

I disturbi dell'alimentazione: criticità diagnostiche e nuovi approcci alla psicopatologia

ALESSIO MARIA MONTELEONE¹, CHIARA CAULO², RITA MARESCA²,
GIAMMARCO CASCINO², PALMIERO MONTELEONE²

1. Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria

"Scuola Medica Salernitana", Università di Salerno, Baronissi, Salerno

2. Dipartimento di Psichiatria, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

RIASSUNTO

I disturbi dell'alimentazione (DA) sono sindromi psichiatriche definite da precisi criteri diagnostici dall'attuale sistema di classificazione delle malattie mentali, il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali-5. Tale classificazione, tuttavia, presenta numerosi limiti, legati soprattutto ad una concettualizzazione psicopatologica di questi disturbi, non più sostenuta dalle recenti evidenze sperimentali derivanti da nuovi metodi di approccio alla psicopatologia. Il modello di stadiazione delle malattie mentali e la teoria dei network applicati alla psicopatologia dei DA hanno, ad esempio, evidenziato l'importanza di sintomi non strettamente correlati con la psicopatologia alimentare, come l'ansia e la depressione, nella struttura della psicopatologia dei DA ed hanno suggerito la possibilità di arrivare ad una caratterizzazione della psicopatologia dei singoli individui affetti da un DA. Tali recenti avanzamenti della ricerca lasciano intravedere la possibilità di arrivare ad una psichiatria di precisione, applicabile anche ai DA, attraverso la quale sarà possibile individuare quali sintomi psicopatologici siano rilevanti per un determinato paziente in maniera tale da programmare interventi terapeutici sempre più appropriati ed individualizzati.

Parole chiave: anoressia nervosa, disturbi dell'alimentazione, psicopatologia, network analisi, stadiazione.

SUMMARY

Eating disorders: diagnostic problems and new approaches to psychopathology

Eating disorders (ED) are complex psychiatric conditions with specific diagnostic criteria, defined by the current classification of mental disorders, the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5. However, current diagnostic criteria have several limitations, mainly due to a conceptualization of ED psychopathology no longer supported by recent experimental evidence provided by novel approaches to the study of psychopathology. For instance, the staging model of mental disorders and the network theory applied to ED psychopathology support the importance of non-eating related psychopathological symptoms, such as anxiety and depression, in the general structure of ED psychopathology. Moreover, they have provided the evidence that it is possible to characterize the psychopathological structure of the single individual affected by an ED. These achievements may suggest the possibility to promote a precision psychiatry also in ED, which allows to identify the most important psychopathological symptoms that need to be addressed in each person to gain more appropriate and effective treatment.

Key words: nervous anorexia, eating disorders, psychopathology, network analysis, staging.

Indirizzo per la corrispondenza:

Palmiero Monteleone
Dipartimento di Medicina,
Chirurgia e Odontoiatria
"Scuola Medica Salernitana"
Università di Salerno
Via Allende, 1
84081 Baronissi (SA)
pmonteleone@unisa.it

DSM-5: disturbi della nutrizione e dell'alimentazione costituiscono un'unica categoria diagnostica.

INTRODUZIONE

La quinta edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5)¹ raggruppa i disturbi dell'alimentazione (DA) e quelli della nutrizione in un'unica categoria diagnostica denominata "disturbi della nutrizione e dell'alimentazione". I DA sono condizioni cliniche caratterizzate da alterazioni del comportamento alimentare associate a forte preoccupazione per il peso e la forma del corpo. I disturbi della nutrizione, invece, sono sindromi in cui l'alterato comportamento alimentare non è associato a preoccupazioni per il peso e la forma del corpo. Questa categoria diagnostica, nelle precedenti edizioni del DSM, era inclusa tra i disturbi dell'infanzia e dell'adolescenza mentre i DA si riferivano a sindromi più tipiche dell'adulto. La loro unificazione in un'unica categoria diagnostica nel DSM-5 sta a sottolineare che tanto i DA quanto i disturbi della nutrizione possono verificarsi a qualsiasi età nell'arco della vita e, pertanto, possono essere diagnosticati sia nell'infanzia sia nell'età adulta.

