

Ville Nordqvist

*ANOREKSIAN VAIKUTUKSET AIVOJEN
RAKENTEeseen JA TOIMINTAAN*

Syventävien opintojen kirjallinen työ

kevätlukukausi 2022

Ville Nordqvist

*ANOREKSIAN VAIKUTUKSET AIVOJEN
RAKENTEeseen JA TOIMINTAAN*

Kliininen laitos

kevätlukukausi 2022

Vastuuhenkilö: Henry Karlsson

Tiivistelmä

Tämän lääketieteen lisensiaatin tutkinnon syventävien opintojen kirjallisen työn aiheena on anoreksian eli laihuushäiriön vaikutus aivojen rakenteeseen ja toimintaan. Kyseessä on laaja kirjallisuuskatsaus, johon on koottu yhteen keskeiset aiheesta tehdyt alkuperäistutkimukset, kirjallisuuskatsaukset ja meta-analyysit. Tutkielmaa varten tietoa on haettu Pubmed-tietokannasta ja alan oppikirjoista.

Anoreksia on syömishäiriö, johon sairastutaan yleensä nuorena. Sillä on vaikutuksia niin nuoren psyykkiseen kuin fyysiseenkin kehitykseen. Syitä anoreksiaan sairastumisen ja sen kroonistumisen ei vielä täysin tunneta. Lisäksi nykyiset käytössä olevat hoitomuodot ovat melko tehottomia ja vain osa sairastuneista paranee kokonaan. Aivokuvantamistutkimuksilla voidaan saada paljon arvokasta tietoa syistä anoreksiaan sairastumisen taustalla ja niiden avulla pyritään kehittämään uusia hoitomuotoja anoreksiaan.

Tässä tutkielmassa on keskitytty aivokuvantamistutkimuksiin, jossa on käytetty menetelminä joko rakenteellista magneettikuvantamista (MRI), funktionaalista magneettikuvantamista (fMRI) tai positroniemissiotomografiakuvantamista (PET). Kerron näiden tutkimusmenetelmien fysikaalisista perusteista ja tämän jälkeen näillä menetelmillä saavutetuista tutkimustuloksista.

Anoreksian haitallisia vaikutuksia aivojen rakenteeseen on todettu useissa tutkimuksissa. Sairauden on huomattu vaikuttavan harmaan aineen määrään niin paikallisesti, kuin laaja-alaisesti koko aivojen alueella. Lisäksi anoreksialla on todettu olevan vaikutuksia valkean aineen muodostamiin radastoihin. Toiminnallisissa tutkimuksissa on puolestaan havaittu muutoksia niin kognitioon kuin mielihyvään liittyvillä aivoalueilla. Sairauden vakavuuden ja keston on todettu vaikuttavan muutosten laatuun. Vaikka suurin osa muutoksista häviääkin

parantumisen jälkeen, on joissain tutkimuksissa havaittu myös pysyviä muutoksia anoreksiaa sairastaneilla. Muutokset eri aivoalueilla auttavat ymmärtämään syitä anoreksiaa sairastavien oireiden takana.

Koska anoreksiaan sairastutaan yleensä lapsuudessa tai nuoruudessa, on siitä parantuminen pitkä prosessi. Nuoruudessa aivojen kehitys on nopeaa ja siksi olisi välttämätöntä pystyä reagoimaan alkavaan sairauteen nopeasti ja tehokkaasti. Vaikka anoreksiaan liittyviä aivokuvantamistutkimuksia on tehty jo jonkin verran, vaikuttaa tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella kokonaiskuva sairaudesta ja syntymekanismeista vielä puutteelliselta. Uusia tutkimuksia tarvitaan edelleen, kun kehitetään uusia ja tehokkaampia hoitomuotoja anoreksiaan.

Asiasanat: Anoreksia, aivokuvantaminen

Sisällys

1. JOHDANTO	1
2. ANOREKSIAN DIAGNOSTISET KRITERIT	1
3. ANOREKSIAN EPIDEMIOLOGIA.....	4
4. RAKENTEELLISET MAGNEETTITUTKIMUKSET	5
4.1. Menetelmät.....	5
4.2. Löydökset	6
4.3 Yhteenveto	7
5. TOIMINNALLISET MAGNEETTITUTKIMUKSET	8
5.1. FUNKTIONAALINEN MAGNEETTIKUVAUS.....	8
5.1.1. Menetelmä	8
5.1.2. Löydökset	8
5.1.3 Yhteenveto	10
5.2 POSITRONIEMISSIONOMOGRAFI (PET)	11
5.2.1. Menetelmä	11
5.2.2. Löydökset	11
6.2.3 Yhteenveto	12
6. PÄÄTELMÄT.....	13
7. POHDINTA.....	14
8. LÄHTEET.....	15

1. Johdanto

Anoreksia eli laihuushäiriö on vakava psykiatrinen sairaus, johon liittyy häiriintynyt kehonkuva ja voimakas lihomisen pelko. Anoreksiasta on seurauksena yleensä myös fyysisiä ongelmia, kuten osteoporoosia, anemiaa ja amenorreaa (Westmoreland et al., 2016). Pahimmillaan anoreksia voi johtaa potilaan kuolemaan.

Tiedetään, että anoreksian syyt ovat monitekijäiset, mutta tarkkaa tietoa anoreksian puhkeamisen tai kroonistumisen syistä ei tunneta. Altistavina tekijöinä pidetään perinnöllistä taipumusta, psykologisia piirteitä ja kulttuurisidonnaisia tekijöitä (Treasure et al., 2010). Anoreksiaa on kuitenkin havaittu eri maanosissa ja kulttuureissa jo kauan ennen nykyistä laihuutta ihannoivaa yhteiskuntaa (Keski-Rahkonen et al., 2001), mikä voisi viitata anoreksian biologiseen tautimekanismiin.

On pohdittu, voisivatko erot ihmisten aivojen rakenteessa ja toiminnassa selittää sen, miksi toiset ihmiset sairastuvat anoreksiaan ja toiset eivät. Selvittämällä anoreksian aivomekanismeja voidaan myös kehittää uusia hoitomuotoja, joita anoreksiaa sairastavien hoidossa tarvitaan ja jolla sitä pystyttäisiin ennalta ehkäistä (King et al., 2018a). Tuntemalla paremmin anoreksian aivomekanismeja voitaisiin tulevaisuudessa mahdollisesti pystyä sairauden ennaltaehkäisyyn.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on perehtyä anoreksiaan liittyvistä rakenteellisista ja toiminnallisista aivomuutoksista tehtyihin tutkimuksiin, sekä pohtia tutkimusten tuloksia anoreksian oirekuvan ja hoidon kannalta. Keskityn erityisesti rakenteellisella (MRI) ja funktionaalisella magneettikuvantamisella (fMRI) sekä positroniemissiotomografilla (PET) tehtyihin tutkimuksiin. Koostan tutkimuksista löydetyistä muutoksista myös erillisen taulukon, joka on tämän työn liitteenä (Liite 1.)

