

L. de Anta Tejado¹
R. Molina Ruiz¹
H. Trebbau¹
M. Díaz-Marsá¹
J.L. Carrasco Perera¹

Estudios de resonancia magnética funcional en los trastornos de la conducta alimentaria

¹Hospital Clínico San Carlos
Servicio de Psiquiatría

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) constituyen una condición somática y psiquiátrica grave, que sucede principalmente en mujeres adolescentes y jóvenes adultas y que se caracteriza por deseo persistente de extrema delgadez, miedo patológico a engordar y distorsión de la percepción corporal. Desde un punto de vista neurobiológico, se ha sugerido la existencia de alteraciones en algunos de los sistemas neurales de estas pacientes, bien como causa o consecuencia de su patología. En los últimos años, se están realizando múltiples estudios de investigación en este ámbito, con el objetivo de determinar las alteraciones cerebrales subyacentes en los TCA. El propósito de este artículo es realizar una revisión de los principales hallazgos obtenidos en los estudios de neuroimagen realizados, incluyendo PET, SPECT, resonancia magnética con imagen espectroscópica (MRS) y centrándonos, principalmente, en la imagen de resonancia magnética funcional (fMRI). Se revisarán también algunas de las alteraciones y cambios metabólicos y de perfusión sanguínea que acompañan a los hallazgos de neuroimagen, así como los estudios encaminados a concretar si estas alteraciones persisten tras la recuperación de la enfermedad.

Palabras clave:

Trastornos de la conducta alimentaria, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, imagen corporal, neuroimagen, procesamiento cerebral, resonancia magnética funcional.

Actas Esp Psiquiatr 2010;38(3):183-188

Functional magnetic resonance studies in eating behavior disorders

Eating behavior disorders (EBD) constitute a serious somatic and psychiatric condition that occurs mainly in adolescent and young adult women and is characterized by a persistent desire to be extremely thin, pathologic fear of gaining weight and distortion of body perception. From a neurobiological vantage point, it has been sug-

gested that alterations in some neural systems of these patients may exist, either as a cause or effect of their condition. In recent years various research studies have been conducted with the aim of identifying underlying brain disorders in EBD. The purpose of this article was to review the main findings obtained in neuroimaging studies, including PET, SPECT, magnetic resonance spectroscopy (MRS), focusing mainly on functional magnetic resonance imaging (fMRI). Some alterations and changes in metabolism and blood perfusion that accompany the neuroimaging findings will be reviewed, as well as studies designed to determine whether these alterations persist after recovery from the disease.

Key words:

Eating behavior disorders, anorexia nervosa, bulimia nervosa, corporal image, neuroimaging, brain processing, functional magnetic resonance imaging

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) son un grupo de enfermedades mentales de etiología por el momento desconocida, aunque se habla, como en la mayoría de los trastornos psiquiátricos, de la participación de múltiples factores biológicos y psicosociales. El inicio tiene lugar habitualmente durante la adolescencia, y se presenta principalmente en mujeres.

Las características clínicas generales que definen a estas alteraciones son el deseo persistente de extrema delgadez, el miedo patológico a engordar y la distorsión de la percepción corporal. A estos síntomas nucleares y definitorios les acompañan de manera constante un temperamento y personalidad características y alteraciones del humor. Las formas más habituales de TCA son la Anorexia Nerviosa (AN) y la Bulimia Nerviosa (BN), con sus diferentes subtipos. Aunque ambas comparten las características definidas, encontramos diferencias en cuanto a la conducta de las pacientes, destacando en la AN una actitud más rígida y perfeccionista, con tendencia al comportamiento obsesivo-compulsivo, y una mayor alteración en el control de los impulsos en la BN.

Correspondencia:

Correo electrónico: mdiazm.hcsc@salud.madrid.org

La mayoría de las pacientes se recupera tras una duración media de enfermedad de seis años, mientras que entre el 10 – 20% de los casos adopta un curso crónico. Son factores de mal pronóstico un bajo peso corporal, así como el inicio en la edad de crecimiento, aunque los predictores de resultado son escasos y poco fiables.