Le principali sindromi cliniche incluse nei DA e della nutrizione sono l'anorexia nervosa (AN), la bulimia nervosa (BN), il disturbo da binge eating (BED), il disturbo evitante-restrittivo dell'assunzione di cibo (ARFID), la pica, il disturbo da ruminazione, i disturbi della nutrizione e dell'alimentazione con altra specificazione (OSFED, Other Specified Feeding or Eating Disorders) e i disturbi della nutrizione e dell'alimentazione senza specificazione. Nella categoria degli OSFED sono incluse condizioni cliniche quali l'AN atipica (in cui sono soddisfatti tutti i criteri per la diagnosi di AN, ma il peso dell'individuo è ancora nella norma), la BN a bassa frequenza e/o a durata limitata, il BED a bassa frequenza e/o a durata limitata, il disturbo da eliminazione (condotte di eliminazione in assenza di abbuffate) e la sindrome da alimentazione notturna (episodi ricorrenti di abbuffate notturne).

Per ciascuna di queste categorie, il DSM-5 definisce criteri diagnostici specifici.¹ Tuttavia, alcuni di questi criteri sono comuni a più categorie diagnostiche. Ad esempio, l'eccessiva valutazione del peso e della forma del corpo è un criterio comune sia alla diagnosi di AN sia a quella di BN mentre la presenza di comportamenti di abbuffata è presente in vari DA. Inoltre, nella categoria degli OSFED sono incluse condizioni cliniche eterogenee, che non soddisfano pienamente i criteri previsti per AN, BN e BED, ma che comunque presentano una significativa compromissione clinica e disfunzione sociale con un tasso di complicanze mediche simile a quello delle sindromi complete. Infine, sebbene uno dei principali scopi della revisione dei criteri diagnostici operata dal DSM-5 fosse quello di ridurre la frequenza delle diagnosi delle sindromi incomplete, tuttora gli OSFED rappresentano la categoria diagnostica più frequente.²

Ulteriori limiti dell'attuale sistema di classificazione dei DA sono rappresentati dalla mancanza di stabilità diagnostica nel decorso della malattia, dall'assenza tra i criteri diagnostici di sintomi psicopatologici non correlati con l'alimentazione, dalla presenza di comorbidità psichiatrica e dalla scarsa attenzione ai quadri clinici con cui si presentano questi disturbi nell'adolescenza. Infatti, le persone con DA tendono frequentemente a migrare da un quadro diagnostico all'altro nel loro decorso di malattia³⁻⁵ e presentano molto spesso sintomi d'ansia e/o depressivi che appaiono di centrale importanza nel loro quadro psicopatologico, influenzando anche l'esito dei trattamenti. Recenti evidenze dimostrano, infatti, che non solo i sintomi depressivi sono importanti fattori prognostici per i DA,⁶ ma che molti trattamenti efficaci per questi disturbi sono focalizzati sulle difficoltà del paziente nella regolazione dei processi emotivi.⁷⁻⁹ Inoltre, la prevalenza lifetime di disturbi depressivi e ansiosi in comorbidità è stata ritrovata addirittura nell'80% dei casi in taluni studi.^{10,11} Infine, durante l'adolescenza, i DA possono esordire con quadri clinici molto eterogenei¹² che non sono adeguatamente considerati nel DSM-5. Ad esempio, spesso gli adolescenti negano sintomi tipici, quali la preoccupazione per il peso o l'insoddisfazione corporea, e dichiarano che mangiano di meno perché avvertono malessere gastrico dopo aver mangiato. Sebbene la diagnosi di ARFID sia applicabile a questi casi e sia molto comune nell'adolescenza, è stato osservato che questa condizione spesso non è altro che il quadro clinico di presentazione dell'AN.¹³

Sintomi depressivi sono importanti fattori prognostici per i DA.

NUOVI APPROCCI ALLA PSICOPATOLOGIA DEI DISTURBI DELL'ALIMENTAZIONE

Vanno migliorati agli attuali criteri diagnostici per i DA.

Alla luce di queste limitazioni, una delle sfide più importanti per la clinica e la ricerca sui DA è rappresentata dalla necessità di migliorare gli attuali criteri diagnostici, sfida che riguarda anche gli altri disturbi mentali riflettendo la presenza di una generale crisi di fiducia nelle diagnosi psichiatriche.¹⁴