2. Anoreksian diagnostiset kriteerit

Anoreksian diagnostisissa kriteereissä on ollut jonkin verran eroavaisuuksia eri luokitusjärjestelmissä. Alla oleviin taulukoihin on kerätty kolmen tärkeimmän järjestelmän

kriteerit. Uusimman, lähitulevaisuudessa myös Suomessa käyttöön otettavan ICD-11-luokituksen mukaan anoreksian kriteereihin kuuluvat matala paino, joka ei selity muilla sairauksilla, häiriintynyt syömiskäyttäytyminen ja kehonkuvan vääristymät (taulukko 3). Uusi ICD-11 -luokitusjärjestelmä seuraa yhdysvaltalaisista DSM-5-luokitusta (taulukko 1) ja siitä on poistettu kohta endokriinisen järjestelmän muutokset, joka oli mukana vanhassa, vielä Suomessa käytössä olevassa ICD-10-luokituksessa (taulukko 2). Lisäksi muutoksia on tullut painorajaan; potilaan ei enää tarvitse olla alipainoinen, vaan nopea painonpudotus (yli 20 % kuluneen 6 kuukauden aikana) riittää diagnoosiin.

Taulukko 1. Anoreksian (307.1) diagnostiset kriteerit DSM-5

A	Rajoittunut energian saanti, joka johtaa huomattavan matalaan painoon suhteutettuna ikään, sukupuoleen, henkiseen kehitykseen tai fyysiseen terveyteen
B	Pelko painon noususta tai lihavaksi tulemisesta tai jatkuva käyttäytyminen, joka estää painon nousua
C	Omasta kehosta tai painosta vääristynyt kuva, joka vaikuttaa itsetuntoon, tai henkilö ei tunnista omaa painoaan liian matalaksi
D	Kestänyt vähintään 3 kuukautta

Taulukko 2. Anoreksian (F50.0) diagnostiset kriteerit ICD-10

A	Ruumiinpainon tulee olla vähintään 15 % alle pituuden mukaisen keskipainon tai Queteletin painoindeksin (ns. Body Mass Index eli BMI) korkeintaan 17,5. (BMI on paino kiloina jaettuna pituuden neliöllä metreinä ja sitä käytetään 16 vuoden iästä lähtien.) Esimurrosikäisten potilaiden paino saattaa kasvun aikana jäädä jälkeen pituuden mukaisesta keskipainosta ilman, että paino varsinaisesti laskee. Vanhemmilla potilailla tulee tapahtua painon laskua.
B	Painon lasku on henkilön itsensä aiheuttama välttämällä "lihottavia" ruokia. Lisäksi potilas saattaa käyttää seuraavia keinoja: itse aiheutettu oksentelu, ulostuslääkkeiden käyttö, liiallinen liikunta, ruokahalua hillitsevien tai nestettä poistavien lääkkeiden käyttö.

C	Henkilö on mielestään liian lihava ja hän pelkää kovasti lihomista, mikä saa potilaan asettamaan itselleen alhaisen painotavoitteen. Kyseessä on ruumiinkuvan vääristymä, joka muodostaa erityisen psykopatologian. Sen seurauksena lihavuuden pelko on kaiken kattava yliarvoinen idea ja potilas asettaa itselleen alhaisen painotavoitteen.
D	Todetaan laaja-alainen hypotalamus-aivolisäke-sukurauhasakselin endokriininen häiriö, joka ilmenee naisilla kuukautisten puuttumisena ja miehillä seksuaalisen mielenkiinnon ja potenssin heikkenemisenä (poikkeuksena tästä ovat laihuushäiriöisten naisten vuodot, jotka saadaan aikaan hormonaalisella korvaushoidolla, tavallisesti ehkäisytableteilla). Mikäli häiriö alkaa ennen murrosikää, murrosiän kehitys tyypillisesti viivästyy tai pysähtyy (kasvu pysähtyy, tytöillä rinnat eivät kehity eivätkä kuukautiset ala; pojilla sukuelimet eivät kehity). Potilaan toipuessa murrosiän kehitys jatkuu usein normaaliin loppuun saakka, mutta tavallista myöhemmin (esim. kuukautiset alkavat myöhään). Lisäksi kasvuhormonin ja kortisolin pitoisuudet saattavat olla koholla, kilpirauhashormonin aineenvaihdunta elimistössä saattaa olla muuttunut ja insuliinineritys saattaa olla poikkeava.
E	Ahmimishäiriön kriteerit (F50.2) A ja B eivät täyty.

Taulukko 3. Anoreksian (6B80) diagnostiset kriteerit ICD-11

A	Huomattavan matala paino suhteutettuna pituuteen, ikään, kehitysvaiheeseen tai omaan painohistoriaansa. Yleensä rajana käytetty BMI alle 18,5 aikuisilla tai ikään suhteutettu painoindeksi kuuluu alimpaan 5 prosenttiin. Nopea painonpudotus (yli 20 % 6 kuukauden aikana) voi riittää diagnoosiin, jos muut kriteerit täyttyvät. Lasten ja nuorten potilaiden paino saattaa kasvun aikana jäädä jälkeen pituuden mukaisesta keskipainosta ilman, että paino varsinaisesti laskee
B	Matalaa painoa ei selitä muut sairaudet tai ruoan saatavuuden puute
C	Jatkuva syömisen välttäminen tai muu epänormaali toiminta, joka johtaa matalaan painoon tai sen ylläpitämiseen, joka tyypillisesti johtuu pelosta painon nousuun. Muu epänormaali toiminta voi olla energian saamisen vähentäminen, kuten paastoaminen, vähäkaloristen ruokien syöminen, pienet annokset, ruoan piilottaminen, ruoan sylkeminen, itseaiheutettu oksentelu, suolihuuhtelut, diureettien

	käyttö, laksatiivien käyttö tai diabeetikoilla insuliinin vähentäminen. Epänormaali toiminta voi olla myös tarkoituksellista liian energian kulutusta liialla harjoittelulla, olemalla kylmässä tai lääkityksellä, joka johtaa energian kulumiseen (stimulantit, tyroksiini ym.)
D	Jatkuva päänäpintymä omasta painosta tai kehon muodosta. Matala paino on keskeistä potilaan itsetunnolle tai potilas kokee olevansa normaali- tai ylipainoinen alipainosta huolimatta. Voi esiintyä oman kehon jatkuvana mittaamisena, punnitsemisena tai kehon muotojen tarkkailuna, sekä jatkuvana tuotetietojen laihdutus ohjeiden etsimisenä. Voi myös olla välttävää toimintaa, kuten peilien poistaminen kotona, löysien vaatteiden pitäminen tai haluttomuutta tietää omaa painoaan.