Los diferentes estudios realizados hasta la fecha han identificado una serie de alteraciones en los mecanismos neurales que sustentarian al síndrome clínico descrito en los pacientes con TCA, y principalmente en pacientes con diagnóstico de AN, que son los que han sido elegidos para las investigaciones en la mayoría de los casos. Los más consistentes incluyen: disminución del volumen cerebral¹, alteración de los niveles de neurotransmisores², flujo sanguíneo y metabolismo cerebral disminuido³ así como, deterioro de los resultados de los test cognitivos⁴⁻⁶. De cualquier forma, las relaciones causales entre cambios cerebrales y síndrome clínico no están claras, porque es difícil diferenciar las alteraciones primarias de los fenómenos secundarios que acompañen a este grave patología somática, teniendo en cuenta que la malnutrición asociada puede producir cambios en la función neuroendocrina y que algunas de las disfunciones encontradas pudieran ser propias de la disregulación del afecto o del control de impulsos, que como decíamos, también aparecen afectadas en estos pacientes.

En lo que se refiere a las técnicas utilizadas en los TCA, se han preferido métodos de imagen no invasivos para la exploración de la función cerebral, que permiten analizar distintos aspectos tanto del metabolismo, como de la neurotransmisión y la perfusión cerebral: tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía por emisión de fotón único (SPECT), resonancia magnética con imagen espectroscópica (MRS) y resonancia magnética funcional (fMRI). Estas técnicas nos aportan, por tanto, una valiosa información acerca de la fisiopatología y bases neurobiológicas de los distintos trastornos psiquiátricos.

ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN EN TCA

La mayoría de los estudios de morfología cerebral realizados en TCA muestran una pérdida tanto de sustancia gris como de sustancia blanca y un aumento de los volúmenes ventriculares durante la enfermedad⁷. No obstante, técnicas como la resonancia magnética y la resonancia magnética espectroscópica han revelado una normalización parcial de estas alteraciones con la recuperación de la enfermedad, lo que indica que estos cambios estructurales observados en pacientes con TCA son reversibles y acompañan al síndrome clínico⁸.

Con el desarrollo de las técnicas de imagen funcional, capaces de determinar alteraciones a nivel de metabolismo, neurotransmisión y perfusión cerebral, se ha pretendido es-

tablecer relaciones entre los cambios observados con estas técnicas y las variables clínicas que caracterizan a los pacientes con TCA.

Respecto al metabolismo cerebral, con resonancia magnética espectroscópica se ha encontrado una significativa disminución de mio-inositol y otros compuestos lipídicos en sustancia blanca frontal y sustancia gris occipital así como un aumento de la concentración de todos los metabolitos, excepto lípidos, en el cerebelo. No obstante, los autores señalan el papel que el déficit nutricional podría tener en estos hallazgos⁹.

Otras técnicas como la PET han sugerido alteraciones en la neurotransmisión tanto serotoninérgica como dopaminérgica así como en algunos neuropéptidos (aunque existen pocos datos de estos últimos) que parecen persistir con la normalización de la patología alimentaria¹⁰. Posteriormente con ésta misma técnica utilizando radioligandos específicos de receptores de serotonina se han confirmado la existencia de una importante disregulación serotoninérgica, tanto a nivel de receptores 5HT1A y 5HT2A como del transportador de 5HT, habiendo observado un aumento del receptor 5HT1A en AN tipo purgativo y una disminución del receptor 5HT2A en la AN tipo restrictivo en cíngulo, zona temporo-medial del lóbulo temporal, lóbulo parietal, corteza prefrontal y órbito-frontal latero-medial, que no se modifica con la recuperación de la enfermedad^{11,12}. Sin embargo, parece que la alteración del transportador de 5HT no es tan consistente: un estudio mediante SPECT con radioligandos para dicho transportador concluyó no haber encontrado diferencias significativas entre pacientes con BN y controles en lo que se refiere a esta molécula¹³.

