

Neurobiologia reakcji stresowej

Neurobiology of stress

Jerzy Landowski

Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych, Akademia Medyczna w Gdańsku

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2007; 2, 1: 26–36

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Jerzy Landowski, Klinika Chorób
Psychicznych i Zaburzeń Nerwicowych, Akademia Medyczna,
ul. Dębinki 7 paw. 25, 80-211 Gdańsk,
tel. +48 58 349 26 50, faks + 48 58 349 27 48,
e-mail: jland@amg.gda.pl

Streszczenie

Nazwa *stres* jest szeroko stosowana w wielu dziedzinach nauki, także w języku powszednim. Niestety, często w różnych, niekiedy przeciwstawnych znaczeniach. Dlatego ustalenie ogólnej i powszechnej koncepcji *stresu* jest bardzo istotne. Definicja stresu powinna uwzględniać, iż jest on częścią codziennego życia i reakcją na rozbieżność pomiędzy stanem rzeczywistym a oczekiwanym. Ma charakter adaptacyjny, co oznacza, że jego celem jest rozwiązanie sytuacji stresowej i wypracowanie nowych strategii funkcjonowania. Stres ma charakter reakcji biologicznej/psychobiologicznej. W artykule przedstawiono kluczowe informacje na temat podstawowych mechanizmów stresu. Opisano wykonawczą rolę osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnercowej (HPA) i układu sympatycznego z rdzeniem nadnerczy (SAM). Podkreślono znaczenie mechanizmu zwrotnej kontroli przez glukokortykoidy osi HPA w regulacji przebiegu stresu i jego zakończeniu. Ważną rolę w radzeniu sobie ze stresem odgrywa ośrodkowy układ noradrenergiczny, regulujący poprzez podwzgórze obwodowy układ sympatyczny i wysyłający projekcje do układu limbicznego oraz kory przedczołowej, jak również układ dopaminergiczny, biegnący również do kory przedczołowej. Na końcu wspomniano o znaczeniu kory przedczołowej i hipokampa w rozpoznawaniu stresora i monitorowaniu przebiegu stresu.

Słowa kluczowe: stres, neurobiologia, endokrynologia

Ogólna koncepcja stresu

Wokół pojęcia stresu wytworzyło się wiele nieporozumień. Wynika to z szerokiego stosowania tego terminu w różnych dyscyplinach nauki, także w języku potocznym. Używany bywa on w różnych znaczeniach, niekiedy krańcowo odległych, tworzonych na użytek wąskiej dziedziny nauki czy jedynie pewnej określonej kon-

Abstract

The term stress is widely used in many fields of science, and also in everyday language – unfortunately, very often in different, even contradictory meanings. Therefore, establishing a general common concept of stress seems to be very important. The definition of stress should assume that stress is a common part of everyday life and a reaction to the discrepancy between what is going on and what is expected. This reaction is adaptive, which means that resolution of a stressful situation and elaboration of a new strategy of action are the aims of this basic process. Basically, stress is of biological or psychobiological nature. The paper presents basic information on the subject of the fundamental stress mechanisms. The executive role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sympathetic-adrenomedullary (SAM) system are described. The importance of the glucocorticoid feedback control mechanism in regulation and cessation of the stress reaction is emphasized. Besides these two main systems, many others are involved in the stress reaction. The noradrenergic central system regulatory pathway via the hypothalamus to the peripheral sympathetic system and ascending projection to the limbic system and prefrontal cortex, as well as the dopaminergic system with projections to the prefrontal cortex, play an important role in coping mechanisms. The significance of the prefrontal cortex and hippocampus in stressor identification and monitoring of the stress course are mentioned at the end of the paper.

Key words: stress, neurobiology, endocrinology

cepcji teoretycznej. Z tego powodu stworzenie ogólnej koncepcji stresu wydaje się nieodzowne, aby badacze z różnych dziedzin wiedzy mogli się ze sobą porozumieć. Definicja powinna być możliwie jak najszersza i uwzględniać jedynie podstawowe i ogólne cechy stresu (Landowski 2002).

Taka ogólna, integrująca różne podejścia koncepcja staje się wśród badaczy stresu coraz bardziej popularna. Zakłada ona, iż stres:

- dotyczy wszystkich organizmów żywych i tylko do nich się odnosi,
- jest reakcją na informację o rozbieżności pomiędzy aktualnym a oczekiwanym stanem środowiska wewnętrznego lub zewnętrznego, stanowiącą zagrożenie dla integralności i właściwego funkcjonowania organizmu,
- ma charakter ogólnoustrojowy, biologiczny/psychobiologiczny, niespecyficzny w stosunku do wywołującego go bodźca/informacji,
- ma znaczenie adaptacyjne, ułatwiając:
 - przywrócenie stanu równowagi poprzez eliminację zakłócenia w środowisku wewnętrznym bądź zewnętrznym,
 - wypracowanie nowych strategii funkcjonowania.

Zmiana środowiska zewnętrznego czy wewnętrznego, wywołująca reakcję stresową (stres), nazywana jest stresorem. Stresory dzieli się ogólnie na fizyczne i psychiczne, w zależności od drogi, poprzez którą informacja o nich dociera do organizmu. Rozpoznanie docierającej informacji, która pełni rolę stresora, zależy nie tylko od jej obiektywnego znaczenia, ale również od oceny dokonywanej przy tej okazji przez sam organizm. W przypadku stresorów fizycznych ta obiektywna ocena nie różni się zbytnio od subiektywnej; inaczej jest w przypadku stresorów psychicznych, gdy w rozpoznaniu i kwalifikowaniu ważną rolę odgrywają uprzednie doświadczenia, schematy poznawcze, nastawienie emocjonalne.

Sytuacja stresowa (*stressor*) uruchamia z jednej strony specyficzną reakcję, naceLOWaną na jej rozwiązanie, z drugiej – ogólną, niespecyficzną reakcję stresową, która ustawia organizm na optymalnym poziomie funkcjonowania psychofizycznego, co ułatwia znalezienie i przeprowadzenie wspomnianej reakcji specyficznej. Najczęściej kończy się to pomyślnie rozwiązaniem sytuacji stresowej i często wypracowaniem nowych, skutecznych form funkcjonowania.

W reakcji stresowej biorą udział określone układy neuronalne i endokrynne, które zostaną omówione w dalszej części pracy.

