

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Monika Dmitrzak-Węglarz

**BADANIA GENÓW KANDYDUJĄCYCH
ZWIĄZANYCH Z NEUROROZWOJOWĄ HIPOTEZĄ
JADŁOWSTRĘTU PSYCHICZNEGO
Z UWZGLĘDNIENIEM CECH NEUROPSYCHOLOGICZNYCH
ORAZ CECH OSOBOWOŚCI**

Poznań 2012

Recenzja wydawnicza
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Rajewski

Skład i łamanie
Mirosława Zajączkowska

Korekta
Grażyna Dromirecka

Tytuł angielski
The study of candidate genes related to the neurodevelopmental hypothesis of anorexia nervosa including the neuropsychological characteristics and personality traits

ISBN 978-83-7597-162-0

© Copyright by Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
Poznań 2012

© Copyright by Monika Dmitrzak-Węglarz, Poznań 2012

Badania częściowo finansowane z projektu: NN402 1685 34

WYDAWNICTWO NAUKOWE UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU
60-812 Poznań, ul. Bukowska 70
www.wydawnictwo.ump.edu.pl

Ark. wyd. 18,7. Ark. druk. 26,1.
Format B5. Zam. nr 62/12.
Druk ukończono w maju 2012 r.

*Dziękuję wszystkim moim Ziemskim Aniołom
za miłość, wiarę w moje możliwości i wsparcie ...*

Spis treści

1. WSTĘP	17
1.1. Wprowadzenie	17
1.2. Jadłowstręt psychiczny – rys historyczny	17
1.3. Sposoby definiowania i kryteria diagnostyczne jadłowstrętu psychicznego	19
1.4. Etiopatogeneza jadłowstrętu psychicznego	21
1.4.1. Czynniki społeczno-kulturowe	21
1.4.2. Czynniki rodzinne	22
1.4.3. Czynniki indywidualne	23
1.5. Farmakoterapia w jadłowstręcie psychicznym	23
1.5.1. Badania farmokogenetyczne w JP	24
1.6. Badania genetyczne w JP	25
1.6.1. Model dziedziczenia	25
1.6.2. Strategie badań genetycznych w JP	26
1.6.2.1. Badania rodzin i bliźniąt	26
1.6.2.2. Analiza sprzężeń	27
1.6.2.3. Badania asocjacyjne genów kandydujących	27
1.6.2.4. Badania haplotypów	28
1.6.2.5. Badania asocjacyjne w skali całego genomu (<i>Genome-Wide Association Study – GWAS</i>)	29
1.7. (Neuro)rozwojowa hipoteza zaburzeń psychicznych	30
1.7.1. Rozwojowa hipoteza jadłowstrętu psychicznego	30
1.7.1.1. Czynniki ryzyka w okresie przed- i okołoporodowym	31
1.7.1.2. Wydarzenia życiowe w okresie wczesnego dzieciństwa	31
1.7.1.3. Rozwój w okresie dzieciństwa	32
1.7.1.4. Rozwój w okresie adolescencji	33
1.7.2. Badania neuroobrazowe w JP	34
1.7.2.1. Pierwotne uszkodzenia mózgu z towarzyszącymi objawami JP	34
1.7.2.2. Badania histopatologiczne	34
1.7.2.3. Badania morfometryczne	34
1.7.2.4. Badania czynnościowe	35
1.7.3. Badania neuropsychologiczne	37
1.7.3.1. Deficyty poznawcze	37
1.7.3.2. Deficyty rozpoznawania emocji	38
1.7.3.3. Cechy osobowości	40
1.7.3.4. Kwestionariusz temperamentu i charakteru (TCI)	41
1.7.4. Neurorozwojowy model JP	43

1.7.4.1. Neurotrofinowa hipoteza chorób psychicznych	45
1.7.4.2. Rola neurotrofin	45
1.7.4.3. Geny kandydujące związane z teorią neurotrofinową	45
1.8. Interakcja gen – gen (GxG) oraz gen – środowisko (GxE)	50
1.9. Subfenotyp i endofenotyp	50
2. CELE BADANIA I HIPOTEZY BADAWCZE	53
2.1. Cele badania	53
2.2. Cele badania – szczegółowe	53
3.3. Hipotezy	54
3. OSOBY BADANE	55
3.1. Pacjenci	55
3.2. Grupa kontrolna	56
4. MATERIAŁY I METODY	57
4.1. Kwestionariusze i skale do oceny klinicznej oraz testy neuro-psychologiczne	57
4.2. Materiały	66
4.2.1. Aparatura	66
4.2.2. Odczynniki	67
4.2.3. Roztwory i bufony	67
4.2.4. Zestawy komercyjne	68
4.2.5. Enzymy	68
4.2.6. Markery mas	69
4.2.7. Materiał biologiczny	69
4.3. Metody	69
4.3.1. Izolacja DNA z krwi obwodowej (metoda wg Millera i wsp. 1988)	69
4.3.2. Izolacja DNA ze śliny	70
4.3.3. Łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR)	71
4.3.4. Łańcuchowa reakcja polimerazy z analizą ilości produktu w czasie rzeczywistym (<i>real-time</i> PCR)	75
4.3.5. Elektroforeza w żelu agarozowym	77
4.3.6. Analiza PCR – RFLP	77
4.4. Metody statystyczne	79
4.5. Badane polimorfizmy	80
4.5.1. Polimorfizm rs2203877 genu <i>BDNF</i>	80
4.5.2. Polimorfizm rs6265 genu <i>BDNF</i>	81
4.5.3. Polimorfizm rs988748 genu <i>BDNF</i>	82
4.5.4. Polimorfizm rs2030324 genu <i>BDNF</i>	83
4.5.5. Polimorfizm rs1187326 genu <i>NTRK2</i>	84
4.5.6. Polimorfizm rs993315 genu <i>NTRK2</i>	85
4.5.7. Polimorfizm rs1187327 genu <i>NTRK2</i>	86

4.5.8. Polimorfizm rs2289656 genu <i>NTRK2</i>	87
4.5.9. Polimorfizm rs6916861 genu <i>FYN</i>	88
4.5.10. Polimorfizm rs3730353 genu <i>FYN</i>	89
4.5.11. Polimorfizm rs706895 genu <i>FYN</i>	90
4.5.12. Polimorfizm rs334558 genu <i>GSK3β</i>	91
4.5.13. Polimorfizm rs890 genu <i>GRIN2B</i>	92
4.5.14. Polimorfizm rs1806201 genu <i>GRIN2B</i>	93
4.5.15. Polimorfizm rs7301328 genu <i>GRIN2B</i>	94
4.5.16. Polimorfizm rs1019385 genu <i>GRIN2B</i>	95
4.5.17. Polimorfizm rs3764028 genu <i>GRIN2B</i>	96
4.5.18. Polimorfizm rs11859727 genu <i>GRIN2A</i>	97
4.5.19. Polimorfizm rs1014531 genu <i>GRIN2A</i>	98
4.5.20. Polimorfizm rs727605 genu <i>GRIN2A</i>	99
4.5.21. Polimorfizm rs363050 genu <i>SNAP-25</i>	100
4.5.22. Polimorfizm rs8636 genu <i>SNAP-25</i>	101
4.5.23. Polimorfizm rs362552 genu <i>SNAP-25</i>	102
5. WYNIKI	103
5.1. Ustrukturyzowany wywiad	104
5.1.1. Ustrukturyzowany wywiad w kierunku jądłowstrętu psychicznego	104
5.1.2. Ustrukturyzowany wywiad – informacje wstępne	105
5.1.3. Ustrukturyzowany wywiad rodzinny	113
5.1.3.1. Wywiad rodzinny – dane dotyczące pacjentek	114
5.1.3.2. Wywiad rodzinny – dane dotyczące rodzeństwa pacjentek	119
5.1.3.3. Wywiad rodzinny – dane dotyczące rodziców pacjentek	120
5.2. Skrócony wywiad ciążyowy	124
5.3. Kwestionariusze i skale kliniczne	129
5.3.1. Skala depresji Becka (<i>Beck Depression Inventory</i> – BDI)	129
5.3.2. Skala depresji Hamiltona (<i>Hamilton Depression Rating Scale</i> – HDRS)	130
5.3.3. Skala natręctw Yale-Brown (<i>Child Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale</i> – CY-BOCS)	132
5.3.4. Kwestionariusz postaw wobec odżywiania (<i>Eating Attitudes Test</i> – EAT-26)	134
5.3.5. Kwestionariusz przekonań w zaburzeniach odżywiania (<i>Eating Disorders Belief Questionnaire</i> – EDBQ)	136
5.4. Testy neuropsychologiczne	139
5.4.1. Test sortowania kart Wisconsin (<i>Wisconsin Card Sorting Test</i> – WCST)	139
5.4.2. Bateria testów rozpoznawania emocji na twarzach (<i>The University of Pennsylvania Computerized Neuropsychological Test Battery</i> – PENN)	142
5.4.3. Kwestionariusz temperamentu i charakteru (<i>Temperament and Character Inventory</i> – TCI)	153

5.5. Badania molekularne	158
5.5.1. Częstości genotypów i alleli polimorfizmów badanych genów	158
5.5.1.1. Gen <i>BDNF</i>	158
5.5.1.2. Gen <i>NTRK2</i>	161
5.5.1.3. Gen <i>FYN</i>	164
5.5.1.4. Gen <i>GSK3β</i>	166
5.5.1.5. Gen <i>GRIN2B</i>	168
5.5.1.6. Gen <i>GRIN2A</i>	170
5.5.1.7. Gen <i>SNAP-25</i>	172
5.5.2. Analiza nierównowagi sprzężeń	174
5.5.2.1. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu <i>BDNF</i>	174
5.5.2.2. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu <i>NTRK2</i>	177
5.5.2.3. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu <i>FYN</i>	180
5.5.2.4. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu <i>GRIN2B</i>	182
5.5.2.5. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu <i>GRIN2A</i>	184
5.5.2.6. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu <i>SNAP-25</i>	186
5.6. Korelacje czynników klinicznych, neuropsychologicznych i genetycznych	188
5.6.1. Analiza korelacji danych klinicznych i neuropsychologicznych	188
5.6.2. Analiza korelacji danych genetycznych	193
5.6.3. Model regresji logistycznej	195
5.7. Badane polimorfizmy genów a wyniki testów neuropsychologicznych	200
5.7.1. Badane polimorfizmy genów a funkcje wykonawcze (WCST)	200
5.7.2. Badane polimorfizmy genów a zdolność rozpoznawania emocji twarzy (PENN)	202
5.7.3. Badane polimorfizmy genów a cechy osobowości (TCI)	204
5.8. Analiza korelacji GxG metodą MDR	207
5.9. Modele drzew klasyfikacyjnych (decyzyjnych)	208
5.10. Analiza mocy	220
5.11. Analiza zgodności z prawem równowagi Hardy'ego-Weinberga	221
6. DYSKUSJA	222
6.1. Czynniki kliniczne i socjodemograficzne	222
6.2. Analiza obrazu klinicznego choroby	229
6.2.1. Skala depresji Becka (BDI) i skala depresji Hamiltona (HDRS)	229
6.2.2. Skala natręctw Yale-Brown (CY-BOCS)	230
6.2.3. Kwestionariusz postaw wobec odżywiania (EAT-26)	231
6.2.4. Kwestionariusz przekonań w zaburzeniach odżywiania (EDBQ)	232
6.3. Testy neuropsychologiczne	233
6.3.1. Test sortowania kart Wisconsin (WCST)	233
6.3.2. Bateria testów rozpoznawania emocji na twarzach (PENN)	235
6.3.3. Kwestionariusz temperamentu i charakteru (TCI)	238

6.4. Badania molekularne	239
6.4.1. Częstości genotypów i alleli polimorfizmów badanych genów	239
6.4.1.1. Gen <i>BDNF</i>	239
6.4.1.2. Gen <i>NTRK2</i>	241
6.4.1.3. Gen <i>FYN</i>	242
6.4.1.4. Gen <i>GSK3β</i>	242
6.4.1.5. Gen <i>GRIN2B</i>	243
6.4.1.6. Gen <i>GRIN2A</i>	244
6.4.1.7. Gen <i>SNAP-25</i>	244
6.4.2. Analiza nierównowagi sprzężeń	245
6.4.2.1. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu <i>BDNF</i>	246
6.4.2.2. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu <i>NTRK2</i>	247
6.4.2.3. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu <i>FYN</i>	247
6.4.2.4. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu <i>GRIN2B</i>	248
6.4.2.5. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu <i>GRIN2A</i>	249
6.4.2.6. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu <i>SNAP-25</i>	249
6.5. Korelacje czynników klinicznych, neuropsychologicznych i genetycznych	250
6.5.1. Analiza korelacji danych klinicznych i neuropsychologicznych	250
6.5.2. Analiza korelacji danych genetycznych	252
6.5.3. Model regresji logistycznej	252
6.6. Badane polimorfizmy genów a wyniki testów neuropsychologicznych	253
6.6.1. Badane polimorfizmy genów a funkcje wykonawcze (WCST)	253
6.6.2. Badane polimorfizmy genów a zdolność rozpoznawania emocji twarzy (PENN)	254
6.6.3. Badane polimorfizmy genów a cechy osobowości (TCI)	256
6.7. Analiza korelacji GxG metodą MDR	257
6.8. Modele drzew klasyfikacyjnych	258
6.9. Analiza mocy	259
6.10. Analiza zgodności z prawem równowagi Hardy'ego-Weinberga	260
7. PODSUMOWANIE	261
8. PROBLEMY METODOLOGICZNE	266
9. WNIOSKI	270
10. PIŚMIENNICTWO	272
11. STRESZCZENIE	300
12. SUMMARY	304
13. ZAŁĄCZNIKI	307

Spis skrótów

µg	mikrogram, 10 ⁻⁶ grama
5HTR2A	receptor serotoninowy 2A
5HTR2C	receptor serotoninowy 2C
5-HTTLPR	ang. <i>Serotonin transporter linked polymorphic region</i> – region polimorficzny promotora genu transportera serotoniny
A	adenina
ADHD	ang. <i>Attention-Deficit Hyperactivity Disorder</i> – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z zaburzeniami koncentracji uwagi
B	bulimia
BA	ang. <i>Brodman Area</i>
BAS	ang. <i>Behavioral Activation System</i> – system behawioralnej aktywacji
BDI	ang. <i>Beck Depression Inventory</i> – skala depresji Becka
BDNF	ang. <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i> – czynnik neurotroficzny mózgowo pochodny
BIS	ang. <i>Behavioral Inhibition System</i> – system behawioralnego hamowania
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – indeks masy ciała
BPRS	ang. <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> – krótka skala oceny psychiatrycznej
BSA	ang. <i>Bovine Serum Albumin</i> – albumina surowicy bydła (wołu)
C	cytozyna
C	ang. <i>Cooperativeness</i> – skłonność do współpracy
cDNA	ang. <i>Complementary Deoxyribonucleic Acid</i> – komplementarny DNA, powstały na matrycy mRNA za pomocą techniki odwrotnej transkrypcji
CHAD	zaburzenia afektywne dwubiegunowe
CNV	ang. <i>Copy Number Variation</i> – polimorfizm zmiennej liczby kopii fragmentów DNA
COMT	ang. <i>Catechol-O-Methyl Transferase</i> – katechol-O-metylotransferaza
CPF	ang. <i>Computerised Penn Face Memory Test</i> – Test zapamiętywania twarzy
CY-BOCS	ang. <i>Child Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale</i> – Skala natręctw Yale-Brown
DAT	transporter dopaminy

del	delecja
DNA	ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
dNTP	mieszanka trifosforanów deoksyrybonukleozydów
DRD1	receptor dopaminowy D1
DRD2	receptor dopaminowy D2
DRD3	receptor dopaminowy D3
DRD4	receptor dopaminowy D4
DSM-IV	ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diagnoses IV</i> – klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego
DZ	ang. <i>Dizygotic Twens</i> – bliźnięta dizygotyczne
EAT-26	ang. <i>Eating Attitudes Test</i> – Kwestionariusz Postaw wobec Odżywiania
EDBQ	ang. <i>Eating Disorders Belief Questionnaire</i> – Kwestionariusz przekonań w zaburzeniach odżywiania
EDF40	ang. <i>Computerised Penn Emotion Discrimination Test</i> – Test różnicowania nasilenia emocji
EKG	elektrokardiografia
ENDOS	ang. <i>Eating Disorders Not Otherwise Specified</i> – zaburzenia odżywiania się, nieokreślone
ER40	ang. <i>Computerised Penn Emotion Recognition Test</i> – Test rozpoznawania emocji
fMRI	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> – czynnościowy rezonans magnetyczny
FYN	ang. <i>Fyn Tyrosine Kinase</i> – kinaza tyrozynowa
G	guanina
GR	receptor glikokortykosteroidowy
GRIN2A	ang. <i>Glutamate Receptor, Ionotropic, N-methyl-D-aspartate, Subunit 2A</i>
GRIN2B	ang. <i>Glutamate Receptor, Ionotropic, N-methyl-D-aspartate, Subunit 2B</i>
GSK3 β	ang. <i>Glycogen Synthase Kinase-3beta gene</i> – kinaza syntazy glikogenu 3 β
GWAS	ang. <i>Genome-wide association study</i> – badania asocjacyjne w skali całego genomu
GxE	interakcja gen – środowisko
GxG	interakcja gen – gen

HA	ang. <i>Harm Avoidance</i> – unikanie szkody
HDRS	ang. <i>Hamilton Depression Rating Scale</i> – Skala depresji Hamiltona
HRR	ang. <i>Haplotype Relative Risk</i> – badanie asocjacyjne wykorzystujące grupę kontrolną utworzoną z alleli nie przekazanych przez rodziców potomstwu
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases (Tenth Revision)</i> – Międzynarodowa klasyfikacja chorób i przyczyn zgonów (Edycja 10)
ins	insercja
JP	jadłowstręt psychiczny
JP_B	jadłowstręt psychiczny, typ bulimiczny
JP_R	jadłowstręt psychiczny, typ restrykcyjny
LD	ang. <i>Linkage disequilibrium</i> – nierównowaga sprzężeń
LOD	ang. <i>Logarithm of the odds, lod score analysis</i> – logarytm dziesiętny ze stosunku prawdopodobieństwa dwu loci segregujących razem do prawdopodobieństwa, że takie sprzężenie nie zachodzi
LPIIG	leki przeciwpsychotyczne II generacji
LTP	ang. <i>Long Term Potentialization</i> – długotrwałe wzmocnienie synaptyczne
Met	metionina
mg	miligram, 10^{-3} grama
mpz	megapary zasad, odcinki DNA mierzone w jednostkach wyrażonych w milionach par
mRNA	ang. <i>Messenger Ribonucleic Acid</i> – informacyjny RNA
miRNA	ang. <i>microRNA</i> – mikroRNA
MZ	ang. <i>Monozygotic Twens</i> – bliźnięta monozygotyczne
N	którakolwiek z zasad (A, U, T, G, C)
NEO-PI	ang. NEO-Personality Inventory – kwestionariusz NEO-PI
ng	nanogram, 10^{-9} grama
NIH	ang. <i>National Institute of Health</i> – Narodowy Instytut Zdrowia
NIMH	ang. <i>National Institute of Mental Health</i> – Narodowy Instytut Zdrowia Psychicznego
NMDA	N-metylo-D-asparaginian
NMR	ang. <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> – magnetyczny rezonans jądrowy
NS	ang. <i>Novelty Seeking</i> – poszukiwanie nowości
NTRK2	ang. <i>Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, type 2</i> – receptor dla neurotrofin typu kinazy tyrozynowej

o.u.n.	ośrodkowy układ nerwowy
OCD	ang. <i>Obsessive-Compulsive Disorder</i> – zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne
OPCRIT	ang. <i>Operational criteria OPCRIT</i> – ustrukturalizowane kryteria operacyjne
OPRD1	receptor opioidowy delta
P	ang. <i>Persistence</i> – wytrwałość
p.p.n	oś podwzgórze-przysadka-nadnercza
PCR	ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy
PEAT40	ang. <i>Computerised Penn Emotion Recognition and Discrimination Test</i> – Test rozpoznawania i oceny nasilenia emocji
PENN	ang. <i>The University of Pennsylvania Computerized Neuropsychological Test Battery</i> – Bateria testów rozpoznawania emocji na twarzach
PET	ang. <i>Positron Emission Tomography</i> – pozytronowa tomografia emisyjna
pg	pikogram, 10 ⁻¹² grama
pmRNA	ang. <i>Prematured Ribonucleic Acid</i> – świeżo wytworzony RNA, jeszcze przed wycięciem niepotrzebnych fragmentów, potocznie także zwany „surowym transkryptem”, w szeregu podręczników błędnie nazywany „mRNA”
pz	pary zasad, miara długości łańcucha DNA
r.ż.	rok życia
RD	ang. <i>Reward Dependence</i> – uzależnienie od nagrody
RFLP	ang. <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i> – polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych
RNA	ang. <i>Ribonucleic Acid</i> – kwas rybonukleinowy
RPM	ang. <i>Rotation Per Minute</i> – obroty na minutę
RT-PCR	ang. <i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy na matrycy RNA
SCID	ang. <i>Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders</i> – ustrukturalizowany wywiad kliniczny dla DSM-IV
SD	ang. <i>Self-Directedness</i> – samokierowanie
SDS	siarczan dodecyłu sodu
SERT	transporter serotoniny
SNAP-25	ang. <i>Synaptosomal-Associated Protein</i>

SNP	ang. <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> – polimorfizm pojedynczego nukleotydu
SPECT	ang. <i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> – tomografia komputerowa emisji pojedynczych fotonów
SSCP	ang. <i>Single strand conformation polymorphism</i> – analiza konformacji pojedynczych nici
SSLP	ang. <i>Simple sequence lenght polymorphisms</i> – polimorfizm długości prostych sekwencji
SSRI	ang. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i> – selektywny inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny
ST	ang. <i>Self-Transcendence</i> – auto-transcendencja
STR	ang. <i>Short Tandem Repeats</i> – krótkie powtórzenia tandemowe
T	tymina
TCI	ang. <i>Temperament and Character Inventory</i> – Kwestionariusz Temperamentu i Charakteru
TDT	ang. <i>Transmission Disequilibrium Test</i> – test nierównowagi transmisji allelu od zdrowego rodzica do chorego dziecka
TLPD	trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
TPQ	ang. <i>Tridimensional Personality Questionnaire</i> – Trójwymiarowy Kwestionariusz Osobowości
UTR	ang. <i>Untranslated Region</i> – region nie ulegający translacji
UV	ang. <i>Ultra Violet</i> – promieniowanie nadfioletowe
Val	walina
VBM	ang. Volumetric Picture Elements Based morphometry
VNTR	ang. <i>Variable number of tandem repeat</i> – zmienna liczba powtórzeń tandemowych
WCST	ang. <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> – Test Sortowania Kart Wisconsin
WCST_CAT	ang. <i>Trials To Complete 1st Category</i> – liczba kart potrzebnych do ułożenia pierwszej kategorii
WCST_CC	ang. <i>Correct Completed Categories</i> – poprawnie ułożone kategorie
WCST_NP	ang. <i>Nonperseverative Errors</i> – błędy nieperseweracyjne procent reakcji
WCST_CONC	ang. <i>Conceptual Level Responses</i> – reakcje zgodne z koncepcją logiczną
WCST_P	ang. <i>Perseverative Errors</i> – błędy perseweracyjne

1. WSTĘP

1.1. Wprowadzenie

Zaburzenia odżywiania się, a w szczególności jadłowstręt psychiczny (JP), stanowią poważny i ciągle rosnący problem społeczny. U podstawy tych zaburzeń leżą złożone mechanizmy psychologiczne, biologiczne, rodzinne i społeczno-kulturowe. W ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby zachorowań na JP nie tylko w przypadku młodych dziewcząt, ale i chłopców. Jadłowstręt psychiczny dotyka 0,5–3,7% populacji młodych kobiet [180], a ryzyko śmierci z powodu powikłań lub popełnienia samobójstwa w jego przebiegu wynosi blisko 20%, co czyni tę chorobę w skali śmiertelności jedną z najpoważniejszych spośród zaburzeń psychicznych [47]. Etiologia choroby nie jest do końca poznana, a stosowane formy terapii nie są w pełni skuteczne. W ostatnich latach prowadzone są intensywne badania w celu wyjaśnienia zjawisk molekularnych i neurochemicznych leżących u podstaw jadłowstrętu psychicznego.

1.2. Jadłowstręt psychiczny – rys historyczny

Według niektórych autorów zaburzenia odżywiania się znane były już w Starożytności. Hipokrates dla opisu chorobliwego powstrzymywania się od przyjmowania wszelkiego pokarmu posługiwał się terminem *asitia* lub *inedia*. Galen w II w.n.e użył po raz pierwszy słowa *bulimis* oznaczającego „byczy apetyt”. Według sformułowanej przez niego koncepcji humoralnej nieograniczona potrzeba jedzenia lub niejedzenia jest wynikiem przekazywania błędnych sygnałów z mózgu do żołądka. Bulimię (B) i anoreksję (jadłowstręt psychiczny, JP) traktowano wówczas synonimicznie, a prowokowanie wymiotów uznawano za rytuał oczyszczania organizmu [340]. Pierwsze opisy objawów odpowiadających jadłowstrętowi psychicznemu (JP) odnajdujemy w średniowiecznych opisach żywotów świętych [333]. Uważano wówczas, że post jest sposobem „zerwania” ze światem materialnym i drogą do transcendencji. Historycy medycyny, jako najstarszy przykład podają opis pochodzący z 895 roku, dotyczący wieśniaczki o imieniu Friderada. Jadła ona niewielkie ilości pożywienia, ciężko pracowała, nie przyjmowała do wiadomości, że jest chora i odrzucała wszelkie propozycje pomocy. Następne wzmianki dotyczą świętych. I tak np.: św. Antoni jadł raz dziennie po zachodzie słońca, św. Grzegorz z Nazjanzu „żywił się chlebem tak stęchłym, że podobnym raczej do błota”, natomiast św. Szymon Słupnik utrzymywał dietę wzorowaną na poście przestrzeganym przez Jezusa na pustyni [199]. W Europie pod koniec Średniowiecza głodówki praktykowało wiele kobiet nazwanych później „świętymi anorektyczkami”. Niektóre z nich zostały kanonizowane jak choćby św. Katarzyna ze Sieny, która żywiła się „łyżką ziół dziennie”, zmarła mając zaledwie 33 lata. Podobnie Katarzyna z Pazzi

niemal stale pościła i zmuszała się do wymiotów, co doprowadziło ją do śmierci w wieku 41 lat. Z kolei święta Teresa z Avilli prowokowała wymioty przy użyciu gąbki oliwnej [331]. Wiele wskazuje również na to, że na jadłowstręt psychiczny cierpiała Joanna d'Arc [210–211]. Trudno jest jednoznacznie osądzić czy przypadki „świętego jadłowstrętu” (*anorexia mirabilis*) były odpowiednikami jadłowstrętu psychicznego [280]. Na przestrzeni wieków wiele kobiet prowadziło taki tryb życia, dzięki któremu mogły być przez jednych uznane za święte męczennice, a z punktu widzenia psychopatologii za „anorektyczki”. Pod koniec epoki średniowiecznej pojawiły się opisy „cudownych panien”. Były to młode, poszczące kobiety stawiane za wzór doskonałego modelu życia. W 1600 roku francuski lekarz Jacob Viverius opisał przypadek młodej dziewczyny, która nie jedząc i nie pijąc, żyła dzięki woli bożej. Tego typu opowieści sprawiały, że wśród ludzi rosło przekonanie o istnieniu sił nadprzyrodzonych. Pierwszy opis opierający się na racjonalnych przesłankach medycznych pojawił się w XVI w. i dotyczył wyniszczenia organizmu z powodu odmowy przyjmowania pokarmów. Z powodu zielonkawego odcienia koloru skóry choroba zyskała miano zielenicy (*chlorosis*). Uważano, że jej przyczyną jest nie tylko niewłaściwe odżywianie się, ale również brak wystarczającej ilości światła słonecznego i świeżego powietrza. Opisane objawy, takie jak: napady żarłoczości, lęk przed otyłością, utrata apetytu, zanik miesiączki, nudności i wymioty prowadzące do ubytku masy ciała, wyniszczenia i w konsekwencji śmierci wydają się dobrze opisywać jeden z typów JP. Niemniej dwa wieki później zaczęto przypuszczać, że jedną z przyczyn *chlorosis* mogła być niedokrwistość z niedoboru żelaza, wynikająca z niedożywienia. W literaturze możemy odnaleźć również takie pojęcia, jak sitomania i sitofobia. Pierwsze z tych pojęć zostało użyte przez amerykańskiego lekarza Chipley w 1859 roku dla opisania „*fasting girls*”. Były to dziewczęta, które głodowały by zwrócić na siebie uwagę otoczenia. Były one wątłe, podatne na wpływy, histeryczne i przeżywały częste załamania nerwowe. Z kolei sitofobia to termin określający odmowę jedzenia w przebiegu zaburzeń psychicznych. Sitofobia rozpoznawana była u pacjentów, u których występowały objawy psychotyczne, chore uważały, że podawany pokarm jest zatruty lub nie mogą jeść z powodu małych ust i wąskiego gardła czy też, że w ich żołądkach żyją zwierzęta, będące przyczyną ran wywołujących bóle brzucha [199].

W epoce Baroku nastąpił rozwój nauki i medycyny, czego wyrazem był pierwszy, usystematyzowany opis objawów JP przedstawiony w 1689 roku przez angielskiego lekarza Richarda Mortona (1637–1698). Leczył on pacjentkę, u której obserwował wyniszczenie organizmu, utratę apetytu, zanik miesiączki, zaparcia, nadmierną aktywność fizyczną, nocne duszności i całkowity brak poczucia choroby [340]. Niemniej jednak opisany przypadek „nerwowego odżywiania się” spowodowanego „smutkiem i lękiem” traktował, jako odmianę gruźlicy o nietypowych objawach [490]. W epoce Oświecenia, w 1840 roku, francuski lekarz Fluery Imbert dokonał podziału anoreksji na: żołądkową (*anorexie gastrique*) i nerwową (*anorexie nerveuse*). Jednak dla większości historyków medycyny to psychiatra Sir William Witney Gull (1816–1890) jako pierwszy opisał anoreksję i nadał jej nazwę. W 1874 roku Gull przedstawił objawy kliniczne i zaproponował nadal używany termin *anorexia*

nervosa [155]. Równolegle i niezależnie Ernest Charles Lasegue (1816–1883) w Paryżu przeprowadził intensywne badania kliniczne nad tą samą chorobą wprowadzając termin *anorexia hysterique* [458]. Obaj autorzy stworzyli wspólną listę objawów psychopatologicznych, różnili się jednak w podejściu co do przyczyn choroby. Lasegue wyprzedzając swoją epokę dopatrywał się psychicznych uwarunkowań choroby [332, 388]. W 1914 roku Simmonds opisał ogólne osłabienie czy wręcz wyniszczenie organizmu na skutek martwicy przysadki mózgowej [389]. Z tego względu wielu endokrynologów uznawało anoreksję psychiczną za chorobę związaną z ogólną niewydolnością przysadki mózgowej, kwalifikującą się do leczenia endokrynologicznego. Sheehan w 1937 roku udowodnił jednak, że poporodowa martwica przysadki mózgowej nie zawsze jest związana z ubytkiem masy ciała [401]. Mimo to, dopiero w latach 50. ub. w. zaczęto powracać do koncepcji psychicznego podłoża tej choroby. Obecnie uważa się, że zaburzenia w układzie hormonalnym mają charakter wtórny, wynikający z konieczności przestawienia przez organizm metabolizmu na możliwie oszczędny system działania wobec znacznego ograniczania źródeł energii [164]. W latach siedemdziesiątych Russell podsumował dane kliniczne dotyczące zaburzeń odżywiania się podając kryteria diagnostyczne jadłowstrętu psychicznego, natomiast jedna z pierwszych powszechnie stosowanych klasyfikacji JP została zaproponowana przez Feighnera i wsp. w 1976 roku [340]. Według tej klasyfikacji JP był rozpoznawany, gdy: choroba rozpoczynała się przed 25. rokiem życia, masa ciała zmniejszała się o 25% masy wyjściowej z okresu przed zachorowaniem, pacjent wykazywał nienaturalne zachowania dotyczące odżywiania się np. wykazywał zadowolenie z ubytku masy ciała i nienaturalnego wizerunku szczupłości, nadmiernie gromadził lub pozbywał się produktów spożywczych, a także zaprzeczał chorobie. Warunkiem rozpoznania było wykluczenie innych chorób mogących być przyczyną utraty masy ciała oraz innych zaburzeń psychicznych. Ponadto musiały występować dwa spośród wymienionych objawów: brak miesiączki, lanugo, bradykardia, okresy przesadnej aktywności fizycznej, prowokowanie wymiotów, zaparcia. Na tej podstawie Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne w 1980 roku zweryfikowało kryteria diagnostyczne JP i przedstawiło je w klasyfikacji DSM-III w 1982 roku, a następnie w DSM-III-R w 1987 roku, w której obniżono utratę masy ciała do 15%. Z kolei Garner w 1993 roku wyodrębnił dwa typy jadłowstrętu psychicznego, które zostały przyjęte w klasyfikacji DSM-IV w 1994 roku.

1.3. Sposoby definiowania i kryteria diagnostyczne jadłowstrętu psychicznego

Termin *anorexia* powstał z połączenia greckich słów *an* – pozbawienie, brak oraz *orexis* – apetyt i jest ogólnym określeniem braku łaknienia lub awersji do pokarmu [340]. Według niektórych badaczy termin ten nie jest trafnym określeniem dla jadłowstrętu psychicznego [400], ponieważ pacjentki z JP, pomimo że zaprzeczają, zwykle odczuwają głód i walczą z jego objawami. Według Arthura Crispa psychiczne podłoże tej choroby polega na „rozdarciu” pacjentek między pragnieniem jedzenia

a lękiem przed jego konsekwencjami. Obecnie jadłowstręt psychiczny jest rozpoznawany na podstawie objawów klinicznych przy użyciu kryteriów diagnostycznych klasyfikacji ICD-10 oraz DSM-IV.

Kryteria diagnostyczne jadłowstrętu psychicznego zostały opracowane przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization, WHO*) w 1992 roku [5] i ujęte w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Zaburzeń Psychiczných (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10*) obowiązujących w Polsce od 1996 roku [349]. W klasyfikacji ICD-10 jadłowstręt psychiczny został zaklasyfikowany do grupy zespołów behawioralnych związanych z zaburzeniami fizjologicznymi i czynnikami fizycznymi.

Postawienie rozpoznania JP następuje w oparciu o następujące kryteria diagnostyczne (F50.0):

- A. Masa ciała utrzymuje się na poziomie co najmniej 15% poniżej prawidłowej lub oczekiwanej przy danym wieku i wzroście (z powodu utraty masy ciała, a u dzieci z powodu braku przyrostu masy ciała) lub wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) wynosi 17,5 kg/m² lub mniej, przy czym pacjenci przed okresem pokwitania mogą nie osiągać należącej masy ciała w okresie wzrostu;
- B. Spadek masy ciała jest skutkiem unikania „tuczących” pokarmów oraz wykonywania jednej z wymienionych czynności, takich jak: prowokowanie wymiotów, przeczyszczanie, wyczerpujące ćwiczenia fizyczne, stosowanie leków hamujących łaknienie i/lub środków moczopędnych;
- C. Postrzeganie siebie, jako osoby otyłej oraz zaburzący strach przed przytyciem, które prowadzą do narzucenia samemu sobie niskiego poziomu masy ciała;
- D. Liczne zaburzenia endokrynologiczne wielu układów, w tym zaburzenia hormonalne obejmujące oś przysadka–nadnercza i gonady, przejawiające się u kobiet zanikiem miesiączkowania, a u mężczyzn spadkiem zainteresowań seksualnych i potencji (wyjątek stanowi zachowanie miesiączek u kobiet stosujących substytucyjne leki hormonalne); stwierdza się również wzrost stężenia hormonu wzrostu i kortyzolu we krwi oraz zmiany metabolizmu hormonów tarczycy i zaburzenia wydzielania insuliny;
- E. Zaburzenie nie spełnia kryteriów A i B dla żarłoczości psychicznej (BN, *bulimia nervosa*) (F50.2).

Do rozpoznania jadłowstrętu psychicznego konieczne jest stwierdzenie wszystkich wymienionych objawów. Przyjęte kryteria diagnostyczne dotyczą kobiet, mężczyzn i dzieci w okresie przedpokwitaniowym. Klasyfikacja ICD-10 wyodrębnia także JP atypowy (F50.1), w którym stwierdza się pewne objawy typowe dla jadłowstrętu psychicznego, niemniej nie ma tak charakterystycznych objawów, jak brak miesiączki czy nasilony lęk przed otyłością. Występuje natomiast znaczny spadek wagi ciała oraz zachowania ukierunkowane na utratę wagi. Nie należy posługiwać się rozpoznaniem jadłowstrętu psychicznego atypowego w przypadkach znanych chorób somatycznych, którym towarzyszy spadek wagi ciała.

Klasyfikacja Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego DSM-IV (*American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*) wykorzystywana zarówno do celów klinicznych jak i badawczych

pozwała na rozpoznanie typów JP: typu restrykcyjnego z utratą masy ciała i stałym nieprzerwanym ograniczeniem podaży kalorii oraz bulimiczno-oczyszczającego ze sporadycznymi atakami objadania się i stosowaniem różnych sposobów przeczyszczających przewód pokarmowy [1]. Zgodnie z tą klasyfikacją podstawą rozpoznania JP są następujące objawy:

- A. Brak akceptacji psychicznej utrzymania masy ciała na poziomie minimum normy odpowiadającej dla wieku i wzrostu (utarta masy ciała prowadząca do stanu poniżej 85% masy ciała należnej lub niemożność przyrostu masy ciała w okresie wzrostu do 85% masy należnej);
- B. Stała obawa przed wzrostem masy ciała lub otyłością, nawet w razie niedowagi;
- C. Zaburzenia w samoocenie dotyczące masy ciała i wyglądu. Prawidłowa masa ciała jest postrzegana jako nadmierna, a mała masa ciała – jako prawidłowa;
- D. U kobiet miesiączkujących brak menstruacji przynajmniej przez trzy kolejne cykle;
- E. Wyróżnia się dwa typy jadłowstrętu psychicznego:
 - restrykcyjny (JP_R) (*restricting type*) (w niektórych tłumaczeniach ograniczający) – z utratą masy ciała i znacznym ograniczeniem podaży kalorii
 - bulimiczny (JP_B) (*binge eating/purging type*) (w niektórych tłumaczeniach bulimiczno-oczyszczający lub żarłoczno-wydalający) – z epizodami objadania się i stosowaniem różnych sposobów przeczyszczających (prowokowanie wymiotów, stosowanie środków przeczyszczających i moczopędnych, lewatywy oraz intensywnych ćwiczeń fizycznych) [355].

1.4. Etiopatogeneza jadłowstrętu psychicznego

Pomimo badań prowadzonych od ponad 30 lat etiopatogeneza zaburzeń odżywiania się nadal pozostaje do końca niewyjaśniona. Uważa się, że jest ona złożona i wieloczynnikowa. Większość autorów przyjmuje pogląd, że zaburzenia odżywiania się powstają w wyniku szczególnego układu wielu czynników, wśród których wymienia się czynniki: biologiczne, psychologiczne, rodzinne i społeczne jak np.: cechy osobowości pacjentów, wydarzenia życiowe, sytuację rodzinną, niepowodzenia w szkole czy oczekiwania społeczne. Dla uporządkowania czynniki te dzieli się najczęściej na czynniki społeczno-kulturowe, rodzinne i indywidualne [211, 356].

1.4.1. Czynniki społeczno-kulturowe

Wizerunek idealnej kobiety XXI wieku – to kobieta szczupła. Jest ona symbolem kobiety pięknej, seksownej i zdrowej, a jednocześnie zdolnej pełnić role społeczne na równi z mężczyznami. Wiąże się to z koniecznością uzyskania wykształcenia i karierą, a to w wielu przypadkach wymaga perfekcjonizmu. Wśród czynników kulturowych wymienia się [27]:

- wywieraną na kobiety kulturową presję dotyczącą odchudzania się i stosowania diety między innymi poprzez reklamy preparatów odchudzających,
- silną koncentrację na własnym wyglądzie, społeczne oczekiwanie atrakcyjności,

- stygmatyzację otyłości poprzez edukację prozdrowotną prowadzoną w mediach i szkołach,
- kulturowy konflikt ról kobiet,
- ideał szczupłej sylwetki.

Na wpływ czynników kulturowych szczególnie podatne są młode dziewczęta w okresie adolescencji, co pokrywa się z liczbą zachorowań w tym okresie. Wiąże się to z faktem dojrzewania płciowego i rozwojem zainteresowania własną seksualnością. Młode dziewczęta często stawiają równowagę pomiędzy byciem szczupłą a seksowną, co daje im poczucie powodzenia w znalezieniu partnera i społecznej akceptacji. Za „głównego winowajcę” wskazuje się szeroko pojęte media (prasa i telewizja) [154]. Wśród czynników wpływających na obserwowany wzrost zachorowań wymienia się również proces postępującej urbanizacji i potrzeby dostosowania się do społecznych norm [457]. Istnieją również prace wskazujące na wpływ transformacji ustrojowych zmieniających wizerunek i rolę kobiety z „socjalistycznej kobiety na traktorze” na „kobietę, jako kwintesencję estetyki” [329–330, 475]. Pomimo ustalenia znaczącej roli czynników społeczno-kulturowych nie stwierdzono by całkowicie tłumaczyły one zachorowalność na zaburzenia odżywiania się.

1.4.2. Czynniki rodzinne

Rodzina zarówno przez psychologów, terapeutów, jak i lekarzy jest uznawana za istotne środowisko powstawania, jak i profilaktyki JP. W nurcie relacji rodzinnych zachodzących w rodzinie biologicznej Minuchin i wsp. (1970) [200] wymieniają pięć cech wpływających na rozwój zaburzeń odżywiania się:

- usidlenie: gdy mamy do czynienia z tak silnymi relacjami pomiędzy członkami rodziny, że zacierają się granice pomiędzy tym kto jest rodzicem a kto dzieckiem wynikające z poczucia, że zadaniem wszystkich członków jest dbanie o siebie nawzajem, a nie o własną osobę,
- nadopiekuńczość: powodująca, że rodzice nadmiernie troszczą się i chronią swoje dzieci przed „złym” światem; powoduje to brak umiejętności radzenia sobie w nowym środowisku i hamuje rozwój osobowości i samodzielności dziecka,
- sztywność: cechuje rodziny o niezachwianych zasadach, niezdolne i unikające wszelkich zmian,
- unikanie konfliktów: nadopiekuńczość i sztywność powodują, że dzieci nie potrafią wyrazić problemu i nie radzą sobie w sytuacjach konfliktu, który jest negowany i tuszowany,
- wciąganie dzieci w konflikt małżeński: w takiej sytuacji dziecko zostaje postawione w roli sprzymierzeńca jednego z rodziców lub mediatora pomiędzy rodzicami, którzy nie potrafią ze sobą rozmawiać i unikają konfliktów.

Z kolei Selvini-Palazzoli [209] uzupełnią powyższą listę o:

- specyficzny model rodziny (dominująca matka, ambiwalentny, pasywny ojciec),
- przecenianie oczekiwań społecznych (prestż rodziców zależy od sukcesów dziecka).

Natomiast Gowers i North [147] dopełniają obrazu dysfunkcyjnej rodziny anorektycznej o:

- występowanie zaburzeń odżywiania się w rodzinie,
- występowanie nadużyć emocjonalnych, fizycznych czy seksualnych wobec przyszłych pacjentek,
- alkoholizm i inne choroby psychiczne w rodzinie,
- przestępczość lub niechciane ciąży u rodzeństwa, które mają wpływ na życie całej rodziny.

Objawy anoreksji mogą pojawiać się jako wyraz buntu pacjentki na skutek konfliktu z rodzicami. Rodziny chorych na JP często stawiają swoim członkom wysokie wymagania, którym trudno sprostać, a silna więź utrudnia pacjentkom podejmowanie własnych decyzji i usamodzielnienie. Kontrola nad własnym ciałem przekonuje pacjentkę o posiadaniu siły i kontroli nad własnym życiem.

1.4.3. Czynniki indywidualne

Wśród czynników indywidualnych wymienia się:

- czynniki psychologiczne (depresja, lęk, obsesje i kompulsje, charakterystyczne cechy osobowości, deficyty poznawcze i emocjonalne, zaburzony obraz własnego ciała, niska samoocena, perfekcjonizm),
- stres związany z przewlekłą chorobą somatyczną,
- podatność konstytucjonalna i fizyczna (niekorzystne czynniki działające w okresie ciąży i okołoporodowe, zaburzenia okresu karmienia we wczesnym dzieciństwie, choroby przewodu pokarmowego),
- czynniki genetyczne leżące u podstawy nieprawidłowości neuroendokrynologicznych i metabolicznych (dysfunkcja układu serotonergicznego, skłonność do otyłości, wczesne dojrzewanie).

Czynniki indywidualne stanowią podłoże rozwoju późniejszych zaburzeń odżywiania się. W szczególności czynniki genetyczne tworzą predyspozycję do zachorowania na JP. Uważa się, że zaburzenia odżywiania się są związane z wzajemnym oddziaływaniem czynników genetycznych i środowiskowych (w tym rodzinnych i społeczno-kulturowych). U osób z predyspozycją genetyczną bezpośredni wpływ na pojawienie się zaburzeń odżywiania mogą mieć następujące czynniki:

- podejmowanie restrykcyjnej diety (często na skutek poczucia bycia „zbyt grubym” lub komentarzy innych osób),
- depresja (w tym sezonowe wahania nastroju),
- reakcja na nowe doświadczenia (dojrzewanie, odejście z domu),
- przykre doświadczenia życiowe [209, 313, 356].

1.5. Farmakoterapia w jadłowstręciu psychicznym

Zaburzenia obrazu własnego ciała i obawa przed otyłością wiążą się z utrzymaniem rygorystycznej diety i limitem wagi, co w konsekwencji prowadzi do zaburzeń hor-

monalnych i metabolicznych. Głodzenie się doprowadza do zaburzeń osi przysadka-nadnercza-gonady. W przypadku wczesnego początku choroby (przed okresem pokwitania), dochodzi do zahamowania wzrostu i rozwoju cech płciowych, natomiast u kobiet obserwuje się zaburzenia miesiączkowania (często brak menstruacji). Zaburzenia metaboliczne prowadzą do obniżenia poziomu cukru we krwi, spadku tętna, ciśnienia i temperatury ciała. Wynikające z tego zaburzenia kardiologiczne i zmiany w EKG (elektrokardiografii) dotyczą nawet 80% pacjentek. Mogą pojawić się obrzęki głodowe na kończynach dolnych, wybroczyny oraz bóle brzucha, biegunki lub zaparcia. Powikłania ze strony układu pokarmowego wynikają z przedłużonego opróżnienia żołądka i dwunastnicy. Długość trwania głodzenia się wpływa na wzrost ryzyka powikłań w okresie realimentacji. Zaburzenia równowagi elektrolitowej prowadzą do zaburzenia pracy nerek i serca, natomiast niedobory mikro- i makroelementów powodują osteoporozę. Skrajne wyniszczenie organizmu często stanowi zagrożenie życia i wymaga hospitalizacji. Farmakoterapia pierwszego rzutu skupia się na znormalizowaniu wszelkich zaburzeń wynikających z wyniszczającego głodzenia się. Leczenie przewlekłe pacjentek z JP obejmuje psychoterapię, leczenie żywieniowe oraz farmakologiczne [40–41]. Farmakoterapia w przypadku jadłowstrętu psychicznego ma jednak ograniczone znaczenie ze względu na nieliczne dowody jej skuteczności [184]. Zasady stosowanej farmakoterapii dotyczą w głównej mierze zaburzeń psychicznych towarzyszących JP np. depresja, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (*Obsessive-Compulsive Disorder* – OCD), lęk w związku z tym stanowią jedynie terapię dodatkową [163]. Obszerną i wnikliwą pracę przeglądową dotyczącą tego tematu przedstawiła Rabe-Jabłońska i wsp. (2008). W pracy tej autorzy wskazują na możliwość włączenia farmakoterapii, gdy zostaną wyrównane zaburzenia metaboliczne bezpośrednio zagrażające życiu oraz nastąpi uzyskanie progowej masy ciała (*Body Mass Index* – BMI > 15). Spośród rekomendowanych w szczególnych przypadkach znajdują się leki przeciwdepresyjne z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* – SSRI) (np. fluoksetyna) czy trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD np. klomipramina), a także pomocne w zakresie przyrostu masy ciała leki przeciwpsychotyczne II generacji (LPIIG np. olanzapina) [21, 259, 367]. Krótkoterminowe podawanie benzodiazepin może być natomiast korzystne w przypadku pacjentów o wysokim poziomie lęku przed jedzeniem i wzrostem masy ciała [353].

1.5.1. Badania farmokogenetyczne w JP

Badania farmakogenetyczne mają na celu określenie genetycznych czynników prognostycznych dotyczących klinicznego efektu działania leków i prawdopodobieństwa występowania objawów ubocznych. Farmakogenetyka polega na poszukiwaniu zależności pomiędzy reakcją na lek (fenotyp) a posiadanymi polimorficznymi wariantami genów (genotyp). Na podstawie analizy farmakologicznego mechanizmu działania leków dokonuje się wyboru tzw. genów kandydujących, które mogą być teoretycznie związane z odpowiedzią na leczenie [173]. Mechanizm działania leków na określone struktury mózgu, receptory czy też blokowanie lub pobudzanie

neuroprzebiegów pozwala na zawężenie pola badawczego dotyczącego wyboru tych genów. Po wprowadzeniu do terapii depresji leków z grupy SSRI, takich jak np. fluoksetyna zauważono znaczne obniżenie apetytu i wagi u pacjentów leczonych tymi lekami [3, 224]. Z tego względu w leczeniu otyłości i bulimii stosuje się leki hamujące wychwyty zwrotny serotoniny. Stosowanie tych leków utrzymuje zwiększony poziom serotoniny w komórkach mózgowych, zwiększając tym samym uczucie sytości. Poczynione obserwacje pozwoliły na wytypowanie do badań farmakogenetycznych funkcjonalnego polimorfizmu w genie kodującym transporter serotoniny 5-HTT. Polimorfizm ten charakteryzuje się insercją lub delecją fragmentu wielkości 44 par zasad (pz). Allel z delecją 44 pz (allel „short”) charakteryzuje się trzy razy mniejszą aktywnością transkrypcyjną niż allel z insercją 44 pz (allel „long”) [149]. Wyniki badań farmakogenetycznych wskazały, że posiadanie allelu „s” u pacjentów z zaburzeniami odżywiania się wiąże się z podawaniem wyższych dawek SSRI dla uzyskania prawidłowej masy ciała niż u pacjentów z allelem „l”. Wyniki tych badań wydają się potwierdzać zasadność przeprowadzenia analizy farmakogenetycznej w leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu prawidłowej masy ciała, jednak wyniki tych badań należy nadal traktować jako wstępne [141, 302].

Podsumowując można stwierdzić, że pojawiające się nowe generacje leków stwarzają nadzieję na możliwość wykorzystania farmakoterapii w leczeniu zaburzeń odżywiania się. Niestety jak dotąd nie ma wystarczająco skutecznego leczenia farmakologicznego w terapii zaburzeń odżywiania się. Obecnie stosowane formy terapii charakteryzują się niską skutecznością i dużym odsetkiem nawrotów choroby [273]. W związku z powyższym trudno na podstawie dziś dostępnego leczenia farmakologicznego potwierdzić hipotezy, co do patogenetyki zaburzeń odżywiania się.

1.6. Badania genetyczne w JP

1.6.1. Model dziedziczenia

Zaburzenia odżywiania się należą do chorób złożonych. Obecnie przyjmuje się model poligeniczny choroby, w którym istotne znaczenie ma współdziałanie dużej liczby genów o małym efekcie działania. W dziedziczeniu wielogenowym, pomiędzy genami dochodzi do interakcji lub sumowania się ich działania, a każdy z genów z osobną prawdopodobnie tylko częściowo przyczynia się do powstania choroby. Dodatkowo czynniki środowiska mogą modulować ekspresję i wzajemne oddziaływanie pomiędzy genami. Dlatego też badania genetyczne chorób złożonych wiążą się z problemami metodologicznymi, ponieważ nie obserwuje się w tym przypadku prostej zależności pomiędzy fenotypem a genotypem. W dotychczasowych badaniach analizowano geny kandydujące, które potencjalnie mogły wpływać na fenotyp choroby. Rozbieżności w uzyskiwanych wynikach mogą wynikać z szerokiego spektrum objawów JP. Dlatego też w badaniach genetycznych JP należy mieć na względzie szereg cech klinicznych charakteryzujących tę chorobę, takich jak:

- przewaga występowania choroby u dziewcząt i młodych kobiet w stosunku do płci męskiej 9:1,
- manifestacja objawów choroby w okresie dojrzewania,
- u około 30% pacjentek z rozpoznaniem JP w późniejszym okresie rozwijają się objawy bulimii, przy czym odwrotna zależność występuje znacznie rzadziej,
- wysoki stopień współwystępowania z JP takich zaburzeń, jak: zespół obsesyjno-kompulsyjny (OCD), depresja czy szeroko pojęte zaburzenia lękowe [491].

1.6.2. Strategie badań genetycznych w JP

1.6.2.1. Badania rodzin i bliźniąt

W celu określenia udziału czynników genetycznych w etiopatogenezie jadłowstrętu psychicznego analizuje się wyniki badań rodzin, bliźniąt i dzieci adoptowanych. Celem badań rodzinnych jest ocena stopnia ryzyka zachorowania na określoną chorobę u członków rodziny chorego. W tym badaniu dokonuje się porównania częstości występowania zaburzeń wśród krewnych chorego z częstością występowania tych zaburzeń w populacji ogólnej. Jest to pierwszy krok w ustaleniu genetycznego podłoża choroby. Pierwsze tego typu badanie przeprowadzili Hudson i wsp. (1983) i wykazali zwiększone ryzyko wystąpienia JP u krewnych osób z tym samym zaburzeniem w porównaniu z populacją ogólną [189]. Gorwood i wsp. (1998) opisali znacząco częstsze występowanie JP wśród krewnych pierwszego stopnia probanda (3,22%) niż u krewnych z grupy kontrolnej (0,02%) [142]. Z kolei Stein i wsp. (1999) stwierdzili, że 43% sióstr i 26% matek pacjentek z JP, miały w swoim życiu różnego typu zaburzenia odżywiania się [403]. Wyniki kolejnych badań potwierdziły tendencję do rodzinnego występowania JP [412, 414]. Jednak badania prowadzone zarówno wśród pacjentów rekrutowanych w klinikach, jak i populacji ogólnej nie zawsze potwierdzają rodzinne występowanie zaburzeń odżywiania się [28, 275, 319]. Dlatego lepszą strategią są badania bliźniąt, które pozwalają na określenie udziału czynników genetycznych i środowiskowych w patomechanizmie chorób. Badania przeprowadzone przez Strobera i wsp. (1991) wykazały, że w przypadku bliźniąt monozygotycznych (MZ) stopień zgodności zachorowania na JP wynosi 55%, natomiast u bliźniąt dzygotycznych (DZ) jest znacznie mniejszy i wynosi około 7% [412]. We wcześniejszych badaniach Holland i wsp. (1984) przedstawili podobne wyniki – stopień zgodności dla bliźniąt MZ 56%, a dla bliźniąt DZ 5% [182]. Z kolei Walters i Kendler (1995) nie potwierdzili istnienia komponenty genetycznej w JP [463]. W swoich analizach uwzględnili ponad 2000 bliźniąt płci żeńskiej, wśród których w zaledwie niewielkim % retrospektywnie zdiagnozowano JP. Ponadto stopień współzachorowalności był większy w przypadku bliźniąt DZ niż MZ. W późniejszych badaniach Kipman i wsp. (1999) stwierdzili, że u bliźniąt MZ jadłowstręt psychiczny występuje w 44–57% przypadkach, natomiast u bliźniąt DZ zgodność zachorowania jest mniejsza i wynosi 3–12,5% [232]. Podsumowując, większość badań wskazuje po pierwsze, na większą zgodność w występowaniu

choroby u bliźniąt MZ niż DZ, co może być dowodem wskazującym na genetyczne podłoże choroby. Po drugie, stwierdzony brak 100% zgodności w występowaniu JP u bliźniąt MZ może oznaczać, że w patogenezie JP istotne znaczenie mają także czynniki środowiskowe. Bulik i wsp. (2000) powtarzając badania bliźniąt w JP doszli do wniosku, że brak dokładnego określenia udziału addytywnych czynników genetycznych i środowiskowych pozwala mimo wszystko wnioskować o podłożu genetycznym tego zaburzenia [50].

Badania bliźniąt i rodzin mogą też posłużyć do ustalenia stopnia odziedziczalności. Wartość ta określa stopień, w jakim choroba jest determinowana przez czynniki genetyczne. Dla JP odziedziczalność szacuje się na 33–84% [235, 239, 462]. Tak wysoka wartość odziedziczalności potwierdza słuszność poszukiwania genów predysponujących do zachorowania [491].

1.6.2.2. Analiza sprzężeń

Badania metodą analizy sprzężeń wykazały, że w przypadku zaburzeń odżywiania się istnieje kilka różnych *loci* w genomie człowieka związanych potencjalnie z ryzykiem zachorowania. Największe tego typu badania zostały przeprowadzone dzięki międzynarodowej współpracy naukowców w ramach „Price Foundation” poszukującej podłoża genetycznego zaburzeń odżywiania się [223]. W pierwszym etapie do badań włączono chorych z różnymi formami zaburzeń odżywiania się. Uzyskane wyniki wskazały na sprzężenie chromosomów 1, 4, 11, 13 oraz 15. W kolejnym etapie do badań wyselekcjonowano rodziny z przypadkami o restrykcyjnym typie JP. W tej grupie najsilniejsze sprzężenie wykazał region długiego ramienia chromosomu 1 (1p33-36). Wynik ten był szczególnie obiecujący, ponieważ w regionie sprzężenia znajduje się gen receptora opioidowego delta (*OPRD1*) i gen kodujący receptor serotoninowy 1D (*5-HTR1D-1p36.1-p34.3*), które są jednymi z genów kandydujących, które wykazały asocjację z JP [31]. W niezależnych badaniach pacjentów z JP z zastosowaniem analizy identyfikacji genów cech ilościowych (*Quantitative Trait Loci* – QTL) uzyskano silne sprzężenie z cechami klinicznymi: obsesyjnością w regionie 6q21 oraz lękiem w regionie 9p21.3. Ponadto stwierdzono związek niskich wartości BMI z 4q13.1, obawy przed popełnieniem błędu z 11p11.2 i 17q25.1, oraz objawami, takimi jak występowanie obsesji związanych z jedzeniem z regionem 17q25.1 i 15q26.2 [150]. Analiza sprzężeń w przypadku chorób złożonych wskazuje jedynie region chromosomu potencjalnie zaangażowany w predyspozycję do zachorowania. Oznacza to z jednej strony zawężenie pola badawczego w poszukiwaniach genów kandydujących, ale z drugiej strony stosując analizę tego typu można pominąć geny niepodjęte o związek z chorobą, o nieznaną funkcję, lub jeszcze nieopisane [491].

1.6.2.3. Badania asocjacyjne genów kandydujących

Pierwotnym punktem odniesienia w poszukiwaniach genów kandydujących stały się biochemiczne i neurobiologiczne koncepcje etiopatologiczne JP. W szczególności zaburzenia w układach neuroprzekaznictwa dopaminergicznego i serotonergicznego

nego związanych z regulacją wagi stały się punktem wyjścia w wytypowaniu pierwszych genów kandydujących.

W tradycyjnych analizach asocjacyjnych badania prowadzone są według dwóch strategii. Pierwsza to klasyczna analiza „*case-control studies*”, w której porównuje się częstość genotypów i alleli pomiędzy pacjentami a grupą kontrolną. Druga strategia obejmuje badanie rodzin (*family-based*) tzw. „*trio*”, w skład których wchodzi pacjent oraz ich zdrowi rodzice. Metoda ta wykorzystywana jest w celu uniknięcia błędu wynikającego z niejednorodności badanych populacji z pominięciem grupy kontrolnej przy zastosowaniu testu TDT (*Transmission Disequilibrium Test*) lub HRR (*Haplotype Relative Risk*). Obydwa podejścia są wykorzystywane w molekularnych analizach genetycznych JP. Dotychczas ukazało się 158 prac dotyczących badań asocjacyjnych w JP obejmujących analizę 235 genów kandydujących (PubMed stan na luty 2012). Wśród wybranych genów znalazły się geny związane z biochemiczną i neurorozwojową koncepcją JP: geny układu serotonergicznego (*5-HTT*, *5-HTR*), dopaminergicznego (*DRD2-4*, *COMT*) czy neurotrofin (*BDNF*, *NTRK*). W JP badano również geny kandydujące wybrane ze względu na: wyniki analizy sprzężeń (*OPRD1*, *5-HTR1D*), związek z biologiczną regulacją odżywiania (*AgRP*, *POMC*), w tym geny kodujące neurohormony (*CCK*) i neuromodulatory (*OB*, *NPY*, *GRE*), a także geny związane z regulacją energetyczną (*UCP2/3*), geny układu neuroendokrynowego z uwzględnieniem hormonów płciowych (*ESR1* i *ESR2*), układu immunologicznego związane ze stanem zapalnym (*TNF*) i inne (*55 GPR55*, *CLOCK*, *SPATA17*, *CNTN5*) [491].

