorexia nervosa. *Biological Psychiatry*, 72(10), 864-870. doi:10.1016/j.biopsych.2012.04.025

- Favaro, A., Clementi, M., Manara, R., Bosello, R., Forzan, M., Bruson, A., Tenconi, E., Degortes, D., Titton, F., Di Salle, F. & Santonastaso, P. (2013). Catechol-O-methyltransferase genotype modifies executive functioning and prefrontal functional connectivity in women with anorexia nervosa. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 38(4), 241-248. doi: 10.1503/jpn.120068
- Favaro, A., Tenconi, E., Degortes, D., Manara, R. & Santonastaso, P. (2014). Effects of Obstretic Complications on Volume and Functional Connectivity of Striatum in Anorexia Nervosa Patients. *International Journal for Eating Disorders*, 47(7), 686-695. doi:10.1002/eat.22320
- Frank, G. K., Shott, M. E., Hagman, J. O. & Mittal, V. A. (2013). Alterations in Brain Structure Related to Taste Reward Circuitry in Ill and Recovered Anorexia Nervosa and in Bulimia Nervosa. *American Journal of Psychiatry*, 170(10), 1152-1160. doi:10.1176/appi.ajp.2013.12101294
- Friston, K. J. (2011). Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*, 1, 13-36. doi:10.1089/brain.2011.0008
- Fowler, L., Blackwell, A., Jaffa, A., Palmer, R., Robbins, T. W., Sahakian, B. J. & Dowson, J. H. (2006). Profile of neurocognitive imparinments associated with female in-patients with anorexia nervosa. *Psychological Medicine*, 36(4), 517-527. doi:10.1017/S0033291705006379
- Fox, M.D. & Greicius, M. (2010). Clinical applications of resting state functional connectivity. *Frontiers in systems neuroscience*, 4(19), 1-13. doi: 10.3389/fnsys.2010.00019
- Galimberti, E., Martoni, R. M., cavallini, M. C., Erzegovesi, S. & Bellodi, L. (2012). Motor inhibition and cognitive flexibility in eating disorder subtypes. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 36(2), 307-312. doi:10.1016/j.pnpbp.2011.10.017
- Galimberti, E., Fadda, E., Cavallini, M. C., Martoni, R. M., Erzegovesi, S. & Bellodi, L. (2013). Executive functioning in anorexia nervosa patients and their unaffected relatives. *Psychiatry research*, 208(3), 238-244. doi:10.1016/j.psychres.2012.10.001

- Gaudio, S., Piervincenzi, C., Zobel, B. B., Montecchi, F. R., Riva, G., Carducci, F., & Quattrocchi, C. C. (2015). Altered resting state functional connectivity of anterior cingulate cortex in drug naive adolescents at the earliest stages of anorexia nervosa. *Scientific Reports*, 5, 10818. doi:10.1038/srep10818
- Geisler, D., Borchardt, V., Lord, A. R., Boehm, I., Ritschel, F., Zwipp, J., Clas, S., King, J. A., Wolff-Stephan, S., Roessner, V., Walter, M. & Ehrlich, S. (2016). Abnormal functional global and local brain connectivity in female patients with anorexia nervosa. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 41(1), 6-15. doi:10.1503/jpn.140310
- Giel, K. E., Wittorf, A., Wolkenstein, L., Klingberg, S., Drimmer, E., Schonenberg, M., Rapp, A. M., Fallgatter, A. J., Hautzinger, M. & Zipfel, S. (2012). Is impaired set-shifting a feature of "pure" anorexia nervosa? Investigating the role of depression in set-shifting ability in anorexia nervosa and unipolar depression. *Psychiatry Research*, 200(2-3), 538-543. doi:10.1016/j.psychres.2012.06.004
- Gøtestam, K. G., Eriksen, L. & Hagen, H. (1995). An epidemiological study of eating disorders in Norwegian psychiatric institutions. *International Journal of Eating Disorders*, 18(3), 263-268. doi: 10.1002/1098-108x(199511)18:3<263::aid-eat2260180308>3.0co;2-o
- Javaras, K. N., Runfola, C. D., Thornton, L. M., Agerbo, E., Birgegård, A., Norring, C., Yao, S., Råstam, M., Larsson, H., Lichtenstein, P. & Bulik, C. M. (2015). Sex- and age-specific incidence of healthcare-register-recorded eating disorders in the complete swedish 1979-2001 birth cohort. *International Journal of Eating Disorders*, 48(8), 1070-1081. doi:10.1002/eat.22467
- Keel, P. K., & Forney, K. J. (2013). Psychosocial risk factors for eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 46(5), 433-439. doi:10.1002/eat.22094
- Keski-Rahkonen, A., Hoek, H.W., Susser, E.S., Linna, M.S., Sihvola, E., Raevuori, A., Bulik, C.M., Kaprio, J. & Rissanen, A. (2007). Epidemiology and Course of Anorexia Nervosa in the Community. *American Journal of Psychiatry*, 164(8), 1259-1265. doi:10.1176/appi.ajp.2007.06081388