Dwa zasadnicze układy stresu

Aktywacja dwóch podstawowych układów stanowi istotną i zasadniczą część reakcji stresowej (Gunnar i Quevedo 2007); są to układ sympatyczno-nadnerczowy (SAM – *sympathetic-adrenomedullary*) i układ podwzgórze-przysadka-nadnerczowy (HPA – *hypothalamic-pituitary-adrenocortical*). Pierwszy z tych układów tworzą sympatyczny układ autonomiczny oraz rdzeń nadnerczy, drugi natomiast hierarchiczna oś neuroendokrynną, rozpoczynająca się

kortykoliberyną (CRH), wydzielaną przez komórki jądra okołokomorowego podwzgórza, a kończąca się na glukokortykoidach (u ludzi głównie kortyzolu), wydzielanych przez korę nadnerczy.

Ośrodkiem integrującym i regulującym czynność dwóch omawianych powyżej układów jest podwzgórze. Otrzymując bezpośrednio sygnały ze środowiska wewnętrznego (stresory fizyczne) bądź pośrednio poprzez wyższe piętra układu nerwowego, w przypadku stresorów psychicznych podwzgórze aktywizuje autonomiczne i endokrynne składowe reakcji stresowej, adekwatne do pojawiających się zmian zachowania (Palkovits 1987).

Układ sympatyczno-nadnerczowy (SAM) – reakcja walki/ucieczki

Aktywacja układu SAM prowadzi do wzmożonego wydzielania katecholamin (głównie adrenaliny, w mniejszym stopniu noradrenaliny) do krwiobiegu przez komórki chromafinowe rdzenia nadnerczy. Równocześnie w wyniku wzrostu aktywności układu sympatycznego duże ilości noradrenaliny zostają uwolnione z zakończeń nerwowych komórek pozazwojowych układu sympatycznego. Obydwa neurohormony, działając poprzez receptory adrenergiczne na liczne narządy, przygotowują organizm do podjęcia aktywności, która u zwierząt przyjmuje często charakter walki lub ucieczki przed zagrożeniem. Pobudzenie receptorów adrenergicznych powoduje m.in. przyspieszenie akcji serca, zwiększenie wyrzutu serca oraz rozszerzenie naczyń mięśni szkieletowych, zwężenie naczyń skóry i przewodu pokarmowego, co prowadzi do lepszego ukrwienia mózgu i mięśni. Dodatkowo adrenalina, aktywizując glikogenolizę w wątrobie, zwiększa stężenie glukozy we krwi, która może być wykorzystana szybko jako źródło energii w działaniach obronnych. U ludzi w czasie ostrego stresu, wywołanego doświadczalnym stresem psychicznym, obserwowano wzrost stężenia adrenaliny i noradrenaliny we krwi z towarzyszącymi objawami wzmożonej aktywności układu sympatycznego (Haddy i Clover 2001). Układ sympatyczno-nadnerczowy zostaje uruchomiony już w pierwszej minucie reakcji stresowej. Celem jego działania jest natychmiastowe i szybkie rozwiązanie sytuacji stresowej (Sapolsky i wsp. 2000).

Oś stresu – układ podwzgórze-przysadka-nadnerczowy (HPA)

Układ HPA, zwany osią stresu, działa z pewnym opóźnieniem – po ok. 30 min, a efekty jego działania utrzymują się przez znacznie dłuższy czas.

Poza przygotowaniem organizmu do lepszego funkcjonowania w sytuacji trudnej, układ ten kontroluje przebieg reakcji stresowej, reguluje jej aktywność oraz daje sygnał do jej zakończenia, dlatego układ podwzgórze-przysadka-nadnercze zwany jest osią stresu. Określenie to rozciąga się na wyższe piętra układu nerwowego (układ limbiczny), które we współdziałaniu z HPA wspólnie regulują przebieg stresu i stanowią pod tym względem całość czynnościową. Mówi się wówczas o osi limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (LHPA). Kaskadę zmian hormonalnych (Gunnar i Vazquez 2006) wzdłuż osi HPA rozpoczynają kortykoliberyna (CRH) i arginino-wazopresyna (AVP), wydzielane przez komórki jądra okołokomorowego podwzgórza do krążenia wrotnego przysadki, które dostają się do przedniej części przysadki, której komórki stymulują do produkcji i sekrecji hormonu kortykotropowego (ACTH). ACTH drogą krwiobiegu dochodzi do komórek kory nadnerczy i pobudza je do wydzielania glukokortykoidów.

Aktywność osi HPA wykazuje wahania dobowe, kontrolowane przez centralny zegar jądra nadskrzyżowania, wysyłający projekcje bezpośrednie i pośrednie do jądra okołokomorowego (Herbert i wsp. 2006). Krążące we krwi glukokortykoidy z kolei synchronizują wtórne, lokalne zegary komórek z aktywnością centralnego zegara biologicznego, regulują poza tym szereg innych procesów w komórkach tkanek organizmu. Regulacja ta odbywa się poprzez wiązanie z odpowiednimi receptorami. Glukokortykoidy po przetransportowaniu poprzez błonę komórkową wiążą się z receptorami w cytoplazmie (de Kloet 1991). Zaktywowany receptor przechodzi do jąderka, gdzie działa na inne czynniki transkrypcyjne, bądź bezpośrednio wiąże się z odpowiednim miejscem na genie (GRE – *glucocorticoid-response element*). Tłumaczy to opóźniony (po minutach – godzinach) i utrzymujący się dłużej efekt działania glukokortykoidów (Sapolsky i wsp. 2000). Niektóre efekty występują natychmiast – są wynikiem bezpośredniej interakcji allosterycznej z receptorami błonowymi, np. gabaergicznymi, glutaminergicznymi (NMDA), kanałami wapniowymi (Herbert i wsp. 2006).

Istnieją 2 typy receptorów glukokortykoidowych: I (MR – mineralokortykoidowy) i II (GR – glukokortykoidowy), różniące się powinowactwem i lokalizacją (de Kloet 1991). Glukokortykoidy wykazują wysokie powinowactwo do receptora MR, znacznie niższe zaś do GR. W warunkach fizjologicznych (podstawowych) wiążą się z MR (80–90%), natomiast w niewielkim stopniu z GR i to jedynie w okresach, gdy osiągają najwyższe stężenia. Właściwa aktywacja GR następuje dopiero przy wysokich stężeniach

