Artykuł poglądowy/Review article

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

Spośród 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 uznawanym 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 wskazują, 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 wariancji 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 stuktur 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 dziedziczone,
- być niezależne od nasilenia objawów,
- być współdziedziczone 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 resrtykcyjną 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 konstruktami, 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 wspominano 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 wypowiadać 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 sióstr 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 temperamentalych 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 – ciało migdałowate, co z kolei wyjaśnia ok. 30% wariancji 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 wczesnorozwojowe 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. Anderluh 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. Hettema 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, Slopien 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.