Vari fattori hanno contribuito a generare questa crisi e tra di essi un ruolo chiave è stato svolto dal fallimento delle diagnosi psichiatriche attuali nel guidare la formulazione di specifici piani terapeutici e nella predizione dei relativi esiti, elementi questi, considerati fondamentali per definire l'utilità clinica della diagnosi.¹⁵ Inoltre, è stato ampiamente contestato che le categorie diagnostiche attuali rappresentino entità patologiche naturali distinte¹⁶ ed è stato evidenziato in campioni transdiagnostici che un fattore psicopatologico generale (fattore "P") ha un'elevata validità prognostica.¹⁷ Tutto ciò va nella direzione dell'assunzione di un modello psicopatologico di tipo dimensionale piuttosto che categoriale, per il quale sono stati proposti due differenti tipi di approcci:

- il *Research Domain Criteria project* (RDoC), che mira a sostituire le categorie diagnostiche del DSM-5 con costrutti basati sulle neuroscienze e sulle scienze comportamentali;¹⁸
- lo *Hierarchical Taxonomy of Psychopathology* (HiToP), che mira a fornire un approccio gerarchico dimensionale alla classificazione psichiatrica.¹⁹

Entrambi gli approcci sono stati considerati, però, poco utili nella pratica clinica e nella formulazione di piani terapeutici per pazienti¹⁶ ed è stato ritenuto che le informazioni etiopatogenetiche fornite dal RDoC possano solo essere complementari ad una migliore descrizione della psicopatologia del paziente.¹⁴ Pertanto, è stato formulato un modello alternativo basato sulla stadiazione della malattia mentale, lo *staging model*.¹⁴ Questo modello identifica un continuum della malattia, che evolve attraverso fasi cliniche di crescente gravità, sottolineando così la natura dinamica della psicopatologia e la natura eterogenea dei sintomi.²⁰

Network theory: i disturbi mentali come interazione dinamica tra sintomi.

Questo modello è coerente con un recente e innovativo approccio alla psicopatologia, la *network theory*, che ha provato a migliorare la qualità del processo diagnostico delle malattie psichiatriche. La *network theory*, infatti, concettualizza i disturbi mentali come un'interazione dinamica tra sintomi,²¹ sottolineando la natura causale di detta interazione. L'attivazione dei sintomi può essere innescata da eventi esterni (ad esempio eventi traumatici) ed è seguita dall'attivazione di altri sintomi. In seguito a quest'attivazione ciclica la persona entra in uno stato di attivazione sintomatologica prolungata, che viene riconosciuta fenomenologicamente come disturbo mentale.²¹ La *network theory* ha anche riconcettualizzato la comorbilità psichiatrica. Infatti, sebbene l'interazione tra i sintomi possa essere più attiva all'interno di gruppi di sintomi associati a uno specifico disturbo mentale, questo non si limiterà al confine delle categorie definite dal DSM-5.²¹ Di conseguenza, sarà possibile identificare all'interno di un network sintomatologico dei "clusters" o delle "communities" rappresentati da particolari gruppi di sintomi che sono strettamente correlati e che si influenzano a vicenda. L'attivazione di sintomi condivisi da diversi cluster può favorire la comorbilità tra due disturbi.

Per quanto riguarda lo specifico dei DA, finora nessuno studio è stato condotto secondo il metodo RDoC mentre un solo studio ha utilizzato il modello HiToP per esplorare la psicopatologia nelle persone con DA e ha identificato che i sintomi si raggruppano in tre sottofattori:

- 1) la dimensione dell'insoddisfazione corporea;
- 2) il disagio, che include emozioni relative alla bassa autostima, all'anedonia, alla disforia, all'irritabilità e all'autolesionismo;
- 3) le paure evitanti, che includono la sensazione di panico, le paure di stimoli specifici e i comportamenti volti a neutralizzare tali paure.

Gli autori²² sottolineano che il loro modello offre informazioni sulle relazioni specifiche tra i sintomi, che può essere testato all'interno dei singoli pazienti e suggeriscono la necessità di sviluppare interventi transdiagnostici mirati a dimensioni specifiche della psicopatologia.