Nos parece interesante señalar también los hallazgos encontrados con PET y SPECT acerca de la perfusión cerebral en los TCA. En pacientes recuperadas de BN se observó en una disminución en el flujo sanguíneo bastante inespecífica, estando afectadas corteza prefrontal bilateral, corteza órbito-frontal medial derecha, cíngulo subgenual izquierdo y anterior derecho, corteza motora y sensorial izquierda, temporal lateral bilateral, occipital izquierda y tálamo izquierdo. El hecho de que estos datos se recogieran en pacientes ya recuperadas sugería que las alteraciones provocadas por la enfermedad no se normalizaban con la mejoría, lo que podía indicar que se trataba de anomalías de rasgo¹⁴. Sin embargo, estos datos no parecen ser concluyentes ya que éste mismo grupo encuentra en otro estudio que tanto, en la AN como en la BN, parecía existir una normalización del flujo sanguíneo con la recuperación clínica¹⁵. Otros autores utilizando PET con Tc99 en pacientes con AN observaron una disminución del flujo sanguíneo cerebral (rCBF) en lóbulos anteriores (incluido corteza cingular anterior) y lóbulo parietal derecho. En este estudio señalan la normalización del flujo en prácticamente todas las áreas excepto en cíngulo anterior con la normalización de la enfermedad¹⁶. Posteriormente, otros autores reproducen la estabilización del flujo

cerebral con la mejoría de las variables clínicas en todas las áreas, incluida la corteza cingular anterior¹⁷.

RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL EN TCA

Con respecto a la RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (fMRI), se trata de una técnica de imagen funcional, que utiliza los principios generales que relacionan la actividad neuronal con el metabolismo y el flujo sanguíneo. La fMRI puede registrar cambios hemodinámicos cerebrales que acompañan la activación neuronal, mediante la utilización de lo que se denominó "fenómeno contraste-BOLD (*blood oxygenation level dependent*) o dependiente del nivel de oxigenación sanguínea"; esto es, cambios del nivel de oxígeno en la sangre, reflejados por la concentración de deoxihemoglobina, que actuaría como un agente de contraste intrínseco. De esta forma, un aumento en la actividad neuronal local está asociado a un mayor incremento en el flujo sanguíneo cerebral que es el necesario para suministrar oxígeno a las células. Por esta razón, incrementos en la actividad neuronal local producen una menor concentración de deoxihemoglobina en el lado venoso del lecho capilar, generando ello un aumento de la intensidad de señal, que puede ser detectado mediante fMRI.

La fMRI ofrece varias ventajas sobre la PET y el SPECT, entre las que destacan, que no requiere administración de agente de contraste exógeno y que no supone una exposición a radiación. Además, se trata de una técnica accesible y menos costosa, y tiene una resolución espacial y temporal mejor. No obstante, la fMRI también tiene algunos inconvenientes como los artefactos que podemos encontrar debidos a los movimientos de cabeza (o de mandíbula, muy frecuentes en estudios en TCA, donde los estímulos suelen estar relacionados con la comida) o el hecho de las dificultades que conllevan aislar y obtener una estimulación exclusiva del área neuronal de interés, por lo que la elaboración del test o paradigma a aplicar, debe ser cuidadosa en su elaboración y diseño.

De esta manera, la fMRI permite la evaluación funcional de regiones responsables de la sensorialidad, motricidad, cognición y procesos afectivos en cerebros normales y patológicos. Y en el tema que nos ocupa, nos permite investigar las bases fisiopatológicas de comportamiento alimentario y sus alteraciones, permitiendo la búsqueda de regiones cerebrales que estén involucradas su regulación.