glukokortykoidów, np. w stresie. Pod pewnymi względami aktywacja każdego z tych dwóch receptorów glukokortykoidowych prowadzi do odmiennych, niekiedy przeciwstawnych efektów (Munck i Naray-Fejes-Toth 1992; de Kloet i wsp. 1998). Wynika to z różnic w ich lokalizacji, ale także odrębności specyficznego efektu receptorowego wewnątrz określonych typów komórek (Meijer 2002; Sapolsky i wsp. 2000). W czasie reakcji stresowej, w jej pierwszej fazie, działanie glukokortykoidów odbywa się poprzez stymulację MR i prowadzi do uaktywnienia i podtrzymania działania innych mechanizmów stresu (np. reakcji walki/ucieczki), dopiero potem aktywacja GR powoduje stłumienie nieistotnych w okresie stresu funkcji organizmu oraz – co jest bardzo istotne – utrzymanie aktywności mechanizmów stresu na odpowiednim poziomie, a w końcowym etapie – ich wygaszenie (Gunnar i Quevedo 2007; Sapolsky i wsp. 2000). Kontrola własnej aktywności osi HPA odbywa się poprzez mechanizm sprzężenia zwrotnego, w którym końcowy produkt tej osi – glukokortykoid, poprzez GR – hamuje aktywność na poziomie jej wyższych pięter – przysadki, podwzgórza, czy pośrednio poprzez receptory zlokalizowane w strukturach nadrzędnych, np. hipokampie (Toates 1997). Mechanizm ten odgrywa niezwykle istotną rolę w prawidłowym przebiegu reakcji stresowej, tj. następowaniu jej kolejnych faz i zakończeniu.

Tak więc odpowiednia wrażliwość receptorów glukokortykoidowych oraz właściwa proporcja MR/GR warunkują w istotny sposób biologiczne podłoże radzenia sobie ze stresem. Nieprawidłowości w tym zakresie prowadzić mogą do przedłużania się stresu; wydają się również odgrywać rolę w patogenezie niektórych schorzeń somatycznych i zaburzeń psychicznych (np. afektywnych) (Ehlert i wsp. 2001; Porter i Gallagher 2006).

Kortykoliberyna (CRH) – neurohormon stresu

Kortykoliberyna jest peptydem, który odgrywa podstawową rolę w koordynacji reakcji neuroimmunoendokrynologicznej, jaką jest stres (Grammatopoulos i Chrousos 2002). Uwalniana z podwzgórza do krążenia wrotnego przysadki inicjuje aktywację osi HPA. W regulacji przebiegu stresu równie istotną rolę odgrywa CRH, zlokalizowany poza podwzgórzem. Zawierające CRH neurony obecne są w wielu regionach mózgu, m.in. w korze czołowej, zakręcie obręczy, jądrze centralnym ciała migdałowatego, jądrze połączonym, okołowodociągowej substancji szarej, miejscu sinawym, jądrach szwu (Steckler i Holsboer 1999). Kortykoliberyna uaktywnia za-

chowania lękowe, redukuje zachowania wzmacniane nagrodą, hamuje apetyt i aktywność seksualną. Odgrywa rolę zarówno w aktywnych, jak i pasywnych reakcjach na stres (Toates 1997).

Istnieją dwa typy receptorów wrażliwych na działanie kortykoliberyny – CRH-1 i CRH-2. Różnią się one lokalizacją i efektem działania. Receptor CRH-1 pośredniczy w transmisji zachowań lękowych, CRH-2 reguluje czynności układu wegetatywnego, odpowiadać temu ma przewaga lokalizacji pierwszego z nich w strukturach korowo-limbicznych, drugiego – podkorowych (za: Gunnar i Quevedo 2007). Ich działania, zdaniem niektórych, mają charakter przeciwstawny – myszy pozbawione receptora CRH-1 cechuje zmniejszony poziom lęku, receptora CRH-2 – zwiększony (za: Charney 2004). Rola CRH w regulacji przebiegu stresu wydaje się być złożona i wynikać z przeciwstawnych efektów działania – aktywacji poprzez receptor CRH-1 i zmniejszeniu progu wrażliwości na stres poprzez CRH-2 (Bale i Vale 2004). Wynikiem tego byłby płynny i efektywny przebieg reakcji stresowej.

Miejsce sinawe – ośrodkowy układ noradrenergiczny

Obok osi HPA miejsce sinawe, z jego licznymi projekcjami do innych części układu nerwowego, stanowi ważny i stały element reakcji stresowej. Ulega aktywacji zarówno przez stresory fizyczne wewnętrzne (np. hipoglikemię, spadek ciśnienia krwi, objętości krwi krążącej, zaburzenie termoregulacji), jak i przez stresory psychologiczne. Aktywacja neuronów miejsca sinawego uruchamia różne mechanizmy stresu (Charney 2004; Morilak i wsp. 2005; Vermetten i Bremner 2002). Poprzez projekcje do podwzgórza aktywizuje oś HPA oraz pośrednio (podwzgórze boczne) obwodowy układ sympatyczny. Połączenia z osią HPA (komórki jądra okołokomorowego) mają charakter dwukierunkowy, oba układy stresu bowiem wzajemnie się aktywizują i w ten sposób wzniecają reakcję stresową. Pobudzające drogi do ciał migdałowatych wzmacniają zachowania lękowe. Nasilają te zachowania hamujące projekcje do kory przedczołowej, co promuje przebieg reakcji stresowej na poziomie podkorowym. Trzeba jednak pamiętać, że z drugiej strony umiarkowana aktywacja pewnych wstępnych szlaków noradrenergicznych poprawia czujność, zwiększa selektywność uwagi, eliminując ingerencję bodźców rozpraszających. To, który z powyższych mechanizmów przeważa, zależy od aktywności innych układów neuronalnych, rodzaju stresora i fazy reakcji stresowej.

Układ dopaminergiczny śródmózgowiowo-korowy

Układ dopaminergiczny odpowiedzialny jest za modulację odpowiedzi emocjonalnych, selektywność procesów informacyjnych oraz uczenie się – czynności istotne do poradzenia sobie z sytuacją stresową. W ośrodkowym układzie nerwowym obecne są 3 zasadnicze szlaki dopaminergiczne – pierwszy, biegnący z istoty czarnej do prążkowie, oraz śródmózgowiowo-limbiczny i śródmózgowiowo-korowy. Ten ostatni (a zwłaszcza projekcje do kory przedczołowej) odgrywa istotną rolę w przebiegu reakcji stresowej (Charney 2004; Ventura i wsp. 2002; Vermetten i Bremner 2002). Kora przedczołowa jest substratem dla pamięci operacyjnej. Odpowiednia aktywność projekcji dopaminergicznych spełnia istotną rolę w utrzymaniu jej czynności na odpowiednim, optymalnym poziomie (Horger i Roth 1996), co zwiększa szansę poradzenia sobie z sytuacją stresową.