Staging model e network analysis nei DA

Lo *staging model* per i DA è stato inizialmente proposto da Treasure et al.²³ e recentemente rivisitato, sviluppando l'attuale "modello cognitivo interpersonale potenziato di mantenimento dell'anoressia nervosa" che descrive i possibili sviluppi della gravità e della durata della malattia.²⁴ Esso identifica tre domini che contribuiscono al mantenimento della psicopatologia dei DA:

1. *conseguenze relazionali della denutrizione*. Il primo dominio include problemi nella cognizione sociale che, sebbene possano essere antecedenti all'esordio della malattia,²⁵ si aggravano nella fase acuta²⁶ portando i pazienti all'isolamento sociale e all'esclusione che sono considerati gli aspetti centrali dei DA;²⁷
2. *conseguenze comportamentali della denutrizione*. Il secondo dominio include comportamenti automatici (cioè, azioni che dopo un'intenzionale e ripetuta esecuzione quotidiana si attivano, poi, senza sforzo consapevole in risposta a uno stimolo o a uno spunto²⁸) e una ridotta estinzione della paura appresa, che può contribuire all'intensità della paura e/o del disgusto in risposta al cibo;
3. *risposta allo stress cronico*. Il terzo dominio si riferisce alla sofferenza emotiva e alla comorbilità psichiatrica (depressione e ansia); questi fattori sono stati identificati come fattori predisponenti e secondari che mantengono la malattia. Il profilo di stress cronico delle persone con AN di lunga durata può anche includere una ridotta reattività del cortisolo allo stress,^{29,30} anomalie nel microbioma intestinale^{29,31,32} e una ridotta neurogenesi e funzionalità della trasmissione dopaminergica mesolimbica.^{33,34}

Un recente studio³⁵ ha confermato la validità clinica dello *staging model* evidenziando che i pazienti con malattia grave e duratura riportano una sintomatologia più severa e un adattamento sociale più compromesso e presentano, inoltre, minori probabilità di miglioramento rispetto ai pazienti in fase iniziale di malattia. Tuttavia, la durata della malattia e la relativa fase clinica non sono risultati criteri sufficienti per definire una valida stadiazione dei DA,⁸ per cui sono stati suggeriti altri criteri, come la resistenza ai trattamenti basati sull'evidenza³⁶ o la scarsa qualità della vita.³⁷

Come detto in precedenza, la *network analysis* può essere posizionata all'interno dello *staging model*.¹⁴ È stato dimostrato che la sopravvalutazione e l'insoddisfazione per la forma e il peso del corpo e il desiderio di perdere peso sono i sintomi più centrali nel network psicopatologico (cioè, i sintomi con le connessioni più robuste e con la più alta probabilità di promuovere lo sviluppo di altri sintomi)³⁸ a diverse età e in diverse diagnosi, supportando così la teoria transdiagnostica dei DA.³⁹ Inoltre, è stato provato che anche l'inadeguatezza, la riduzione della consapevolezza enterocettiva e le difficoltà affettive possono essere considerati sintomi centrali nella psicopatologia dei DA e possono essere inclusi nella teoria transdiagnostica.⁴⁰ L'inadeguatezza e la riduzione della consapevolezza enterocettiva sono stati identificati anche come sintomi "ponte" che promuovono la comorbilità tra la psicopatologia specifica dei DA e quella generale, rappresentata da sintomi depressivi e ansiosi.

Nessuno studio ha utilizzato lo *staging model* per valutare i network psicopatologici dei DA nelle diverse fasi della malattia.⁴¹ Cristian et al.⁴² hanno dimostrato che, sebbene la struttura del network (ad esempio le connessioni tra i sintomi) non differisse tra i pazienti con breve e lunga durata di malattia, quelli con breve durata mostravano una maggiore centralità dei sintomi cognitivi (l'eccessiva valutazione della forma del corpo e del peso), mentre i sintomi comportamentali erano più centrali in quelli con lunga durata di malattia. Sono state riscontrate somiglianze tra le strutture dei network anche tra adolescenti e adulti con AN o con BN.⁴³ In un altro studio⁴² sono stati valutati i differenti

Sopravalutazione e insoddisfazione per forma e peso del corpo promuovono con alta probabilità lo sviluppo di altri sintomi.

I sintomi psicopatologici non specifici sembrano centrali anche ad esordio di malattia.

network nelle diverse età di sviluppo del DA (prima adolescenza, tarda adolescenza, giovani adulti, età medio adulta, età adulta) ed è stato mostrato che, sebbene i sintomi centrali non differiscano in questi diversi network, l'interconnettività, ma non la severità dei sintomi, aumenta nell'età adulta. Uno studio⁴⁴ condotto su adolescenti all'esordio della malattia (con durata di malattia è inferiore ai 3 anni) ha identificato empiricamente tre cluster di sintomi: sintomi specifici dei DA, sintomi interiorizzati e problemi di autostima, confermando la centralità dei sintomi psicopatologici non specifici anche all'esordio della malattia, quando gli effetti psicologici, sociali e biologici della malnutrizione e la durata della malattia sull'insorgenza di sintomi di comorbilità non si sono ancora palesati.

