



Facultad de Estudios Superiores
IZTACALA

Neurobiología, Temperamento y nuevos enfoques en el tratamiento de la Anorexia Nerviosa del adulto.

Neurobiology, Temperament and new approaches in the treatment of adult Anorexia Nervosa.

Juanita Gempeler Rueda, Maritza Rodríguez Guarín.

Equilibrio Programa de Tratamiento Integral para Trastornos Alimentarios, Afectivos y de Ansiedad. Bogotá, Colombia. Pontificia Universidad Javeriana, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina. Bogotá, Colombia.

Recibido: 13-03-2022

Revisado: 07-04-2022

Aceptado: 30-05-2022

Autora de correspondencia: jgempeler@gmail.com.co (J. Gempeler-Rueda)

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Resumen

El curso crónico, y la tendencia a la recaída, así como la escasa utilidad de los medicamentos y los resultados parciales de la psicoterapia en pacientes con Anorexia Nerviosa (AN), sigue siendo un reto para los clínicos. El reto es aún mayor con aquellos pacientes con AN severa y duradera (adultos mayores de 25 años, con un curso crónico de la enfermedad). Los conocimientos acerca de la neurobiología y el papel de los rasgos del temperamento en la aparición y mantenimiento de los síntomas en el tiempo han tenido avances significativos en los últimos años. objetivo fue realizar una revisión narrativa de artículos publicados en los últimos años que abordan el tema de las bases neurobiológicas de la AN, los rasgos característicos del temperamento y su incorporación en los nuevos enfoques terapéuticos para pacientes adultos con AN. Se describen los principales modelos terapéuticos que integran la neurobiología y el temperamento y se discute la evidencia científica de eficacia y efectividad de estos. Se concluye, que aunque la brecha entre investigación y aplicaciones terapéuticas derivadas de este cuerpo de conocimientos sigue siendo todavía muy amplia, los avances son muy prometedores.

Palabras clave: Neurobiología, Temperamento, Anorexia Nerviosa, Tratamiento

Abstract Chronic course, relapses, as well as low medication efficacy and partial results of psychotherapy in patients with Anorexia Nervosa (AN), remain challenging clinicians. The challenge is even bigger in adults patients with severe and enduring AN (patients 25 years of age or older, with a chronic course of the illness). The knowledge about neurobiology and the role of temperament traits in the onset and maintenance of symptoms across the time, are being taken as a base for design and implementation of new treatments in adults with AN. Our objective was to do a narrative review of the literature published in the last years on the neurobiological bases of AN, the characteristic temperament traits of patients with AN, and finally how this body of knowledge is being integrated into the treatment of traits in adult patients with this illness. It is concluded that even if the gap between research and clinical applications of these findings continue to be too broad, there are promising advances in the field.

Keywords: Neurobiology, Temperament, Traits, Anorexia Nervosa, Treatment

Introducción

La Anorexia Nerviosa (AN) es un trastorno mental en el que interactúan factores neurobiológicos, psicológicos y ambientales. Se caracteriza por la restricción voluntaria y persistente de la ingesta que conduce a una disminución significativa del peso corporal, un miedo intenso a ganar peso o volverse obeso incluso estando por debajo del peso normal, y una percepción distorsionada de la imagen corporal (American Psychiatric Association, DSM 5, 2013). Afecta principalmente a adolescentes y mujeres jóvenes. Cuando la enfermedad inicia en la adolescencia y se trata oportunamente, cerca del 75% de los casos a un año de seguimiento, muestran remisión total o parcial. Sin embargo, cuando la AN progresa hasta la vida adulta, el escenario clínico se complica: los medicamentos no son útiles y a la fecha no existe un tratamiento psicoterapéutico que sea significativamente superior a otro. Al respecto, se ha postulado que la persistencia de los síntomas en el tiempo podría ser entendida, junto a otros factores, desde la perspectiva de la formación de hábitos alrededor de la dieta restrictiva y altamente reforzadora (Herpertz, Hagenah, Vocks, von Wietersheim, Cuntz, Zeeck, 2011; Walsh, 2013). En la AN las tasas de recaída alcanzan el 50% en el primer año después de

la re-nutrición y los reingresos al hospital incrementan los costos de la atención. La morbimortalidad es alta: la AN posee la tasa más alta de mortalidad de las enfermedades psiquiátricas y es seis veces mayor que en mujeres de la misma edad sin el trastorno (Franko, Keshaviah, Eddy, Krishna, Davis, Keel & Herzog, 2013; Papadopoulos, Ekbom, Brandt & Ekselius, 2009; Steinglass & Walsh, 2016; Touyz, Le Grange, Lacey, Hay, Smith, Maguire, et al., 2013).

Se han realizado múltiples estudios buscando desentrañar las causas que subyacen a esta persistencia de los síntomas clave como la tendencia restrictiva y la rigidez en la conducta. Steinglass y Walsh (2016), han postulado que la persistencia en conductas de dieta con patrones de ingesta restrictivos que impiden mantenerse en un peso normal es la conducta central de mantenimiento de la enfermedad. Los pacientes con AN tienen la capacidad de restringir la ingesta de alimentos hasta el punto de la emaciación, mientras que los mecanismos típicos para mantener un peso corporal saludable son ineficientes. Pero para comprender esta alteración, es necesario considerar los mecanismos neurales que promueven la elección de una ingesta calórica insuficiente, y en este sentido la neurobiología en general, las imágenes cerebrales y la neurociencia cognitiva, han hecho aportes importantes

definiendo las alteraciones morfológicas y funcionales en el cerebro, así como los rasgos del temperamento implicados en la patogénesis como ansiedad, insensibilidad a la recompensa, perfeccionismo, conciencia interoceptiva alterada, evitación de daños e inflexibilidad cognitiva. Estos rasgos parecen persistir aún después de la recuperación del peso y su estudio ha sido abordado en profundidad en las últimas décadas, al igual que la alteración de la función de la ínsula y del circuito neural frontoestriatal (Berner, Simmons, Wierenga, Bischoff-Grethe, Paulus, Bailer & Kaye, 2018; Bischoff-Grethe, McCurdy, Grenesko-Stevens, Irvine, Wagner, Yau & Kaye, 2013; DeGuzman, Shott, Yang, Riederer & Frank, 2017; Harrison, O'Brien, Lopez & Treasure, 2010; Knyahnytska, Blumberger, Daskalakis, Zomorodi & Kaplan, 2019; Oberndorfer, Frank, Simmons, Wagner, McCurdy, Fudge & Kaye, 2013; Sanders, Smeets, vanElburg, Danner, vanMeer, Hoek, et al., 2015; Wagner, Aizenstein, Venkatraman, Bischoff-Grethe, Fudge, May & Kaye, 2010; Wagner Barbarich, Frank, Bailer, Weissfeld, Henry, et al. 2006; Wierenga, Ely, Bischoff-Grethe, Bailer, Simmons & Kaye, 2014).

Frente a este escenario complejo de la AN del adulto, consideramos útil explorar el estado del arte de la investigación neurobiológica y sus aplicaciones en el tratamiento. Nuestro objetivo fue realizar una revisión narrativa de la literatura científica acerca de las bases neurobiológicas de la AN, sus mecanismos neurales implicados y los hallazgos en las imágenes funcionales cerebrales con sus posibles implicaciones en el comportamiento. Se describen los rasgos característicos del temperamento de los pacientes con AN, y finalmente, se revisa cómo se está integrando este cuerpo de conocimientos en nuevas opciones terapéuticas para los pacientes adultos con AN discutiendo la calidad de la evidencia de estos nuevos enfoques en términos de eficacia y efectividad.

Método

Se realizó una búsqueda de la literatura en PubMed hasta enero de 2022. Se realizó la revisión usando los siguientes términos MeSH: "Anorexia Nervosa"[Majr] AND "Neurobiology"[Majr] limitada a los últimos

10 años; "Anorexia Nervosa/therapy"[Majr] AND "Temperament"[Majr]. Para la búsqueda directa de nuevos tratamientos se usaron los términos "Anorexia Nervosa AND Temperament-based therapy"; "Anorexia Nervosa" AND "Remediation Cognitive Therapy"; "Anorexia Nervosa" AND "MANTRA" limitando la búsqueda a clinical trials, Meta-analysis, Randomized Clinical trials y Systematic Review". Para estudios de neuromodulación en AN se realizó la búsqueda "Anorexia Nervosa" AND Transcranial Magnetic Stimulation" y "Anorexia Nervosa" AND "Deep Brain Stimulation", sin límites de tiempo o de tipo de diseño. Posteriormente, se revisaron las listas de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados para ubicar otros estudios de interés.

Se descartaron artículos repetidos y aquellos que no aportaran información pertinente para responder la pregunta de investigación: ¿Cuáles son las bases neurobiológicas de la AN y sus posibles implicaciones en el comportamiento y cómo se está integrando este cuerpo de conocimientos en nuevas opciones terapéuticas para los pacientes adultos con AN?

Resultados

Del motor de búsqueda PubMed usando términos MeSH, se obtuvieron 9 referencias de las cuales se seleccionaron los cuatro artículos más relevantes para los objetivos de la revisión. De la búsqueda directa de nuevos modelos terapéuticos se obtuvieron 158 referencias más. Luego del descarte de 17 artículos repetidos y 116 no pertinentes, se seleccionaron 25. Finalmente, por búsqueda directa se ubicaron 51 artículos más para un total de 77 referencias seleccionadas para el presente artículo.