Układ serotonergiczny – jądra szwu

Wychodzące z jąder szwu rozlane projekcje do różnych okolic mózgu związane są z wieloma procesami, m.in. zachowaniami seksualnymi i agresywnymi, snem, łaknieniem, regulacją nastroju. W ostrym stresie wzrasta obrót metaboliczny serotoniny w ważnych dla tej reakcji strukturach, tj. korze przedczołowej, jądrze dwuznacznym, ciałach migdałowatych i podwzgórzu (Kent i wsp. 2002). Rola tego neuroprzekaźnika w przebiegu stresu jest bardzo istotna, chociaż niejednoznaczna. Zależy od okolicy mózgu i receptora serotonergicznego, który ulega aktywacji. Efekty mogą być zupełnie przeciwstawne. Szczególna rola przypada receptorowi 5-HT_{1A}, którego wzajemnie modulujące działanie z receptorami glukokortykoidowymi wydaje się odgrywać istotną rolę w kontrolowaniu stresu. Zaburzenie tej interakcji proponuje się uznać za czynnik patogenetyczny depresji (Lopez i wsp. 1998).

Inne struktury mózgu regulujące przebieg stresu

Poza omówionymi powyżej układami neuronalnymi, stanowiącymi podstawowy substrat reakcji stresowej, wiele innych struktur mózgowych wpływa na jej przebieg. Wśród nich niewątpliwie ważną rolę odgrywają wspomniane już ciało migdałowate i kora przedczołowa oraz hipokamp.

Ciała migdałowate są częścią układu limbicznego, który nadaje bodźcom znaczenie emocjonalne, zależne od poprzednich doświadczeń (pamięć emocjonalna), szczególnie negatywnych.

Bierze zatem istotny udział w rozpoznawaniu stresora i przypisaniu mu odpowiedniego znaczenia (Weber i Reynolds 2004; Vermetten i Bremner 2002). Uruchamia odpowiednie wzorce zachowań i reakcji fizjologicznych. Współdziała wzajemnie potencjalizująco z głównymi ośrodkami stresu, czyli z podwzgórzem i miejscem sinawym. Ułatwia wypracowanie zachowań warunkowanych emocjami negatywnymi, szczególnie lękiem. Tworzone wspólnie z hipokampem nabytki pamięciowe ulegają konsolidacji pod wpływem działania glukokortykoidów.

Hipokamp odgrywa kluczową rolę w czynnościach pamięciowych. Pozwala to na właściwe rozpoznanie stresora i wybór odpowiedniej strategii postępowania. Nadmierna aktywacja ciała migdałowatego zahamowuje czynność hipokampu. Powtarzające się silne stresy, czy stres przewlekły, uszkadzają hipokamp, prowadząc do jego zaniku. Za bezpośredni powód tego zaniku uważa się hiperkortyzolemię (Herbert i wsp. 2006; Sapolsky 1996).

Hipokamp odgrywa istotną rolę w regulacji czynności osi HPA. Zlokalizowane w nim receptory GR poprzez pośrednie szlaki hamują sekrecję CRH przez podwzgórze. Uszkodzony przez nadmiar glukokortykoidów hipokamp uruchamia kaskadę glukokortykoidową, co prowadzi do utrzymywania się reakcji stresowej i dalszego uszkodzenia hipokampu (Vermetten i Bremner 2002).

Kora przedczołowa poprzez liczne połączenia wstępujące i zstępujące kontroluje przebieg relacji człowieka ze światem, hamując bądź odblokowując podległe jej niższe piętra układu nerwowego. Jej właściwe funkcjonowanie pozwala na adekwatne rozpoznanie stresora, wybór właściwej strategii, kontrolowanie jej przebiegu i utrzymywanie wzbudzenia, wywołanego przez stres na odpowiednim poziomie (Weber i Reynolds 2004).

Piśmiennictwo

- Bale TL, Vale WW. CRF and CRF receptors: role in stress responsivity and other behaviors. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 525-557.
- Charney DS. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 195-216.
- De Kloet ER. Brain corticosteroid receptor balance and homeostasis control. *Front Neuroendocrinol* 1991; 12: 95-164.
- De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 1998; 19: 269-301.
- Ehlert U, Gaab J, Heinrichs M. Psychoendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Biol Psychology* 2001; 57: 141-152.
- Grammatopoulos DK, Chrousos GP. Functional characteristics of CRH receptors and potential clinical applications of CRH-receptor antagonists. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 436-444.
- Gunnar M, Quevedo K. The neurobiology of stress and development. *Annu Rev Psychol* 2007; 58: 145-173.
- Gunnar M, Vazquez D. Stress neurobiology and developmental psychopathology. W: *Developmental Psychopathology: Developmental Neuroscience*. Cicchetti D, Cohen D (red.). Wiley, New York 2006; 533-577.
- Haddy RI, Clover RD. The biological processes in psychological stress. *Fam Syst Health* 2001; 19: 291-302.
- Herbert J, Goodyer IM, Grossman AB i wsp. Do corticosteroids damage the brain? *J Neuroendocrinol* 2006; 18: 393-411.
- Horger BA, Roth RH. The role of mesoprefrontal dopamine neurons in stress. *Crit Rev Neurobiol* 1996; 10: 395-418.
- Kent JM, Mathew SJ, Gorman JM. Molecular targets in the treatment of anxiety. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 1008-1030.
- Landowski J. Biologiczne mechanizmy stresu. W: *Psychiatria*. Tom I. Podstawy psychiatrii. Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J (red.). Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002; 179-190.
- López JF, Chalmers DT, Little KY, Watson SJ. A.E. Bennett Research Award. Regulation of serotonin_{1A}, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 547-573.
- Meijer OC. Coregulator proteins and corticosteroid action in the brain. *J Neuroendocrinol* 2002; 14: 499-505.
- Morilak DA, Barrera G, Echevarria J i wsp. Role of brain norepinephrine in the behavioral response to stress. *Prog Neuropsychol Biol Psychiatry* 2005; 29: 1214-1224.
- Munck A, Náray-Fejes-Tóth A. The ups and downs of glucocorticoid physiology. Permissive and suppressive effects revisited. *Mol Cell Endocrinol* 1992; 90: C1-C4.
- Palkovits M. Organisation of the stress response. W: *Progress in Brain Research*. DeKloet ER, Viegant VM, deWied D (red.). Elsevier Sci, Amsterdam 1987; 47-55.
- Porter RI, Gallagher P. Abnormalities of the HPA axis in affective disorders: clinical subtypes and potential treatments. *Acta Neuropsychiatr* 2006; 18: 193-209.
- Sapolsky RM. Why stress is bad for your brain. *Science* 1996; 273: 749-750.
- Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress response? Integrating, permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrin Rev* 2000; 21: 55-89.
- Steckler T, Holsboer F. Corticotropin-releasing hormone receptor subtypes and emotion. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1480-1508.
- Toates F. *Stress. Conceptual and Biological Aspects*. John Wiley & Sons, New York 1997.
- Ventura R, Gabab S, Puglisi-Allegra S. Genetic susceptibility of mesocortical dopamine to stress determines liability to inhibition of mesoaccumbens dopamine and to behavioral despair in a mouse model of depression. *Neuroscience* 2002; 115: 999-1007.
- Vermetten E, Bremner JD. Circuits and systems in stress. I. Preclinical studies. *Depress Anxiety* 2002; 15: 126-147.
- Weber DA, Reynolds CR. Clinical perspectives on neurobiological effects of psychological trauma. *Neuropsychol Rev* 2004; 14: 115-129.