1.6.2.4. Badania haplotypów

Haplotyp to zestaw polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) położonych na jednej chromatydzie, który dziedziczy się jako zestaw sprzężonych ze sobą alleli. Odległość pomiędzy polimorfizmami tworzącymi haplotyp może sięgać około 100 tys. par zasad. W badaniach asocjacyjnych coraz częściej bada się wpływ haplotypów ze względu na to, że ludzki genom może być postrzegany w postaci serii regionów o wysokiej nierównowadze sprzężeń zawierających ściśle określone kombinacje haplotypów. Dlatego ocena LD i struktury haplotypów wybranych genów (kandydujących) może odgrywać szczególną rolę w badaniach mających na celu wykrycie genetycznego podłoża chorób o złożonej etiologii. W 2003 roku zostało powołane międzynarodowe konsorcjum, którego celem jest stworzenie mapy haplotypowej genomu ludzkiego. Wyniki badań są dostępne na stronie internetowej <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/> [4, 348]. W dotychczasowych badaniach asocjacyjnych JP analiza haplotypów została zastosowana w zaledwie kilku pracach. Pierwsza praca została opublikowana w 1988 roku i dotyczyła haplotypu antygenu HLA: HLA-A26 i B38 u 37 pacjentów z rozpoznaniem JP. Nie stwierdzono związku żadnego z analizowanymi wariantami badanego haplotypu z ryzykiem JP [233]. Kolejna praca dotyczyła dwóch najczęściej badanych polimorfizmów genu 5HTT: ins/del 44 pz (allel z delecją 44 pz – allel „*short*”; allel z insercją 44 pz – allel „*long*”) oraz polimorfizmu VNTR (*Variable Number Tandem Repeat*), dotyczącego fragmentu 16

lub 17 pz w intronie 2 powtórzonych od 9–12 razy. Nie stwierdzono jednak związku żadnego z wariantów analizowanego haplotypu z JP [255]. Podobnie nie stwierdzono związku żadnego z wariantów haplotypu utworzonego z trzech polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) w obrębie genu kodującego receptor leptyny (LYS109ARG, GLN223ARG oraz LYS656ASN) z JP [352]. Pierwsze pozytywne wyniki badań haplotypów zostały zaprezentowane przez Rebases i wsp. W badaniu tym stwierdzono znacząco częstsze przekazywanie przez rodziców wariantu haplotypu -270C/Met66 genu *BDNF* swoim dzieciom, u których rozpoznano jadłowstręt psychiczny (JP) o typie restrykcyjnym (JP_R) [360]. Z kolei Mercader i wsp. (2007) stwierdzili częstsze przekazywanie przez rodziców pacjentkom z JP wariantu haplotypu rs7934165A/270T genu *BDNF* [289]. Analizę jeszcze bardziej złożonego haplotypu, obejmującego polimorfizmy genów *COMT-ARVCF*, przeprowadzono wśród 51 *trio* z JP w grupie izraelskiej. Wariant haplotypu *COMT*-186C-408G-472G(158Val)-*ARVCF*-659C(220Pro)-524T(175Val) był częściej przekazywany przez rodziców swoim chorym córkom z JP_R [290]. Podobne wyniki acocjacji haplotypu z JP zaprezentowano w przypadku: genu *AgRP* (haplotyp Gln90Leu72) [88]; genu *DRD4* (haplotyp eIII VNTR (48pz 2-10x)/5' 120pz dup/-521C>T/-809A>G) [15]. Z kolei Nakabayashi i wsp. (2009) po analizie asocjacji w skali całego genomu przeprowadzili analizę asocjacji układów haplotypów w *locus* 11q22. Wyniki wskazały na statystycznie istotny związek wariantu haplotypu A-4-G-T, który obejmował cztery polimorfizmy SNP (rs6590474-D11S0268i-rs737582-rs7947224) z JP [308]. W największym jak dotąd badaniu asocjacyjnym 182 genów kandydujących w JP stwierdzono związek 25 z nich, niemniej nie stwierdzono związku żadnego z analizowanych haplotypów ze zwiększonym ryzykiem JP [341].

1.6.2.5. Badania asocjacyjne w skali całego genomu (*Genome-Wide Association Study* – GWAS)

Rozpoczęła się era badań asocjacyjnych w skali całego genomu, które stanowią alternatywę dla badań genów kandydujących. Badania GWAS dają możliwość przeprowadzenia badań replikacyjnych opublikowanych wyników, jak również pozwalają na wskazanie genów i polimorfizmów wcześniej niepodjętych o związek z daną chorobą. W ten sposób możemy zwalidować dotychczasowe i poznać nowe mechanizmy molekularne leżące u podstaw patomechanizmów choroby. Pierwsze wyniki badań asocjacyjnych w skali całego genomu zostały opublikowane przez grupę naukowców z Japonii (*The Japanese Genetic Research Group for Eating Disorders* – JGRED). Silny sygnał z JP wykazały dwa *loci*, 1q41 i 11q22. Najbardziej istotny związek zaobserwowano w przypadku polimorfizmu SNP rs2048332 znajdującego się w *locus* 1q41 w genie *SPATA17* (*spermatogenesis-associated 17*), który koduje białko uczestniczące w spermatogenezie. W przypadku tego genu trudno na obecnym etapie wyjaśnić potencjalny wpływ na rozwój JP. Drugi istotny sygnał zaobserwowano w przypadku polimorfizmów SNP genu *CNTN5* w *locus* 11q22, który koduje białko kontaktynę należącą do rodziny immunoglobulin. Białko to pełni istotną rolę, jako cząsteczka adhezyjna. Prawdopodobna rola tego białka wiąże się z formo-

waniem połączeń aksonalnych w trakcie rozwoju o.u.n. [308]. W 2010 roku grupa naukowców z Philadelphii opublikowała wyniki badań powszechnie występujących polimorfizmów SNP oraz rzadkich wariantów polimorfizmów CNV (*Copy Number Variation*) w skali całego genomu. Potwierdzono związek polimorfizmu rs533123 genu *OPRD1* oraz rs7532266 w pobliżu genu *HTR1D* z ryzykiem JP. Z kolei dla takich genów, jak *ZNF804B*, *CSRP2BP*, *NTNG1*, *AKAP6* i *CDH9* uzyskano sygnał asocjacji, który nie przekroczył progu istotności statystycznej dla badań GWAS. Równolegle prowadzono analizę CNV, jednakże nie stwierdzono, aby pacjentki różniły się od osób zdrowych. Zaobserwowano natomiast, że kilka rzadkich wariantów CNV wystąpiło tylko u pacjentek z JP. Stwierdzono delecję o wielkości 1,5 Mbp w regionie 13q12 obejmującym gen *SCAS* oraz CNV w regionie *CNTN6/CNTN4*. Populację badaną stanowiły 1033 pacjentki z JP oraz 3733 osoby zdrowe, wszystkie o korzeniach europejskich. Na podstawie przytoczonych wyników badań autorzy wskazują, że zarówno częste polimorfizmy SNP, jak i rzadkie warianty CNV mogą zwiększać ryzyko rozwoju JP. Jednocześnie wskazują, że tego typu badania powinny być potwierdzone w niezależnych grupach oraz innych populacjach ze względu na efekt stratyfikacji [464]. W 2008 roku powstała inicjatywa przeprowadzenia badań GWAS w JP w populacji europejskiej. Wieloośrodkowa współpraca zakłada udział 12 ośrodków pod kierownictwem Narodowego Instytutu Zdrowia Psychicznego (*National Institute of Mental Health* – NIMH). W najbliższym czasie można oczekiwać opublikowania wyników badań [221].

1.7. (Neuro)rozwojowa hipoteza zaburzeń psychicznych

Neurorozwojowa hipoteza została po raz pierwszy zaproponowana w etiologii powstawania schizofrenii w połowie lat 80. XX wieku. Hipoteza ta zaproponowana niezależnie w tym samym czasie przez Weinbergera [467] oraz Murray'a i Lewisa [305] postulowała, że choroba ta jest wynikiem nieprawidłowości, urazów lub infekcji wywołujących zaburzenia rozwoju mózgu w okresie pre- i postnatalnym oraz zaburzeń ekspresji określonych genów prowadzących do zmian w kształtowaniu się połączeń neuronalnych.

Od czasu zaproponowania hipotezy neurorozwojowej w schizofrenii, rola zaburzeń neurorozwojowych jest przedmiotem badań w różnych zaburzeniach psychicznych, w szczególności zaś w: depresji [12, 354], zaburzeniach nastroju [57], ADHD [278], autyzmie [113–114] oraz zaburzeniach odżywiania się [79].

1.7.1. Rozwojowa hipoteza jadłowstrętu psychicznego

Jadłowstręt psychiczny to choroba złożona o wieloczynnikowej etiologii, w której znaczenie mają zarówno czynniki genetyczne, biologiczne, psychologiczne, jak i socjologiczne. Część z wymienionych czynników jest specyficzna dla predyspozycji rozwoju JP, jednakże czynniki te występując w sposób jednostkowy nie zawsze są konieczne, jak i wystarczające do ekspresji choroby. Dlatego na podstawie przeglą-

du badań klinicznych i wiedzy z zakresu nauk podstawowych grupa badaczy specjalizujących się w poszukiwaniu genetycznych i biologicznych uwarunkowań tej choroby zaproponowała wieloczynnikowy model progowy (*multifactorial threshold model*). W proponowanym modelu wskazuje się, że stres na wczesnym etapie rozwoju o.u.n. może prowadzić do trwałych zmian, które w połączeniu z czynnikami genetycznymi powodują zaburzenia funkcjonowania osi stresu podwzgórze–przysadka–nadnercza (p.p.n.), tworząc predyspozycję do zachorowania w późniejszych etapach życia [79].

1.7.1.1. Czynniki ryzyka w okresie przed- i okołoporodowym

Wiele niekorzystnych czynników działających w okresie prenatalnym może mieć związek z występowaniem zaburzeń psychicznych, w tym JP. Dotychczas najlepiej przebadano czynniki zwiększające ryzyko rozwoju choroby w przypadku schizofrenii i depresji. Wskazuje się na takie czynniki, jak: ekspozycja płodu na zakażenie wirusowe (wirusy: grypy, różyczki, polio, opryszczki) oraz bakteryjne, zwłaszcza w drugim trymestrze ciąży. Do czynników ryzyka zalicza się również niedożywienie w czasie ciąży oraz traumatyczne przeżycia matki. Wydaje się to być zgodne z wynikami badań klinicznych, które wykazały, że u 25% rodziców pacjentów z JP przed ich urodzeniem wystąpiły niepłodność i niepowodzenia rozrodu [384]. Ponadto, wystąpienie poronień lub powikłań związanych z porodem było 2–3 razy częstsze u matek pacjentów z JP [77]. Na tej podstawie można przypuszczać, że matki pacjentów z JP wykazywały wyższy poziom lęku podczas ciąży i w okresie niemowlęcym, co prawdopodobnie może skutkować nadmierną kontrolą i ochroną dziecka podczas jego wczesnego rozwoju. Okres niemowlęcy to okres największej plastyczności o.u.n., w którym czynniki genetyczne i środowiskowe mają istotny wpływ na psychospołeczny i biologiczny rozwój dziecka.

1.7.1.2. Wydarzenia życiowe w okresie wczesnego dzieciństwa

Wyniki badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych wskazują, że wydarzenia życiowe z okresu wczesnego dzieciństwa mają istotne znaczenie dla przebiegu rozwoju mózgu. W reakcji odpowiedzi na stres zaangażowana jest oś podwzgórze–przysadka–nadnercza (p.p.n.), której molekularny mechanizm działania został poznany i opisany. Wskazuje się, że w mechanizmach regulacji na stres główną rolę odgrywają wewnątrzkomórkowe receptory glikokortykosteroidowe (GR), które reagują na zmieniające się stężenia glikokortykosteroidów. Receptory te stanowią końcowy efektor osi p.p.n. i biorą udział w kontroli oraz utrzymaniu homeostazy całego organizmu w odpowiedzi na stres [448]. Receptory te, aktywowane przez kortyzol, stanowią czynniki transkrypcyjne włączające lub wyciszające ekspresję wielu genów, modulują również działanie innych czynników transkrypcyjnych (np. NF-kappaB, AP-1 czy STAT). Długotrwały stres i związana z tym hiperkortyzolemia, za pośrednictwem receptorów GR, może prowadzić do uaktywnienia się predyspozycji genetycznych różnych zaburzeń psychicznych, w tym JP [19]. Ponadto dochodzi do

osłabienia sprzężenia zwrotnego w obrębie osi p.p.n., co objawia się zmniejszeniem liczby i wrażliwości receptorów GR. W dotychczasowych badaniach na modelach zwierzęcych potwierdzono, że zaburzenia aktywności osi p.p.n. są istotną cechą JP [220]. W badaniach tych potwierdzono, że aktywność osi p.p.n. podlega modyfikacji pod wpływem zachowania matki [117–119]. U młodych szczurów – doświadczających prawidłowej opieki matczynej, rozwój centralnego mechanizmu negatywnego sprzężenia zwrotnego zachodził z optymalną wydajnością, dzięki czemu oś p.p.n. podlegała ścisłej regulacji. Z kolei u młodych osobników pozbawionych opieki matczynej obserwowano zaburzenia rozwoju mechanizmu negatywnego sprzężenia zwrotnego oraz hiperaktywność osi p.p.n. [343–344]. Nasilenie stresu w eksperymentach laboratoryjnych (np. wczesna izolacja od matki, szybkie zakończenie karmienia piersią, społeczna izolacja w okresie dzieciństwa i adolescencji) stanowi czynnik ryzyka rozwoju JP [167].

Zarówno czynniki genetyczne jak i środowiskowe modyfikują rozwój systemu odpowiedzi na stres pod wpływem wydarzeń życiowych nawet już w pierwszym trymestrze ciąży [470], kiedy to ekspozycja na stres matki zwiększa wrażliwość osi p.p.n. na niekorzystne zdarzenia w okresie postnatalnym [394]. Jednak badania dowodzą również, że plastyczność układu jest na tyle duża, że prawidłowa i dobra opieka rodzicielska w okresie niemowlęcym może odwrócić niekorzystny wpływ stresu działającego na płód w okresie prenatalnym [281].

1.7.1.3. Rozwój w okresie dzieciństwa

Wiele czynników ryzyka rozwoju JP działających w okresie dzieciństwa wynika z interakcji czynników genetycznych i środowiskowych np. doświadczenia relacji przywiązania, które wpływają na związki interpersonalne i odpowiedź na stres. Zaobserwowano, że brak posiadania bliskich przyjaciół, minimalne zaangażowanie emocjonalne rodziców w proces wychowania oraz słaba zdolność przywoływania wspomnień dotyczących relacji przywiązania, może być przyczyną braku potrzeby budowania przez dziecko bliskich relacji w późniejszym okresie życia [107, 218, 439]. Badacze wskazują, że następstwem takich sytuacji są trudności w rozwoju cech zgodnych z teorią umysłu (*Theory of Mind*) [427] oraz metapoznaniem [393]. W tym ujęciu JP może być zaliczany do zaburzeń empatii z cechami autystycznymi [131]. Wysoki poziom aleksytymii [444] i zaburzone funkcje rozpoznawania emocji [486] są cechą charakterystyczną współwystępującą z JP. Deficyty w regulacji procesów emocjonalnych stanowią istotny czynnik ryzyka rozwoju JP z powodu ograniczonej zdolności radzenia sobie z trudnościami i stresującymi wydarzeniami. Doświadczenia traumy i utraty bliskiej osoby są zjawiskiem powszechnym w przypadku pacjentek z JP, co świadczy o znaczeniu zaburzeń procesów emocjonalnych [445–446]. U osób z predyspozycją do JP, szczególnie w okresie dorastania (adolescencji), obserwuje się znaczące zaburzenia jednej z cech osobowości – samokierowania (*self-management*), zaburzenia związków interpersonalnych, a także zaburzenia w regulacji odpowiedzi na stres i regulacji apetytu.

1.7.1.4. Rozwój w okresie adolescencji

W okresie adolescencji zachodzą istotne zmiany na poziomie biologicznym, psychologicznym i socjokulturowym. Warunkiem koniecznym do prawidłowego przejścia z okresu adolescencji w okres dorosłości jest zdolność adaptacyjna wszystkich poziomów systemu biopsychospołecznego do zachodzących w tym okresie zmian. U osób z predyspozycją do JP zaburzona „elastyczność” systemu biopsychospołecznego przyczynia się do rozwoju pełnoobjawowego JP. Zachodzące zmiany w okresie adolescencji inaczej wpływają na chłopców niż dziewczęta i dlatego obserwujemy dymorfizm płciowy w JP. Jest to zgodne z obserwacjami klinicznymi, które wskazują, że najsilniejszy efekt działania stresu obserwuje się właśnie w okresie dorastania, gdy struktury mózgu, poziomy neuroprzebieżników oraz hormonów modulujących oś p.p.n. ulegają zmianie. W tym okresie u dziewcząt obserwuje się wyższy poziom hormonów płciowych wpływających na oś p.p.n. i wyraźnie wyższe stężenie hormonów stresu niż u płci męskiej. W ten sposób u płci żeńskiej rozwija się większa predyspozycja na działanie czynników stresogennych [167].

W okresie adolescencji zachodzi również istotna faza synaptogenezy i mielinizacji obejmująca w głównej mierze okolicę czołową i limbiczną, co z kolei ma kluczowe znaczenie dla funkcjonalnej integracji procesów emocjonalnych i poznawczych [30]. Czas reakcji rozpoznawania emocji wydłuża się w okresie adolescencji aż do momentu osiągnięcia optymalnej wydajności kory czołowej (*frontal circuitry*) [284]. Szybkość przeczutności uwagi zwiększa się równoległe ze zwiększeniem objętości przedniego zakrętu obręczy [54]. Zaburzenia rozwoju mózgu w tym krytycznym momencie mogą przyczynić się do zaburzeń w rozpoznawaniu emocji i przeczutności uwagi, które obserwuje się u pacjentek z JP [431]. Ponadto, u pacjentek w remisji JP obserwuje się redukcję objętości ciała migdałowatego, hipokampa [133] oraz istoty szarej [248]. W badaniach z wykorzystaniem czynnościowego rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging – fMRI*) u pacjentek z JP w stanie remisji stwierdzono podwyższoną na widok jedzenia aktywność w szczytowo-bocznej części kory przedczołowej (*apical and lateral prefrontal cortex*) w porównaniu do zdrowych dziewcząt. Ponadto, obserwowano podwyższoną aktywność w typowych regionach związanych z ostrą fazą JP, takich jak oczodołowa i przednia część zakrętu obręczy (*orbitofrontal and anterior cingulate*) [452]. Trudno jednak jednoznacznie stwierdzić, czy obserwowane różnice w aktywności wybranych regionów mózgu wynikają z neurorozwojowego procesu rozwoju choroby czy też są wynikiem głodzenia, wpływającego na rozwój mózgu. Tak duże zmiany w układzie hormonalnym i plastyczności neuronalnej w okresie adolescencji mogą zaostrzać nieprawidłowości procesów emocjonalnych i nadaktywność osi p.p.n. podnosząc tym samym ryzyko zaburzeń w regulacji apetytu i masy ciała.

1.7.2. Badania neuroobrazowe w JP

1.7.2.1. Pierwotne uszkodzenia mózgu z towarzyszącymi objawami JP

Wskazówek w wytypowaniu obszarów mózgu zaangażowanych w etiopatogenezę JP poszukiwano wśród pacjentów z pierwotnymi uszkodzeniami mózgu, w następstwie których obserwowano pojawienie się określonych objawów JP. Uher i Treasure (2004), dokonując przeglądu badań kazuistycznych pacjentów z zaburzeniami odżywiania się o podłożu organicznym, wyróżnili podgrupy pacjentów. W pierwszej podgrupie stwierdzono rozwój atypowej postaci JP (spadek masy ciała związany ze spadkiem apetytu bez innych typowych dla JP objawów) u pacjentów z uszkodzeniem zlokalizowanym w okolicy podwzgórza i komory trzeciej. U pacjentów z uszkodzeniami pourazowymi półkul mózgowych, guzami i malformacjami naczyniowymi zlokalizowanymi głównie w płatach czołowo-skroniowych, ze wskazaniem na prawą stronę, rozwijał się pełnoobjawowy JP o typie bulimiczno-oczyszczającym. Z kolei u pacjentów z guzami pnia obserwowano rozwój atypowej postaci JP, której towarzyszyły również takie objawy, jak: wymioty, czkawka, kaszel czy zaburzenia połykania [455].

1.7.2.2. Badania histopatologiczne

Pierwsze badania mózgu i jego architektury zostało przeprowadzone *post mortem* u 13-letniej dziewczynki z diagnozą JP. Badanie histopatologiczne uwidocznilo występowanie neuronów o nieprawidłowej budowie w korze czołowej prawej półkuli. Neurony te charakteryzowały się wąskim pokrojem oraz zredukowaną liczbą rozgałęzień dendrytycznych [316]. Pomimo że JP charakteryzuje się wysokim wskaźnikiem śmiertelności, to brak jest wyników badań autopsyjnych w piśmiennictwie anglojęzycznym.

1.7.2.3. Badania morfometryczne

Rozwój nowych technik neuroobrazowania pozwolił na stwierdzenie istotnych zmian w budowie i czynności mózgu pacjentek z JP. W licznych badaniach wykorzystujących głównie metodę magnetycznego rezonansu jądrowego (*nuclear magnetic resonance* – NMR) u większości pacjentek w ostrej fazie choroby stwierdzono zmiany dotyczące: zmniejszenia całkowitej objętości mózgu, pogłębienia bruzd i szczelin mózgu, jak również poszerzenia komór bocznych, skutkujące wzrostem ilości płynu mózgowo-rdzeniowego [120, 222, 424]. W kolejnych badaniach, skupiających się na wybranych obszarach mózgu pacjentek z JP, stwierdzono nieprawidłowości dotyczące: przyśrodkowej części płata skroniowego (*medial temporal lobe*), podwzgórza oraz pnia mózgu [80, 133, 192, 315]. W badaniach pacjentek z JP w wieku adolescencyjnym wykazano zmniejszenie ilości zarówno istoty szarej, jak i białej [219]. Natomiast u pacjentek dorosłych zmniejszenie ilości istoty białej w części skroniowo-ciemieniowej było istotnie bardziej nasilone aniżeli istoty sz-

rej. Ponadto, wyniki te istotnie dodatnio korelowały ze wskaźnikiem BMI [417]. Inni badacze natomiast uzyskali ujemną korelację wskaźnika BMI ze zwiększeniem przestrzeni płynowych [135]. W jednych z ostatnich badań, przeprowadzonych na grupie 12 pacjentek z JP, z zastosowaniem metody morfometrycznej o wysokiej rozdzielczości (*Volumetric Picture Element Based Morphometrical – VBM*) zaobserwowano zmiany strukturalne w obrębie obszaru skroniowo-ciemieniowego obejmującego przedklinek (*precuneus*) oraz korę zakrętu obręczy (*midcingulate cortex*) [58]. W badaniach replikacyjnych Joos i wsp. z zastosowaniem tej samej techniki obejmującej cały mózg potwierdzili wcześniejsze doniesienia. Ponadto stwierdzili, że u pacjentek z JP_R zmniejszenie ilości istoty szarej dotyczyło w szczególności: przedniej części kory zakrętu obręczy (*anterior cingulate cortex*), wieczka czołowego (*operculum frontale*), regionów skroniowo-ciemieniowych (*temporoparietal regions*) oraz przedklinek (*precuneus*). W badaniu tym autorzy po raz pierwszy wskazali na zależność pomiędzy zmniejszeniem istoty szarej w obszarze kory ciemieniowej dolnej (*inferior parietal cortex*) a istotną cechą psychopatologiczną JP, jaką jest dążenie do szczupłości. Obszar ten odpowiada za integrację sensoryczną percepcji przestrzennej i obrazu ciała [208].

1.7.2.4. Badania czynnościowe

W ostatnich latach rozwinęły się techniki czynnościowych badań neuroobrazowych mózgu, które dały możliwość nieinwazyjnej oceny aktywności mózgu człowieka i tym samym stały się istotnym narzędziem badawczym w neuropsychologii i psychiatrii. Wśród metod najczęściej wykorzystywanych jest czynnościowy rezonans magnetyczny (*Magnetic Resonance Imaging – fMRI*) pozwalający na ocenę zużycia tlenu przez aktywną w danym momencie część mózgu, komputerowa tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (*single photon emission computed tomography – SPECT*) oceniająca mózgowy przepływ krwi oraz pozytronowa tomografia emisyjna (*positron emission tomography – PET*) pozwalająca na obrazowanie ośrodkowego metabolizmu glukozy. Ponadto PET może być wykorzystywany do oceny gęstości i rozmieszczenia badanych produktów białkowych np. receptorów, enzymów czy transporterów. Dogłębna analiza dostępnych danych literaturowych została przedstawiona przez Pietrini i wsp. w 2011 roku. Autorzy, dokonując podsumowania stwierdzili, że pacjentki z JP_R charakteryzują się zaburzeniami w korze czołowej, objawiającymi się spowolnieniem funkcji i metabolizmu w stanie spoczynku z tendencją do normalizacji w stanie remisji oraz nadreaktywnością na stymulację wizualną obrazami ciała. Ponadto, w większości analizowanych badań istniała spójność, co do nadreaktywności lewej części kory ciemieniowej na stymulację wywołaną obrazami ciała. Kolejne badania z zastosowaniem SPECT, wskazały na obustronne obniżenie metabolizmu regionu obręczy, które utrzymywało się również w okresie remisji.

W profilu neuroanatomicznym pacjentek z JP_R trzy główne regiony mózgowia wykazały zaburzone funkcjonowanie: kora czołowa (grzbietowo-boczna część kory przedczołowej: Brodman Area, BA9, 44, 46), ciemieniowa (płacik ciemieniowy dol-

ny: BA40) oraz kora zakrętu obręczy (przednia część zakrętu obręczy: BA24 i 32). Wśród przeanalizowanych badań dotyczących pacjentek z JP_B istniała zgodność, co do obustronnego spowolnienia funkcji i metabolizmu zarówno kory czołowej, ciemieniowej, jak i okolicy kory zakrętu obręczy w stanie spoczynku z tendencją do normalizacji w stanie remisji. W profilu neuroanatomicznym pacjentki z JP_B charakteryzowały się zmianami również w trzech głównych regionach mózgowia, jednak z pewnymi różnicami co do szczegółowej lokalizacji: kora czołowa (grzbietowo-boczna część kory przedczołowej: BA9, 46, 47), ciemieniowa (kora somatosensoryczna: BA7 oraz płacik ciemieniowy dolny: BA40) oraz kora zakrętu obręczy (przednia część zakrętu obręczy: BA24 i 32) [339].

W badaniach PET przy użyciu specyficznych radioligandów testowano biochemiczne hipotezy JP związane z zaburzeniami neuroprzebieżności dopaminergicznego i serotonergicznego. Audenaert i wsp. stwierdzili obniżoną liczbę receptorów 5HT_{2A} w korze lewego płata czołowego i obustronnie w korze ciemieniowej oraz potylicznej u pacjentek z JP w ostrej fazie choroby, co potwierdziło wcześniejszą hipotezę [14]. Z kolei Bailer i wsp. (2004) wykazali zredukowaną liczbę receptorów u pacjentek w ponad rocznej remisji w takich obszarach, jak: kora skroniowa, ciało migdałowe, zakręt obręczy i lewa część kory ciemieniowej [18]. Z kolei w przypadku wszystkich pacjentów z JP, niezależnie od typu klinicznego, zaobserwowano zwiększenie ilości receptorów 5HT_{1A} w okolicy przedczołowej, nadoczodołowej, bocznej i środkowej płata skroniowego oraz w zakręcie obręczy. Ten sam obraz utrzymywał się również u pacjentek w remisji [17]. Z kolei w badaniu Bailer i wsp. (2007) stwierdzili redukcję poziomu 5HTT w przednio-brzuszej części prążkowania u pacjentek z JP_B, a zwiększoną u pacjentek z JP_R [16]. Badania skierowane na receptory dopaminergiczne wykazały zwiększoną liczbę receptorów D₂ i D₃ w przednio-brzuszej części prążkowania u pacjentek z JP [121]. Ponadto wykazano korelację pomiędzy zwiększoną gęstością receptorów dopaminergicznych a jedną z cech osobowości – unikaniem szkody [228]. Wydaje się to dobrze tłumaczyć charakterystyczne cechy pacjentek z JP, takie jak wysokie wartości unikania szkody, podwyższona motoryka, zaburzony układ nagrody. Podsumowując powyższe wyniki autorzy stwierdzają, że kora czołowo-ciemieniowa i zakręt obręczy mogą być traktowane jako swoisty krąg neurologiczny związany z patogenezą JP, ze szczególnym wskazaniem na korę ciemieniową, której zaburzenia obserwowane są niezależnie od obrazu klinicznego choroby. Niemniej jednak ten swoisty krąg neurologiczny ulega normalizacji w trakcie remisji. Dlatego wydaje się, że bardziej specyficzną rolę odgrywają zaburzenia w obrębie grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej, płacika ciemieniowego dolnego oraz przedniej części zakrętu obręczy.

Interpretacja dotychczasowych wyników badań neuroobrazowych w JP nastrocza pewnych trudności. Po pierwsze nadal istnieje nierozstrzygnięty spór, co do charakteru neuropatologicznych zmian w architekturze o.u.n. obserwowanych u pacjentów z JP. Niektórzy badacze wskazują na ich pierwotny charakter i udział w patogenezie JP, powołując się na utrzymywanie się tych zmian w okresie remisji [192]. Natomiast inni autorzy wskazują, że obserwowane zmiany mają raczej charakter wtórny, wynikający z nieodwracalnych zmian powstałych w wyniku wyniszczające-

go działania choroby. W większości jednak badań nieprawidłowości obserwowane w ostrej fazie JP można określić jako pseudoatroficzne, ponieważ w okresie remisji po odzyskaniu prawidłowej masy ciała najczęściej obserwowano regenerację tych obszarów do poziomu szeroko rozumianej normy [231, 315]. W tej sytuacji wydaje się, że możliwe rozstrzygnięcie sporu przyniosą badania prospektywne obejmujące duże grupy osób zdrowych monitorowanych pod względem wystąpienia JP i zmian w budowie oraz czynności mózgu zachodzących w okresie przed chorobą, okresie rozwoju, trwania i remisji choroby.

1.7.3. Badania neuropsychologiczne

1.7.3.1. Deficyty poznawcze

U pacjentek z JP zaburzenia poznawcze (dysfunkcjonalne lub irracjonalne przekonania) i afektywne (postawa emocjonalna) związane z obrazem ciała współistnieją ze sobą, a u ich podłoża leżą te same mechanizmy biologiczne [46, 55, 188, 345–346, 437].

Pacjentki nadają negatywne znaczenie informacji dotyczącej wyglądu zewnętrznego. Uruchomienie negatywnych emocji jest rezultatem aktywacji struktur poznawczych związanych z nadawaniem nadmiernego znaczenia kształtowi oraz wadze swojego ciała i prowadzi do zniekształconej oceny własnego wyglądu, a w dalszym efekcie do nieprawidłowych sposobów odżywiania się [108].

Poznawcza koncepcja jadłowstrętu psychicznego zakłada, że do zachorowania prowadzi grupa przekonań i myśli nadwartościowych, które wpływają na zachowanie pacjentek, prowadząc do stałego ograniczania posiłków, pomimo związanych z tym szkodliwych następstw zdrowotnych. Do takich myśli nadwartościowych zalicza się przekonanie o nadmiernej wadze, niezgrabnych kształtach, szkodliwości niektórych posiłków czy braku własnej wartości, a także będące ich następstwem poglądy o konieczności stałego dążenia do kontroli i doskonałości, które ułatwiają radzenie sobie z wcześniej wspomnianymi przekonaniami [261]. Takie schematy poznawcze zawierają w sobie stereotypową, nacechowaną emocjonalnie, „nadwartościową” informację, której przypisywane jest centralne znaczenie spośród innych struktur poznawczych.

Pomimo iż powyższe przekonania mogą stanowić reakcję na nasilone wpływy kulturowe promujące szczupłą sylwetkę i sprawność oraz krytycznie oceniające osoby niespełniające owych norm, wydaje się, że do zachorowania na JP prowadzą bardziej podstawowe zaburzenia procesów przetwarzania informacji (poznawczych) [108]. Do jednej z najważniejszych zalicza się sztywność poznawczą, rozumianą jako niezdolność do zmiany schematu postępowania w świetle nowych okoliczności [472]. Przeprowadzone wcześniej badania neuropsychologiczne wskazują na istotnie gorsze wyniki w testach oceniających funkcje wykonawcze u pacjentów z zaburzeniami odżywiania się niż w grupie osób zdrowych [363]. W szczególności większa ilość błędów perseweracyjnych popełniana przez pacjentki może wskazywać na problemy ze zmianą kategorii (*set-shifting*) [405, 472]. Ponadto wskazuje się, że

zaburzenia zmiany kategorii mogą stanowić endofenotyp w zaburzeniach odżywiania się, a w szczególności w JP, ponieważ zaburzenia te występują u zdrowych krewnych I stopnia pacjentów z JP, w okresie przedchorobowym, jak i w remisji [183].

W badaniach nad funkcjonowaniem poznawczym osób z JP jednym z częściej stosowanych testów jest Test Sortowania Kart Wisconsin (WCST). W badaniu tym pacjentki z JP wykazują znaczną perseweratywność udzielanych odpowiedzi, wskazującą na znaczną sztywność poznawczą, która najprawdopodobniej utrudnia zmianę nawyków – myślowych i behawioralnych, przyczyniając się do trwania zaburzenia [405]. W badaniach potwierdzono sztywność poznawczą pacjentek z JP, która wyrażała się zarówno w ilości wszystkich błędów popełnianych w teście WCST, jak i w kategorii błędów perseweracyjnych [310]. W badaniach Huona [191], podczas wykonywania testu Stroopa, pacjentki z JP dłużej zastanawiały się nad określeniem koloru słów niż osoby z grupy kontrolnej. Przywiązują one większą uwagę do informacji zgodnych z obawami związanymi z przyrostem masy ciała niż do takich, które nie są z nimi związane [361].

1.7.3.2. Deficyty rozpoznawania emocji

W ostatnich latach coraz większe znaczenie w patogenezie jadłowstrętu przypisuje się zaburzeniom rozpoznawania, wyrażania i regulacji emocji, które stanowią element społecznego poznania. Termin ten obejmuje: dostosowanie zachowania się w reakcji na inne osoby, zdolność myślenia o innych ludziach, procesy wpływające na interakcje społeczne i spostrzeganie intencji drugiej osoby oraz zdolność do tworzenia relacji z własną osobą jak i innymi ludźmi [335]. Nowe koncepcje badawcze wskazują, że poznanie społeczne jest łącznikiem pomiędzy podstawowymi procesami poznawczymi a funkcjonowaniem społecznym. Zaburzenia społecznego funkcjonowania, stwierdzone w przypadku pacjentów z JP, dotyczą zarówno podejmowania roli społecznej, szczególnie widocznej w czasie odpoczynku i spędzania czasu z przyjaciółmi, jak i roli w pracy, związanej z wykonywaną pracą czy nauką [134, 382]. Pacjentki unikają spotkań towarzyskich wymagających wysiłku emocjonalnego związanego z prowadzeniem rozmowy i zabawianiem gości. Zaburzenia te są widoczne i utrzymują się przed chorobą, jak również w okresie remisji [369]. W procesie poznania społecznego kluczowe znaczenie przypisuje się ewolucyjnie najmłodszym obszarom mózgu: korze ruchowej, jądrum podkorowym oraz strukturom odpowiedzialnym za reakcje emocjonalne [7]. Obszerną pracę dotyczącą ewolucji i neuroanatomiczemu podłożu percepcji twarzy przedstawił Jaracz (2010) [205]. W przetwarzaniu emocji główną rolę odgrywa środkowy obszar kory przedczołowej, natomiast za mechanizmy percepcji emocji odpowiedzialny jest układ limbiczny [338]. W pozawerbalnym wyrażaniu emocji człowiek korzysta z języka ciała (postawy i gestykulacji) oraz ekspresji twarzy. Emocje wyrażane przez ludzką twarz stanowią podstawę komunikacji społecznej, dzięki której oceniamy intencje drugiej osoby [461]. Rozpoznawanie ekspresji emocji twarzy stanowi istotny element umiejętności społecznych, a deficyty w tym zakresie mogą wywierać negatywny wpływ na funkcjonowanie społeczne. Badania wskazują, że największy udział w wyrażaniu

emocji, sięgający 55%, przypisywany jest właśnie ekspresji twarzy [286]. Pionierem w badaniach nad wyrażaniem i rozpoznawaniem ludzkich emocji był Paul Eckman. Prowadzone przez niego badania na izolowanej populacji Papui i Nowej Gwinei wykazały, że członkowie izolowanej kultury są w stanie wiarygodnie ocenić emocje prezentowanych na fotografiach ludzi pochodzących z innych kultur. Na tej podstawie wysnuł wniosek, że ekspresja emocji jest biologicznie uwarunkowana i uniwersalna dla wszystkich ludzi [103]. Dalsze badania pozwoliły na opracowanie listy 6 podstawowych emocji, wśród których wymieniono: złość, wstręt, strach, szczęście, smutek i zaskoczenie. Lista ta jednak w toku dalszych badań była poszerzana o inne emocje zaliczane odpowiednio do emocji o znaku dodatnim lub ujemnym [102]. Do oceny rozpoznawania emocji twarzy wykorzystuje się metody, które opierają się na prezentacji zdjęć aktorów prezentujących różne emocje. Pierwsze opracowane testy ograniczały się do prezentacji widoku oczu [64] lub centralnych elementów twarzy. Natomiast w ostatnim czasie coraz częściej wykorzystywaną metodą jest bateria testów opracowana na Uniwersytecie w Pensylwanii, która pozwala na badanie pamięci operacyjnej (test zapamiętywania twarzy), jak również na ocenę zdolności rozpoznawania emocji i ich nasilenia [159]. Dotychczas najwięcej badań zaburzeń rozpoznawania twarzy prowadzono u pacjentów ze schizofrenią i autyzmem, u których najsilniej widoczna jest obecność deficytów emocjonalno-poznawczych [160–161, 168, 215]. Liczne badania potwierdziły deficyty w zakresie identyfikacji twarzy i jej emocjonalnego wyrazu [35, 190, 237, 243]. Deficyty te były silniej wyrażone u chorych na autyzm niż u chorych na schizofrenię [35]. W badaniach dotyczących zaburzeń odżywiania się wykazano, że jadłowstręt i bulimia wiążą się z mniejszą umiejętnością identyfikowania własnych uczuć oraz niezdolnością do rozpoznawania stanów emocjonalnych, przy czym w tym ostatnim przypadku deficyt ten może oznaczać upośledzenie rozpoznawania własnych, jak również cudzych emocji [444]. Może to prowadzić do podtrzymywania dysfunkcyjnych zachowań [472]. Ponadto, kobiety chorujące na JP częściej wykazują cechy aleksytymii w porównaniu z grupą kontrolną [39, 84]. Stało się to podstawą do zaproponowania modeli patogenetycznych jadłowstrętu, w których podstawowe znaczenie przypisuje się zaburzeniom przetwarzania emocji [116]. Jednym z przejawów zaburzeń procesów emocjonalnych jest depresja, której częste współwystępowanie z JP zostało potwierdzone w badaniach klinicznych [56]. Wyniki kilku badań przeprowadzonych przy użyciu różnych metod wskazują, że pacjentki z JP mniej precyzyjnie rozpoznają emocje wyrażane na twarzach niż osoby zdrowe [244, 325, 487–488]. Wykazano także, że poza mniejszą dokładnością rozpoznawania emocji twarzy wyrażających sześć podstawowych emocji: złość, obrzydzenie, strach, szczęście, smutek i zdziwienie chore na JP udzielały odpowiedzi po dłuższym niż osoby zdrowe czasie [204]. Natomiast wyniki dwóch badań, w których zastosowano komputerowe wersje zadań do oceny rozpoznawania emocji twarzy nie potwierdziły tych spostrzeżeń [225, 287]. Niektórzy autorzy zauważają, że niezdolność do rozpoznawania emocji może wynikać ze swoistej dla JP i zaburzeń ze spektrum autystycznego przewagi myślenia analitycznego nad syntetycznym, które zakłóca złożony proces konieczny do rozpoznawania sygnałów emocjonalnych [260]. W najnowszych badaniach wykazano istotny zwią-

zek pomiędzy częstym rozpoznawaniem twarzy wyrażających smutek a diagnozą JP, BMI oraz objawami obsesyjno-kompulsyjnymi. W szczególności objawy OCD okazały się istotnym czynnikiem predykcyjnym słabszego rozpoznawania emocji [60]. Przyczyna tych zaburzeń nie jest znana. Nie jest również jasne, jakie czynniki mogą na nie wpływać (poziom wykształcenia, inteligencja, współzachorowalność na inne zaburzenia psychiczne, aleksytymia).

1.7.3.3. Cechy osobowości

Pacjentki z zaburzeniami odżywiania się wyróżniają się charakterystycznymi cechami. W przypadku pacjentek z rozpoznaniem JP najczęściej obserwuje się perfekcjonizm, skłonność do zachowań obsesyjno-kompulsyjnych, niską samoocenę, poczucie braku efektywności, nasiloną potrzebę kontroli, sztywność myślenia oraz ograniczoną spontaniczność, inicjatywę i ekspresję emocjonalną [89, 130, 164, 435, 478, 485]. Wśród wymienionych cech w szczególności perfekcjonizm okazał się cechą stałą utrzymującą się po ustąpieniu objawów choroby [404]. W badaniach obejmujących populację osób zdrowych stwierdzono, że w sytuacjach stresowych u osób o wysokim wskaźniku perfekcjonizmu, niezależnie od płci, nasila się dążenie do szczupłości, myślenie o podjęciu diety lub kuracji odchudzającej [368]. Cechy osobowości stały się przedmiotem wnikliwej analizy, gdy okazało się, że w przypadku zaburzeń odżywiania mogą stanowić pomocny w badaniach genetycznych endofenotyp. Zwrócono także uwagę na podobieństwo dynamiki rozwoju zaburzeń odżywiania i zaburzeń osobowości, które zwykle rozpoczynają się w okresie dojrzewania, charakteryzują się długim przebiegiem oraz okresami zaostrzenia objawów w sytuacjach stresowych [198, 292].

Wśród licznych teorii osobowości, w praktyce kliniczno-badawczej najczęściej wykorzystywana jest teoria cech, która opisuje osobowość, jako zespół charakterystycznych dla danego człowieka cech. Cecha w tym ujęciu to względnie stała, charakterystyczna dla jednostki, zgeneralizowana tendencja do określonych zachowań, przejawiająca się w różnych sytuacjach [410].

W badaniach opierających się na ustrukturyzowanych wywiadach klinicznych, stworzonych na podstawie klasyfikacji DSM, stwierdzono występowanie zaburzeń osobowości u 23–80% pacjentów z zaburzeniami odżywiania się. Zaobserwowane rozbieżności wynikały z różnorodności stosowanych kwestionariuszy [152, 175, 391]. Pomimo to, badania te pozwoliły na zaobserwowanie, że zaburzenia osobowości występowały dwukrotnie częściej u pacjentek z JP niż w grupie osób zdrowych [151] i wiązały się ze złym funkcjonowaniem społecznym [318]. Opracowanie i wprowadzenie w latach 90. kwestionariuszy wielowymiarowych, pozwoliło na badanie cech osobowości. Przegląd metod wielowymiarowej oceny cech osobowości u pacjentek z zaburzeniami odżywiania się dokonany przez Mikołajczyk i wsp. [292] pozwolił na wskazanie kilku cech stanowiących istotne czynniki ryzyka rozwoju zaburzeń odżywiania się. Wśród nich wymieniono między innymi wysoki poziom neurotyzmu [202], podwyższony poziom kompulsyjności i trudności interpersonalne, określane mianem „usztynienia” [136, 413]. Wykorzystanie kwestio-

natrusza do oceny aktywacji i hamowania systemu zachowania (*The Behavioural Inhibition System and Behavioural Activation System Scales – BIS/BAS*) pozwoliło na zróżnicowanie cech charakterystycznych dla różnych zaburzeń odżywiania się. Kane i wsp. wykazali, że pacjentki z bulimią w stosunku do osób zdrowych z grupy kontrolnej prezentowały wysoki poziom uzależnienia od nagrody objawiającej się zarówno w sferze dążenia do celu, jak i reakcji na oczekiwaną nagrodę [217]. Z kolei Claes i wsp. (2006) przy użyciu tego samego kwestionariusza wykazali, że pacjentki z JP_R charakteryzowały się wyższym poziomem lęku i uzależnienia od nagrody niż osoby z grupy kontrolnej, jak i pacjentki z JP_B i bulimią [71]. W 1987 roku Cloninger sformułował psychobiologiczną koncepcję osobowości [73]. W oparciu o tę koncepcję Cloninger pierwotnie stworzył Trójwymiarowy Kwestionariusz Osobowości (*Tridimensional Personality Questionnaire – TPQ*) opisujący takie wymiary jak: poszukiwanie nowości (*novelty seeking*), unikanie szkody (*harm avoidance*) oraz zależność od nagrody (*reward dependence*) [75]. Przy użyciu tego kwestionariusza Brewerton i wsp. (1993) wykazali, że pacjentki z JP osiągały wyższe wyniki w zakresie unikania szkody i wytrwałości (podskali zależności od nagrody) zarówno w porównaniu do grupy kontrolnej, jak i do innych typów zaburzeń odżywiania się [44]. Z kolei Kleifield i wsp. (1994) przedstawili wyniki wskazujące, że pacjentki z JP osiągały niższe wartości w skali poszukiwania nowości zarówno w porównaniu do grupy kontrolnej, jak i pozostałych pacjentek z bulimią i JP_B [234]. Natomiast Bulik i wsp. (1995) wykazali, że pacjentki z JP charakteryzują się zdecydowanie niskimi wartościami w zakresie poszukiwania nowości [51]. Wydaje się, że z zaprezentowanych wyników badań wyłania się całościowy obraz charakterystycznych cech osobowości pacjentek z JP. Niemniej w kolejnych latach pojawiła się nowa wersja kwestionariusza.

1.7.3.4. Kwestionariusz Temperamentu i Charakteru (TCI)

W 1994 roku Cloninger opracował nową wersję kwestionariusza do oceny cech osobowości [76]. Wśród metod wielowymiarowej oceny zaburzeń osobowości Kwestionariusz Temperamentu i Charakteru (TCI) stał się najczęściej wykorzystywanym w badaniach kliniczno-naukowych. Jest to kwestionariusz skonstruowany w oparciu o psychobiologiczną koncepcję osobowości, sformułowaną przez Cloningera. Koncepcja ta zakłada istnienie dwóch komponentów: temperamentu, definiowanego jako indywidualny zestaw zachowań i reakcji w odpowiedzi na czynniki środowiska oraz charakteru, stanowiącego zindywidualizowaną cechę kształtującą się w trakcie rozwoju osobniczego, decydującą o tym, w jaki sposób jednostka spostrzega samą siebie. W tym ujęciu temperament stanowi biologiczną bazę dla rozwoju cech osobowości uwarunkowaną genetycznie, natomiast charakter kształtuje się w oparciu o temperament i bodźce środowiska. Jednocześnie psychobiologiczna koncepcja osobowości zakłada związek poszczególnych wymiarów osobowości z układami neuroprzekaźników. Zgodnie z teorią Cloningera [73] cecha poszukiwania nowości wiąże się z aktywnością układu dopaminergicznego, cecha unikania szkody z czyn-

nością układu serotonergicznego, natomiast zależność od nagrody z układem noradrenergicznym [186].

W badaniach pacjentek z JP przy użyciu TCI stwierdzono, że pacjentki te w istotny sposób różnią się uzyskiwanymi wynikami od osób zdrowych. Pacjentki z JP uzyskiwały podwyższone wyniki w skali unikania szkody (*Harm Avoidance* – HA) [307]. Podwyższone wyniki w skali unikania szkody utrzymywały się także u zdrowych osób z jadłowstrętem w wywiadzie, a także u pacjentek z przewlekłą postacią zaburzeń odżywiania co potwierdza, że cecha ta jest stała i charakterystyczna dla pacjentek z JP niezależnie od przebiegu choroby [34]. W innych badaniach stwierdzono, że pacjentki z JP charakteryzowały się obniżonym wymiarem zależności od nagrody (*Novelty Seeking* – NS) [93, 111, 293], samokierowania [202] i skłonności do współpracy [63]. Tendencja ta była jeszcze silniej wyrażona w podgrupie pacjentek o typie restrykcyjnym, które dodatkowo wyróżniały się większą wytrwałością (*Persistence* – P) [34, 93, 111]. Pacjentki z bulimiczno-oczyszczającym typem jadłowstrętu psychicznego reprezentowały pośredni typ profilu osobowości, między bulimią i restrykcyjną postacią JP [93].

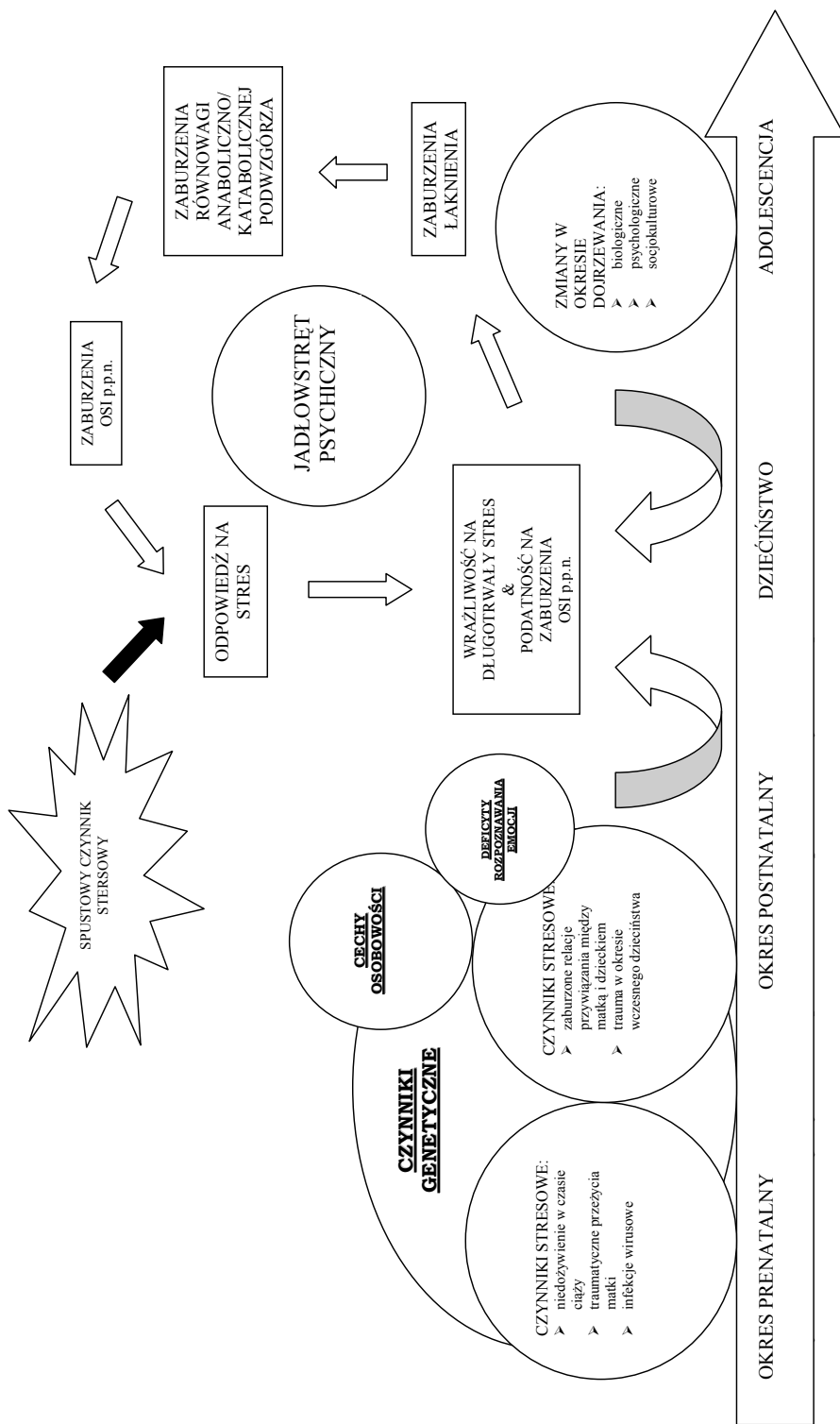
W dotychczasowych badaniach skupiono się na poszukiwaniu takich cech osobowości, którymi charakteryzują się pacjentki z JP i stanowią czynnik rozwoju tej choroby. W najnowszych badaniach zaprezentowanych przez Amianto F. i wsp. (2010) zadano pytanie, czy są zatem takie cechy osobowości, które chronią przed rozwojem JP. W badaniu tym autorzy dowodzą, że wytrwałość, zaradność oraz autotranscendencja, oceniane z wykorzystaniem TCI, stanowią niezależne czynniki prognostyczne JP. Ponadto, wśród wymiarów osobowości, zaradność negatywnie korelowała z impulsywnością i lękiem, podczas gdy akceptacja duchowości pozytywnie korelowała z impulsywnością. W badaniu wzięły udział zarówno pacjentki z JP, jak i ich zdrowe rodzeństwo, a także niespokrewnione osoby zdrowe. Zarówno pacjentki, jak i ich zdrowe rodzeństwo prezentowało zgodność w zakresie niskiej oceny doświadczanej matczynej troski i jednocześnie nadmiernej nadopiekuńczości w porównaniu z osobami zdrowymi. Zdrowe rodzeństwo pod względem większości badanych zmiennych nie różniła się od osób zdrowych. Jedynie w zakresie wymiaru autotranscendencji zdrowe rodzeństwo uzyskiwało istotnie wyższe wartości niż chore rodzeństwo i osoby z grupy kontrolnej. Wskazuje to na potencjalny protekcyjny charakter tego wymiaru osobowości, który rozwija się we wczesnym okresie niemowlęcym i może sprzyjać adaptacji do nieuniknionego bólu czy traumatycznych przeżyć. Na tej podstawie sformułowano hipotezę, że autotranscendencja stanowi czynnik chroniący przed rozwojem JP, nie poprzez bezpośredni wpływ na objawy, ale poprzez redukcję negatywnego wpływu wychowania na rozwój osobowości [9]. Kliniczne implikacje tego doniesienia potwierdzają istotne znaczenie działań prewencyjnych w zakresie psychoedukacji rodziców, którzy poprzez właściwe podejście mogą wzmacniać autoprotekcyjną konfigurację cech osobowości. Jednocześnie wskazuje się na konieczność dalszego poszukiwania oraz rozróżnienia specyficznej (*nonshared*) i wspólnej (*shared*) zmienności genetycznej pomiędzy zdrowym i chorym rodzeństwem z JP. Dotychczasowe wyniki badań zarówno z użyciem kwestionariusz TPQ, jak i TCI zostały wykorzystane w metaanalizie przeprowadzonej

w 2010 roku. Ponieważ obydwa kwestionariusze zgodnie obejmują dwa wymiary temperamentu związane z wrażliwością na karę (*punishment sensitivity*) – poszukiwanie nowości oraz unikanie szkody – tylko te były przedmiotem analizy. Celem tego badania było przybliżenie, czy zaburzenia układu nagrody i kary mogą wpływać na podtrzymywanie zaburzeń odżywiania się oraz mieć implikacje kliniczne. W badaniu tym analizowano łącznie 25 prac, które ukazały się do końca 2008 roku i zawierały założone przez autorów podstawowe informacje dotyczące rozpoznania, wielkości grupy badanej, wieku, wartości BMI i chorób współtowarzyszących. W zakresie wymiaru poszukiwania nowości (NS) potwierdzono utrzymującą się tendencję pacjentek z JP do uzyskiwania niskich wartości, która była jeszcze silniej wyrażona w podgrupie pacjentek z JP_R w porównaniu do grupy kontrolnej. Natomiast w zakresie unikania szkody (HA) pacjentki z JP charakteryzowały się wysokim poziomem tego wymiaru w porównaniu do grupy kontrolnej [169].

1.7.4. Neurorozwojowy model JP

Na rycinie 1. dokonano schematycznego podsumowania neurorozwojowej hipotezy JP. Pierwotny model, zaproponowany przez Connan i wsp. w 2003, został uzupełniony o wyniki badań opisane w kolejnych podrozdziałach „Neurorozwojowego modelu JP”. Punktem wyjściowym w tym modelu są czynniki genetyczne, w szczególności biorące udział w dojrzewaniu o.u.n.

Oczywiście rodzi się pytanie, które postawili Rybakowski i Rajewski „Czy we wszystkich zaburzeniach psychicznych obowiązuje model rozwojowy?”. Autorzy wykazują, że rozpowszechnienie zaburzeń psychicznych w okresie rozwoju jest znaczne, a obserwacje wskazują, że zaburzenia dotyczą nawet co piątego dziecka. Podkreślają również, że ww. zaburzenia są istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń psychicznych w wieku dorosłym, na co wskazują obserwacje, że u ponad połowy pacjentów przed 15. rokiem życia występowały te same lub inne zaburzenia psychopatologiczne [372]. Autorzy potwierdzają, że rozwojowy model patogenetyczny tłumaczy rozwój zaburzeń psychicznych w postaci kaskady patologicznych procesów rozwojowych prowadzących od predyspozycji genetycznej do zachorowania. Kaskada ma swój początek w predyspozycji genetycznej, która na skutek działania różnych czynników środowiskowych, np. urazów psychicznych może przyczynić się do większej podatności na niekorzystne oddziaływania różnych stresorów, co jest zgodne z teorią neurorozwojową zaburzeń odżywiania się zaproponowaną przez Connan i wsp. (2003) [79].



Rycina 1. Neurorozwojowy model JP [za Connan F. i wsp. (2003) modyfikacja własna].

1.7.4.1. Neurotrofinowa hipoteza chorób psychicznych

Dotychczasowe badania wskazują, że zaburzenia psychiczne są związane z atrofią neuronalną i zaburzeniami plastyczności neuronalnej wynikającymi z zaburzeń neurorozwojowych, obserwowanych w postaci nieprawidłowości morfologicznych mózgu. Wśród czynników genetycznych mogących mieć potencjalny związek z obserwowanymi zmianami na pierwszy plan wysunęły się geny biorące udział w dojrzewaniu o.u.n. – geny kodujące neurotrofiny. Neurotrofinowa hipoteza chorób psychicznych zakłada, że aktywność neuronów jest uwarunkowana ekspresją, sekrecją oraz aktywnością neurotrofin.

1.7.4.2. Rola neurotrofin

Neurotrofiny (NGF, BDNF, NT-3, NT-4/5) to heterogenna grupa białek produkowana i wydzielana przez wiele tkanek, posiadająca jednak najistotniejsze znaczenie w o.u.n. W cytoarchitekturze komórkowej produkcja neurotrofin zachodzi w siateczce śródplazmatycznej w postaci pre pro neurotrofin, które podlegają kilkustopniowemu dojrzewaniu zanim uzyskają formę o pełnej aktywności biologicznej. Neurotrofiny aktywują dwa rodzaje receptorów: TRK o aktywności kinazy tyrozynowej (TRKA, TRKB, TRKC), które łączą się z poszczególnymi neurotrofinami z różnym powinowactwem oraz p75NTR, który współdziała ze wszystkimi neurotrofinami. NGF wiąże się z TRKA, BDNF i NT4 wiążą do TRKB, NT3 wiąże się TRKC. Neurotrofiny mogą tworzyć homo- i heterodimery, co zwiększa zakres regulacji przekazywania sygnału, np. możliwy jest kompleks sygnalizacyjny w postaci trzech molekuł (NGF-p75NTR-TRKA). Neurotrofiny i ich receptory syntetyzowane są w kilku różnych wariantach, które różnią się pod względem aktywności biologicznej [390]. Neurotrofiny odgrywają kluczową rolę w przetrwaniu, różnicowaniu i plastyczności neuronów obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego. Ich ekspresja zachodzi w układzie nerwowym podczas embrio- i organogenezy, a także w czasie całego życia, dzięki czemu są zaangażowane w regenerację nerwów i regulację aktywności synaptycznej, utrzymując w ten sposób plastyczność mózgu [101]. Zaburzenia w ekspresji bądź funkcji tych białek prowadzić mogą do takich zmian, jak: nieprawidłowości rozwoju neuronów, zaburzenia migracji komórek i połączeń neuronalnych (dyskoneksja), plastyczność i anomalie strukturalne. Konsekwencją tych procesów zachodzących podczas rozwoju mózgu mogą być zaburzenia procesów kognitywnych i emocjonalnych rozwijających się w trakcie późniejszego życia [249–250].