Levinson et al.⁴⁵ hanno utilizzato questa metodologia su un campione di adolescenti a rischio nella popolazione generale per valutare il decorso longitudinale dei sintomi psicopatologici e hanno evidenziato che negli adolescenti a rischio l'eccessiva valutazione del peso e della forma del corpo è un sintomo chiave per predire lo sviluppo di un DA.

La network analisi è stata utilizzata anche per la valutazione degli antecedenti della psicopatologia dei DA. In particolare, due studi^{46,47} hanno esplorato la correlazione tra le esperienze avverse precoci e la psicopatologia dei DA e hanno trovato che l'abuso emotivo infantile è il nodo che connette tutti i tipi di maltrattamento infantile (abuso fisico, abuso sessuale, trascuratezza emotiva e fisica) con la psicopatologia dei DA. Una significativa correlazione è stata identificata anche tra psicopatologia dell'alimentazione e schemi adattativi precoci (eccessiva vigilanza, inibizione delle emozioni, compromissione dell'autonomia e delle prestazioni).⁴⁸

Altri studi svolti con la network analisi hanno esplorato l'associazione di variabili concomitanti con la psicopatologia dei DA. Uno di questi ha rilevato che la capacità empatica e di mentalizzazione è associata con sintomi affettivi e sintomi alimentari specifici in pazienti con AN e con BN e che l'inferenza dello stato mentale e affettivo è il nodo che collega la psicopatologia con i processi socio-cognitivi.⁴⁹ Inoltre, è stato dimostrato che le caratteristiche della personalità sono nodi periferici nei pazienti con DA^{48,50,51} mentre problemi di identità (ad esempio il sentirsi estraneo al proprio corpo e avere bisogno di percepire se stesso attraverso lo sguardo degli altri) sono risultati fattori centrali in pazienti con diagnosi di AN.⁵²

L'utilizzo di queste nuove metodologie per la valutazione psicopatologica di pazienti con DA evidenzia la necessità di considerare i sintomi internalizzanti e la bassa autostima come sintomi chiave che contribuiscono al mantenimento della psicopatologia. Tale aspetto dimostra che le difficoltà affettive sono una variabile prognostica molto rilevante.^{5,6,53} Recenti evidenze scientifiche correlano gli effetti di eventi traumatici acuti, come la pandemia Covid-19, con l'esacerbazione della sintomatologia internalizzante nei pazienti con DA.⁵⁴⁻⁵⁶ In accordo con tali presupposti, numerosi studi riportano che i DA sono caratterizzati da un'alta copresenza di disturbi internalizzanti e aspetti ansiosi e depressivi in una fase precoce di malattia. Pertanto, dati derivanti dalla network analisi, propongono una ri-concettualizzazione dei DA che consideri la comorbilità depressiva e ansiosa come parte strutturale della loro psicopatologia.

L'identificazione dei sintomi centrali del network psicopatologico dei DA potrebbe essere di aiuto negli interventi terapeutici. In tal senso, la network analisi, attraverso l'individuazione dei tratti centrali e dei sintomi periferici, potrebbe consentire un trattamento più mirato sui sintomi rilevanti e, di conseguenza, favorire un migliore esito del disturbo.

PROSPETTIVE FUTURE

All'interno della cornice di riferimento della network analisi, studi futuri dovranno esplorare il decorso longitudinale della psicopatologia. Tale aspetto è fondamentale per dimostrare la natura dinamica della psicopatologia come sistema complesso derivante dall'interazione tra fattori individuali e fattori contestuali.²⁰ Quando le condizioni esterne cambiano, ciò potrebbe causare cambiamenti anche nella severità dei sin-

Psicopatologia: un sistema complesso di natura dinamica dato dall'interazione tra fattori individuali e fattori contestuali.

La network analisi può contribuire alla caratterizzazione delle differenze psicopatologiche esistenti tra i vari individui affetti da un DA.

tomi e nelle loro connessioni fino a raggiungere una soglia critica o “punto di svolta” verso uno stato di auto-mantenimento, che corrisponde appunto allo stato di malattia.^{21,57} Pertanto, uno dei principali scopi della ricerca futura sarà quello di identificare i “punti di svolta”, ovvero quei sintomi che sono indicativi e predittivi della transizione tra salute e malattia.