Se presenta la información por secciones de los temas principales.

Cambios cerebrales en la Anorexia Nerviosa

Existe amplia evidencia acerca del impacto negativo de la malnutrición en los tejidos cerebrales tanto en la sustancia blanca como en la sustancia gris. Los cambios consisten en un agrandamiento generalizado

de los surcos, adelgazamiento de la corteza y una marcada dilatación de los ventrículos laterales que se correlacionan positivamente con el Índice de Masa Corporal (IMC), la rapidez de la pérdida de peso y la cronicidad. Como posibles factores contribuyentes a estos cambios, se han señalado el desplazamiento del líquido del espacio intracelular al extracelular debido al cambio en las presiones osmóticas/coloidales o a la deshidratación; la apoptosis de las células de la glía; las deficiencias en macro y micronutrientes; los cambios hormonales como la disminución de la leptina; las hormonas tiroideas y gonadales, así como el aumento de las neurotropinas y el cortisol (Scharner y Stengel, 2019).

Estudios de Resonancia Magnética Funcional estructural, han revelado que el adelgazamiento de la sustancia gris en pacientes con AN agudamente enfermos, se revierte rápidamente durante la renutrición en un período relativamente corto, lo cual pone de manifiesto la importancia de la recuperación temprana del estado nutricional (Bang, Treasure, Rø & Joos, 2017; Bernardoni, King, Geisler, Stein, Jaite, Natsch, et al., 2016; Brodrick, Adler-Neal, Palka, Mishra, Aslan & McAdams, 2021). Sin embargo, estudios cerebrales funcionales como la Resonancia Magnética Cerebral Funcional (RMNf), en sujetos con AN restrictiva, han señalado otro tipo de alteraciones cerebrales más complejas. Al exponer a las pacientes a imágenes de comida se observa un incremento en la respuesta de consumo de oxígeno (respuesta BOLD), en el cíngulo, la corteza insular, frontal y parietal, y una reacción particularmente hiperactiva de la amígdala derecha, lo cual denota una respuesta aversiva frente a estímulos de comida y una posible asociación anómala del procesamiento de las emociones frente a estos estímulos y claves interoceptivas (Joos, Saum, van Elst, Perlov, Glauche, Hartmann, et al., 2011; Miyake, Okamoto, Onoda, Shirao, Okamoto, Otagaki, 2010; Oberndorfer et al., 2013; Su, Gong, Tang, Qiu, Chen, Chen et al., 2021). Pero adicionalmente, se ha demostrado que estas alteraciones interoceptivas persisten en mujeres recuperadas de AN. Y más allá de la reacción aversiva frente a la comida y los problemas con la imagen corporal, los sujetos con AN siguen mostrando aun después de la recuperación de peso, una respuesta reducida frente a estímulos afectivos placenteros comparados

con la de los controles sanos mientras se realiza una RNMF, respuesta que sugiere una alta evitación de daños, uno de los rasgos más característicos de la ansiedad. Dicho de otra forma, las alteraciones profundas y persistentes en los circuitos fronto-estriato-límbicos, en personas con AN se expresan en la persistencia de la restricción, un estilo rígido del control cognitivo, una respuesta a la recompensa y un procesamiento emocional anormales, que abordaremos a continuación. La psicopatología de la AN resultaría entonces de interacciones alteradas entre los circuitos, y posiblemente de un estilo anómalo del procesamiento de la información que usualmente se asocian con la ansiedad como rasgo (Berner et al., 2018; Bischoff-Grethe et al., 2013; Paslakis, Scholz-Hehn, Sommer, & Kühn, 2021; Sanders, Smeets, vanElburg, Danner, vanMeer, Hoek et al., 2015; Scharner & Stengel, 2019).

Mecanismos neurales en Anorexia Nerviosa

Los mecanismos neurales centrales en los trastornos alimentarios son la recompensa, el control conductual y cognitivo, y la toma de decisiones. La respuesta de recompensa se ha estudiado en referencia con su valor hedónico (lo que produce agrado, lo que es experimentado como placentero), la motivación (deseo) y el aprendizaje por refuerzo. Este sistema, integrado por el mesencéfalo, el estriado ventral y el núcleo accumbens, la corteza prefrontal medial y la corteza órbita-frontal, responde a estímulos de neurotransmisores como la dopamina, cuya liberación en el Núcleo Accumbens, en condiciones normales, se asocia con la sensación de gratificación, placer o bienestar. Las personas con AN muestran un aprendizaje reducido derivado de la retroalimentación o el refuerzo comparados con los controles sanos, tanto antes como después de la recuperación de peso. El sistema de recompensa de pacientes con AN parece ser hipo-respondiente según algunos modelos, y según otros, el problema radicaría en una atribución aberrante de la recompensa en la que los estímulos usualmente gratificantes son sentidos como aversivos, y viceversa. Los estudios comportamentales en las personas con AN han revelado que no experimentan la comida como placentera en contraste con los controles sanos, especialmente los alimentos

ricos en calorías. Los pacientes con AN reportan un deseo menor frente a alimentos altamente calóricos y cuando deben seleccionarlos, su tiempo de respuesta es significativamente más lento que el de los controles sanos. Pero en contraste, su tiempo de respuesta es más rápido si se trata de alimentos bajos en calorías (Foerde & Steinglass, 2017; Steinglass, Berner, & Attia, 2019; Steinglass, Dalack, & Foerde, 2019).

Por otra parte, el control inhibitorio, el control atencional y la flexibilidad cognitiva, también parecen alterados. Las personas con AN son hiper-controladas e inflexibles, lo cual se observa tanto en su comportamiento alimentario como en otras áreas de la vida, mientras que aquellas con bulimia tienden a tener un control inhibitorio precario, regido por la impulsividad y su tendencia a actuar precipitadamente cuando enfrentan emociones negativas. Estos sesgos explícitos e implícitos de las señales relacionadas con los alimentos y el cuerpo difieren entre pacientes con trastornos alimentarios e individuos sanos; se dan de manera automática, surgen rápidamente y son otro de los blancos terapéuticos (Klump, Bulik, Pollice, Halmi, Fichter, Berrettini et al., 2000; Paslakis et al., 2021). Pero también los sesgos cognitivos presentes en las pacientes con AN comparados con sujetos sanos, están siendo estudiados en sus tres niveles de atención, interpretación y memoria, tanto en relación con los Trastornos del Comportamiento Alimentario (TCA), como con otros aspectos no relacionados directamente con la enfermedad, y aportarán seguramente luces para intervenciones mejor enfocadas (Ralph-Nearman, Achee, Lapidus, Stewart, Filik, 2019; Sfarlea, Lukas, Schulte-Körne, Platt, 2021).

Temperamento y rasgos en la AN

En general, los rasgos de la personalidad se han reconocido como contribuyentes importantes en la patogénesis de la AN y su mantenimiento en el tiempo.

A continuación, se resumen y describen los rasgos asociados a la AN con su correspondiente expresión comportamental.

Rasgo Ansiedad: Los individuos con AN presentan una ansiedad desmedida frente a la comida y el

acto de comer, intolerancia frente a la incertidumbre evitación exagerada del riesgo y rigidez cognoscitiva (Cassin & von Ranson, 2005; Frank, Roblek, Shott, Jappe, Rollin, Hagman, et al., 2012; Lilenfeld, 2011; Steinglass, Walsh & Stern 2006; Wagner, et al. 2006). Es común encontrar una comorbilidad ansiosa hasta en el 50% en estos pacientes (Raney, Thornton, Berrettini, Brandt, Crawford, Fichter et al., 2008). La ansiedad anticipatoria, se caracteriza por una preocupación excesiva por los eventos venideros, y se expresa comportamentalmente como inhibición y evitación del riesgo (Kaye, Wierenga, Knatz, Liang, Boutelle, Hill et al., 2015). Los comportamientos evitativos en general y la evitación de la comida en particular reducen la ansiedad momentáneamente, lo cual contribuye a mantenerla en el tiempo y predice pobres resultados frente al tratamiento de exposición. La intolerancia a la incertidumbre se evidencia en una preocupación excesiva antes de iniciar cualquier actividad, dificultad en la toma de decisiones, tiempos de reacción más lentos y comportamientos evitativos a tareas ambiguas (Frank et al., 2012).

Insensibilidad a la recompensa: Los adultos con AN tienen una alta sensibilidad al castigo y una baja reactividad a la recompensa, antes y después de tratamiento. Se considera que este balance alterado entre la recompensa y la inhibición podría ser un marcador de la AN (Wierenga, et al., 2014). La expresión comportamental de este rasgo se evidencia en la dificultad para apreciar los estímulos recompensantes inmediatos, ya que están centrados en las consecuencias a mediano o largo plazo. Los pacientes con AN son hipersensibles a la crítica y tienden a percibir sus acciones como incorrectas, o fallidas. Estos sesgos hacia la falla y el castigo contribuyen a la evitación (Steinglas & Walsh, 2016). De otra parte, la insensibilidad a la recompensa interfiere con la motivación o la capacidad de aprender de la experiencia: hay una sobrevaloración de las consecuencias negativas potenciales en comparación con la recompensa, que explica en parte la falta de motivación para la recuperación, única en esta enfermedad, que constituye un gran reto terapéutico. La preocupación por las consecuencias de la recuperación, entre las que se encuentra la ganancia de peso (consecuencia

negativa para el paciente), ensombrece otras razones para motivarse ante la recuperación. La restricción de la comida mantenida en el tiempo que experimentan las personas con AN, nos muestra la inmensa capacidad de posponer la recompensa.