1.7.4.3. Geny kandydujące związane z teorią neurotrofinową

BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor)

Wśród czynników genetycznych mogących mieć związek z zaburzeniami rozwoju mózgu szczególne zainteresowanie budzi BDNF – czynnik neurotroficzny mózgo-pochodny [395]. BDNF wpływa na rozwój neuronów dopaminergicznych, serotoni-

nergicznych i cholinergicznym [268]. BDNF jest ważnym czynnikiem rozwoju kory czołowej i hipokampa [271]. We wczesnym okresie życia BDNF wpływa prawie na wszystkie aspekty rozwoju ośrodkowego układu nerwowego. Oddziaływanie to obejmuje: wpływ na proliferację komórek nerwowych, migrację komórek nerwowych, przeżycie i protekcję neuronów oraz plastyczność neuronalną związaną ze wzrostem dendrytów, a także tworzeniem połączeń neuronalnych i formowaniem synaps. Dowiedziono również udział BDNF w synaptogenezie, molekularnych procesach uczenia się, powstawania oraz utrwalania pamięci poprzez długotrwałe wzmocnienie synaptyczne w hipokampie (*long term potentiation* – LTP). Podczas rozwoju ekspresja BDNF jest znacznie większa w mózgu w porównaniu do tkanek obwodowych. Istotny wzrost ekspresji BDNF w mózgu jest obserwowany w rozwoju postnatalnym. W dojrzałym układzie nerwowym BDNF wykazuje bardzo zróżnicowany wzór ekspresji. Najwyższy poziom mRNA zaobserwowano w hipokampie, ciele migdałowatym, korze mózgowej i podwzgórzu [78]. BDNF oddziałuje z receptorem błonowym TrkB (*tyrosine kinase B*) [399]. Związanie BDNF z receptorem prowadzi do aktywacji złożonych wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywania sygnałów, w których zaangażowanych jest wiele białek tzw. wtórnych przekaźników sygnału. TrkB ulega ekspresji w różnych jądrach podwzgórza. Liczne z tych jąder są zaangażowane w procesy kontroli aktywności ruchowej i sytości. Z tego powodu BDNF mógłby wpływać na aktywność fizyczną oraz zachowania związane z przyjmowaniem pokarmu. Pierwsze doniesienie Lapchak’a i Hefti’ego (1992) wskazywało na rolę BDNF w regulacji zachowań żywieniowych i ograniczenie przyrostu wagi [251]. W modelu zwierzęcym podanie BDNF bezpośrednio do podwzgórza szczurów spowodowało utratę wagi i supresję apetytu [334]. Opisane zaburzenia są obserwowane w okresie niedożywienia. BDNF wpływa również na wydzielanie hormonalne, w tym również na oś podwzgórze-przysadka-gonady, których nieprawidłowe funkcjonowanie postuluje się w etiopatologii jadłowstrętu psychicznego. W kilku badaniach dowiedziono, że poziom BDNF w surowicy krwi pacjentek z JP jest istotnie obniżony [311]. Ludzki gen *BDNF* został zlokalizowany na chromosomie 11 (11 p.13). Stosunkowo niedawno określono dokładną budowę ludzkiego genu *BDNF*. Gen obejmuje sekwencję około 70 tysięcy par zasad i składa się z 11 eksonów oraz posiada 9 funkcjonalnych, tkankowo specyficznych promotorów [347]. Wśród licznie badanych polimorfizmów genu *BDNF* największe znaczenie w predyspozycji do chorób neuropsychiatrycznych przypisuje się funkcjonalnemu polimorfizmowi pojedynczego nukleotydu (*Single Nucleotide Polymorphism* – SNP). Polimorfizm ten charakteryzuje się substytucją 196G>A, powodującą na poziomie białka zamianę waliny w pozycji 66 na metioninę (Val66Met). Zamiana ta wpływa na sekrecję kodowanej formy białka. Ponadto wykazano, że allel Val66 wiąże się z większą aktywnością białka, co wpływa na szereg szlaków przekazywania sygnału na poziomie neuronalnym. Uzyskane wyniki badań asocjacyjnych w chorobach psychicznych są niejednoznaczne. W przypadku JP pierwotnie allel Met66 wykazał silną asocjację z restrykcyjnym typem JP i niską wartością współczynnika BMI (*body mass index*) w populacji hiszpańskiej [357]. Wykonane badania replikacyjne potwierdziły asocjację allelu Met66 w całej grupie zaburzeń odżywiania się, niezależnie od badanej

subpopulacji (bulimia, jadłowstręt psychiczny restrykcyjny i bulimiczno-oczyszczająca) [95, 238, 359-360, 371]. Nieliczne jak dotąd doniesienia negatywne [88, 123] nie wykluczają allelu Met66 jako czynnik ryzyka dla JP. Ponadto badania asocjacyjne genów – receptorów (*NTRK2* i *NTRK3*) dla BDNF wskazują na istotne znaczenie neurotrofin w regulacji zachowań żywieniowych i potencjalnych czynników predysponujących do JP. W badaniach z wykorzystaniem czynnościowego rezonansu magnetycznego wykazano, że polimorfizm Val66Met jest związany z różnicami w objętości hipokampa i tym samym może stanowić czynnik zwiększający podatność na rozwój dysfunkcji związanych z tym obszarem mózgu [48, 422]. Potwierdzono również związek funkcjonalny pomiędzy hipokampem i korą przedczołową. Wczesne uszkodzenie hipokampa prowadzi do obniżenia ekspresji genu *BDNF* w korze przedczołowej, związanej ze sprawnością pamięci operacyjnej [270]. Liczne badania wskazują na związek polimorfizmów genu *BDNF* ze sprawnością pamięci operacyjnej, badanej z wykorzystaniem m.in. testu WCST [247, 312, 375, 377]. Stwierdzono również korelację pomiędzy polimorfizmami genu *BDNF* a cechami osobowości, takimi jak zależność od nagrody mierzonej kwestionariuszem TCI oraz ekstrawersji mierzonej kwestionariuszem NEO-PI [126, 195, 230].

NTRK2 (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, type 2)

Gen *NTRK2* kodujący receptor TrkB zlokalizowano na chromosomie 9q22.1 [309]. TrkB należy do rodziny białkowej receptorów neurotrofinowych typu kinazy tyrozynowej. Ligandami dla TrkB są BDNF oraz neurotrofina 4/5 [20]. Gen charakteryzuje się złożoną budową; składa się z 24 eksonów, posiada kilka miejsc promotorowych, splicingowych i potencjalnych sygnałów poliadenylacji. Na jego matrycy może powstać 10 mRNA, jednak dominuje ekspresja białka pełnej długości oraz izoformy trkB.T1 o krótszej domenie cytoplazmatycznej. Ekspresja genu rozpoczyna się na wczesnym etapie rozwoju embrionalnego i jest utrzymywana w trakcie całego życia. Ekspresja białka o pełnej długości, jak i krótszych form jest ściśle regulowana [409].

W badaniach asocjacyjnych całego genomu (*Genome Wide Association Study* – GWAS) polimorfizm rs2769605 w *NTRK2* wykazał istotny związek z chorobą afektywną dwubiegunową (CHAD) w populacji afroamerykanów, zależności takiej nie wykazano dla populacji euroamerykanów. Pojedyncze doniesienia dotyczące analizy polimorfizmów genu *NTRK2* w schizofrenii (SCH) jak dotąd nie przyniosły pozytywnych rezultatów [176, 392]. Dotychczas opublikowano, jedno doniesienie obejmujące analizę 14 polimorfizmów SNP w obrębie genu *NTRK2* u pacjentek z JP. Potwierdzono związek tego genu w predyspozycji do JP tylko w szczególności JP_B, oraz cechą unikania szkody charakterystyczną dla JP [358]. W chwili obecnej brak jest doniesień na temat wpływu badanych polimorfizmów na sprawność funkcji poznawczych.

FYN (Fyn Tyrosine Kinase)

Gen *FYN* zlokalizowano na chromosomie 6q21. Region ten wykazał sprzężenie ze schizofrenią, dlatego stał się interesującym genem kandydującym w chorobach psy-

chicznych [53]. Gen składa się z 11 eksonów, w wyniku alternatywnego składowania eksonu 7 mogą powstać trzy izoformy kinazy Fyn. Fyn należy do rodziny kinaz białkowych Src o szczególnie wysokiej ekspresji w układzie limbicznym. Bierze udział w regulacji rozwoju neurytów, mielinizacji, a także procesie długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (*long-term potentiation* – LTP) podczas uczenia się i zapamiętywania [299]. W dojrzałych synapsach Fyn łączy się funkcjonalnie z receptorami: NMDA i nikotynowymi, TrkB, oraz amyloidem β . Fosforylacji przez Fyn preferencyjnie ulega podjednostka GRIN2B receptora NMDA, co zwiększa jego przepuszczalność dla jonów. Proces ten bierze udział w kilku funkcjach mózgu – tolerancji na etanol, LTP, podatności na padaczkę [172]. Fyn zaangażowany jest w szlaki przekazywania sygnału BDNF/TrkB [197]. Kinaza Fyn ulega szczególnie wysokiej ekspresji w układzie limbicznym [481]. Nieliczne badania w związku z zaburzeniami psychicznymi wymagają badań replikacyjnych, ale wskazują na kierunek dalszych badań. W analizie trzech polimorfizmów genu *FYN* (rs706895, rs6916861 i rs3730353) potwierdzono rolę genu w CHAD w populacji polskiej [420], natomiast w przypadku JP nie ma tego typu doniesień. Stwierdzony podwyższony poziom ekspresji genu *FYN* w korze przedczołowej zmarłych pacjentów z SCH [321] pozwolił w kolejnych badaniach na wykazanie związku ekspresji genu *FYN* z zaburzeniami funkcji poznawczych [179]. Późniejsze badania z wykorzystaniem testu WCST potwierdziły wpływ polimorfizmów tego genu na wykonanie testu WCST [376].

Gen *GSK3 β* (*Glycogen Synthase Kinase-3beta gene*)

Gen *GSK3 β* został zmapowany na chromosomie 3q13.3 – q21. *GSK3 β* i odgrywa kluczową rolę w Wnt i insulinowej kaskadzie sygnału. Kinaza syntazy glikogenu β fosforyluje syntazę glikogenu i dezaktywuje w ten sposób enzym. *GSK3 β* pełni ważną rolę w ośrodkowym systemie nerwowym poprzez regulację licznych procesów cytoszkieletowych mogących prowadzić do neurodegeneracji. *GSK3 β* jest zaangażowane również w procesy regulacji ekspresji genów o.u.n., bierze udział w regulacji wzrostu komórkowego i transformacji nowotworowej czy apoptozie. W nawiązaniu do neurorozwojowej teorii schizofrenii postuluje się udział *GSK3 β* w etiopatogenezie tej choroby, co potwierdzają badania aktywności *GSK3 β* w korze czołowej pacjentów ze schizofrenią, która jest 45% niższa niż w grupie kontrolnej. Wykryto, że stężenie białka *GSK3 β* jest znacznie niższe u pacjentów chorych na schizofrenię. Badania polimorfizmów w obrębie genu *GSK3 β* w schizofrenii nie przyniosły jednoznacznych wyników, ponieważ istnieją zarówno pozytywne, jak i negatywne wyniki badań obejmujących łącznie analizę 9 polimorfizmów genu *GSK3 β* . Stwierdzono natomiast wpływ tego genu na zwiększone ryzyko wystąpienia choroby afektywnej dwubiegunowej potwierdzone obserwacjami inhibicyjnego działania soli litu na *GSK3 β* [196, 421]. Wśród najczęściej analizowanych polimorfizmów znalazły się dwa zlokalizowane w obrębie sekwencji promotora nieulagającej translacji: –1727A/T i –50 C/T (rs334558). Jednak dotychczasowe badania również przynoszą rozbieżne wyniki [326, 381, 396]. W badaniach JP jak dotąd nie prowadzono podobnych analiz.

Gen *GRIN2B* (*Glutamate Receptor, Ionotropic, N-methyl-D-aspartate, Subunit 2B*)

Gen *GRIN2B* zlokalizowano w regionie chromosomowym 12p.12. Neurotransmisja glutaminergiczna wpływa na liczne procesy komórek nerwowych, takie jak: szybkość transmisji synaptycznej, migracja neuronów, proliferacja, powstawanie synapsy, stabilność i plastyczność neuronalna, a także długoterminowa potencjalizacja. Receptory NMDA składają się z dwóch podjednostek GRIN1 oraz dwóch podjednostek GRIN2(A-D). Pięć genów *GRIN2* ulega ekspresji w różnych obszarach mózgu. Podjednostki GRIN2(A-D) odpowiedzialne są za różne właściwości podtypów receptorów NMDA. Receptory zawierające podjednostkę GRIN2B odpowiedzialne są za długotrwałe wzmocnienie synaptyczne oraz procesy uczenia się i pamięci. W trakcie rozwoju prenatalnego *GRIN2B* ulega ekspresji w całym mózgu, natomiast w okresie postnatalnym ulega ograniczeniu do obszarów kory czołowej, ciemieniowej oraz hipokampa, jąder migdałowatych oraz wzgórza [274, 465], w tym obszarów związanych ze sprawnością pamięci operacyjnej. Wyniki ostatnio opublikowanej metaanalizy wydają się potwierdzać związek zarówno genu *GRIN2A*, jak i *GRIN2B* ze schizofrenią i chorobami afektywnymi [66, 264]. Niemniej nieliczne jak dotąd badania nie pozwalają na ostateczne podsumowania. Podobna sytuacja dotyczy JP; dotychczas opublikowano pojedyncze doniesienie dotyczące związku polimorfizmu 5073T>G genu *GRIN2B* z JP.

Gen *GRIN2A* (*Glutamate Receptor, Ionotropic, N-methyl-D-aspartate, Subunit 2A*)

Gen kodujący podjednostkę kanału NMDA – *GRIN2A* zlokalizowano w regionie 16p13. Receptory zawierające podjednostkę 2A odpowiadają za aktywność motoryczną. W związku z tym gen *GRIN2A* kodujący jedną z podjednostek receptora NMDA może stanowić ważny gen kandydujący w chorobach neuropsychologicznych. W badaniach sprzężeń Turic i wsp. uzyskali sygnał ADHD z *locus* na chromosomie 16p13 [450]. W tym miejscu właśnie zlokalizowany jest gen *GRIN2A*. Badań asocjacyjnych genu *GRIN2A* z JP jak dotychczas nie prowadzono.

Gen *SNAP-25* (*Synaptosomal-associated protein*)

Gen *SNAP-25* jest zlokalizowany na chromosomie 20p11.2. Produkt genu bierze udział w wydzielaniu katecholamin, a jego wysoka ekspresja jest specyficzna dla komórek nerwowych. Wspólnie z syntaksyną i VAMP-synaptobrewiną tworzy kompleks, który wpływa na fuzję pęcherzyków zawierających neurotransmitter z błoną presynaptyczną. Zmiany w poziomie ekspresji genu *SNAP-25* mogą być przyczyną zmian poziomu uwalniania neurotransmitterów [473]. Stąd mutacje w tym genie mogą wpływać na poziom tego białka i funkcjonowanie synapsy oraz magazynowanie neuroprzekazników. Badania asocjacyjne wskazują na związek polimorfizmów tego genu ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na schizofrenię i ADHD. Stwierdzono również związek z odpowiedzią na działanie leków antypsychotycznych i wzrostem wagi po ich zastosowaniu [109, 252, 306]. W przypadku JP brak doniesień o prowadzeniu podobnych badań.

1.8. Interakcja gen – gen (GxG) oraz gen – środowisko (GxE)

Zgodnie z modelem poligenicznym, w analizie chorób złożonych, takich jak jadłowstręt psychiczny, wpływ pojedynczego *locus* na rozwój choroby jest niewielki. Dlatego w badaniach molekularnej predyspozycji do JP celowa jest analiza wielu polimorfizmów w różnych genach zwiększających ryzyko choroby. Synergistyczne oddziaływanie badanych polimorfizmów sprawia, że ich wpływ może być widoczny jedynie u osób posiadających niekorzystne warianty we wszystkich badanych genach. Dlatego też analiza interakcji gen – gen (GxG) pozwala na uchwycenie nawet subtelnych zależności pomiędzy badanymi polimorfizmami w predyspozycji do zachorowania, niemożliwej do zaobserwowania w klasycznych analizach asocjacji.

W analizie genetycznej chorób złożonych należy również rozważyć wpływ czynników środowiskowych, które w istotny sposób mogą modyfikować zarówno nasilenie objawów, jak i przebieg choroby. Jadłowstręt psychiczny, podobnie jak wszystkie zaburzenia psychiczne, należy do chorób złożonych o niewątpliwym udziale czynników genetycznych i środowiskowych w etiopatogenezie choroby. Związek ten może być rozpatrywany na trzech poziomach. Pierwszy bada oddziaływanie czynników genetycznych i środowiskowych (GxE) w przypadku bliźniąt. Drugi poziom dotyczy badań epigenetycznych, w których wykazano, że środowisko może powodować zaburzenia ekspresji genów. Trzecim typem korelacji GxE, najczęściej kojarzonym i stosowanym, są badania, w których analizowany jest związek określonego fenotypu z interakcją specyficznego wariantu genu ze specyficznym czynnikiem środowiskowym. W przypadku JP analiza mogłaby dotyczyć konkretnych polimorfizmów i ekspozycji na środowiskowe czynniki wysokiego ryzyka, takie jak np. uprawianie gimnastyki artystycznej, baletu lub modelingu. W dostępnej literaturze przedmiotu odnajdujemy jednak nieliczne prace dotyczące analizy GxE w zaburzeniach psychicznych. Wynika to przede wszystkim z trudności metodologicznych w prowadzeniu analiz już na poziomie statystycznym interakcji gen-gen (GxG). Nałożenie do tego złożonej interakcji z czynnikami środowiskowymi komplikuje obraz i tym bardziej utrudnia wnioskowanie. Wydaje się jednak, że w przypadku „silnych” genów kandydujących, takich jak *5-HTR2A* czy *BDNF*, których związek z JP został udowodniony w licznych badaniach, naturalną konsekwencją będą dalsze analizy z uwzględnieniem czynników środowiska [491].

1.9. Subfenotyp i endofenotyp

Tradycyjne nozologiczne kryteria diagnostyczne zaburzeń psychicznych przedstawione w DSM-IV i ICD-10 są niewystarczające do opisanego fenotypu osób z JP ze względu na heterogenność objawów choroby. Wyjaśniając genetyczne podłoże JP badacze coraz większy nacisk kładą na wyodrębnienie bardziej homogennych grup pacjentów na podstawie obrazu klinicznego choroby. W analizach asocjacyjnych JP wyodrębnia się pacjentów bądź zgodnie z kryteriami diagnostycznymi DSM-IV z typem bulimicznym i restrykcyjnym, lub coraz częściej wyróżnia się pacjentów z kompulsyjnymi napadami objadania się, stosujących środki przeczyszczające, pro-

wokujących wymioty oraz pacjentów o typie restrykcyjnym, ograniczających spożywanie pokarmów lub/i stosujących intensywne ćwiczenia bez wspomnianych wyżej zabiegów. Istotnym przykładem są tu wyniki przedstawione przez Rebases i wsp., którzy wykazali związek allelu 66Met genu *BDNF* jedynie w podgrupie pacjentek o restrykcyjnym typie choroby, natomiast takiej zależności nie zaobserwowano w całej grupie pacjentek z JP [357, 359-360]. Dotychczasowe klasyczne badania asocjacyjne JP nie wykazały w sposób jednoznaczny wpływu wariantów genetycznych na zwiększone ryzyko zachorowania. Jedną ze strategii, która przyniosła częściowy sukces w innych zaburzeniach psychicznych jest analiza tzw. fenotypów pośrednich (tzw. endofenotypów). Endofenotyp jest biologicznym markerem związanym z chorobą, dziedzicznym i występującym częściej u zdrowych krewnych osób chorych niż w populacji ogólnej [257]. Wyniki badań dotyczących endofenotypów wskazują, że zaburzenia te występują już we wczesnym okresie choroby i utrzymują się w okresie remisji. Wykorzystanie endofenotypów wiąże się z prostszą analizą genetyczną, ponieważ jest to cecha mniej złożona niż kategoria diagnostyczna [145, 491].

Test WCST jest uznanym neuropsychologicznym markerem sprawności pamięci operacyjnej, związanej z aktywnością kory przedczołowej, wykorzystywanym w analizach genetyczno-molekularnych chorób psychicznych [37, 468]. Wysoki stopień odziedziczalności zaburzeń pamięci operacyjnej, badanej przy pomocy tego testu, potwierdziły badania bliźniąt. Prawie identyczny profil zaburzeń stwierdzono u bliźniąt monozygotycznych, a także wysoką zgodność u bliźniąt dizygotycznych, zwłaszcza w zakresie błędów perseweracyjnych [11]. Pierwsze badania zaburzenia procesów poznawczych obserwowanych u pacjentek z JP sugerowały, że są one wynikiem wyniszczającego działania głodzenia podczas choroby i mogą ulec poprawie na skutek przywrócenia prawidłowej diety oraz odzyskania należytej masy ciała [254, 423]. Jednakże badania skupiające się na upośledzeniu funkcji wykonawczych nie potwierdziły poprawy w ich zakresie w okresie remisji czy na skutek zastosowanego leczenia [231, 429]. Dlatego zwrócono uwagę, że zaburzenia funkcji wykonawczych mogą stanowić potencjalny endofenotyp dla zaburzeń odżywiania się. Wśród specyficznych zaburzeń funkcji wykonawczych, jako potencjalne endofenotypy rozważa się brak elastyczności oraz zaburzenia przerzutności uwagi – w zakresie zmiany kategorii (*set-shifting*) [183], a także słabą koherencję [276]. Zaburzenia te wykazują wysoką stabilność w ciągu choroby i odziedziczalność. Wskazuje się, że zaburzenia te mogą odgrywać istotną rolę zarówno w rozwoju choroby, jak i stanowić element podtrzymujący JP [49], który negatywnie wpływa na proces remisji [363]. Istotnym dowodem, wskazującym że możliwość wykorzystania zaburzeń funkcji wykonawczych – przerzutności uwagi jako endofenotypu w przypadku jadłowstrętu psychicznego było stwierdzenie występowania zaburzeń przerzutności uwagi u zdrowych sióstr pacjentek z JP oraz innych krewnych pierwszego stopnia [183, 363]. Ponadto zaburzenia te występowały niezależnie od stanu klinicznego pacjentek, zarówno w stanie choroby, jak i w remisji [405, 428]. Ostatnie badania potwierdziły ich niezależność od stanu odżywienia i masy ciała [124-125].

Istniejące doniesienia literaturowe wskazują, że zdolność rozpoznawania emocji może również stanowić, pomocny w badaniach molekularnych, endofenotyp zwią-

zany z aktywnością jąder migdałowych. W badaniach pacjentów ze schizofrenią i autyzmem dowiedziono, że upośledzenie rozpoznawania emocji twarzy jest względnie cechą stałą, występującą zarówno w okresie przedchorobowym jak i utrzymującą się w przebiegu choroby niezależnie od stosowanego leczenia farmakologicznego. Wystąpienie deficytów rozpoznawania emocji zaobserwowano również u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z SCH, co potwierdza genetyczne uwarunkowanie tych deficytów [240, 387]. Na tej podstawie postuluje się, że deficyty rozpoznawania emocji twarzy w zaburzeniach odżywiania się mogą stanowić endofenotyp/subfenotyp.

W przypadku JP postuluje się wykorzystanie, jako endofenotypu cech osobowości – w szczególności wymiarów temperamentu. Wskazuje się, że cechy osobowości badane przy pomocy TCI, spełniają kryteria endofenotypu, ponieważ kształtowanie się cech osobowości zachodzi pod wpływem genetycznie uwarunkowanego neuroprzekaźnictwa oraz różnic neuroanatomicznych w obrębie struktur mózgowych. Wymiary charakteru są silnie skorelowane z obszarami mózgu obejmującymi nową korę czołową, skroniową i ciemieniową, które zaangażowane są w regulację procesów uczenia się i zapamiętywania faktów oraz twierdzeń [36, 72, 214]. Natomiast wymiary temperamentu silnie korelują z aktywnością starszych ewolucyjnie układów: korowo-prążkowymi oraz limbicznym, które regulują nawyki i umiejętności [162, 213, 440, 451]. Zaprezentowane badania wskazują, że istnieją wymiary osobowości badane przy użyciu TCI, które stanowią stały wzorzec cech osobowości pacjentek z JP, obserwowany również u ich zdrowych krewnych I stopnia [479]. Odziedziczalność tych cech szacuje się na 40–60% [76, 132]. Przede wszystkim wymienia się cechę unikania szkody i wytrwałość, choć wskazuje się, że nasilenie tych cech może pozostawać pod wpływem stanu wyniszczenia pacjentek i nasilenia objawów depresji [234]. Istnieją również badania, w których, wśród stałych cech charakteryzujących pacjentki z JP, niezależnie od stanu klinicznego, wymienia się wysoki poziom unikania szkody oraz niższe wartości samokierowania i skłonności do współpracy niż w grupie kontrolnej [236].

Przykładem wykorzystania endofenotypu cech osobowości w badaniach genetycznych mogą być badania naszego ośrodka zaprezentowane przez Rybakowskiego i wsp. (2006), w których analiza polimorfizmu -1438A>G genu *5-HTR2A* wykazała, że pacjentki o genotypie AA charakteryzowały się niższym poziomem uzależnienia od nagrody i unikania szkody mierzonymi przy pomocy Kwestionariusza Temperamentu i Charakteru (TCI) [373]. W przypadku analizy polimorfizmów genu *BDNF* wykazano związek allelu Met66 z wyższym poziomem unikania szkody, a allelu -270T z wyższym poziomem wytrwałości u pacjentek z JP [371]. Z kolei Rebases i wsp. wykazali związek polimorfizmów i haplotypu w obrębie genu *NTRK2* z unikaniem szkody u pacjentek z JP [358]. Z kolei Mikołajczyk i wsp., analizując polimorfizm Val158Met genu *COMT*, wykazali że pacjentki posiadające allel Val158 charakteryzowały się niższymi wartościami w zakresie wszystkich podskal skłonności do współpracy za wyjątkiem wyrozumiałości [291]. Ponieważ jednak w przypadku JP nadal nie ma ustalonej definicji endofenotypu, trudno jest porównywać ze sobą prezentowane wyniki badań asocjacyjnych.

2. CELE BADANIA I HIPOTEZY BADAWCZE

2.1. Cele badania

1. Analiza wybranych cech klinicznych w grupie pacjentek z rozpoznaniem jądłowstrętu psychicznego oraz w podgrupach uwzględniających podział na typy JP w porównaniu do grupy kontrolnej.
2. Analiza funkcji poznawczych, zdolności rozpoznawania emocji i cech osobowości w grupie pacjentów w porównaniu z grupą osób zdrowych oraz w podgrupach wydzielonych na podstawie wybranych cech klinicznych z uwzględnieniem podziału na typy JP.
3. Analiza asocjacji pomiędzy częstotliwością występowania genotypów i alleli wybranych siedmiu genów kandydujących: *BDNF*, *NTRK2*, *FYN*, *GSK2 β* , *GRIN2B*, *GRIN2A*, *SNAP-25*, związanych z neurorozwojową hipotezą JP.
4. Analiza asocjacji pomiędzy częstotliwością występowania genotypów i alleli wybranych genów kandydujących a typami jądłowstrętu psychicznego oraz wybranymi cechami klinicznymi choroby.
5. Ocena związku funkcji poznawczych, zdolności rozpoznawania emocji i cech osobowości z poszczególnymi polimorfizmami badanych genów.

2.2. Cele badania – szczegółowe

1. Ocena danych klinicznych uzyskanych na podstawie ustrukturyzowanego wywiadu oraz z wykorzystaniem następujących kwestionariuszy i skal:
 - Skali depresji Becka (BDI)
 - Skali depresji Hamiltona (HDRS)
 - Skali natręctw Yale-Brown (CY_BOCS)
 - Kwestionariusza Postaw wobec Odżywiania (EAT-26)
 - Kwestionariusza przekonań w zaburzeniach odżywiania (EDBQ).
2. Analiza wyników testów neuropsychologicznych oceniających funkcje wykonawcze, zdolność rozpoznawania emocji oraz cechy osobowości z wykorzystaniem:
 - Testu Sortowania Kart Wisconsin (WCST)
 - Baterii testów rozpoznawania emocji twarzy (PENN)
 - Kwestionariusza Temperamentu i Charakteru (TCI).
3. Analiza asocjacji pomiędzy 23 polimorfizmami 7 genów kandydujących a JP, podgrupami wyodrębnionymi ze względu na typ JP, wybranymi cechami klinicznymi oraz wskaźnikami wykonania wyżej wymienionych testów neuropsychologicznych.
4. Analiza nierównowagi sprzężeń haplotypów poszczególnych polimorfizmów w obrębie badanych genów pod względem ich związku ze zwiększonym ryzykiem JP.

5. Analiza interakcji pomiędzy polimorfizmami wybranych genów kandydujących a zwiększonym ryzykiem JP.

3.3. Hipotezy

1. Pacjentki z rozpoznaniem JP różnią się w zakresie stopnia nasilenia objawów psychopatologicznych w porównaniu do osób zdrowych. Różnice te występują również w zależności od typu choroby: typ restrykcyjny (JP_R), typ bulimiczny (JP_B).
2. U pacjentek z rozpoznaniem JP występują specyficzne:
 - deficyty w zakresie funkcji wykonawczych,
 - deficyty w zakresie zdolności rozpoznawania emocji,
 - cechy osobowości.
3. U pacjentek z rozpoznaniem JP obserwuje się związek pomiędzy badanymi cechami neuropsychologicznymi i cechami osobowości a:
 - stopniem nasilenia objawów depresyjnych,
 - stopniem nasilenia natręctw,
 - stopniem nasilenia zaburzeń postaw wobec odżywiania,
 - przekonaniami żywionymi w zaburzeniach odżywiania.
4. Zgodnie z neurorozwojową hipotezą JP zwiększona predyspozycja do zachorowania może wynikać z odmiennych (polimorficznych) wariantów wybranych genów kandydujących związanych z rozwojem o.u.n.
5. Haplotypy analizowanych genów kandydujących mogą być silniej związane z ryzykiem rozwoju JP niż analiza pojedynczych polimorfizmów.
6. Interakcje pomiędzy genami związanymi z neurorozwojową hipotezą choroby mogą w istotny sposób zwiększać ryzyko zachorowania na JP.
7. Wybrane cechy kliniczne i genetyczne mogą stanowić potencjalne predyktory rozwoju JP, a także typu JP.
8. Polimorfizmy badanych genów kandydujących, biorących udział w rozwoju o.u.n, mogą mieć związek ze sprawnością funkcji wykonawczych, rozpoznawaniem emocji, jak i cechami osobowości u osób z JP.

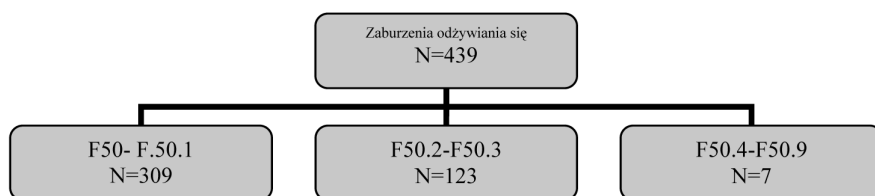
3. OSOBY BADANE

Osoby biorące udział w badaniu były narodowości polskiej, w większości z terenu Wielkopolski. Protokół badań został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu (uchwała nr 64/12 z dnia 5 stycznia 2012). Wszystkie osoby badane zarówno pacjenci, jak i osoby zdrowe zostały włączone do badań po wyrażeniu pisemnej zgody opiekunów prawnych i współzgody osób badanych.

3.1. Pacjenci

W latach 2003–2010 w Klinice Psychiatrii Dzieci i Młodzieży hospitalizowano 439 pacjentów z podejrzeniem zaburzeń odżywiania. Postawiono następujące rozpoznania zgodnie z klasyfikacją ICD-10:

- F50 Zaburzenia odżywiania się – 62
- F50.0 Jadłowstręt psychiczny (anoreksja) – 232
- F50.1 Jadłowstręt psychiczny atypowy – 15
- F50.2 Żarłoczność psychiczna (bulimia) – 119
- F50.3 Atypowa żarłoczność psychiczna – 4
- F50.4 Przejadanie się związane z innymi czynnikami psychologicznymi – 2
- F50.5 Wymioty związane z innymi czynnikami psychologicznymi – 2
- F50.8 Inne zaburzenia odżywiania się – 1
- F50.9 Zaburzenia odżywiania się, nieokreślone – 2



Rycina 2. Pacjenci z zaburzeniami odżywiania się hospitalizowani w Klinice Psychiatrii Dzieci i Młodzieży w latach 2003–2010 – rozkład diagnoz.

Do badań wytypowano pacjentów ze wstępnym rozpoznaniem F50, F50.0 i F50.1 – łącznie 309 pacjentów. Zgodę na udział w badaniach początkowo wyraziło 268 osób, z czego 2 z nich wycofały w późniejszym okresie zgodę, a jedna nie spełniła kryteriów rozpoznania zaburzeń odżywiania. Z grupy tej wykluczono 5 pacjentów płci męskiej, jak również 4 pacjentki o atypowym typie jadłowstrętu

psychicznego lub zaburzeniach odżywiania się w przebiegu innego zaburzenia psychicznego – choroby afektywnej dwubiegunowej. Materiał biologiczny stanowiła krew obwodowa, z której wyizolowano DNA w przypadku 237 pacjentów. Analiza TCI u pierwszych 149 pacjentek była przedmiotem analizy w rozprawie habilitacyjnej dr. hab. n. med. Filipa Rybakowskiego, realizowanej w ramach projektu badawczego finansowanego przez Komitet Badań Naukowych nr 3 P05B 128 23 w latach 2003–2005.

W badaniach wzięło udział łącznie 256 niespokrewnionych pacjentek w wieku 11–33 lata spełniających kryteria diagnostyczne DSM-IV oraz ICD-10 jadłowstrętu psychicznego. Stan psychiczny pacjentek był oceniany przez dwóch lekarzy psychiatrów z Kliniki Psychiatrii Dzieci i Młodzieży UM w Poznaniu. Dokonano podziału pacjentek ze względu na obraz kliniczny choroby zgodnie z kryteriami diagnostycznymi DSM-IV na typ restrykcyjny (JP_R, N = 182) i bulimiczny (JP_B, N = 74).

3.2. Grupa kontrolna

Grupę kontrolną stanowiło 167 osób zdrowych w wieku 13–28 lat. Rekrutację przeprowadzono wśród studentek Wydziału Lekarskiego i kierunku pielęgniarstwa UMP oraz uczennic jednej z policealnych szkół zawodowych w Poznaniu – łącznie 94 osoby. W grupie tej nie przeprowadzono badań psychiatrycznych. Analiza TCI w tej grupie osób zdrowych była przedmiotem rozprawy habilitacyjnej dr. hab. n. med. Filipa Rybakowskiego.

Dalsza rekrutacja została przeprowadzona wśród dziewcząt uczęszczających do jednego z poznańskich gimnazjów i liceum (N = 73). Osoby te nie miały rozpoznanych zaburzeń psychicznych, a wśród krewnych I stopnia (rodzice i rodzeństwo) nie stwierdzano obciążeń zaburzeniami psychicznymi. Informacje uzyskano na podstawie skróconego wywiadu wypełnianego przez rodziców. Nie oceniano stanu psychicznego osób z grupy kontrolnej. Nie zbierano informacji dotyczących ciąży, porodu oraz wczesnego rozwoju dzieci. Badanie zostało przeprowadzone przez zespół pracowników Zakładu Genetyki w Psychiatrii oraz Pracowni Badań Neuropsychologicznych.

Kryterium wykluczającym z badania, dotyczącym obu grup, było istnienie udokumentowanych organicznych uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego oraz poważnych zaburzeń somatycznych, stosowanie farmakoterapii mogącej wpływać na zachowanie i funkcje poznawcze oraz współistniejąca schizofrenia lub choroba afektywna dwubiegunowa.

4. MATERIAŁY I METODY

4.1. Kwestionariusze i skale do oceny klinicznej oraz testy neuropsychologiczne

1. Autorski wywiad kliniczny (załącznik) przygotowany przez zespół lekarzy i biologów Katedry Psychiatrii UM w Poznaniu – to ustrukturyzowany wywiad w kierunku JP, zawierający stwierdzenia opisujące objawy umożliwiające postawienie rozpoznania zgodnie z klasyfikacją ICD-10 i wydzielonych w klasyfikacji DSM-IV typów JP. Ponadto wywiad zawiera pytania dotyczące: rozwoju dziecka, towarzyszących zaburzeń psychicznych, chorób przebytych, edukacji, a także dane dotyczące matki i ojca dziecka. Wywiad został uzupełniony o pytania dotyczące przebiegu ciąży i porodu, a także stanu noworodka. Wywiady wypełnia osoba badająca (w tym przypadku dwóch lekarzy psychiatrów).
2. Skala depresji Becka (*Beck Depression Inventory* – BDI) – skala samooceny objawów depresyjnych i ich nasilenia (> 12 lat). Uzyskana punktacja w zakresie 0–11 opisuje brak objawów depresji, 12–26 łagodną postać depresji, 27–49 umiarkowanie ciężką depresję, 50–63 bardzo ciężką depresję [26].
3. Skala depresji Hamiltona (*Hamilton Depression Rating Scale* – HDRS) – 17-punktowa skala wypełniana przez lekarza oceniająca profil objawów i stopień nasilenia depresji. Zachowanie i stan pacjenta oceniany jest przy pomocy 5-punktowej skali (gdzie 0 oznacza „nie stwierdza się”, a 4 – „skrajnie ciężkie nasilenie”). Uzyskana punktacja oznacza odpowiednio: 0–7 brak zaburzeń depresyjnych, 8–12 łagodna depresja, 13–17 depresja o nasileniu umiarkowanym, 18–29 ciężka depresja, 30–52 bardzo ciężka depresja [166].
4. Skala natręctw Yale-Brown (*Child Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* – CY-BOCS) – to skala do identyfikacji i oceny stopnia nasilenia natręctw. Stanowi narzędzie składające się z 5 pytań dotyczących kompulsji i 5 pytań dotyczących obsesji oceniających stopień nasilenia w skali pięciopunktowej od 0 do 5. Wynik ogólny w skali to suma punktów uzyskanych w części dotyczącej kompulsji i obsesji. Uzyskana punktacja w zakresie 0–7 opisuje objawy subkliniczne, 8–15 – łagodne, 16–23 – umiarkowane, 24–31 – ciężkie, 32–40 – skrajnie ciężkie [226].
5. Kwestionariusz postaw wobec odżywiania – polska wersja (*Eating Attitudes Test* – EAT-26) – skala wykorzystywana, jako narzędzie do oceny ryzyka pojawienia się zaburzeń odżywiania. Może stanowić zarówno narzędzie przesiewowe (w grupie kontrolnej), jak i oceniające skuteczność leczenia zaburzeń odżywiania. Test składa się z 26 pozycji, które dzieli się na 3 podskale: odchudzanie się (*dieting*), bulimia i nadmierna koncentracja w jedzeniu (*bulimia & food preoccupation*) oraz kontrola (*oral control*). Każda odpowiedź jest oceniana od 0 do 3 punktów. Wartość „3” oznacza najsilniej wyrażoną cechę badaną. Im większa liczba punktów, tym bardziej nasilone objawy jadłowstrętu psychicznego. Koń-

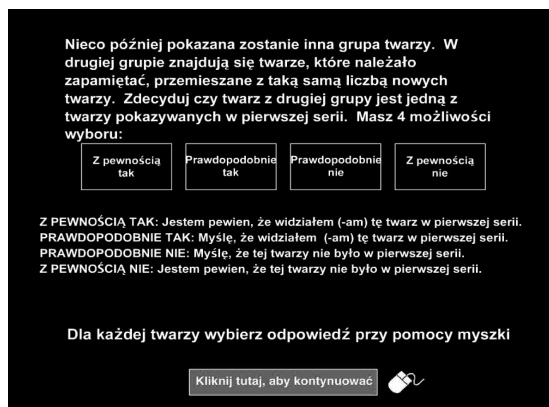
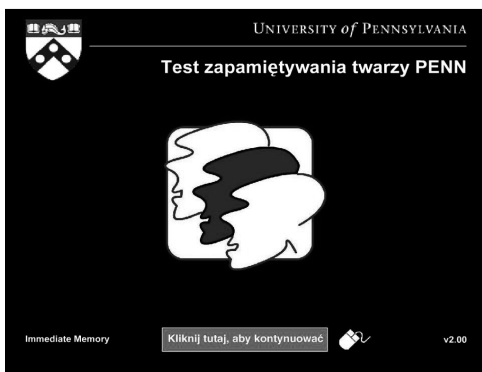
cowy wynik jest sumą wszystkich podskal [127]. Wynik powyżej 20 punktów świadczy o ryzyku rozwoju zaburzeń, szczególnie gdy koreluje z wartością BMI [128].

6. Kwestionariusz przekonań w zaburzeniach odżywiania (*Eating Disorders Belief Questionnaire* – EDBQ) to narzędzie do badania przekonań żywionych zwykle przez osoby cierpiące na zaburzenia odżywiania się, które są dla nich charakterystyczne. EDBQ składa się z 32 twierdzeń, do których osoba badana musi ustosunkować się na skali od 0 („Zwykle nie jestem przekonana, że to prawda”) do 100 („Zwykle jestem przekonana, że to prawda”). Twierdzenia grupują się w cztery czynniki określające obszar występowania zniekształceń poznawczych: 1) Negatywne przekonania o sobie, 2) Akceptacja przez innych, 3) Samoakceptacja, 4) Kontrola nad jedzeniem [81].
7. Test Sortowania Kart Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test* – WCST) – służy do oceny pamięci operacyjnej – głównie funkcji wykonawczych (rozumianych, jako funkcje nadzorcze, kontrolujące i kierujące poznawczą aktywnością człowieka, wiązanych z aktywnością kory przedczołowej. W niniejszym badaniu zastosowano komputerową wersję testu opracowaną przez Heatona [174]. Na ekranie monitora komputerowego prezentowane są 4 karty wzorcowe. U dołu ekranu pojawiają się karty (maksymalnie 128). Zadanie osoby badanej polega na dopasowaniu każdej karty z talii do jednej z czterech kart wzorcowych, według kryterium wymaganego w danym momencie. Badany musi sam określić regułę sortowania, wykorzystując otrzymywaną po każdej reakcji informację określającą poprawność jego odpowiedzi. Kryteria zmieniają się bez uprzedniej informacji o zmianie i dotyczą koloru, kształtu lub liczby elementów. Test kończy się po ułożeniu wszystkich 6 kategorii bądź po wykorzystaniu przez badanego wszystkich kart. Poszczególne domeny testu pozwalają na ocenę różnych aspektów funkcji wykonawczych:
 - procent błędów perseweracyjnych (*perseverative errors* – WCST_P) ocenia umiejętność dostosowania reakcji do zmieniających się wymogów sytuacji; duża liczba popełnianych błędów świadczy o sztywności myślenia,
 - procent błędów nieperseweracyjnych (*nonperseverative errors* – WCST_NP) ocenia funkcje uwagi – odzwierciedla reakcje przypadkowe; duża liczba popełnianych błędów wskazuje na niemożność uniknięcia rozproszenia uwagi,
 - procent reakcji zgodnych z koncepcją logiczną (% *conceptual level responses* – WCST_CONC) ocenia zdolność utrzymania przyjętej koncepcji logicznej i planowania reakcji na podstawie dostępnych informacji,
 - liczba poprawnie ułożonych kategorii (*correct completed categories* – WCST_CC) pozwala na ocenę efektywności myślenia tzn. zdolności korzystania z nowych informacji i wcześniejszych doświadczeń,
 - liczba kart potrzebnych do ułożenia pierwszej kategorii (*trials to complete 1st category* – WCST_CAT) ocenia sprawność formułowania koncepcji logicznej [38].
8. Bateria Testów Rozpoznawania Emocji na Twarzach (*The University of Pennsylvania Computerized Neuropsychological Test Battery* – PENN) opracowanych

na Uniwersytecie Pensylwania [106, 157]. W badaniu wykorzystano polskojęzyczną wersję testu opracowaną we współpracy z jego autorami. W niniejszej pracy zastosowano następujące testy:

Test zapamiętywania twarzy (*Computerised Penn Face Memory Test – CPF*)

Test służy do oceny zdolności zapamiętywania twarzy. W pierwszej części osoba badana jest proszona o zapamiętanie zaprezentowanych 20 twarzy. W drugiej części osobie badanej prezentuje się serię 40 twarzy, wśród których znajduje się 20 twarzy nowych i 20 twarzy prezentowanych w pierwszej części testu. Badany jest proszony o odpowiedź, czy prezentowana w danym momencie twarz była prezentowana w pierwszej części testu. Do wyboru są cztery możliwe odpowiedzi: zdecydowanie tak, raczej tak, raczej nie, zdecydowanie nie. W teście prezentowane są czarno-białe zdjęcia twarzy mężczyzn i kobiet, wyrażające neutralne emocje. Wynik testu obejmuje: liczbę prawidłowych i nieprawidłowych klasyfikacji, podzielonych dodatkowo na odpowiedzi prawdziwie/fałszywie pozytywne i negatywne oraz średni czas udzielenia odpowiedzi dla każdej kategorii.



Rycina 3. Przykładowe zdjęcia ekranu podczas wykonywania testu zapamiętywania twarzy (CPT).

Test rozpoznawania emocji (*Computerised Penn Emotion Recognition Test* – ER40)

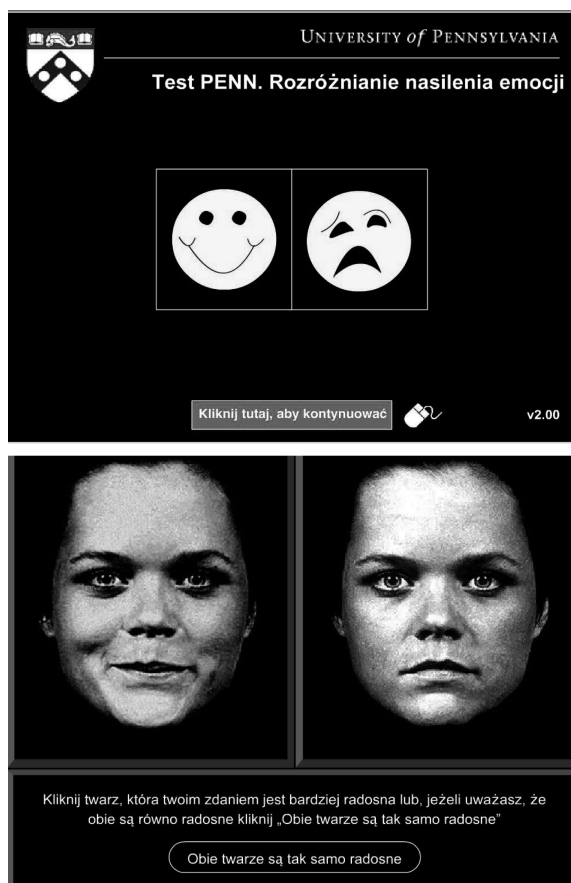
Polega na prezentacji osobom badanym na ekranie monitora 40 twarzy. Badany przesyła odpowiedź, jaki rodzaj emocji wyraża prezentowana twarz. Do wyboru jest 5 możliwych odpowiedzi: radość, smutek, złość, strach oraz brak emocji. W teście wykorzystane są zdjęcia czterech kobiet wyrażających każdy rodzaj emocji (4 x 5 = 20) i adekwatnie twarze czterech mężczyzn (4 x 5 = 20). W tym teście prezentowane są kolorowe zdjęcia twarzy osób dobranych pod względem jakości i intensywności wyrażanej emocji, wieku, płci i pochodzenia etnicznego. Wynik testu obejmuje: liczbę poprawnych klasyfikacji emocji twarzy kobiet i mężczyzn; liczbę prawidłowych i nieprawidłowych klasyfikacji poszczególnych emocji (radości, smutku, złości, strachu oraz braku emocji); liczbę prawidłowych klasyfikacji łagodnej i silnie wyrażonej emocji oraz średni czas udzielenia odpowiedzi dla każdej kategorii.



Rycina 4. Przykładowe zdjęcia ekranu podczas wykonywania testu rozpoznawania emocji (ER40).

Test rozróżniania nasilenia emocji (*Computerised Penn Emotion Discrimination Test – EDF40*)

Polega na prezentowaniu osobom badanym serii 40 twarzy. Jednocześnie obok siebie prezentowane są dwa zdjęcia twarzy tej samej osoby. Twarze mogą, ale nie muszą różnić się w subtelny sposób nasileniem wyrażanej emocji. Badany proszony jest o odpowiedź, która z pary prezentowanych twarzy silniej wyraża emocję, lub czy prezentowana emocja wyrażana jest w taki sam sposób. Test obejmuje 40 pytań, z czego 18 dotyczy oceny, która twarz jest bardziej radosna, 18 dotyczy oceny, która twarz jest bardziej smutna, 4 pytania dotyczą twarzy wyrażających takie samo nasilenie radości i smutku. W teście prezentowane są czarno-białe zdjęcia twarzy aktorów rasy kaukaskiej. Wynik testu to liczba poprawnie i niepoprawnie udzielonych odpowiedzi dotyczących emocji radości i smutku. Natomiast wynik czasu udzielenia odpowiedzi dla każdej kategorii podany jest w postaci średniej arytmetycznej.



Rycina 5. Przykładowe zdjęcia ekranu podczas wykonywania testu rozróżniania nasilenia emocji (EDF40).

9. Polska wersja Kwestionariusza Temperamentu i Charakteru (*Temperament and Character Inventory* – TCI) [483] to metoda wielowymiarowej oceny zaburzeń osobowości. Kwestionariusz ten został skonstruowany w oparciu o psychobiologiczną koncepcję osobowości, sformułowaną przez Cloningera w 1987 roku [73].

TCI pozwala na ocenę następujących wymiarów temperamentu:

- poszukiwanie nowości (*novelty seeking* – NS) – oznacza tendencję do aktywnego reagowania na nowe bodźce,
- unikanie szkody (*harm avoidance* – HA) – test definiowana jako tendencja do hamowania działań w odpowiedzi na bodźce negatywne,
- uzależnienie od nagrody (*reward dependence* – RD) – definiuje skłonność do podtrzymywania zachowania w odpowiedzi na pozytywne wzmocnienia,
- wytrwałość (*persistence* – P) – zdolność do samodzielnego podtrzymywania danego rodzaju aktywności,

oraz następujących wymiarów charakteru:

- samokierowanie (*self-directedness* – SD) – to zdolność do kontrolowania, regulowania i dostosowania własnego zachowania w celu adaptacji do sytuacji,
- skłonność do współpracy (*cooperativeness* – C) – określana jest jako zdolność człowieka do identyfikacji i akceptacji zachowań innych osób,
- auto-transcendencja (zdolność do oderwania się od własnej osoby) (*self-transcendence* – ST) – definiowana jest, jako poczucie integracji ze wszechświatem. W tabeli 1. przedstawiono poszczególne wymiary i podwymiary temperamentu i charakteru, wraz z opisem cech charakteryzujących osoby o wysokich lub niskich wynikach.

Tabela 1. Cechy temperamentu i charakteru według Cloningera oceniane przy pomocy Kwestionariusza Temperamentu i Charakteru (TCI) (na podstawie: [76], za [185] zmodyfikowano)

Wymiar	Osoby o wysokich wynikach	Osoby o niskich wynikach
TEMPERAMENT		
<i>NS (novelty seeking)</i> – Poszukiwanie nowości		
NS1 Ciekawość poznawcza	ciekawe, szukające wrażeń, ekscytujące się nowością, entuzjastyczne, o małej tolerancji na monotonię, nowatorskie, niekonwencjonalne	preferujące to, co znane, skłonne do rutyny, o dużej tolerancji na nudę, sztywne, konwencjonalne
NS2 Impulsywność	pobudliwe, spontaniczne, działające pod wpływem impulsu, emocjonalne, szybko podejmujące decyzje, rozkojarzone, nie skoncentrowane	refleksyjne, działające po namyśle, racjonalne, kontrolujące się, trzymające się zasad, skoncentrowane, skupione
NS3 Ekstrawagancja	rozrutne, szarmanckie, barwne, nieokiełznane, nieoszczędne, ryzykujące	powściągliwe, opanowane, oszczędne, skąpe
NS4 Nieuporządkowanie	porywcze, nieporządne, wybuchowe, podatne na frustracje, niezorganizowane	zorganizowane, zdyscyplinowane, systematyczne, opanowane, odporne na frustracje
<i>HA (harm avoidance)</i> – Unikanie szkody		
HA1 Pesymizm	pesymistyczne, zamartwiające się, długo powracające do równowagi po sytuacjach trudnych, rozpamiętujące przykrości	optymistyczne, zrelaksowane, niepohamowane, beztroskie, nonszalanckie, po stresie szybko powracające do równowagi
HA2 Lęk przed niepewnością	niepewne, lękliwe, ostrożne, mało aktywne, spokojne	pewne siebie, odważne, aktywne, lubiące ryzyko, łatwo adaptujące się do zmian
HA3 Lęk społeczny	skromne, nieśmiałe, wstydlive, zamknięte, zahamowane	otwarte, zaangażowane, aktywne, odważne, rezolute
HA4 Męczliwość i astenia	asteniczne, męczliwe, nieodporne	energiczne, dynamiczne, odporne

ciąg dalszy tab. 1.

RD (<i>reward dependence</i>) – Zależność od nagrody		
RD1 Sentymentalność	wrażliwe, sentymentalne, empatyczne, wyrozumiałe, skore do wzruszeń, okazujące uczucia, ciepłe	praktyczne, niewrażliwe, zdystansowane, chłodne, wycofujące się
RD3 Przywiązanie	przywiązujące się, dzielące się doświadczeniami, wrażliwe na lekceważenie i odrzucenie	nieprzywiązujące się, wyobcowane, niedostępne, obojętne na brak akceptacji
RD4 Zależność	zależne, Ignące, poszukujące wsparcia, niesamodzielne, wrażliwe na krytykę, uległe	niezależne, samodzielne, samowystarczalne
P (<i>persistence</i>) – Wytrwałość		
P Wytrwałość	pilne, ciężko pracujące, wytrwale i stanowczo dążące do celu, perfekcyjne, ambitne, niezważające na przeszkody, osiągające sukcesy powyżej możliwości	leniwe, niesolidne, niestałe, wrażliwe na przeszkody, nieambitne, pragmatyczne, osiągające sukcesy poniżej możliwości
CHARAKTER		
SD (<i>self-directedness</i>) – Samokierowanie		
SD1 Odpowiedzialność	odpowiedzialne, wiarygodne, budzące zaufanie, rzetelne, wewnątrzsterowne	nieodpowiedzialne, nie budzące zaufania, zewnątrzsterowne
SD2 Celowość postępowania	zdecydowane, zdolne do określania celów, mające długoterminowe plany, zdolne do odraczania gratyfikacji	poszukujące, niepewne, niezdecydowane, niezdolne do odraczania gratyfikacji
SD3 Zaradność	zaradne, efektywne, skuteczne, produktywnie, aktywne, kompetentne, pomysłowe, pełne inicjatywy	bezaradne, nieefektywne, pasywne, niekompetentne, bez inicjatywy
SD4 Samoakceptacja	pewne siebie, samoświadome, naturalne, akceptujące siebie	nieakceptujące siebie, nienaturalne, niewierzące w swoje możliwości, walczące ze sobą
SD5 Dobre nawyki	zdyscyplinowane, spójne wewnętrznie, niełatwo ulegające pokusom, o silnej woli	mające nawyki niespójne z celami, o słabej woli, ulegające perswazji i pokusom

ciąg dalszy tab. 1.

C (<i>cooperativeness</i>) – Skłonność do współpracy		
C1 Tolerancja	tolerancyjne, przyjazne, zdolne do decentracji	nietolerancyjne, nieprzyjazne, krytyczne wobec odmienności, egocentryczne
C2 Empatia	empatyczne, współczujące, wrażliwe na potrzeby innych, szanujące innych, rozumiejące	niewrażliwe na uczucia innych, nieempatyczne
C3 Gotowość do niesienia pomocy	pomagające, wspierające, opiekuńcze, dzielące się, chętnie współpracujące	egocentryczne, samolubne, niechętnie współpracujące
C4 Wyrozumiałość	współczujące, wyrozumiałe, życzliwe, wybaczące, niechowujące urazy	mściwe, agresywne, chowające urazy, nieskore do przebaczenia
C5 Zintegrowane sumienie	etyczne, sprawiedliwe, szczerze, uczciwe, zasadnicze	niemoralne, manipulujące, interesowne, niesprawiedliwe, stronnicze, oportunistyczne
ST (<i>self-transcendence</i>) – Auto-transcendencja		
ST1 Kreatywne przekraczanie Ja	kreatywne, oryginalne, tracące poczucie czasu i miejsca	konwencjonalne, prozaiczne, bez wyobraźni, świadome Ja
ST2 Transpersonalna identyfikacja	identyfikujące się ze światem jako całością, odczuwające jedność z nim, idealisci	skoncentrowane na praktycznych celach, własnych celach, racjonalne
ST3 Akceptacja duchowości	mądre, uduchowione, pogodzone ze śmiercią i cierpieniem, wierzące w zjawiska pozazmysłowe	o racjonalnym, naukowym spojrzeniu na świat, nieuznające zjawisk nieracjonalnych

4.2. Materiały

4.2.1. Aparatura

- | | | |
|------------------------------------|---------------|--------------------|
| ▪ Aparat do elektroforezy poziomej | Sub Cell GT | Bio-Rad |
| ▪ Aparat Real-Time PCR | 7900HT | Applied Biosystems |
| ▪ Automatyczna stacja dozująca | epMotion 5075 | Eppendorf |
| ▪ Biophotometr | RS 232 | Eppendorf |
| ▪ Ciepłarko-suszarka | BD 53 | WTB Binder |
| ▪ Elektroniczna waga laboratoryjna | WPE 30 | Radwag |
| ▪ Mieszadło magnetyczne | ES 21H | Wigo |
| ▪ Mikrowirówka | MiniSpin Plus | Eppendorf |
| ▪ Mikrowytrząsarka | BVX-10 | BioMix |

▪ pH-metr	Accumet Basic	Fisher Scientific
▪ Pipety	Research	Eppendorf
▪ System dokumentacji żeli	Gel-Doc 2000	Bio-Rad
▪ Spektrofotometr	NanoDrop 1000	Thermo Scientific
▪ Termocykler		
GeneAmp® PCR System	9700	Applied Biosystems
Mastercycler®	ep gradient S	Eppendorf
▪ Termomixer	Comfort 1,5 ml	Eppendorf
▪ Wirówka	AHT 35 R	Hettich
▪ Zasilacz do elektroforezy	E815	Consort
▪ Zasilacz do elektroforezy	Power Pac 300	Bio-Rad
▪ Zgrzewarka	Heat Sealer	Eppendorf

4.2.2. Odczynniki

▪ 7'-deaza-dGTP	Roche
▪ agarozza Basica LE GQT	Prona
▪ DMSO (dimetylosulfotlenek)	Sigma-Aldrich
▪ EDTA (etylenodiaminotetraoctan)	Serva
▪ C ₂ H ₅ OH (95%)	Polmos Poznań
▪ 2-propanol	Riedel-de Haen
▪ KHCO ₃	Sigma-Aldrich
▪ H ₃ BO ₃	Serva
▪ NaCl	Sigma-Aldrich
▪ NH ₄ Cl	Sigma-Aldrich
▪ NP40 (nonidet P40)	MBI Fermentas
▪ SDS (siarczan dodecylo sodowy)	Sigma-Aldrich
▪ TRIS (trihydroksymetyloaminometan)	Eurobio

4.2.3. Roztwory i bufony

▪ 5M NaCl	
▪ 10% SDS	
▪ etanol 70%	
▪ 0,5M EDTA	
▪ 25 mM MgCl ₂	MBI Fermentas
▪ 6 x stężony Loading Dye Solution	MBI Fermentas
▪ 10 mM dNTP Mix	MBI Fermentas
▪ bufor R ⁺ (10 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl ₂ , 100 mM KCl, 0,1 mg/ml BSA, (pH 8,5)	MBI Fermentas
▪ bufor Y ⁺ /Tango (33 mM Tris-octan, 10 mM octan magnezu, 66 mM octan potasu, 0,1 mg/ml BSA, pH 7,9)	MBI Fermentas

- bufor K (150 mM KCl, 10 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, pH: 7,4) Promega
- 10 x stężony bufor do PCR z (NH₄)₂SO₄ (750 mM Tris-HCl – pH 8,8 w 25°C, 200 mM (NH₄)₂SO₄, 0,1% Tween 20) MBI Fermentas
- TaqMan Genotyping PCR Mastermix Applied Biosystems
- bufor 10 x TBE MBI Fermentas
- bufor 10 x TBE (pH = 7,4):
 - 108 g TRIS
 - 27,5 g kwas borny
 - 20 ml 0,5 M EDTA
 - H₂O ad 1 litr
- bufor do lizy (pH = 7,4):
 - 8,28 g NH₄Cl
 - 1 g KHCO₃
 - 0,034 g EDTA
 - H₂O ad 1 litr
- bufor SE (pH = 8):
 - 4,39 g NaCl
 - 0,34 g EDTA
 - H₂O ad 1 litr

4.2.4. Zestawy komercyjne

Zestaw do pobierania i izolacji DNA ze śliny – Oragene kit firmy Genotek

4.2.5. Enzymy

- AluI MBI Fermentas
- Alw26I (izoschizomer enzymu BsmAI) MBI Fermentas
- Eco 81I (izoschizomer enzymu Bsu36I) MBI Fermentas
- Eco47I (izoschizomer enzymu AvaII) MBI Fermentas
- Eco72I (izoschizomer enzymu PmlI) MBI Fermentas
- HinfI MBI Fermentas
- HpaII MBI Fermentas
- HphI MBI Fermentas
- MboI MBI Fermentas
- MunI (MfeI) MBI Fermentas
- proteinaza K Sigma-Aldrich
- PvuII (izoschizomer enzymu BstYI) MBI Fermentas
- SsiI (izoschizomer enzymu AciI) MBI Fermentas
- TaiI (izoschizomer enzymu MaeII) MBI Fermentas
- Taq polimeraza DNA Biotools
- Taq polimeraza DNA MBI Fermentas

- TaqI MBI Fermentas
- XapI (izoschizomer enzymu ApoI) MBI Fermentas

4.2.6. Markery mas

- pUC19 DNA/MspI(HpaII) Marker, 23 MBI Fermentas
- GeneRuler™ 50bp DNA Ladder MBI Fermentas

4.2.7. Materiał biologiczny

Materiał biologiczny stanowiła krew obwodowa pobrana od 237 pacjentów z rozpoznaniem JP, leczonych w Klinice Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Katedry Psychiatrii UM w Poznaniu oraz 114 osób z grupy kontrolnej. W przypadku 53 zdrowych osób, rekrutowanych w jednym z poznańskich gimnazjów i liceów materiał biologiczny stanowiła ślina. W Zakładzie Genetyki w Psychiatrii znajduje się bank DNA, w którym jest przechowywane DNA pacjentek, jak i osób z grupy kontrolnej.