Psychobiologiczne cechy osobowości jako endofenotyp jadłowstrętu psychicznego

Psychobiological personality traits as endophenotype of anorexia nervosa

Filip Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2007; 2, 1: 31–36

Adres do korespondencji:

dr med. Filip Rybakowski
Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży,
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel. +48 61 849 13 55, faks +48 61 848 03 92
e-mail: filrybak@yahoo.com

Streszczenie

Cechy osobowości, a w szczególności wymiary temperamentu, które wykazują istotny wpływ czynników genetycznych, mogą stanowić czynniki predysponujące do wystąpienia zaburzeń psychicznych. Dla zmniejszenia heterogenności etiopatogenetycznej zaburzeń psychicznych można posługiwać się metodą endofenotypów – konstruktów, których genetyczne podłoże jest prostsze niż uwarunkowania samych zespołów objawowych, takich jak jadłowstręt psychiczny. Model psychobiologiczny osobowości zakłada istnienie 4 wymiarów temperamentu – *Poszukiwania nowości*, *Unikania szkody*, *Zależności od nagrody* oraz *Wytrwałości*. Osoby chorujące na jadłowstręt psychiczny uzyskują w dwóch z nich – *Unikaniu szkody* oraz *Wytrwałości* – wyniki wyższe niż dobrane osoby z populacji ogólnej. Powyższe wymiary temperamentu odpowiadają również, w odniesieniu do jadłowstrętu psychicznego, kilku innym kryteriom, które stawia się przed potencjalnymi cechami endofenotypowymi. Zmniejszenie heterogenności jadłowstrętu psychicznego, poprzez uwzględnienie w opisie fenotypu cech osobowości, może ułatwić badania genetycznego podłoża tego zaburzenia.

Słowa kluczowe: temperament, osobowość, genetyka, endofenotyp

Abstract

Personality traits, especially temperamental dimensions, which show high genetic loading, might be considered factors predisposing to psychiatric disorders. The strategy of endophenotypes – constructs with genetic background less complex than clinical syndromes, such as anorexia nervosa – might be used to reduce the heterogeneity of psychiatric disorders. The psychobiological model of personality comprises four dimensions of temperament – Novelty seeking, Harm avoidance, Reward dependence and Persistence. Patients with anorexia nervosa score in two of them – Harm avoidance and Persistence – higher than matched controls from the general population. The above temperamental dimensions also meet, with regard to anorexia nervosa, several other criteria required for endophenotypic traits. Enrichment of phenotype description of anorexia nervosa with personality traits may facilitate study of the genetic background of this disorder.

Key words: temperament, personality, genetics, endophenotype

Psychobiologiczny model osobowości – Inwentarz Temperamentu i Charakteru

Podstawowy podział osobowości na temperament i charakter leżał u podstaw skonstruowania przez Roberta Cloningera i wsp. (1993) *Inwentarza Temperamentu i Charakteru* (TCI – *Temperament and Character Inventory*).

Wcześniejsze prace tego autora dotyczyły głównie badania temperamentu i skupiały się na 3 podstawowych cechach zachowania zwierząt i ludzi, które wykazują istotne różnice międzyosobnicze. Pierwszą z nich jest tendencja do zachowań apetytywnych, eksploracji otoczenia w poszukiwaniu nagrody czy poszukiwania stymulacji, które Cloninger określił mianem *Novelty Seeking*

– *Poszukiwania nowości*. Drugą jest tendencja do zahamowania behawioralnego w odpowiedzi na sygnały zagrożenia, która związana jest z antycypacyjnym lękiem, niepewnością, nieśmiałością i męczliwością – została ona nazwana *Harm Avoidance – Unikanie szkody*. W innych modelach osobowości zbliżone cechy określane są mianem neurotyzmu. Kolejny wymiar temperamentu wyróżniony przez Cloningera zawiera skłonność do podtrzymywania aktywności w oczekiwaniu na wzmocnienie, szczególnie o charakterze społecznym, co wiąże się z takimi cechami, jak sentymentalność, przywiązanie czy potrzeba aprobaty społecznej. Ten wymiar osobowości określono jako *Reward Dependence – Zależność od wzmocnienia*. Pierwotny model osobowości, składający się z 3 wymiarów, był oceniany za pomocą *Trójwymiarowego Kwestionariusza Osobowości (TPQ – Tridimensional Personality Questionnaire)* (Cloninger 1987). W późniejszym czasie opis temperamentu poszerzono o czwarty wymiar – tendencję do podtrzymywania aktywności pomimo zmęczenia, frustracji i bardzo sporadycznego występowania wzmocnień. Cecha ta związana jest z ambicją, perfekcjonizmem i determinacją, a autorzy TCI określili ją mianem *Persistence – Wytrwałości*.

Związek pomiędzy osobowością i psychopatologią – model predyspozycji

Pośród wielu koncepcji wskazujących na związek osobowości z zaburzeniami psychicznymi największą popularność zdobył tzw. model podatności osobowościowej (predyspozycji), który niekiedy utożsamiany jest z modelem predyspozycja-stres, będącym powszechnie uznanym schematem patogenezy zaburzeń psychicznych. Zgodnie z nim, konstytucjonalnie (genetycznie) uwarunkowane cechy osobowości, przejawiające się poprzez podstawowe cechy zachowania, niekiedy określane mianem temperamentu, stanowią podłoże, które wpływa na zwiększone ryzyko wystąpienia niektórych zaburzeń psychicznych. Najwięcej danych, dotyczących prawdziwości powyższego modelu, zgromadzono w odniesieniu do depresji i zaburzeń lękowych (Kendler i wsp. 2006), które rozwijają się na podłożu takich cech osobowościowych, jak neurotyzm czy *Unikanie szkody*. W wieku dziecięcym tendencję do zbliżonych zachowań, predysponującą do zaburzeń lękowych określa się mianem zahamowania behawioralnego (Smoller i wsp. 2005). Badania prowadzone w dużych grupach bliźniąt wskazu-