Baja conciencia interoceptiva: La alteración en la sensibilidad de la ínsula a las señales internas de hambre y saciedad puede ser un precipitante y un reforzador de la AN. La no integración de la información interoceptiva con los procesos motivacionales y emocionales (tarea crucial de la ínsula), lleva a estos individuos a experimentar un sentido fisiológicamente alterado de sí mismos, y a una percepción errónea del hambre y la saciedad. La expresión comportamental de la poca conciencia interoceptiva es por una parte la dificultad para comer sin hambre o con una sensación constante de llenura, y por otra parte, en un déficit para reconocer y regular las experiencias emocionales (alexitimia) y una gran dificultad en tolerar y regular los estados internos negativos. Muchos de los síntomas de la AN como la distorsión de la imagen corporal, la falta de reconocimiento de los síntomas de desnutrición, así como la disminución de la motivación al cambio pueden estar relacionados con la alteración en la conciencia interoceptiva (Frank, Shott & DeGuzman, 2019).

Rigidez e inflexibilidad cognoscitiva: En las personas con AN se observa baja coherencia central y dificultades del cambio de una actividad a la otra (“*set-shifting*”). La coherencia central débil, entendida como la pobre habilidad para contextualizar información e integrarla a una visión más general, y los problemas con el “*set shifting*” entendida como la dificultad para moverse flexiblemente de un comportamiento al otro o de un estado mental a otro, así como adaptarse a un ambiente impredecible y cambiante (Broomfield, Stedal & Touyz, 2021; Keegan, Tchanturia & Wade, 2021; Schmidt & Campbell 2013; Treasure, Zipfel, Micali, Wade, Stice, Claudino, et al., 2015). La expresión comportamental de estos déficits consiste en la dificultad que experimentan los individuos con anorexia para integrar los elementos en un todo y la posibilidad de adaptarse a eventos cambiantes. Por ejemplo, tienden

a ver en la comida una suma de ingredientes y calorías antes que ver una preparación completa. Por otra parte, su dificultad para adaptarse a los cambios hace que se comporten de manera rígida.

El meta análisis realizado por Atiye, Miettunen y Raevuori-Helkamaa (2015), en 14 estudios (N = 3315 casos y N = 3395 controles) sobre rasgos como búsqueda de novedades, evitación del riesgo, dependencia de la recompensa y persistencia en AN, y otros Trastornos Alimentarios, encontró que la persistencia fue significativamente mayor que en los controles, en todos los trastornos excepto el trastorno por atracones, siendo los niveles más altos los de los pacientes con AN, tanto del tipo restrictivo como combinado con atracones y purgas. Los tamaños del efecto más altos en evitación de riesgos también se encontraron en AN, mientras que la búsqueda de novedades fue significativamente elevada únicamente en los sujetos con bulimia. La persistencia fue un rasgo más acentuado en las pacientes con AN especialmente restrictiva, sin embargo, al comparar los grupos de trastornos alimentarios que se habían recuperado con los que continuaron enfermos, observaron solo unas pocas diferencias. Los individuos que se habían recuperado de AN obtuvieron puntajes más altos en dependencia de la recompensa y más bajos en evitación de riesgos que aquellos que permanecieron enfermos, es decir, un perfil neuropsicológico más cercano a los subtipos bulímicos. Más recientemente Broomfield et al., (2021) publicaron una revisión sistemática que buscaba explorar el perfil neuropsicológico en pacientes con AN severa con más de siete años de duración. Revisaron la inteligencia, el “*set shifting*”, la coherencia central, toma de decisiones, memoria, atención, razonamiento y velocidad en el procesamiento de la información. Aunque reportaron limitaciones para tener acceso a los datos, los hallazgos preliminares de este estudio muestran que la toma de decisiones, la inteligencia y el “*set shifting*” parecen ser características neuropsicológicas críticas en las pacientes con AN severa y duradera. Y proponen mayores esfuerzos de investigación para determinar si es posible la identificación temprana de estos individuos y mejorar los enfoques de tratamiento basados en las variaciones que pueden existir previamente o desarrollarse como

resultado de esta enfermedad a largo plazo. En esta revisión se explican en más detalle cómo las alteraciones funcionales cerebrales persistentes, los rasgos del temperamento y el perfil neuropsicológico de base, que influyen tanto en la aparición del trastorno como en el mantenimiento en el tiempo y su papel potencial en las recaídas, son los blancos en los nuevos enfoques terapéuticos.

Nuevos enfoques terapéuticos derivados de la Neurobiología – Terapia Centrada en el Temperamento

Todo este cuerpo de conocimientos descrito ha sido usado en las últimas décadas para construir puentes entre la investigación neurobiológica y los nuevos enfoques terapéuticos, de manera especial en los casos de la AN severa y duradera. Una de estas nuevas terapias es la Terapia Centrada en el Temperamento. Se trata de un tratamiento diseñado para personas con 18 años o más que tienen una AN actual o previa (Kaye, et al., 2015). Puede ser útil para personas con Bulimia Nerviosa o Trastorno por atracones de alimentación, que tengan una historia de anorexia, o un temperamento con sus rasgos característicos. Este abordaje es experiencial e incluye a la familia del paciente, o a sus cuidadores (Hill, Peck, Wierenga & Kaye, 2016; Knatz, Wierenga, Murray, Hill, & Kaye, 2015; Wierenga et al 2018; Kaye et al, 2015). El objetivo primario implica no intentar cambiar el temperamento, el cual es relativamente fijo. Se busca enseñar a las personas con AN y a sus cuidadores, a reconocer los patrones de temperamento (rasgos), y a desarrollar estrategias para construir estructuras externas que promuevan comportamientos hacia la recuperación, así como a entrenarse en habilidades de afrontamiento para manejar su temperamento. En otras palabras, es aprender a usar el temperamento a favor y no en contra de ellos mismos, para maximizar la probabilidad de adherencia y permitir que los síntomas sean tratados exitosamente. El equipo terapéutico provee de guías específicas para el manejo de contingencias con los comportamientos objetivo, y asigna junto con el paciente y su familia, un rol al paciente y otro a cada cuidador. Se plantea que el paciente es el “experto” en la enfermedad y los cuidadores, en la medida en la que van aprendiendo cómo

funciona el cerebro de su ser querido, van identificando junto a este, su papel en el apoyo que el paciente necesita para su recuperación, como por ejemplo la disminución de incertidumbre en lo relacionado con la elección de menús, la preparación de los alimentos y la anticipación de los planes familiares incluyan o no la comida. (Hill, et. al., 2016). A la fecha, hay dos estudios sobre la aplicación de esta propuesta. Los datos cualitativos preliminares indican una buena aceptabilidad para la información neurobiológica, tanto los pacientes como los cuidadores recomendarían al tratamiento a otros, reportan disfrutar aprendiendo sobre la neurobiología de los TCA y plantean que la información sobre la neurobiología mejora su entendimiento sobre la enfermedad. La mayoría de los pacientes plantea que sus cuidadores salen equipados con mejores herramientas de apoyo y el 100% de los cuidadores reportó estarlo (Hill et al., 2016; Kaye et al., 2015; Wierenga, Hill, Peck, McCray, Greathouse, Peterson, et al., 2018).

Knatz, Towne, Wierenga, Hill, Eisler, Brown, et al., (2021) adaptaron el tratamiento basado en el temperamento a su uso con adultos jóvenes y reportan que este parece ser un tratamiento factible y aceptable para TCA, al involucrar a los padres de forma menos impositiva y más negociada con los pacientes, dentro del marco de la comprensión de las bases neurobiológicas de la enfermedad. Hasta el momento, no se dispone de estudios enfocados en medir la eficacia o la efectividad de esta propuesta, por tanto, carece de evidencia que sustente su inclusión en las guías de práctica clínica.