- Kim, K. R., Ku, J., Lee, J. H., Lee, H., & Jung, Y. C. (2012). Functional and effective connectivity of anterior insula in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Neuroscience Letters*, 521(2), 152-157. doi:10.1016/j.neulet.2012.05.075
- King, J. A., Geisler, D., Ritschel, F., Boehm, I., Seidel, M., Roschinski, B., Soltwedel, L., Zwipp, J., Pful, G., Marxen, M., Roessner, V. & Ehrlich, S. (2015). Global cortical thinning in acute anorexia nervosa normalizes following long-term weight restoration. *Biological Psychiatry*, 77(7), 624-632. doi:10.1016/j.biopsych.2014.09.005
- Kraeft, J. J., Uppot, R. N. & Heffess, A.M. (2012). Imaging Findings in Eating Disorders. *American Journal of Roentgenology*, 200(4), 328-335. doi:10.2214/AJR.12.9641
- Kullmann, S., Giel, K. E., Teufel, M., Thiel, A., Zipfel, S. & Preissl, H. (2014). Aberrant network integrity of the inferior frontal cortex in women with anorexia nervosa. *NeuroImage: Clinical*, 4, 615-622. doi: 10.1016/j.nicl.2014.04.002
- Lozano-Serra, E., Andrés-Perpina, S., Lázaro-García, L. & Castro-Fornieles, J. (2013). Adolescent Anorexia Nervosa: Cognitive performance after weight recovery. *Journal of Psychosomatic Research*, 76(1), 6-11. doi:10.1016/j.jpsychores.2013.10.009
- May, A. (2008). Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain*, 137(1), 7-15. doi:10.1016/j.pain.2008.02.034
- McAnarney, E. R., Zarcone, J., Singh, P., Michels, J., Welsh, S., Litterer, T., Wang, H. & Klein, J. D. (2011). Restrictive anorexia nervosa and set-shifting in adolescents: a biobehavioral interface. *Journal of Adolescent Health*, 49(1), 99-101. doi:10.1016/j.jadohealth.2010.11.259
- McDowell, B. D., Moser, D. J., Fernyhough, K., Bowers, W. A., Andersen, A. E., & Paulsen, J. S. (2003). Cognitive impairment in anorexia nervosa is not due to depressed mood. *International Journal of Eating Disorders*, 33(3), 351-355. doi:10.1002/eat.10149
- Patton, G. C., Selzer, R., Coffey, C., Carlin J. B. & Wolfe, R. (1999). Onset of adolescent eating disorder: population based cohort study over 3 years. *British Medical Journal*, 318(7186), 765-768. doi:10.1136/bmj.318.7186.765

- Pinhas, L., Morris, A., Crosby R. D. & Katzmann, D. K. (2011). Incidence and Age-Specific Presentation of Restrictive Eating Disorders in Children. *Archives of Pediatrics and Adolescents Medicine*, 165(10), 895-899. doi:10.1001/archpediatrics.2011.145
- Preti, A., de Girolamo, G., Vilagut, G., Alonso, J., de Graaf, R., Bruffaerts, R., Demyttenaere, K., Pinto-Meza, A. & Haro, Morozini, P. (2009). The epidemiology of eating disorders in six European countries: Results of the ESEMED-WMH project. *Journal of Psychiatric Research*, 43(14), 1125-1132. doi:10.1016/j.jpsychires.1009.04.003
- Renwick, B., Musiat, P., Lose, A., DeJong, H., Broadbent, H., Kenyon, M., Loomes, R., Watson, C., Ghelani, S., Serpell, L., Richards, L., Johnson-Sabine, E., Boughton, N., Treasure, J. & Schmitt, U. (2015). Neuro- and Social-Cognitive Clustering Highlights Distinct Profiles in Adults with Anorexia Nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 48(1), 26-34. doi:10.1002/eat.22366
- Roberto, C. A., Mayer, L. E. S., Brickman, A. M., Barnes, A., Muraskin, J., Yeung, L. K., Steffener, J., Sy, M., Hirsch, J., Stern, Y. & Walsh, B. T. (2011). Brain tissue volume changes following weight gain in adults with anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 44(5), 406-411. doi: 10.1002/eat.20840
- Rosenvinge, J. H. & Gøtestam, K. G. (2002). Spiseforstyrrelser – hvordan bør behandlingen organiseres? *Tidsskriftet for Den Norske Legeforening*, 122, 285-288.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E. H., Thierry, B. R. & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(20) 22-33.
- Skårderud, F., Rosenvinge, J. H. & Gøtestam, K. G. (2004). Spiseforstyrrelser- en oversikt. *Tidsskrift for Den Norske Legeforening*, 124, 1938-1942.
- Smink, F. R. E., van Hoeken, D. & Hoek, H. W. (2012). Epidemiology of Eating Disorder: Incidence, Prevalence and Mortality Rates. *Current Psychiatry Report*, 14(4), 406-414. doi:10.1007/s11920-012-0282-y

- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., Filippini, N., Watkins, K. E., Toro, R., Laird, A. R. & Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(31), 13040-13045. doi:10.1073/pnas.0905267106
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, California, USA: Consulting Psychologists Press.
- Statens helsetilsyn (2000). *Alvorlige Spiseforstyrrelser: Retningslinjer for behandling i spesialisthelsetjenesten*. (Veileder: IK-2714/2000). Hentet 09.10.15 fra https://www.helsetilsynet.no/upload/Publikasjoner/utredningsserien/alvorlige_spiseforstyrrelser_ik-2714.pdf
- Suchan, B., Bauser, D. S., Busch, M., Schulte, D., Gronemeyer, D., Herpertz, S., & Vocks, S. (2013). Reduced connectivity between the left fusiform body area and the extrastriate body area in anorexia nervosa is associated with body image distortion. *Behavioral Brain Research*, 241, 80-85. doi:10.1016/j.bbr.2012.12.002
- Talbot, A., Hay, P., Buckett, G. & Touyz, S. (2015). Cognitive Deficits as an Endophenotype for Anorexia Nervosa: An Accepted Fact or a Need for Re-Examination? *International Journal of Eating Disorders*, 48(1), 15-25. doi:10.1002/eat.22332
- Titova, O. E., Hjort, O. C., Schiöth, H. B & Brooks, S. J. (2013). Anorexia nervosa is linked to reduced brain structure in reward and somatosensory regions: a meta-analysis of VBM studies. *BMC Psychiatry*, 13:110. doi:10.1186/1471-244X-13-110
- van Elburg, A. & Treasure, J. (2013). Advances in the neurobiology of eating disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 26(6), 556-561. doi:10.1097/YCO.0b013e328365a2e7
- Vedul-Kjelsås, E. & Gøtestam, K. G. (2004). Spiseforstyrrelser i et historisk perspektiv. *Tidsskriftet for Den Norske Lægeforening*, 124, 2369-2371.
- Wechsler, D. (2008). *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale – 4th edition (WAIS-IV)*. San Antonio, Texas, USA: The Psychological Corporation.

- Weider, S., Indredavik, M. S., Lydersen, S. & Hestad, K. (2015). Neuropsychological Function in Patients with Anorexia Nervosa or Bulimia Nervosa. *International Journal of Eating Disorder*, 48(4), 397-405. doi:10.1002/eat.22283
- World Health Organization (1992). *ICD-10 Psykiske lidelser og atferdsforstyrrelser, kliniske beskrivelser og diagnostiske retningslinjer*. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Ximenes, R., Couto, G. & Sougey, E. (2010). Eating Disorders in adolescents and their repercussions in oral health. *International Journal of Eating Disorders*, 43, 59-64. doi:10.1002/eat.20660
- Zakzanis, K. K., Campbell, Z. & Polsinelli, A. (2010). Quantitative evidence for distinct cognitive impairment in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Journal of Neuropsychology*, 4(Pt 1), 89-106. doi:10.1348/174866409X459674.
- Zipfel, S., Giel, K. E., Bulik, C. M., Hay, P. & Schmidt, U. (2015). Anorexia nervosa: aetiology, assessment, and treatment. *Lancet Psychiatry*, 2(12), 1099-1111. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00356-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00356-9)
- Zuo, X. N. & Xing, X. X. (2014). Test-retest reliabilities of resting-state fMRI measurements in human brain functional connectomics: a systems neuroscience perspective. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 45, 100-118. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.05.009

Appendiks A

Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet

KOGNITIVE OG CEREBRALE ENDRINGER HOS PASIENTER MED ANOREXIA NERVOSA

Bakgrunn og hensikt

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

Hva innebærer studien?

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

Mulige fordeler og ulemper

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

Hva skjer med informasjonen om deg?

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

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

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

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta i studien. Dette vil ikke få konsekvenser for din videre behandling.

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

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

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

Samtykkeerklæring følger etter kapittel

Kapittel A- utdypende forklaring av hva studien innebærer

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

Kapittel B - Personvern, biobank, økonomi og forsikring

Personvern

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

Alle som får innsyn har taushetsplikt.

UNN Tromsø ved administrerende direktør er databehandlingsansvarlig.

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

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

Økonomi og UNN Tromsø's rolle

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

Forsikring

Alle deltakerne er dekket av produktansvarsloven og pasientskedeforsikring.

Informasjon om utfallet av studien

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

Samtykke til deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

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

(Signert av nærstående, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Signert, rolle i studien, dato)

Appendiks B

Vil du delta i forskningsstudie på spiseforstyrrelser?

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

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

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

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

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