ją, że znacząca część podłoża genetycznego jest wspólna dla neurotyzmu oraz wielu zaburzeń internalizacyjnych (Hettema i wsp. 2006). Natomiast inne cechy temperamentu, związane z tendencją do aktywnego eksplorowania otoczenia, określane mianem poszukiwania nowości, czy zapotrzebowania na stymulację, najczęściej wymieniane są jako czynnik predysponujący do takich zaburzeń, jak zespół nadruchliwości/deficytu uwagi, zaburzenia zachowania oraz nadużywanie i uzależnienie od substancji psychoaktywnych (Hiroi i Agatsuma 2005). W ostatnim czasie za sprawą badań neuroobrazowych – zarówno anatomicznych, jak i czynnościowych – próbuje się wyjaśnić procesy neurobiologiczne, które prowadzą od wariacji w obrębie genotypu do podatności temperamentalnej na wystąpienie zaburzeń psychicznych. W badaniach prowadzonych u osób zdrowych, u których w przeszłości nigdy nie występowały zaburzenia psychiczne, warianty genów dla transportera serotoniny oraz dla monoaminooksydazy typu A wykazywały korelację z budową i czynnością niektórych struktur układu limbicznego, co związane było z międzyosobniczymi różnicami w cechach odpowiednio *Unikania szkody* oraz *Impulsywności* (Pezawas i wsp. 2005; Meyer-Lindenberg i wsp. 2006).

Endofenotyp

Badania genetyki molekularnej w jadłowstręcie psychicznym (AN – *anorexia nervosa*), podobnie jak w innych zaburzeniach psychicznych, nie przyniosły jednoznacznych wyników, co spowodowane jest kilkoma przyczynami. Ryzyko zachorowania zwiększa prawdopodobnie wiele genów o niewielkiej sile działania oraz liczne czynniki środowiskowe, z których część nie została do tej pory zidentyfikowana. Jest również prawdopodobne, że zaburzenie cechuje się heterogennością zarówno pod względem czynników genetycznych, jak i innych czynników etiologicznych. Ponadto, rozpoznanie AN wg kryteriów objawowych nie jest trwałym konstruktem, a obecne systemy diagnostyczne nie pozwalają na rozróżnianie zaburzeń o zróżnicowanym nasileniu, co istotnie utrudnia klasyfikację osób, u których występuje podprogowe nasilenie objawów. Gottesman i Gould (2003) zaproponowali, by do analizy genetycznej w psychiatrii włączyć fenotypy pośrednie – konstrukty o prostszej architekturze genetycznej od zespołów psychopatologicznych. Takie neurobiologiczne, neuropsychologiczne lub temperamentalne konstrukty miałyby cechować się

mniejszą złożonością uwarunkowań genetycznych, co mogłoby ułatwiać wykazanie wpływu genów o niewielkiej sile działania, których wpływ na wszystkie przypadki zaburzeń jest trudny do zaobserwowania. Aby wspomniane markery można zaliczyć do endofenotypów zaburzeń psychicznych, muszą spełniać następujące kryteria:

- być związane z zaburzeniem psychicznym w populacji,
- być dziedziczne,
- być niezależne od nasilenia objawów,
- być współdziedziczne z chorobą w rodzinie oraz
- występować u zdrowych osób z rodziny chorego w większym nasileniu niż w populacji ogólnej.

Badania temperamentu w jadłowstręcie psychicznym przy użyciu kwestionariusza TPQ/TCI

W większości badań wykazano, że pacjentki z typem restrykcyjnym anoreksji (AN-R) cechują się mniejszym nasileniem cechy *Poszukiwania nowości* niż osoby z bulimicznymi postaciami zaburzeń jedzenia (Brewerton i wsp. 1993; Casper i wsp. 1992; Bulik i wsp. 1999; Fassino i wsp. 2002a; Rybakowski i wsp. 2004). W niektórych badaniach wykazano również istotne różnice w tym wymiarze, porównując z grupą kontrolną (Kleifield i wsp. 1994; Klump i wsp. 2000; Rybakowski i wsp. 2004). Ponadto Fassino i wsp. (2005) zaobserwowali, że u pacjentek z AN-R z niższą punktacją w skali *Poszukiwania nowości* występują gorsze wyniki terapii wielomodalnej po 6 mies. od jej rozpoczęcia.

Chore z restrykcyjną postacią jadłowstrętu psychicznego cechują się również istotnie wyższym poziomem *Unikania szkody* niż osoby z grupy kontrolnej (Brewerton i wsp. 1993; Kleifield i wsp. 1994; Klump i wsp. 2000; Fassino i wsp. 2002a; Diaz-Marsa i wsp. 2000). Zaobserwowano także, że *Unikanie szkody* koreluje z ryzykiem występowania prób samobójczych pacjentek z zaburzeniami jedzenia (Bulik i wsp. 1999). W wymiarze *Unikania szkody* pacjentki z jadłowstrętem psychicznym o typie bulimicznym mogą uzyskiwać wyniki wyższe niż pacjentki z restrykcyjną postacią AN (Klump i wsp. 2000).

W badaniu Strobera i wsp. (1991) zaobserwowano, że pacjentki z AN-R cechują się większym nasileniem *Zależności od wzmocnienia* niż osoby z grupy kontrolnej. Niemniej jednak, jak zauważają inni autorzy (Brewerton i wsp. 1993;

Kleifield i wsp. 1994; Klump i wsp. 2000), mogło wynikać to z używania przez autora skali TPQ, w której cechę *Wytrwałości* (nasiloną u tych pacjentek) uznaje się za składnik wymiaru *Zależności od wzmocnienia*.

Podwyższony poziom *Wytrwałości* w porównaniu z pacjentkami z bulimiczną postacią anoreksji (AN-B) oraz osobami z grupy kontrolnej był wielokrotnie opisywany jako istotna cecha AN-R (Klump i wsp. 2000; Fassino i wsp. 2002a; Rybakowski i wsp. 2004).

W jedynym badaniu, które dotyczyło mężczyzn z rozpoznaniem AN, stwierdzono, że cechują się oni wyższym poziomem *Wytrwałości* i niższym poziomem *Zależności od wzmocnienia* niż mężczyźni z grupy kontrolnej (Fassino i wsp. 2001).