4.3. Metody

Wszystkie procedury, zarówno izolacji materiału genetycznego jak i genotypowania, zostały przeprowadzone w Zakładzie Genetyki w Psychiatrii, Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

4.3.1. Izolacja DNA z krwi obwodowej (metoda wg Millera i wsp. 1988)

- Przeniesiono 10 ml krwi z próbek z antykoagulantem (EDTA) do sterylnych próbek o pojemności 50 ml i dodano 30 ml buforu do lizy o temp. 4°C.
- Wymieszano w próbce krew z buforem do lizy i pozostawiono w lodzie na 30 minut, mieszając w 10-minutowych odstępach czasu.
- Wirowano 18 minut w temperaturze 4°C, przy 2,5 tys. obrotów na minutę (RPM) (wirówka AHT 35 R).
- Po wirowaniu supernatant delikatnie wylano, a do osadu ponownie dodano 10 ml buforu do lizy o temperaturze 4°C. Próby wstrząśnięto kilka sekund mikro-wytrząsarką, tak by powstała zawiesina.
- Próby ponownie wirowano w temperaturze 4°C, przy 2,5 tys. RPM, przez 10 minut.
- Wirowanie z każdorazowym dodaniem świeżego buforu do lizy do osadu powtarzano 3–5 krotnie, aż do uzyskania jasnego osadu.
- Do osadu dodano 5 ml buforu SE i wstrząśnięto kilka sekund mikro-wytrząsarką, a następnie dodano 500 µl 10% SDS i 32 µl proteiny K (o stężeniu 10 mg/ml)
- Delikatnie wymieszano zawartość próbek.
- Próby umieszczono w cieplarni w temp. 55°C na 18 godzin.

- Po wyjęciu z cieplarki do prób dodano po 1,5 ml 5 M NaCl i energicznie mieszano mikrowytrząsarką przez 15 s.
- Próby wirowano w temp. 19°C, przez 15 minut przy 3,6 tys. RPM.
- Do prób dodano 750 µl 5M NaCl i energicznie mieszano przez 15 s.
- Próby wirowano w temp. pokojowej przez 10 min przy 3,6 tys. RPM.
- Trzecie wirowanie przeprowadzono j.w., bez dodawania NaCl.
- Supernatant przeniesiono do nowych próbek.
- Wytrącano DNA dodając 1 objętość 100% izopropanolu i lekko mieszając.
- Wytrącony DNA przenoszono do 1,5 ml próbek typu eppendorf i przemywano dwukrotnie 1 ml 70% etanolu. Po każdym przemyciu wirowano próbki w temp. pokojowej przez 5min (pierwsze wirowanie) oraz przez 2 minuty (drugie wirowanie) przy 9 tys. RPM
- Delikatnie wylano etanol, pozostawiając wytrącony DNA na dnie próbki.
- Odparowano pozostałości etanolu w cieplarko-suszarce w temp. 37°C przez około 1 godzinę, a następnie osad DNA rozpuszczono w 500 µl sterylnej wody.

4.3.2. Izolacja DNA ze śliny

Izolację DNA ze śliny przeprowadzono z zastosowaniem zestawu Oragene firmy Genotek. Izolację przeprowadzono w objętości całej próbki badanej (4 ml według procedury zalecanej przez producenta:

- Próbkę śliny wymieszano z odczynnikiem stabilizującym, zawartym w zestawie Oragene.
- Próbkę śliny inkubowano przez noc w 50°C w cieplarce.
- Po 1 ml próbki śliny rozdzielono do czterech 1,5 ml próbek typu eppendorf.
- Dodano do każdej z nich po 40 µl (1/25 objętości próbki) roztworu do oczyszczenia, dostarczonego przez producenta w zestawie.
- Wymieszano delikatnie zawartość próbek i inkubowano w lodzie przez 10 min.
- Próby wirowano przez 10 min przy 13 tys. rpm.
- Po zwirowaniu delikatnie odpipetowano supernatant (powinien być przejrzysty) z czterech próbek do jednej 15 ml próbki. Osad odrzucono.
- Do supernatantu dodano 4 ml 95% (równa objętość próbki) etanolu o temperaturze pokojowej i delikatnie wymieszano przez kilkukrotne odwrócenie próbki.
- Pozostawiono roztwór na 10 min w temperaturze pokojowej celem wytrącenia DNA.
- Zwirowano próby przez 10 min przy 3,5 tys. rpm w temperaturze pokojowej.
- Supernatant delikatnie odrzucono, dokładnie usuwając etanol, tak by nie uszkodzić paletki z DNS.
- Dodano 1 ml 70% etanolu i pozostawiono próby w temperaturze pokojowej przez 1 min.
- Supernatant delikatnie odrzucono, dokładnie usuwając etanol, a osad DNA rozpuszczono w 500 µl wody destylowanej, dokładnie wymieszano i pozostawiono przez noc w temperaturze 37°C.

- Opcjonalnie dla dokładnego rozpuszczenia DNA próby inkubowano w 50°C w ciepłarni przez 1 godzinę kilkakrotnie wortexując.

Analiza ilościowa i jakościowa preparatów DNA

Pomiar stężenia wyizolowanego DNA przeprowadzono na spektrofotometrze NanoDrop 1000 przy trzech długościach fali elektromagnetycznej: 260 nm – maksimum absorpcji dla dsDNA, 280 nm – maksimum absorpcji dla białek oraz 320 nm – wartość absorpcji tła. Aparat automatycznie dokonywał obliczenia stężenia DNA na podstawie wartości absorbancji przy 260 i 280 nm po odjęciu wartości tła (A320).

Analiza ilościowa

Przyjmuje się, że absorbancja równa 1 przy 260 nm odpowiada stężeniu 50 µg/ml dla dwuniciowego DNA. Do obliczeń stężenia DNA wykorzystuje się wzór:

$$\text{Stężenie DNA } [\mu\text{g/ml}] = (A_{260} - A_{320}) \times 50 \times \text{rozcieńczenie}$$

Pomiaru stężenia prób dokonano na aparacie Spektrofotometr NanoDrop 1000 firmy Thermo Scientific, a po pomiarze przygotowano roztwory robocze o stężeniu 50 ng/µl i przechowywano w -20°C.

Analiza jakościowa

Czystość genomowego DNA po izolacji obliczono ze stosunku A260/A280. Wartość tego stosunku równa 1,5 informuje o obecności 50% białka w preparacie DNA, natomiast wartość 1,8–2,0 oznacza wysoką czystość DNA. Czystość preparatów DNA wyizolowanego z krwi była wyższa (1,8–2,0), natomiast ze śliny nieco niższa (1,5–1,8), ale zgodna z wartością czystości podaną przez producenta kitu Oragene.

4.3.3. Łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR)

Łańcuchowa reakcja polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR) została opisana przez Saiki i wsp. w 1985 roku i zmodyfikowana w 1986 przez Mullisa [304, 379]. Metoda ta pozwala w czasie około dwóch godzin powielić miliony razy wybrany fragment DNA, znajdujący się pomiędzy parą starterów. Jest to reakcja szybka, wydajna i naśladująca naturalny proces replikacji, zachodzący w żywych komórkach. W reakcji amplifikacji wykorzystywane są różne termostabilne polimerazy DNA pochodzące z organizmów ekstremofilnych. Najpowszechniej do zastosowań w biologii molekularnej używana jest termostabilna Taq polimeraza DNA – pochodząca z archebakterii *Thermus aquaticus*, żyjącej w gejzerach. Reakcja składa się z trzech etapów, powtarzanych cyklicznie 30–35 razy. Pierwszy etap – denaturacja – polega na termicznym stopieniu dwuniciowej struktury DNA, poprzez inkubację mieszaniny reakcyjnej w temperaturze 94–98°C. W drugim etapie (przyłączaniu starterów) – do zdenaturowanej matrycy (jednoniciowego DNA) hybrydują odcinki starterowe. Temperatura tego etapu mieści się zwykle w granicach od 50 do 70°C i zależy

od długości i sekwencji starterów oraz od stopnia ich komplementarności z matrycą. W tabeli 2. zestawiono sekwencje starterów wykorzystanych w reakcjach PCR dla poszczególnych polimorfizmów. W trzecim etapie – elongacji, tj. wydłużaniu starterów dochodzi do reakcji enzymatycznej, w której polimeraza dobudowuje do starterów nukleotydy komplementarnie do matrycy. Elongacja zachodzi zwykle w temperaturze 72°C, a powstałe w każdym cyklu produkty służą w kolejnych jako matryce. PCR jest podstawową metodą w biologii molekularnej i stanowi punkt wyjścia do wielu innych badań.

Skład mieszaniny reakcyjnej był zoptymalizowany i standardowy dla większości analiz PCR, z wyjątkiem polimorfizmów rs3730353 genu *FYN* oraz rs1019358 genu *GRIN2B* (reakcja z dodatkiem DMSO – 0,75 µl/reakcję). Standardową reakcję PCR dla badanych polimorfizmów przeprowadzano w mieszaninie o objętości 15 ml, która zawierała:

- 150 ng genomowego DNA
- 0,26 mM każdego startera
- 2,6 mM dNTP
- 22,5 mM MgCl₂
- 75 mM Tris-HCl (pH = 8,8)
- 20 mM (NH₄)₂SO₄
- 0,01% Tween
- 0,5 U polimerazy Taq.

Reakcje przeprowadzono w termocyklerze Mastercycler® ep gradient S firmy Eppendorf. Zastosowano następujący profil termiczny reakcji:

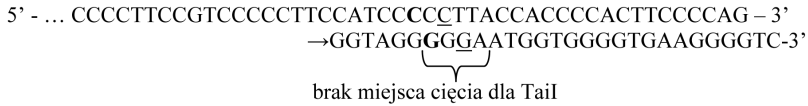
- denaturację wstępną 95°C przez 2 min
- denaturację 94°C przez 30 s
- przyłączanie starterów 30 s (temperatury przyłączania starterów podano w tabeli 2.)
- wydłużanie 72°C przez 40 s, liczbę cykli dla poszczególnych polimorfizmów podano w tabeli 2.
- końcową elongację przez 10 min w 72°C.

Sekwencje starterów pochodziły z danych literaturowych lub zostały zaprojektowane przy użyciu programu internetowego „Primer3” dostępnego pod adresem: http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3/primer3_www.cgi (tabela 2). Dla polimorfizmów: rs7301328, rs1019385, rs3764028 genu *GRIN2B* zastosowano modyfikację jednego ze starterów (*mismatch primer*) wprowadzającą miejsce cięcia dla odpowiedniego enzymu restrykcyjnego w miejscu analizowanego polimorfizmu z zastosowaniem programu SNP cutter, dostępnego na stronie internetowej http://sky.bsd.uchicago.edu/SNP_cutter.htm.

Tabela 2. Sekwencje starterów, warunki reakcji oraz produkty powstałe w reakcjach PCR

Gen	rs	Sekwencja starterów F-forward (sense), R-reverse (antisense)	Startery mismatch	Tm °C	Tm °C przyłączania starterów	Liczba cykli	Produkt PCR (pz)	Źródło
<i>BDNF</i>	rs2203877	F:5'CAGAGGAGCCAGCCCGGTGCG3' R:5'CTCCTGCACCAAGCCCAATC3'		F:60,4 R:60,0	63	30	223	[245]
<i>BDNF</i>	rs6265	F:5'ACTCTGGAGAGCGTGAATGG3' R:5'AGAAAGAGGAGGCTCCAAAAGG3'		F:60,4 R:60,0	60	30	197	*
<i>BDNF</i>	rs988748	F:5'TTGGAGTAGGGTTCCTCCAGT3' R:5'AGAGGGCATGAAGCTGGATA3'		F:60,0 R:60,0	64	30	348	[466]
<i>BDNF</i>	rs2030324	F:5'TTGCACATCCTGCTCAAATC3' R:5'TTGTAGGAGAAAAGCCATGA3'		F:75,5 R:68,3	64	30	178	[460]
<i>NTRK2</i>	rs1187326	F:5'CCGAGATTGGAGCCTAAACAG3' R:5'AAGCCAGTGAACACAGCAGGT3'		F:59,8 R:59,9	64	30	211	[460]
<i>NTRK2</i>	rs993315	F:5'GGCTGATCATTTTCACTTTG3' R:5'GCAACAACAATGTGAGGACA3'		F:59,6 R:59,6	58	30	191	[480]
<i>NTRK2</i>	rs1187327	F:5'GATGTTGAGCAGGCGTGAITA3' R:5'GCAACACACAACCTTGCTGAAA3'		F:59,8 R:59,9	58	30	341	*
<i>NTRK2</i>	rs2289656	F:5'CTGGCAATGCTGGTGTGATC3' R:5'CTGAAGGATGCCAGTACA3'		F:59,6 R:59,8	58	30	309	*
<i>FYN</i>	rs6916861	F:5'CATGAACAGGAAAGTCCA3' R:5'TGIGGGTGTAAITGGAGA3'		F:59,7 R:60,1	58	30	181	*
<i>FYN</i>	rs3730353	F:5'GCCATACCCAGGTAAGACA3' R:5'TACCTGGCCATGTTCTCAA3'		F:60,1 R:59,1	56	35	150	*
<i>FYN</i>	rs706895	F:5'TTGTGCTCCGATGATGCTGTC3' R:5'GTTGCTCTTATCCTTACATGTC3'		F:71,0 R:58,5	61	30	280	*
<i>GSK3β</i>	rs334558	F:5'CTCGCTTCTTCTTCTTCTTT3' R:5'GATTCACAGACGCTGTAC3'		F:60,0 R:59,6	62	30	235	*
<i>GRIN2B</i>	rs890	F:5'AGTGAAGCTGGGAGAACCAA3' R:5'CTCTGCTTGGCACATGATC3'		F:52,5 R:63,1	58	30	196	*
<i>GRIN2B</i>	rs1806201	F:5'GAGGAGCCCACTCTGTAAT3' R:5'GAGCCATTCACACCAGACAG3'		F:68,3 R:64,2	58	30	119	*
<i>GRIN2B</i>	rs7301328	F:5'TCAGCACAGACTCTCACTC3'* R:5'CCTCAGCAAAAACCTCAGG3'	C→T (IaqI)	F:60,0 R:59,8	56	35	112	[324]
<i>GRIN2B</i>	rs1019385	F:5'GGATCAGGGTGTCCGAGGTACCG3'* R:5'GGAGGGGAGCGTCAAAAATGGGTAT3'	GG→CC (HpaII)	F:59,8 R:59,4	64	35	159	[298]
<i>GRIN2B</i>	rs3764028	F:5'CGCTCTCCGTCGGTGTGCTGT3' R:5'CTGGGAAAGTGGGGTGGTAAACG3'*	C→G (Tail)	F:64,8 R:71,1	58	30	115	[206]

*Startery projektowane były przy użyciu programu internetowego „Primer3” dostępnego pod adresem: http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3/primer3_www.cgi



Rycina 7. Modyfikacja startera *Reverse* do analizy polimorfizmu rs3764028 genu *GRIN2B*. Zmodyfikowany nukleotyd (podkreślony) startera wprowadza miejsce restrykcyjne dla enzymu restrykcyjnego Tail (MaellI) (zaznaczone klamrą), którego obecność zależy od wystąpienia polimorfizmu -421C>A (pogrubiona czcionka).



Rycina 8. Modyfikacja startera *Forward* do analizy polimorfizmu rs1019385 genu *GRIN2B*. Zmodyfikowane nukleotydy (podkreślone) startera wprowadza miejsce restrykcyjne dla enzymu restrykcyjnego HpaII (zaznaczone klamrą), którego obecność zależy od wystąpienia polimorfizmu -200T/G (pogrubiona czcionka).



Rycina 9. Modyfikacja startera *Forward* do analizy polimorfizmu rs7301328 genu *GRIN2B*. Zmodyfikowany nukleotyd (podkreślone) startera wprowadza miejsce restrykcyjne dla enzymu restrykcyjnego TaqI (zaznaczone klamrą), którego obecność zależy od wystąpienia polimorfizmu 366C/G (pogrubiona czcionka).

4.3.4. Łańcuchowa reakcja polimerazy z analizą ilości produktu w czasie rzeczywistym (*real-time* PCR)

Reakcja *real-time* PCR bazuje na konwencjonalnej metodzie PCR. Jednak w odróżnieniu od klasycznego PCR pozwala na wgląd w kinetykę reakcji PCR i oszacowanie początkowej ilości badanego DNA. Pozwala na bardzo szybką analizę ilości produktu w każdym cyklu reakcji PCR. Można dzięki temu pominąć etapy obróbki amplifikowanego materiału po reakcji. *Real-time* PCR wymaga specjalnie przystosowanego termocyklera, kontrolującego temperaturę, który jest sprzężony ze spektrofluorymetrem umożliwiającym pomiar fluorescencji w trakcie trwania reakcji PCR. Monitorowanie przyrostu liczby kopii badanej sekwencji w czasie rzeczywistym możliwe jest dzięki znakowaniu starterów, sond oligonukleotydowych lub produktów amplifikacji, cząsteczkami zdolnymi do fluorescencji. Wykorzystanie znakowanych sond np. TaqMan pozwala również na przeprowadzenie genotypowania. Modyfikacje metody *real-time* PCR pozwalają na przeprowadzanie odwrotnej transkrypcji w czasie rzeczywistym – RT *real-time* PCR tzn. przepisanie RNA na cDNA przy pomocy odwrotnej transkryptazy i np. wykrywać wirusy RNA. W tabeli 3. zestawiono zestawy sond firmy Applied Biosystems wykorzystanych do oznaczenia genotypów w reakcji *real-time* PCR dla poszczególnych polimorfizmów [492].

Tabela 3. Sondy firmy Applied Biosystems, powielane fragmenty DNA oraz barwniki fluorescencyjne dla poszczególnych alleli

Gen	[VIC/FAM]	rs	Sekwencja powielanego fragmentu	Sondy
<i>GRIN2A</i>	A/C	rs11859727	CTAAATGTCTCTATAAAGCACCATG[A/C]GCCAAGCTAGGCTGCTAAGAAACAG	C__1283164_10
<i>GRIN2A</i>	A/G	rs1014531	ATCCACAGTTTGGAGGATACTCAGG[A/G]TAGATCCAAGAGTGCCTCGTGTTTT	C__26609067_10
<i>GRIN2A</i>	C/T	rs727605	AGAAAACCAAGTCTGCTGAAATCAA[G/C/T]GTCACTTTGGAACTCAAATTTCCCC	C__2305518_10
<i>SNAP-25</i>	A/G	rs363050	TACTATGAGCACCTGTGAATGATG[A/G]TCGGGCAGCCAAGGGTCCCAATTCAG	C__329097_10
<i>SNAP-25</i>	C/T	rs8636	GTTTGTGTGCTGCTTTTGAATGGCTA[C/T]GTTTTGGAGAGCAATCTTGCTGT	C__339355_10
<i>SNAP-25</i>	A/G	rs362552	AGCTCCACATTCGCCCTGTTCCATAT[A/G]TAGGGTTTCATCGAAGATTTTGT	C__2488312_10

4.3.5. Elektroforeza w żelu agarozowym

Do elektroforezy używano żelu o stężeniu agarozy w granicach 2–3% w zależności od oczekiwanej długości analizowanych fragmentów. Elektroforezę prowadzono przy napięciu 80–120 V. Żele zanurzone były w buforze 1 x TBE. Do żelu dodawano 0,5 µl bromku etydyny na 10 ml roztworu dla detekcji rozdzielonych fragmentów DNA przy świetle UV o długości fali 260 nm. Czas trwania elektroforezy 1–3,5 godziny.

4.3.6. Analiza PCR – RFLP

Metoda badania polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (*restriction fragments length polymorphism* – RFLP) została opisana przez Grodzicker i wsp. w 1975 roku [153]. Polega ona na analizie wielkości fragmentów DNA powstających wskutek trawienia enzymami restrykcyjnymi z grupy endonukleaz. Enzymy te przecinają DNA w ściśle określonych miejscach o charakterystycznej sekwencji nukleotydujowej. W zależności od liczby miejsc restrykcyjnych i odległości między nimi uzyskujemy odpowiednią liczbę fragmentów DNA o określonej wielkości. Zastosowanie RFLP umożliwia analizę polimorfizmu badanego DNA, a pośrednio wykrycie mutacji, jeśli powoduje ona powstanie nowego miejsca restrykcyjnego lub utratę wcześniej istniejącego. Można w ten sposób również rozróżnić allele danego genu. Gdy badany jest produkt PCR, to analizę określamy jako PCR – RFLP. Rozmiar fragmentów DNA, powstałych po „trawieniu” enzymem restrykcyjnym, określa się na podstawie rozdziału elektroforetycznego w żelach agarozowych lub poliakryloamidowych w obecności markerów wielkości. W przypadku wszystkich analizowanych polimorfizmów skład mieszaniny reakcyjnej na jedną próbę (6 µl) był następujący: 4,95 µl H₂O, 1 µl buforu 10 x, 0,05 µl enzymu restrykcyjnego. Uzyskane produkty PCR poddawano 24-godzinemu trawieniu. Warunki i produkty trawienia dla poszczególnych enzymów użytych w badaniach zestawiono w tabeli 4. Wielkości fragmentów uzyskanych po rozdziale przedstawiono na zdjęciach przykładowych żeli w rozdziale Wyniki.

Tabela 4. Warunki i produkty trawienia dla poszczególnych enzymów restrykcyjnych wykorzystanych w oznaczeniach genotypów badanych polimorfizmów

Gen	rs	Produkt PCR (pz)	Enzym (izoshizomer)	Rozpoznawana sekwencja	Tm°C trawienia	Bufor	Czas reakcji (h)	Allele pz (fragmenty powstałe w kolejności od końca 5')
<i>BDNF</i>	rs2203877	223	HinfI	5'...G ⁺ ANT C...3' 3'...C TNA ⁺ G...5'	37	R+	24	C 127+96 T 127+78+18
<i>BDNF</i>	rs6265	197	Eco72I (PmlI)*	5'...CA ⁺ G T G...3' 3'...G T G ⁺ C A C...5'	37	Y+	24	A 197 G 72+125
<i>BDNF</i>	rs988748	178	Alw26I (BsmAI)	5'...G T C T C (N)I ⁺ ...3' 3'...C A G A G (N)5 ⁺ ...5'	37	Y+	24	G 178 C 148+30
<i>BDNF</i>	rs2030324	348	TaqI (Maell)	5'... A C G T ⁺ ...3' 3'... ⁺ T G C A ...5'	65	R+	24	T 348 C 268+79
<i>NTRK2</i>	rs1187326	211	Eco 81I (Bsu36I)	5'...C C ⁺ T N A G G...3' 3'...G G A N T ⁺ C C...5'	37	Y+	24	C 211 T 86+125
<i>NTRK2</i>	rs993315	191	MunI (Mfel)	5'...C ⁺ A A T T G...3' 3'...G T T A A ⁺ C...5'	65	B+	24	C 191 T 141+50
<i>NTRK2</i>	rs1187327	341	Eco47I (AvaII)	5'...G ⁺ G W C C...3' 3'...C C W ⁺ G ⁺ G...5'	37	R+	24	A 341 G 245+96
<i>NTRK2</i>	rs2289656	309	SsiI (AciI)*	5'...C ⁺ C G C...3' 3'...G G C ⁺ G...5'	37	O+	24	T 309 C 126+183
<i>FYN</i>	rs6916861	181	XapI (ApoI)	5'...R ⁺ A A T T Y...3' 3'...Y T T A A ⁺ R...5'	37	Y+	24	C=G 181 A=T 32+149
<i>FYN</i>	rs3730353	150	MboI	5'... ⁺ G A T C ...3' 3'... C T A G ⁺ ...5'	37	R+	24	T 150 C 47+103
<i>FYN</i>	rs706895	280	HphI*	5'...G G T G A (N)8 ⁺ ...3' 3'...C C A C T (N)7 ⁺ ...5'	37	B+	24	A 280 G 152+128
<i>GSK3β</i>	rs334558	235	AluI	5'...A G ⁺ C T...3' 3'...T C ⁺ G A...5'	37	Y+	24	G 235 A 85+150
<i>GRIN2B</i>	rs890	196	PsuI (BstYI)*	5'...R ⁺ G A T C Y...3' 3'...Y C T A G ⁺ R...5'	37	B+	24	T 196 G 60+136
<i>GRIN2B</i>	rs1806201	119	SsiI (AciI)	5'...C ⁺ C G C...3' 3'...G G C ⁺ G...5'	37	O+	24	A 119 G 32+87
<i>GRIN2B</i>	rs7301328	112	TaqI	5'...T ⁺ C G A...3' 3'...A G C ⁺ T...5'	65	TaqI	24	C 112 G 19+93
<i>GRIN2B</i>	rs1019385	159	HpaII	5'...C ⁺ C G G...3' 3'...G G C ⁺ C...5'	37	Y+	24	T 123+36 G 22+36+101
<i>GRIN2B</i>	rs3764028	115	TaqI (Maell)	5'... A C G T ⁺ ...3' 3'... ⁺ T G C A ...5'	65	R+	24	C 115 A 96+19

* niespecyficzna aktywność enzymu – tzw. „star activity”, mogąca pojawić się w wyniku zastosowania nieodpowiednich warunków reakcji.

4.4. Metody statystyczne

Analizy statystyczne zostały wykonane w Katedrze Informatyki i Statystyki UM w Poznaniu oraz w Zakładzie Genetyki w Psychiatrii, Katedry Psychiatrii UM w Poznaniu. Zastosowano licencjonowane pakiety statystyczne STATISTICA v. 9.0, oraz STATXACT oraz dostępne *on-line* pakiety: GraphPad InStat v. 3.06, Haploview v 4.2, QUANTO v. 1.2.4 oraz MDR v 2.0_beta_8.3.

Dla wszystkich zmiennych sprawdzono normalność rozkładu. Dla zmiennych, które nie miały rozkładu zgodnego z normalnym stosowano testy nieparametryczne: Kruskala-Wallisa (porównanie wielu prób niezależnych) oraz test U Manna-Whitneya (porównanie dwóch grup niezależnych). Aby stwierdzić istotne różnice pomiędzy grupami w przypadku porównań wielokrotnych wielu prób niezależnych stosowano test Dunna. Natomiast w przypadku, gdy badane cechy były zgodne z rozkładem normalnym i po sprawdzeniu jednorodności wariancji stosowano odpowiednie testy parametryczne.

Analizę częstości genotypów przeprowadzono z wykorzystaniem testu χ^2 Pearsona, a analizę częstości alleli z wykorzystaniem testu dokładnego prawdopodobieństwa Fishera. Dla analiz statystycznych przyjęto, jako znaczący poziom istotności (p) mniejszy od 0,05. W przypadku grup o liczebności mniejszej niż 5 zastosowano test dokładnego prawdopodobieństwa Fishera-Freemana-Haltona.

Relatywne ryzyko (RR), ilorazy szans (OR) oraz ich przedziały ufności (CI) dla tabel 2x2 przy obliczaniu alleli wyznaczono przy użyciu programu GraphPad InStat v. 3.06.

Zgodność rozkładu genotypów z prawem Hardy'ego-Weinberga analizowano przy użyciu programu Haploview v 4.2. Wartość $p > 0,05$ oznacza zgodność z prawem Hardy'ego-Weinberga. Przy pomocy tego samego pakietu przeprowadzono analizę nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów zlokalizowanych w obrębie jednego genu oraz analizy haplotypów. Korektę poziomu istotności dla wielokrotnego testowania przeprowadzono za pomocą testów permutacji, zawartych w programie.

Analiza mocy badań asocjacyjnych została wykonana z wykorzystaniem programu QUANTO v. 1.2.4.

Analizę korelacji pomiędzy badanymi polimorfizmami, czynnikami klinicznymi i testami neuropsychologicznymi przeprowadzono z wykorzystaniem macierzy korelacji Pearsona dla zmiennych mierzonych skalami interwałowymi oraz macierzy korelacji Spearmana dla zmiennych porządkowych.

Do opisu wpływu analizowanych polimorfizmów i wybranych zmiennych klinicznych na dychotomiczną zmienną (chory/zdrowy oraz typ bulimiczny/restrykcyjny choroby) wykorzystano matematyczny model utworzony dzięki zastosowaniu regresji logistycznej.

Test interakcji gen x gen został przeprowadzony metodą redukcji wielowymiarowej (*Multifactor Dimensionality Reduction* – MDR). MDR to metoda statystyczna, która stanowi genetyczny test nieparametryczny, alternatywny dla regresji logistycznej.

W celu wykrycia związków pomiędzy badanymi polimorfizmami, które nie zostały wykryte tradycyjnymi metodami analizy statystycznej zastosowano niestatystyczne metody eksploracji baz danych (*data mining*) z wykorzystaniem modeli drzew klasyfikacyjnych.

4.5. Badane polimorfizmy

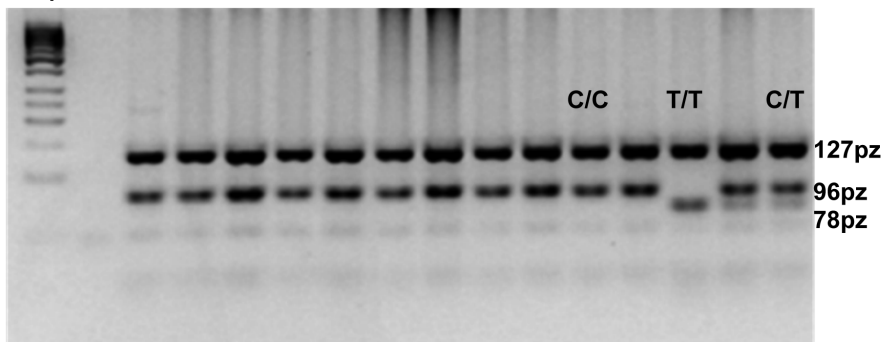
4.5.1. Polimorfizm rs2203877 genu *BDNF*

Badany polimorfizm genu *BDNF* znajduje się w sekwencji promotora (dawne oznaczenie -270C/T). Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji cytozyny tyminą (C>T). Uzyskany produkt PCR o wielkości 223pz poddano analizie restrykcyjnej. Produkty rozdzielano w 3% żelu agarozowym. Na podstawie wielkości fragmentów DNA po rozdziale elektroforetycznym określono genotypy.

Allel C identyfikowany jest obecnością fragmentów DNA o wielkości 127 i 96 par zasad; allel T identyfikowany jest obecnością fragmentów DNA o wielkości 127, 78 i 18 par zasad (niewidoczny).

```
>chr11:27721675-27721897 223bp
CAGAGGAGCCAGCCCCGGTGCgcccctccacctcctgctcgggggctttaatgagacaccaccgctgctgtggg
gccggcggggagcagcaccgcgacggggaccggggctgggcgctggagccag↓*aatcggaaccacgatgtg↓acTccgcc
gccggggaccctgaggtttgtgtgacccccaggtaggcaagcgtggGAATGGGGCTTGGTGCAGGAG
↓* stałe miejsce cięcia – 127 pz
```

O'Range
Ruler
50 pz



Rycina 10. Polimorfizm rs2203877 genu *BDNF*. Sekwencja produktu PCR. Wielkimi literami zaznaczono sekwencje starterów. Pogrubioną czcionką zaznaczono polimorficzne miejsce rozpoznawane przez enzym restrykcyjny *Hinfl*. Strzałkami zaznaczono miejsca cięcia. Na zdjęciu widoczne są fragmenty DNA odpowiadające poszczególnym genotypom.

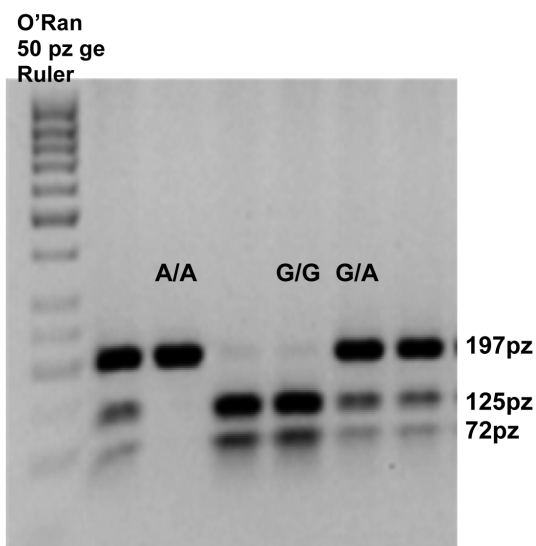
4.5.2. Polimorfizm rs6265 genu *BDNF*

Badany polimorfizm genu *BDNF* znajduje się w sekwencji kodującej (ekson 1). Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji adeniny guaniną (A>G), powodującą na poziomie białka zmianę aminokwasu waliny (Val) na metioninę (Met).

Uzyskany produkt PCR o wielkości 197 pz poddano analizie restrykcyjnej. Produkty rozdzielano w 2,5% żelu agarozowym. Na podstawie wielkości fragmentów DNA po rozdziale elektroforetycznym określono genotypy. Allel A (Met) charakteryzował się obecnością produktu PCR nie ulegającego trawieniu restrykcyjnemu; allel G (Val) identyfikowany jest obecnością fragmentów DNA o wielkości 125 i 72 par zasad.

chr11:27679792-27679988 197bp

```
ACTCTGGAGAGCGTGAATGGgccaaggcaggttcaagaggettacatcattggctgacacttccaac↓Gt
gatagaagagctgttgatgaggaccagaaagttcggccaatgaagaaaacaataaggacgcagacttgtacactccagggtgat
gctcagtagtcaagtGCCTTTGGAGCCTCCTCTCT
```



Rycina 11. Polimorfizm rs6265 genu *BDNF*. Sekwencja produktu PCR. Wielkimi literami zaznaczono sekwencje starterów. Pogrubioną czcionką zaznaczono polimorficzne miejsce rozpoznawane przez enzym restrykcyjny *Eco72I*. Strzałką zaznaczono miejsce cięcia. Na zdjęciu widoczne są fragmenty DNA odpowiadające poszczególnym genotypom.

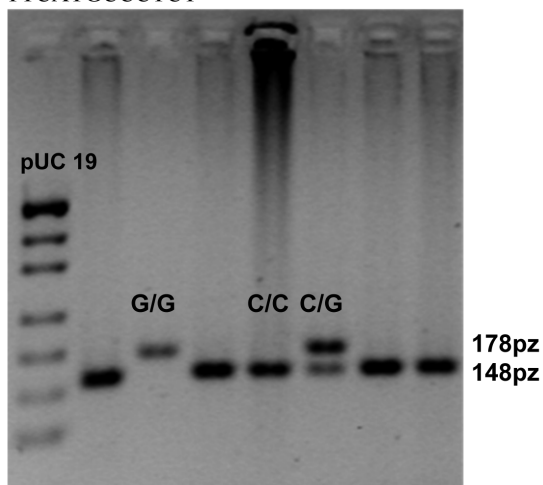
4.5.3. Polimorfizm rs988748 genu *BDNF*

Badany polimorfizm znajduje się w sekwencji niekodującej (intron 1). Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji guaniny cytozyną (G>C).

Uzyskany produkt PCR o wielkości 178 pz poddano analizie restrykcyjnej. Produkty rozdzielano w 2,5% żelu agarozowym. Na podstawie wielkości fragmentów DNA po rozdziale elektroforetycznym określono genotypy. Allel G charakteryzował się obecnością produktu PCR nie ulegającego trawieniu restrykcyjnemu; allel C identyfikowany jest obecnością fragmentów DNA o wielkości 148 i 30 par zasad (niewidoczny).

>chr11:27724714-27724891 178bp

TTGGAGTAGGGTTCCTCCAGTcctttataatgtagtacaagtatttttttaaagtataacactagccttttaaattgtattg
tgctactaaaagaaattgtgcctgcattcatcttacaacctggaaccaacgcagagggtctC↓ggggtagcggTATCCAGC
TTCATGCCCTCT



Rycina 12. Polimorfizm rs988748 genu *BDNF*. Sekwencja produktu PCR. Wielkimi literami zaznaczono sekwencje starterów. Pogrubioną czcionką zaznaczono polimorficzne miejsce rozpoznawane przez enzym restrykcyjny Alw26I. Strzałką zaznaczono miejsce cięcia. Na zdjęciu widoczne są fragmenty DNA odpowiadające poszczególnym genotypom.

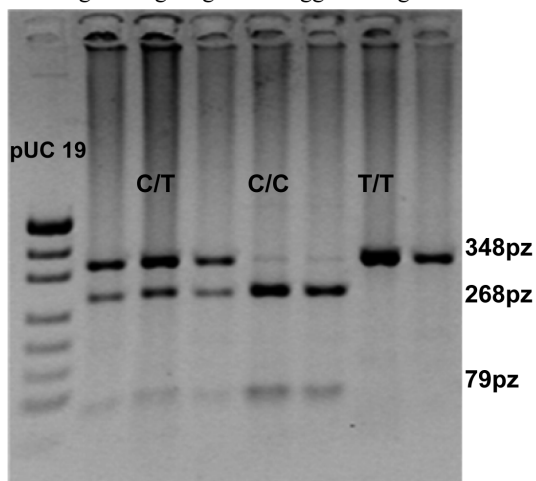
4.5.4. Polimorfizm rs2030324 genu *BDNF*

Badany polimorfizm znajduje się w sekwencji niekodującej (intron 1). Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji tyminy cytozyną (T>C).

Uzyskany produkt PCR o wielkości 348 pz poddano analizie restrykcyjnej. Produkty rozdzielano w 2% żelu agarozowym. Na podstawie wielkości fragmentów DNA po rozdziale elektroforetycznym określono genotypy. Allel T charakteryzował się obecnością produktu PCR nie ulegającego trawieniu restrykcyjnemu; allel C identyfikowany jest obecnością fragmentów DNA o wielkości 268 i 79 par zasad.

>chr11:27726834-27727181 348bp

```
TTGCACATCCTGCTCAAGTCcttgggtcaaaaagaccactaaagagtgtttgtagattcatgtatcagaatcacatgaa  
agtaggccaaattcttagtgtgtgttttaaaataagactttaggaagttcactatTTTTCTAAATTTTGCATATTCTTTTCATTTTCA  
tgaagaattaaaattggctgtagaaaatctctcactcacaacacacagcctaaataggtgagtctcaaaaataagctaaCgt↓tca  
ttttcatctgattcaatgtcctgaacccttggtttaaattgttaattcttcTCATGGCTTTTCTCCTAGCAA
```



Rycina 13. Polimorfizm rs2030324 genu *BDNF*. Sekwencja produktu PCR. Wielkimi literami zaznaczono sekwencje starterów. Pogrubioną czcionką zaznaczono polimorficzne miejsce rozpoznawane przez enzym restrykcyjny Tail. Strzałką zaznaczono miejsce cięcia. Na zdjęciu widoczne są fragmenty DNA odpowiadające poszczególnym genotypom.

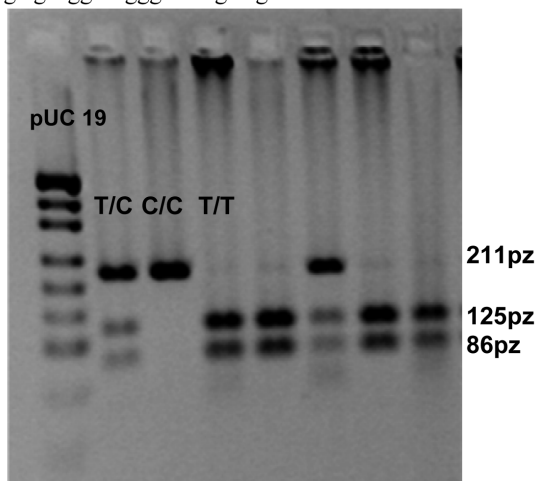
4.5.5. Polimorfizm rs1187326 genu *NTRK2*

Badany polimorfizm znajduje się w sekwencji niekodującej (intron 8). Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji cytozyny tyminą (C>T).

Uzyskany produkt PCR o wielkości 211 pz poddano analizie restrykcyjnej. Produkty rozdzielano w 2,5% żelu agarozowym. Na podstawie wielkości fragmentów DNA po rozdiale elektroforetycznym określono genotypy. Allel C charakteryzował się obecnością produktu PCR nie ulegającego trawieniu restrykcyjnemu; allel T identyfikowany jest obecnością fragmentów DNA o wielkości 125 i 86 par zasad.

>chr9:87285829+87286039 211bp

```
CCGAGATTGGAGCCTAACAGTgtagatcctgagaacatcaccgaaatgtgagttcctggagcttttctcttttctcc  
ttgcc↓Ttagggcccagctggccaggtggtagtctggaagtgaatgctgtccaagagtggggagaagtcaaagacaagg  
gatgcaggacaggtcatctgtcagttACCTGCTGTTTCACTGGCTT
```



Rycina 14. Polimorfizm rs1187326 genu *NTRK2*. Sekwencja produktu PCR. Wielkimi literami zaznaczono sekwencje starterów. Pogrubioną czcionką zaznaczono polimorficzne miejsce rozpoznawane przez enzym restrykcyjny *Eco811*. Strzałką zaznaczono miejsce cięcia. Na zdjęciu widoczne są fragmenty DNA odpowiadające poszczególnym genotypom.

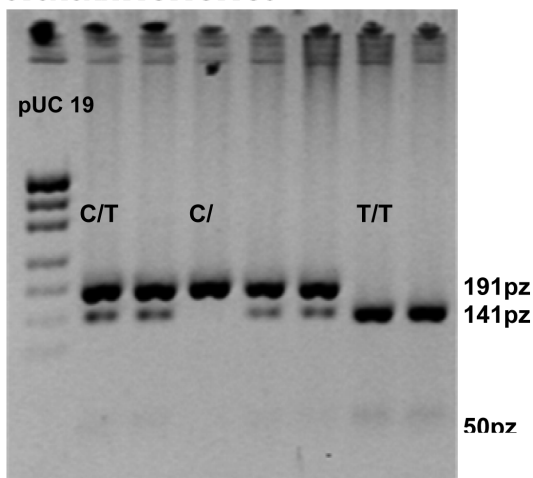
4.5.6. Polimorfizm rs993315 genu *NTRK2*

Badany polimorfizm znajduje się w sekwencji niekodującej (intron13). Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji cytozyny tyminą (C>T).

Uzyskany produkt PCR o wielkości 191 pz poddano analizie restrykcyjnej. Produkty rozdzielano w 2% żelu agarozowym. Na podstawie wielkości fragmentów DNA po rozdziale elektroforetycznym określono genotypy. Allel C charakteryzował się obecnością produktu PCR nie ulegającego trawieniu restrykcyjnemu; allel T identyfikowany jest obecnością fragmentów DNA o wielkości 141 i 50 par zasad.

>chr9:87287578+87287768 191bp

GGGCTGATCATTTTCACTTTGttttctgttgataatttaaggccatgatctgagaaaaaggaaataaaactatctttaa
atctaaaaaattattatttcagacctcctgatcttagctgcctgatgatatatgaaatc↓aaTtgatttcagcagagcttcttatacTGTC
CTCACAATTGTTGTTGC



Rycina 15. Polimorfizm rs993315 genu *NTRK2*. Sekwencja produktu PCR. Wielkimi literami zaznaczono sekwencje starterów. Pogrubioną czcionką zaznaczono polimorficzne miejsce rozpoznawane przez enzym restrykcyjny *MspI*. Strzałką zaznaczono miejsce cięcia. Na zdjęciu widoczne są fragmenty DNA odpowiadające poszczególnym genotypom.

4.5.7. Polimorfizm rs1187327 genu *NTRK2*

Badany polimorfizm genu *NTRK2* znajduje się w sekwencji niekodującej (intron 14). Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji adeniny guaniną (A>G).

Uzyskany produkt PCR o wielkości 341 pz poddano analizie restrykcyjnej. Produkty rozdzielano w 2% żelu agarozowym. Na podstawie wielkości fragmentów DNA po rozdziale elektroforetycznym określono genotypy. Allel A charakteryzował się obecnością produktu PCR nie ulegającego trawieniu restrykcyjnemu; allel G identyfikowany jest obecnością fragmentów DNA o wielkości 245 i 96 par zasad.

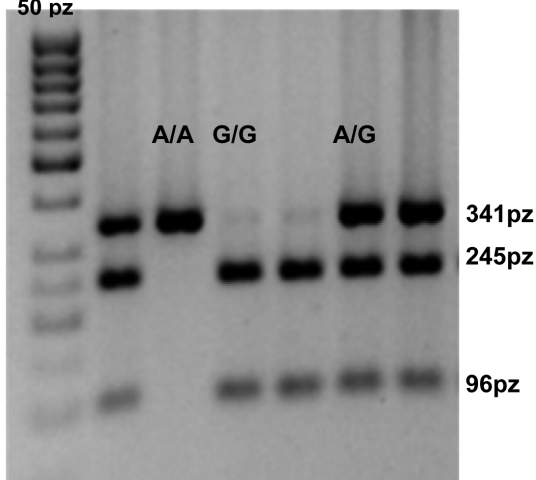
>chr9:87288445-87288785 341bp

GATGTTGAGCAGGCGTGATAcatacctatagatagatattgatctagttatgtcaccattaggggcaaaaaataaaa
caggtactgtgatgggaagattttaaaaaataggttcaatgactctgaagacaaaatgtcagcttagctgaagcatgcatgtaaaaac
aaaacaaaacaaaagatcctactctgtgtaactacacatttttaaatgtccactattgtgttcttag↓Gaccctaaggcatgatg
gttaatatatagatgctaaaagatacaccattttgaatgatatggtaaaccgttTTCAGCAAGTTGTGTGTTGC

O'Range

Ruler

50 pz



Rycina 16. Polimorfizm rs1187327 genu *NTRK2*. Sekwencja produktu PCR. Wielkimi literami zaznaczono sekwencje starterów. Pogrubioną czcionką zaznaczono polimorficzne miejsce rozpoznawane przez enzym restrykcyjny Eco47I. Strzałką zaznaczono miejsce cięcia. Na zdjęciu widoczne są fragmenty DNA odpowiadające poszczególnym genotypom.

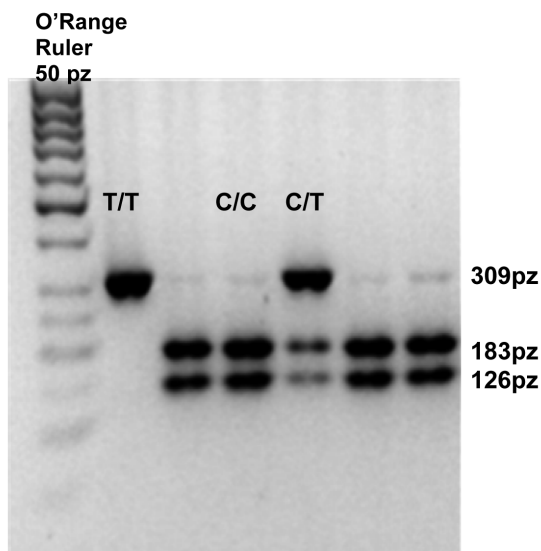
4.5.8. Polimorfizm rs2289656 genu *NTRK2*

Badany polimorfizm genu *NTRK2* znajduje się w sekwencji niekodującej (intron 16). Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji cytozyny tyminą (C>T).

Uzyskany produkt PCR o wielkości 309 pz poddano analizie restrykcyjnej. Produkty rozdzielano w 2% żelu agarozowym. Na podstawie wielkości fragmentów DNA po rozdziale elektroforetycznym określono genotypy. Allel T charakteryzował się obecnością produktu PCR nie ulegającego trawieniu restrykcyjnemu; allel C identyfikowany jest obecnością fragmentów DNA o wielkości 183 i 126 par zasad.

>chr9:87563380-87563688 309bp

```
CTGGCATATGCTGGTGTCATtatcaataagatgcttcgagaagggtccaggggtccctgttccctcccatgaaccc  
tccactcctgaaccctgaaggcctgctccctcctggagcccacctccc↓Cgcctcactgtacctgaggaactgttgagggtcccatg  
cttcattactcaagaccatgatgagggggctgcctccacgcagacgcatagaactgacgatgtgctcatgctggaggttgctca  
ggagctcggcctcacggtggaagtcttgcgtgcaTTGTCACTGGCATCCTTCAG
```



Rycina 17. Polimorfizm rs2289656 genu *NTRK2*. Sekwencja produktu PCR. Wielkimi literami zaznaczono sekwencje starterów. Pogrubioną czcionką zaznaczono polimorficzne miejsce rozpoznawane przez enzym restrykcyjny SsiI. Strzałką zaznaczono miejsce cięcia. Na zdjęciu widoczne są fragmenty DNA odpowiadające poszczególnym genotypom.

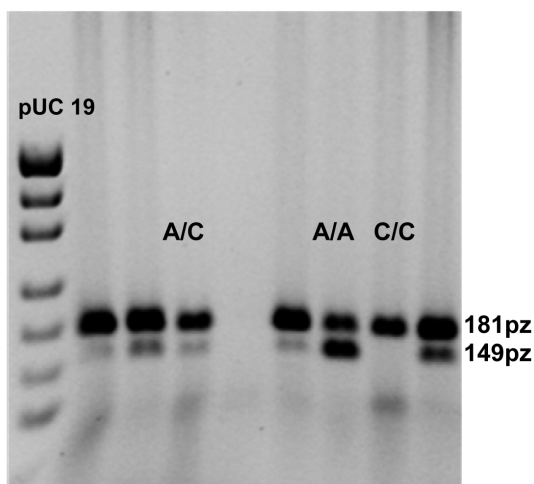
4.5.9. Polimorfizm rs6916861 genu *FYN*

Badany polimorfizm genu *FYN* znajduje się w sekwencji nieulegającej translacji 3' (3'UTR – *Untranslated Region*). Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substitucji adeniny cytozyną (A>C).

Uzyskany produkt PCR o wielkości 181 pz poddano analizie restrykcyjnej. Produkty rozdzielano w 2% żelu agarozowym. Na podstawie wielkości fragmentów DNA po rozdziale elektroforetycznym określono genotypy. Allel C charakteryzował się obecnością produktu PCR nie ulegającego trawieniu restrykcyjnemu; allel A identyfikowany jest obecnością fragmentów DNA o wielkości 149 i 32 par zasad (niewidoczny).

>chr6:111982226+111982406 181bp

```
CATGAACCAGGAAAGTGCAAtccaaatgaaa↓aaTtcatgcttgcaaaagccaaaaatgaggccactggtgtt  
tcagaataacaccggtgcttgcactgcagtaaaatcctcctctgggtcccgcagcttggtgctcaggccggccacagTC  
TCCACATTAGCACCCACA
```



Rycina 18. Polimorfizm rs6916861 genu *FYN*. Sekwencja produktu PCR. Wielkimi literami zaznaczono sekwencje starterów. Pogrubioną czcionką zaznaczono polimorficzne miejsce rozpoznawane przez enzym restrykcyjny *Xap*I. Strzałką zaznaczono miejsce cięcia. Na zdjęciu widoczne są fragmenty DNA odpowiadające poszczególnym genotypom.

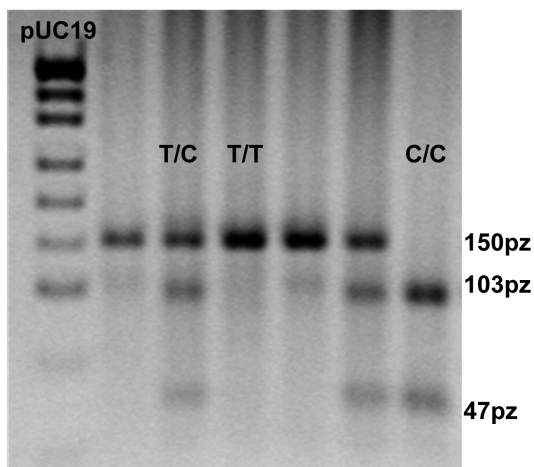
4.5.10 Polimorfizm rs3730353 genu *FYN*

Badany polimorfizm genu *FYN* znajduje się w sekwencji niekodującej (intron 9). Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji tyminy cytozyną (T>C).

Uzyskany produkt PCR o wielkości 150 pz poddano analizie restrykcyjnej. Produkty rozdzielano w 2% żelu agarozowym. Na podstawie wielkości fragmentów DNA po rozdziale elektroforetycznym określono genotypy. Allel T charakteryzował się obecnością produktu PCR nie ulegającego trawieniu restrykcyjnemu; allel C identyfikowany jest obecnością fragmentów DNA o wielkości 103 i 47 par zasad.

>chr6:111995563-111995712 150bp

GCCATACCCAGGTAAGAGCAgggcctcacagacatgggcctgagatC↓ggaggcttttgacaccattgggaa
aactcatccactttgctttctaagcccatcctcagctttctgctgagcttgagtTTGAAGAACATGGCCAGGTA



Rycina 19. Polimorfizm rs3730353 genu *FYN*. Sekwencja produktu PCR. Wielkimi literami zaznaczono sekwencje starterów. Pogrubioną czcionką zaznaczono polimorficzne miejsce rozpoznawane przez enzym restrykcyjny MboI. Strzałką zaznaczono miejsce cięcia. Na zdjęciu widoczne są fragmenty DNA odpowiadające poszczególnym genotypom.

4.5.11. Polimorfizm rs706895 genu *FYN*

Badany polimorfizm genu *FYN* znajduje się w sekwencji promotora (dawne oznaczenie -94A/G). Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji cytozyny tyminą (C>T).

Uzyskany produkt PCR o wielkości 280 pz poddano analizie restrykcyjnej. Produkty rozdzielano w 2% żelu agarozowym. Na podstawie wielkości fragmentów DNA po rozdziale elektroforetycznym określono genotypy. Allel T charakteryzował się obecnością produktu PCR nie ulegającego trawieniu restrykcyjnemu; allel C identyfikowany jest obecnością fragmentów DNA o wielkości 152 i 128 par zasad.

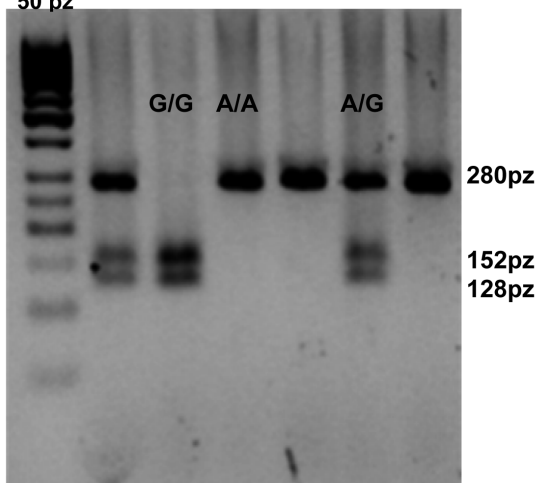
>chr6:112041220-112041500 281bp

```
TtgTGCTCCGTGATGATGCTGTCAccagaacatatggggaacaatgcgattgtggggtcaaggaactgaacttc  
ctcctaaccatctcccagcactgccttctcatgccccctaataggcctgaatagccaacCgtgagcctgt↓caattactcctcgt  
ttactgtagagcaaccagcaactagggagcatcccagcttacgtgcccccttttgtctttggcaggaatttagataatgggctgtG  
CAATGTAAGGATAAAGAAGCAAC
```

O'Range

Ruler

50 pz



Rycina 20. Polimorfizm rs706895 genu *FYN*. Sekwencja produktu PCR. Wielkimi literami zaznaczono sekwencje starterów. Pogrubioną czcionką zaznaczono polimorficzne miejsce rozpoznawane przez enzym restrykcyjny HphI. Strzałką zaznaczono miejsce cięcia. Na zdjęciu widoczne są fragmenty DNA odpowiadające poszczególnym genotypom.

4.5.13. Polimorfizm rs890 genu *GRIN2B*

Badany polimorfizm genu *GRIN2B* znajduje się w sekwencji nie ulegającej translacji 3' (3'UTR – *Untranslated Region*) – dawne oznaczenie G5072T. Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji tyminy guaniną (T>G).

Uzyskany produkt PCR o wielkości 196 pz poddano analizie restrykcyjnej. Produkty rozdzielano w 2,5% żelu agarozowym. Na podstawie wielkości fragmentów DNA po rozdziale elektroforetycznym określono genotypy. Allel T charakteryzował się obecnością produktu PCR nie ulegającego trawieniu restrykcyjnemu; allel G identyfikowany jest obecnością fragmentów DNA o wielkości 136 i 60 par zasad.

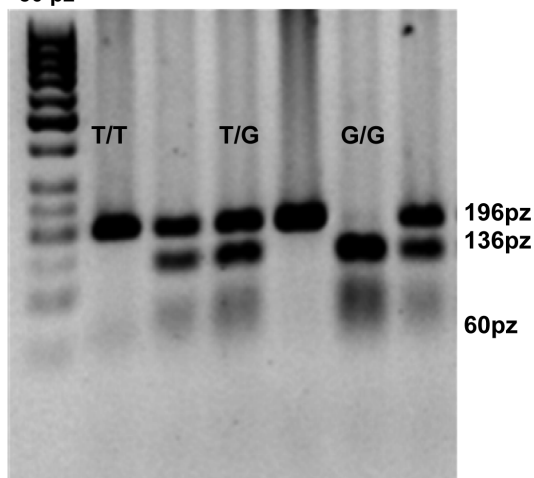
>chr12:13715172-13715367 196bp

AGTGAAGCTGGGAGAACCAaaagaggctatgtgagcacaaggtagctttccaaact↓Gatctttcatttagg
tgaggaaagcaaaagcatctatgtgagaccatttagcacactgctgtgaaaggaaagaggctctggctaaattcatgctgcttagatgac
atctgtctagGAATCATGTGCCAAGCAGAG

O'Range

Ruler

50 pz



Rycina 22. Polimorfizm rs890 genu *GRIN2B*. Sekwencja produktu PCR. Wielkimi literami zaznaczono sekwencje starterów. Pogrubioną czcionką zaznaczono polimorficzne miejsce rozpoznawane przez enzym restrykcyjny PstI. Strzałką zaznaczono miejsce cięcia. Na zdjęciu widoczne są fragmenty DNA odpowiadające poszczególnym genotypom.