Con la fMRI se han encontrado diferencias de procesamiento cerebral en pacientes con TCA ante la presentación de distintos paradigmas, la mayoría consistentes en mostrar imágenes de figuras corporales, dada la importancia de la alteración de la percepción corporal en estos trastornos. La distorsión de la imagen corporal se ha considerado el síntoma nuclear de los TCA, que parece preceder y con-

dicionar el resto de la sintomatología. Se manifiesta por 1) una alteración en la percepción, por la cual el individuo sobrestima de forma sistemática su tamaño corporal y 2) una insatisfacción cognitiva con la propia apariencia corporal. Esto nos lleva a pensar que individuos con trastornos en la conducta alimentaria pueden tener alteraciones funcionales en los sistemas cerebrales que se encargan del procesamiento de la imagen y el tamaño corporal. Estos sistemas cerebrales engloban por una parte, la percepción visual de imágenes corporales y, por otra, cómo está constituido el mapa del propio cuerpo, el esquema corporal. La percepción visual estaría localizada en la corteza cerebral occipito-temporal y responde a imágenes del cuerpo humano y partes de éste, y la representación del esquema corporal dependería de un circuito neuronal que incluye corteza parietal derecha y que conecta con el tálamo.

Basándose en estos principios neurofisiológicos, en un estudio se utilizó, como paradigma para la fMRI, imágenes digitales tanto del propio sujeto como de otros. Se observó que el procesamiento, tanto de imágenes propias como no propias en sujetos control, activan regiones occipito-temporales (que incluye corteza visual secundaria), así como corteza prefrontal dorso-lateral y cerebelo, que indican procesamiento cognitivo. Además, había activación del giro parahipocampal y el giro fusiforme, ambos implicados en el procesamiento de emociones, siendo el giro fusiforme reconocido como sistema especializado en el procesamiento de la apariencia visual del cuerpo humano. En pacientes con AN el procesamiento de imágenes no propias no difería de los controles, mientras que si se observaba una ausencia de activación cuando se les mostraba su propia imagen. Esto sugeriría una posible supresión del procesamiento cognitivo, perceptual y emocional de la propia imagen en estas pacientes. Por otro parte, también se observó una gran activación de la ínsula al ver la propia imagen corporal en los controles que no mostraban las pacientes. Si tenemos en cuenta que la ínsula es clave en la representación del esquema corporal, esta diferencia de actividad podría explicar porqué las pacientes con AN distorsionan la imagen de sí mismas¹⁸.

Se han realizado otros estudios basándose en las teorías que hipotetizaban la existencia de una "red del miedo" del cerebro centrada en la amígdala y que han utilizado como paradigma provocador de síntomas imágenes corporales distorsionadas en AN y controles. La presentación de las imágenes distorsionadas de la propia imagen corporal, principalmente en AN, activarían los mecanismos psicológicos de la ansiedad. En las pacientes con AN se encontró una activación en la parte derecha de la amígdala que no se observó en controles cuando se les confrontaba con su propio cuerpo distorsionado. Estos resultados sugerirían que estímulos aversivos, con valencia negativa y relacionados con la ansiedad, activarían la parte derecha de la amígdala en pacientes con AN¹⁹. Aunque este estudio se basa en hallazgos previos que sugerían un aumento de actividad en la

amígdala derecha en respuesta a este tipo de estímulos en pacientes con trastornos de ansiedad, hay señalar que se trata de un estudio preliminar con una muestra muy pequeña y los resultados no son concluyentes²⁰. En concordancia con estos datos, un estudio previo que comparaba la actividad cerebral mediante fMRI cuando se les mostraban imágenes de bebidas de altas y bajas calorías, entendiendo las de altas calorías como el estímulo aversivo, encontraba una activación específica en región amígdala-hipocampo izquierda, insula y giro cingular anterior en las pacientes con AN²¹.