3. Anoreksian epidemiologia

Anoreksiaa esiintyy pääsääntöisesti nuorten naisten ja tyttöjen keskuudessa. Esiintyvyyssluvut vaihtelevat riippuen kriteereistä ja alueesta. Uusimpien tutkimusten mukaan sen elinikäinen esiintyvyys Suomessa on naispuolisilla 6,2 % ja miespuolisilla 0,3 %. (Keski-Rahkonen and Mustelin, 2016; Silén et al., 2020). Lisäksi uusissa tutkimuksissa on todettu korona-ajan lisänneen syömishäiriöiden ilmaantuvuutta länsimaissa jopa kaksi- tai kolmikertaiseksi (Häkkinen and Raevuori, 2022).

Muut psykiatriset sairaudet ovat yleisiä anoreksiaa sairastavien keskuudessa. Yli 70 % anoreksiaa sairastavista on yksi tai useampi muu psykiatrinen diagnoosi. Yleisempiä liitännäissairauksia ovat ahdistuneisuushäiriöt ja mielialahäiriöt (Keski-Rahkonen and Mustelin, 2016). Anoreksia on pitkäaikainen sairaus, johon liittyy vakavia terveyshaittoja ja lisääntynyt kuolleisuus. Nuorten anoreksiaa sairastavien kuolleisuus on 12-kertainen ikäisiinsä nähden. Toipuminen anoreksiasta on hidasta ja vain osa parantuu kokonaan (Gravina et al., 2018; Watson and Bulik, 2013).

4. Rakenteelliset magneettitutkimukset

4.1. Menetelmät

Tämän katsauksen ensimmäisessä osassa keskityn tutkimuksiin, jossa on käytetty magneettikuvantamista (Magnetic resonance imaging MRI) ja sen sovelluksia vokseliperusteista kuvantamista (Voxel based morphometry, VBM) ja diffuusiotensorikuvausta (Diffusion tensor imaging, DTI). MRI-tekniikoilla voidaan nähdä tarkasti pieniäkin muutoksia aivojen rakenteessa ja tilavuudessa sekä arvioida valkean aineen radastojen rakennetta ja kuntoa.

MRI on kajoamaton eli ei-invasiivinen kuvantamismenetelmä, jolla voidaan kuvata erilaisia ihmisen eri anatomisia rakenteita. Se perustuu vahvaan magneettiseen kenttään (yleensä 1,5-3 teslaa), jonka avulla saadaan tuotettua erilaisia magneettisia värähtelyjä, josta voidaan puolestaan muodostaa tarkkoja kuvia erilaisista anatomisista rakenteista. Magneettinen värähtely on peräisin vetyatomeista, joita on ihmisen kudoksissa runsaasti vedessä ja rasvassa. Koska ihmisen eri kudoksissa on erilaiset määrät vettä ja rasvaa, muodostuu näin tarkka kuva ihmisen anatomiasta.

VBM-menetelmällä tutkitaan eroavaisuuksia aivojen paikallisissa harmaan ja valkean aineen tiheyksissä. Sillä pystytään vertailemaan vokseliperusteisesti terveiden verrokkien ja potilaiden eri aivoalueiden rakenteiden eroja. Erot saadaan analysoitua tietokoneavusteisesti MRI-kuvia hyväksikäyttäen.

DTI on puolestaan kuvausmenetelmä, joka perustuu veden liikkeeseen. Se on käyttökelpoinen kuvausmenetelmä sellaisiin kudoksiin, jossa diffuusio on rajattua, kuten aivojen valkeaan aineeseen. Valkea aine koostuu pääosin myelinoiduista aksoneista, joissa neste liikkuu aksonien suuntaisesti. Näin ollen tiettyjä analyysimenetelmiä käyttämällä saadaan selvitettyä mahdollisia eroja terveiden henkilöiden ja potilaiden valkean aineen radastojen välillä.

4.2. Löydökset

Monissa rakenteellista magneettikuvantamista hyödyntävissä tutkimuksissa on havaittu muutoksia erilaisia syömishäiriöitä sairastavilla sekä ylipainoisilla ja lihavilla tutkittavilla (G. K. Frank et al., 2013; Karlsson et al., 2013; King et al., 2018b). Myös anoreksiaa sairastavia on tutkittu jonkin verran.

Lapsilla ja nuorilla tehdyissä tutkimuksissa on huomattu selviä muutoksia potilaiden harmaan aineen paksuudessa ja tilavuudessa. Muutoksia on havaittu myös aivoselkäydinnesteen määrässä, muttei niinkään valkean aineen määrässä. Kun harmaan aineen määrä on vähentynyt, on aivoselkäydinnesteen määrä ollut suurempi (Castro-Fornieles et al., 2009).

Muutoksia on todettu useissa aivojen osissa, kuten parietaali- ja temporaalilohkoissa, sekä syvemmillä aivojen rakenteessa (Castro-Fornieles et al., 2009; G. K. W. Frank et al., 2013; Gaudio et al., 2011). On myös havaittu positiivinen yhteys eliniän alhaisimman BMI:n ja harmaan aineen määrässä, mutta tätä yhteyttä ei todettu kuvaushetken BMI:n ja sen hetkisen harmaan aineen määrän välillä. (Mühlau et al., 2007). Aivomuutosten on huomattu korreloivan myös sairauden keston kanssa (Roberto et al., 2011).

Kun tutkittiin aiemmin anoreksiaa sairastaneita, mutta siitä jo toipuneita henkilöitä, huomattiin, että harmaan aineen määrä palautui verrokkien tasolle (Castro-Fornieles et al., 2009; Roberto et al., 2011). Kuitenkin vielä 6 kuukauden kuluttua osalla potilaista oli paikallisia muutoksia (Castro-Fornieles et al., 2009). Tutkimuksissa tämän oletettiin viittaavan siihen, että harmaan aineen määrä palautuu vähitellen, kun painoindeksi on saatu korjaantumaan (Roberto et al., 2011). Mielenkiintoista on, että samanlaista hidasta harmaan aineen palautumista on havaittu lihavilla painon pudotuksen jälkeen (Tuulari et al., 2016).