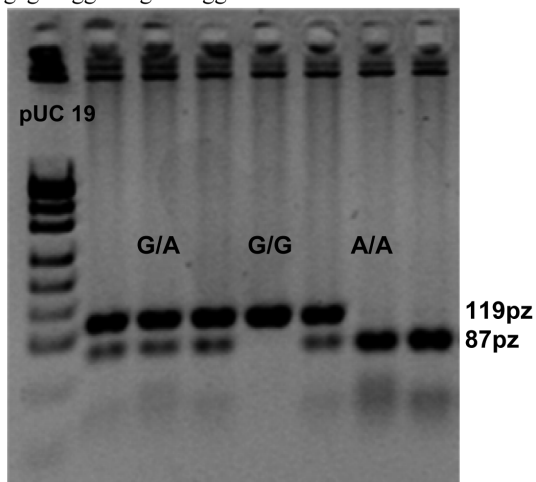
4.5.14. Polimorfizm rs1806201 genu *GRIN2B*

Badany polimorfizm genu *GRIN2B* znajduje się w sekwencji kodującej (ekson 13) – dawne oznaczenie C2664T. Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji adeniny guaniną (A>G) w kodonie treoniny 888, która nie powoduje zmiany aminokwasu w białku.

Uzyskany produkt PCR o wielkości 119 pz poddano analizie restrykcyjnej. Produkty rozdzielano w 3% żelu agarozowym. Na podstawie wielkości fragmentów DNA po rozdziale elektroforetycznym określono genotypy. Allel G charakteryzował się obecnością produktu PCR nie ulegającego trawieniu restrykcyjnemu; allel A identyfikowany jest obecnością fragmentów DNA o wielkości 87 i 32 par zasad (niewidoczny).

>chr12:13717422-13717540 119bp

GAGGAGCGCCAGTCTGTAATgaactccccac↓cGcaaccatgaacaacacacactccaacatcctgcgctgctg
ggcagcgccaagaacatggctaacCTGTCTGGTGTGAATGGCTC



Rycina 23. Polimorfizm rs1806201 genu *GRIN2B*. Sekwencja produktu PCR. Wielkimi literami zaznaczono sekwencje starterów. Pogrubioną czcionką zaznaczono polimorficzne miejsce rozpoznawane przez enzym restrykcyjny *Pst*I. Strzałką zaznaczono miejsce cięcia. Na zdjęciu widoczne są fragmenty DNA odpowiadające poszczególnym genotypom.

4.5.15. Polimorfizm rs7301328 genu *GRIN2B*

Badany polimorfizm genu *GRIN2B* znajduje się w sekwencji kodującej (ekson 2) – dawne oznaczenie 366G/C. Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji cytozyny guaniną (C>G) w trzeciej pozycji kodonu proliny 122, nie powoduje on zmiany sekwencji aminokwasowej białka.

Uzyskany produkt PCR o wielkości 112 pz poddano analizie restrykcyjnej. Produkty rozdzielano w 3% żelu agarozowym. Na podstawie wielkości fragmentów DNA po rozdziale elektroforetycznym określono genotypy. Allel C charakteryzował się obecnością produktu PCR nie ulegającego trawieniu restrykcyjnemu; allel G identyfikowany jest obecnością fragmentów DNA o wielkości 93 i 19 par zasad (niewidoczny).

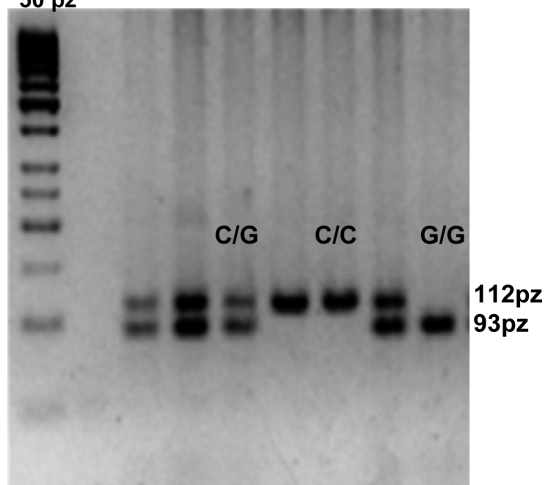
>chr12:14018686-14018797 112bp

TCAGCACAGACTCTCACCT↓CGatcctgggcatccacggggctcctctatgataatggcagataaggtaaaaag
gggctgcagggagaaggCCTGAGGGTTTGTGCTGAGG

O'Range

Ruler

50 pz



Rycina 24. Polimorfizm rs7301328 genu *GRIN2B*. Sekwencja produktu PCR. Wielkimi literami zaznaczono sekwencje starterów. Pogrubioną czcionką zaznaczono polimorficzne miejsce rozpoznawane przez enzym restrykcyjny TaqI. Strzałką zaznaczono miejsce cięcia. Na zdjęciu widoczne są fragmenty DNA odpowiadające poszczególnym genotypom.

4.5.16. Polimorfizm rs1019385 genu *GRIN2B*

Badany polimorfizm genu *GRIN2B* znajduje się w sekwencji promotora (dawne oznaczenie -200T/G). Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji tyminy guaniną (T>G).

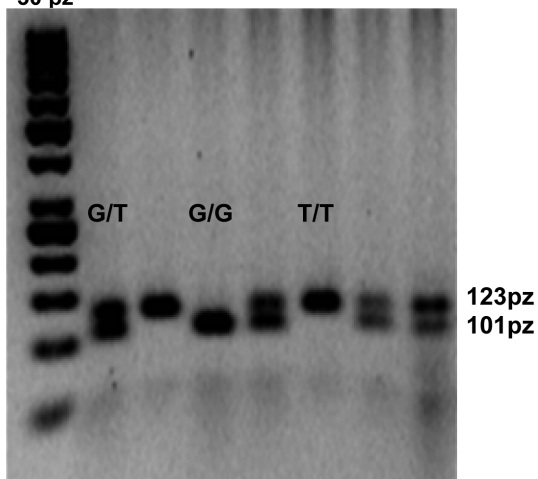
Uzyskany produkt PCR o wielkości 159 pz poddano analizie restrykcyjnej. Produkty rozdzielano w 3% żelu agarozowym. Na podstawie wielkości fragmentów DNA po rozdziale elektroforetycznym określono genotypy. Allel T identyfikowany jest obecnością fragmentów DNA o wielkości 123 i 36 par zasad (niewidoczny); allel G identyfikowany jest obecnością fragmentów DNA o wielkości 101, 36 i 22 par zasad (obydwa niewidoczne).

>chr12:14134709-14134867 159bp

GGAGTCAGGGTGTGCGAGGTAC↓CgGgtgtgtgtgtctgtgtgtgtgcgcggcacgttttgagtgtgaga
cccaaatccagaccaggaacctgcgttccccgcgcctcccccgctccc↓*cggtgattaATACCCATTTTCTGACG
CTCCCCCTCC

↓* stałe miejsce cięcia – 123 pz

O'Range
Ruler
50 pz



Rycina 25. Polimorfizm rs1019385 genu *GRIN2B*. Sekwencja produktu PCR. Wielkimi literami zaznaczono sekwencje starterów. Pogrubioną czcionką zaznaczono polimorficzne miejsce rozpoznawane przez enzym restrykcyjny HpaI. Strzałkami zaznaczono miejsca cięcia. Na zdjęciu widoczne są fragmenty DNA odpowiadające poszczególnym genotypom.

4.5.17. Polimorfizm rs3764028 genu *GRIN2B*

Badany polimorfizm genu *GRIN2B* znajduje się w sekwencji promotora (dawne oznaczenie -421C/A). Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji cytozyny adeniną (C>A).

Uzyskany produkt PCR o wielkości 115 pz poddano analizie restrykcyjnej. Produkty rozdzielano w 3% żelu agarozowym. Na podstawie wielkości fragmentów DNA po rozdziale elektroforetycznym określono genotypy. Allel C charakteryzował się obecnością produktu PCR nie ulegającego trawieniu restrykcyjnemu; allel A identyfikowany jest obecnością fragmentów DNA o wielkości 96 i 19 par zasad (niewidoczny).

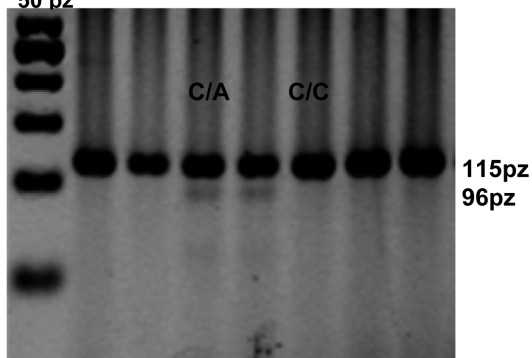
>chr12:14135042-14135156 115bp

CGCTCTCCGTCGGTGTGCTGTTccccgctgcggccgggagggagcgcacggactcgggctaagcttctcccccttc
cgcccccttccatccAcGT↓TACCACCCCACTTCCCCAG

O'Range

Ruler

50 pz

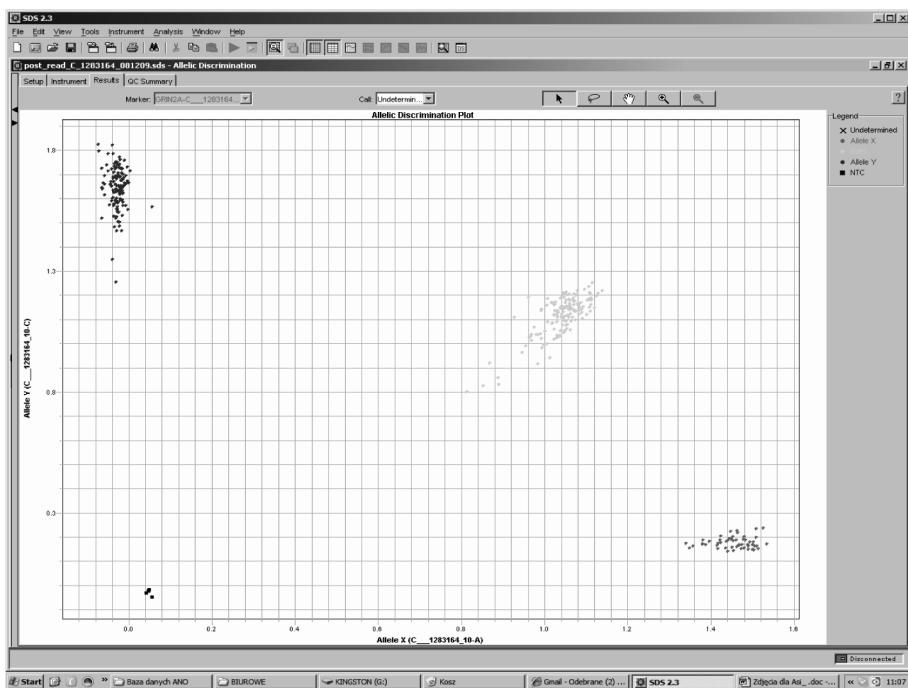


Rycina 26. Polimorfizm rs3764028 genu *GRIN2B*. Sekwencja produktu PCR. Wielkimi literami zaznaczono sekwencje starterów. Pogrubioną czcionką zaznaczono polimorficzne miejsce rozpoznawane przez enzym restrykcyjny HpaI. Strzałką zaznaczono miejsce cięcia. Na zdjęciu widoczne są fragmenty DNA odpowiadające poszczególnym genotypom.

4.5.18. Polimorfizm rs11859727 genu *GRIN2A*

Badany polimorfizm genu *GRIN2A* znajduje się w sekwencji niekodującej (intron 2). Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji adeniny cytozyną (A>C).

Genotypy tego polimorfizmu zostały oznaczone metodą *real-time* PCR z wykorzystaniem sond TaqMan firmy Applied Biosystems. Allel A był identyfikowany dzięki wykrywaniu fluorescencji barwnika VIC, natomiast allel C dzięki emisji fluorescencyjnej barwnika FAM.

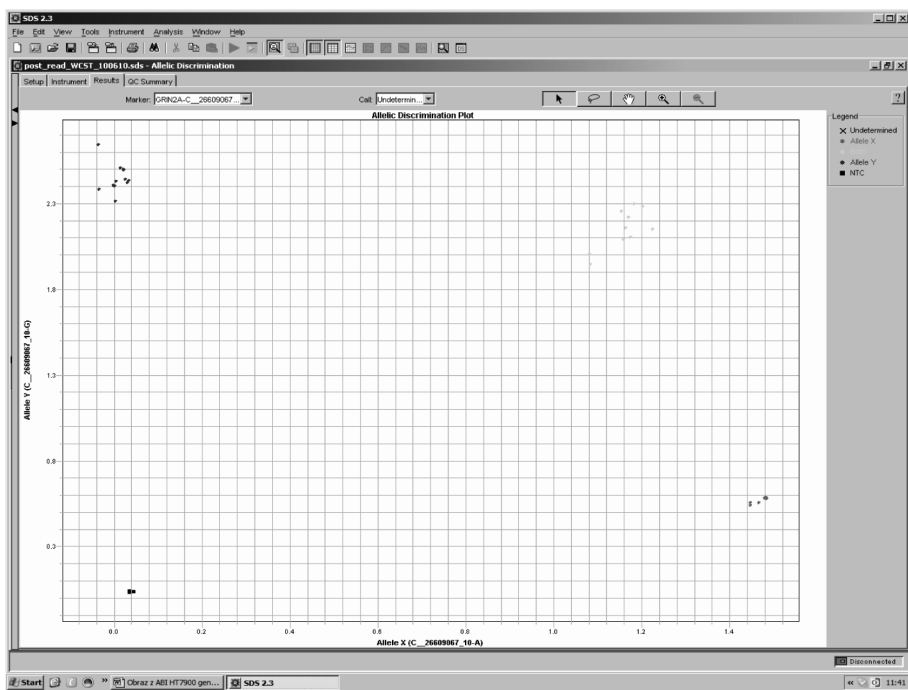


Rycina 27. Przykładowy obraz genotypowania polimorfizmu rs11859727 genu *GRIN2A* z ABI HT7900, (lewa strona genotyp CC, środek genotyp CA, prawa strona genotyp AA).

4.5.19. Polimorfizm rs1014531 genu *GRIN2A*

Badany polimorfizm genu *GRIN2A* znajduje się w sekwencji nie ulegającej translacji 3' (3'UTR – *Untranslated Region*). Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji adeniny guaniną (A>G).

Genotypy tego polimorfizmu zostały oznaczone metodą *real-time* PCR z wykorzystaniem sond TaqMan firmy Applied Biosystems. Allel A był identyfikowany dzięki wykryciu fluorescencji barwnika VIC, natomiast allel G dzięki emisji fluorescencyjnej barwnika FAM.

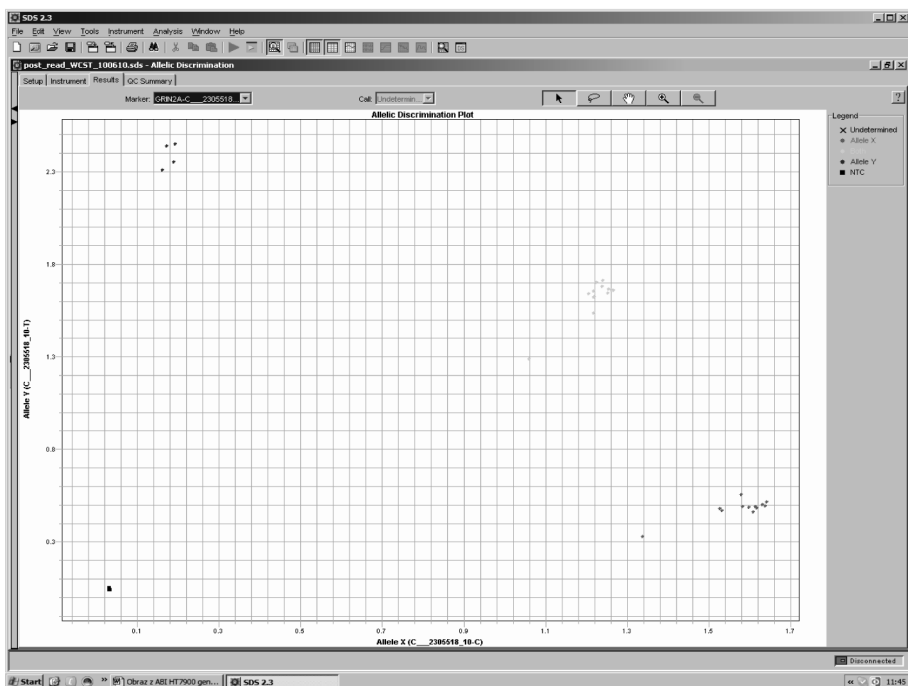


Rycina 28. Przykładowy obraz genotypowania polimorfizmu rs1014531 genu *GRIN2A* z ABI HT7900 (lewa strona genotyp GG, środek genotyp GA, prawa strona genotyp AA).

4.5.20. Polimorfizm rs727605 genu *GRIN2A*

Badany polimorfizm genu *GRIN2A* znajduje się w sekwencji niekodującej (intron 4). Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji cytozyny tyminą (C>T).

Genotypy tego polimorfizmu zostały oznaczone metodą *real-time* PCR z wykorzystaniem sond TaqMan firmy Applied Biosystems. Allel C był identyfikowany dzięki wykryciu fluorescencji barwnika VIC, natomiast allel T dzięki emisji fluorescencyjnej barwnika FAM.

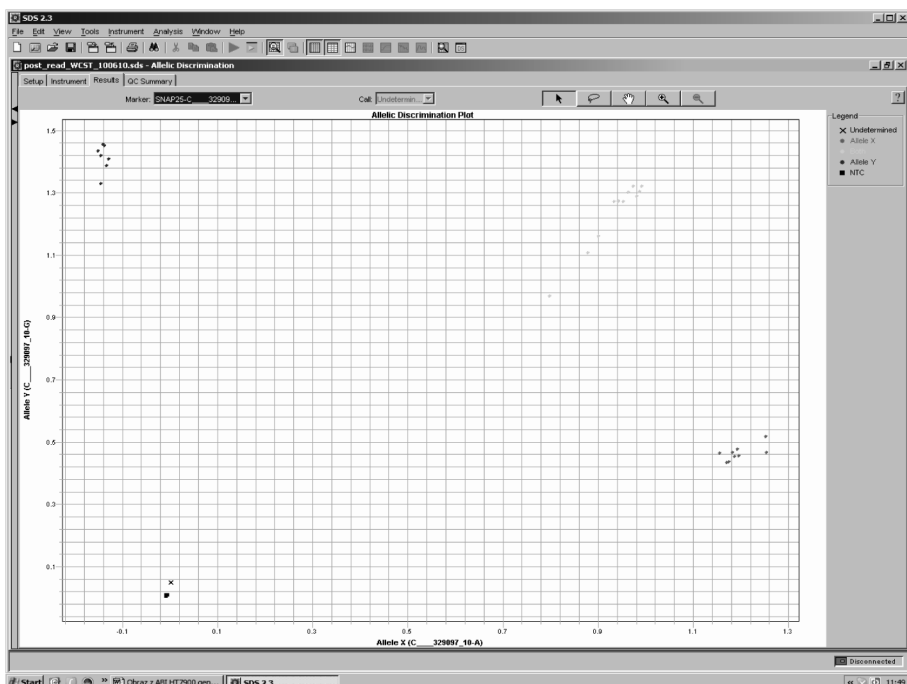


Rycina 29. Przykładowy obraz genotypowania polimorfizmu rs727605 genu *GRIN2A* z ABI HT7900 (lewa strona genotyp TT, środek genotyp TC, prawa strona genotyp CC).

4.5.21. Polimorfizm rs363050 genu *SNAP-25*

Badany polimorfizm genu *SNAP-25* znajduje się w sekwencji niekodującej (intron 6). Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji adeniny guaniną (A>G).

Genotypy tego polimorfizmu zostały oznaczone metodą *real-time* PCR z wykorzystaniem sond TaqMan firmy Applied Biosystems. Allel A był identyfikowany dzięki wykryciu fluorescencji barwnika VIC, natomiast allel G dzięki emisji fluorescencyjnej barwnika FAM.

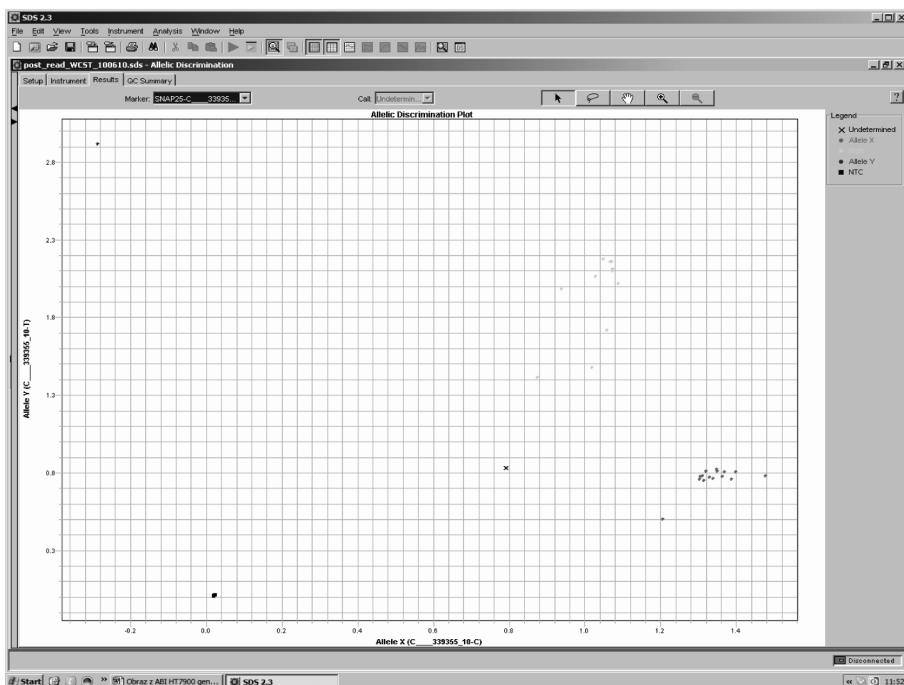


Rycina 30. Przykładowy obraz genotypowania polimorfizmu rs363050 genu *SNAP-25* z ABI HT7900 (lewa strona genotyp GG, środek genotyp GA, prawa strona genotyp AA).

4.5.22. Polimorfizm rs8636 genu *SNAP-25*

Badany polimorfizm genu *SNAP-25* znajduje się w sekwencji nie ulegającej translacji 3' (3'UTR – *Untranslated Region*). Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji cytozyny tyminą (C>T).

Genotypy tego polimorfizmu zostały oznaczone metodą *real-time* PCR z wykorzystaniem sond TaqMan firmy Applied Biosystems. Allel C był identyfikowany dzięki wykryciu fluorescencji barwnika VIC, natomiast allel T dzięki emisji fluorescencyjnej barwnika FAM.

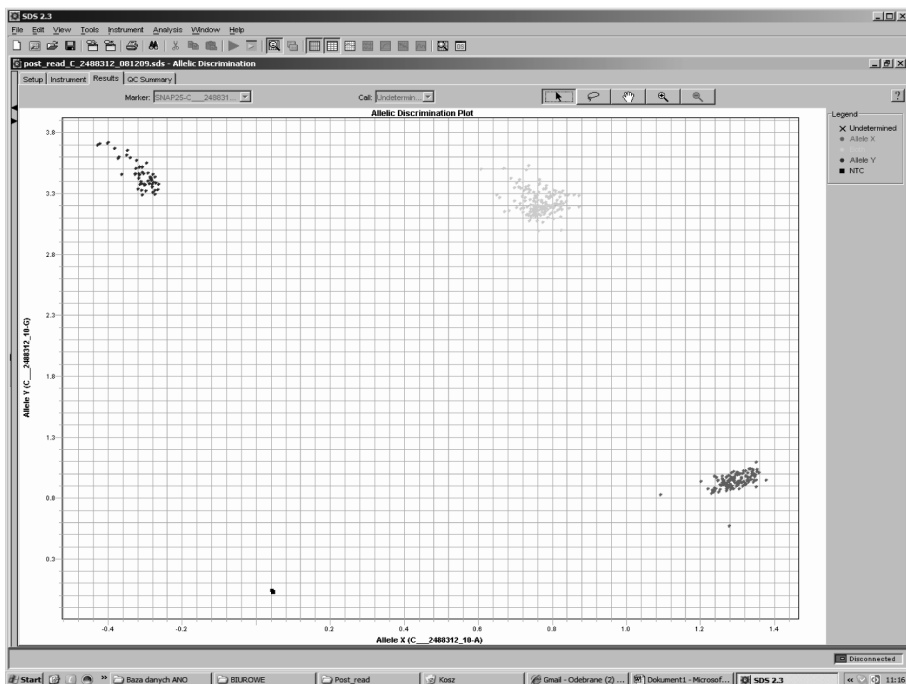


Rycina 31. Przykładowy obraz genotypowania polimorfizmu rs8636 genu *SNAP-25* z ABI HT7900 (lewa strona genotyp TT, środek genotyp TC, prawa strona genotyp CC).

4.5.23. Polimorfizm rs362552 genu *SNAP-25*

Badany polimorfizm genu *SNAP-25* znajduje się w sekwencji niekodującej „downstream”. Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji adeniny guaniną (A>G).

Genotypy tego polimorfizmu zostały oznaczone metodą *real-time* PCR z wykorzystaniem sond TaqMan firmy Applied Biosystems. Allel A był identyfikowany dzięki wykryciu fluorescencji barwnika VIC, natomiast allel G dzięki emisji fluorescencyjnej barwnika FAM.



Rycina 32. Przykładowy obraz genotypowania polimorfizmu rs362552 genu *SNAP-25* z ABI HT7900 (lewa strona genotyp GG, środek genotyp GA, prawa strona genotyp AA).

5. WYNIKI

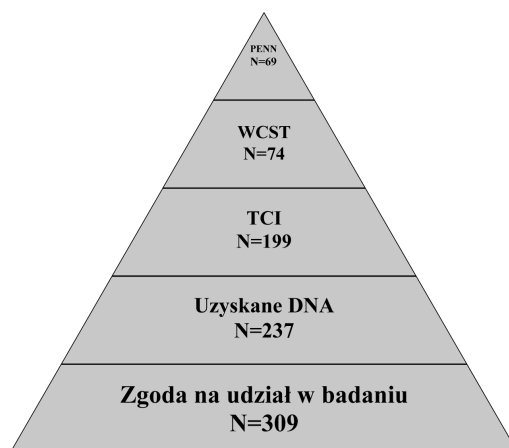
U pacjentów z rozpoznaniem JP analizowane były takie czynniki kliniczne, jak:

- a) dane kliniczne uzyskane na podstawie ustrukturyzowanego wywiadu,
- b) dane okołoporodowe,
- c) dane uzyskane z kwestionariuszy klinicznych,
- d) funkcje poznawcze oceniane za pomocą testu WCST oraz baterii testów rozpoznawania emocji twarzy,
- e) cechy osobowości oceniane z wykorzystaniem kwestionariusza TCI.

U osób z grupy kontrolnej analizowane były następujące czynniki kliniczne:

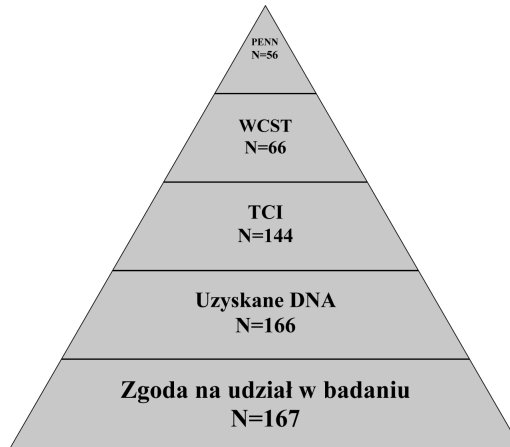
- a) dane uzyskane z kwestionariuszy klinicznych,
- b) funkcje poznawcze oceniane za pomocą testu WCST oraz baterii testów rozpoznawania emocji twarzy,
- c) cechy osobowości oceniane z wykorzystaniem kwestionariusza TCI.

W badaniach liczba osób zawęża się w miarę wzrastającej liczby uzyskanych danych. Najliczniejsza jest grupa pacjentek z podstawowymi danymi klinicznymi i materiałem do badań genetycznych. Liczebności grupy badanej przedstawiono na rycinie 33.



Rycina 33. Schemat obrazujący zakres zebranych danych w badanej grupie pacjentek z jądłowstrętem psychicznym (JP). (PENN – Bateria Testów Rozpoznawania Emocji Twarzy, WCST – Test Sortowania Kart Wisconsin, TCI – Kwestionariusz Temperamentu i Charakteru).

Analogicznie, jak w przypadku pacjentek, w grupie kontrolnej najliczniejsza jest grupa osób zdrowych, od których uzyskano podstawowe dane demograficzne i materiał do badań genetycznych.



Rycina 34. Schemat obrazujący zakres uzyskanych danych w grupie kontrolnej. (PENN – Bateria Testów Rozpoznawania Emocji Twarzy, WCST – Test Sortowania Kart Wisconsin, TCI – Kwestionariusz Temperamentu i Charakteru).

5.1. Ustrukturyzowany wywiad

Kryteria diagnostyczne, dane demograficzne i część danych klinicznych grupy badanej (pacjentki) uzyskano na podstawie autorskiego ustrukturyzowanego wywiadu przygotowanego przez zespół lekarzy i biologów Katedry Psychiatrii UM w Poznaniu (załącznik). Skrócona wersja wywiadu została wykorzystana do zebrania podstawowych danych demograficznych w grupie kontrolnej.

5.1.1. Ustrukturyzowany wywiad w kierunku jadłowstrętu psychicznego

W ustrukturyzowanym wywiadzie w części – kryteria diagnostyczne – umieszczono wymienione poniżej pytania i stwierdzenia, sformułowane na podstawie kryteriów diagnostycznych ICD-10 i DSM-IV. Ta część wywiadu wypełniana była przez lekarzy specjalistów i służyła do udokumentowania postawionego rozpoznania jadłowstrętu psychicznego i podtypu choroby, które stały się przedmiotem dalszej analizy.

Tabela 5. Kryteria diagnostyczne jadłowstrętu psychicznego z uwzględnieniem typu choroby

1. Utrata wagi lub, u dzieci, brak przybytku wagi prowadzący do masy ciała o co najmniej 15% poniżej prawidłowej lub oczekiwanej, stosownie do wieku i wzrostu.		
2. Utrata wagi jest narzucona samemu sobie przez unikanie „tuczącego pożywienia”.		
3. Samoocenie siebie jako osoby otyłej (zaburzenia w samoocenie dotyczące masy ciała i wyglądu; prawidłowa masa ciała jest postrzegana jako nadmierna, a mała masa ciała – jako prawidłowa) oraz zaburzający strach przed przytyciem lub otyłością (nawet w razie niedowagi), co prowadzi do narzucenia samemu sobie niskiego progu masy ciała.		
4. Obejmujące wiele układów zaburzenia endokrynne osi przysadkowo-gonadalnej przejawiają się u kobiet zanikiem miesiączkowania (przynajmniej przez 3 kolejne cykle), a u mężczyzn utratą seksualnych zainteresowań i potencji (wyjątkiem jest utrzymywanie się krwawień z pochwy u kobiet i anorektyczek stosujących substytucyjne leczenie hormonalne, najczęściej – leki antykoncepcyjne).		
5. Epizody objadania się.		
6. Przeciwdziałanie efektom „tycia” za pomocą następujących metod:		
1 – prowokowanie wymiotów	2 – środki przeczyszczające	3 – lewatywy
4 – leki moczopędne	5 – leki obniżające łaknienie	6 – okresy głodowania
7 – preparaty tarczycy	8 – inne (jakie?)	9 – nie
7. Zaburzenia nie spełnienia kryteriów A i B dla żarłoczności psychicznej (<i>bulimia nervosa</i>).		
Rozpoznanie wg ICD-10:		
Typ choroby wg DSM-IV:		

Do badania włączono łącznie 256 niespokrewnionych pacjentek z rozpoznaniem JP spełniających kryteria diagnostyczne ICD-10. Zgodnie z kryteriami diagnostycznymi DSM-IV dokonano podziału pacjentek ze względu na obraz kliniczny choroby o typie restrykcyjnym (JP_R, N = 182) i bulimicznym (JP_B, N = 74).

5.1.2. Ustrukturyzowany wywiad – informacje wstępne

Wiek pacjentek z JP i osób z grupy kontrolnej

Tabela 6. Porównanie wieku pacjentek z jadłowstrętem psychicznym (JP) (z uwzględnieniem typu choroby) i osób zdrowych z grupy kontrolnej

	N	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	SD	KON vs. JP	KON vs. JP_R	KON vs. JP_B	JP_R vs. JP_B
KON	167	19,617	20,000	13,000	28,000	3,186	p*	p**	p**	p**
JP	256	17,482	17,000	11,000	33,000	3,341				
JP_R	182	16,950	17,000	11,000	28,000	2,948	< 0,000	< 0,000	0,001	0,001
JP_B	74	18,784	18,000	12,000	33,000	3,870				

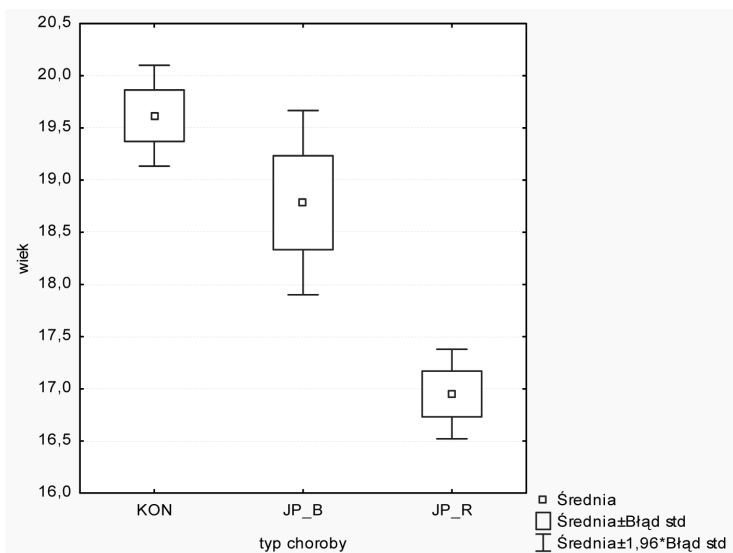
KON – kontrola, JP – jadłowstręt psychiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny,

JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, N – liczba osób badanych

*Test U Manna-Whitneya (porównanie dwóch grup niezależnych)

**Test Kruskala-Wallisa (porównanie wielu prób niezależnych)

Grupa badana liczyła 256 młodych kobiet i dziewcząt w wieku adolescencyjnym, natomiast do grupy osób zdrowych włączono 167 osób płci żeńskiej. Wiek grupy badanej istotnie różnił się od grupy osób zdrowych ($p < 0,05$). Grupa osób zdrowych celowo została dobrana spośród osób starszych (średnia wieku: 19,6 lat, SD = 3,2) w celu zminimalizowania ryzyka włączenia do grupy badanej osób potencjalnie zagrożonych rozwojem zaburzeń jedzenia. Uwzględniając podział pacjentek na podtypy JP również stwierdzono istotne różnice w rozkładach wieku pomiędzy wyróżnionymi w ten sposób podgrupami (podgrupami $< 0,000$). Na podstawie wykonanych testów wielokrotnych porównań wykazano, że pacjentki z podtypem JP_R różnią się istotnie od pacjentek z podtypem JP_B, bowiem pacjentki z JP_B były istotnie starsze niż pacjentki z podtypem JP_R ($p = 0,001$). Wykazano również istotne różnice w rozkładach wieku pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentkami odpowiednio z podtypem restrykcyjnym ($p < 0,000$) i bulimicznym ($p = 0,001$). Średni wiek w obu grupach to odpowiednio 19,6 i 17,5 lat. Wyniki przedstawiono w tabeli 6. Graficzny rozkład średnich wieku pomiędzy osobami zdrowymi i pacjentkami wyróżnionymi ze względu na typ choroby ilustruje rycina 35. Wśród osób badanych wyodrębniono dwie podgrupy wiekowe. Pierwsza grupa liczyła 179 pacjentek i 52 osoby zdrowe i obejmowała osoby do 18. roku życia włącznie, natomiast druga grupa liczyła 77 pacjentów i 115 osób zdrowych i obejmowała osoby po 18. roku życia. Dla oceny wpływu wieku na zdolności wykonywania wybranych testów neuropsychologicznych oraz cechy osobowości przeprowadzono analizę różnic między pacjentkami i osobami z grupy kontrolnej w podgrupach wiekowych ≤ 18 i > 18 rok życia.



Rycina 35. Porównanie średnich wieku pacjentek z rozpoznaniem poszczególnych typów JP i osób z grupy kontrolnej (KON – kontrola, JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny).

Liczba lat nauki

Tabela 7. Porównanie liczby lat nauki pacjentek z JP (z uwzględnieniem typu choroby) i osób z grupy kontrolnej

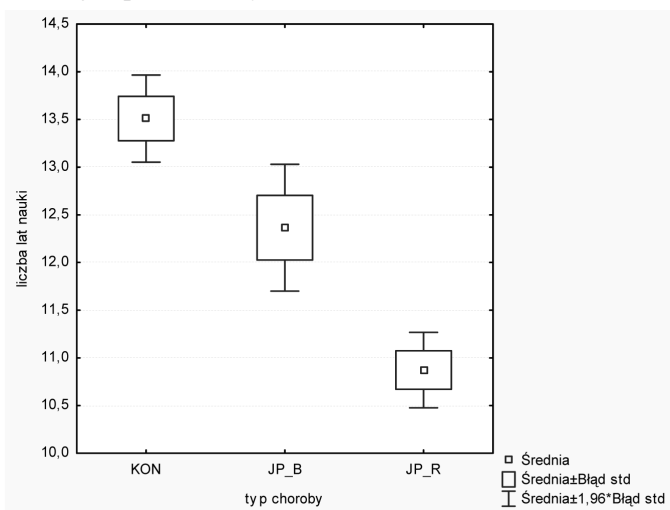
	N	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	SD	KON vs. JP	KON vs. JP_R	KON vs. JP_B	JP_R vs. JP_B
KON	167	13,509	14,000	7,000	18,000	3,008	p*	p**	p**	p**
JP	256	11,306	11,000	5,000	18,000	2,852	< 000	< 0,000	0,014	0,002
JP_R	182	10,873	11,000	5,000	18,000	2,716				
JP_B	74	12,365	12,000	6,000	18,000	2,917				

KON – kontrola, JP – jadłowstręt psychiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny, JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, N – liczba osób badanych

*Test U Manna-Whitneya (porównanie dwóch grup niezależnych)

**Test Kruskala-Wallisa (porównanie wielu prób niezależnych)

Porównując średnią liczbę lat nauki w grupie pacjentów z uwzględnieniem podziału na typ choroby oraz w grupie kontrolnej stwierdzono istotne różnice ($p < 0,05$) wynikające z celowego doboru starszej wiekowo grupy kontrolnej. Wyniki przedstawiono w tabeli 7. oraz na rycinie 36. Analizę wyników wykonanych testów neuropsychologicznych przeprowadzono bez podziału na podgrupy, zależnie od liczby lat kształcenia. Uważa się, że wykonanie tych testów nie jest uzależnione od zdobytych specyficznych umiejętności szkolnych, lecz od podstawowych umiejętności, takich jak pisanie i czytanie.



Rycina 36. Porównanie średniej liczby lat nauki pacjentek z rozpoznaniem poszczególnych typów JP i osób z grupy kontrolnej (KON – kontrola, JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny).

Wykształcenie

Tabela 8. Dane dotyczące wykształcenia pacjentek z JP oraz osób z grupy kontrolnej

	JP, N = 256	KON, N = 167
Studentki i słuchaczki policealnych studiów zawodowych	25	112
Licealistki	114	33
Gimnazjalistki	75	22
Szkoła podstawowa	15	–
Brak informacji lub osoby, które ukończyły edukację i podjęły pracę zawodową	27	–

KON – kontrola, JP – jadłowstręt psychiczny, N – liczba osób badanych

168 pacjentek uczyło się lub było czynnych zawodowo, natomiast osoby, które z powodu choroby przerwały naukę lub pracę stanowiły grupę liczącą 15 osób. W przypadku 27 pacjentek nie uzyskano informacji o kontynuacji lub przerwaniu nauki lub pracy. Wśród badanych osób zdrowych wszystkie osoby uczyły się lub były czynne zawodowo.

Wiek początku zachorowania

Tabela 9. Porównanie wieku początku zachorowania w grupie pacjentek z JP z uwzględnieniem podziału na typ choroby

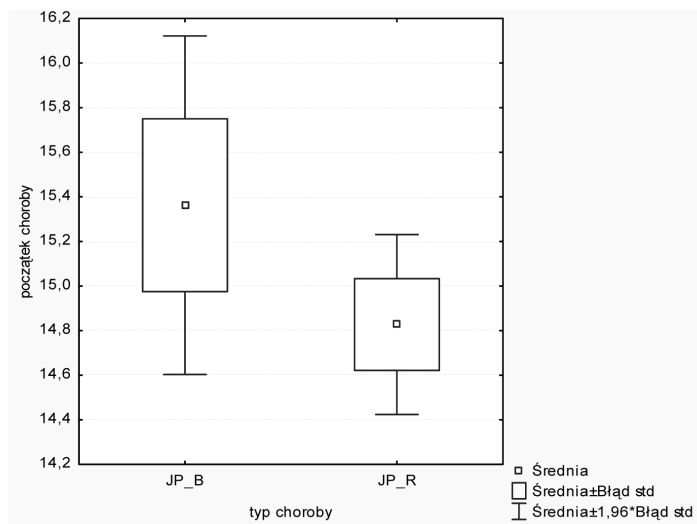
	N	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	SD
JP	238	14,983	15,000	3,000	27,000	2,842
JP_R	169	14,827	15,000	8,000	25,000	2,667
JP_B	69	15,362	15,000	3,000	27,000	3,217

JP – jadłowstręt psychiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny, JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, N – liczba osób badanych

Wiek początku choroby wśród pacjentek z jadłowstrętem psychicznym przypadł na ok. 15. rok życia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wieku początku zachorowania pomiędzy JP_R a JP_B (Test U Manna-Whitneya $p = 0,102$). Wyniki przedstawiono w tabeli 9. i rycinie 37.

Leczenie ambulatoryjne

120 osób podjęło próbę leczenia ambulatoryjnego przed hospitalizacją korzystając z porady psychologa lub lekarza psychiatry, endokrynologa lub/i innych specjalistów.



Rycina 37. Porównanie średnich wieku początku zachorowania pacjentek w zależności od typu choroby (JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny).

Liczba hospitalizacji

Tabela 10. Dane dotyczące liczby dotychczasowych hospitalizacji pacjentek z JP z uwzględnieniem podziału na typ choroby (łącznie z obejmującą udział w badaniu)

Liczba hospitalizacji	JP		JP_R		JP_B	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
1	143	(55,86)	102	(56,04)	41	(55,40)
2	55	(21,50)	38	(20,88)	17	(22,97)
3	20	(7,80)	14	(7,69)	6	(8,11)
4	10	(3,90)	7	(3,85)	3	(4,05)
5	3	(1,17)	1	(0,55)	2	(2,70)
8	1	(0,40)	1	(0,55)	–	–
brak danych	24	(9,37)	19	(10,44)	5	(6,77)

JP – jadłowstręt psychiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny,
 JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, N – liczba osób badanych
 W nawiasach % w odniesieniu do liczebności grupy badanej N = 256

Wśród pacjentek biorących udział w badaniu ponad połowa (55,9%) hospitalizowana była po raz pierwszy. Natomiast 34,8% była hospitalizowana drugi i kolejny raz.

Indeks masy ciała (*Body Mass Index* – BMI)

Tabela 11. Porównanie wartości indeksu masy ciała (BMI) pacjentek z JP (z uwzględnieniem typu choroby) i osób zdrowych z grupy kontrolnej

	N	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	SD	p***	p#
KON	167	21,469	20,809	15,944	141,67	9,578		
*JP	255	20,292	20,240	13,778	30,85	2,632	0,014	
*JP_R	181	20,079	19,957	13,778	29,43	2,475	0,005	0,162
*JP_B	74	20,813	20,560	15,590	30,85	2,933	0,444	
**JP	234	14,389	14,325	5,778	21,60	1,945	<0,000	
**JP_R	164	14,200	14,227	10,113	21,60	1,793	<0,000	0,005
**JP_B	70	14,831	14,901	5,778	20,41	2,213	<0,000	

KON – kontrola, JP – jadłowstręt psychiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny, JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, N – liczba osób badanych

*porównanie wartości BMI przed zachorowaniem

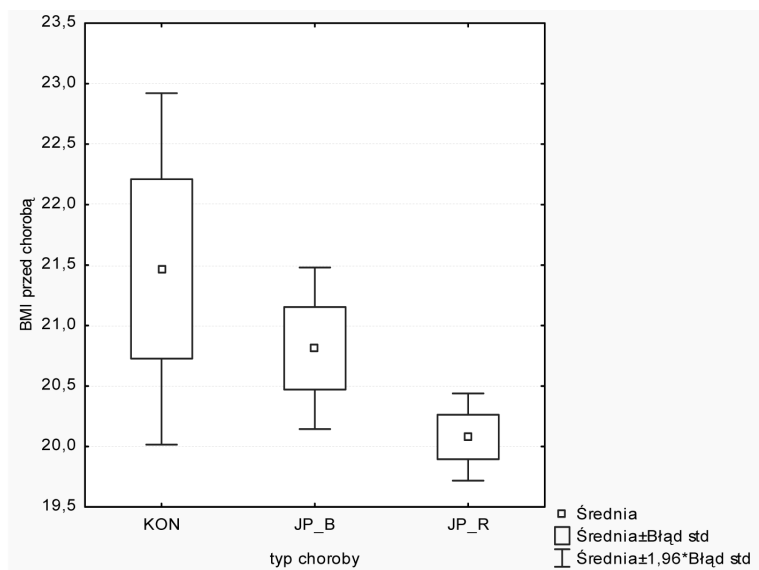
** porównanie wartości BMI w pierwszym dniu hospitalizacji

*** porównanie wartości odpowiednio JP, JP_R i JP_B vs KON

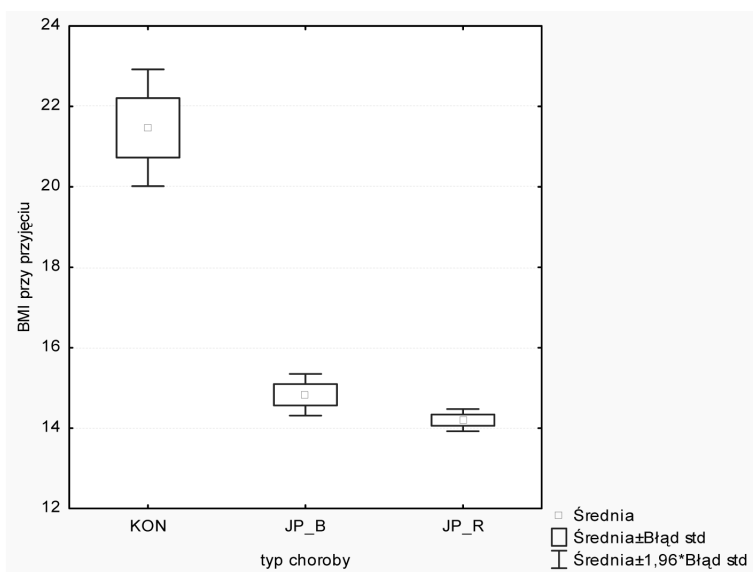
#porównanie wartości BMI JP_R vs JP_B

Indeks masy ciała (BMI) został obliczony według przyjętego wzoru: BMI – waga w kg/wzrost w m². Dokonano porównań BMI pacjentek przed zachorowaniem (obliczonego na podstawie danych dotyczących maksymalnej masy ciała i wzrostu, uzyskanych z wywiadu), oraz w pierwszym dniu hospitalizacji a osobami zdrowymi oraz w podgrupach z uwzględnieniem podziału na typ choroby. Zastosowano Test U Manna-Whitneya (porównanie dwóch grup niezależnych). Wyniki przedstawiono w tabeli 11. oraz na rycinie 38. i 39.

Pacjentki z JP charakteryzowały się istotnie niższą wartością indeksu masy ciała (BMI = 20,3) przed zachorowaniem niż osoby z grupy kontrolnej (BMI = 21,5). Efekt ten był jeszcze silniej wyrażony w podgrupie pacjentek o typie restrykcyjnym JP (BMI = 20,1). Natomiast pacjentki o typie bulimicznym nie różniły się w istotny sposób od osób zdrowych w zakresie wartości BMI przed chorobą. Analiza wyników uzyskanych w pierwszym dniu hospitalizacji wskazuje na istotne różnice wartości BMI pacjentek i osób grupy kontrolnej niezależnie od podtypu choroby.



Rycina 38. Porównanie średnich wartości BMI pacjentek z rozpoznaniem poszczególnych typów JP przed zachorowaniem i osób z grupy kontrolnej (KON – kontrola, JP – jadłowstręt psychiczny, JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny).



Rycina 39. Porównanie średnich wartości BMI pacjentek z rozpoznaniem poszczególnych typów JP w pierwszym dniu hospitalizacji i osób z grupy kontrolnej (KON – kontrola, JP – jadłowstręt psychiczny, JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny).

Pierwsza miesiączka

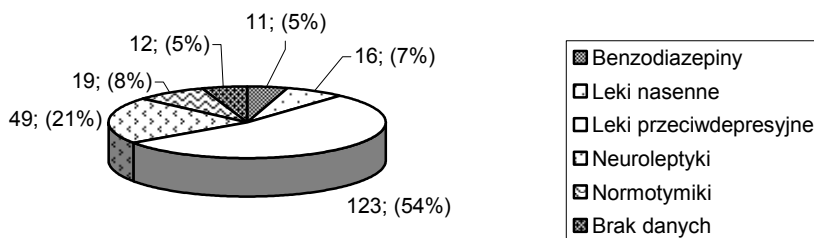
Dane dotyczące pierwszej miesiączki uzyskano w przypadku 158 pacjentek. Amenorrhea występowała w przedziale wiekowym 9–18 lat (średni wiek 12,765; SD 1,48). W przypadku 28 pacjentek stwierdzono pierwotny brak miesiączki, natomiast w 70 przypadkach nie uzyskano informacji o wieku wystąpienia pierwszej miesiączki.

Leczenie hormonalne

Na podstawie wywiadu ustalono, że 40 pacjentek z powodu zaburzeń miesiączkowania przyjmowało leczenie hormonalne.

Stosowane leczenie

Wśród 256 pacjentek podczas hospitalizacji 150 objęto leczeniem farmakologicznym, pozostałe 106 pacjentek nie wymagało podawania leków.



Rycina 40. Zastosowane leczenie farmakologiczne u pacjentek z JP podczas hospitalizacji. Liczby przy diagramie oznaczają liczebności podgrup oraz udział procentowy w grupie pacjentek, u których zastosowano leczenie farmakologiczne.

U części pacjentek stosowano leczenie skojarzone. Leki z różnych grup stosowała odpowiednio: 2 grupy leków – 39 osób, 3 grupy leków – 10 osób, 4 grupy leków – 5 osób.

Pacjentki wypełniały testy i formularze w ostrej fazie choroby – w pierwszym tygodniu hospitalizacji, przed podaniem leków, w związku z czym wykluczono wpływ leków na sprawność wykonywania kwestionariuszy i testów.

Wynik terapii

Spśród 256 pacjentek biorących udział w badaniu ponad połowa (63%) zakończyła terapię, natomiast 23% pacjentek zostało wypisanych na żądanie przed ukończeniem zaplanowanego indywidualnie procesu terapeutycznego. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentkami z JP_B a JP_R pod względem sposobu zakończenia terapii (Test U Manna-Whitneya $p > 0,05$). Na podstawie dokumentacji

medycznej nie udało się ustalić przyczyn dokonanego wypisu (np. wpływ pacjentek na decyzję rodziców, decyzja rodziców wynikająca ze zmiany miejsca kontynuacji leczenia czy przerwanie leczenia lub inne przyczyny osobiste niezwiązane z chorobą dziecka).

Tabela 12. Porównanie wyników terapii w grupie pacjentek z JP z uwzględnieniem podziału na typ choroby

	Terapia zakończona		Wypis na żądanie		Brak danych	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
JP	162	(63,28)	59	(23,05)	35	(13,67)
JP_R	114	(62,64)	44	(24,17)	24	(13,19)
JP_B	48	(64,86)	15	(20,27)	11	(14,86)

JP – jadłowstręt psychiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny, JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, N – liczba osób badanych. W nawiasach % w odniesieniu do liczebności grupy badanej N = 256

5.1.3. Ustrukturyzowany wywiad rodzinny

Ustrukturyzowany wywiad został przeprowadzony w grupie pacjentek na podstawie informacji uzyskanych od pacjentów, ich rodziców, a także na podstawie dostarczonej przez rodziców dokumentacji lub dostępnej w klinice (np. książeczki zdrowia, historii chorób lub informacje umieszczone na kartach wypisowych z poprzednich hospitalizacji). Rodzice osób z grupy kontrolnej udzielili tylko informacji dotyczącej zaburzeń psychicznych, chorób somatycznych i stosowanego leczenia dzieci włączonych do grupy kontrolnej, które mogłyby stanowić o wykluczeniu z dalszych badań.

Badano różnice w występowaniu poszczególnych zmiennych z ustrukturyzowanego wywiadu pomiędzy pacjentkami z restrykcyjnym i bulimicznym typem choroby:

- rozwój psychoruchowy i rozwój mowy, nawyki czystości
- choroby przebyte przez pacjentów oraz zaburzenia towarzyszące
- nauka w szkole, oceny oraz uwagi
- zamieszkanie, skład rodziny, warunki materialne
- rodzeństwo, choroby psychiczne stwierdzone u rodzeństwa
- matka: wiek, wykształcenie, przebyte choroby, zaburzenia psychiczne występujące w rodzinie
- ojciec: wiek, wykształcenie ojca, przebyte choroby, zaburzenia psychiczne występujące w rodzinie.

5.1.3.1. Wywiad rodzinny – dane dotyczące pacjentek

Tabela 13. Dane dotyczące składu rodziny, zamieszkania oraz warunków materialnych pacjentek

Rodzina	N	(%)
pełna (oboje rodzice)	171	(66,80)
niepełna (samotny rodzic), rozbita lub zrekonstruowana	46	(17,96)
rodzina zastępcza lub placówka opiekuńcza	1	(0,40)
brak danych	38	(14,84)
Zamieszkanie		
wieś	70	(27,34)
miasto do 100 tysięcy mieszkańców	87	(33,99)
duże miasto (> 100 tysięcy mieszkańców)	71	(27,73)
brak danych	28	(10,94)
Warunki materialne		
bardzo złe lub złe	22	(8,59)
średnie	108	(42,20)
dobrze lub bardzo dobrze	79	(30,85)
brak danych	47	(18,36)

N – liczba osób badanych, w nawiasach % w odniesieniu do liczebności grupy badanej N = 256

Na podstawie przeprowadzonego wywiadu uzyskano informacje dotyczące rodzin pacjentek, miejsca zamieszkania oraz warunków materialnych w subiektywnej ocenie respondentów. Liczności przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 14. Dane dotyczące rozwoju ruchowego, mowy oraz kontrolowania potrzeb fizjologicznych pacjentek

	Rozwój ruchowy		Rozwój mowy		Nawyki czystości	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
prawidłowy	222	(86,72)	223	(87,11)	225	(87,89)
nieprawidłowy	4	(1,56)	2	(1,56)	1	(0,39)
brak danych	30	(11,72)	31	(11,33)	30	(11,72)

N – liczba osób badanych, % – wartości w nawiasach

Informacje dotyczące rozwoju ruchowego, mowy, prawidłowych nawyków czystości uzyskano na podstawie wywiadu z rodzicami. W zakresie prawidłowego rozwoju ruchowego pod uwagę brano nabycie umiejętności siadania (ok. 7–8 miesiąc

życia) i chodzenia (ok. 14. miesiąca życia) w przedziale czasowym zgodnym z dynamiką rozwoju dziecka. W zakresie rozwoju mowy analizowano wystąpienie gaworzenia (ok. 6 miesiąca życia), pierwszych słów (ok. 5.–6. miesiąca życia) i zdań (ok. 2.–3. rok życia), natomiast za prawidłowe nabycie zdolności kontrolowania potrzeb fizjologicznych uważano, gdy dziecko umiejętności te nabyło nie później niż w trzecim roku życia. Uzyskane informacje opierały się na subiektywnej ocenie rozwoju dzieci przez rodziców, którzy nie korzystali z pomocy specjalistów. Wśród pacjentek biorących udział w badaniu u 4 stwierdzono opóźniony lub nieprawidłowy rozwój ruchowy, u 2 nieprawidłowy rozwój mowy (opóźniony rozwój lub zaburzenia artykulacji), a tylko u jednej opóźnienie kontrolowania potrzeb fizjologicznych. Liczności przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 15. Dane dotyczące zaburzeń łaknienia w okresie niemowlęctwa, w wieku przedszkolnym i szkolnym pacjentek

	Okres niemowlęctwa		Okres przedszkolny		Okres szkolny	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
prawidłowy (brak zaburzeń łaknienia)	221	(86,32)	214	(83,59)	39	(15,23)
nieprawidłowy (obecność zaburzeń łaknienia)	5	(1,95)	12	(4,69)	187	(73,05)
brak danych	30	(11,73)	30	(11,72)	30	(11,72)

N – liczba osób badanych, % – wartości w nawiasach

Na podstawie wywiadu z rodzicami zaburzenia łaknienia stwierdzono u 5 (1,9%) pacjentek w okresie niemowlęcym, u 12 (4,6%) w okresie przedszkolnym i u 187 (73%) w wieku szkolnym, zwykle poprzedzającym chorobę.

Tabela 16. Dane dotyczące częstotliwości występowania chorób w okresie niemowlęcym, w wieku przedszkolnym i szkolnym

	Okres niemowlęctwa		Okres przedszkolny		Okres szkolny	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
dziecko raczej zdrowe	211	(82,42)	191	(74,61)	202	(78,91)
częste, nawracające infekcje leczone ambulatoryjnie	11	(4,30)	28	(10,94)	14	(5,47)
poważne infekcje wymagające pobytu w szpitalu	1	(0,39)	3	(1,17)	5	(1,95)
inne choroby wymagające pobytu w szpitalu	1	(0,39)	2	(0,78)	2	(0,78)
brak danych	32	(12,50)	32	(12,50)	33	87,11

N – liczba osób badanych, % – wartości w nawiasach

W grupie badanej nie stwierdzono występowania poważnych chorób somatycznych. Najczęściej stwierdzano przebyte stany zapalne górnych i dolnych dróg oddechowych – u 32 pacjentek (12,5%).

Tabela 17. Dane dotyczące innych chorób i urazów stwierdzonych u pacjentek

	N	(%)
alergia (astma, nietolerancja glutenu, laktozemia)	29	(11,32)
endokrynologiczne (nadczynność lub niedoczynność tarczycy, cukrzyca)	8	(3,12)
interwencje chirurgiczne (wyrostek robaczkowy, migdały, złamania, przepuklina i inne)	27	(10,55)
neurologiczne (padaczka, migreny, zmiany EEG)	4	(1,56)
pasożytnicze (lamblioza, toksoplazmoza)	2	(0,78)
układu krążenia i krwiotwórczego (nadciśnienie, choroby serca, małopłytkowość)	8	(3,12)
układu szkieletowego (skolioza, osteoporoza, zwichnięte stawy)	10	(0,39)
układu trawiennego (zapalenie błony śluzowej żołądka, wrzody żołądka, refluks, kamica żółciowa, zespół Gilberta)	11	(4,30)
urologiczne (kamica nerkowa)	2	(0,78)
uzależnienia (leki)	3	(1,17)
zaburzenia zachowania (onychofagia)	27	(10,55)
zakaźne (infekcje gronkowcowe, gruźlica, salmonella, zapalenie opon mózgowych, posocznica, WZW typ C)	7	(2,73)
drgawki gorączkowe	3	(1,17)
urazy głowy	11	(4,30)

N – liczba osób badanych. W nawiasach % w odniesieniu do liczebności grupy badanej N = 256

Choroby przebyte lub współistniejące stwierdzono na podstawie wywiadu u 100 pacjentek, przy czym u niektórych z nich (N = 30) stwierdzono wystąpienie 2 i więcej z nich. Najczęściej stwierdzano: u 29 pacjentek (11,32%) – alergię, u 27 (10,55%) – przebyte interwencje chirurgiczne, a u 27 (10,55%) onychofagię. W chwili badania żadna z pacjentek nie otrzymywała leków wpływających na wykonanie testów neuropsychologicznych.