Otro estudio relacionado con la percepción de la imagen corporal utilizaba tres tipos de imágenes distintas: sobrepeso, normal e infrapeso. El motivo de contrastar diferentes tamaños corporales es poder identificar, en concreto, la correlación cerebral de la percepción del tamaño corporal y su evaluación afectiva, y dado que esto puede ser diferente según el subtipo de patología, se realizaron tres grupos de comparación: AN, BN y sujetos sanos. El patrón de respuesta cerebral incluía una menor activación del giro fusiforme en pacientes respecto a controles ante imágenes con sobrepeso y con peso normal (aunque esto último no se observó como un resultado significativo), que no sucedía con imágenes de bajo peso. El considerar las imágenes de sobrepeso como estímulos aversivos explicaría la menor actividad cerebral en relación a la mayor sensación de aversión manifestada por el sujeto hacia la imagen. Con respecto a la respuesta emocional que el estímulo produce en el sujeto, se encontró también una mayor activación en corteza prefrontal áptico-medial y lóbulo temporal medial-inferior, incluyendo la amígdala. Parece que esta diferencia de activación en función de experiencia subjetiva del sujeto hacia el estímulo pudiera estar más claramente relacionada con estímulos de tipo alimentario, como se expondrá más adelante, que con los de imagen corporal²².

Cómo decíamos, otro de los paradigmas frecuentemente utilizados en estudios mediante fMRI, son las imágenes de alimentos. Una investigación en este sentido demostró la existencia de una activación en corteza cingular anterior y prefrontal medial en respuesta a imágenes de comida en pacientes con diagnóstico de TCA, pero no en controles. En un estudio posterior, este grupo pretendió demostrar que las alteraciones encontradas eran un marcador de rasgo y no de estado, eligiendo, dada la dificultad que tendría un estudio prospectivo, una muestra de enfermas totalmente recuperadas de la enfermedad. Para ello utilizaron como paradigma fotografías de alimentos a la vez que estímulos emocionales, extraídos del IAPS (International Affective Picture System), en tres grupos de comparación que incluían pacientes con AN crónica, pacientes recuperadas de AN restrictiva y sujetos sanos. Los hallazgos sugieren que las alteraciones observadas previamente (activación en corteza cingular anterior, implicada en la valoración de uno mismo basada en la toma de decisiones y la resolución de conflictos y corteza prefrontal medial, encargada de la codificación del valor

emocional del estímulo y en cómo este influye en el comportamiento hacia el mismo) aparecen tanto en las pacientes con enfermedad crónica como en las pacientes recuperadas, ante estímulos alimentarios pero no ante estímulos emocionales aversivos. Por tanto, estos autores considerarían dichas anomalías como posibles marcadores de rasgo para la AN²³.

Investigaciones en esta misma dirección, realizadas por este mismo equipo, corroboran estos mismos datos, sugiriendo, además, tanto en AN como BN, una activación disminuida en el lóbulo parietal inferior y corteza occipital, ante estímulos visuales de alimentos²⁴. La activación del lóbulo parietal inferior se asocia al apetito y las conductas relacionadas con la ingesta. Teniendo en cuenta estos hallazgos, se postuló la hipótesis de que las pacientes con TCA deberían tener una actividad del lóbulo parietal inferior más débil que los controles, ante estímulos de alimentos, en situación de saciedad, y que podría explicar neurobiológicamente las conductas que estas enfermas presentan frente a la alimentación. Los resultados del estudio realizado, no sólo confirmaron dicha hipótesis, si no que permitieron observar que la disminución de la activación es más marcada cuanto más intensa es la restricción (características centrales de la AN). Además, esta diferencia de activación en las pacientes podría explicar su facilidad para el ayuno, debido a la interconexión de las proyecciones somatosensoriales y gustativas con el lóbulo parietal inferior. Junto a ello, se encontró también una menor actividad occipital ante el estímulo visual de alimentos en pacientes en situación de hambre, que podría relacionarse con la importancia subjetiva del estímulo para el individuo²⁵.