Aikuisia tutkittaessa ei huomattu yhtä selviä muutoksia kuin nuorilla tehdyissä tutkimuksissa. Osassa näistä tutkimuksista harmaan aineen määrä on huomattu olevan vähentynyt (Joos et al., 2011; Suchan et al., 2010). Myös paikallisia harmaan aineen muutoksia olikin havaittu, mutta toisaalta yhdessä tutkimuksessa vain valkean aineen määrän on huomattu olevan vähentynyt (Boghi et al., 2011). Tulokset ovat siis keskenään ristiriitaisia, mutta

pääsääntöisesti näissä tutkimuksissa on havaittu vähintään paikallisia muutoksia harmaassa aineessa.

Meta-analyysissä, jossa verrattiin aivojen rakenteen muutosta nuorilla ja aikuisilla, todettiin, että nuorilla aivojen rakenteessa muutokset ovat suuremmat kuin aikuisilla. Varsinkin harmaan aineen määrä on nuorilla selvemmin pienentynyt. Tässä tutkimuksessa todettiin myös yhteys pienemmän harmaan aineen määrällä ja tietyillä kognitiivisilla mittareilla (Seitz et al., 2016).

Kun tutkittiin muutoksia aivojen kuorikerroksen paksuudessa ja pinta-alassa, huomattiin selviä eroja anoreksiaa sairastavien ja terveiden verrokkien välillä. Muutokset olivat havaittavissa kauttaaltaan aivojen kuorikerroksessa ja niiden suuruudella oli negatiivinen yhteys painoindeksin kanssa (Myrvang et al., 2020).

Kun potilaiden aivojen radastoja tutkittiin DTI-kuvauksella, huomattiin merkittäviä muutoksia varsinkin aivokurkiaisien alueella. Alustavien jatkotutkimuksien mukaan muutokset olisivat kuitenkin palautuvia, kun ravitsemustila palautuu normaaliksi. (Griffiths et al., 2021). Syitä aivojen rakenteen muutoksille ei vielä täysin ymmärretä. Syitä muutoksille on arvailtu olevan dehydraatio, aivosolujen apoptoosi tai ravitsemukselliset puutokset (King et al., 2018b).

4.3 Yhteenveto

Tutkimuksissa on osoitettu anoreksiaa sairastavilla muutoksia aivojen rakenteessa. Suurimmat muutokset liittyvät harmaaseen aineeseen, mutta muutoksia on havaittu myös valkeassa aineessa ja aivo-selkäydinnesteessä. Muutokset eivät rajoitu tiettyyn osaan aivoissa, vaan muutoksia on havaittu laajoilla alueilla. Muutokset ovat suuremmat nuorempina sairastuneilla kuin vanhempina sairastuneilla.

Eliniän alhaisimman painoindeksin on todettu vaikuttavan harmaan aineen määrään, sekä aivokuoren paksuuteen ja pinta-alaan. On todettu, että mitä alhaisempi potilaan painoindeksi on ollut, sitä suuremmat muutokset ovat olleet. Myös sairauden keston on todettu vaikuttavan harmaan aineen määrään.

Anoreksialla on todettu olevan vaikutuksia myös aivojen hermoradastoille, varsinkin aivokurkiaisien alueella. Aivomuutosten aivojen rakenteessa ovat kuitenkin todettu olevan palautuvia, kun ravitsemustila on korjaantunut. Syitä rakenteen muutoksille ei vielä täysin ymmärretä, mutta syiksi on epäilty muutoksia nestetasapainossa, aivosolujen apoptoosia ja mikro- ja makroravinteiden puutoksia.

5. Toiminnalliset magneettitutkimukset

5.1. Funktionaalinen magneettikuvantaminen

5.1.1. Menetelmä

Funktionaalinen magneettikuvantaminen (functional magnetic imaging, fMRI) on aivojen toiminnallinen kuvausmenetelmä, jossa mitataan aivojen eri alueiden happipitoisuuden muutoksia. Näin saadaan tutkittua aivoissa tapahtuvaa hapen ja energian tarpeen muutoksia aivojen eri alueilla tietyllä ajan hetkellä. Nämä tiedot yhdistetään rakenteelliseen magneettikuvaan, jolloin saadaan aikaan aivojen aktivaatiokartta. Kuvausta voidaan käyttää levossa tai erilaisia tehtäviä tehdessä. (Särkämö and Sihvonen, 2020). Kuvausta käytetään myös tutkittaessa ihmisten kognitiivisia toimintoja ja tunne-elämää (Olivo et al., 2019).

5.1.2. Löydökset

fMRI-tutkimuksissa on havaittu muutoksia anoreksiaa sairastavien aivoissa niin toiminnanohjauksessa, jossa tärkeitä alueita ovat frontaalilohkon, tyvitumakkeiden ja talamuksen muodostamat säätelypiirit, kuin oppimisessa, josta vastaa pääsääntöisesti sisempi parietaalilohko, talamus ja aivokuori (Tanila and Hänninen, 2015).

Kun anoreksiaa sairastavilla on tutkittu tiedostamatonta oppimista, on havaittu, että aivojen eri säätelyalueilla aktivaatio on erilaista verrattuna terveisiin verrokkeihin (Olivo et al., 2019). Kun potilaita tutkittiin pian osastojakson jälkeen ja heitä pyydettiin tekemään tehtäviä, jotka mittasivat tiedostamatonta oppimista SRT-tekniikalla (Serial reaction time) huomattiin, että potilaiden hypotalamuksen aktivaatio oli matalampi. Potilaat myös suoriutuivat osasta tehtäviä huonommin (Firk et al., 2015). Kun potilaita tutkittiin myöhemmin uudelleen

potilaiden saavutettua normaalipainon ja sairauden ollessa remissiossa, niin tuloksissa ei enää havaittu eroja verrokkeihin verrattuna.

Yhdessä tutkimuksessa, jossa verrattiin ahmimishäiriötä sairastavien ja anorektikkojen aivojen aktivaatiota itsehillintää mittaavilla testeillä käyttäen yksinkertaisia ärsykeitä (Go-NoGo) terveisiin verrokkeihin, huomattiin, että anoreksiaa sairastavien aivojen aktivaatio tai tehtävien suoritus ei poikennut terveistä verrokeista, toisin kun ahmimishäiriötä sairastavilla (Lock et al., 2011). Toisessa vastaavassa tutkimuksessa huomattiin, että vaikka suorituksissa ei eroa löytynytäkään, niin anoreksiaa sairastavien työskentely ei hidastunut virheiden sattuessa, mikä viittaisi alentuneeseen tarkkaavaisuuteen. Tässä tutkimuksessa huomattiin myös alentunutta aktivaatiota aivojen etuosassa. Nämä muutokset säilyivät, vaikka potilas olikin parantunut sairaudesta (Wierenga et al., 2014).