Modelo Maudsley de tratamiento para AN en adultos (MANTRA)

El modelo MANTRA (*Maudsley Model of Anorexia Nervosa Treatment for Adults*) es un tratamiento recomendado para AN en las guías NICE. Ha sido específicamente diseñado para individuos con anorexia nerviosa y busca trabajar con los factores cognoscitivos, emocionales, relacionales y biológicos que pueden mantener la anorexia en el tiempo, facilitando la generación de mecanismos de manejo más saludables y adaptativos. Es un abordaje integrativo, que incluye varios módulos de tratamiento para trabajar la motivación del paciente, facilitando la inclusión de una red de apoyo efectiva y el mejoramiento nutricional. Busca que el individuo

comprenda su enfermedad y desarrolle metas de tratamiento que incluyan la comprensión de sus emociones y la exploración de sus estilos de pensamiento, retando la rigidez, el perfeccionismo y la atención al detalle. Trabaja explícitamente en el desarrollo de una identidad que vaya más allá del TCA, y finalmente entrena a los pacientes en habilidades de prevención de recaídas (McClelland, J., Lose, A., Kenyon, M., Dejong, H., Broadbent, H., Loomes, R., Serpell, L., Richards, L., Johnson-Sabine, E., Boughton, N., Whitehead, L., Bonin, E., Beecham, J., Landau, S., ... Treasure, J. (2016; Schmidt, Ryan, Bartholdy, Renwick, Keyes, O'Hara et al., 2016; Schmidt & Treasure, 2006; Schmidt, Wade & Treasure, 2014). El estudio MOSAIC- *The Maudsley Outpatient Study of Treatments for Anorexia Nervosa and Related Conditions* (Schmidt, Renwick, Lose, Kenyon, Dejong, Broadbent et al., 2013), comparó la eficacia del modelo MANTRA con el manejo clínico de apoyo dado por especialistas (SSCM). Los primeros resultados publicados por Schmidt, Magill, Renwick, Keyes, Kenyon, Dejong et al. (2015), plantean que ambos tratamientos logran mejorías significativas en los pacientes, tanto en los IMC, como en la reducción de patología alimentaria, nivel de stress y mejoría clínica a través del tiempo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos, a los 6 y 12 meses de seguimiento. Más recientemente, Wittek, Truttmann, Zeiler, Philipp, Auer-Welsbach, Koubek et al., (2021) diseñaron un protocolo para estudiar una cohorte multicéntrica de adolescentes y adultas jóvenes con AN para evaluar la factibilidad, aceptabilidad y eficacia del modelo manualizado, comparado con el tratamiento usual, que aún está en curso y seguimos a la espera de los resultados.

La información de la que disponemos a la fecha, aun no aporta evidencia científica sólida acerca de la eficacia, la efectividad y la relación costo-beneficio del modelo MANTRA que soporte la recomendación de uso en las guías de práctica clínica para AN.

Terapia de Remediación Cognoscitiva (TRC)

Se centra en el manejo de rasgos y busca trabajar el “cómo” más que el “qué” en el procesamiento de la información, a través de ejercicios mentales, cuyo

objetivo es el de mejorar las estrategias cognoscitivas, las habilidades de pensamiento y los sistemas de procesamiento de información en áreas diferentes a la alimentación pero que redunden en el logro de mayor flexibilidad cognoscitiva (Tchanturia, Whitney & Treasure, 2006; Tchanturia & Lock 2011).

Los resultados de la TRC han sido medidos de forma aún muy limitada. Aunque la mayoría de los estudios publicados son series de casos, ensayos abiertos o estudios cualitativos, es de las terapias derivadas de los hallazgos neurobiológicos, la que cuenta con más ensayos clínicos aleatorizados (Brockmeyer, Ingernerf, Walther, Wild, Hartmann, Herzog, Bents, et al., 2014; Dahlgren & Rø, 2014; Dingemans, Danner, Donker, Aardoom, van Meer, Tobias, K., et al., 2014; Lopez, Tchanturia, Stahl, Booth, Holliday & Treasure, 2008; Lopez, Tchanturia, Stahl & Treasure, 2008; Tchanturia, Giombini, Leppanen & Kinnaird, 2017). En un experimento clínico realizado por Sproch, Anderson, Sherman, Crawford y Brandt (2019) en 275 adolescentes y adultas con AN internadas, asignaron de forma aleatoria a un grupo a recibir 5 sesiones grupales de TRC para entrenamiento en habilidades en “*set shifting*” además de las terapias grupales que el tratamiento incluía. El otro grupo fue asignado al tratamiento usual. Los resultados fueron medidos con pruebas neuropsicológicas y registros cognoscitivos y comportamentales para observar la habilidad para generar pensamientos alternativos más flexibles. Ambos grupos exhibieron un mejor rendimiento en los test neuropsicológicos con respecto a las mediciones basales. Los autores atribuyeron los hallazgos al efecto de la práctica en ejercicios de “*set shifting*” y a la mejoría en habilidades cognitivas obtenidas durante el tratamiento. No obstante, es imposible desconocer el papel de una renutrición efectiva en la mejoría del desempeño cognoscitivo. Por otra parte, los autores discuten que ese formato breve de sesiones grupales (“dosis insuficiente”), pueda no tener impacto en el “*set shifting*”. Pero tampoco existe evidencia de que la TRC produzca cambios en la flexibilidad cognoscitiva que se mantengan en el tiempo. Más recientemente, Brockmeyer, Schmidt, Leitteritz-Rausch, Zimmermann, Wunsch-Leitteritz, Leitteritz et al., (2021) publicaron un ensayo clínico aleatorizado de superioridad comparando un grupo de adultas con AN que recibieron 10 sesiones de TRC o a terapia artística

como partes de un tratamiento integral usual. Los desenlaces primarios medidos fueron los cambios en el IMC, en síntomas clave del TCA y en calidad de vida. Los desenlaces secundarios fueron los cambios en el “*set shifting*” y coherencia central. No encontraron diferencias entre los grupos que señalen superioridad de la TRC, sin embargo, llama la atención que los desenlaces primarios no miden directamente la efectividad de este modelo de psicoterapia. Esa situación se repite en el reciente estudio de Brockmeyer, Feby, Leiteritz-Rausch, Wunsch-Leiteritz, Leiteritz y Friederich (2022) quienes evaluaron los cambios en la coherencia central y la flexibilidad cognitiva en relación con la calidad de vida en pacientes con AN que recibieron TRC. Nuevamente, la medición de desenlace está en los cambios en la calidad de vida más que en la efectividad de la técnica en sí misma. De hecho, los autores observaron mejoría en la calidad de vida por auto reporte de las pacientes y no por verdaderos cambios en el desempeño en las pruebas neuropsicológicas. Iguales resultados arrojaron los estudios de Van Passel, Danner, Dingemans, Aarts, Sternheim, Becker et al., (2020) evaluando la TRC en pacientes con AN y Trastorno Obsesivo Compulsivo, Dandil, Smith, Adamson, y Tchanturia (2021) en pacientes con AN y síntomas del espectro autista; Harrison, Stavri, Ormond, McEnemy, Akyol, Qureshi et al., (2018) en pacientes hospitalizadas con AN severa, y Giombini, Nesbitt, Kusosa, Fabian, Sharia, Easter et al., (2022) quienes evaluaron únicamente la factibilidad de la aplicación del modelo.

En general, los ensayos clínicos realizados, ya planteados, han tenido las limitaciones metodológicas señaladas. Los ensayos clínicos aleatorizados eligen otros desenlaces diferentes a eficacia o efectividad; acuden a evaluación de otros resultados como la factibilidad, la aceptabilidad o no superioridad de los nuevos modelos o componentes de un tratamiento usual, que además de la renutrición incluye diversos enfoques de terapias individuales y grupales, es decir, que los diseños de estos estudios no permiten responder la pregunta de investigación. Adicionalmente, hay problemas con el no cegamiento de los investigadores y de los pacientes que puede introducir sesgos, o la ausencia de control de potenciales factores de confusión como uso de medicamentos, presencia de otras comorbilidades, edades variables, entre otros, que comprometen la validez de

los resultados. Tampoco está claro cuál es el número de sesiones de TRC que deben recibir los pacientes, por tanto, a la fecha este enfoque terapéutico no ha podido probar eficacia o efectividad propiamente dicha.

Neuromodulación en AN: Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva y Estimulación Cerebral Profunda

En la última década, la estimulación cerebral tanto con métodos no invasivos (Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva-EMTr) como invasivos (Estimulación Cerebral Profunda-ECP), han sido implementados en pacientes con AN severa y duradera que no han respondido a los esquemas de tratamiento usuales (Baumann, Mareš, Albrecht, Anders, Vochošková, Hill et al. 2021; Dalton, Maloney, Rennalls, Bartholdy, Kekic, McClelland et al., 2021; Knyahnytska, Blumberger, Daskalakis, Zomorodi, & Kaplan, 2019; Lipsman, Lam, Volpini, Sutandar, Twose, Giacobbe et al., 2017; Liu, Zhan, Li, Lin, Zhang, Wang et al., 2020; McClelland, et al., 2016; Muratore & Attia, 2021; Oudijn, Mocking, Wijnker, Lok, Schuurman, van den Munckhof et al., 2021; Park, Singh, Pike & Tan, 2017; Sobstyl, Stapińska-Syniec, Sokół-Szawłowska & Kupryjaniuk, 2019; Villalba Martínez, Justicia, Salgado, Ginés, Guardiola, Cedrón, et al., 2020; Woodside, Dunlop, Sathi, Lam, McDonald & Downar, 2021). La neuromodulación pretende modificar la actividad de circuitos neurales específicos aplicando una corriente eléctrica con una frecuencia, intensidad y amplitud determinadas para restaurar la función sin causar daño en el tejido. El propósito de la EMTr es entonces revertir los cambios maladaptativos existentes en los circuitos cerebrales y mejorar la conectividad entre las neuronas. Estos cambios implican la potenciación o regulación a la baja de neurotransmisores y canales iónicos, y a un nivel más profundo, la expresión de segundos mensajeros dentro de la célula. En el caso de la ECP los electrodos se insertan directamente en áreas específicas para obtener la estimulación o inhibición neuronal induciendo el flujo de iones a través de la membrana celular, despolarización o repolarización de la misma (Whiting, Oh & Whiting, 2018). Aunque el número de estudios está en aumento, una revisión no sistemática y síntesis de la literatura en este campo realizada recientemente por

Duriez, Bou Khalil, Chamoun, Maatoug, Strumila, Seneque, et al., (2020), revela la muy poca existencia de Experimentos clínicos Aleatorizados (ECA). La mayoría son reportes de caso, estudios piloto abiertos, series de casos con tamaños de muestra muy pequeños. En los ECA el tamaño de efecto ha sido muy modesto. El área escogida para neuroestimulación ha sido la corteza prefrontal dorsolateral izquierda o la ínsula con número de sesiones variables. La ECP en AN se ha realizado en pacientes con AN que además cursan con depresión o TOC refractarios. El blanco ha sido la corteza cingular subgenual el núcleo accumbens y el estriado ventral. Igualmente, los estudios son escasos, reportes o series de casos.