Aunque menos estudiados se han realizado diferentes trabajos de neuroimagen funcional con fMRI en pacientes con atracones, con obesidad y con un peso normal. Utilizando también como estímulo imágenes de alimentos, la hipótesis sería que las pacientes con sobrepeso presentarían una mayor activación en áreas frontales y prefrontales, dado que son las áreas que participan en la inhibición, en la toma de decisiones, en la realización de la conducta y en la recompensa. Los datos obtenidos confirmaron que en los sujetos obesos existía una mayor activación cerebral lo que podría ser reflejo de una alteración en la planificación motora de la ingesta de alimentos. Además, esta activación sería aún mayor si los alimentos mostrados son los alimentos típicos del atracón²⁶.

Para finalizar, varios estudios han tratado de evaluar la función del hipotálamo en la regulación del peso corporal utilizando fMRI. Uno observó disminución de la actividad en dos zonas concretas del hipotálamo (núcleos ventromedial y paraventricular) al exponer a los individuos a una administración de glucosa unos diez minutos antes de realizar el registro²⁷, siendo la explicación neurofisiológica que los alimentos inhibirían directamente la actividad hipotalámica, que estaría elevada en situación de hambre²⁸. Estos hallazgos, fueron reproducidos posteriormente en

otra investigación, en la que se observó que la saciedad se asocia a la disminución de la actividad hipocámpal, siendo esta disminución más llamativa en individuos obesos que en los sujetos control²⁹.

Por último, en otro estudio con fMRI, se trató de evaluar el correlato neurofisiológico del "placer de comer", que englobaría dos fases: una primera en la que se produciría una anticipación de la recompensa; y otra segunda que implicaría la consumación con la ingesta. Teniendo en cuenta que en ambas fases se implicarían áreas dopaminérgicas, entre las que se incluirían la amígdala y el estriado ventral o núcleo accumbens, los resultados sugirieron que la actividad en estas áreas era mayor en el momento de la anticipación que en el de la obtención de la recompensa³⁰. Estos datos tendrían que ser tenidos en cuenta en aquellos trabajos que tengan como objetivo encontrar diferencias entre los estados de hambre y los de saciedad.

CONCLUSIONES

Los estudios de neuroimagen en los trastornos de la conducta alimentaria y, en especial la fMRI, sugieren que la distorsión de la imagen corporal que está presente en estas pacientes, podría explicarse por una diferencia en el procesamiento cerebral de este concepto, tanto a nivel perceptual como emocional, correspondiéndose a nivel neuronal con una menor actividad en áreas clave: la ínsula (representación del esquema corporal), prefrontal dorso-lateral y cerebelo (que indican procesamiento cognitivo) y giro parahipocámpal y fusiforme (ambos implicados en el procesamiento de emociones). La disminución del procesamiento perceptual podría ser la base de la visión distorsionada, mientras que la inactividad de la ínsula sería la causa del fallo en el feed-back para poder corregir esa alteración de la propia imagen. Por otro lado, parece que los estímulos aversivos para el sujeto provocarían un aumento de la actividad cerebral a nivel de la amígdala, zona donde estaría localizado el procesamiento de la ansiedad. En el caso de pacientes con trastornos de la conducta alimentaria, estas alteraciones parecen relacionarse tanto con los alimentos de alto contenido calórico como con la propia imagen corporal. Con respecto a la normalización de estos correlatos neurales tras la recuperación clínica de la enfermedad, parece haberse encontrado evidencia de la existencia de diferentes sustratos cerebrales para el estado de enfermedad y para la vulnerabilidad de rasgo, aunque es difícil concluir de forma significativa. Así, la respuesta prefrontal medial a uno de los estímulos específicos de la enfermedad está presente tras la recuperación, pudiendo representar un marcador de rasgo, mientras que la actividad en prefrontal lateral y cíngulo antero-dorsal es mayor tras la mejoría clínica, lo que nos llevaría a incluirlo como factor de estado de la enfermedad. Si bien interesantes, muchos de estos hallazgos no son concluyentes, de ahí la necesidad de continuar con investigaciones en esta línea,