Tutkittaessa aivojen aktivaatiota työmuistia tutkivien tehtävien aikana, huomattiin selvästi kiihtynyttä aivotoimintaa varsinkin ylemmällä temporaalisella ja parietaalisella aivokuorella. Kuitenkin tehtävien suoriutumisessa ei huomattu eroa anoreksiaa sairastavien ja terveiden verrokkien välillä. Aktivaatiolla ja painoindeksillä oli myös negatiivinen yhteys. Nämä muutokset kuitenkin korjaantuivat, kun normaalipaino saavutettiin (Castro-Fornieles et al., 2010).

Ruokaan liittyvissä ärsyketehtävissä potilaat ovat suoriutuneet verrokkien tasoisesti, mutta silloin heidän prefrontaalisessa aivokuoressa havaittiin hyperaktivaatiota (Hildebrandt et al., 2018). Eräässä tutkimuksessa potilaalle annettiin ruokaan tai omaan kehoon liittyviä sanoja, jonka jälkeen potilaita pyydettiin muistelemaan omaan elämäänsä liittyviä muistoja näistä sanoista. Tällöin havaittiin alentunutta aktivaatiota aivojen parietaalilohkossa, jota ei kuitenkaan lepotilassa havaittu (Terhoeven et al., 2021).

Kun potilaita tutkittiin tutkimusasetelmassa, jossa potilaat voittivat tai hävisivät rahaa, huomattiin, että voitettaessa rahaa ei eroa aivoissa havaittu, kun taas häviössä anoreksiaa sairastavien tyvitumakkeissa havaittiin kiihtynyttä toimintaa. Tämä saattaa viitata syihin, miksi anorektikot ovat herkempiä kritiikille ja virheille (Bischoff-Grethe et al., 2013).

Kun anoreksiaa sairastavia pyydettiin vertaamaan omaa kehoaan erilaisiin valokuviiin (ali-, normaali- ja ylipainoisiin), huomattiin toimintahäiriötä tyvitumakealueella (Fladung et al.,

2013). Samanlaisia muutoksia huomattiin, kun potilaille näytettiin kuvia ruoista. Potilaat reagoivat voimakkaimmin kuviin korkeakalorisista ruoista (Horndasch et al., 2018). Eräässä tutkimuksessa tutkittiin jälkeinpäin eroja niiden välillä, jotka onnistuivat selättämään anoreksian ja niiden välillä, jotka eivät tervehtyneet. Tässä tutkimuksessa huomattiin heidän käyttäneen enemmän tiettyjä aivojen syviä rakenteita varsinkin silloin kun muut ihmiset kommentoivat heidän kehoaan. Tätä tietoa voisi tutkijoiden mukaan käyttää, kun uusia hoitokeinoja anoreksiaan kehitetään (Xu et al., 2017).

5.1.3 Yhteenveto

Anoreksialla on havaittu oleva vaikutuksia ihmisen aivojen toimintaan kognitiota mittaavissa tutkimuksissa. Kun on tutkittu potilaiden toiminnan ohjausta eli ihmisen kykyä päämäärätietoiseen toimintaa, on huomattu eri aivoalueiden aktivaatioissa eroa. Vaikka monessa tutkimuksessa anoreksiaa sairastavat pärjäävät terveiden verrokkien tasoisesti, niin anoreksiaa sairastavien aivojen toiminta on erilaista verrattuna terveisiin verrokkeihin. Muutoksia on havaittu varsinkin aivojen frontaali- ja temporaaliosissa, sekä talamuksen alueella. Monet muutoksista hävisivät normaalipainon saavuttamisen jälkeen, mutta myös pysyviä muutoksia havaittiin.

Tutkimuksissa on huomattu, että anoreksiaa sairastavat joutuvat työmuistia käyttäessä tekemään enemmän töitä terveisiin verrokkeihin verrattuna. Myös kliininen kokemus tukee tätä löydöstä. Nämä muutokset kuitenkin häviävät, kun potilaan terveyden alipaino korjaantuu. Pitkäkestoisen muistin tehtävissä potilaiden aivojen aktivaatiotasoa taas on matalampaa, mikä havaitaan vain ruokaan tai omaan kehonkuvaan liittyvissä tehtävissä.

Tutkimuksissa, jossa kuvattiin potilaiden aivoja tunne-elämää tutkivien tehtävien aikana, huomattiin selkeitä eroja verrattuna terveisiin verrokkeihin. Muutokset ovat suurimmat, kun tutkitaan ruokaan ja kehonkuvaan liittyviä tunteita. Tutkimukset ovat myös osoittaneet anoreksiaa sairastavien suhtautuvan virheisiin ja kritiikkiin voimakkaammin kuin terveet verrokkit. Muutosten sijainnin ja laadun on myös todettu vaikuttavan todennäköisyyteen toipua anoreksiasta.

5.2 Positroniemissiotomografi (PET)

5.2.1. Menetelmä

Positroniemissiotomografia (PET), on isotooppikuvausmenetelmä, joka yhdistettynä tietokonetomografia- tai magneettikuvantamiseen antaa tarkkaa tietoa aivojen toiminnasta ja aineenvaihdunnasta. Kuvauksissa käytetään lyhytikäisiä säteileviä merkkiaineita. PET-kuvausta käytetään psykiatriassa lähinnä tutkimuksellisissa tarkoituksissa. (Janatuinen and Kempainen, 2020; Kokkonen et al., 2020).

Syömishäiriöisillä on tutkittu muutoksia niin aivojen palkitsemisjärjestelmässä, kuin ruokahalua ylläpitävissä toiminnoissa. Välittäjäaineista serotoniini ja dopamiini ovat olleet tärkeimpiä tutkimuskohteita.

5.2.2. Löydökset

Serotoniinijärjestelmän muutokset on ajateltu olevan yksi merkittävimmistä syistä, jotka johtavat anoreksiaan sairastumiseen ja kroonistumiseen (Steiger, 2004). Tutkimuksissa on havaittu 5-HT_{1A} -reseptoriaktiivisuuden kasvua anorektikoilla, kun taas 5-HT_{2A} -reseptoriaktiivisuudessa ei ole muutosta havaittu (Bailer et al., 2007; Galusca et al., 2008). Muutoksia 5-HT_{1A}-aktiivisuudessa on havaittu aivojen frontaalisisissa, paretiaalisissa ja temporaalisissa osissa sekä raphe-tumakkeessa.