Murray, Strober, Tadayonnejad, Bari, y Feusner (2022), recientemente publicaron los resultados de una revisión sistemática que abordó 20 ensayos clínicos realizados en pacientes con AN severa. Señalan resultados modestos con la ECP y algunos procedimientos neuroquirúrgicos, pero resaltan las limitaciones de estos estudios como los tamaños de muestra pequeños, períodos de seguimiento muy cortos, diferencias de características de los pacientes en edad, cronicidad, historial de tratamientos, regiones cerebrales blanco escogidas para los procedimientos. Igual de modestos son los resultados de las técnicas no invasivas de neuromodulación.

Aunque la neuromodulación es prometedora, se necesitan más y mejores estudios diseñados para responder preguntas acerca de eficacia y efectividad, depurar las metodologías y los circuitos blanco con mediciones de desenlace estandarizadas tanto a corto como a largo plazo. Igualmente, se requiere dilucidar el papel de la malnutrición en el funcionamiento de los circuitos neuronales y su papel en la respuesta a la estimulación.

Discusión y direcciones futuras

El avance en la comprensión de la neurobiología de los TCA ha sido notorio y particularmente significativo en la AN durante las últimas décadas. Los modelos neurobiológicos sugieren la necesidad de un cambio de paradigma para la comprensión y el tratamiento de estos trastornos. Tal como lo plantean Schmidt y

Campbell (2013), el tratamiento de los trastornos de la alimentación no puede permanecer “sin cerebro”.

En la AN del adulto, la alianza terapéutica es un predictor de desenlace clave, y en este sentido, la información transmitida al paciente acerca de su enfermedad, el funcionamiento de su cerebro, el rol de los rasgos de su temperamento y su papel en la cronicidad y la tendencia a la recaída, entre otros, son aspectos cruciales que debe conocer tanto el paciente como sus familiares (Stiles-Shields, Bamford, Touyz, Le Grange, Hay & Lacey, 2016).

La comprensión de los rasgos de temperamento y la neurobiología de la enfermedad le ayudan al paciente a entender no solamente los comportamientos relacionados con la comida y el acto de comer, sino también sus preocupaciones acerca la forma y tamaño de su cuerpo, la dificultad frente a los cambios en el entorno y sus dificultades interpersonales asociadas a su estilo de procesamiento cognoscitivo. De tal forma que una psicoeducación efectiva que se pueda ofrecer al paciente y a sus cuidadores en estos temas puede desculpabilizar y fortalecer la alianza terapéutica tanto con el paciente como con sus familiares.

Desde la perspectiva de la neurobiología y el temperamento, resulta claro que los terapeutas trabajamos con “el viento en contra”. Si asumimos que los rasgos son estables en el tiempo, entonces se hace necesario que pacientes y familiares, puedan estar en capacidad de identificarlos y aprender a usarlos a su favor. También, como plantea Bang, et al., (2017), ampliar nuestro vocabulario sobre cómo pensamos y hablamos sobre la AN puede ser beneficioso para pacientes, cuidadores y médicos. El lenguaje enriquecido puede ayudar a reducir el estigma: a diferencia de muchos términos psicológicos (por ejemplo, “pensamiento rígido”), no hay connotaciones negativas asociadas con términos neurobiológicos como “amígdala hiperactiva”. Además, una mejor comprensión neurobiológica puede mejorar la conciencia y fomentar la detección temprana y el tratamiento de los trastornos alimentarios.

¿Pero cuál es el punto de vista de los clínicos e investigadores? Los resultados de la investigación neurobiológica aún no han sido integrados a la evidencia científica disponible, derivada de ensayos clínicos suficientes y bien conducidos. Y tampoco está suficientemente claro, qué tipo de intervención o cuáles

de las que se realizan en la práctica clínica inciden notoriamente en la mejoría del paciente. Solmi, Wade, Byrne, Del Giovane, Fairburn, Ostinelli et al., (2021) publicaron recientemente un meta análisis que exploró la eficacia comparativa y aceptabilidad de las distintas intervenciones psicológicas en el tratamiento ambulatorio de la AN del adulto. Tomaron como desenlace principal los cambios en el IMC y como desenlaces secundarios los síntomas clave del TCA y la tasa de abandonos por cualquier causa. Las intervenciones comparadas con la Terapia Cognoscitivo Comportamental (TCC) usual, fueron el modelo Maudsley para tratamiento de la AN del adulto (MANTRA), la terapia basada en familia, psicoterapias psicodinámicamente orientadas, la TCC dirigida al ejercicio compulsivo y la Terapia de Remediación Cognoscitiva (TRC). De más de 14.000 estudios, seleccionaron 16 ECA conducidos en 1.047 pacientes, 97.4% mujeres. Ninguna de las intervenciones superó a la TCC usual en los desenlaces primarios. Las psicoterapias específicas para pacientes adultas con AN mejoran de manera modesta el curso clínico y la calidad de vida pero ninguna representa superioridad ni inferioridad clara frente al tratamiento usual. Los autores resaltan la necesidad de datos clínicos más detallados en los estudios que permitan definir subgrupos específicos de pacientes que puedan responder a tratamientos específicos (Solmi et al., 2021; Watson & Bulik, 2012). Al respecto, Attia (2021) señala que aunque las diferencias desde el punto de vista estadístico son modestas, la adherencia, compromiso del paciente y el monitoreo de peso así como las evaluaciones periódicas, son clínicamente muy importantes. Los estudios que se preguntan acerca de las diferencias de estas intervenciones con el TCC usual pero únicamente señalan si son superiores o no, no pueden identificar los mecanismos subyacentes que hicieron posible ese cambio. Los investigadores además han declarado como limitación que los ECA que recopilaron no fueron diseñados para identificar el efecto real de estas nuevas terapias en el curso y pronóstico del TCA. Plantea que es esencial el cambio de énfasis en el desarrollo de nuevos abordajes terapéuticos a la AN, buscando que se centren en los mecanismos del cambio a nivel molecular y celular, circuitos cerebrales y factores comportamentales que contribuyen a la aparición y mantenimiento de la enfermedad, para poder

entender cómo y por qué funcionan las intervenciones. Dicho de otra forma, la propuesta marco del Instituto Nacional de Salud Mental para investigación sobre dominios (Criterios RDoC), se ve parcialmente reflejada en la investigación citada anteriormente, sin embargo, los resultados de dichos estudios aún no rompen la brecha entre investigación y práctica clínica.

Se necesitan más estudios que puedan definir de forma precisa biomarcadores, diferenciar causa-consecuencia y definir fenotipos de la AN de acuerdo con los subgrupos clínicos (restrictivo puro o combinado con purgas). En el caso de la neuromodulación a través de la EMTr y la ECP, la investigación está en su infancia. Se requiere avanzar hacia la diferenciación de endofenotipos neurales y los protocolos específicos a aplicar, la neuromodulación en las distintas etapas de la enfermedad, no solamente en los casos más crónicos y severos como se ha implementado hasta ahora, y también se requieren protocolos sobre circuitos específicos para estudiar funciones cognitivas, sensibilidad a la recompensa/castigo, comportamiento compulsivo, entre otros.

La heterogeneidad de los TCA en general es muy alta y eso hace particularmente complejo el desarrollo de intervenciones óptimas y por tanto, esto afecta la calidad de los estudios y los retos al diseñarlos y conducirlos. Existen grandes problemas como el control del sesgo que introduce el efecto de la malnutrición versus los potenciales factores causales, y por otra parte, el control y análisis de los factores de confusión o modificadores del efecto que pueden ejercer otras variables como la presencia de comorbilidades afectivas, ansiosas, de personalidad, el papel que puede jugar el trauma, las disfunciones familiares y el uso de medicamentos psicotrópicos entre otros. El diseño y la conducción de estudios prospectivos comparativos, aleatorizados y con cegamiento, en este panorama clínico tan complejo es sin duda muy difícil.

Además, es necesario diferenciar los hallazgos en pacientes con pocos meses de haber iniciado la enfermedad con aquellos crónicamente enfermos, pacientes en fase aguda versus recuperados, pacientes recuperados con controles sanos y pacientes con AN comparados con pacientes con malnutrición por otras causas, lo cual tampoco es una tarea fácil (Scharner & Stengel, 2019).