con el objetivo de identificar las áreas cerebrales implicadas en el síndrome clínico que caracteriza a los TCA, y poder llegar así a un mejor conocimiento de las posibles causas que nos permitiera avanzar en la terapéutica de las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Katzman DK, Christensen B, Young AR, Zipursky RB. "Starving the brain: structural abnormalities and cognitive impairment in adolescent with anorexia nervosa." *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001;6: 146-52.
2. Kaye WH, Gendall, Kye C. "The role of the central nervous system in the psychoneuroendocrine disturbances of anorexia and bulimia nervosa". *Psychiatr Clin North Am* 1998;21:381-96.
3. Delvenne V, Lotstra F, Goldman S, Biver F, De Maertelaer V, Appelboom-Fondu J, et al. "Brain hipometabolism of glucose in anorexia nervosa: a PET scan study." *Biol Psychiatry* 1995;3:161-9
4. Jones BP, Duncan CC, Brouwers P, Mirsky AF. "Cognition in eating disorders". *J Clin Exp Neuropsychol* 1991;13: 711-28.
5. Kingston K, Szmukler G, Andrewes D, Tress B, Desmond P. "Neuropsychological and structural brain changes in anorexia nervosa before and after refeeding". *Psychol Med* 1996;26: 15-28.
6. Tchanturia K, Serpell L, Troop N, Trasere J. "Perceptual illusions in eating disorders: Rigid and fluctuating styles". *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2001;32: 107-15.
7. Frank GK, Bailer UF, Henry S, Wagner A, Kaye WH. "Neuroimaging studies in eating disorders". *CNS Spectr* 2004; 9: 539-48.
8. Wagner A, Greer P, Bailer UF, Frank GK, Henry SE, Putnam k, Meltzer CC, Ziolk SK, Hoge J, McConaha C, Kaye WH. "Normal brain tissue volumes after long-term recovery in anorexia and bulimia nervosa". *Biol Psychiatry* 2006;59:291-3.
9. Roser W, Bulb R, Buerger D, Seelig J, Radue EW, Rost B. "Metabolic changes in the brain of patients with anorexia and bulimia nervosa as detected by proton magnetic resonance spectroscopy". *Int J Eating Disorders* 1999;26:119-36.
10. Barbarich NC, Kaye WH, Jimerson D. "Neurotransmitter and imaging studies in anorexia nervosa: new targets for treatment". *Curr Drug Targets CNS Neurol Disorders* 2003;2:61-72.
11. Bailer UF, Frank JK, Henry SE, Price JC, Meltzer CC, Weissfeld L, Mathis CA, Drevets WC, Wagner A, Hoge J, Ziolk SK, McConaha CW, Kaye Wh. "Altered brain serotonin 5-HT1A receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and (carbonyl11 c) WAY-1000635". *Biol Psychiatry* 2006;59:291-3.
12. Kaye WH, Bailer UF, Frank GK, Wagner A, Henry SE. "Brain imaging of serotonin after recovery from anorexia and bulimia nervosa" *Physiol Behaviour* 2005;86(1-2):15-7.
13. Koskela AK, Keski-Rahkonen A, Sihvola E, Kauppinen T, Kaprio J, ahonen A, Rissanem A. "Serotonin transporter binding of (123I)ADAM in bulimic women, their healthy twin sisters, and healthy women: a SPET study. *Bmc Psychiatry* 2007;7:19.
14. Frank GK, Kaye WH, Greer P, Meltzer CC, Price JC. "Regional cerebral Blood flow after recovery from bulimia nervosa" *Psychiatry Res* 2000;100: 31-9.
15. Frank GK, Bailer UF, Meltzer CC, Price JC, Mathis CA, Wagner A, Becker C, Kaye WH. "Regional cerebral blood flow after recovery from anorexia or bulimia nervosa. *Int J Eating Disorders* 2007;40: 488-92.