Muutosten on kuitenkin todettu olevan pääosin palautuvia, kun on tutkittu anoreksiasta parantuneita (Bailer et al., 2005), mutta joitain muutoksia on havaittu myös parantumisen jälkeen (Galusca et al., 2008). Muutoksia on havaittu myös serotoniinin kuljetusproteiineissa eli 5HTT-järjestelmässä (Yokokura et al., 2019). Tutkimuksessa todettiin 5HTT-sitoutumisen merkkiaineeseen olevan madaltunut varsinkin paretiaalisessa korteksissa ja raphe-tumakkeessa.

Kun verrattiin anoreksiasta toipuneiden ja terveiden verrokkien dopamiinijärjestelmää amfetamiinijohdannaisen avulla, huomattiin terveillä verrokeilla suurempaa sitoutumispotentiaalia aivojuoviossa, mikä aiheutti tutkittaville hyvänolon tunnetta. Tätä ei anoreksiasta toipuneilla havaittu, mutta heillä taas havaittiin ahdistuksen ja häntätumakkeen

välisen sitoutumispotentiaalin välillä yhteys (Bailer et al., 2012). Yhdessä tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu D2-reseptorin toiminnassa eroja terveiden, anoreksiaa sairastavien ja siitä toipuneiden välillä (Broft et al., 2015).

Tutkimuksessa, jossa verrattiin opioidireseptoreita anoreksiaa sairastavilla, siitä parantuneilla ja terveillä verrokeilla huomattiin eroja ryhmien välillä. Merkkiaineen sitoutuminen opioidireseptoreihin oli madaltunut anoreksiaa sairastavilla ja siitä parantuneilla verrattuna terveeseen verrokkiin. Myös sairailta ja parantuneilla anorektikoilla havaittiin eroja reseptorin sitoutumisessa. Tutkimuksessa havaittiin myös negatiivinen korrelaatio reseptoriin sitoutumisen ja seerumin kortisoli-pitoisuuden välillä. Muutosten on arveltu selittävän muutoksia aivojen palkitsemismekanismissa ja sairauden pitkäaikaisuudessa (Galusca et al., 2020).

Tutkimuksessa, jossa verrattiin anoreksiaa sairastavien naisten, terveiden verrokkinaisten ja terveiden verrokkimiesten H1-histamiinireseptorin sitoutumista, todettiin naisilla suurempaa sitoutumispotentiaalia amygdalassa, hippokampusessa sekä frontaalisisellä- ja temporaalisella korteksilla. Lisäksi anoreksiaa sairastavilla havaittiin suurempaa sitoutumista linssitumakkeessa (Yoshizawa et al., 2009).

6.2.3 Yhteenveto

Anoreksiaa sairastavilla on havaittu monia muutoksia useissa eri välittäjäainemekanismeissa. Serotoniini järjestelmää aivoissa tutkittaessa on havaittu niin lisääntynyttä 5-HT_{1A} -reseptoriaktiivisuutta kuin alentunutta 5HTT-kuljettajaproteiiniin sitoutumistakin. Muutokset ovat olleet pääosin palautuvia. Muutoksia on havaittu myös opioidi- ja dopamiinijärjestelmissä, kun on tutkittu anoreksiaa sairastavien hyvinolontunnetta, mikä kertoo, että anoreksiaa sairastavien palkitsemisjärjestelmä poikkeaa terveiden verrokeiden vastaavasta. Histamiinijärjestelmässä on huomattu eroja niin miesten ja naisten välillä, sekä terveiden ja anoreksiaa sairastavienkin välillä.

6. Päätelmät

Anoreksia on sairaus, johon sairastutaan yleensä nuorena, jolloin aivojen kehitys on vielä kesken. Siksi on tärkeää, että sairastumiseen pystytään vaikuttamaan ajoissa, jolloin mahdollisia pysyviä muutoksia aivoissa ei pääse kehittymään. Uusimman ICD-11-luokituksen mukaan anoreksian kriteerit ovat madaltuneet ja tästä tulee seuraamaan se, että yhä useampi potilas voidaan luokitella syömishäiriötä sairastaviksi.

Muutokset ravitsemuksessa vaikuttavat aivojen rakenteeseen. Anoreksiaa sairastavilla aikuisilla muutokset vaihtelevat, mutta niiden oletetaan nykytiedon valossa korjaantuvan täysin, kun syömishäiriöstä parantuu. Lasten ja nuorten aivojen rakenteessa muutokset vaikuttaisivat olevan suuremmat. Muutokset näyttävät häviävän ajan kuluessa, jos potilas parantuu, mutta niiden pitkäaikaisvaikutuksista ei olla täysin varmoja. Aivojen rakenteelle ja toiminnalle on tärkeää saada energiaa ja varsinkin välttämättömiä rasvoja. Koska anoreksiaa sairastavat yrittävät nimenomaan välttää ravinnossaan korkeakalorisia ruokia ja rasvaa, pyrkii heidän kehonsa vain selviytymään. Tällöin aivot eivät saa tarvitsemiensa rakennusaineita. Koska nuorten aivot ovat vielä kehitysvaiheessa, voi tämän seuraukset olla vaikeat. Lisää tutkimuksia aiheesta vielä tarvitaan, jotta saavutetaan parempi ymmärrys aivojen rakenteen muutoksista anoreksiassa.

Toiminnallisissa magneettitutkimuksissa on havaittu selkeitä eroja anoreksiaa sairastavien potilaiden aivojen toiminnassa. Kognitiota mittaavissa tutkimuksissa potilaat pärjäävät monissa tehtävissä terveiden verrokkien tasoisesti, vaikka toisaalta joissain tehtävissä pieniä eroja havaitaan. Muutokset ovat kuitenkin pääosin palautuvia, mikä voisi viitata niiden syyn olevan yleisessä terveyden tilassa ja aliravitsemuksessa. Aivot kuluttavat suuren osan kehon tarvitsemasta energiasta ja energiavaje saattaa näin vaikuttaa aivojen toimintaan.