Conclusión

Los aportes de las neurociencias en la comprensión de la patogénesis y mantenimiento de la AN son de gran utilidad para los clínicos en la medida en que pueden ayudar a sus pacientes a vencer el estigma de la enfermedad, comprender y anticipar su forma de procesar la información relacionada con comida y cuerpo pero también con el estilo restrictivo que predomina en la mayoría de las actividades de su vida y relaciones interpersonales, entender el por qué en la AN son tan frecuentes las recaídas y cómo anticiparse a ellas. Pero por otra parte, aunque está suficientemente clara la importancia definitiva que tiene la restauración de peso, seguimos sin entender cuál(es) de las intervenciones psicoterapéuticas son las más útiles e imprescindibles y cuáles no aportan valor al desenlace. Tampoco existe claridad acerca de cómo manejar cada estadio de la enfermedad, los diferentes subtipos ni los endofenotipos cognoscitivos y comportamentales descritos. El avance en el conocimiento de estas particularidades permitirá impartir tratamientos más específicos y precisos, reducir costos y riesgos de recaídas y cronicidad.

Referencias

- American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™ (5th ed.)*. American Psychiatric Publishing, Inc.. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Atiye, M., Miettunen, J., & Raevuori-Helkamaa, A. (2015). A meta-analysis of temperament in eating disorders. *European eating disorders review: the journal of the Eating Disorders Association*, 23(2), 89-99. <https://doi.org/10.1002/erv.2342>
- Attia, E. (2021) Anorexia nervosa treatment trials: time for new approaches. *Lancet Psychiatry*, 8(3), 170-171. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00038-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00038-9)
- Bang, L., Treasure, J., Rø, Ø., & Joos, A. (2017). Advancing our understanding of the neurobiology of anorexia nervosa: translation into treatment. *Journal of eating disorders*, 5(38). <https://doi.org/10.1186/s40337-017-0169-8>
- Baumann, S., Mareš, T., Albrecht, J., Anders, M., Vochosková, K., Hill, M., Bulant, J., Yamamotová, A., Štastný, O., Novák, T., Holanová, P., Lambertová, A., & Papežová, H. (2021). Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Treatment for Anorexia Nervosa. *Frontiers in psychiatry*, 12, 717255. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.717255>
- Bernardoni, E., King, J.A., Geisler, D., Stein, E., Jaite, C., Natsch, D., Tam, F.I., Boehm, I., Seidel, M., Roessner, V., & Ehrlich, S. (2016). Weight restoration therapy rapidly reverses cortical thinning in anorexia nervosa: A longitudinal study. *Neuroimage*, 130, 212-222. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.003>
- Berner, L. A., Simmons, A. N., Wierenga, C. E., Bischoff-Grethe, A., Paulus, M. P., Bailer, U. F., Ely, A. V., & Kaye, W. H. (2018). Altered interoceptive activation before, during, and after aversive breathing load in women remitted from anorexia nervosa. *Psychological medicine*, 48(1), 142-154.
- Bischoff-Grethe, A., McCurdy, D., Grenesko-Stevens, E., Irvine, L. E., Wagner, A., Yau, W. Y., Fennema-Notestine, C., Wierenga, C. E., Fudge, J. L., Delgado, M. R., & Kaye, W. H. (2013). Altered brain response to reward and punishment in adolescents with anorexia nervosa. *Psychiatry research*, 214(3), 331-340. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.07.004>
- Brockmeyer, T., Ingernerf, K., Walther, S., Wild, B., Hartmann, M., Herzog, W., Bents, H., & Friederich, H. C. (2014). Training cognitive flexibility in patients with anorexia nervosa: a pilot randomized controlled trial of cognitive remediation therapy. *The International journal of eating disorders*, 47(1), 24-31. <https://doi.org/10.1002/eat.22206>
- Brockmeyer, T., Schmidt, H., Leiteritz-Rausch, A., Zimmermann, J., Wunsch-Leiteritz, W., Leiteritz, A., & Friederich, H. C. (2021). Cognitive remediation therapy in anorexia nervosa-A randomized clinical trial. *Journal of consulting and clinical psychology*, 89(10), 805-815. <https://doi.org/10.1037/ccp0000675>
- Brockmeyer, T., Febry, H., Leiteritz-Rausch, A., Wunsch-Leiteritz, W., Leiteritz, A., & Friederich, H. C. (2022). Cognitive flexibility, central coherence, and quality of life in anorexia nervosa. *Journal of eating disorders*, 10(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s40337-022-00547-4>
- Brodrick, B. B., Adler-Neal, A. L., Palka, J. M., Mishra, V., Aslan, S., & McAdams, C. J. (2021). Structural brain differences in recovering and weight-recovered adult outpatient women with anorexia nervosa. *Journal of eating disorders*, 9(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s40337-021-00466-w>
- Broomfield, C., Stedal, K., & Touyz, S. (2021). The neuropsychological profile of severe and enduring anorexia nervosa: A systematic review. *Frontiers in psychology*, 12, 708536. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.708536>

- Cassin, S., & von Ranson, K. (2005). Personality and eating disorders: A decade in review. *Clinical Psychology Review*, 25(7), 895–916. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2005.04.012>
- Dahlgren, C. L., & Rø, Ø. (2014). A systematic review of cognitive remediation therapy for anorexia nervosa: Development, current state and implications for future research and clinical practice. *Journal of Eating Disorders*, 2(26), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s40337-014-0026-y>
- Dalton, B., Maloney, E., Rennalls, S. J., Bartholdy, S., Kekic, M., McClelland, J., Campbell, I. C., Schmidt, U., & O'Daly, O. G. (2021). A pilot study exploring the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment on cerebral blood flow and its relation to clinical outcomes in severe enduring anorexia nervosa. *Journal of eating disorders*, 9(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s40337-021-00420-w>
- Dandil, Y., Smith, K., Adamson, J., & Tchanturia, K. (2020). Individual cognitive remediation therapy benefits for patients with anorexia nervosa and high autistic features. *European eating disorders review: the journal of the Eating Disorders Association*, 28(1), 87–91. <https://doi.org/10.1002/erv.2707>
- DeGuzman, M., Shott, M. E., Yang, T. T., Riederer, J., & Frank, G. (2017). Association of Elevated Reward Prediction Error Response with Weight Gain in Adolescent Anorexia Nervosa. *The American journal of psychiatry*, 174(6), 557–565. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16060671>
- Dingemans, A. E., Danner, U. N., Donker, J. M., Aardoom, J. J., van Meer, F., Tobias, K., & van Furth, E. F. (2014). The effectiveness of cognitive remediation therapy in patients with a severe or enduring eating disorder: A randomized controlled trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 83(1), 29–36. <https://doi.org/10.1159/000355240>
- Duriez, P., Bou Khalil, R., Chamoun, Y., Maatoug, R., Strumila, R., Seneque, M., Gorwood, P., Courtet, P., & Guillaume, S. (2020). Brain stimulation in eating disorders: State of the art and future perspectives. *Journal of clinical medicine*, 9(8), 2358. <https://doi.org/10.3390/jcm9082358>
- Foerde, K., & Steinglass, J. E. (2017). Decreased feedback learning in anorexia nervosa persists after weight restoration. *The International journal of eating disorders*, 50(4), 415–423. <https://doi.org/10.1002/eat.22709>
- Frank, G., Roblek, T., Shott, M., Jappe, L., Rollin, M., Hagman, J., & Pryor, T. (2012). Heightened fear of uncertainty in anorexia and bulimia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 45(2), 227–232. <https://doi.org/10.1002/eat.20929>
- Frank, G., Shott, M. E., & DeGuzman, M. C. (2019). The Neurobiology of Eating Disorders. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 28(4), 629–640. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.05.007>
- Franko, D. L., Keshaviah, A., Eddy, K. T., Krishna, M., Davis, M. C., Keel, P. K., & Herzog, D. B. (2013). A longitudinal investigation of mortality in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *The American journal of psychiatry*, 170(8), 917–925. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12070868>
- Giombini, L., Nesbitt, S., Kusosa, R., Fabian, C., Sharia, T., Easter, A., & Tchanturia, K. (2022). Neuropsychological and clinical findings of cognitive remediation therapy feasibility randomized controlled trial in young people with anorexia nervosa. *European eating disorders review: the journal of the Eating Disorders Association*, 30(1), 50–60. <https://doi.org/10.1002/erv.2874>
- Harrison, A., O'Brien, N., Lopez, C., & Treasure, J. (2010). Sensitivity to reward and punishment in eating disorders. *Psychiatry research*, 177(1-2), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.06.010>
- Harrison, A., Stavri, P., Ormond, L., McEnemy, F., Akyol, D., Qureshi, A., & Al-Khairulla, H. (2018). Cognitive remediation therapy for adolescent inpatients with severe and complex anorexia nervosa: A treatment trial. *European eating disorders review: the journal of the Eating Disorders Association*, 26(3), 230–240. <https://doi.org/10.1002/erv.2584>
- Herpertz, S., Hagenah, U., Vocks, S., von Wietersheim, J., Cuntz, U., Zeeck, A., German Society of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, & German College for Psychosomatic Medicine (2011). The diagnosis and treatment of eating disorders. *Deutsches Arzteblatt international*, 108(40), 678–685. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0678>
- Hill, L., Peck, S. K., Wierenga, C. E., & Kaye, W. H. (2016). Applying neurobiology to the treatment of adults with anorexia nervosa. *Journal of eating disorders*, 4, 31. <https://doi.org/10.1186/s40337-016-0119-x>
- Joos, A. A., Saum, B., van Elst, L. T., Perlov, E., Glauche, V., Hartmann, A., Freyer, T., Tüscher, O., & Zeeck, A. (2011). Amygdala hyperreactivity in restrictive anorexia nervosa. *Psychiatry research*, 191(3), 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.11.008>
- Kaye, W. H., Wierenga, C. E., Knatz, S., Liang, J., Bouteille, K., Hill, L., & Eisler, I. (2015). Temperament-based treatment for anorexia nervosa. *European eating disorders review: the journal of the Eating Disorders Association*, 23(1), 12–18. <https://doi.org/10.1002/erv.2330>
- Keegan, E., Tchanturia, K., & Wade, T. D. (2021) Central coherence and set-shifting between nonunderweight eating