16. Kojima S, Nagai N, Nakabeppu Y, Muranaga T, Deguchi D, Nakajo M, Masuda A, Nozoe S, Naruo T. "Comparison of regional cerebral blood flow in patients with anorexia nervosa before and after weight gain". *Psychiatry Res* 2005;140: 251-8
17. Matsumoto R, Kitabayashi Y, Narumoto J, Wada Y, Okakoto A, Ushijima Y, Yokoyama C, Takahashi H, Yasuno F, Sahara T, Fukui K. "Regional cerebral blood flow changes associated with interoceptive awareness in the recovery process of anorexia nervosa". *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30: 1265-70
18. Sachdev P, Mondraty N, Wen W, Gulliford. "Brains of anorexia nervosa patients process self-images differently from non-self-images: an fMRI study". *Neuropsychologia* 2008;46:2161-8.
19. Seeger G, Braus DF, Ruf M, Goldberger U, Schmidt MH. "Body image distortion reveals amygdala activation in patients with anorexia nervosa - a functional magnetic resonance imaging study". *Neuroscience Letters* 2002;326:25-8.
20. Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, Kendrick AD, Davis TL, Jiang A, Cohen MS, Stern CE, Belliveau JW, Baer L, O'Sullivan RL, Savage CR, Jenike MA, Rosen BR. "Functional Magnetic Resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder". *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:595-606.
21. Ellison Z, Foong J, Howard R, Bullmore E, Williams S, Treasure J. "Functional anatomy of calorie fear in anorexia nervosa". *Lancet* 1998;352:1192.
22. Uher R, Murphy T, Friederich HC, Dalglish T, Brammer MJ, Giampietro V, Phillips ML, Andrew CM, Williams S, Campbell IC, Treasure J. "Functional Neuroanatomy of Body Shape Perception in Healthy and Eating- Disordered Women".
23. Uher R, Brammer MJ, Murphy T, Campbell IC, Ng VW, Williams S, Treasure J. "Recovery and Chronicity in Anorexia Nervosa: Activity Associated with Differential Outcomes". *Biol Psychiatry* 2003;54:934-42.
24. Uher R, Murphy T, Brammer MJ, Dalglish T, Phillips ML, Ng VW, Andrew CM, Williams S, Campbell IC, Treasure J. "Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders". *Am J Psychiatry* 2004;161:1238-46.
25. Santel S, Baving L, Krauel K, Münte T, Rotte M. "Hunger and satiety in anorexia nervosa: fMRI during cognitive processing of food pictures". *Brain Research* 2006;1114:138-48.
26. Geliebter A, Ladell T, Logan M, Schweifer T, Sharafi m, Hirsch J. "Responsivity to food stimuli in obese and lean binge eaters using functional MRI". *Appetite* 2006;46:31-5.
27. Liu Y, Gao JH, Liu HL, Fox PT, "The temporal response of the brain after eating revealed by functional MRI". *Nature* 2000;405:1058-62.
28. Del Parigi A, Gautier JF, Chen K, Salbe AD, Ravussin E, Reiman E, Tataranni PA. "Neuroimaging and obesity: mapping the brain responses to hunger and satiation in humans using positron emission tomography". *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:389-97.
29. Matsuda M, Liu Y, Mahankali S, Pu Y, Mahankali A, Wang J, DeFronzo RA, Fox PT, Gao JH. "Altered hypothalamic function in response to glucose ingestion in obese humans". *Diabetes* 1999;48:1801-6.
30. O'Doherty JP, Deichman R, Critchley HD, Dolan RJ. "Neural responses during anticipation of a primary taste reward". *Neuron* 2002;33:815-26.