Muutoksia aivojen välittäjäainejärjestelmissä on havaittu monessa tutkimuksessa anoreksiaa sairastavilla. Näitä muutoksia tutkimalla voidaan kehittää uusia hoitomuotoja ja lääkkeitä. Muutokset serotoniinijärjestelmässä voivat selittää monia oireita, kuten pakkomielleisyyttä, ahdistusta ja alentunutta mielialaa, vaikkakaan SSRI-lääkkeet eivät yleensä toimi anoreksiaa sairastavilla kovinkaan hyvin. Dopamiinijärjestelmän muutokset taas voivat selittää, miksi anoreksiaa sairastavilla syöminen aiheuttaa ahdistusta, kun terveillä se aiheuttaa yleensä hyvölon tunnetta. Yksi selitys sille, miksi naiset sairastuvat

anoreksiaan miehiä enemmän saattaa olla muutokset histamiinijärjestelmässä, jossa on havaittu eroja niin sukupuolten, kuin sairastuneiden ja terveiden verrokkienkin välillä.

7. Pohdinta

Syömishäiriöt ovat vakavia sairauksia, jotka vaikuttavat paitsi potilaaseen itseensä, myös monesti potilaiden perheeseen ja lähipiiriin. Koska kyseessä on pitkäaikaissairaus, ovat sen vaikutukset suuria myös kansantalouteen ja erikoissairaanhoidon kantokykyyn. Koska uusissa tutkimuksissa sairastuvuuden on todettu lisääntyvän, on anoreksialla edelleen kasvava vaikutus koko terveydenhuoltojärjestelmäämme. Tästä syystä tarvitaan uusia ja tehokkaampia hoitomuotoja syömishäiriöiden hoitoon. Koska edelleenkään usean syömishäiriön taustaa ei täysin tunneta, tarvitaan uusia tutkimuksia, joilla tätä pyritään selvittämään.

Anoreksiaa sairastavien aivokuvantamistutkimuksissa on havaittu selkeitä muutoksia sekä aivojen rakenteessa, että toiminnassa. Vaikka kuvantamistulokset ovat olleet osin ristiriitaisiakin, niin joitain päälinjoja voidaan todeta anoreksian vaikutuksista niin aivojen rakenteeseen, kognitioon ja välittäjäainetoimintoihin.

Aivot kehittyvät lapsuudessa ja nuoruudessa valtavaa vauhtia ja siksi anoreksia, johon sairastutaan varsin nuorena, on valtava haaste nuoren kehittymiselle. Vaikka osa muutoksista näyttää olevan ainakin pääosin palautuvia, nuoruudessa syntyvät aivojen signaalointireitit voivat muuttua pysyvästikin.

Syömishäiriöiden hoito on vaativaa ja usein prosessi on pitkä, eikä parantumisesta ole takeita. Uusien hoitomuotojen kehittäminen on tärkeää ja aivokuvantamisella saatujen tulosten perusteella uusia hoitomuotoja voidaan kehittää ja niiden tehoa voidaan tutkia. Uusia aivokuvantamistutkimuksia edelleen tarvitaan ja niitä toteutetaan parhailaan. Yksi uusi tutkimuksista on Turun yliopistollisessa keskussairaalaossa käynnissä oleva AVAIN-tutkimus.

Koska anoreksia muuttaa aivojen rakennetta ja toimintaa, on tärkeää oppia tunnistamaan anoreksiaan sairastuneet tai riskipotilaat varhain, jolloin nopeasti aloitettu interventio saattaa

estää tai ainakin vähentää aivoihin syntyviä pysyviä muutoksia. Tähän muutokset uudessa ICD-11-tautiluokituksessa antaa paremmat työkalut ja saattaa helpottaa sairastumisriskissä olevien päästä varhaisemmin hoitoon. Kuitenkin puutteet erikoissairaanhoidon resursseissa voivat vaikuttaa negatiivisesti syömishäiriöiden hoidon kehitykseen, vaikka vähitellen pystyttäisiin luomaan kokonaiskuva siitä, millaista hoitoa kukin syömishäiriöpotilas tarvitsee.

8. Lähteet

Bailer, U.F., Frank, G.K., Henry, S.E., Price, J.C., Meltzer, C.C., Mathis, C.A., Wagner, A., Thornton, L., Hoge, J., Ziolko, S.K., Becker, C.R., McConaha, C.W., Kaye, W.H., 2007. *Biological Psychiatry* 61, 1090–1099.

Bailer, U.F., Frank, G.K., Henry, S.E., Price, J.C., Meltzer, C.C., Weissfeld, L., Mathis, C.A., Drevets, W.C., Wagner, A., Hoge, J., Ziolko, S.K., McConaha, C.W., Kaye, W.H., 2005. *Arch Gen Psychiatry* 62, 1032–1041.

Bailer, U.F., Narendran, R., Frankle, W.G., Himes, M.L., Duvvuri, V., Mathis, C.A., Kaye, W.H., 2012. *Int J Eat Disord* 45, 263–271.

Bischoff-Grethe, A., McCurdy, D., Grenesko-Stevens, E., (Zoe) Irvine, L.E., Wagner, A., Wendy Yau, W.Y., Fennema-Notestine, C., Wierenga, C.E., Fudge, J.L., Delgado, M.R., Kaye, W.H., 2013. *Psychiatry Res* 214, 331–340.

Boghi, A., Sterpone, S., Sales, S., D'Agata, F., Bradac, G.B., Zullo, G., Munno, D., 2011. *Psychiatry Res* 192, 154–159.

Broft, A., Slifstein, M., Osborne, J., Kothari, P., Morim, S., Shingleton, R., Kenney, L., Vallabhajosula, S., Attia, E., Martinez, D., Timothy Walsh, B., 2015. *Psychiatry Res* 233, 380–387.

Castro-Fornieles, J., Bargalló, N., Lázaro, L., Andrés, S., Falcon, C., Plana, M.T., Junqué, C., 2009. *Journal of Psychiatric Research* 43, 331–340.