Podsumowując, należy stwierdzić, że większość badań wykorzystujących model Cloningera wykazała podobny obraz temperamentu u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym, pochodzących z różnych środowisk kulturowych (Klump i wsp. 2000; Nagata i wsp. 2003). Pacjentki z AN uzyskują wyższe wartości w skalach *Unikania szkody* niż osoby z grupy kontrolnej. Jest to zgodne z uprzednimi badaniami, w tym także badaniami prospektywnymi wiążącymi AN z pokrewnymi konstrukcjami, takimi jak neurotyzm oraz negatywna emocjonalność (Cervera i wsp. 2003; Bulik i wsp. 2006). Wyniki te są zgodne z modelem predyspozycji, choć jak wielokrotnie to wykazano, nie jest to predyspozycja swoista dla jadłowstrętu psychicznego, a może obejmować wiele zaburzeń psychicznych z kręgu afektywno-lękowego (Hirschfeld i wsp. 1989; Hettema i wsp. 2006). Kolejną cechą temperamentu, która odróżnia pacjentki z AN od osób z grupy kontrolnej, jest *Wytrwałość*, przy czym osoby z AN-B nie wykazują tak skrajnego nasilenia tej cechy jak pacjentki z AN-R. Wyniki te korespondują z opisywanymi wcześniej cechami predysponującymi do jadłowstrętu psychicznego, takimi jak perfekcjonizm czy cechy osobowości obsesyjno-kompulsyjnej (Srinivasagam i wsp. 1995; Fairburn i wsp. 1999).

Za najważniejsze ograniczenie badań prowadzonych za pomocą TCI/TPQ w jadłowstręcie psychicznym należy uznać fakt, że były one wykonywane głównie w ostrej fazie zaburzeń, w której ocenę osobowości utrudnia występowanie ostrych objawów psychopatologicznych. Niemniej potwierdzają one pośrednio, że wysoka punktacja w wymiarach *Unikania szkody* i *Wytrwałości* może stanowić temperamentalne podłoże AN.

Kryteria endofenotypu w odniesieniu do psychobiologicznych wymiarów temperamentu w jadłowstręcie psychicznym

Jak wspomniano powyżej, na poziomie populacyjnym potwierdzono związek jadłowstrętu psychicznego z ocenianym, za pomocą *Inwentarza Temperamentu i Charakteru*, określonym wzorcem osobowości. Niemal wszystkie badania, w których porównywano cechy osobowości u pacjentek z AN i u osób zdrowych z populacji ogólnej, wykazały, że temperament pacjentek cechuje się podwyższonym poziomem *Unikania szkody* i *Wytrwałości* (Klump i wsp. 2000; Fassino i wsp. 2002a; Rybakowski i wsp. 2004).

Odziedziczalność wymiarów osobowości, w tym wymiarów temperamentu ocenianych za pomocą TCI, jest uważana za umiarkowaną w stosunku do wysokiej i może wynosić zarówno w populacjach klinicznych, jak i wśród osób zdrowych 30–60% (Cloninger 1994; Ando i wsp. 2002). Ostatnie badania wskazują jednak, że geny w przypadku wymiarów osobowości nie działają w sposób addytywny, a większość efektu wynika z takich czynników, jak interakcja pomiędzy różnymi genami oraz działanie epistatyczne, co może wskazywać, że cechy osobowości znajdowały się w naszej ewolucyjnej przeszłości pod dużą presją selekcyjną (Keller i wsp. 2005).

Wyniki badań prowadzonych u osób, u których od co najmniej roku nie pojawiały się objawy AN (występowały natomiast oznaki pełnego wyzdrowienia), wskazują na utrzymywanie się większego niż w grupie kontrolnej nasilenia cechy *Unikania szkody* (Casper i wsp. 1992), choć jednocześnie należy zauważyć, że nasilenie tej cechy jest w istotnym stopniu uzależnione od stanu klinicznego pacjentek, a w szczególności od nasilenia objawów depresyjnych (Kleifield i wsp. 1994). Natomiast badania, opisujące podwyższony poziom *Wytrwałości* u pacjentek z AN, były prowadzone głównie w ostrej fazie zaburzeń i w tej chwili nie można definitywnie wypowiedzieć się o niezależności tej cechy od stanu klinicznego. Należy natomiast stwierdzić, że zarówno badania retrospektywne, jak i badania chorych po wyzdrowieniu wskazują na stałość takich cech, jak obsesyjność (Anderluh i wsp. 2003) czy perfekcjonizm (Srinivasagam i wsp. 1995) – wykazujących istotny związek z *Wytrwałością*.

Badania prowadzone wśród zdrowych krewnych pacjentek 1. stopnia z AN wskazują na stały zestaw cech charakteryzujących takie osoby. Zaobserwowano, że matki pacjentek z AN cechuje zwiększony poziom perfekcjonizmu – cechy, która może wynikać z temperamentalnego wymiaru *Wytrwałości* (Woodside i wsp. 2002). Natomiast u ojców pacjentek z jadłowstrętem psychicznym zaobserwowano podwyższony poziom *Unikania szkody* w odniesieniu do ojców dziewcząt z grupy kontrolnej (Fassino i wsp. 2002b). Nie prowadzono do tej pory badań, dotyczących cech osobowości zdrowych siostr pacjentek z AN, co pozwoliłoby na uniknięcie wpływu wieku na ocenę osobowości.

Wymiary osobowości, takie jak *Wytrwałość* i *Unikanie szkody*, występują z większym nasileniem u osób chorych na jadłowstręt psychiczny niż u ich zdrowych krewnych 1. stopnia, co zgodne jest z kolejnym kryterium dla endofenotypu – współdziedziczenie z chorobą w rodzinie. Jednakże należy pamiętać, że większość takich badań prowadzona była, gdy osoby chore znajdowały się w ostrej fazie zaburzeń, w której stan kliniczny może wpływać na ocenę osobowości.

Omówienie

Podsumowując, wydaje się, że niektóre wymiary temperamentu mierzone za pomocą TCI spełniają kryteria endofenotypu AN zaproponowane przez Gottesmana i Goulda (2003). Jednakże najważniejsze zastrzeżenie, dotyczące takiego postrzegania cech osobowości, związane jest z pytaniem, czy można uznać je za konstrukty prostsze od zespołów psychopatologicznych. Takie wątpliwości mogą wyjaśnić badania, które będą uwzględniać neurobiologiczne podłoże cech temperamentalnych i będą dotyczyć nie tylko osób z zaburzeniami psychicznymi, ale także osób zdrowych. W przeciwieństwie do zaburzeń psychicznych, wymiary temperamentu stanowią cechy ilościowe, które można oceniać w obu populacjach. Co więcej, prawdopodobne jest, że wpływ na nie ma mniejsza liczba obwodów neuronalnych niż ma to miejsce w przypadku zespołów klinicznych. Wykazano ostatnio, że w populacji zdrowych ochotników wariant genu transportera serotoniny może wpływać na budowę i czynność obwodu zakręt obręczy – ciała migdałowego, co z kolei wyjaśnia ok. 30% wariacji w temperamental-

nym wymiarze *Unikania szkody* (Pezawas i wsp. 2005). Prawdopodobnie na poziomie neurobiologicznym cechy temperamentu mogą mieć mniej złożone uwarunkowania niż zaburzenia psychiczne, aczkolwiek podobnie jak w ich przypadku, na kształtowanie się cech temperamentu wpływają liczne warianty genetyczne, a także prawdopodobnie wczesno-rozwojowe oddziaływania środowiskowe.