La teoria dei network definisce le diagnosi cliniche come l'identificazione di quali sintomi sono compresi in un network e la caratterizzazione del tipo di interazioni esistenti tra di essi. Così, la network analisi può contribuire alla caratterizzazione delle differenze psicopatologiche esistenti tra i vari individui affetti da un DA, chiarificando quali sintomi sono centrali nella patologia di un soggetto e quali sono centrali in quella di un altro. In tal modo è possibile costruire approcci terapeutici personalizzati, usando informazioni basate su dati e non su concetti generali. È stato recentemente sottolineata l'importanza di una “psichiatria di precisione” anche per i DA, che può essere perseguita attraverso l'integrazione di dati riguardanti variabili antecedenti o concomitanti al disturbo per ogni singolo caso. In tal senso, le esperienze traumatiche precoci, gli stili genitoriali e la paura di una valutazione negativa sembrano rappresentare possibili antecedenti psicopatologici mentre le disfunzioni cognitive sociali e le difficoltà di regolazione delle proprie emozioni possono costituire variabili concomitanti che devono essere esplorate. Non va poi trascurata l'importanza di identificare i possibili marker biologici che possono contribuire alla caratterizzazione individuale della psicopatologia.

Attualmente la stadiazione dei DA è limitata alla sola AN, per la quale il criterio della durata è stato quello prevalentemente adoperato nel definire soprattutto le forme severe e durature del disturbo. Sembra chiaro che la durata della malattia non possa essere l'unico parametro per definire la fase e l'evoluzione della psicopatologia, ma che bisognerebbe individuare quelle caratteristiche cliniche che possano aiutare i clinici a definire vari livelli di stadiazione della malattia, da quelli prodromici a quelli subclinici a quelli conclamati con diversi gradi di compromissione funzionale. Questo modello, ovviamente, dovrà essere testato per verificarne l'utilità clinica come sistema diagnostico che permetta di orientare, pianificare e prevedere l'esito dei trattamenti.

BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Washington DC: American Psychiatric Association Ed. (5th ed.), 2013
2. Keel PK, Brown TA, Holm-Denoma J, Bodell L. Comparison of DSM-IV versus proposed DSM-5 diagnostic criteria for eating disorders: reduction of eating disorder not otherwise specified and validity. *Int J Eat Disord* 2011; 44: 553-60.
3. Eddy KT, Dorer D, Franko DL, Tahilani K, Thompson-Brenner H, Herzog DB. Diagnostic crossover in anorexia nervosa and bulimia nervosa: implications for DSM-V. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 245-50.
4. Stice E, Marti C, Shaw H, Jaconis M. An 8-year longitudinal study of the natural history of threshold, subthreshold, and partial eating disorders from a community sample of adolescents. *J Abnorm Psychol* 2009; 118: 587-97.
5. Castellini G, Lo Sauro C, Mannucci E, et al. Diagnostic crossover and outcome predictors in eating disorders according to DSM-IV and DSM-V proposed criteria: a 6-year follow-up study. *Psychosom Med* 2011; 73: 270-9.
6. Franko DL, Tabri N, Keshaviah A, et al. Predictors of long-term recovery in anorexia nervosa and bulimia nervosa: data from a 22-year longitudinal study. *J Psychiatr Res* 2018; 96: 183-8.
7. Wildes JE, Marcus MD, Cheng Y, McCabe EB, Gaskill JA. Emotion acceptance behavior therapy for anorexia nervosa: a pilot study. *Int J Eat Disord* 2014; 47: 870-3.
8. Wonderlich SA, Bulik CM, Schmidt U, Steiger H, Hoek HW. Severe and enduring anorexia nervosa: update and observations about the current clinical reality. *Int J Eat Disord* 2020; 53: 1303-12.
9. Treasure J, Schmidt U. The cognitive-interpersonal maintenance model of anorexia nervosa revisited: a summary of the evidence for cognitive, socio-emotional and interpersonal predisposing and perpetuating factors. *J Eat Disord* 2013; 1: 13.

10. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the national comorbidity survey replication. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 348-58.
11. Keski-Rahkonen A, Mustelin L. Epidemiology of eating disorders in Europe: prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. *Curr Opin Psychiatry* 2016; 29: 340-5.
12. Lock J, La Via MC. American academy of child and adolescent psychiatry (AACAP) committee on quality issues (CQI). practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with eating disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; 54: 412-25.
13. Cañas L, Palma C, Molano A, et al. Avoidant/restrictive food intake disorder: psychopathological similarities and differences in comparison to anorexia nervosa and the general population. *Eur Eat Disord Rev* 2021; 29: 245-56.
14. McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R, Nelson B. Beyond the "at risk mental state" concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry* 2018; 17: 133.
15. Jablensky A. Psychiatric classifications: validity and utility. *World Psychiatry* 2016;15:26-31.
16. Maj M. Why the clinical utility of diagnostic categories in psychiatry is intrinsically limited and how we can use new approaches to complement them. *World Psychiatry* 2018;17:121.
17. Lahey BB, Krueger RF, Rathouz PJ, Waldman ID, Zald DH. Validity and utility of the general factor of psychopathology. *World Psychiatry* 2017; 16: 142.
18. Sanislow CA. Updating the research domain criteria. *World Psychiatry* 2016; 15: 222.
19. Kotov R, Krueger RF, Watson D. A paradigm shift in psychiatric classification: the hierarchical taxonomy of psychopathology (HiTOP). *World Psychiatry* 2018; 17: 24.
20. Nelson B, McGorry PD, Wichers M, Wigman JTW, Hartmann JA. Moving from static to dynamic models of the onset of mental disorder: a review. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 528-34.
21. Borsboom D. A network theory of mental disorders. *World Psychiatry* 2017; 16: 5-13.
22. Forbush KT, Hagan KE, Kite BA, Chapa DAN, Bohrer BK, Gould SR. Understanding eating disorders within internalizing psychopathology: a novel transdiagnostic, hierarchical-dimensional model. *Compr Psychiatry* 2017; 79: 40-52.
23. Treasure J, Stein D, Maguire S. Has the time come for a staging model to map the course of eating disorders from high risk to severe enduring illness? an examination of the evidence. *Early Interv Psychiatry* 2015; 9: 173-84.
24. Treasure J, Willmott D, Ambwani S, et al. Cognitive interpersonal model for anorexia nervosa revisited: the perpetuating factors that contribute to the development of the severe and enduring illness. *J Clin Med* 2020; 9: 630.
25. Goddard E, Salerno L, Hibbs R, et al. Empirical examination of the interpersonal maintenance model of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2013; 46: 867-74.
26. Caglar-Nazali HP, Corfield F, Cardi V, et al. A systematic review and meta-analysis of 'systems for social processes' in eating disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 42: 55-92.
27. McKnight R, Boughton N. A patient's journey. *Anorexia nervosa. BMJ* 2009; 339: 46-7.
28. Walsh B. The enigmatic persistence of anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 477-84.
29. Monteleone AM, Ruzzi V, Patriciello G, et al. Emotional reactivity and eating disorder related attitudes in response to the trier social stress test: an experimental study in people with anorexia nervosa and with bulimia nervosa. *J Affect Disord* 2020; 274: 23-30.
30. Het S, Vocks S, Wolf JM, Hammelstein P, Herpertz S, Wolf OT. Blunted neuroendocrine stress reactivity in young women with eating disorders. *J Psychosom Res* 2015; 78: 260-7.
31. Herpertz-Dahlmann B, Seitz J, Baines J. Food matters: how the microbiome and gut-brain interaction might impact the development and course of anorexia nervosa. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017; 26: 1031-41.
32. Herpertz-Dahlmann B, Seitz J, Baines J. Food matters: how the microbiome and gut-brain interaction might impact the development and course of anorexia nervosa. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017; 26: 103-41.
33. Barona M, Brown M, Clark C, Frangou S, White T, Micali N. White matter alterations in anorexia nervosa: Evidence from a voxel-based meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2019; 100: 285-95.
34. Collo G, Pich EM. A human translational model based on neuroplasticity for pharmacological agents potentially effective in treatment-resistant depression: focus on dopaminergic system. *Neural Regen Res* 2020; 15: 1027.
35. Ambwani S, Cardi V, Albano G, et al. A multicenter audit of outpatient care for adult anorexia nervosa: Symptom trajectory, service use, and evidence in support of "early stage" versus "severe and enduring" classification. *Int J Eat Disord* 2020; 53: 1337-48.