- Castro-Fornieles, J., Caldú, X., Andrés-Perpiñá, S., Lázaro, L., Bargalló, N., Falcón, C., Plana, M.T., Junqué, C., 2010. *Neuropsychologia* 48, 4111–4116.
- Firk, C., Mainz, V., Schulte-Ruether, M., Fink, G., Herpertz-Dahlmann, B., Konrad, K., 2015. *J Child Psychol Psychiatry* 56, 1168–1176.
- Fladung, A.K., Schulze, U.M.E., Schöll, F., Bauer, K., Grön, G., 2013. *Transl Psychiatry* 3.
- Frank, G.K., Shott, M.E., Hagman, J.O., Mittal, V.A., 2013. *Am J Psychiatry* 170, 1152–1160.
- Frank, G.K.W., Shott, M.E., Hagman, J.O., Yang, T.T., 2013. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52.
- Galusca, B., Costes, N., Zito, N.G., Peyron, R., Bossu, C., Lang, F., le Bars, D., Estour, B., 2008. *Biol Psychiatry* 64, 1009–1013.
- Galusca, B., Traverse, B., Costes, N., Massoubre, C., le Bars, D., Estour, B., Germain, N., Redouté, J., 2020. *Psychoneuroendocrinology* 118, 104711.
- Gaudio, S., Nocchi, F., Franchin, T., Genovese, E., Cannatà, V., Longo, D., Fariello, G., 2011. *Psychiatry Res* 191, 24–30.
- Gravina, G., Milano, W., Nebbiai, G., Piccione, C., Capasso, A., 2018. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 18, 477–488.
- Griffiths, K.R., Martin Monzon, B., Madden, S., Kohn, M.R., Touyz, S., Sachdev, P.S., Clarke, S., Foughi, N., Hay, P., 2021. *Eat Weight Disord* 26, 1903–1914.
- Häkkinen, L., Raevuori, A., 2022. *Aikakausikirja Duodecim* 138, 469–471.
- Hildebrandt, T., Schulz, K., Schiller, D., Heywood, A., Goodman, W., Sysko, R., 2018. *Behaviour research and therapy* 111, 36–43.

Horndasch, S., Roesch, J., Forster, C., Dörfler, A., Lindsiepe, S., Heinrich, H., Graap, H., Moll, G.H., Kratz, O., 2018. PLoS One 13.

Janatuinen, T., Kemppainen, J., 2020. Aikakausikirja Duodecim 136, 1062–1067.

Joos, A.A.B., Perlov, E., Büchert, M., Hartmann, A., Saum, B., Glauche, V., Freyer, T., Weber-Fahr, W., Zeeck, A., Tebartz van Elst, L., 2011. Psychiatry Research - Neuroimaging 191, 196–200.

Karlsson, H.K., Tuulari, J.J., Hirvonen, J., Lepomäki, V., Parkkola, R., Hiltunen, J., Hannukainen, J.C., Soinio, M., Pham, T., Salminen, P., Nuutila, P., Nummenmaa, L., 2013. Obesity (Silver Spring) 21, 2530–2537.

Keski-Rahkonen, A., Mustelin, L., 2016. Curr Opin Psychiatry 29, 340–345.

Keski-Rahkonen, A., Wijbrand Hoek, H., Treasure, J., 2001. Aikakausikirja Duodecim 117, 863–868.

King, J.A., Frank, G.K.W., Thompson, P.M., Ehrlich, S., 2018a. Biol Psychiatry 83, 224–234.

King, J.A., Frank, G.K.W., Thompson, P.M., Ehrlich, S., 2018b. Biol Psychiatry 83, 224–234.

Kokkonen, A., Kaasinen, V., Jutila, L., Rinne, J.O., Jouta, J., 2020. Aikakausikirja Duodecim 136, 1110–1117.

Lock, J., Garrett, A., Beenhakker, J., Reiss, A.L., 2011. Am J Psychiatry 168, 55–64.

Mühlau, M., Gaser, C., Ilg, R., Conrad, B., Leibl, C., Cebulla, M.H., Backmund, H., Gerlinghoff, M., Lommer, P., Schnebel, A., Wohlschläger, A.M., Zimmer, C., Nunnemann, S., 2007. Am J Psychiatry 164, 1850–1857.

- Myrvang, A.D., Vangberg, T.R., Stedal, K., Rø, Ø., Endestad, T., Rosenvinge, J.H., Aslaksen, P.M., 2020. *Int J Eat Disord* 54, 561–568.
- Olivo, G., Gaudio, S., Schiöth, H.B., 2019. *Nutrients* 11.
- 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. *Int J Eat Disord* 44, 406–411.
- Särkämö, T., Sihvonen, A.J., 2020. Aivotutkimusmenetelmät, in: *Kliininen Neuropsykologia. Duodecim*, pp. 36–38.
- Seitz, J., Herpertz-Dahlmann, B., Konrad, K., 2016. *Journal of Neural Transmission* 123, 949–959.
- Silén, Y., Sipilä, P.N., Raevuori, A., Mustelin, L., Marttunen, M., Kaprio, J., Keski-Rahkonen, A., 2020. *Int J Eat Disord* 53, 520–531.
- Steiger, H., 2004. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 29, 20.
- Suchan, B., Busch, M., Schulte, D., Grönermeyer, D., Herpertz, S., Vocks, S., 2010. *Behavioural Brain Research* 206, 63–67.
- Tanila, H., Hänninen, T., 2015. Muistin luokittelu, in: *Muistisairaudet. Duodecim*, pp. 68–71.
- Terhoeven, V., Nikendei, C., Faschingbauer, S., Huber, J., Young, K.D., Bendszus, M., Herzog, W., Friederich, H.C., Simon, J.J., 2021. *Psychol Med*.
- Treasure, J., Claudino, A.M., Zucker, N., 2010. *Lancet* 375, 583–593.
- Tuulari, J.J., Karlsson, H.K., Antikainen, O., Hirvonen, J., Pham, T., Salminen, P., Helmiö, M., Parkkola, R., Nuutila, P., Nummenmaa, L., 2016. *Hum Brain Mapp* 37, 3745–3756.

Watson, H.J., Bulik, C.M., 2013. *Psychol Med* 43, 2477–2500.

Westmoreland, P., Krantz, M.J., Mehler, P.S., 2016. *Am J Med* 129, 30–37.

Wierenga, C., Bischoff-Grethe, A., Melrose, A.J., Grenesko-Stevens, E., Irvine, Z., Wagner, A., Simmons, A., Matthews, S., Yau, W.Y.W., Fennema-Notestine, C., Kaye, W.H., 2014. *PLoS ONE* 9.

Xu, J., Harper, J.A., van Enkevort, E.A., Latimer, K., Kelley, U., McAdams, C.J., 2017. *J Psychiatr Res* 87, 1–7.

Yokokura, M., Terada, T., Bunai, T., Nakaizumi, K., Kato, Y., Yoshikawa, E., Futatsubashi, M., Suzuki, K., Yamasue, H., Ouchi, Y., 2019. *Neuroimage Clin* 23.

Yoshizawa, M., Tashiro, M., Fukudo, S., Yanai, K., Utsumi, A., Kano, M., Karahasi, M., Endo, Y., Morisita, J., Sato, Y., Adachi, M., Itoh, M., Hongo, M., 2009. *Biol Psychiatry* 65, 329–335.