Tabela 18. Dane dotyczące zaburzeń towarzyszących stwierdzonych przed zachorowaniem w grupie pacjentek

	N	(%)
zaburzenia rozwoju umiejętności arytmetycznych (dyskalkulia)	–	–
zaburzenia rozwoju umiejętności pisania (dysgrafia)	4	(1,56)
zaburzenia rozwoju umiejętności czytania (dysleksja)	–	–
inne zaburzenia rozwoju umiejętności szkolnych	5	(1,95)
zaburzenia rozwoju artykulacji	7	(2,73)
jąkanie	2	(0,78)
zaburzenia rozwoju ekspresji mowy	1	(0,39)
zaburzenia rozwoju rozumienia mowy	1	(0,39)
tiki ruchowe lub głosowe – występowały w przeszłości	3	(1,17)
tiki ruchowe lub głosowe – występują obecnie	–	–
tiki przewlekłe	–	–
moczenie mimowolne występowało w przeszłości	7	(2,73)
moczenie mimowolne – występuje obecnie	1	(0,39)
mimowolne zanieczyszczanie się kałem – występowało w przeszłości	2	(0,78)
mimowolne zanieczyszczanie się kałem – występuje obecnie	–	–
zaburzenia depresyjne	26	(10,16)
zaburzenia lękowe	20	(7,81)
zaburzenia zachowania (onychofagia – obgryzanie paznokci)	27	(10,55)
CHAD	5	(1,95)
OCD	11	(4,30)

N – liczba osób badanych. W nawiasach % w odniesieniu do liczebności grupy badanej N = 256

U 139 (54,29%) pacjentek stwierdzano zaburzenia psychiczne towarzyszące JP, u 81 (31,64%) nie rozpoznano dodatkowych zaburzeń, w 36 (14,07%) przypadkach nie uzyskano informacji. U 13 pacjentek stwierdzono więcej niż jedno współwystępujące zaburzenie (stąd liczebności w tabeli 18. po zsumowaniu przekraczające N = 256). Wśród pacjentek nie stwierdzono występowania takich zaburzeń, jak: dyskalkulia i dysleksja.

Tabela 19. Dane dotyczące używania papierosów, alkoholu, narkotyków oraz konfliktów z prawem w grupie pacjentek

	JP, N = 256 (%)		JP_R, N = 182 (%)		JP_B, N = 74 (%)	
papierosy	26	(10,16)	14	(7,69)	12	(16,22)
alkohol	30	(11,72)	15	(8,24)	15	(20,27)
narkotyki	14	(5,47)	9	(4,94)	5	(6,76)
konflikt z prawem	4	(1,56)	1	(0,55)	3	(4,05)

N – liczba osób badanych, % – wartości w nawiasach

Z wywiadu wynika, że 30 (11,7%) pacjentek z JP używało alkoholu, 14 (5,5%) narkotyki, 26 (10,2%) paliło papierosy, natomiast 4 (1,6%) miało konflikt z prawem. Liczności przedstawiono w tabeli 19. Nie uzyskano informacji o 36 pacjentkach. Nie wykazano w tym zakresie istotnych różnic pomiędzy pacjentkami z poszczególnymi podtypami JP.

Tabela 20. Dane dotyczące korzystania ze żłobka i wychowania przedszkolnego oraz adaptacja pacjentek

Żłobek/Przedszkole	N	(%)
wychowywane w domu	66	(25,78)
żłobek	3	(1,17)
przedszkole	113	(44,14)
żłobek i przedszkole	14	(5,47)
brak danych	60	(23,44)
Adaptacja		
dobra adaptacja w żłobku i przedszkolu	120	(92,30)
zła adaptacja w żłobku i przedszkolu	14	(10,77)
dobra adaptacja w szkole	219	(97,77)
zła adaptacja w szkole	5	(2,23)

N – liczba osób badanych, % dotyczące informacji o adaptacji odnoszą się do 100% dzieci uczęszczających odpowiednio do żłobka i przedszkola oraz szkoły

Z uzyskanych informacji wynika, że 130 (50,78%) pacjentek korzystało z edukacji wczesno-wychowawczej natomiast 66 pacjentek (25,78%) nie uczęszczało ani do żłobka ani do przedszkola. Tylko w przypadku 14 pacjentek rodzice deklarowali złą adaptację dziecka w żłobku i przedszkolu, natomiast zła adaptacja w szkole dotyczyła tylko 5 pacjentek. Liczności przedstawiono w tabeli 20.

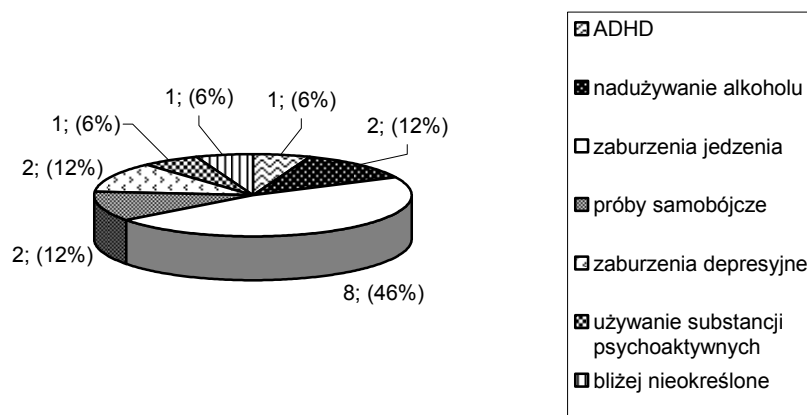
Tabela 21. Dane dotyczące uzyskiwanych przez pacjentki wyników w nauce

Nauka	N	(%)
uczą się dobrze	199	(77,73)
uczą się średnio	23	(8,98)
mieli kłopoty w szkole, lecz nie powtarzali klasy	1	(0,39)
mieli kłopoty w szkole, powtarzali klasę	1	(0,39)
brak danych	33	(12,51)
Oceny w szkole		
przedział 4–6	46	(21,30)
przedział 3–5	112	(51,85)
przedział 2–4	41	(18,98)
przedział 1–3	17	(7,87)

N – liczba osób badanych, % dotyczące informacji o uzyskiwanych ocenach w szkole w odniesieniu do 100% uzyskanych odpowiedzi

Pacjentki oraz ich rodzice odpowiadali także na pytania dotyczące nauki w szkole oraz uzyskiwanych ocen. Liczności przedstawiono w tabeli 21.

5.1.3.2. Wywiad rodzinny – dane dotyczące rodzeństwa pacjentek



Rycina 41. Dane dotyczące stwierdzonych zaburzeń psychicznych wśród rodzeństwa pacjentek. Liczby przy diagramie oznaczają liczebności podgrup oraz udział procentowy w grupie rodzeństwa z zaburzeniami psychicznymi.

26 (10,16%) pacjentek nie miało rodzeństwa, 117 (45,70%) jednego brata lub siostrę, 59 (23,04%) dwoje rodzeństwa, 16 (6,25%) troje, natomiast 9 (3,51%) więcej niż troje. W przypadku 29 (11,34%) osób nie uzyskano informacji o posiadanym rodzeństwie.

Zaburzenia psychiczne różnego typu stwierdzono u 17 (6,64%) osób spośród rodzeństwa pacjentek z jądłowstrętym psychicznym. Nie stwierdzono takich zaburzeń w przypadku 180 osób (70,31%), natomiast nie uzyskano informacji w przypadku 59 osób (23,05%). Na rycinie 41. przedstawiono rodzaje i liczności stwierdzonych zaburzeń psychicznych wśród rodzeństwa pacjentek.

5.1.3.3. Wywiad rodzinny – dane dotyczące rodziców pacjentek

Tabela 22. Porównanie wieku matek oraz ojców pacjentek z JP z uwzględnieniem podziału na typ choroby w momencie aktualnej hospitalizacji pacjentek

	N	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	SD	p
Wiek matek							
JP	210	43,528	43,000	31,000	64,000	5,906	
JP_R	153	43,281	43,000	31,000	64,000	5,723	0,406
JP_B	57	44,192	43,000	32,000	59,000	6,379	
Wiek ojców							
JP	203	45,566	44,500	32,000	65,000	6,447	
JP_R	149	45,161	44,000	32,000	64,000	6,304	0,245
JP_B	54	46,685	46,000	34,000	65,000	6,762	

N – liczba osób badanych. Test U Manna-Whitneya (porównanie dwóch grup niezależnych)

Średnia wieku matek w chwili badania wynosiła 43,52 lata, a ojców 45,56 lat. Liczności i średnie wieku rodziców pacjentek przedstawiono w tabeli 22. Nie stwierdzono istotnych różnic średnich wieku matek i ojców pacjentek przy podziale na podtypy choroby.

Wśród matek pacjentek najliczniejsza grupa posiadała wykształcenie średnie (35,55%), natomiast wśród ojców najliczniejsza grupa posiadała wykształcenie zawodowe (30,10%). Liczności przedstawiono w tabeli 23.

Tabela 23. Dane dotyczące wykształcenia oraz zatrudnienia rodziców pacjentek

	Matka		Ojciec	
	N	(%)	N	(%)
Wykształcenie				
podstawowe	13	(5,08)	10	(3,90)
zasadnicze	45	(17,58)	77	(30,10)
średnie	91	(35,55)	62	(24,20)
wyższe	57	(22,26)	43	(16,80)
brak danych	50	(19,53)	64	(25,00)
Praca				
pracuje	148	(57,81)	158	(61,72)
nie pracuje: renta, urlop wychowawczy, opieka nad dziećmi	49	(19,14)	31	(12,11)
bezrobotna/y	8	(3,12)	5	(1,95)
brak danych	51	(19,93)	62	(24,22)

N – liczba osób badanych. W nawiasach % w odniesieniu do liczebności grupy badanej N = 256

Tabela 24. Dane dotyczące stwierdzonych zaburzeń psychicznych u rodziców pacjentek

	Matka		Ojciec	
	N	(%)	N	(%)
alkoholizm	5	(1,95)	36	(14,06)
depresja	8	(3,12)	5	(1,95)
próby samobójcze	1	(0,39)	4	(1,56)
schizofrenia	–	–	1	(0,39)
zaburzenia jedzenia	1	(0,39)	–	–
zaburzenia zachowania	–	–	1	(0,39)
inne bliżej nieokreślone	8	(3,12)	11	(4,29)
brak danych	39	(15,23)	47	(18,35)

N – liczba osób badanych. W nawiasach % w odniesieniu do liczebności grupy badanej N = 256

U 20 (7,81%) matek pacjentek z JP stwierdzono występowanie wybranych zaburzeń psychicznych przedstawionych w tabeli 24., przy czym u 3 stwierdzono występowanie więcej niż jednego zaburzenia. U 198 matek (77,34%) nie stwierdzono występowania zaburzeń psychicznych, a w przypadku 38 (14,85) nie uzyskano informacji.

U 47 (18,35%) ojców stwierdzono występowanie wybranych zaburzeń psychicznych przedstawionych w tabeli 24., przy czym u 5 stwierdzono występowanie więcej niż jednego zaburzenia. U 162 ojców (63,30%) nie stwierdzono występowania zaburzeń psychicznych, a w przypadku 47 (18,35%) nie uzyskano informacji.

Tabela 25. Dane dotyczące karalności wśród rodziców pacjentek

Karalność	Matka		Ojciec	
	N	(%)	N	(%)
karana/y	3	(1,17)	9	(3,51)
nie karana/y	211	(82,42)	192	(75,00)
brak danych	42	(16,41)	55	(21,49)

N – liczba osób badanych

W wywiadzie uzyskano informacje, że 3 (1,17%) matki oraz 9 (3,51%) ojców miało w przeszłości konflikt z prawem.

Tabela 26. Dane dotyczące używania narkotyków wśród rodziców pacjentek

Narkotyki	Matka		Ojciec	
	N	(%)	N	(%)
tak	–	–	1	(0,39)
nie	212	(82,81)	200	(78,12)
brak danych	44	(17,19)	55	(21,49)

N – liczba osób badanych

W wywiadzie żadna z matek nie zadeklarowała zażywania narkotyków, natomiast wśród ojców pacjentek tylko jeden zadeklarował, że ich używał.

Tabela 27. Dane dotyczące używania alkoholu wśród rodziców pacjentek

Alkohol	Matka		Ojciec	
	N	(%)	N	(%)
nigdy	128	(50,00)	91	(35,55)
okazjonalnie	78	(30,46)	75	(29,30)
nadużywa	1	(0,39)	18	(7,03)
uzależniona/y	4	(1,56)	21	(8,20)
brak danych	45	(17,59)	51	(19,92)

N – liczba osób badanych

128 matek zadeklarowało, że nigdy nie nadużywało alkoholu, 78 okazjonalnie, 1 nadużywała alkohol, a w przypadku 4 stwierdzono uzależnienie. 91 ojców zadeklarowało, że nigdy nie nadużywało alkoholu, 75 okazjonalnie, 18 nadużywało, a w przypadku 21 stwierdzono uzależnienie. Liczności przedstawiono w tabeli 27.

Tabela 28. Dane dotyczące palenia papierosów wśród rodziców pacjentek

Papierosy	Matka		Ojciec	
	N	(%)	N	(%)
nie	154	(60,16)	142	(55,47)
w przeszłości	11	(4,30)	7	(2,73)
obecnie	46	(17,97)	51	(19,92)
brak danych	45	(17,57)	56	(21,88)

N – liczba osób badanych

154 matki podały, że nigdy nie paliły papierosów, 11 – że paliły w przeszłości, a 46 – że pali obecnie. Z kolei 142 ojców zadeklarowało, że nigdy nie paliło, 7 – że paliło w przeszłości, a 51 podało, że nadal pali. Liczności podano w tabeli 28.

Tabela 29. Dane dotyczące stosowania leków uspokajających przez rodziców pacjentek

Leki uspokajające	Matka		Ojciec	
	N	(%)	N	(%)
nigdy	190	(74,21)	188	(73,44)
sporadycznie	18	(7,03)	8	(3,12)
często	3	(1,17)	4	(1,56)
brak danych	45	(17,59)	56	(21,88)

N – liczba osób badanych

Tabela 30. Porównanie obciążenia zaburzeniami psychicznymi ze strony krewnych I stopnia (rodzice, rodzeństwo) w grupie pacjentek z JP z uwzględnieniem podziału na typ choroby

	Obciążenie		Brak obciążenia		Brak danych	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
JP	71	(27,73)	146	(57,03)	39	(15,24)
JP_R	37	(20,33)	118	(64,83)	27	(14,84)
JP_B	34	(45,94)	28	(37,84)	12	(16,22)

N – liczba osób badanych

3 matki zadeklarowały częste używanie leków uspokajających, a 18 sporadycznie. Wśród ojców 4 używało leki uspokajające często, a 8 sporadycznie. Liczności przedstawiono w tabeli 29.

Ze względu na wątpliwości, co do diagnozy krewnych II i III stopnia w dalszych analizach uwzględniono jedynie obciążenie rodzinne zaburzeniami psychicznymi ze strony krewnych I stopnia.

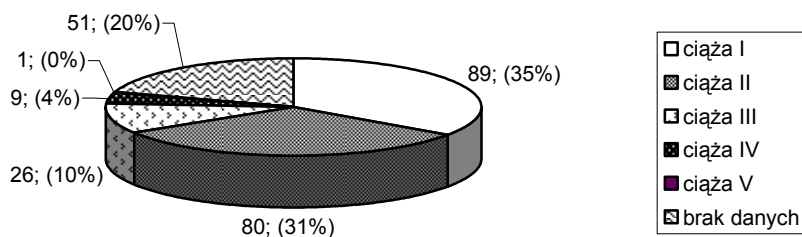
Porównując obciążenie rodzinne stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy pacjentkami z JP_B a JP_R (Test U Manna-Whitneya $p < 0,000$). Dwukrotnie częściej obciążenie rodzinne stwierdzano u pacjentek z bulimicznym typem JP.

Problemy rodzinne

Wśród najczęściej zgłaszanych przez pacjentki problemów rodzinnych była choroba psychiczna (głównie nadużywanie alkoholu lub popełnienie skutecznej próby samobójczej) jednego z rodziców, co było przyczyną konfliktów i złej sytuacji materialnej całej rodziny (67 przypadków). Konflikty i brak akceptacji był zgłaszany przez 13 pacjentek, przemoc lub czyny lubieżne ze strony jednego z rodziców zgłosiło 8 pacjentek; rozstanie rodziców – 19; śmierć rodzica lub rodzeństwa – 14.

5.2. Skrócony wywiad ciążyowy

W 89 przypadkach pacjentki pochodziły z pierwszej ciąży (z tego 20 pozostało jedynymi dziećmi w rodzinie), a 116 z drugiej i kolejnej ciąży (w tym z powodu wcześniejszych poronień troje pozostało jedynymi dziećmi w rodzinie). Rycina 42. przedstawia informacje o kolejności ciąż.



Rycina 42. Dane dotyczące kolejności ciąż, z których pochodziły pacjentki. Liczby przy diagramie oznaczają liczebności oraz udział procentowy podgrup.

Tabela 31. Dane dotyczące przebiegu ciąży, terminu i przebiegu porodu

	N	(%)
przebieg ciąży		
prawidłowy/bez powikłań	187	(73,05)
cięża patologiczna/zagrożona/ na podtrzymaniu	16	(6,25)
brak danych	53	(20,7)
termin porodu		
o czasie	174	(67,97)
przedwcześnie	20	(7,81)
po czasie	9	(3,51)
brak danych	53	(20,71)
przebieg porodu		
siłami natury	166	(64,84)
z pomocą	6	(2,34)
cesarskie cięcie	28	(10,94)
brak danych	56	(21,88)

N – liczba osób badanych

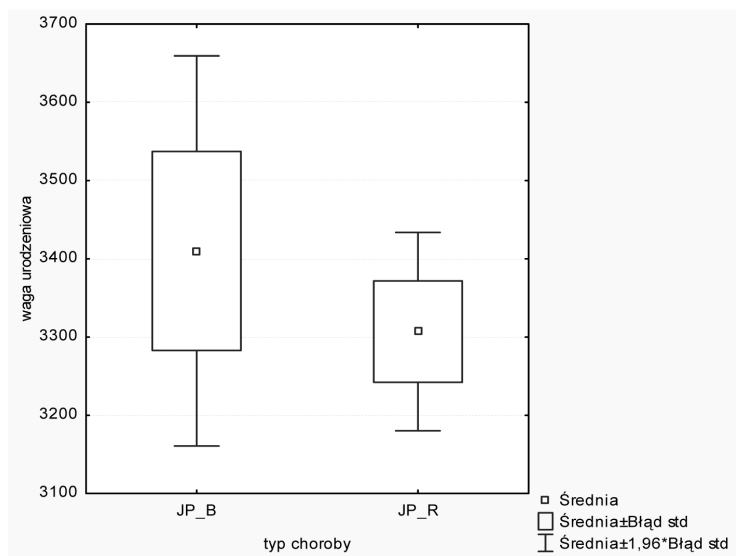
U zdecydowanej większości matek pacjentek przebieg ciąży, termin porodu i sam poród były prawidłowe; odpowiednio: 187 (73,00%), 174 (67,97%) i 166 (64,84%). Nieprawidłowy przebieg ciąży wystąpił w 16 przypadkach, nieprawidłowy termin porodu dotyczył 29 przypadków. Nieprawidłowy przebieg samego porodu stwierdzono w 34 przypadkach. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 31. W 46 przypadkach matki zgłosiły problemy w trakcie trwania ciąży i okołoporodowe, takie jak: cukrzyca ciążowa (2), nadciśnienie (4), infekcje (2), potrzeba zastosowania inkubatora (10), owinięcie pępowiną/niedotlenienie (7), zielone wody płodowe (8), wcześniejsze poronienia (18), inne (8).

Tabela 32. Dane dotyczące masy urodzeniowej pacjentek

	JP = 256		JP_R = 182		JP_B = 74	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
< 2000 g	5	(1,95)	3	(1,65)	2	(2,70)
2001–2500 g	6	(2,34)	5	(2,75)	1	(1,35)
2501–4000 g	88	(34,37)	64	(35,16)	24	(32,43)
> 4000 g	10	(3,90)	7	(3,84)	3	(4,05)
brak danych	147	(57,44)	103	(56,60)	44	(59,47)

N – liczba osób badanych

Masa urodzeniowa 98 (38,27%) pacjentek mieściła się w granicach 2501–4000 g, 11 (4,29%) urodziło się z niską masą urodzeniową (< 2500 g). U ponad połowy pacjentek nie uzyskano wiarygodnej informacji o masie urodzeniowej (57,44%). Liczności przedstawiono w tabeli 32. Pacjentki o typie restrykcyjnym choroby nie różniły się w istotny sposób w zakresie masy urodzeniowej od pacjentek o typie bulimicznym JP (Test U Manna-Whitneya $p > 0,05$) (Rycina 43).



Rycina 43. Porównanie średniej masy urodzeniowej pacjentek w zależności od typu choroby (JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny).

Tabela 33. Dane dotyczące uzyskanej przez pacjentki z JP punktacji w skali Apgar

Punktacja Apgar	N	(%)
1–3	2	(0,78)
4–5	2	(0,78)
6–8	7	(2,73)
9–10	105	(40,01)
brak danych	147	(55,7)

N – liczba osób badanych

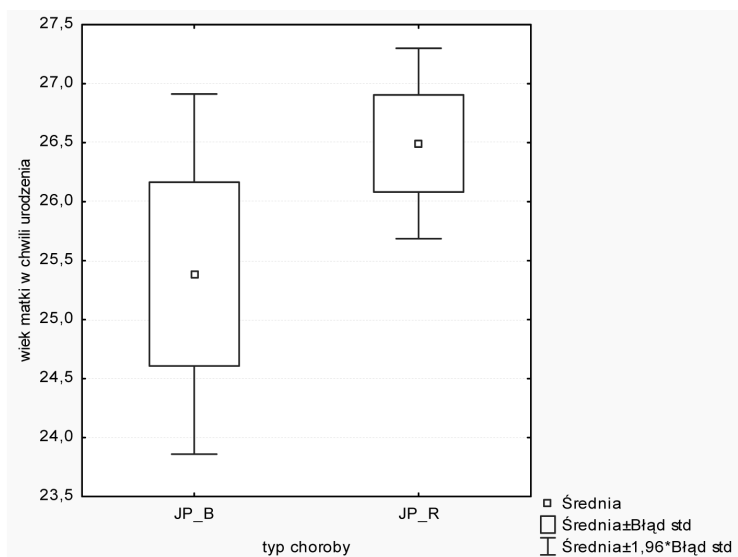
Informacje o uzyskanej punktacji w skali Apgar przedstawiono w tabeli 33. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skali Apgar w podgrupach pacjentek z JP (Test U Manna-Whitneya $p > 0,05$).

Tabela 34. Dane dotyczące wieku rodziców pacjentek w chwili urodzenia dziecka

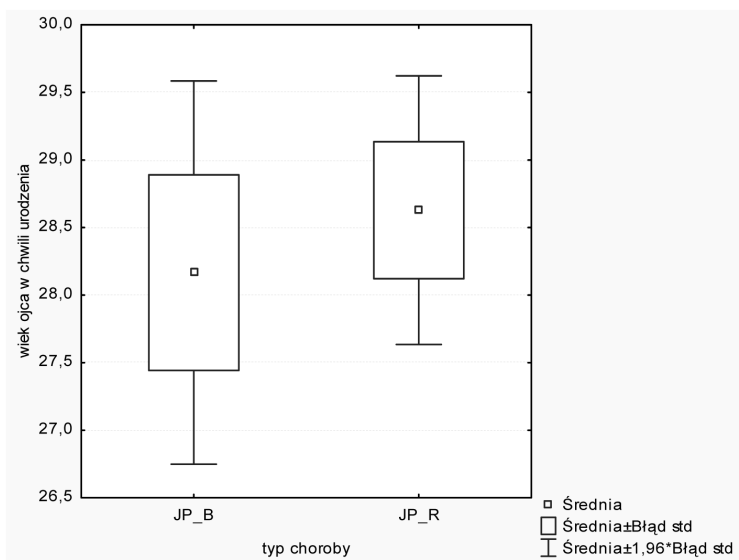
	N	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	SD
Wiek matki						
JP	210	26,219	25,000	12,000	41,000	5,316
JP_R	153	26,529	26,000	18,000	41,000	5,077
JP_B	57	25,385	25,000	12,000	40,000	5,879
Wiek ojca						
JP	203	28,527	28,000	15,000	52,000	5,933
JP_R	149	28,657	28,000	15,000	52,000	6,154
JP_B	54	28,166	28,000	20,000	44,000	5,3155

N – liczba osób badanych

Średni wiek matek w chwili urodzenia dziecka wynosił 26 lat, a ojców 28 lat. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy średnim wiekiem matek i ojców pacjentek podzielonych ze względu na typ choroby (Test U Manna-Whitneya $p > 0,05$) (Ryciny 44. i 45.).



Rycina 44. Porównanie średniego wieku matek pacjentek w chwili urodzenia dziecka w zależności od typu choroby (JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny).



Rycina 45. Porównanie średniego wieku ojców pacjentek w chwili urodzenia dziecka w zależności od typu choroby (JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny).

Tabela 35. Dane dotyczące przedziałów wieku rodziców pacjentek w chwili urodzenia dziecka

	N matka	N ojciec	Średnia		SD	
			Matka	Ojciec	Matka	Ojciec
< 20 r.ż.	14	5	17,714	17,800	2,367	1,643
20–25 lat	94	67	22,691	23,149	1,790	1,549
26–30 lat	60	67	28,066	27,895	1,471	1,338
31–35 lat	31	34	33,064	32,794	1,412	1,343
36–40 lat	10	25	37,500	37,520	1,433	1,294
41–45 lat	1	3	41,000	43,666	–	0,577
> 45 r.ż.	–	2	–	49,000	–	4,242

N – liczba osób badanych

Wiek w chwili urodzenia dziecka 185 matek (88,51%) i 168 ojców (82,75%) pacjentek mieścił się w przedziale 20–35 lat.

5.3. Kwestionariusze i skale kliniczne

5.3.1. Skala depresji Becka (*Beck Depression Inventory – BDI*)

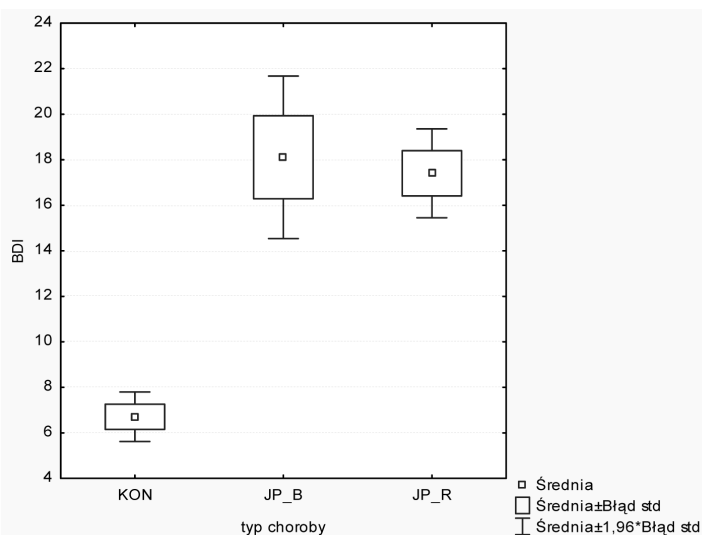
Tabela 36. Porównanie wartości skali depresji Becka pacjentek z jadłowstrętem psychicznym (z uwzględnieniem typu choroby) i osób z grupy kontrolnej

	N	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	SD	p
KON	151	6,708	5,000	0,000	37,000	6,830	
JP	176	17,500	17,000	0,000	51,000	11,585	<0,000
JP_R	130	17,284	17,000	0,000	47,000	11,342	<0,000
JP_B	46	18,108	16,000	0,000	51,000	12,356	<0,000

KON – kontrola, N – liczba osób badanych. Test U Manna-Whitneya

Średnie wartości uzyskane w skali depresji Becka pacjentów w pierwszym dniu hospitalizacji oraz osób z grupy kontrolnej istotnie różniły się pomiędzy sobą ($p < 0,000$) – szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 36.

Pacjentki o restrykcyjnym typie JP nie różniły się w istotny sposób pod względem średnich wartości BDI od pacjentek o typie bulimicznym ($p = 1,000$). Rozkład uzyskanych średnich wartości skali depresji Becka przedstawiono na rycinie 46.



Rycina 46. Porównanie średnich wartości skali depresji Becka pacjentek z rozpoznaniem poszczególnych typów JP i osób z grupy kontrolnej (KON – kontrola, JP_B – jadłowstręt psychiczny bulimiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny).

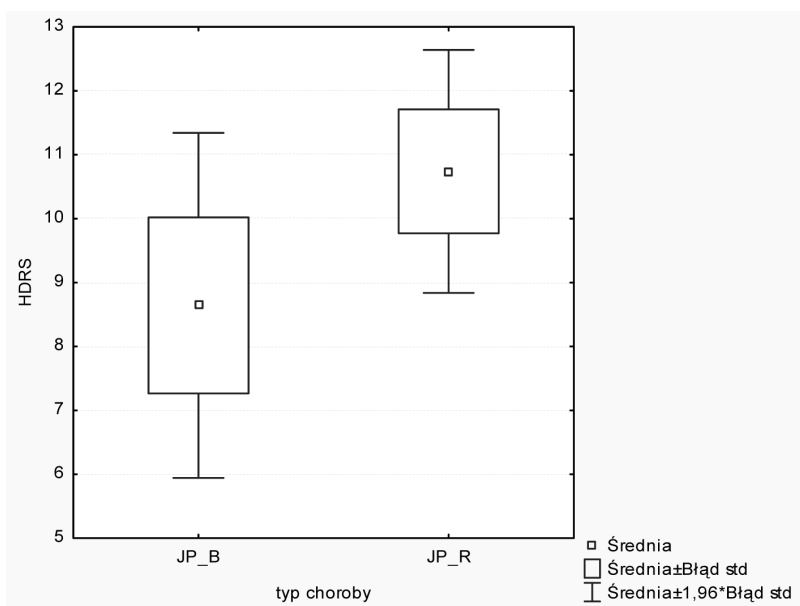
5.3.2. Skala depresji Hamiltona (*Hamilton Depression Rating Scale – HDRS*)

Tabela 37. Porównanie wartości uzyskanych w Skali Depresji Hamiltona (wersja 17 itemowa) w grupie pacjentek z JP z uwzględnieniem podziału na typ choroby

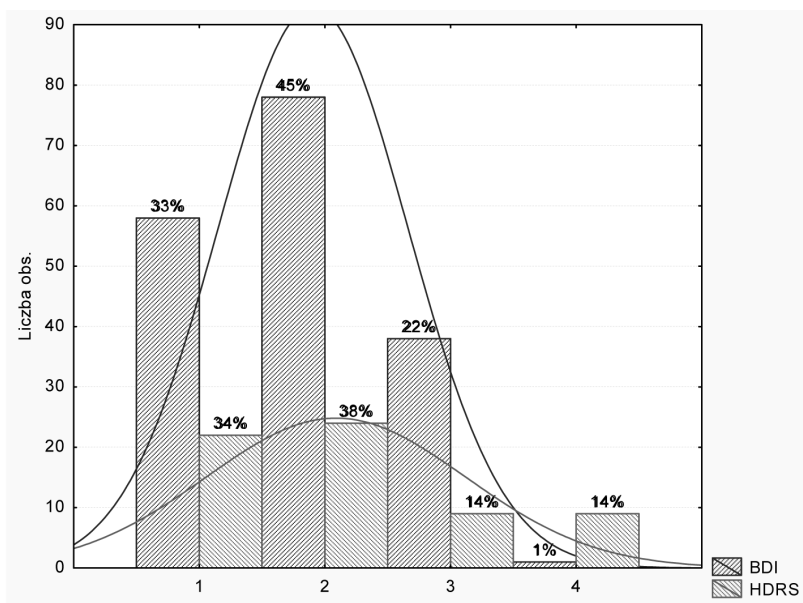
	N	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	SD	p
JP	65	10,138	9,500	0,000	36,000	6,590	
JP_R	51	10,549	10,000	0,000	36,000	6,920	0,309
JP_B	14	8,642	7,000	2,000	20,000	5,153	

N – liczba osób badanych, Test U Manna-Whitneya

W tabeli 37. przedstawiono średnie wartości uzyskane w skali depresji Hamiltona na pacjentki z JP z uwzględnieniem typu choroby. Pacjentki o restrykcyjnym typie choroby uzyskiwały wyższe wartości w skali depresji Hamiltona (HDRS = 10,5) niż pacjentki o typie bulimicznym (HDRS = 8,6) (rycina 47), niemniej zaobserwowane różnice nie osiągnęły progu istotności statystycznej ($p = 0,309$).



Rycina 47. Porównanie średnich wartości uzyskanych w skali depresji Hamiltona pacjentek w zależności od typu choroby (JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny).



Rycina 48. Porównanie stopnia nasilenia objawów depresji u pacjentek z JP w zależności od zastosowanego narzędzia diagnostycznego: skali depresji Becka (BDI) i skali depresji Hamiltona (HDRS) (1 – brak objawów depresji; 2 – łagodna postać depresji; 3 – umiarkowana postać depresji; 4 – ciężka postać depresji).

Do oceny nasilenia objawów depresji w niniejszej pracy zastosowano skalę depresji Becka (BDI) oraz skalę depresji Hamiltona (HDRS).

BDI to skala samooceny samodzielnie wypełniana przez pacjentki i osoby z grupy kontrolnej. Uzyskana punktacja w zakresie 0–11 opisuje brak objawów depresji (1), 12–26 łagodną postać depresji (2), 27–49 umiarkowanie ciężką depresję (3), 50–63 bardzo ciężką depresję (4) [26].

HDRS to skala wypełniana przez lekarza oceniająca profil objawów i nasilenia depresji u pacjentek. Punktacja 0–7 oznacza brak zaburzeń depresyjnych (1), 8–12 łagodna depresja (2), 13–17 depresja o nasileniu umiarkowanym (3), 18–29 ciężka depresja oraz 30–52 bardzo ciężka depresja (4) [166].

Przeprowadzona w grupie pacjentek analiza porównawcza wyników uzyskanych za pomocą kwestionariusza samooceny BDI i obiektywnej skali HDRS nie wykazała istotnych różnic (test U Manna-Whitneya $p > 0,05$) dla poszczególnych zakresów punktacji, dla uproszczenia opisanych jako: 1 – brak objawów depresji; 2 – łagodna postać depresji; 3 – umiarkowana postać depresji; 4 – ciężka postać depresji. Wyniki przedstawiono na rycinie 48.

5.3.3. Skala natręctw Yale-Brown (*Child Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale – CY-BOCS*)

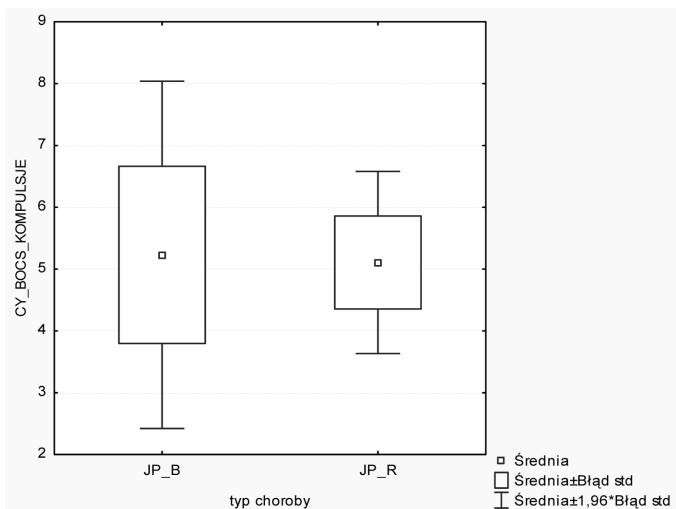
Do identyfikacji i oceny stopnia nasilenia natręctw w grupie pacjentek z JP zastosowano skalę natręctw Yale-Brown (CY-BOCS). Analizie poddano 3 domeny skali CY-BOCS: kompulsje, obsesje i natręctwa. Wyniki zaprezentowano w tabeli 38.

Pacjentki uzyskały średni wynik mieszczący się w przedziale 8–15 punktów określających natręctwa o łagodnym nasileniu. Uwzględniając podział na typ choroby nie stwierdzono istotnych różnic w występowaniu i nasileniu natręctw pomiędzy pacjentkami o typie restrykcyjnym i bulimicznym. Liczności i rozkład wartości podskal CY-BOCS przedstawiono w tabeli 38. i na rycinach 49., 50. i 51.

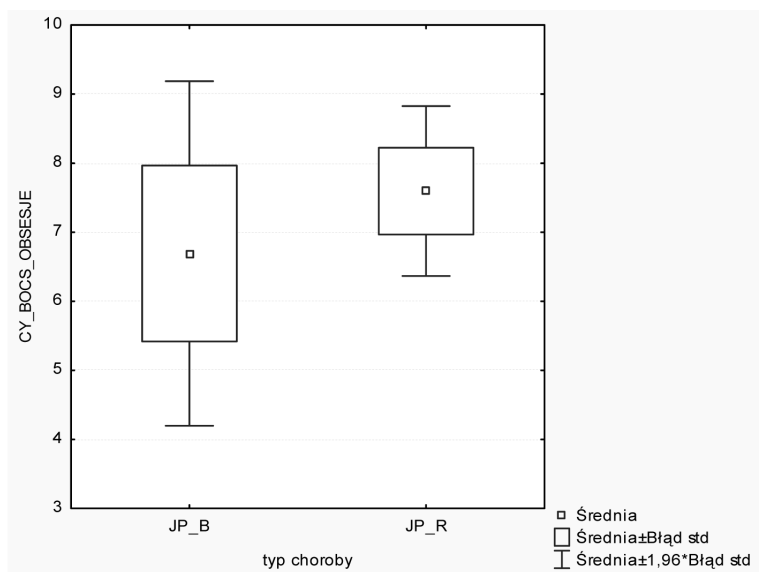
Tabela 38. Porównanie wartości kompulsji, obsesji i natręctw ocenianych przy pomocy skali natręctw (CY-BOCS) w grupie pacjentek z JP z uwzględnieniem podziału na typ choroby

CY-BOCS	JP, N = 60		JP_R, N = 47		JP_B, N = 13		JP_R vs. P_B p
	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	
kompulsje	7,400	7,000	7,596	7,000	6,692	6,000	0,512
obsesje	5,133	4,500	5,106	4,000	5,231	5,000	0,936
natręctwa	12,169	10,000	12,239	11,000	11,923	10,000	0,903

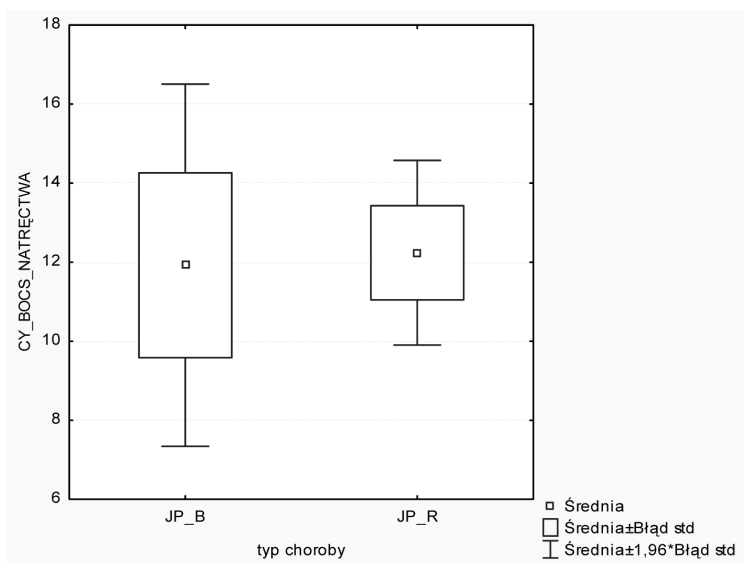
N – liczba osób badanych. Test U Manna-Whitneya (porównanie dwóch grup niezależnych)



Rycina 49. Porównanie średnich wyników uzyskanych w podskali kompulsje (skali CY-BOCS) przez pacjentki w zależności od typu choroby (JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny).



Rycina 50. Porównanie średnich wyników uzyskanych w podskali obsesje (skali CY-BOCS) przez pacjentki w zależności od typu choroby (JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny).



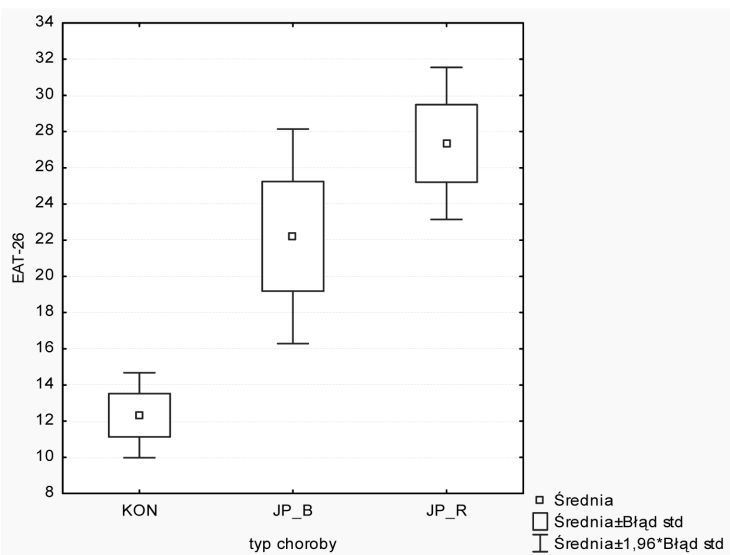
Rycina 51. Porównanie średnich wyników uzyskanych w podskali natręctwa (skali CY-BOCS) przez pacjentki w zależności od typu choroby (JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny).

5.3.4. Kwestionariusz postaw wobec odżywiania (*Eating Attitudes Test – EAT-26*)

Do oceny zaburzeń postaw wobec odżywiania i uchwycenia różnic pomiędzy grupą pacjentek i osób zdrowych z grupy kontrolnej wykorzystano polską wersję Kwestionariusza Postaw wobec Odżywiania (EAT-26).

Analizie poddano 3 podskale kwestionariusza EAT-26, takie jak odchudzanie (*dieting*), bulimia i nadmierna kontrola na jedzeniu (*bulimia & food preoccupation*) oraz kontrola (*oral control*), a także końcowy wynik, który jest sumą wszystkich podskal. Im wyższa punktacja uzyskana w każdej z podskal tym bardziej nasilone objawy. Wynik końcowy powyżej 20 punktów świadczy o zaburzonych postawach wobec odżywiania [128]. Wyniki zaprezentowano w tabeli 39.

Pacjentki różniły się w istotny sposób od osób zdrowych zarówno w całkowitej punktacji testu EAT-26, jak i w poszczególnych podskalach. Uzyskany wynik potwierdza istotnie zaburzone postawy wobec odżywiania się w grupie pacjentek w porównaniu do grupy kontrolnej. Różnica ta jeszcze silniej była wyrażona w podgrupie pacjentek o typie restrykcyjnym w porównaniu do grupy kontrolnej. Natomiast pacjentki o typie bulimicznym różniły się w sposób istotny od osób zdrowych w zakresie całkowitej punktacji, jak i podskali kontroli oralnej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic porównując pacjentki w zależności od typu choroby. Liczności i rozkład wartości podskal EAT-26 przedstawiono w tabeli 39. i na rycinie 52.



Rycina 52. Porównanie średnich wyników uzyskanych w całkowitej punktacji testu EAT-26 przez pacjentki z rozpoznaniem poszczególnych typów JP i osoby z grupy kontrolnej (KON – kontrola, JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny).

Tabela 39. Porównanie wartości skali i podskal (odchudzenia, bulimii i kontroli nadmiernej na jedzeniu oraz kontroli) kwestionariusza EAT-26 pacjentek z jadłowstrętem psychicznym (z uwzględnieniem typu choroby) i osób z grupy kontrolnej

EAT-26	KON, N = 73		JP, N = 103		JP_R, N = 75		JP_B, N = 28		KON vs. JP	KON vs. JP_R	KON vs. JP_B
	Śr	Mediana	Śr	Mediana	Śr	Mediana	Śr	Mediana	p*	p**	p**
Total EAT26	12,329	9,000	25,951	20,000	27,347	26,000	22,214	18,500	< 0,000	< 0,000	0,021
Dieting	6,192	3,000	12,252	12,000	13,053	12,000	10,107	9,500	< 0,000	< 0,000	0,236
Bulimia & Food	3,836	3,000	6,252	6,000	6,533	6,000	5,500	4,500	< 0,000	< 0,000	0,129
Oral control	1,836	0,000	6,476	6,000	6,693	6,000	5,893	6,000	< 0,000	< 0,000	< 0,000

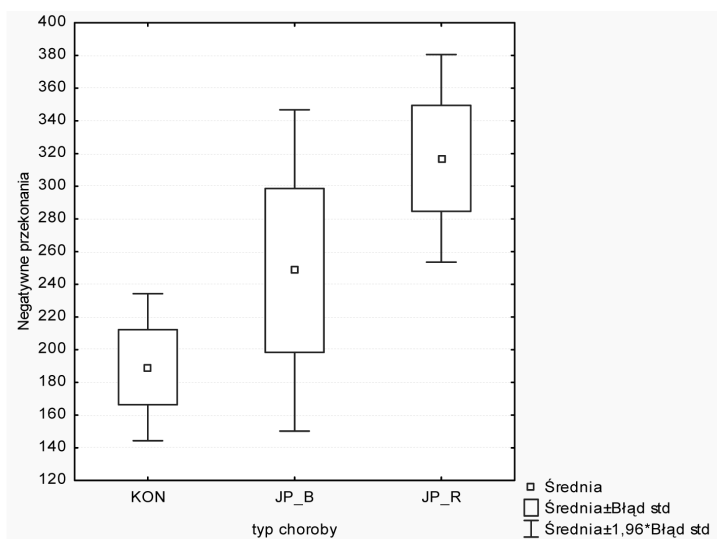
KON – kontrola, JP – jadłowstręt psychiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny, JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, N – liczba osób badanych, *Test U Manna-Whitneya (porównanie dwóch grup niezależnych), **Test Kruskala-Wallisa (porównanie wielu prób niezależnych)

5.3.5. Kwestionariusz przekonań w zaburzeniach odżywiania (*Eating Disorders Belief Questionnaire – EDBQ*)

Kwestionariusz przekonań w zaburzeniach odżywiania (EDBQ) został wykorzystany w celu dokonania zarówno oceny, jak i uchwycenia różnic w żywionych przekonaniach o własnej osobie, tego jak akceptują nas inni i my sami oraz w jaki sposób kontrolują dietę pacjentki z JP w porównaniu do grupy kontrolnej.

Analizie poddano cztery domeny kwestionariusza EDBQ, określające obszar występowania zniekształceń poznawczych dotyczących: negatywnych przekonań o sobie, akceptacji przez innych, samoakceptacji oraz kontroli nad jedzeniem. Im wyższa punktacja uzyskana w każdej z domen tym większe nasilenie zaburzenia. Wyniki zaprezentowano w tabeli 40. i na rycinach 53–56.

Pacjentki różniły się w istotny sposób od osób zdrowych we wszystkich domenach kwestionariusza EDBQ. Uzyskany wynik potwierdza istotnie zaburzone przekonania w grupie pacjentek w porównaniu do grupy kontrolnej. Pacjentki z JP cechują się istotnie nasilonymi negatywnymi przekonaniem o sobie, niskim poziomem akceptacji i samoakceptacji oraz wysokim stopniem kontroli nad jedzeniem w porównaniu do osób z grupy kontrolnej. Różnica ta jeszcze silniej była wyrażona w podgrupie pacjentek o typie restrykcyjnym w porównaniu do grupy kontrolnej. Pacjentki o typie bulimicznym różniły się w sposób istotny od osób zdrowych jedynie w zakresie zwiększonej kontroli nad jedzeniem. Nie stwierdzono istotnych różnic w uzyskanych wynikach poszczególnych domen kwestionariusza EDBQ pomiędzy pacjentkami o typie restrykcyjnym i bulimicznym.

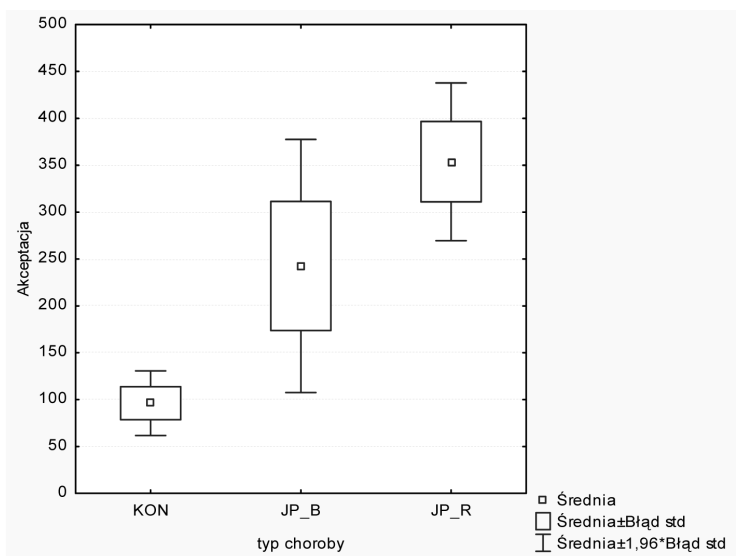


Rycina 53. Porównanie średnich wyników uzyskanych w domenie negatywne przekonania o sobie kwestionariusza EDBQ przez pacjentki z rozpoznaniem poszczególnych typów JP i osoby z grupy kontrolnej (KON – kontrola, JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny).

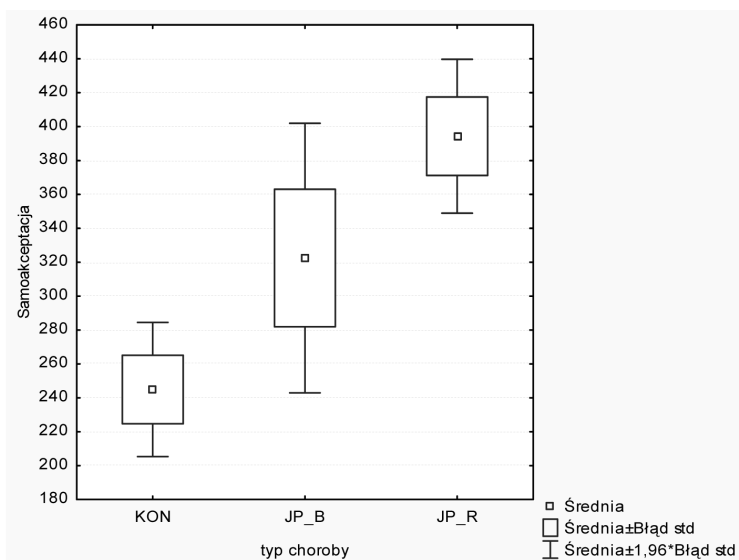
Tabela 40. Porównanie czterech obszarów występowania zniekształceń poznawczych dotyczących: negatywnych przekonań o sobie, akceptacji przez innych, samoakceptacji oraz kontroli nad jedzeniem, ocenianych przy pomocy kwestionariusza EBDQ, pacjentek z jadłowstrętem psychicznym (z uwzględnieniem typu choroby) i osób z grupy kontrolnej

EDBQ	KON, N = 71		JP, N = 71		JP_R, N = 51		JP_B, N = 20		KON vs. JP p*	KON vs. JP_R p**	KON vs. JP_B p**
	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana			
negatywne przekonania	189,296	120,000	297,746	270,000	317,059	300,000	248,500	205,000	0,003	0,006	0,755
akceptacja	96,197	20,000	322,394	220,000	353,725	330,000	242,500	105,000	< 0,000	< 0,000	0,076
samoakceptacja	244,930	220,000	374,085	430,000	394,314	450,000	322,500	285,000	< 0,000	< 0,000	0,305
kontrola nad jedzeniem	68,169	30,000	221,831	240,000	234,902	240,000	188,500	200,000	< 0,000	< 0,000	0,002

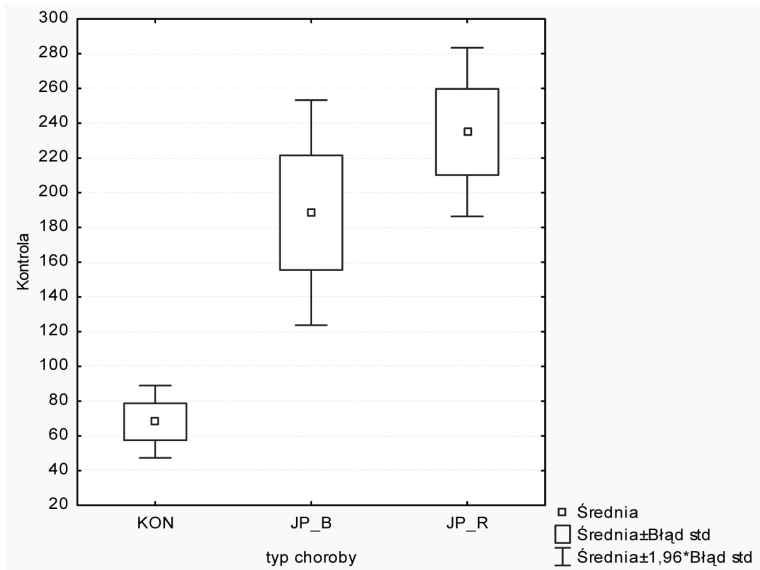
KON – kontrola, JP – jadłowstręt psychiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny, JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, N – liczba osób badanych, *Test U Manna-Whitneya (porównanie dwóch grup niezależnych), **Test Kruskala-Wallis (porównanie wielu prób niezależnych)



Rycina 54. Porównanie średnich wyników uzyskanych w domenie akceptacja kwestionariusza EDBQ przez pacjentki z rozpoznaniem poszczególnych typów JP i osoby z grupy kontrolnej (KON – kontrola, JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny).



Rycina 55. Porównanie średnich wyników uzyskanych w domenie samoakceptacja kwestionariusza EDBQ przez pacjentki z rozpoznaniem poszczególnych typów JP i osoby z grupy kontrolnej (KON – kontrola, JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny).



Rycina 56. Porównanie średnich wyników uzyskanych w domenie negatywnych przekonań o sobie kwestionariusza EDBQ przez pacjentki z rozpoznaniem poszczególnych typów JP i osoby z grupy kontrolnej (KON – kontrola, JP_B – jadłowstręt psychiczny typ bulimiczny, JP_R – jadłowstręt psychiczny typ restrykcyjny).

5.4. Testy neuropsychologiczne

W badaniu analizowano różnice w wykonywaniu poszczególnych testów neuropsychologicznych w całej grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, z uwzględnieniem podziału na podtyp choroby oraz z uwzględnieniem podziału na podgrupy wiekowe: do 18 r.ż. włącznie oraz po 18 r.ż.

Liczebność poszczególnych grup pacjentów oraz osób zdrowych poddanych analizie różniły się w przypadku poszczególnych testów neuropsychologicznych. Związane to było między innymi z odmową wykonania testu lub niepełnym ich wykonaniem uniemożliwiającym interpretację wyników.

5.4.1. Test sortowania kart Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test – WCST*)

Analizie poddano następujące wskaźniki testu: procent błędów perseweracyjnych (WCST_P) i błędów nieperseweracyjnych (WCST_NP), procent reakcji zgodnych z koncepcją logiczną (WCST_CONC), liczbę poprawnie ułożonych kategorii (WCST_CC) oraz liczbę kart potrzebnych do ułożenia pierwszej kategorii (WCST_CAT). Wyniki analizy przedstawiono w tabeli 41.

Tabela 41. Porównanie zmiennych testu WCST pacjentek z jądłowstręt psychicznym (z uwzględnieniem typu choroby) i osób z grupy kontrolnej

WCST	KON, N=66		JP, N=74		JP_R, N=54		JP_B, N=20		KON vs. JP	KON vs. JP_R	KON vs. JP_B	JP_R vs. JP_B
	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana				
WCST_P	12,682	10,000	14,905	11,000	15,667	11,000	12,850	10,500	0,366	1,000	1,000	1,000
WCST_NP	11,955	9,000	11,405	10,500	11,519	11,000	11,100	10,000	0,559	1,000	1,000	1,000
WCST_CONC	69,561	76,000	69,297	73,000	69,000	72,000	70,100	74,500	0,561	1,000	1,000	1,000
WCST_CC	5,288	6,000	5,473	6,000	5,537	6,000	5,300	6,000	0,201	1,000	1,000	1,000
WCST_CAT	18,606	12,000	20,905	12,000	19,019	12,000	26,000	12,000	0,656	1,000	1,000	1,000

KON – kontrola, JP – jądłowstręt psychiczny, JP_R – jądłowstręt psychiczny typ restrykcyjny, JP_B – jądłowstręt psychiczny typ bulimiczny, N – liczba osób badanych, *Test U Manna-Whitneya (porównanie dwóch grup niezależnych), **Test Kruskala-Wallisa (porównanie wielu prób niezależnych)

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy pacjentkami a osobami zdrowymi z grupy kontrolnej w żadnej z analizowanych domen testu WCST.

Tabela 42. Porównanie zmiennych testu WCST pacjentek z jądłowstrętem psychicznym (z uwzględnieniem typu choroby) i osób z grupy kontrolnej w podgrupach wiekowych ≤ 18 i > 18 roku życia

WCST	KON ≤ 18 N = 52		KON > 18 N = 14		JP ≤ 18 N = 67		JP > 18 N = 7		KON ≤ 18 vs. KON > 18	JP ≤ 18 vs. JP > 18	JP vs. KON ≤ 18	JP vs. KON > 18
	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	p*	p**	p**	p**
WCST_P	13,808	11,000	8,50	7,00	14,836	11,000	15,57	11,00	0,006	0,578	0,788	0,032
WCST_NP	13,000	9,500	8,07	8,00	11,239	10,000	13,00	11,00	0,049	0,522	0,708	0,055
WCST_CONC	66,846	74,000	79,64	81,00	69,806	72,000	64,43	77,00	0,006	0,739	0,640	0,024
WCST_CC	5,096	6,000	6,00	6,00	5,522	6,000	5,00	6,00	0,019	0,310	0,031	0,048
WCST_CAT	19,769	12,000	14,29	12,50	19,597	12,000	33,43	18,00	0,608	0,061	0,874	0,097

KON – kontrola, JP – jądłowstręt psychiczny, JP_R – jądłowstręt psychiczny typ restrykcyjny, JP_B – jądłowstręt psychiczny typ bulimiczny, N – liczba osób badanych, *Test U Manna-Whitneya (porównanie dwóch grup niezależnych), **Test Kruskala-Wallisa (porównanie wielu prób niezależnych)

Stwierdzono natomiast istotne statystycznie różnice w wykonywaniu poszczególnych domen testu WCST pomiędzy osobami zdrowymi w zależności od wieku (≤ 18 . r.ż. vs. > 18 . r.ż.) (Tabela 42). Osoby zdrowe z grupy wiekowej > 18 . r.ż. sprawniej niż osoby młodsze wykonywały test WCST. Popełniały one mniej błędów perseweracyjnych ($p = 0,006$) i nieperseweracyjnych ($p = 0,049$), osiągały wyższy procentowy wynik reakcji zgodnych z koncepcją logiczną ($p = 0,006$) oraz charakteryzowały się większą liczbą poprawnie ułożonych kategorii ($p = 0,019$).

Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w wykonywaniu poszczególnych domen pomiędzy pacjentkami w zależności od wieku.

Porównując wykonywanie poszczególnych domen testu pomiędzy pacjentkami a osobami z grupy kontrolnej w grupie wiekowej do 18. r.ż. włącznie (≤ 18 . r.ż.) stwierdzono, że różnią się w zakresie liczby poprawnie ułożonych kategorii – pacjentki w tej domenie wypadały lepiej niż osoby z grupy kontrolnej ($p = 0,031$).