- disorders and anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *The International Journal of Eating Disorders*, 54(3), 229-243. <https://doi.org/10.1002/eat.23430>
- Klump, K. L., Bulik, C. M., Pollice, C., Halmi, K. A., Fichter, M. M., Berrettini, W. H., Devlin, B., Strober, M., Kaplan, A., Woodside, D. B., Treasure, J., Shabbout, M., Lilienfeld, L. R., Plotnicov, K. H., & Kaye, W. H. (2000). Temperament and character in women with anorexia nervosa. *The Journal of nervous and mental disease*, 188(9), 559–567.
- Knatz S., Towne, T., Wierenga, C. E., Hill, L., Eisler, I., Brown, T., Han, E., Miller, M., Perry, T., & Kaye, W. (2021). Temperament-based treatment for young adults with eating disorders: acceptability and initial efficacy of an intensive, multi-family, parent-involved treatment. *Journal of eating disorders*, 9(1), 110. <https://doi.org/10.1186/s40337-021-00465-x>
- Knatz, S., Wierenga, C. E., Murray, S. B., Hill, L., & Kaye, W. H. (2015). Neurobiologically informed treatment for adults with anorexia nervosa: a novel approach to a chronic disorder. *Dialogues in clinical neuroscience*, 17(2), 229–236. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.2/sknatz>
- Knyahnytska, Y. O., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Zomorodi, R., & Kaplan, A. S. (2019). Insula H-coil deep transcranial magnetic stimulation in severe and enduring anorexia nervosa (SE-AN): a pilot study. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 15, 2247–2256. <https://doi.org/10.2147/NDT.S207630>
- Lilienfeld, L. (2011). Personality and temperament. *Current Topics in Behavioural Neuroscience*, 6, 3–9. https://doi.org/10.1007/7854_2010_86
- Lipsman, N., Lam, E., Volpini, M., Sutandar, K., Twose, R., Giacobbe, P., Sodums, D. J., Smith, G. S., Woodside, D. B., & Lozano, A. M. (2017). Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for treatment-refractory anorexia nervosa: 1 year follow-up of an open-label trial. *The lancet Psychiatry*, 4(4), 285–294. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30076-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30076-7)
- Liu, W., Zhan, S., Li, D., Lin, Z., Zhang, C., Wang, T., Pan, S., Zhang, J., Cao, C., Jin, H., Li, Y., & Sun, B. (2020). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory anorexia nervosa: A long-term follow-up study. *Brain stimulation*, 13(3), 643–649. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.02.004>
- Lopez, C., Tchanturia, K., Stahl, D., Booth, R., Holliday, J., & Treasure, J. (2008). An examination of the concept of central coherence in women with anorexia nervosa. *The International journal of eating disorders*, 41(2), 143–152. <https://doi.org/10.1002/eat.20478>
- Lopez, C., Tchanturia, K., Stahl, D., & Treasure, J. (2008). Central coherence in women with bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 41(4), 340-347.. <https://doi.org/10.1002/eat.20511>
- McClelland, J., Kekic, M., Campbell, I. C., & Schmidt, U. (2016). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) treatment in enduring anorexia nervosa: A Case Series. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association*, 24(2), 157–163. <https://doi.org/10.1002/erv.2414>
- Miyake, Y., Okamoto, Y., Onoda, K., Shirao, N., Okamoto, Y., Otagaki, Y., & Yamawaki, S. (2010). Neural processing of negative word stimuli concerning body image in patients with eating disorders: An fMRI study. *NeuroImage*, 50, 1333-1339. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.095>
- Muratore, A. F., & Attia, E. (2021). Current therapeutic approaches to anorexia nervosa: State of the art. *Clinical therapeutics*, 43(1), 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.11.006>
- Murray, S. B., Strober, M., Tadayonnejad, R., Bari, A. A., & Feusner, J. D. (2022). Neurosurgery and neuromodulation for anorexia nervosa in the 21st century: a systematic review of treatment outcomes. *Eating disorders*, 30(1), 26–53. <https://doi.org/10.1080/10640266.2020.1790270>
- Oberndorfer, T. A., Frank, G. K., Simmons, A. N., Wagner, A., McCurdy, D., Fudge, J. L., Yang, T. T., Paulus, M. P., & Kaye, W. H. (2013). Altered insula response to sweet taste processing after recovery from anorexia and bulimia nervosa. *The American journal of psychiatry*, 170(10), 1143–1151. doi:10.1176/appi.ajp.2013.11111745
- Oudijn, M. S., Mocking, R., Wijnker, R. R., Lok, A., Schuurman, P. R., van den Munckhof, P., van Elburg, A. A., & Denys, D. (2021). Deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the capsula interna in patients with treatment-refractory anorexia nervosa. *Brain stimulation*, 14(6), 1528–1530. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.10.387>
- Papadopoulos, F. C., Ekblom, A., Brandt, L., & Ekselius, L. (2009). Excess mortality, causes of death and prognostic factors in anorexia nervosa. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 194(1), 10–17. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.054742>
- Park, R. J., Singh, I., Pike, A. C., & Tan, J. O. (2017). Deep Brain Stimulation in Anorexia Nervosa: Hope for the Hopeless or Exploitation of the Vulnerable? *The Oxford Neuroethics Gold Standard Framework. Frontiers in psychiatry*, 8, 44. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00044>
- Paslakis, G., Scholz-Hehn, A. D., Sommer, L. M., & Kühn, S. (2021). Implicit bias to food and body cues in

- eating disorders: a systematic review. *Eating and weight disorders* : EWD, 26(5), 1303–1321. <https://doi.org/10.1007/s40519-020-00974-9>
- Ralph-Nearman, C., Achee, M., Lapidus, R., Stewart, J. L., & Filik, R. (2019). A systematic and methodological review of attentional biases in eating disorders: Food, body, and perfectionism. *Brain and behavior*, 9(12), e01458. <https://doi.org/10.1002/brb3.1458>
- Raney T. J., Thornton L. M., Berrettini W., Brandt H., Crawford S., ... Fichter, M. M. (2008). Influence of overanxious disorder of childhood on the expression of anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 41(4), <https://doi.org/10.1002/eat.20508>
- Sanders, N., Smeets, P.A.M., vanElburg, A.A., Danner, U.N., vanMeer, F., ... Hoek, H. W. (2015). Altered food-cue processing in chronically ill and recovered women with anorexia nervosa. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2015; 9:46.
- Scharner, S., & Stengel, A. (2019). Alterations of brain structure and functions in anorexia nervosa, *Clinical Nutrition Experimental*, 28, 22-32. <https://doi.org/10.1016/j.yclnex.2019.02.001>
- Schmidt, U., & Campbell, I. (2013). Treatment of eating disorders cannot remain 'brainless': The case for brain-directed treatments. *European Eating Disorders Review*, 21, 425–427. doi: 10.1002/erv.2257
- Schmidt, U., Magill, N., Renwick, B., Keyes, A., Kenyon, M., Dejong, H., Lose, A., Broadbent, H., Loomes, R., Yasin, H., Watson, C., Ghelani, S., Bonin, E. M., Serpell, L., Richards, L., Johnson-Sabine, E., Boughton, N., Whitehead, L., Beecham, J., Treasure, J., ... Landau, S. (2015). The Maudsley Outpatient Study of Treatments for Anorexia Nervosa and Related Conditions (MOSAIC): Comparison of the Maudsley Model of Anorexia Nervosa Treatment for Adults (MANTRA) with specialist supportive clinical management (SSCM) in outpatients with broadly defined anorexia nervosa: A randomized controlled trial. *Journal of consulting and clinical psychology*, 83(4), 796–807. <https://doi.org/10.1037/ccp0000019>
- Schmidt, U., Renwick, B., Lose, A., Kenyon, M., Dejong, H., Broadbent, H., Loomes, R., Watson, C., Ghelani, S., Serpell, L., Richards, L., Johnson-Sabine, E., Boughton, N., Whitehead, L., Beecham, J., Treasure, J., & Landau, S. (2013). The MOSAIC study - comparison of the Maudsley model of treatment for adults with anorexia nervosa (MANTRA) with specialist supportive clinical management (SSCM) in outpatients with anorexia nervosa or eating disorder not otherwise specified, anorexia nervosa type: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 14, 160. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-160>
- Schmidt, U., Ryan, E. G., Bartholdy, S., Renwick, B., Keyes, A., O'Hara, C., McClelland, J., Lose, A., Kenyon, M., Dejong, H., Broadbent, H., Loomes, R., Serpell, L., Richards, L., Johnson-Sabine, E., Boughton, N., Whitehead, L., Bonin, E., Beecham, J., Landau, S., ... Treasure, J. (2016). Two-year follow-up of the MOSAIC trial: A multicenter randomized controlled trial comparing two psychological treatments in adult outpatients with broadly defined anorexia nervosa. *The International journal of eating disorders*, 49(8), 793–800. <https://doi.org/10.1002/eat.22523>
- Schmidt, U., & Treasure, J. (2006). Anorexia nervosa: valued and visible. A cognitive-interpersonal maintenance model and its implications for research and practice. *The British journal of clinical psychology*, 45(Pt 3), 343–366. <https://doi.org/10.1348/014466505x53902>
- Schmidt, U., Wade, T. D., & Treasure, J. (2014). The Maudsley model of anorexia nervosa treatment for adults (MANTRA): Development, key features, and preliminary evidence. *Journal of cognitive psychotherapy*, 28(1), 48–71. <https://doi.org/10.1891/0889-8391.28.1.48>
- Sfârlea, A., Lukas, L., Schulte-Körne, G., & Platt, B. (2021). The KOALA-study: study protocol for a comprehensive study of cognitive biases in adolescent anorexia nervosa patients compared to healthy and clinical controls. *Journal of eating disorders*, 9(1), 139. <https://doi.org/10.1186/s40337-021-00494-6>
- Substyl, M., Stapińska-Syniec, A., Sokół-Szawłowska, M., & Kupryjaniuk, A. (2019). Deep brain stimulation for the treatment of severe intractable anorexia nervosa. *British journal of neurosurgery*, 33(6), 601–607. <https://doi.org/10.1080/02688697.2019.1667484>
- Solmi, M., Wade, T. D., Byrne, S., Del Giovane, C., Fairburn, C. G., Ostinelli, E. G., De Crescenzo, F., Johnson, C., Schmidt, U., Treasure, J., Favaro, A., Zipfel, S., & Cipriani, A. (2021). Comparative efficacy and acceptability of psychological interventions for the treatment of adult outpatients with anorexia nervosa: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 8(3), 215–224. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30566-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30566-6)
- Sproch, L. E., Anderson, K. P., Sherman, M. F., Crawford, S. F., & Brandt, H. A. (2019). A randomized controlled trial of group cognitive remediation therapy for anorexia nervosa: Effects on set-shifting tasks for inpatient adults and adolescents. *The International journal of eating disorders*, 52(9), 1004–1014. <https://doi.org/10.1002/eat.23143>
- Steinglass, J. E., Berner, L. A., & Attia, E. (2019). Cognitive neuroscience of eating disorders. *The Psychiatric clinics of North America*, 42(1), 75–91. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.10.008>