36. Hay P, Touyz S. Classification challenges in the field of eating disorders: can severe and enduring anorexia nervosa be better defined? *J Eat Disord* 2018; 6: 1-3.
37. Wildes JE, Forbush KT, Hagan KE, et al. Characterizing severe and enduring anorexia nervosa: an empirical approach. *Int J Eat Disord* 2017; 50: 389-97.
38. Fried EI, Cramer AOJ. Moving forward: challenges and directions for psychopathological network theory and methodology. *Perspect Psychol Sci* 2017; 12: 999-1020.
39. Fairburn CG, Cooper Z, Shafran R. Cognitive behaviour therapy for eating disorders: a "transdiagnostic" theory and treatment. *Behav Res Ther* 2003; 41: 509-28.
40. Monteleone AM, Cascino G. A systematic review of network analysis studies in eating disorders: is time to broaden the core psychopathology to non specific symptoms. *Eur Eat Disord Rev* 2021; 29: 531-47.
41. McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R, Nelson B. Beyond the "at risk mental state" concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry* 2018; 17: 133.
42. Christian C, Perko V, Vanzhula IA, Tregarthen J, Forbush KT, Levinson CA. Eating disorder core symptoms and symptom pathways across developmental stages: a network analysis. *J Abnorm Psychol* 2020; 129: 177-90.
43. Schlegl S, Smith KE, Vierl L, et al. Using network analysis to compare diagnosis-specific and age-specific symptom networks in eating disorders. *Int J Eat Disord* 2021; 54: 1463-76.
44. Monteleone AM, Mereu A, Cascino G, et al. Re-conceptualization of anorexia nervosa psychopathology: a network analysis study in adolescents with short duration of the illness. *Int J Eat Disord* 2019; 52: 1263-73.
45. Levinson CA, Vanzhula IA, Smith TW, Stice E. Group and longitudinal intra-individual networks of eating disorder symptoms in adolescents and young adults at-risk for an eating disorder. *Behav Res Ther* 2020; 135: 103731.
46. Monteleone AM, Cascino G, Ruzzi V, et al. Multiple levels assessment of the RDoC "system for social process" in eating disorders: biological, emotional and cognitive responses to the trier social stress test. *J Psychiatr Res* 2020; 130: 160-6.
47. Monteleone AM, Tzischinsky O, Cascino G, et al. The connection between childhood maltreatment and eating disorder psychopathology: a network analysis study in people with bulimia nervosa and with binge eating disorder. *Eat Weight Disord* 2021.
48. Vervaeke M, Puttevils L, Hoekstra RHA, Fried E, Vanderhasselt M-A. Transdiagnostic vulnerability factors in eating disorders: a network analysis. *Eur Eat Disord Rev* 2021; 29: 86-100.
49. Monteleone AM, Corsi E, Cascino G, et al. The interaction between mentalizing, empathy and symptoms in people with eating disorders: a network analysis integrating experimentally induced and self-report measures. *Cognit Ther Res* 2020; 44: 1140-9.
50. Solmi M, Collantoni E, Meneguzzo P, Degortes D, Tenconi E, Favaro A. Network analysis of specific psychopathology and psychiatric symptoms in patients with eating disorders. *Int J Eat Disord* 2018; 51: 680-92.
51. Solmi M, Collantoni E, Meneguzzo P, Tenconi E, Favaro A. Network analysis of specific psychopathology and psychiatric symptoms in patients with anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev* 2019; 27: 24-33.
52. Cascino G, Castellini G, Stanghellini G, et al. The role of the embodiment disturbance in the anorexia nervosa psychopathology: a network analysis study. *Brain Sci* 2019; 9: 276.
53. Keski-Rahkonen A, Raevuori A, Bulik CM, Hoek HW, Rissanen A, Kaprio J. Factors associated with recovery from anorexia nervosa: a population-based study. *Int J Eat Disord* 2014; 47: 117-23.
54. Monteleone AM, Marciello F, Cascino G, et al. The impact of COVID-19 lockdown and of the following "re-opening" period on specific and general psychopathology in people with Eating Disorders: the emergent role of internalizing symptoms. *J Affect Disord* 2021; 285: 77-83.
55. Nisticò V, Bertelli S, Tedesco R, et al. The psychological impact of COVID-19-related lockdown measures among a sample of Italian patients with eating disorders: a preliminary longitudinal study. *Eat Weight Disord* 2021; 1: 3.
56. Schlegl S, Maier J, Meule A, Voderholzer U. Eating disorders in times of the Covid-19 pandemic. Results from an online survey of patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2020; 53: 1791-800.
57. Scheffer M. Foreseeing tipping points. *Nat* 2010; 467: 411-2.