Mimo że cechy temperamentu wydają się bliższe cechom fenotypowym (objawom) niż zmienności w obrębie genotypu, wykorzystanie ich do dokładniejszej charakterystyki fenotypu może ułatwić wyodrębnienie bardziej homogennych grup pacjentek. Jadłowstręt psychiczny, występujący u osób ze skrajnie nasilonymi cechami temperamentu predysponującymi do zachorowania, można określić mianem *rozwojowej* postaci tej choroby. Ograniczenie badań etiopatogenetycznych tylko do powyższej grupy zaburzeń – może przyczynić się do zwiększenia ich skuteczności m.in. poprzez wyłączenie z analiz tzw. fenokopii – zaburzeń, które mimo zbliżonego obrazu klinicznego mają odmienne podłoże neurobiologiczne. Obecnie wykorzystywane są metody statystyczne analizy wielozmiennowej, które pozwalają wykazać, że wpływ genotypu na ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych dokonuje się za sprawą oddziaływania genotypu na cechy osobowości (Laucht i wsp. 2007). Jednakże ostatecznym potwierdzeniem występowania takiego zjawiska będzie poznanie całościowe związków przyczynowo-skutkowych, które prowadzą od genotypu, poprzez subtelne zmiany we wczesnym rozwoju ośrodkowego układu nerwowego, zmienność w obrębie budowy i czynności OUN, aż do określonych tendencji behawioralnych (temperamentów), które predysponują do zaburzeń psychicznych.

Piśmiennictwo

1. Anderlueh MB, Tchanturia K, Rabe-Hesketh S, Treasure J. Childhood obsessive-compulsive personality traits in adult women with eating disorders: defining a broader eating disorder phenotype. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 242-247.
2. Ando J, Ono Y, Yoshimura K i wsp. The genetic structure of Cloninger's seven-factor model of temperament and character in a Japanese sample. *J Pers* 2002; 70: 583-609.
3. Brewerton TD, Hand LD, Bishop ER Jr. The Tridimensional Personality Questionnaire in eating disorder patients. *Int J Eat Disord* 1993; 14: 213-218.
4. Bulik CM, Sullivan PF, Joyce PR. Temperament, character and suicide attempts in anorexia nervosa, bulimia nervosa and major depression. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100: 27-32.
5. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F i wsp. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 305-312.
6. Casper RC, Hedeker D, McClough JF. Personality dimensions in eating disorders and their relevance for subtyping. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 830-840.
7. Cervera S, Lahortiga F, Martinez-Gonzalez MA i wsp. Neuroticism and low self-esteem as risk factors for incident eating disorders in a prospective cohort study. *Int J Eat Disord* 2003; 33: 271-280.
8. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 573-588.
9. Cloninger CR. Temperament and personality. *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4: 266-273.
10. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 975-990.
11. Diaz-Marsa M, Carrasco JL, Saiz J. A study of temperament and personality in anorexia and bulimia nervosa. *J Personal Disord* 2000; 14: 352-359.
12. Fairburn CG, Cooper Z, Doll HA, Welch SL. Risk factors for anorexia nervosa: three integrated case-control comparisons. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 468-476.
13. Fassino S, Abbate Daga G, Delsedime N i wsp. Baseline personality characteristics of responders to 6-month psychotherapy in eating disorders: preliminary data. *Eat Weight Disord* 2005; 10: 40-50.
14. Fassino S, Abbate-Daga G, Amianto F i wsp. Temperament and character profile of eating disorders: a controlled study with the Temperament and Character Inventory. *Int J Eat Disord* 2002(a); 32: 412-425.
15. Fassino S, Abbate-Daga G, Leombruni P i wsp. Temperament and character in Italian men with anorexia nervosa: a controlled study with the temperament and character inventory. *J Nerv Ment Dis* 2001; 189: 788-794.
16. Fassino S, Svrakic D, Abbate-Daga G i wsp. Anorectic family dynamics: temperament and character data. *Compr Psychiatry* 2002(b); 43: 114-120.
17. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636-645.
18. Hetteima JM, Neale MC, Myers JM i wsp. A population-based twin study of the relationship between neuroticism and internalizing disorders. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 857-864.
19. Hiroi N, Agatsuma S. Genetic susceptibility to substance dependence. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 336-344.
20. Hirschfeld RM, Klerman GL, Lavori P i wsp. Premorbid personality assessments of first onset of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 345-350.
21. Keller MC, Coventry WL, Heath AC, Martin NG. Widespread evidence for non-additive genetic variation in Cloninger's and Eysenck's personality dimensions using a twin plus sibling design. *Behav Genet* 2005; 35: 707-721.

22. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. Personality and major depression: a Swedish longitudinal, population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1113-1120.
23. Kleifield EI, Sunday S, Hurt S, Halmi KA. The Tridimensional Personality Questionnaire: an exploration of personality traits in eating disorders. *J Psychiatr Res* 1994; 28: 413-423.
24. Klump KL, Bulik CM, Pollice C i wsp. Temperament and character in women with anorexia nervosa. *J Nerv Ment Dis* 2000; 188: 559-567.
25. Laucht M, Becker K, Blomeyer D, Schmidt MH. Novelty seeking involved in mediating the association between the dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism and heavy drinking in male adolescents: results from a high-risk community sample. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 87-92.
26. Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW, Kolachana BA i wsp. Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 6269-6274.
27. Nagata T, Oshima J, Wada A i wsp. Temperament and character of Japanese eating disorder patients. *Compr Psychiatry* 2003; 44: 142-145.
28. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM i wsp. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 2005; 8: 828-834.
29. Rybakowski F, Slopian A, Zakrzewska M i wsp. Temperament and Character Inventory (TCI) in adolescents with anorexia nervosa. *Acta Neuropsychiatrica* 2004; 16: 169-174.
30. Smoller JW, Yamaki LH, Fagerness JA i wsp. The corticotropin-releasing hormone gene and behavioral inhibition in children at risk for panic disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1485-1492.
31. Srinivasagam NM, Kaye WH, Plotnicov KH i wsp. Persistent perfectionism, symmetry, and exactness after long-term recovery from anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1630-1634.
32. Strober M. Family-genetic studies of eating disorders. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 Suppl: 9-12.
33. Woodside DB, Bulik CM, Halmi KA i wsp. Personality, perfectionism, and attitudes toward eating in parents of individuals with eating disorders. *Int J Eat Disord* 2002; 31: 290-299.