Natomiast w starszej grupie wiekowej (> 18 . r.ż.) pacjentki popełniały więcej błędów perseweracyjnych ($p = 0,032$), osiągały niższy procent reakcji zgodnych z koncepcją logiczną ($p = 0,024$) oraz charakteryzowały się mniejszą liczbą poprawnie ułożonych kategorii ($p = 0,048$) niż osoby z grupy kontrolnej.

Ze względu na małe liczebności grupy badanej i kontrolnej powyżej 18. r.ż. w dalszej części pracy przedstawione będą wyniki bez uwzględnienia podziału na grupy wiekowe.

5.4.2. Bateria testów rozpoznawania emocji na twarzach (*The University of Pennsylvania Computerized Neuropsychological Test Battery – PENN*)

Przeprowadzono analizę Baterii testów rozpoznawania emocji na twarzach (*The University of Pennsylvania Computerized Neuropsychological Test Battery – PENN*) obejmujących następujące testy:

- test zapamiętywania twarzy (*Computerised Penn Face Memory Test – CPF*)
- test rozpoznawania emocji (*Computerised Penn Emotion Recognition Test – ER40*)
- test rozróżniania nasilenia emocji (*Computerised Penn Emotion Discrimination Test – EDF40*) oraz
- test rozpoznawania i oceny nasilenia emocji (*Computerised Penn Emotion Recognition and Discrimination Test – PEAT40*).

Pacjentki z rozpoznaniem jądłowstrętu psychicznego potrzebowały więcej czasu na udzielenie odpowiedzi niż osoby zdrowe z grupy kontrolnej niezależnie od tego czy udzielona odpowiedź była prawidłowa czy nie. Tendencja ta była jeszcze wyraźniejsza w podgrupie pacjentek o restrykcyjnym typie jądłowstrętu psychicznego. Różnic takich nie zaobserwowano porównując z grupą kontrolną pacjentki o bulimicznym typie choroby. Nie stwierdzono istotnych różnic w rozpoznawaniu twarzy widzianych i niewidzianych niezależnie od prawidłowości udzielonej odpowiedzi pomiędzy pacjentkami a osobami zdrowymi, niezależnie od typu choroby. Wyniki poszczególnych domen testu przedstawiono w tabeli 43.

Tabela 43. Porównanie zmiennych testu zapamiętywania twarzy (*Computerised Penn Face Memory Test – CPF*) pacjentek z jądłowstrętym psychicznym (z uwzględnieniem typu choroby) i osób z grupy kontrolnej

CPF	KON, N = 56		JP, N = 69		JP_R, N = 51		JP_B, N = 18		KON vs. JP	KON vs. JP_R	KON vs. JP_B	JP_R vs. JP_B
	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	p*	p**	p**	p**
CPFTP	15,232	16,000	15,536	16,000	15,333	16,000	16,111	16,000	0,724	1,000	1,000	0,987
CPFTN	16,161	17,000	16,101	16,000	16,294	17,000	15,556	16,000	0,882	1,000	0,432	0,205
CPFFP	3,839	3,000	3,899	4,000	3,706	3,000	4,444	4,000	0,882	1,000	0,432	0,205
CPFFN	4,768	4,000	4,464	4,000	4,667	4,000	3,889	4,000	0,724	1,000	1,000	0,987
CPFTPRT	1764,821	1539,000	1858,377	1750,000	1950,010	1890,000	1598,750	1546,750	0,045	0,020	1,000	0,067
CPFTNRT	1990,438	1789,000	2216,717	2078,500	2319,039	2195,000	1926,806	1824,250	0,013	0,006	1,000	0,110
CPFFPRT	2692,295	2472,750	2990,273	2789,500	3184,042	2863,500	2473,556	2382,750	0,061	0,034	1,000	0,115
CPFFNRT	2405,564	2336,500	3107,913	2813,000	3281,783	3039,000	2637,441	2516,000	0,001	0,001	1,000	0,275
IFAC_TOT	31,393	32,000	31,638	32,000	31,627	32,000	31,667	32,000	0,836	1,000	1,000	1,000
IFAC_RTC	1877,629	1669,875	2037,547	1902,250	2134,525	2123,000	1762,778	1714,625	0,011	0,003	1,000	0,065

KON – kontrola, JP – jądłowstręt psychiczny, JP_R – jądłowstręt psychiczny typ restrykcyjny, JP_B – jądłowstręt psychiczny typ bulimiczny, N – liczba osób badanych, ms – średni czas mierzony w milisekundach, *Test U Manna-Whitneya (porównanie dwóch grup niezależnych), **Test Kruskala-Wallis (porównanie wielu prób niezależnych)

Tabela 44. Porównanie zmiennych testu rozpoznawania rodzaju emocji (*Computerised Penn Emotion Recognition Test – ER40*) pacjentek z jadowstrętem psychicznym (z uwzględnieniem typu choroby) i osób z grupy kontrolnej

ER40	KON N = 56		JP N = 69		JP_R N = 51		JP_B N = 18		KON vs. JP	KON vs. JP_R	KON vs. JP_B	JP_R vs. JP_B
	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	p*	p**	p**	p**
ER40_CR	liczba prawidłowych klasyfikacji	32,929	33,000	33,290	34,000	33,510	34,000	32,667	33,000	0,637	1,000	1,000
ER40_CRT	średni czas prawidłowych klasyfikacji	1967,527	1828,000	2032,601	1968,500	2061,980	2039,000	1949,361	1902,000	0,051	1,000	0,610
ER40_FC	liczba prawidłowych klasyfikacji emocji twarzy kobiet	16,946	18,000	17,159	17,000	17,235	17,000	16,944	17,500	0,975	1,000	1,000
ER40_MC	liczba prawidłowych klasyfikacji emocji twarzy mężczyzn	15,982	16,000	16,130	16,000	16,275	16,000	15,722	16,000	0,685	1,000	1,000
ER40FCRT	średni czas prawidłowych klasyfikacji emocji twarzy kobiet	1978,214	1785,250	2049,138	1969,000	2093,000	2113,000	1924,861	1803,000	0,063	0,056	1,000
ER40MCRT	średni czas prawidłowych klasyfikacji emocji twarzy mężczyzn	1991,562	1922,000	2067,899	2016,000	2088,627	2054,500	2009,167	2007,250	0,113	0,233	1,000
ER40ANG	liczba prawidłowych klasyfikacji gniewu	4,768	5,000	4,812	5,000	4,804	5,000	4,833	4,500	0,895	1,000	1,000
ER40FEAR	liczba prawidłowych klasyfikacji strachu /lęku	7,321	8,000	7,217	8,000	7,314	8,000	6,944	7,000	0,790	1,000	0,868
ER40HAP	liczba prawidłowych klasyfikacji radości	7,589	8,000	7,725	8,000	7,745	8,000	7,667	8,000	0,450	1,000	1,000
ER40NOE	liczba prawidłowych klasyfikacji emocji neutralnej	6,768	7,000	6,391	7,000	6,451	7,000	6,222	6,000	0,170	1,000	0,289
ER40SAD	liczba prawidłowych klasyfikacji smutku	6,482	7,000	7,145	7,000	7,196	7,000	7,000	7,000	0,013	0,041	0,943
ER40_FPA	liczba nieprawidłowych klasyfikacji gniewu	0,625	0,000	0,348	0,000	0,314	0,000	0,444	0,000	0,050	0,314	1,000
ER40_FPF	liczba nieprawidłowych klasyfikacji strachu/lęku	1,607	1,000	1,145	1,000	1,118	1,000	1,222	1,000	0,044	0,169	0,850
ER40_FPH	liczba nieprawidłowych klasyfikacji szczęścia	0,429	0,000	0,435	0,000	0,353	0,000	0,667	0,500	0,633	1,000	0,734

ciąg dalszy tabeli 44.

ER40_FPN	liczba nieprawidłowych klasyfikacji emocji neutralnej/twarzy nie wyrażającej emocji	2,143	2,000	1,870	1,000	1,902	1,000	1,778	1,000	0,380	1,000	1,000	1,000
ER40_FPS	liczba nieprawidłowych klasyfikacji smutku	2,268	2,000	2,913	3,000	2,804	3,000	3,222	3,000	0,017	0,187	0,087	1,000
ER40ANGRT	średni czas prawidłowych klasyfikacji gniewu	2364,527	2101,500	2297,732	2194,500	2317,775	2304,500	2240,944	2187,000	0,551	1,000	1,000	1,000
ER40FEARRT	średni czas prawidłowych klasyfikacji strachu/lęku	2023,375	1905,750	2224,601	2149,000	2190,863	2149,000	2320,194	2222,250	0,034	0,213	0,250	1,000
ER40HAPRT	średni czas prawidłowych klasyfikacji radości	1671,938	1570,500	1715,580	1656,500	1757,716	1703,000	1596,194	1617,000	0,158	0,271	1,000	0,907
ER40NOERT	średni czas prawidłowych klasyfikacji emocji neutralnej	2354,625	2031,250	2502,580	2226,500	2572,873	2391,000	2303,417	1953,000	0,116	0,100	1,000	0,214
ER40SADRT	średni czas prawidłowych klasyfikacji smutku	2292,268	2121,250	2325,058	2109,000	2392,304	2265,000	2134,528	2019,500	0,554	0,601	0,838	0,145
ER40_FPART	średni czas nieprawidłowych klasyfikacji gniewu	3471,587	2934,000	4949,941	4016,000	4785,125	3844,000	5345,500	4906,000	0,059	0,594	0,149	1,000
ER40_FFPRT	średni czas nieprawidłowych klasyfikacji strachu/lęku	3968,384	3344,000	4271,768	3937,000	4284,983	4024,250	4235,727	3296,000	0,446	0,914	1,000	1,000
ER40_FPHRT	średni czas nieprawidłowych klasyfikacji szczęścia	4002,139	3523,500	5124,846	3570,500	5313,941	4297,000	4767,667	2500,000	0,641	1,000	1,000	0,689
ER40_FPNRT	średni czas nieprawidłowych klasyfikacji emocji neutralnej/twarzy nie wyrażającej emocji	4361,170	3409,750	4688,308	3914,000	4809,352	3914,000	4355,438	3913,500	0,101	0,345	0,923	1,000
ER40_FPSRT	średni czas nieprawidłowych klasyfikacji smutku	3794,340	3381,750	3660,151	2953,000	3779,630	3007,500	3336,853	2938,000	0,522	1,000	1,000	1,000
ER40MILD	liczba prawidłowych klasyfikacji emocji umiarkowanych	11,821	12,000	12,029	12,000	12,196	12,000	11,556	12,000	0,623	1,000	1,000	0,821
ER40EXTR	liczba prawidłowych klasyfikacji emocji skrajnych	14,339	14,500	14,870	15,000	14,863	15,000	14,889	15,000	0,012	0,066	0,399	1,000
ER40MDRT	średni czas prawidłowych klasyfikacji emocji umiarkowanych	2018,259	1851,750	2155,094	2133,500	2165,392	2164,000	2125,917	1987,500	0,016	0,039	0,797	1,000
ER40EXRT	średni czas prawidłowych klasyfikacji emocji skrajnych	1849,125	1750,000	1920,507	1906,000	1943,363	1930,000	1855,750	1789,000	0,056	0,079	1,000	0,685
ER40FACR	liczba prawidłowych klasyfikacji gniewu twarzy kobiet	2,393	2,000	2,435	2,000	2,451	2,000	2,389	2,000	0,924	1,000	1,000	1,000

ciąg dalszy tabeli 44.

ER40FFCR	liczba prawidłowych klasyfikacji strachu /lęku twarzy kobiet	3,696	4,000	3,594	4,000	3,647	4,000	3,444	4,000	0,319	1,000	0,825	1,000
ER40FHCR	liczba prawidłowych klasyfikacji radości twarzy kobiet	3,893	4,000	3,986	4,000	4,000	4,000	3,944	4,000	0,052	1,000	1,000	1,000
ER40FNCR	liczba prawidłowych klasyfikacji emocji neutralnej twarzy kobiet	3,554	4,000	3,478	4,000	3,471	4,000	3,500	4,000	0,261	1,000	1,000	1,000
ER40FSCR	liczba prawidłowych klasyfikacji smutku twarzy kobiet	3,411	4,000	3,667	4,000	3,667	4,000	3,667	4,000	0,157	0,738	1,000	1,000
ER40MACR	liczba prawidłowych klasyfikacji gniewu twarzy mężczyźn	2,375	2,000	2,377	2,000	2,353	2,000	2,444	2,000	0,985	1,000	1,000	1,000
ER40MFCR	liczba prawidłowych klasyfikacji strachu /lęku twarzy mężczyźn	3,625	4,000	3,623	4,000	3,667	4,000	3,500	4,000	0,907	1,000	1,000	1,000
ER40MHCR	liczba prawidłowych klasyfikacji radości twarzy mężczyźn	3,696	4,000	3,739	4,000	3,745	4,000	3,722	4,000	0,997	1,000	1,000	1,000
ER40MNCR	liczba prawidłowych klasyfikacji emocji neutralnej twarzy mężczyźn	3,214	3,000	2,913	3,000	2,980	3,000	2,722	3,000	0,122	1,000	0,146	0,538
ER40MSCR	liczba prawidłowych klasyfikacji smutku twarzy mężczyźn	3,071	3,000	3,478	4,000	3,529	4,000	3,333	3,500	0,019	0,066	1,000	1,000
ER40FART	średni czas prawidłowych klasyfikacji gniewu twarzy kobiet	2702,918	1913,500	2391,353	2211,750	2513,810	2304,750	2051,194	1984,250	0,312	0,346	1,000	0,264
ER40FFRT	średni czas prawidłowych klasyfikacji strachu /lęku twarzy kobiet	2054,402	1797,000	2357,341	2057,500	2158,127	2057,500	2921,778	2144,750	0,044	0,428	0,094	0,824
ER40FHRT	średni czas prawidłowych klasyfikacji radości twarzy kobiet	1851,411	1543,000	1780,638	1648,500	1780,676	1688,000	1780,528	1564,750	0,204	0,302	1,000	0,641
ER40FNRT	średni czas prawidłowych klasyfikacji emocji neutralnej twarzy kobiet	2430,333	2211,000	2490,406	2234,500	2557,392	2289,000	2300,611	2117,250	0,617	1,000	1,000	1,000
ER40FSRT	średni czas prawidłowych klasyfikacji smutku twarzy kobiet	2186,227	2062,500	2378,225	2207,500	2460,804	2279,000	2144,250	1973,500	0,210	0,195	1,000	0,197
ER40MART	średni czas prawidłowych klasyfikacji gniewu twarzy mężczyźn	2597,321	2328,000	2510,159	2235,000	2471,598	2109,000	2619,417	2366,500	0,460	1,000	1,000	1,000
ER40MFRT	średni czas prawidłowych klasyfikacji strachu /lęku twarzy mężczyźn	2215,152	2058,500	2358,449	2219,000	2361,873	2265,500	2348,750	2065,750	0,131	0,380	1,000	1,000
ER40MHRT	średni czas prawidłowych klasyfikacji radości twarzy mężczyźn	1738,661	1566,500	1732,732	1680,000	1762,167	1680,000	1649,333	1687,000	0,651	1,000	1,000	1,000

ciąg dalszy tabeli 44.

ER40MINRT	średni czas prawidłowych klasyfikacji emocji neutralnej twarzy mężczyzn	2412,946	2038,750	2535,067	2445,000	2561,020	2469,000	2464,417	1965,250	0,115	0,120	1,000	0,345
ER40MSRT	średni czas prawidłowych klasyfikacji smutku twarzy mężczyzn	2588,188	2183,250	2444,377	2250,000	2353,882	2250,000	2700,778	2250,000	0,642	1,000	1,000	1,000
ER40FEART	średni czas nieprawidłowych klasyfikacji gniewu twarzy kobiet	3190,712	2815,750	3459,656	2953,000	3671,822	3391,000	2862,938	2532,000	0,426	0,668	1,000	0,604
ER40FFERT	średni czas nieprawidłowych klasyfikacji strachu /lęku twarzy kobiet	3045,000	2890,500	3703,386	2567,000	4217,733	2463,000	2601,214	2671,000	0,797	1,000	1,000	1,000
ER40FNERT	średni czas nieprawidłowych klasyfikacji emocji neutralnej twarzy kobiet	3567,313	3745,500	3801,538	3242,000	3409,395	3225,000	4865,929	4078,500	0,577	1,000	0,620	0,678
ER40FSERT	średni czas nieprawidłowych klasyfikacji smutku twarzy kobiet	4194,217	2906,000	4052,357	3406,000	4497,633	3406,000	2939,167	2687,500	1,000	1,000	1,000	1,000
ER40MAERT	średni czas nieprawidłowych klasyfikacji gniewu twarzy mężczyzn	4979,594	4226,500	4765,246	4266,000	4677,000	4172,000	5002,406	5136,500	0,992	1,000	1,000	1,000
ER40MFERT	średni czas nieprawidłowych klasyfikacji strachu /lęku twarzy mężczyzn	2963,750	2550,500	3542,548	3172,000	3486,786	3009,500	3654,071	3516,000	0,099	1,000	1,000	1,000
ER40MHERT	średni czas nieprawidłowych klasyfikacji radości twarzy mężczyzn	6013,615	4109,000	6084,176	6172,000	6089,333	5554,500	6071,800	6172,000	0,201	0,708	0,267	1,000
ER40MINERT	średni czas nieprawidłowych klasyfikacji emocji neutralnej twarzy mężczyzn	4517,293	3204,000	3567,322	3062,000	3513,217	2872,500	3675,533	3344,000	0,977	0,842	0,789	1,000
ER40MSERT	średni czas nieprawidłowych klasyfikacji smutku twarzy mężczyzn	3574,621	2594,000	4229,103	3609,000	4427,850	3844,000	3787,444	3547,000	0,068	1,000	1,000	1,000
ER40FXCR	liczba prawidłowych klasyfikacji emocji umiarkowanych twarzy kobiet	7,982	8,000	8,043	8,000	8,039	8,000	8,056	8,000	0,705	0,213	1,000	1,000
ER40FZCR	liczba prawidłowych klasyfikacji emocji skrajnych twarzy kobiet	8,964	9,000	9,116	9,000	9,196	10,000	8,889	9,000	0,485	1,000	1,000	1,000
ER40MXCR	liczba prawidłowych klasyfikacji emocji umiarkowanych twarzy mężczyzn	7,357	7,500	7,391	7,000	7,529	8,000	7,000	7,000	0,312	0,921	1,000	0,802

ciąg dalszy tabeli 44.

ER40MZCR	liczba prawidłowych klasyfikacji emocji skrajnych twarzy mężczyzn	8,625	9,000	8,739	9,000	8,745	9,000	8,722	9,000	0,892	1,000	1,000	1,000
ER40FXRT	średni czas prawidłowych klasyfikacji emocji umiarkowanych twarzy kobiet	2046,152	1832,250	2087,558	2055,000	2127,137	2109,000	1975,417	1914,000	0,588	1,000	1,000	1,000
ER40FZRT	średni czas prawidłowych klasyfikacji emocji skrajnych twarzy kobiet	1987,295	1828,250	2033,203	1953,000	2087,539	2094,000	1879,250	1812,500	0,102	0,154	1,000	0,733
ER40MXRT	średni czas prawidłowych klasyfikacji emocji umiarkowanych twarzy mężczyzn	2217,902	2101,750	2284,370	2195,500	2237,412	2195,500	2417,417	2402,000	0,223	0,189	1,000	0,149
ER40MZRT	średni czas prawidłowych klasyfikacji emocji skrajnych twarzy mężczyzn	1878,161	1753,750	1973,196	1938,000	1998,735	1969,000	1900,833	1836,000	0,292	1,000	0,621	1,000
ER40FXERRT	średni czas nieprawidłowych klasyfikacji emocji umiarkowanych twarzy kobiet	3202,686	2507,500	3357,627	2859,500	3501,298	2953,000	2935,594	2453,000	0,059	0,113	1,000	1,000
ER40FZERRT	średni czas nieprawidłowych klasyfikacji emocji skrajnych twarzy kobiet	3888,227	2656,000	4069,743	3453,000	4341,375	3523,000	3568,269	3094,000	0,457	0,704	1,000	0,525
ER40MXERRT	średni czas nieprawidłowych klasyfikacji emocji umiarkowanych twarzy mężczyzn	5120,120	3539,000	4538,867	3726,500	4645,968	3966,000	4242,765	3500,000	0,552	1,000	1,000	1,000
ER40MZERRT	średni czas nieprawidłowych klasyfikacji emocji skrajnych twarzy mężczyzn	3651,452	3109,750	3756,192	3132,500	3395,959	3062,000	4644,767	3297,000	0,210	0,358	1,000	0,888
ER40CACR	liczba prawidłowych identyfikacji twarzy rasy kaukaskiej	16,946	17,000	17,014	17,000	17,157	17,000	16,611	16,000	0,547	1,000	0,402	0,406
ER40NCCR	liczba prawidłowych identyfikacji twarzy rasy niekawkaskiej	15,982	16,000	16,275	17,000	16,353	17,000	16,056	16,000	0,889	1,000	1,000	0,855
ER40CART	średni czas prawidłowych identyfikacji twarzy rasy kaukaskiej	1924,634	1766,000	2004,138	1968,500	2037,863	2015,500	1908,583	1834,250	0,421	0,859	1,000	1,000
ER40NCRT	średni czas prawidłowych identyfikacji twarzy rasy niekawkaskiej	2023,411	1886,750	2118,362	2078,000	2160,657	2143,000	1998,528	1906,000	0,045	0,077	1,000	0,942
ER40CARTER	średni czas nieprawidłowych identyfikacji twarzy rasy kaukaskiej	3908,909	3641,000	4014,757	3719,000	3990,270	3820,500	4082,778	3609,500	0,042	0,037	1,000	0,296

KON – kontrola, JP – jądłowstręt psychiczny, JP_R – jądłowstręt psychiczny typ restrykcyjny, JP_B – jądłowstręt psychiczny typ bulimiczny, N – liczba osób badanych, ms – średni czas mierzony w milisekundach, *Test U Manna-Whitneya (porównanie dwóch grup niezależnych), **Test Kruskala-Wallis (porównanie wielu prób niezależnych)

W teście badającym zdolność rozpoznawania rodzaj wyrażanych emocji ER40 (gniewu, strachu/lęku, smutku i szczęścia) pacjentki z JP istotnie częściej niż osoby zdrowe prawidłowo klasyfikowały twarze wyrażające smutek ($p = 0,013$), w tym smutek wyrażany przez twarze mężczyzn ($p = 0,019$). Potrzebowały też więcej czasu na udzielenie odpowiedzi w przypadku prawidłowych klasyfikacji emocji negatywnych, takich jak gniew, strach/lęk i smutek ($p < 0,05$). Wyniki testu przedstawiono w tabeli 44. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w wynikach poszczególnych domen testu pomiędzy pacjentkami o typie bulimicznym a grupą kontrolną, jak i pomiędzy pacjentkami o restrykcyjnym i bulimicznym typie JP.

W tabeli 45. przedstawiono wyniki zadania oceniającego zdolność rozróżnienia nasilenia emocji EDF40. W grupie pacjentek z diagnozą JP czas potrzebny na udzielenie odpowiedzi był dłuższy niż w grupie kontrolnej w odniesieniu do zmiennej oceniającej liczbę nieprawidłowych klasyfikacji radości ($p = 0,022$). Tendencja ta była jeszcze silniej wyrażona w podgrupie pacjentek o restrykcyjnym typie JP. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w wynikach poszczególnych domen testu pomiędzy pacjentkami o typie bulimicznym a grupą kontrolną, jak i pomiędzy pacjentkami o restrykcyjnym i bulimicznym typie JP.

W tabeli 46. przedstawiono wyniki zadania oceniającego zdolność rozpoznawania i oceny nasilenia emocji PEAT40. W teście tym uwzględniono regułę „*within I correct*”, według której odpowiedź jest klasyfikowana, jako prawidłowa, gdy odnosi się do poziomu wyższego i niższego w stosunku do odpowiedzi prawidłowej. Na przykład, jeśli dla prezentowanej emocji prawidłową odpowiedzią jest „umiarkowanie radosna” to jako prawidłowa będzie również klasyfikowana odpowiedź „radosna” i „bardzo radosna”. Analiza zmiennych testu PEAT40 nie wykazała istotnych różnic pomiędzy pacjentkami a osobami z grupy kontrolnej. Nie stwierdzono również istotnych różnic w zakresie poszczególnych domen testu pomiędzy podgrupami pacjentek w zależności od typu choroby w porównaniu do grupy kontrolnej. Stwierdzono natomiast, że pacjentki o typie restrykcyjnym choroby potrzebowały więcej czasu niż pacjentki o typie bulimicznym na udzielenie prawidłowych odpowiedzi w zakresie twarzy łagodnie i średnio radosnych, klasyfikowanych według „*within I correct*” ($p = 0,031$).

Analiza różnic między pacjentkami i osobami z grupy kontrolnej w podgrupach wiekowych ≤ 18 . i > 18 . roku życia w wykonywaniu poszczególnych domen baterii testów PENN nie została umieszczona w niniejszej pracy ze względu na zbyt małe liczebności grup odpowiednio: pacjentki ≤ 18 . r.ż. $N = 62$, pacjentki > 18 . r.ż. $N = 7$; osoby zdrowe ≤ 18 . r.ż. $N = 4$, osoby zdrowe > 18 . r.ż. $N = 52$.

Tabela 45. Porównanie zmiennych testu rozróżniania nasilenia emocji (*Computerised Penn Emotion Discrimination Test – EDF40*) pacjentek z jądłowstręt psychicznym (z uwzględnieniem typu choroby) i osób z grupy kontrolnej

	EDF40		KON N = 56		JP N = 69		JP_R N = 51		JP_B N = 18		KON vs. JP	KON vs. JP_R	KON vs. JP_B	JP_R vs. JP_B
	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	p*	p**	p**	p**
HAP_CR	11,821	12,000	12,942	13,000	13,314	14,000	11,889	12,000	0,073	0,095	1,000	0,380	0,561	
SAD_CR	13,625	14,000	13,551	14,000	13,863	14,000	12,667	13,000	0,699	1,000	0,486	1,000	0,380	
HAPTR	5030,196	4753,750	6113,949	5578,000	5996,824	5313,000	6445,806	6390,250	0,062	0,372	0,304	1,000	1,000	
HAPRTER	6712,366	5667,750	8807,899	7797,000	9256,480	8406,000	7536,917	7576,000	0,022	0,028	1,000	0,599	0,599	
SADRTR	4529,679	4125,000	5139,442	4898,500	5239,814	4953,500	4855,056	4808,250	0,202	0,525	1,000	1,000	1,000	
SADRTER	7715,357	5955,250	8456,957	8117,000	8487,186	8453,000	8371,306	6918,000	0,177	0,320	1,000	0,998	0,998	

KON – kontrola, JP – jądłowstręt psychiczny, JP_R – jądłowstręt psychiczny typ restrykcyjny, JP_B – jądłowstręt psychiczny typ bulimiczny, N – liczba osób badanych, ms – średni czas mierzony w milisekundach, *Test U Manna-Whitneya (porównanie dwóch grup niezależnych), **Test Kruskala-Wallis (porównanie wielu prób niezależnych)

Tabela 46. Porównanie zmiennych testu rozpoznawania i oceny nasilenia emocji (Computerised Penn Emotion Recognition and Discrimination Test – PEAT40) pacjentek z jadowstrętem psychicznym (z uwzględnieniem typu choroby) i osób z grupy kontrolnej

	PEAT40	KON N=56		JP N=69		JP_R N=51		JP_B N=18		KON vs. JP	KON vs. JP_R	KON vs. JP_B	JP_R vs. JP_B
		Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	p*	p**	p**	p**
TC	liczba prawidłowych odpowiedzi	25,589	26,000	26,101	26,000	25,882	26,000	26,722	27,000	0,767	1,000	1,000	1,000
TW1	liczba odpowiedzi zaliczanych do prawidłowych na podstawie reguły <i>within I correct</i>	38,982	39,500	39,130	40,000	39,176	40,000	39,000	39,500	0,407	1,000	1,000	1,000
TW1RT	średni czas odpowiedzi zaliczanych do prawidłowych na podstawie reguły <i>within I correct</i>	2193,509	1969,000	2336,725	2203,000	2407,892	2297,000	2135,083	1969,000	0,111	0,101	1,000	0,251
TRT	średni czas prawidłowych odpowiedzi	2090,634	1921,500	2236,928	2094,000	2301,647	2125,000	2053,556	1863,000	0,107	0,097	1,000	0,246
VHC	liczba prawidłowo zaklasyfikowanych twarzy bardzo radośnych	4,232	4,000	4,159	4,000	4,176	4,000	4,111	4,000	0,523	1,000	1,000	1,000
VHW1	liczba odpowiedzi zaliczanych do prawidłowych na podstawie reguły <i>within I correct</i> dotyczących twarzy bardzo radośnych	5,964	6,000	5,986	6,000	5,980	6,000	6,000	6,000	0,448	1,000	1,000	1,000
VHW1RT	średni czas prawidłowo zaklasyfikowanych twarzy bardzo radośnych	1932,598	1788,750	1984,123	1945,000	2060,314	1984,500	1768,250	1806,000	0,276	0,216	1,000	0,100
VHRT	średni czas odpowiedzi zaliczanych do prawidłowych na podstawie reguły <i>within I correct</i> dotyczących twarzy bardzo radośnych	1988,598	1831,500	1939,572	1812,000	2011,667	1859,500	1735,306	1726,500	0,990	1,000	0,620	0,282
HNC	liczba prawidłowo zaklasyfikowanych twarzy łagodnie i średnio radośnych	8,964	9,000	8,986	9,000	8,863	9,000	9,333	9,000	0,857	1,000	1,000	1,000
HNW1	liczba odpowiedzi zaliczanych do prawidłowych na podstawie reguły <i>within I correct</i> dotyczących twarzy łagodnie i średnio radośnych	13,804	14,000	13,797	14,000	13,784	14,000	13,833	14,000	0,811	1,000	1,000	1,000
HNW1RT	średni czas prawidłowo zaklasyfikowanych twarzy łagodnie i średnio radośnych	2061,670	1898,500	2263,094	2094,000	2341,490	2281,500	2040,972	1812,500	0,139	0,104	1,000	0,142
HNRT	średni czas odpowiedzi zaliczanych do prawidłowych na podstawie reguły <i>within I correct</i> dotyczących twarzy łagodnie i średnio radośnych	2033,911	1773,000	2190,964	1938,000	2294,559	2070,500	1897,444	1652,250	0,143	0,062	1,000	0,031

ciąg dalszy tabeli 46.

NC	liczba prawidłowo zaklasyfikowanych twarzy neutralnych	13,429	13,000	13,783	14,000	13,431	13,000	14,778	14,500	0,712	1,000	0,627	0,529
NW1	liczba odpowiedzi zaliczanych do prawidłowych na podstawie reguły <i>within I correct</i> dotyczących twarzy neutralnych	19,500	20,000	19,623	20,000	19,608	20,000	19,667	20,000	0,623	1,000	1,000	1,000
NW1RT	średni czas prawidłowo zaklasyfikowanych twarzy neutralnych	2404,768	2277,250	2489,558	2344,000	2596,941	2416,500	2185,306	1816,250	0,612	0,704	0,801	0,158
NRT	średni czas odpowiedzi zaliczanych do prawidłowych na podstawie reguły <i>within I correct</i> dotyczących twarzy neutralnych	2219,929	2040,000	2362,899	2156,000	2473,000	2250,000	2050,944	1663,500	0,367	0,375	1,000	0,181
SNC	liczba prawidłowo zaklasyfikowanych twarzy łagodnie i średnio smutnych	8,714	9,000	8,986	9,000	8,745	9,000	9,667	10,000	0,648	1,000	0,523	0,473
SNW1	liczba odpowiedzi zaliczanych do prawidłowych na podstawie reguły <i>within I correct</i> dotyczących twarzy łagodnie i średnio smutnych	13,464	14,000	13,522	14,000	13,510	14,000	13,556	14,000	0,846	1,000	1,000	1,000
SNW1RT	średni czas prawidłowo zaklasyfikowanych twarzy łagodnie i średnio smutnych	2641,196	2367,250	2615,681	2367,000	2713,941	2437,500	2337,278	2101,250	0,792	1,000	0,984	0,368
SNRT	średni czas odpowiedzi zaliczanych do prawidłowych na podstawie reguły <i>within I correct</i> dotyczących twarzy łagodnie i średnio smutnych	2532,661	2152,000	2546,384	2359,000	2626,333	2359,000	2319,861	1961,000	0,655	1,000	1,000	0,725
VSC	liczba prawidłowo zaklasyfikowanych twarzy bardzo smutnych	3,679	4,000	3,971	4,000	4,098	4,000	3,611	3,500	0,142	0,188	1,000	0,434
VSW1	liczba odpowiedzi zaliczanych do prawidłowych na podstawie reguły <i>within I correct</i> dotyczących twarzy bardzo smutnych	5,750	6,000	5,826	6,000	5,902	6,000	5,611	6,000	0,228	0,696	1,000	0,621
VSW1RT	średni czas prawidłowo zaklasyfikowanych twarzy bardzo smutnych	2367,821	2164,000	2587,428	2523,500	2636,206	2531,000	2449,222	2441,250	0,080	0,170	1,000	1,000
VSRT	średni czas odpowiedzi zaliczanych do prawidłowych na podstawie reguły <i>within I correct</i> dotyczących twarzy bardzo smutnych	2621,384	2277,500	2520,522	2304,500	2614,480	2401,000	2254,306	1898,000	0,644	0,737	0,727	0,145
PEAT_EFF	efektywność testu	5,099	5,145	5,072	5,102	5,058	5,090	5,112	5,156	0,564	1,000	1,000	1,000

KON – kontrola, JP – jądłowstręt psychiczny, JP_R – jądłowstręt psychiczny typ restrykcyjny, JP_B – jądłowstręt psychiczny typ bulimiczny, N – liczba osób badanych, ms – średni czas mierzony w milisekundach, *Test U Manna-Whitneya (porównanie dwóch grup niezależnych), **Test Kruskala-Wallis (porównanie wielu prób niezależnych)

5.4.3. Kwestionariusz temperamentu i charakteru (*Temperament and Character Inventory – TCI*)

Przeprowadzono analizę czterech wymiarów temperamentu i trzech wymiarów charakteru, wraz z ich podwymiarami, mierzonych kwestionariuszem TCI. Wyniki zaprezentowano w tabeli 47.

Porównanie wymiarów osobowości pacjentek z JP i osób zdrowych z grupy kontrolnej wskazało na kilka istotnych różnic. Pacjentki z JP charakteryzowały się niższym poziomem w zakresie wymiaru poszukiwania nowości i samokierowania w porównaniu do osób zdrowych, natomiast osiągały wyższe wartości w porównaniu do grupy kontrolnej w zakresie takich wymiarów, jak unikanie szkody i wytrwałość. Pacjentki istotnie różniły się od kontroli w szczególności w zakresie takich podwymiarów poszukiwania nowości, jak ciekawość poznawcza, impulsywność oraz ekstrawagancja. We wszystkich tych podwymiarach pacjentki osiągały niższe wartości niż osoby z grupy kontrolnej. Różnica ta była jeszcze silniej wyrażona w podgrupie pacjentek o restrykcyjnym typie jadłowstrętu psychicznego. Porównanie wymiarów i podwymiarów TCI pomiędzy podgrupami pacjentek wyróżnionych na podstawie typu choroby wskazało na istotną różnicę tylko w zakresie wymiaru zależności od nagrody. Wyższy poziom zależności od nagrody cechował pacjentki o typie bulimicznym.

Przeprowadzono również analizę wymiarów temperamentu i charakteru wraz z ich podwymiarami mierzonymi kwestionariuszem TCI w podgrupach wiekowych do 18. r.ż. i po 18. r.ż. Wyniki zaprezentowano w tabeli 48.

W wymiarze temperamentu poszukiwania nowości starsze pacjentki (> 18. roku życia) uzyskiwały istotnie statystycznie niższe wartości niż pacjentki młodsze (\leq 18. roku życia). W pozostałych wymiarach temperamentu i charakteru nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy pacjentkami młodszymi i pacjentkami powyżej 18. roku życia.

Z kolei w grupie osób zdrowych kobiety powyżej 18. roku życia uzyskiwały istotnie statystycznie wyższe wyniki w wymiarze charakteru – samokierowania niż osoby młodsze. W pozostałych głównych wymiarach temperamentu i charakteru nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy osobami do 18. i powyżej 18. roku życia.

Ze względu na nieznaczne różnice pomiędzy wyróżnionymi grupami wiekowymi pacjentek i osób zdrowych w dalszej części pracy przedstawione będą wyniki bez uwzględnienia podziału ze względu na wiek.

Tabela 47. Porównanie wymiarów i podwymiarów temperamentu i charakteru, ocenianych przy użyciu kwestionariusza TCI pacjentek z jałowstrętą psychicznym (z uwzględnieniem typu choroby) i osób z grupy kontrolnej

TCI	KON N=144		JP N=199		JP_R N=146		JP_B N=53		KON vs. JP	KON vs. JP_R	KON vs. JP_B
	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	p*	p**	p**
TEMPERAMENT											
NS – Poszukiwanie nowości	20,378	20	18,065	18	17,798	17,75	18,802	18	<0,000	<0,000	0,235
NS1 Ciekawość poznawcza	6,240	7,000	5,583	6,000	5,658	6,000	5,377	5,000	0,005	0,084	0,027
NS2 Impulsywność	4,201	4,000	3,477	3,000	3,445	3,000	3,566	3,000	0,002	0,013	0,196
NS3 Ekstrawagancja	5,312	5,000	4,606	4,000	4,394	4,000	5,189	5,000	0,006	0,002	1,000
NS4 Nieuporządkowanie	4,625	4,500	4,399	4,000	4,301	4,000	4,670	5,000	0,432	0,730	1,000
HA - Unikanie szkody	16,208	16	20,525	21	20,055	20	21,821	23	<0,000	<0,000	<0,000
HA1 Pesymizm	4,750	4,500	6,704	7,000	6,596	7,000	7,000	7,000	<0,000	<0,000	<0,000
HA2 Lęk przed niepewnością	3,938	4,000	4,598	5,000	4,521	5,000	4,811	5,000	0,001	0,025	0,016
HA3 Lęk społeczny	4,149	4,000	4,623	5,000	4,599	4,000	4,689	5,000	0,032	0,203	0,246
HA4 Męczliwość i astenia	3,372	3,000	4,601	4,000	4,339	4,000	5,321	5,000	<0,000	0,003	<0,000
RD - Zależność od nagrody	15,049	15	15,447	16	15,027	15	16,604	17	0,258	1,000	0,034
RD1 Sentymentalność	6,538	7,000	7,131	7,000	6,932	7,000	7,679	8,000	0,006	0,183	0,004
RD3 Przywiązanie	5,351	6,000	4,726	5,000	4,572	5,000	5,151	6,000	0,009	0,007	1,000
RD4 Zależność	3,160	3,000	3,590	4,000	3,524	4,000	3,774	4,000	0,004	0,055	0,047
P - Wyrwalność	4,236	4	4,892	5	5,000	5	4,594	5	0,001	0,001	0,663
											0,579

ciąg dalszy tabeli 47.

CHARAKTER												
	27,191	27	24,276	24	24,846	24	22,708	23	0,001	0,038	0,003	0,462
SD – Samokierowanie	27,191	27	24,276	24	24,846	24	22,708	23	0,001	0,038	0,003	0,462
SD1 Odpowiedzialność	5,431	6,000	4,472	5,000	4,579	5,000	4,179	4,000	<0,000	0,003	<0,000	0,608
SD2 Celowość postępowania	5,479	6,000	4,955	5,000	5,014	5,000	4,792	5,000	0,016	0,133	0,139	1,000
SD3 Zaradność	3,083	3,000	2,523	3,000	2,644	3,000	2,189	2,000	<0,000	0,007	<0,000	0,487
SD4 Samoakceptacja	5,413	5,500	5,008	5,000	5,075	5,000	4,821	5,000	0,184	0,943	0,532	1,000
SD5 Dobre nawyki	7,785	8,000	7,319	7,000	7,534	7,000	6,726	7,000	0,097	0,994	0,073	0,369
C – Skłonność do współpracy	31,986	33	32,407	33	31,973	33	33,604	35,5	0,542	1,000	0,253	0,219
C1 Tolerancja	6,736	7,000	6,701	7,000	6,664	7,000	6,802	7,000	0,962	1,000	0,983	0,503
C2 Empatia	4,927	5,000	4,902	5,000	4,771	5,000	5,264	6,000	0,827	1,000	0,585	0,349
C3 Gotowość do niesienia pomocy	6,021	6,000	5,912	6,000	5,880	6,000	6,000	6,000	0,395	1,000	1,000	1,000
C4 Wyrozumiałość	7,378	8,000	7,905	9,000	7,767	9,000	8,283	9,000	0,040	0,614	0,028	0,283
C5 Zintegrowane sumienie	6,924	7,000	6,987	7,000	6,890	7,000	7,255	8,000	0,719	1,000	0,427	0,281
ST – Auto-transcendencja	15,771	15	14,997	15	14,695	15	15,830	15,5	0,324	0,571	1,000	0,842
ST1 Kreatywne przekraczanie Ja	5,531	5,250	5,181	5,000	5,045	5,000	5,557	6,000	0,324	0,489	1,000	0,555
ST2 Transpersonalna identyfikacja	3,538	3,000	3,487	3,000	3,473	3,000	3,528	3,000	0,812	1,000	1,000	1,000
ST3 Akcceptacja duchowości	6,701	7,000	6,329	6,000	6,178	6,000	6,745	7,000	0,234	0,515	1,000	1,000

KON – kontrola, JP – jądłowstręt psychiczny, JP_R – jądłowstręt psychiczny typ restrykcyjny, JP_B – jądłowstręt psychiczny typ bulimiczny, N – liczba osób badanych, *Test U Manna-Whitneya (porównanie dwóch grup niezależnych), **Test Kruskala-Wallis (porównanie wielu prób niezależnych)

Tabela 48. Porównanie wymiarów i podwymiarów temperamentu i charakteru, ocenianych kwestionariuszem TCI pacjentek z jądłowstrętym psychicznym (z uwzględnieniem typu choroby) i osób z grupy kontrolnej w podgrupach wiekowych ≤18. i >18. roku życia

TCI	KON ≤ 18 N = 49		KON > 18 N = 95		JP ≤ 18 N = 145		JP > 18 N = 54		KON ≤ 18 vs. KON > 18	JP ≤ 18 vs. JP > 18	JP vs. KON ≤ 18	JP vs. KON > 18
	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	p*	p**	p**	p**
TEMPERAMENT												
NS – Poszukiwanie nowości	21,704	21	19,69	20	18,669	18	16,44	16	0,171	0,015	0,002	0,002
NS1 Ciekawość poznawcza	6,704	7,000	6,00	7,00	5,748	6,000	5,14	5,00	0,229	0,085	0,018	0,016
NS2 Impulsywność	4,367	4,000	4,12	4,00	3,597	3,500	3,16	3,00	0,643	0,115	0,047	0,010
NS3 Ekstrawagancja	5,327	5,000	5,31	5,00	4,824	5,000	4,02	3,50	0,938	0,022	0,169	0,001
NS4 Nieuporządkowanie	5,306	5,000	4,27	4,00	4,500	4,000	4,13	4,00	0,020	0,251	0,046	0,680
HA – Unikanie szkody	14,837	14	16,92	16	20,041	20	21,82	22	0,077	0,083	0,000	0,000
HA1 Pesymizm	4,418	5,000	4,92	4,00	6,652	7,000	6,84	7,00	0,414	0,522	0,000	0,000
HA2 Lęk przed niepewnością	3,500	3,000	4,16	4,00	4,462	5,000	4,96	5,00	0,091	0,130	0,005	0,009
HA3 Lęk społeczny	4,112	4,000	4,17	4,00	4,500	4,000	4,95	5,00	0,798	0,154	0,263	0,026
HA4 Męczliwość i astenia	2,806	2,000	3,66	4,00	4,428	4,000	5,06	5,00	0,006	0,109	0,000	0,003
RD – Zależność od nagrody	14,429	14	15,37	16	15,314	16	15,81	16	0,162	0,473	0,120	0,474
RD1 Sentymentalność	5,898	6,000	6,87	7,00	7,100	7,000	7,21	8,00	0,015	0,535	0,000	0,221
RD3 Przywiązanie	5,306	6,000	5,37	6,00	4,769	5,000	4,61	5,00	0,913	0,654	0,090	0,057
RD4 Zależność	3,224	3,000	3,13	3,00	3,445	4,000	3,98	4,00	0,965	0,034	0,139	0,002
P – Wytrwałość	4,551	4	4,07	4	4,824	5	5,07	5	0,188	0,311	0,342	0,001

ciąg dalszy tabeli 48.

CHARAKTER												
	24,806	24	28,42	28	24,531	24	23,59	22	0,010	0,382	0,960	0,000
SD - Samokierowanie												
SD1 Odpowiedzialność	4,980	5,000	5,66	6,00	4,579	5,000	4,19	4,00	0,023	0,145	0,429	0,000
SD2 Celowość postępowania	5,102	5,000	5,67	6,00	5,062	5,000	4,67	5,00	0,025	0,197	0,920	0,002
SD3 Zaradność	3,367	4,000	2,94	3,00	2,576	3,000	2,38	2,50	0,460	0,332	0,001	0,007
SD4 Samoaakceptacja	4,153	3,000	6,06	6,00	4,893	5,000	5,31	5,00	0,0001	0,373	0,061	0,104
SD5 Dobre nawyki	7,204	8,000	8,08	8,00	7,421	7,000	7,05	7,00	0,194	0,383	0,930	0,028
C - Skłonność do współpracy	30,735	32	32,63	34	32,341	33	32,58	34	0,200	0,911	0,166	0,951
C1 Tolerancja	6,673	7,000	6,77	7,00	6,762	7,000	6,54	7,00	0,940	0,597	0,943	0,718
C2 Empatia	4,612	5,000	5,09	5,00	4,859	5,000	5,02	5,00	0,083	0,496	0,206	0,985
C3 Gotowość do niesienia pomocy	5,827	6,000	6,12	6,00	5,948	6,000	5,81	6,00	0,557	0,450	0,949	0,188
C4 Wyróżnialność	6,959	7,000	7,59	8,00	7,917	9,000	7,87	9,00	0,273	0,726	0,045	0,246
C5 Zintegrowane sumienie	6,663	7,000	7,06	7,00	6,855	7,000	7,34	7,75	0,156	0,126	0,382	0,526
ST - Auto-transcendencja	15,694	15	15,81	15	15,097	15	14,73	15	0,927	0,960	0,528	0,462
ST1 Kreatywne przekraczanie Ja	5,408	5,000	5,59	6,00	5,162	5,000	5,23	5,75	0,286	0,483	0,933	0,458
ST2 Transpersonalna identyfikacja	3,439	3,000	3,59	3,00	3,569	3,000	3,27	3,00	0,988	0,472	0,750	0,744
ST3 Akceptacja duchowości	6,847	7,000	6,63	6,00	6,366	6,000	6,23	6,00	0,450	0,963	0,139	0,617

KON – kontrola, JP – jądłowstręt psychiczny, JP_R – jądłowstręt psychiczny typ restrykcyjny, JP_B – jądłowstręt psychiczny typ bulimiczny, N – liczba osób badanych, *Test U Manna-Whitneya (porównanie dwóch grup niezależnych), **Test Kruskala-Wallis (porównanie wielu prób niezależnych)

5.5. Badania molekularne

5.5.1. Częstości genotypów i alleli polimorfizmów badanych genów

5.5.5.1. Gen *BDNF*

W badaniach wybranych polimorfizmów genu *BDNF* uzyskano rezultaty przedstawione w tabeli 49.

rs2203877

Polimorfizm rs2203877 genu *BDNF* znajduje się w pozycji -270 sekwencji promotora. Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji cytozyny tyminą (C > T). Dokonując analizy tego polimorfizmu nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania genotypów i alleli zarówno w całej grupie pacjentek, jak i z uwzględnieniem podziału ze względu na typ choroby w porównaniu z grupą kontrolną ($p > 0,05$). Nie stwierdzono również istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli polimorfizmu rs2203877 pomiędzy pacjentkami z restrykcyjnym a bulimicznym typem choroby.

rs6265

Polimorfizm rs6265 genu *BDNF* znajduje się w pozycji 198 sekwencji kodującej. Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji adeniny guaniną (A > G), co na poziomie białka powoduje zamianę aminokwasu waliny (Val) na metioninę (Met). Wykazano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania genotypów polimorfizmu rs6265 genu *BDNF* w całej grupie pacjentek z JP w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,018$) oraz porównując podgrupę pacjentek o restrykcyjnym typie JP ($p = 0,031$). Stwierdzono przewagę występowania genotypu G/A zarówno w całej grupie pacjentek, jak i w podgrupie o restrykcyjnym typie JP.

Stwierdzono również istotne statystycznie częstsze występowanie allelu A w całej grupie pacjentek z JP w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,039$).

Wartość ilorazu szans (OR = 1,49) wskazuje na istnienie istotnego związku ryzyka zachorowania z rzadszym allelem A.

Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli polimorfizmu rs6265 pomiędzy pacjentkami z bulimicznym typem choroby w porównaniu z grupą kontrolną ($p > 0,05$), jak również w porównaniu pacjentek z restrykcyjnym a bulimicznym typem choroby ($p > 0,05$).

rs988748

Polimorfizm rs988748 genu *BDNF* znajduje się w sekwencji intronu i polega na substytucji guaniny cytozyną (G > C). Dokonując analizy tego polimorfizmu nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania genotypów i alleli zarówno

w całej grupie pacjentek, jak i z uwzględnieniem podziału ze względu na typ choroby w porównaniu z grupą kontrolną ($p > 0,05$). Nie stwierdzono również istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli polimorfizmu rs2203877 pomiędzy pacjentkami z restrykcyjnym i bulimicznym typem choroby.

rs2030324

Polimorfizm rs2030324 genu *BDNF* znajduje się w sekwencji intronu i polega na substytucji tyminy cytozyną (T > C).

Wykazano istotną statycznie różnicę w częstości występowania genotypów polimorfizmu rs2030324 genu *BDNF* w całej grupie pacjentek z JP w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,011$) oraz porównując podgrupy pacjentek o restrykcyjnym typie JP ($p = 0,033$) jak i bulimicznym ($p = 0,045$) z grupą kontrolną. Wykazano przewagę występowania genotypu T/T w całej grupie pacjentek, jak i w podgrupach uwzględniających typ choroby w porównaniu do grupy kontrolnej ($p < 0,05$). Analizując częstość alleli również stwierdzono istotne statystycznie częstsze występowanie allelu T w całej grupie pacjentek z JP w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,003$). Podobnie porównując podgrupę pacjentek o restrykcyjnym typie JP ($p = 0,010$), jak i bulimicznym ($p = 0,016$) z kontrolami wykazano istotne statystycznie częstsze występowanie allelu T w grupie chorych.

Wartość ilorazu szans ($OR = 1,5$) wskazuje na istnienie istotnego związku allelu T z ryzykiem zachorowania niezależnie od typu choroby.

Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli polimorfizmu rs2030324 pomiędzy pacjentkami z restrykcyjnym a bulimicznym typem choroby ($p > 0,05$).

Tabela 49. Porównanie liczebności genotypów i alleli polimorfizmów genu *BDNF* w grupie pacjentów z JP, JP_R i JP_B w stosunku do grupy kontrolnej

rs	N	genotypy		p	allele		p	OR (95% CI)	RR (95%CI)
		C/C	C/T		T/T	C			
rs2203877									
KON	157	137 (87,26)	16 (10,19)		290 (92,36)	24 (7,64)			
JP_T	237	203 (85,65)	31 (13,08)	,457	437 (92,19)	191 (7,81)	1,000	1,023 (0,599-1,747)	1,002 (0,961-1,044)
JP_R	169	146 (86,39)	21 (12,43)	,551	313 (92,60)	25 (7,04)	1,000	0,965 (0,539-1,728)	0,997 (0,954-1,042)
JP_B	68	57 (83,82)	10 (14,71)	,562	124 (91,18)	12 (8,82)	,706	1,169 (0,566-2,413)	1,013 (0,952-1,077)
rs6265									
KON	165	G/G	G/A	A/A	G	A			
JP_T	237	125 (75,76)	32 (19,39)	8 (4,85)	282 (85,45)	48 (14,55)	,039	1,492 (1,021-2,180)	1,072 (1,006-1,142)
JP_R	169	151 (63,71)	76 (32,07)	10 (4,22)	378 (79,75)	96 (20,25)	,065	1,480 (0,986-2,220)	1,070 (0,997-1,147)
JP_B	68	108 (63,91)	54 (31,95)	7 (4,14)	270 (79,88)	68 (20,12)	,128	1,523 (0,908-2,552)	1,076 (0,977-1,185)
rs988748									
KON	164	C/C	C/G	G/G	C	G			
JP_T	237	111 (67,68)	45 (27,44)	8 (4,88)	267 (81,40)	61 (18,6)	,186	1,276 (0,897-1,814)	1,051 (0,979-1,129)
JP_R	169	145 (61,18)	77 (32,49)	15 (6,33)	367 (77,43)	107 (22,57)	,181	1,313 (0,901-1,913)	1,058 (0,978-1,144)
JP_B	68	103 (60,95)	54 (31,95)	12 (7,10)	260 (76,92)	78 (23,08)	,520	1,186 (0,722-1,948)	1,035 (0,934-1,145)
rs2030324									
KON	152	C/C	C/T	T/T	C	T			
JP_T	230	52 (34,21)	77 (50,66)	23 (15,13)	181 (59,54)	123 (40,46)	,003	1,550 (1,156-2,078)	1,223 (1,072-1,395)
JP_R	164	53 (23,04)	118 (51,30)	59 (25,65)	224 (48,69)	236 (51,31)	,010	1,508 (1,100-2,067)	1,205 (1,044-1,392)
JP_B	66	39 (23,78)	84 (51,22)	41 (25,00)	162 (49,39)	166 (50,61)	,016	1,661 (1,101-2,507)	1,268 (1,034-1,554)

JP_R vs. JP_B: Genotypy: rs2203877 p=0,877; rs6265 p=0,992; rs988748 p=0,736; rs2030324 p=0,891

Allele: rs2203877 p=0,575; rs6265 p=0,900; rs988748 p=0,717; rs2030324 p=0,680

Test χ^2 Pearsona, p – istotność asymptotyczna (dwustronna), Test dokładnego prawdopodobieństwa Fishera-Freemana-Haltona, dokładny test Fishera, p – istotność dokładna (dwustronna)

5.5.1.2. Gen *NTRK2*

W badaniach wybranych polimorfizmów genu *NTRK2* uzyskano rezultaty przedstawione w tabeli 50.

rs1187326

Badany polimorfizm rs1187326 genu *NTRK2* znajdujący się w sekwencji niekodującej (intron 8) polega na substytucji cytozyny tyminą (C > T). Dokonując analizy tego polimorfizmu nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania genotypów i alleli zarówno w całej grupie pacjentek, jak i z uwzględnieniem podziału ze względu na typ choroby w porównaniu z grupą kontrolną ($p > 0,05$). Nie stwierdzono również istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli polimorfizmu rs1187326 pomiędzy pacjentkami z restrykcyjnym a bulimicznym typem choroby.

rs993315

Badany polimorfizm rs993315 genu *NTRK2* znajdujący się w sekwencji niekodującej (intron 13) polega na substytucji cytozyny tyminą (C > T). Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania genotypów i alleli zarówno w całej grupie pacjentek, jak i z uwzględnieniem podziału ze względu na typ choroby, w porównaniu z grupą kontrolną ($p > 0,05$). Nie stwierdzono również istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli polimorfizmu rs993315 pomiędzy pacjentkami z restrykcyjnym a bulimicznym typem choroby.

rs1187327

Polimorfizm rs1187327 genu *NTRK2* znajduje się w sekwencji niekodującej (intron 14) i polega na substytucji adeniny guaniną (A > G). W przeprowadzonej analizie tego polimorfizmu nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania genotypów i alleli zarówno w całej grupie pacjentek, jak i z uwzględnieniem podziału ze względu na typ choroby w porównaniu z grupą kontrolną ($p > 0,05$). Nie stwierdzono również istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli polimorfizmu rs2203877 pomiędzy pacjentkami z restrykcyjnym a bulimicznym typem choroby.

rs2289656

Polimorfizm rs2289656 genu *NTRK2* znajduje się w sekwencji niekodującej (intron 14) i polega na substytucji cytozyny tyminą (C > T). Wykazano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania genotypów polimorfizmu rs2289656 genu *NTRK2* w całej grupie pacjentek z JP w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,015$) oraz porównując podgrupę pacjentek o bulimicznym typie JP ($p = 0,017$). W obu przypadkach układ heterozygotyczny C/T występował istotnie częściej w grupie kontrolnej. Analizując częstość alleli nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania alleli, zarówno w całej grupie pacjentek z JP w porów-

naniu z grupą kontrolną ($p > 0,05$), jak i w podgrupach pacjentek wyróżnionych na podstawie obrazu klinicznego choroby ($p > 0,05$).

Nie stwierdzono również istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli polimorfizmu rs2289656 pomiędzy pacjentkami z restrykcyjnym typem choroby w porównaniu do grupy kontrolnej, jak i w porównaniu pacjentek z restrykcyjnym i bulimicznym typem choroby ($p > 0,05$).

Tabela 50. Porównanie liczebności genotypów i alleli polimorfizmów genu *NTRK2* w grupie pacjentów z JP, JP_R i JP_B w stosunku do grupy kontrolnej

	N	genotypy		p	allele		p	OR (95% CI)	RR (95%CI)
		T/T	T/C		C/C	T			
rs1187326									
KON	159	76 (47,80)	72 (45,28)		224 (70,44)	94 (29,56)			
JP_T	237	131 (55,27)	93 (39,24)	,337	355 (74,89)	119 (25,11)	,190	0,798 (0,581-1,098)	0,940 (0,861-1,027)
JP_R	169	91 (53,85)	68 (40,24)	,547	250 (73,96)	88 (26,04)	,337	0,838 (0,595-1,181)	0,954 (0,865-1,048)
JP_B	68	40 (58,82)	25 (36,76)	,297	105 (77,20)	31 (22,80)	,168	0,703 (0,440-1,123)	0,912 (0,812-1,024)
rs993315									
KON	160	65 (40,63)	76 (47,50)		206 (64,37)	114 (35,63)			
JP_T	237	80 (33,76)	125 (52,74)	,377	285 (60,13)	189 (39,87)	,234	1,198 (0,893-1,607)	1,071 (0,959-1,195)
JP_R	169	54 (31,95)	92 (54,44)	,262	200 (59,17)	138 (40,83)	,173	1,247 (0,909-1,709)	1,088 (0,964-1,227)
JP_B	68	26 (38,24)	33 (48,53)	,927	85 (55,19)	69 (44,81)	,056	1,467 (0,991-2,170)	1,166 (0,989-1,374)
rs1187327									
KON	149	27 (18,12)	76 (51,01)		130 (43,62)	168 (56,38)			
JP_T	223	29 (13,00)	124 (55,61)	,384	182 (40,81)	264 (59,19)	,449	1,122 (0,834-1,510)	1,069 (0,901-1,268)
JP_R	160	20 (12,50)	91 (56,88)	,350	131 (40,93)	189 (59,07)	,515	1,116 (0,811-1,537)	1,066 (0,886-1,281)
JP_B	63	9 (14,29)	33 (52,38)	,784	51 (40,48)	75 (59,52)	,591	1,138 (0,745-1,737)	1,078 (0,841-1,381)
rs2289656									
KON	160	101 (63,13)	57 (35,63)		259 (80,94)	61 (19,06)			
JP_T	237	170 (71,73)	57 (24,05)	,015	397 (83,75)	77 (16,25)	,339	0,823 (0,568-1,193)	0,966 (0,904-1,033)
JP_R	169	120 (71,01)	43 (25,44)	,068	283 (83,73)	55 (16,27)	,358	0,825 (0,552-1,233)	0,966 (0,900-1,038)
JP_B	68	50 (73,53)	14 (20,59)	,017	114 (83,82)	22 (16,18)	,509	0,819 (0,479-1,399)	0,965 (0,881-1,058)

JP_R vs. JP_B: Genotypy rs1187326 p=0,753; rs993315 p=0,639; rs1187327 p=0,826; rs1187327 p=0,564
Allele rs1187326 p=0,484; rs993315 p=0,534; rs1187327 p=1,000; rs1187327 p=1,000

Test χ^2 Pearsona, p – istotność asymptotyczna (dwustronna), test dokładnego prawdopodobieństwa Fishera-Freemana-Haltona, dokładny test Fishera, p – istotność dokładna (dwustronna)

5.5.1.3. Gen *FYN*

W badaniach wybranych polimorfizmów genu *FYN* uzyskano rezultaty przedstawione w tabeli 51.

rs6916861

Badany polimorfizm rs6916861 genu *FYN* znajduje się w sekwencji nieulegającej translacji 3' (3'UTR – *Untranslated Region*). Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji adeniny cytozyną ($A > C$). W przeprowadzonej analizie tego polimorfizmu stwierdzono istotne różnice w częstości występowania genotypów polimorfizmu rs6916861 genu *FYN* w całej grupie pacjentek z JP w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,021$) oraz porównując podgrupę pacjentek o restrykcyjnym typie JP z grupą kontrolną ($p = 0,039$). Wykazano przewagę występowania genotypu A/A zarówno w całej grupie pacjentek, jak i w podgrupie o restrykcyjnym typie jadłowstrętu psychicznego. Analiza częstości alleli potwierdziła istotnie częstsze występowanie allelu A w całej grupie pacjentek z JP ($p = 0,009$) oraz w podgrupie pacjentek o restrykcyjnym typie JP ($p = 0,020$) w porównaniu z grupą kontrolną.