- Steinglass, J. E., Dalack, M., & Foerde, K. (2019). The promise of neurobiological research in anorexia nervosa. *Current opinion in psychiatry*, 32(6), 491–497. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000540>
- Steinglass, J. E., & Walsh, B. T. (2016). Neurobiological model of the persistence of anorexia nervosa. *Journal of eating disorders*, 4, 19. <https://doi.org/10.1186/s40337-016-0106-2>
- Steinglass, J. E., Walsh, B. T., & Stern, Y. (2006). Set shifting deficit in anorexia nervosa. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 12(3), 431–435. <https://doi.org/10.1017/s1355617706060528>
- Stiles-Shields, C., Bamford, B.H., Touyz, S., Le Grange, D., Hay, P., & Lacey, H. (2016) Predictors of therapeutic alliance in two treatments for adults with severe and enduring anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, Apr, 5(4), 13 <https://doi.org/10.1186/s40337-016-0102-6>
- Su, T., Gong, J., Tang, G., Qiu, S., Chen, P., Chen, G., Wang, J., Huang, L., & Wang, Y. (2021). Structural and functional brain alterations in anorexia nervosa: A multimodal meta-analysis of neuroimaging studies. *Human brain mapping*, 42(15), 5154–5169. <https://doi.org/10.1002/hbm.25602>
- Tchanturia, K., Giombini, L., Leppanen, J., & Kinnaird, E. (2017). Evidence for cognitive remediation therapy in young people with anorexia nervosa: Systematic review and meta-analysis of the literature. *European Eating Disorders Review*, 25, 227–236. <https://doi.org/10.1002/erv.2522>
- Tchanturia, K., & Lock, J. (2011). Cognitive remediation therapy for eating disorders: development, refinement and future directions. *Current topics in behavioral neurosciences*, 6, 269–287. https://doi.org/10.1007/7854_2010_90
- Tchanturia, K., Whitney, J., & Treasure, J. (2006). Can cognitive exercises help treat anorexia nervosa?. *Eating and weight disorders: EWD*, 11(4), e112–e116. <https://doi.org/10.1007/BF03327574>
- Touyz, S., Le Grange, D., Lacey, H., Hay, P., Smith, R., ... Maguire, S. (2013). Treating severe and enduring anorexia nervosa: A randomized controlled trial. *Psychological Medicine*, 43(12), 2501–2511. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000949>
- Treasure, J., Zipfel, S., Micali, N., Wade, T., Stice, E., Claudino, A., Schmidt, U., Frank, G.K., Bulik, C.M., & Wentz, E. (2015). Anorexia nervosa. *Nature Reviews. Disease Primers*, 1: 15074.
- Van Passel, B., Danner, U. N., Dingemans, A. E., Aarts, E., Sternheim, L. C., Becker, E. S., van Elburg, A. A., van Furth, E. F., Hendriks, G. J., & Cath, D. C. (2020). Cognitive remediation therapy does not enhance treatment effect in obsessive-compulsive disorder and anorexia nervosa: A randomized controlled trial. *Psychotherapy and psychosomatics*, 89(4), 228–241. <https://doi.org/10.1159/000505733>
- Villalba Martínez, G., Justicia, A., Salgado, P., Ginés, J. M., Guardiola, R., Cedrón, C., Polo, M., Delgado-Martínez, I., Medrano, S., Manero, R. M., Conesa, G., Faus, G., Grau, A., Elices, M., & Pérez, V. (2020). A Randomized trial of deep brain stimulation to the subcallosal cingulate and nucleus accumbens in patients with treatment-refractory, chronic, and severe anorexia nervosa: Initial results at 6 months of follow up. *Journal of clinical medicine*, 9(6), 1946. <https://doi.org/10.3390/jcm9061946>
- Wagner, A., Aizenstein, H., Venkatraman, V. K., Bischoff-Grethe, A., Fudge, J., May, J. C., Frank, G. K., Bailer, U. F., Fischer, L., Putnam, K., & Kaye, W. H. (2010). Altered striatal response to reward in bulimia nervosa after recovery. *The International journal of eating disorders*, 43(4), 289–294. <https://doi.org/10.1002/eat.20699>
- Wagner, A., Barbarich, N., Frank, G., Bailer, U., Weissfeld, L., Henry, S., et al. (2006). Personality traits after recovery from eating disorders: Do subtypes differ? *International Journal of Eating Disorders*, 39, 276–284. <https://doi.org/10.1002/eat.20251>
- Walsh B. T. (2013). The enigmatic persistence of anorexia nervosa. *The American journal of psychiatry*, 170(5), 477–484. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12081074>
- Watson, H., & Bulik, C. (2012). Update on the treatment of anorexia nervosa: review of clinical trials, practice guidelines and emerging Temperament-based Treatment for Anorexia interventions. *Psychological Medicine*, 43, 2477–2500. <https://doi.org/10.1017/S0033291712002620>
- Wierenga, C. E., Ely, A., Bischoff-Grethe, A., Bailer, U. F., Simmons, A. N., & Kaye, W. H. (2014). Are Extremes of Consumption in Eating Disorders Related to an Altered Balance between Reward and Inhibition? *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 410. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00410>
- Wierenga, C.E., Hill, L.L., Peck, S.K., McCray, J., Greathouse, L., Peterson, D., Scott, A., Eisler, I., & Kaye, W.H. (2018). The acceptability, feasibility, and possible benefits of a neurobiologically-informed 5-day multi-family treatment for adults with anorexia nervosa. *The International journal of eating disorders*, 51(8), 863–869.
- Wittek, T., Truttman, S., Zeiler, M., Philipp, J., Auer-Welzbach, E., Koubek, D., Ohmann, S., Werneck-Rohrer, S., Sackl-Pammer, P., Schöffbeck, G., Mairhofer, D., Kahlenberg, L., Schmidt, U., Karwautz, A., & Wagner, G. (2021). The Maudsley model of anorexia nervosa

- treatment for adolescents and young adults (MANTRa): a study protocol for a multi-center cohort study. *Journal of eating disorders*, 9(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s40337-021-00387-8>
- Whiting, A. C., Oh, M. Y., & Whiting, D. M. (2018). Deep brain stimulation for appetite disorders: a review. *Neurosurgical focus*, 45(2), E9. <https://doi.org/10.3171/2018.4.FOCUS18141>
- Woodside, D. B., Dunlop, K., Sathi, C., Lam, E., McDonald, B., & Downar, J. (2021). A pilot trial of repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsomedial prefrontal cortex in anorexia nervosa: resting fMRI correlates of response. *Journal of eating disorders*, 9(1), 52. <https://doi.org/10.1186/s40337-021-00411-x>