Wartość ilorazu szans (OR = 0,6) wskazuje na istnienie związku rzadszego allelu C z działaniem protekcyjnym.

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli polimorfizmu rs6916861 pomiędzy pacjentkami z bulimicznym typem choroby w porównaniu do grupy kontrolnej, jak i w porównaniu pacjentek z restrykcyjnym i bulimicznym typem choroby ($p > 0,05$).

rs3730353

Badany polimorfizm rs3730353 genu *FYN* znajdujący się w sekwencji niekodującej (intron) polega na substytucji tyminy cytozyną ($T > C$). Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania genotypów i alleli zarówno w całej grupie pacjentek, jak i z uwzględnieniem podziału ze względu na typ choroby w porównaniu z grupą kontrolną ($p > 0,05$). Nie stwierdzono również istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli polimorfizmu rs3730353 pomiędzy pacjentkami z restrykcyjnym a bulimicznym typem choroby.

rs706895

Polimorfizm rs706895 genu *FYN* znajduje się w pozycji -93 sekwencji promotora (alternatywny zapis -93A/G) i polega na substytucji cytozyny tyminą ($C > T$). W przeprowadzonej analizie tego polimorfizmu nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania genotypów i alleli zarówno w całej grupie pacjentek, jak i z uwzględnieniem podziału ze względu na typ choroby w porównaniu z grupą kontrolną ($p > 0,05$). Nie stwierdzono również istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli polimorfizmu rs706895 pomiędzy pacjentkami z restrykcyjnym i bulimicznym typem choroby.

Tabela 51. Porównanie liczebności genotypów i alleli polimorfizmów genu FYN w grupie pacjentów z JP, JP_R i JP_B w stosunku do grupy kontrolnej

	N	genotypy		P	allele		P	OR (95% CI)	RR (95%CI)
		A/A	A/C		C/C	A			
rs6916861									
KON	160	87 (54,37)	59 (6,88)		233 (72,81)	87 (27,19)			
JP_T	236	154 (65,25)	74 (31,36)	,021	352 (80,93)	90 (19,07)	,009	0,631 (0,450-0,883)	0,899 (0,830-0,974)
JP_R	168	108 (64,29)	55 (32,74)	,039	271 (80,65)	65 (19,35)	,020	0,642 (0,445-0,926)	0,902 (0,829-0,982)
JP_B	68	46 (67,65)	19 (27,94)	,152	111 (81,62)	25 (18,38)	,056	0,603 (0,366-0,993)	0,892 (0,803-0,990)
rs3730353									
KON	164	123 (75,00)	32 (19,51)		278 (84,76)	50 (15,24)			
JP_T	234	180 (76,92)	51 (21,79)	,051	411 (87,82)	57 (12,18)	,245	0,771 (0,512-1,161)	0,965 (0,911-1,022)
JP_R	168	129 (76,79)	36 (21,43)	,189	294 (87,5)	42 (12,5)	,314	0,794 (0,510-1,236)	0,968 (0,911-1,030)
JP_B	66	51 (77,27)	15 (22,73)	,142	117 (88,64)	15 (11,36)	,304	0,712 (0,384-1,320)	0,956 (0,885-1,032)
rs706895									
KON	165	109 (66,06)	48 (29,09)		266 (80,61)	64 (19,39)			
JP_T	236	153 (64,83)	72 (30,51)	,953	378 (80,08)	94 (19,92)	,928	1,034 (0,725-1,473)	1,007 (0,939-1,079)
JP_R	168	111 (66,07)	49 (29,17)	,999	271 (80,65)	65 (19,35)	1,000	0,996 (0,678-1,464)	0,999 (0,927-1,077)
JP_B	68	42 (61,76)	23 (33,82)	,774	107 (78,68)	29 (21,32)	,702	1,126 (0,688-1,844)	1,025 (0,924-1,135)
JP_R vs. JP_B:	Genotypy	rs6916861 p=0,693; rs3730353 p=0,544; rs706895 p=0,780							
Allele		rs6916861 p=0,897; rs3730353 p=0,875; rs706895 p=0,613							

Test χ^2 Pearsona, p – istotność asymptotyczna (dwustronna), test dokładnego prawdopodobieństwa Fishera-Freemana-Haltona, dokładny test Fishera, p – istotność dokładna (dwustronna)

5.5.1.4. Gen *GSK3β*

W badaniu polimorfizmu genu *GSK3β* uzyskano rezultaty przedstawione w tabeli 52.

rs334558

Badany polimorfizm rs334558 genu *GSK3β* znajduje się w pozycji -50 sekwencji promotora (dawne oznaczenie -50 C/T). Jest to polimorfizm polegający na substytucji adeniny guaniną (A > G).

W przeprowadzonej analizie tego polimorfizmu stwierdzono istotne statystycznie różnice w częstości występowania alleli zarówno w całej grupie pacjentek ($p = 0,020$), jak i w podgrupie pacjentek o restrykcyjnym typie choroby ($p = 0,016$) w porównaniu do grupy kontrolnej. Stwierdzono częstsze występowanie allelu G w grupie pacjentek z JP, a allelu A w grupie kontrolnej.

Wartość ilorazu szans (OR = 0,701) wskazuje na istnienie związku allelu A z działaniem protekcyjnym.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania genotypów pomiędzy pacjentkami a osobami z grupy kontrolnej, niezależnie od typu choroby ($p > 0,05$). Nie stwierdzono również różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli polimorfizmu rs334558 pomiędzy pacjentkami z restrykcyjnym a bulimicznym typem choroby ($p > 0,05$).

Tabela 52. Porównanie liczebności genotypów i alleli polimorfizmu genu GSK3 β w grupie pacjentów z JP, JP_R i JP_B w stosunku do grupy kontrolnej

rs334558	N	genotypy		p	allele		p	OR (95% CI)	RR (95%CI)
		G/G	G/A		A/A	G			
KON	147	32 (21,77)	53 (36,05)		117 (39,79)	177 (60,21)			
JP_T	236	68 (28,81)	93 (39,41)	,094	229 (48,52)	243 (51,48)	,020	0,701 (0,522-0,942)	0,820 (0,693-0,970)
JP_R	168	48 (28,57)	70 (41,67)	,065	166 (49,40)	170 (50,60)	,016	0,676 (0,493-0,929)	0,805 (0,674-0,961)
JP_B	68	20 (29,41)	23 (33,82)	,466	63 (46,32)	73 (53,68)	,208	0,765 (0,508-1,154)	0,859 (0,683-1,080)

JP_R vs. JP_B: Genotypy p = 0,468

Allele p = 0,611

Test χ^2 Pearsona, p – istotność asymptotyczna (dwustronna), dokładny test Fishera, p – istotność dokładna (dwustronna)

5.5.1.5. Gen *GRIN2B*

W badaniach wybranych polimorfizmów genu *GRIN2B* uzyskano rezultaty przedstawione w tabeli 53.

rs890

Badany polimorfizm rs890 genu *GRIN2B* znajduje się w sekwencji nieulegającej translacji 3' (3'UTR – *Untranslated Region*). Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji tyminy guaniną (T > G). W przeprowadzonej analizie tego polimorfizmu stwierdzono istotne różnice w częstości występowania genotypów polimorfizmu rs890 genu *GRIN2B* w całej grupie pacjentek z JP ($p = 0,021$) oraz w podgrupie pacjentek o restrykcyjnym typie JP ($p = 0,039$), jak i bulimicznym ($p = 0,008$) w porównaniu z grupą kontrolną. Genotyp G/G występował istotnie częściej w całej grupie pacjentek, jak i w podgrupie z restrykcyjnym typem choroby. Analiza częstości alleli potwierdziła istotnie częstsze występowanie allelu G w całej grupie pacjentek ($p < 0,000$) jak i w podgrupie z restrykcyjnym typem choroby ($p < 0,000$).

Wartość ilorazu szans wskazuje na istnienie związku allelu G z ryzykiem JP (OR = 1,8), a w szczególności z ryzykiem restrykcyjnego typu jadłowstrętu psychicznego (OR = 2,0).

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli polimorfizmu rs890 pomiędzy pacjentkami z restrykcyjnym a bulimicznym typem choroby ($p > 0,05$).

rs1806201

Badany polimorfizm rs1806201 genu *GRIN2B* znajdujący się w sekwencji kodującej (ekson 9). Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji adeniny guaniną (A > G) w kodonie treoniny 888, nie powodujący zmiany aminokwasu w białku.

Analiza tego polimorfizmu wykazała istotne różnice w częstości występowania genotypów polimorfizmu rs1806201 genu *GRIN2B* w całej grupie pacjentek z JP ($p = 0,002$) oraz w podgrupie pacjentek o restrykcyjnym typie JP ($p = 0,025$), jak i bulimicznym ($p = 0,018$) w porównaniu z grupą kontrolną. Genotyp A/A występował istotnie częściej w całej grupie pacjentek, jak i w podgrupach wyróżnionych na podstawie typu choroby. Analiza częstości alleli potwierdziła istotnie częstsze występowanie allelu A w całej grupie pacjentek ($p = 0,014$) jak i w podgrupie z restrykcyjnym typem choroby ($p < 0,018$).

Wartość ilorazu szans wskazuje na istnienie związku allelu A z ryzykiem JP (OR = 1,48), a w szczególności z ryzykiem restrykcyjnego typu jadłowstrętu psychicznego (OR = 1,50).

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli polimorfizmu rs1806201 pomiędzy pacjentkami z restrykcyjnym a bulimicznym typem choroby ($p > 0,05$).

Tabela 53. Porównanie liczebności genotypów i alleli polimorfizmów genu *GRIN2B* w grupie pacjentów z JP, JP_R i JP_B w stosunku do grupy kontrolnej

rs	N	genotypy		p	allele		p	OR (95% CI)	RR (95% CI)
		T/T	T/G		T	G			
rs890									
KON	166	77 (46,39)	68 (40,96)		222 (66,87)	110 (33,13)			
JP_T	236	51 (21,61)	145 (61,44)	,021	247 (52,33)	225 (47,67)		1,838 (1,374-2,460)	1,278 (1,139-1,433)
JP_R	169	33 (19,53)	103 (60,95)	,039	169 (50,00)	169 (50,00)		2,018 (1,476-2,759)	1,337 (1,173-1,524)
JP_B	67	18 (26,87)	42 (62,69)	,008	78 (58,21)	56 (41,49)		1,449 (0,959-2,189)	1,149 (0,976-1,351)
rs1806201									
KON	162	22 (13,58)	69 (42,59)		113 (34,88)	211 (65,12)			
JP_T	237	10 (4,22)	106 (44,73)	,002	126 (26,58)	348 (73,42)	,014	1,479 (1,089-2,009)	1,312 (1,062-1,620)
JP_R	169	9 (5,33)	71 (42,01)	,025	89 (26,33)	249 (73,67)	,018	1,498 (1,074-2,090)	1,325 (1,050-1,671)
JP_B	68	1 (1,47)	35 (51,47)	,018	37 (27,20)	99 (72,80)	,127	1,433 (0,921-2,228)	1,282 (0,937-1,753)
rs7301328									
KON	158	64 (40,51)	69 (43,67)		197 (62,34)	119 (37,66)			
JP_T	237	80 (33,76)	125 (52,74)	,209	285 (60,13)	189 (39,87)	,551	1,098 (0,819-1,471)	1,037 (0,926-1,161)
JP_R	169	56 (33,14)	92 (54,44)	,149	204 (60,35)	134 (39,65)	,630	1,087 (0,793-1,490)	1,033 (0,914-1,167)
JP_B	68	24 (35,25)	33 (48,53)	,746	81 (59,59)	55 (40,41)	,599	1,124 (0,745-1,696)	1,047 (889-1,232)
rs1019385									
KON	154	46 (29,87)	76 (49,35)		168 (54,54)	140 (45,46)			
JP_T	234	63 (26,92)	125 (53,42)	,725	251 (53,63)	217 (46,37)	,824	1,037 (0,777-1,385)	1,017 (0,891-1,161)
JP_R	166	45 (27,11)	90 (54,22)	,684	180 (54,22)	152 (45,78)	,936	1,013 (0,742-1,384)	1,006 (0,872-1,160)
JP_B	68	18 (26,47)	35 (51,47)	,874	71 (52,20)	65 (47,8)	,680	1,099 (0,733-1,646)	1,045 (0,863-1,264)
rs3764028									
KON	165	162 (98,18)	3 (1,82)		327 (99,09)	3 (0,91)			
JP_T	237	224 (94,51)	13 (5,49)	,064	461 (97,26)	13 (2,74)	,076	3,074 (0,868-10,876)	1,019 (1,0004-1,038)
JP_R	169	160 (94,67)	9 (5,33)	,085	329 (97,34)	9 (2,66)	,142	2,982 (0,799-11,116)	1,018 (0,9971-1,039)
JP_B	68	64 (94,12)	4 (5,88)	,098	132 (97,05)	4 (2,95)	,201	3,303 (0,729-14,965)	1,021 (0,989-1,053)

JP_R vs. JP_B: Genotypy rs890 p = 0,169; rs1806201 p = 0,225; rs7301328 p = 0,639; rs1019385 p = 0,836; rs3764028 p = 0,864

Allele rs890 p = 0,125; rs1806201 p = 0,255; rs7301328 p = 0,917; rs1019385 p = 0,759; rs3764028 p = 1,000

Test χ^2 Pearsona, p – istotność asymptotyczna (dwustronna), test dokładnego prawdopodobieństwa Fishera-Freemana-Haltona, dokładny test Fishera, p – istotność dokładna (dwustronna)

rs7301328

Polimorfizm rs7301328 genu *GRIN2B* znajduje się, w sekwencji kodującej (ekson 2). Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji cytozyny guaniną (C > G) w trzeciej pozycji kodonu proliny 122, nie powoduje on zmiany sekwencji aminokwasowej białka. W przeprowadzonej analizie tego polimorfizmu nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania genotypów i alleli zarówno w całej grupie pacjentek, jak i z uwzględnieniem podziału ze względu na typ choroby w porównaniu z grupą kontrolną ($p > 0,05$). Nie stwierdzono również istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli polimorfizmu rs7301328 pomiędzy pacjentkami z restrykcyjnym a bulimicznym typem choroby.

rs1019385

Polimorfizm rs1019385 genu *GRIN2B* znajduje się w pozycji -200 sekwencji promotora i polega na substytucji tyminy guaniną (T > G). Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania genotypów i alleli zarówno w całej grupie pacjentek, jak i z uwzględnieniem podziału ze względu na typ choroby w porównaniu z grupą kontrolną ($p > 0,05$). Nie stwierdzono również istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli polimorfizmu rs1019385 pomiędzy pacjentkami z restrykcyjnym a bulimicznym typem choroby.

rs3764028

Polimorfizm rs3764028 genu *GRIN2B* znajduje się w pozycji -421 sekwencji promotora i polega na substytucji cytozyny adeniną (C > A). Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania genotypów i alleli zarówno w całej grupie pacjentek, jak i z uwzględnieniem podziału ze względu na typ choroby w porównaniu z grupą kontrolną ($p > 0,05$). Nie stwierdzono również istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli polimorfizmu rs3764028 pomiędzy pacjentkami z restrykcyjnym a bulimicznym typem choroby.

5.5.1.6. Gen *GRIN2A*

W badaniach wybranych polimorfizmów genu *GRIN2A* uzyskano rezultaty przedstawione w tabeli 54.

W żadnym z analizowanych polimorfizmów genu *GRIN2A* nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania genotypów i alleli zarówno w całej grupie pacjentek, jak i z uwzględnieniem podziału ze względu na typ choroby w porównaniu z grupą kontrolną ($p > 0,05$). Nie stwierdzono również istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli wszystkich analizowanych polimorfizmów genu *GRIN2A* pomiędzy pacjentkami z restrykcyjnym a bulimicznym typem choroby.

Tabela 54. Porównanie liczebności genotypów i alleli polimorfizmów genu *GRIN2A* w grupie pacjentów z JP, JP_R i JP_B w stosunku do grupy kontrolnej

rs11859727	genotypy		p	allele		p	OR (95% CI)	RR (95%CI)
	A/A	A/C		A	C			
KON	26 (16,25)	73 (45,63)		125 (39,06)	195 (60,94)			
JP_T	31 (13,25)	110 (47,01)	,070	172 (58,11)	296 (41,89)	,549	1,103 (0,823-1,479)	1,063 (0,886-1,274)
JP_R	22 (13,25)	83 (50,00)	,649	127 (38,25)	205 (61,75)	,872	1,035 (0,754-1,418)	1,021 (0,841-1,239)
JP_B	57 (66,3)	26 (30,2)	,449	45 (33,08)	91 (66,92)	,245	1,296 (0,850-1,977)	1,181 (0,896-1,555)
rs1014531	genotypy		p	allele		p	OR (95% CI)	RR (95%CI)
	A/A	A/G		A	G			
KON	29 (17,58)	86 (52,12)		144 (43,64)	186 (56,36)			
JP_T	34 (14,53)	108 (46,15)	,174	176 (37,60)	292 (62,40)	,092	1,284 (0,964-1,711)	1,160 (0,979-1,374)
JP_R	26 (15,66)	69 (41,57)	,058	121 (36,44)	211 (63,56)	,068	1,350 (0,988-1,844)	1,197 (0,992-1,444)
JP_B	8 (11,76)	39 (57,35)	,528	55 (40,44)	81 (59,56)	,538	1,140 (0,759-1,711)	1,079 (0,850-1,369)
rs727605	genotypy		p	allele		p	OR (95% CI)	RR (95%CI)
	C/C	C/T		C	T			
KON	64 (38,79)	81 (49,09)		209 (63,33)	121 (36,67)			
JP_T	96 (40,51)	112 (47,26)	,931	304 (64,13)	170 (35,87)	,823	0,965 (0,721-1,294)	0,987 (0,888-1,098)
JP_R	77 (45,56)	71 (42,01)	,399	215 (65,55)	113 (34,45)	,569	0,907 (0,659-1,249)	0,966 (0,862-1,082)
JP_B	19 (27,94)	41 (60,29)	,252	79 (58,09)	57 (41,91)	,296	1,246 (0,829-1,874)	1,090 (0,924-1,286)

JP_R vs. JP_B: Genotypy rs11859727 p = 0,304; rs1014531 p = 0,088; rs727605 p = 0,270

Allele rs11859727 p = 0,342; rs1014531 p = 0,462; rs727605 p = 0,139

Test χ^2 Pearsona, p – istotność asymptotyczna (dwustronna), test dokładnego prawdopodobieństwa Fishera-Freemana-Haltrona, dokładny test Fishera, p – istotność dokładna (dwustronna)

5.5.1.7. Gen *SNAP-25*

W badaniach wybranych polimorfizmów genu *SNAP-25* uzyskane rezultaty przedstawiono w tabeli 55.

W żadnym z analizowanych polimorfizmów genu *SNAP-25* nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania genotypów i alleli zarówno w całej grupie pacjentek, jak i z uwzględnieniem podziału ze względu na typ choroby w porównaniu z grupą kontrolną ($p > 0,05$). Nie stwierdzono również istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli wszystkich analizowanych polimorfizmów genu *SNAP-25* pomiędzy pacjentkami z restrykcyjnym a bulimicznym typem choroby.

Tabela 55. Porównanie liczebności genotypów i alleli polimorfizmów genu SNAP-25 w grupie pacjentów z JP, JP_R i JP_B w stosunku do grupy kontrolnej

rs363050	N	genotypy		p	allele		p	OR (95% CI)	RR (95%CI)
		A/A	A/G		G/G	A			
KON	165	59 (35,76)	68 (41,21)	38 (23,03)	186 (56,36)	144 (43,64)			
JP_T	236	68 (28,81)	114 (48,31)	54 (22,88)	250 (52,97)	222 (47,03)	,349	1,147 (0,864-1,522)	1,064 (0,936-1,209)
JP_R	168	46 (27,38)	81 (48,21)	41 (24,40)	173 (51,49)	163 (48,51)	,214	1,217 (0,896-1,651)	1,095 (0,508-0,618)
JP_B	68	22 (32,35)	33 (48,53)	13 (19,12)	77 (56,62)	59 (43,38)	1,000	0,989 (0,561-1,481)	0,995 (0,835-1,186)
rs8636	N	genotypy		p	allele		p	OR (95% CI)	RR (95%CI)
KON	164	C/C	C/T		T/T	C			
JP_T	235	79 (48,17)	69 (42,07)	16 (9,76)	227 (69,21)	101 (30,79)	,938	1,023 (0,754-1,388)	1,007 (0,916-1,107)
JP_R	167	110 (46,81)	103 (43,83)	22 (9,36)	323 (68,72)	147 (31,28)	,865	0,960 (0,689-1,338)	0,987 (0,893-1,092)
JP_B	68	81 (48,50)	72 (43,11)	14 (8,38)	234 (70,05)	100 (29,95)	,444	1,187 (0,776-1,814)	1,058 (0,917-1,219)
rs362552	N	genotypy		p	allele		p	OR (95% CI)	RR (95%CI)
KON	160	G/G	G/A		A/A	G			
JP_T	236	22 (13,75)	77 (48,13)	61 (38,13)	121 (37,81)	199 (62,19)	,822	1,041 (0,776-1,396)	1,026 (0,853-1,232)
JP_R	169	29 (12,29)	116 (49,15)	91 (38,56)	174 (36,86)	298 (63,14)	,810	0,960 (0,701-1,316)	0,975 (0,803-1,185)
JP_B	67	22 (13,02)	87 (51,48)	60 (35,50)	131 (38,76)	207 (61,24)	,284	1,287 (0,839-1,973)	1,178 (0,887-1,565)

JP_R vs. JP_B: Genotypy rs363050 p = 0,604; rs8636 p = 0,602; rs362552 p = 0,307

Allele rs363050 p = 0,359; rs8636 p = 0,326; rs362552 p = 0,204

Test χ^2 Pearsona, p – istotność asymptotyczna (dwustronna), test dokładnego prawdopodobieństwa Fishera-Freemana-Haltona, dokładny test Fishera, p – istotność dokładna (dwustronna)

5.5.2. Analiza nierównowagi sprzężeń

5.5.2.1. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu *BDNF*

Tabela 56. Charakterystyka analizowanych polimorfizmów genu *BDNF*

Polimorfizm	Pozycja chromosomowa	HET obserwowana	HET oczekiwana	HWE	% kompletnych genotypów	MAF	Allele
rs2203877	27670910	0,119	0,143	0,009	98,0	0,077	C:T
rs6265	27679916	0,269	0,294	0,118	100,0	0,179	G:A
rs988748	27724745	0,304	0,331	0,136	99,8	0,209	C:G
rs2030324	27726915	0,510	0,498	0,723	95,0	0,47	C:T

HET – heterozygotyczność, HWE – równowaga Hardy’ego-Weinberga, MAF – częstość rzadkiego allelu

Do analizy nierównowagi sprzężeń włączono cztery analizowane polimorfizmy genu *BDNF* występujące w populacji z częstością > 0,05. Z wyjątkiem polimorfizmu rs2203877 (odstępstwo od HWE), wszystkie analizowane polimorfizmy spełniały wymagania markera informatywnego pod względem heterozygotyczności, zgodności z prawem równowagi Hardy’ego-Weinberga, dopuszczalnego odsetka brakujących genotypów (< 50%) i częstości rzadkiego allelu powyżej wartości 0,05. Charakterystyka analizowanych polimorfizmów genu *BDNF* została przedstawiona w tabeli 56.

Tabela 57. Analiza asocjacji poszczególnych polimorfizmów genu *BDNF*

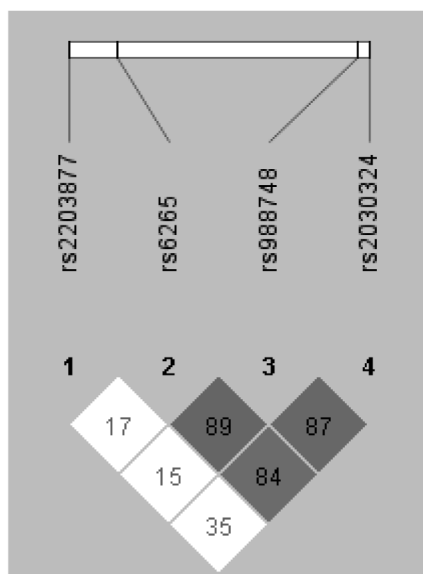
Polimorfizm	Sprzężony allel	Stosunek częstości JP : KON	Chi ²	p
rs2203877	T	0,078 : 0,076	0,007	0,933
rs6265	A	0,203 : 0,145	4,311	0,037
rs988748	G	0,226 : 0,186	1,851	0,173
rs2030324	T	0,513 : 0,405	8,641	0,003

W analizie asocjacji poszczególnych polimorfizmów zaobserwowano istotnie częstsze występowanie allelu A polimorfizmu rs6265 ($p = 0,037$) oraz allelu T polimorfizmu rs2030324 ($p = 0,003$) w grupie pacjentek z JP w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku pozostałych analizowanych polimorfizmów genu *BDNF* nie stwierdzono istotnego związku z JP. Wyniki przedstawiono w tabeli 57.

Tabela 58. Siła nierównowagi sprzężeń między polimorfizmami genu *BDNF*

Polimorfizm	Odległość w kpz	D' Lewontina	95%CI	r ²	LOD
rs2203877/rs6265	9,0	0,175	0,01–0,65	0,001	0,06
rs2203877/rs988748	53,8	0,155	0,01–0,61	0,001	0,05
rs2203877rs2030324	56,0	0,359	0,11–0,58	0,011	1,22
rs6265/rs988748	44,8	0,890	0,83–0,94	0,654	72,43
rs6265/rs2030324	46,9	0,847	0,73–0,92	0,177	19,36
rs988748/rs2030324	2,1	0,874	0,77–0,93	0,229	25,75

W analizie nierównowagi sprzężeń (LD) najsilniejsze sprzężenie wykazano pomiędzy trzema polimorfizmami odpowiednio: rs6265 i rs988748; rs6265 i rs2030324 oraz rs988748 i rs2030324. Dla pozostałych dwóch zestawów markerów wykazano niskie wartości D' i LOD oraz współczynnika korelacji r², w związku z tym istnienie między nimi sprzężenia jest mało prawdopodobne. Wyniki przedstawiono w tabeli 58. i na rycinie 57.

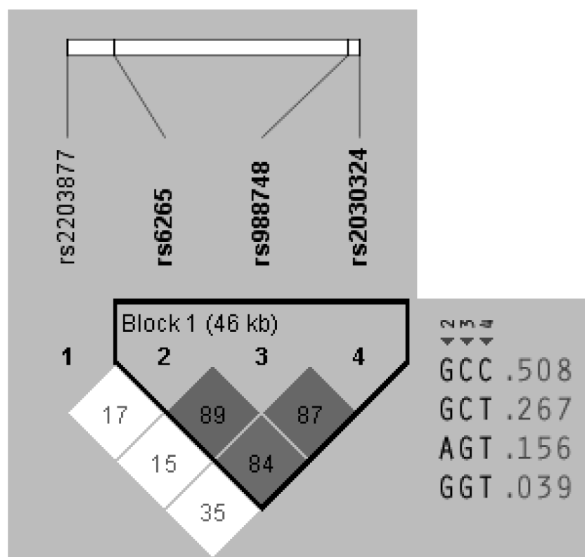


Rycina 57. Schemat nierównowagi sprzężeń polimorfizmów genu *BDNF* (wartości w poszczególnych polach reprezentują siłę sprzężenia w postaci D' Lewontina wyrażoną w procentach; program Haploview v4.2).

Tabela 59. Porównanie liczebności haplotypów genu *BDNF* w grupie pacjentów z JP w stosunku do grupy kontrolnej

Haplotyp	Częstość haplotypu	Stosunek częstości JP : KON	Chi ²	p
GCC	0,508	0,469, 0,565	7,265	0,007
GCT	0,267	0,288, 0,237	2,591	0,107
AGT	0,156	0,176, 0,128	3,471	0,062
GGT	0,039	0,038, 0,041	0,037	0,847

Spośród analizowanych polimorfizmów trzy – rs6265, rs988748 oraz rs2030324 były w wystarczająco silnej nierównowadze sprzężeń ($D' > 0,8$) by utworzyć blok haplotypów (rycina 58). Najczęściej występował haplotyp utworzony z allelu G polimorfizmu rs6265, allelu C polimorfizmu rs988748 oraz allelu C rs2030324 (GCC częstość 0,508), natomiast rzadkim haplotypem występującym z częstością 0,039 w badanej populacji była kombinacja allelu G polimorfizmu rs6265, allelu G polimorfizmu rs988748 oraz T rs2030324. Stwierdzono istotną różnicę w rozkładzie częstości haplotypu GCC między grupą pacjentów z JP a grupą kontrolną ($p = 0,007$) – haplotyp GCC częściej występował w grupie kontrolnej (tabela 59).



Rycina 58. Schemat nierównowagi sprzężeń trzech polimorfizmów (rs6265, rs988748 oraz rs2030324) genu *BDNF* oraz częstości poszczególnych haplotypów (wartości w poszczególnych polach reprezentują siłę sprzężenia w postaci D'Lewontina wyrażoną w procentach; program Haploview v4.2).

Tabela 60. Test permutacji Westfala'a-Young'a dla polimorfizmów genu *BDNF*

Polimorfizm/haplotyp	Chi ²	p (wartość skorygowana)
rs2030324	8,641	0,022
Block 1: GCC	7,265	0,038
rs6265	4,311	0,184
Block 1: AGT	3,471	0,306
Block 1: GCT	2,591	0,468
rs988748	1,851	0,722
rs2203877	0,0070	1,000
Block 1: GGT	0,037	1,000

Przeprowadzono korektę wartości istotności statystycznej p dla testowania wielokrotnego (w tym wypadku kilku polimorfizmów) za pomocą testu permutacji (wykluczenie błędu testowania typu I – wyniki fałszywie pozytywne). Test 1000 permutacji obniżył wartość poziomu istotności p, który potwierdził asocjację polimorfizmu rs2030324 i haplotypu GCC w grupie badanej. Skorygowane wartości istotności statystycznej p zamieszczono w tabeli 60.

5.5.2.2. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu *NTRK2*

Tabela 61. Charakterystyka analizowanych polimorfizmów genu *NTRK2*

Polimorfizm	Pozycja chromosomowa	HET obserwowana	HET oczekiwana	HWE	% kompletnych genotypów	MAF	Allele
rs1187326	87285915	0,417	0,393	0,300	99,0	0,269	T:C
rs993315	87287721	0,506	0,472	0,187	99,2	0,382	C:T
rs1187327	87288540	0,536	0,487	0,067	92,8	0,419	G:A
rs2289656	87563562	0,287	0,287	1,0	99,2	0,174	C:T

HET – heterozygotyczność, HWE – równowaga Hardy'ego-Weinberga, MAF – częstość rzadkiego allelu

Do analizy nierównowagi sprzężeń włączono cztery polimorfizmy genu *NTRK2* występujące w populacji z częstością > 0,05. Wszystkie analizowane polimorfizmy spełniały wymagania markera informatywnego. Charakterystyka analizowanych polimorfizmów genu *NTRK2* została przedstawiona w tabeli 61.

Tabela 62. Analiza asocjacji poszczególnych polimorfizmów genu *NTRK2*

Polimorfizm	Sprzężony allel	Stosunek częstości JP : KON	Chi ²	p
rs1187326	T	0.749 : 0.704	1,921	0,165
rs993315	T	0.399 : 0.356	1,461	0,226
rs1187327	G	0.592 : 0.564	0,562	0,453
rs2289656	C	0.838 : 0.809	1,056	0,304

W analizie asocjacji poszczególnych polimorfizmów genu *NTRK2* nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania alleli w grupie pacjentek z JP w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki przedstawiono w tabeli 62.

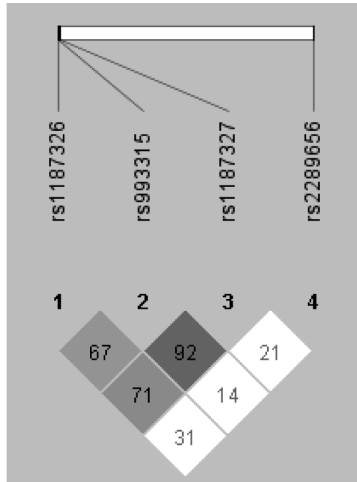
Tabela 63. Siła nierównowagi sprzężeń między polimorfizmami genu *NTRK2*

Polimorfizm	Odległość w kpz	D' Lewontina	95%CI	r ²	LOD
rs1187326/rs993315	1,8	0,678	0,58–0,76	0,272	24,5
rs1187326/rs1187327	2,6	0,711	0,61–0,79	0,270	23,18
rs1187326/rs2289656	227,6	0,313	0,05–0,59	0,007	0,56
rs993315/rs1187327	0,8	0,924	0,88–0,96	0,753	90,47
rs993315/rs2289656	275,8	0,147	0,01–0,39	0,003	0,22
rs1187327/rs2289656	275,0	0,218	0,03–0,44	0,007	0,48

W analizie nierównowagi sprzężeń (LD) najsilniejsze sprzężenie wykazano pomiędzy polimorfizmem rs993315 i rs1187327. Dla pozostałych zestawów markerów wykazano niskie wartości D' i LOD oraz współczynnika korelacji r², w związku z tym istnienie między nimi sprzężenia jest mało prawdopodobne. Wyniki przedstawiono w tabeli 63. i na rycinie 59.

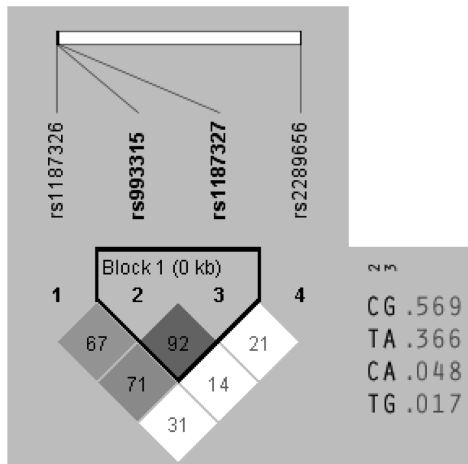
Tabela 64. Porównanie liczebności haplotypów genu *NTRK2* w grupie pacjentów z JP w stosunku do grupy kontrolnej

Haplotyp	Częstość haplotypu	Stosunek częstości JP : KON	Chi ²	p
CG	0,569	0,578 : 0,555	0,409	0,522
TA	0,366	0,382 : 0,343	1,262	0,261
CA	0,048	0,023 : 0,084	15,691	< 0,000
TG	0,017	0,017 : 0,017	0,01	0,920



Rycina 59. Schemat nierównowagi sprzężeń polimorfizmów genu *NTRK2* (wartości w poszczególnych polach reprezentują siłę sprzężenia w postaci D'Lewontina wyrażoną w procentach; program Haploview v4.2).

Spośród analizowanych polimorfizmów dwa rs993315 i rs1187327 były w wystarczająco silnej nierównowadze sprzężeń ($D' > 0,8$) by utworzyć haplotyp (rycina 60). Najczęściej występował haplotyp utworzony z allelu C polimorfizmu rs993315 i allelu G polimorfizmu rs1187327 (GC częstość 0,569), natomiast najrzadziej występował haplotyp TG (częstość 0,017). Stwierdzono istotną różnicę w rozkładzie częstości haplotypu CA między grupą pacjentów z JP a grupą kontrolną ($p \leq 0,0000$) – haplotyp CA częściej występował w grupie kontrolnej (tabela 64).



Rycina 60. Schemat nierównowagi sprzężeń dwóch polimorfizmów (rs993315, rs1187327) genu *NTRK2* oraz częstości poszczególnych haplotypów (wartości w poszczególnych polach reprezentują siłę sprzężenia w postaci D'Lewontina wyrażoną w procentach; program Haploview v4.2).

Tabela 65. Test permutacji Westfalla'a-Young'a dla polimorfizmów genu *NTRK2*

Polimorfizm/haplotyp	Chi ²	p (wartość skorygowana)
Block 1: CA	15,691	0,001
rs1187326	1,921	0,633
rs993315	1,461	0,747
Block 1: TA	1,262	0,821
rs2289656	1,056	0,865
rs1187327	0,562	0,956
Block 1: CG	0,409	0,977
Block 1: TG	0,01	1,000

Przeprowadzona korekta wartości istotności statystycznej p dla testowania wielokrotnego za pomocą testu permutacji potwierdziła asocjację haplotypu CA w grupie badanej. Skorygowane wartości istotności statystycznej p zamieszczono w tabeli 65.

5.5.2.3. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu *FYN*

Tabela 66. Charakterystyka analizowanych polimorfizmów genu *FYN*

Polimorfizm	Pozycja chromosomowa	HET obserwowana	HET oczekiwana	HWE	% kompletnych genotypów	MAF	Allele
rs6916861	111982257	0,336	0,347	0,593	99,0	0,223	T:G
rs3730353	111995666	0,209	0,233	0,070	99,5	0,134	T:C
rs706895	112041359	0,301	0,318	0,352	99,8	0,198	A:G

HET – heterozygotyczność, HWE – równowaga Hardy'ego-Weinberga, MAF – częstość rzadkiego allelu

Do analizy nierównowagi sprzężeń włączono trzy polimorfizmy genu *FYN* występujące w populacji z częstością > 0,05. Wszystkie analizowane polimorfizmy spełniały wymagania markera informatywnego. Charakterystyka analizowanych polimorfizmów genu *FYN* została przedstawiona w tabeli 66.

W analizie asocjacji poszczególnych polimorfizmów genu *FYN* stwierdzono istotnie częstsze występowanie allelu T polimorfizmu rs6916861 w grupie pacjentek z JP w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki przedstawiono w tabeli 67.

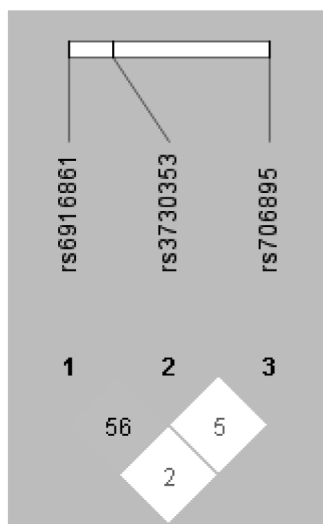
Tabela 67. Analiza asocjacji poszczególnych polimorfizmów genu *FYN*

Polimorfizm	Sprzężony allel	Stosunek częstości JP : KON	Chi ²	p
rs6916861	T	0,809 : 0,728	7,245	0,007
rs3730353	T	0,878 : 0,848	1,556	0,212
rs706895	G	0,200 : 0,195	0,029	0,864

Tabela 68. Siła nierównowagi sprzężeń między polimorfizmami genu *FYN*

Polimorfizm	Odległość w kpz	D' Lewontina	95%CI	r ²	LOD
rs6916861/rs3730353	13,4	0,567	0,46–0,67	0,176	16,73
rs6916861/rs706895	59,1	0,025	0,01–0,13	0,001	0,05
rs3730353/rs706895	45,6	0,059	0,0–0,18	0,002	0,19

W analizie nierównowagi sprzężeń (LD) wykazano niskie wartości D' i LOD oraz współczynnika korelacji r² dla wszystkich analizowanych polimorfizmów genu *FYN*, w związku z tym istnienie między nimi sprzężenia jest mało prawdopodobne. Wyniki przedstawiono w tabeli 68. i na rycinie 61.



Rycina 61. Schemat nierównowagi sprzężeń polimorfizmów genu *FYN* (wartości w poszczególnych polach reprezentują siłę sprzężenia w postaci D'Lewontina wyrażoną w procentach; program Haploview v4.2).

Tabela 69. Test permutacji Westfalla'a-Young'a dla polimorfizmów genu *FYN*

Polimorfizm	Chi ²	p (wartość skorygowana)
rs6916861	7,245	0,024
rs3730353	1,556	0,515
rs706895	0,029	0,999

Przeprowadzona korekta wartości istotności statystycznej p dla testowania wielokrotnego za pomocą testu permutacji potwierdziła asocjację polimorfizmu rs6916861 w grupie badanej. Skorygowane wartości istotności statystycznej p zamieszczono w tabeli 69.

5.5.2.4. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu *GRIN2B*

Tabela 70. Charakterystyka analizowanych polimorfizmów genu *GRIN2B*

Polimorfizm	Pozycja chromosomowa	HET obserwowana	HET oczekiwana	HWE	% kompletnych genotypów	MAF	Allele
rs890	13715308	0,53	0,486	0,093	99,8	0,417	T:G
rs1806201	13717508	0,439	0,42	0,449	99,0	0,299	A:G
rs7301328	14018777	0,491	0,476	0,609	98,0	0,39	C:G
rs1019385	14134843	0,518	0,497	0,475	96,3	0,46	G:T
rs3764028	14135064	0,04	0,039	1,0	99,8	0,02	C:A

HET – heterozygotyczność, HWE – równowaga Hardy'ego-Weinberga, MAF – częstość rzadkiego allelu

Do analizy nierównowagi sprzężeń włączono cztery analizowane polimorfizmy genu *GRIN2B* występujące w populacji z częstością > 0,05 z wyjątkiem polimorfizmu rs3764028 o częstości < 0,05. Pozostałe analizowane polimorfizmy spełniały wymagania markera informatywnego pod względem heterozygotyczności, zgodności z prawem równowagi Hardy'ego-Weinberga, dopuszczalnego odsetka brakujących genotypów (< 50%) i częstości rzadkiego allelu powyżej wartości 0,05. Charakterystyka analizowanych polimorfizmów genu *GRIN2B* została przedstawiona w tabeli 70.

W analizie asocjacji poszczególnych polimorfizmów zaobserwowano istotnie częstsze występowanie allelu G polimorfizmu rs890 ($p < 0,000$) oraz allelu A polimorfizmu rs1806201 ($p = 0,012$) w grupie pacjentek z JP w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku pozostałych analizowanych polimorfizmów genu *GRIN2B* nie stwierdzono istotnego związku z JP. Wyniki przedstawiono w tabeli 71.

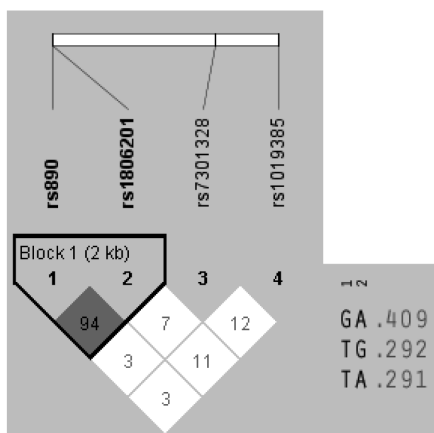
Tabela 71. Analiza asocjacji poszczególnych polimorfizmów genu *GRIN2B*

Polimorfizm	Sprzężony allel	Stosunek częstości JP : KON	Chi ²	p
rs890	G	0,477 : 0,331	16,946	< 0,0000
rs1806201	A	0,734 : 0,651	6,311	0,012
rs7301328	G	0,399 : 0,377	0,391	0,5317
rs1019385	T	0,464 : 0,455	0,062	0,8029

Tabela 72. Siła nierównowagi sprzężeń między polimorfizmami genu *GRIN2B*

Polimorfizm	Odległość w kpz	D' Lewontina	95%CI	r ²	LOD
rs890/rs1806201	2,2	0,941	0,86–0,98	0,270	30,27
rs890/rs7301328	303,4	0,037	0,01–0,19	0,001	0,050
rs890/rs1019385	419,5	0,037	0,01–0,16	0,001	0,070
rs1806201/rs7301328	301,2	0,070	0,0–0,19	0,003	0,260
rs1806201/rs1019385	417,3	0,117	0,01–0,25	0,007	0,500
rs7301328/rs1019385	116	0,123	0,01–0,25	0,008	0,640

W analizie nierównowagi sprzężeń (LD) najsilniejsze sprzężenie wykazano pomiędzy dwoma polimorfizmami genu *GRIN2B* rs890 i rs1806201. Dla pozostałych zestawów markerów wykazano niskie wartości D' i LOD oraz współczynnika korelacji r², w związku z tym istnienie między nimi sprzężenia jest mało prawdopodobne. Wyniki przedstawiono w tabeli 72. i na rycinie 62.



Rycina 62. Schemat nierównowagi sprzężeń polimorfizmów genu *GRIN2B* oraz częstości poszczególnych haplotypów (wartości w poszczególnych polach reprezentują siłę sprzężenia w postaci D' Lewontina wyrażoną w procentach; program Haploview v4.2).

Spośród analizowanych polimorfizmów dwa, rs890 i rs1806201, były w wystarczająco silnej nierównowadze sprzężeń ($D' > 0,8$) by utworzyć blok haplotypów (rycina 62). Najczęściej występował haplotyp utworzony z allelu G polimorfizmu rs890 oraz allelu A polimorfizmu rs1806201. Stwierdzono istotną różnicę w rozkładzie częstości haplotypu GA, który występował istotnie częściej w grupie pacjentek z JP ($p < 0,000$), natomiast haplotyp TG obserwowano istotnie częściej w grupie kontrolnej ($p = 0,011$) (tabela 73).

Tabela 73. Porównanie liczebności haplotypów genu *GRIN2B* w grupie pacjentów z JP w stosunku do grupy kontrolnej

Haplotyp	Częstość haplotypu	Stosunek częstości JP : KON	Chi ²	p
GA	0,409	0,469, 0,324	16,984	< 0,000
TG	0,292	0,259, 0,340	6,328	0,011
TA	0,291	0,265, 0,328	3,725	0,053

Tabela 74. Test permutacji Westfalla'a-Young'a dla polimorfizmów genu *GRIN2B*

Polimorfizm/haplotyp	Chi ²	p (wartość skorygowana)
rs890	16,946	< 0,000
Block 1: GA	16,984	< 0,000
rs1806201	6,311	0,032
Block 1: TG	6,328	0,032
Block 1: TA	3,725	0,162
rs7301328	0,391	0,955
rs1019385	0,062	0,998

Przeprowadzona korekta wartości istotności statystycznej p dla testowania wielokrotnego za pomocą testu permutacji potwierdziła asocjacje polimorfizmów rs890 i rs1806201 oraz haplotypów GA i TG w grupie badanej. Skorygowane wartości istotności statystycznej p zamieszczono w tabeli 74.

5.5.2.5. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu *GRIN2A*

Do analizy nierównowagi sprzężeń włączono trzy polimorfizmy genu *GRIN2A* występujące w populacji z częstością $> 0,05$. Wszystkie analizowane polimorfizmy spełniały wymagania markera informatywnego. Charakterystyka analizowanych polimorfizmów genu *GRIN2A* została przedstawiona w tabeli 75.

Tabela 75. Charakterystyka analizowanych polimorfizmów genu *GRIN2A*

Polimorfizm	Pozycja chromosomowa	HET obserwowana	HET oczekiwana	HWE	% kompletnych genotypów	MAF	Allele
rs1014531	9855794	0,486	0,480	0,911	99,5	0,401	G:A
rs727605	9955564	0,481	0,462	0,493	100,0	0,363	C:T
rs11859727	10222585	0,464	0,470	0,888	98,3	0,377	C:A

HET – heterozygotyczność, HWE – równowaga Hardy’ego-Weinberga, MAF – częstość rzadkiego allelu

Tabela 76. Analiza asocjacji poszczególnych polimorfizmów genu *GRIN2A*

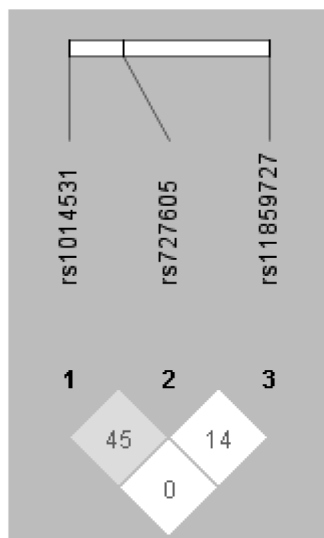
Polimorfizm	Sprzężony allel	Stosunek częstości JP : KON	Chi ²	p
rs1014531	G	0,624, 0,564	2,929	0,087
rs727605	C	0,640, 0,633	0,035	0,850
rs11859727	C	0,632, 0,609	0,432	0,511

W analizie asocjacji poszczególnych polimorfizmów genu *GRIN2A* nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania alleli w grupie pacjentek z JP w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki przedstawiono w tabeli 76.

Tabela 77. Siła nierównowagi sprzężeń między polimorfizmami genu *GRIN2A*

Polimorfizm	Odległość w kpz	D’ Lewontina	95%CI	r ²	LOD
rs1014531/rs727605	99,7	0,456	0,37–0,53	0,175	16,71
rs1014531/ rs11859727	366,7	0,0250,007	0,01–0,11	0,000	0,00
rs727605/ rs11859727	267	0,0590,149	0,05–0,24	0,021	1,82

W analizie nierównowagi sprzężeń (LD) wykazano niskie wartości D’ i LOD oraz współczynnika korelacji r² dla wszystkich analizowanych polimorfizmów genu *GRIN2A*, w związku z tym istnienie między nimi sprzężenia jest mało prawdopodobne. Wyniki przedstawiono w tabeli 77. i na rycinie 63.



Rycina 63. Schemat nierównowagi sprzężeń polimorfizmów genu *GRIN2A* (wartości w poszczególnych polach reprezentują siłę sprzężenia w postaci D'Lewontina wyrażoną w procentach; program Haploview v4.2).

5.5.2.6. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu *SNAP-25*

Tabela 78. Charakterystyka analizowanych polimorfizmów genu *SNAP-25*

Polimorfizm	Pozycja chromosomowa	HET obserwowana	HET oczekiwana	HWE	% kompletnych genotypów	MAF	Allele
rs363050	10234257	0,454	0,496	0,102	99,8	0,456	A:G
rs8636	10287742	0,431	0,428	1,0	99,3	0,311	C:T
rs362552	10296217	0,487	0,467	0,475	98,5	0,372	A:G

HET – heterozygotyczność, HWE – równowaga Hardy'ego-Weinberga, MAF – częstość rzadkiego allelu

Do analizy nierównowagi sprzężeń włączono trzy polimorfizmy genu *SNAP-25* o częstości $> 0,05$ w populacji. Wszystkie analizowane polimorfizmy spełniały wymagania markera informatywnego. Charakterystyka analizowanych polimorfizmów genu *SNAP-25* została przedstawiona w tabeli 78.

W analizie asocjacji poszczególnych polimorfizmów genu *SNAP-25* nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania alleli w grupie pacjentek z JP w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki przedstawiono w tabeli 79.

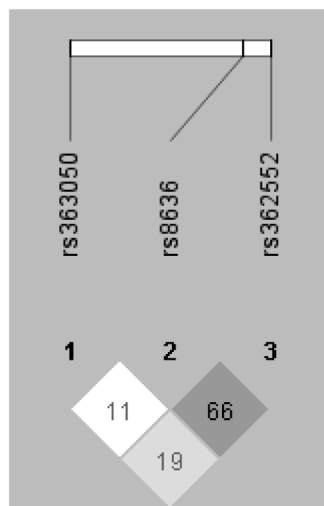
Tabela 79. Analiza asocjacji poszczególnych polimorfizmów genu *SNAP-25*

Polimorfizm	Sprzężony allel	Stosunek częstości JP : KON	Chi ²	p
rs363050	G	0,470 : 0,436	0,904	0,341
rs8636	T	0,313 : 0,308	0,021	0,884
rs362552	A	0,631 : 0,622	0,073	0,786

Tabela 80. Siła nierównowagi sprzężeń między polimorfizmami genu *SNAP-25*

Polimorfizm	Odległość w kpz	D' Lewontina	95%CI	r ²	LOD
rs363050/rs8636	53,4	0,114	0,01–0,23	0,007	0,650
rs363050/ rs362552	61,9	0,199	0,09–0,30	0,028	2,51
rs8636/rs362552	8,4	0,664	0,52–0,77	0,120	10,77

W analizie nierównowagi sprzężeń (LD) wykazano niskie wartości D' i LOD oraz współczynnika korelacji r² dla wszystkich analizowanych polimorfizmów genu *SNAP-25*, w związku z tym istnienie między nimi sprzężenia jest mało prawdopodobne. Wyniki przedstawiono w tabeli 80. i na rycinie 64.



Rycina 64. Schemat nierównowagi sprzężeń polimorfizmów genu *SNAP-25* (wartości w poszczególnych polach reprezentują siłę sprzężenia w postaci D'Lewontina wyrażoną w procentach; program Haploview v4.2).

5.6. Korelacje czynników klinicznych, neuropsychologicznych i genetycznych

W celu zanalizowania występujących zależności pomiędzy zmiennymi użyto dwóch testów statystycznych:

- parametryczny test korelacyjny według Pearsona, który pozwala na badanie istotności, siły związku i współczynników regresji dla związków liniowych,
- nieparametryczny test rangowy według Spearmana badający istotność i siłę dowolnego związku monotonicznego między zmiennymi.

Współczynniki korelacji r (współczynniki korelacji Pearsona dla zmiennych interwałowych lub ilorazowych) oraz r_s (współczynniki korelacji Spearmana dla zmiennych porządkowych) zawierają się w przedziale od -1 do $+1$ włącznie. Znak wskazuje, czy dwie zmienne pomiarowe mają tendencję do jednoczesnego zmieniania się w tym samym kierunku (korelacja dodatnia), czy małe wartości jednej zmiennej odpowiadają dużym wartościom drugiej zmiennej (korelacja ujemna). Jeśli natomiast wartości obu zmiennych są od siebie niezależne – korelacja jest bliska zeru.

5.6.1. Analiza korelacji danych klinicznych i neuropsychologicznych

W tabelach 81. i 82. przedstawiono macierz korelacji, w której znajdują się odpowiednio współczynniki korelacji r (r – współczynniki korelacji Pearsona dla zmiennych interwałowych lub ilorazowych) między każdą parą zmiennych pomiarowych analizowanych odrębnie w grupie kontrolnej osób zdrowych oraz pacjentek z JP.

Do analizy korelacji wybrano istotne zmienne kliniczne, domeny testu WCST oraz główne wymiary cech osobowości, jak również najbardziej reprezentatywne domeny z baterii testów rozpoznawania emocji twarzy. W analizie korelacji poszukującej powiązań pomiędzy zaobserwowanymi cechami, współczynniki korelacji (r) dla istotnych zależności analizowanych zmiennych osiągały wartości między $0,21$ – $0,39$ dla korelacji słabych oraz $0,40$ – $0,69$ dla korelacji umiarkowanych. Przyjęte umowne zakresy współczynników korelacji nie wskazują na istnienie silnej zależności pomiędzy analizowanymi zmiennymi w grupie kontrolnej.

Tabela 81. Macierz korelacji analizowanych zmiennych klinicznych i neuropsychologicznych w grupie kontrolnej

wek	BMI	Total EA726	D	BaF	Oral	BDI	N	A	S	K	WCST_P	WCST_NP	WCST_CONC	WCST_CC	WCST_CAT	NS2	P	NS	HA	RD	C	SD	ST	CPF_IFAC_TOT	EDF40_SAD_CR	EDF40_HAP_CR	ER40_CR	ER40_PC	ER40_MC	ER40_MLD	ER40EXTR	PEAT10_TC	
1	0.08	0.23	0.12	0.05	0.40	0.23	0.05	0.04	0.05	0.17	0.38	0.37	0.44	0.38	0.09	0.04	0.12	0.10	0.12	0.20	0.20	0.23	0.04	0.14	0.07	0.05	0.28	0.28	0.20	0.30	0.34	0.04	
BMI	1	0.09	0.22	0.17	0.29	0.08	0.00	0.21	0.15	0.16	0.07	0.05	0.00	0.01	0.05	0.08	0.11	0.05	0.11	0.04	0.02	0.00	0.14	0.09	0.15	0.23	0.08	0.13	0.00	0.07	0.16	0.03	
Total EA726	0.23	1	0.93	0.52	0.64	0.05	0.09	0.01	0.20	0.03	0.08	0.04	0.04	0.11	0.07	0.14	0.16	0.06	0.06	0.00	0.11	0.04	0.11	0.16	0.13	0.06	0.18	0.16	0.14	0.08	0.10	0.21	
D	0.12	0.22	0.93	1	0.37	0.97	0.04	0.11	0.02	0.22	0.03	0.04	0.04	0.08	0.07	0.16	0.20	0.05	0.11	0.03	0.00	0.04	0.01	0.08	0.01	0.04	0.02	0.09	0.05	0.10	0.01	0.02	
BaF	0.06	0.17	0.52	0.37	1	0.15	0.11	0.21	0.23	0.05	0.18	0.05	0.14	0.02	0.18	0.18	0.04	0.02	0.09	0.01	0.00	0.17	0.09	0.04	0.05	0.04	0.07	0.03	0.09	0.02	0.09	0.10	
O	0.40	0.29	0.94	0.37	0.15	1	0.08	0.10	0.12	0.03	0.10	0.20	0.05	0.14	0.19	0.03	0.06	0.02	0.02	0.05	0.01	0.06	0.12	0.27	0.25	0.14	0.13	0.38	0.24	0.25	0.31	0.12	
BDI	0.23	0.05	0.05	0.04	0.11	0.00	1	0.53	0.46	0.40	0.42	0.11	0.06	0.11	0.03	0.11	0.01	0.04	0.11	0.44	0.01	0.26	0.60	0.11	0.02	0.10	0.09	0.22	0.20	0.18	0.22	0.12	0.06
N	0.05	0.00	0.09	0.11	0.15	0.10	0.53	1	0.43	0.47	0.35	0.18	0.05	0.11	0.07	0.01	0.18	0.40	0.05	0.29	0.49	0.11	0.06	0.14	0.26	0.05	0.01	0.09	0.03	0.16	0.11	0.00	
A	0.04	0.21	0.01	0.02	0.21	0.12	0.46	0.43	1	0.71	0.82	0.15	0.02	0.09	0.09	0.03	0.05	0.21	0.01	0.54	0.12	0.14	0.38	0.17	0.08	0.00	0.10	0.01	0.07	0.05	0.03	0.01	0.00
S	0.05	0.15	0.20	0.22	0.23	0.03	0.40	0.47	0.71	1	0.61	0.11	0.00	0.03	0.03	0.04	0.06	0.16	0.07	0.45	0.20	0.11	0.33	0.27	0.07	0.03	0.06	0.19	0.18	0.15	0.06	0.17	0.13
K	0.17	0.16	0.03	0.02	0.05	0.10	0.42	0.35	0.82	0.61	1	0.02	0.09	0.04	0.02	0.07	0.08	0.15	0.09	0.42	0.03	0.25	0.31	0.19	0.08	0.00	0.13	0.01	0.04	0.06	0.01	0.12	0.03
WCST_P	0.39	0.07	0.08	0.03	0.18	0.30	0.11	0.18	0.15	0.11	0.02	1	0.40	0.83	0.69	0.22	0.23	0.23	0.30	0.08	0.05	0.17	0.29	0.22	0.02	0.04	0.02	0.05	0.19	0.12	0.05	0.09	0.06
WCST_NP	0.37	0.05	0.04	0.01	0.05	0.05	0.08	0.05	0.02	0.00	0.09	0.40	1	0.82	0.75	0.33	0.03	0.15	0.19	0.22	0.00	0.19	0.07	0.40	0.20	0.03	0.06	0.17	0.07	0.23	0.22	0.04	0.28
WCST_CONC	0.44	0.00	0.04	0.04	0.14	0.14	0.11	0.09	0.03	0.04	0.83	0.62	1	0.89	0.37	0.13	0.06	0.30	0.16	0.05	0.20	0.21	0.38	0.11	0.04	0.07	0.03	0.11	0.18	0.08	0.03	0.20	
WCST_CC	0.38	0.01	0.11	0.08	0.02	0.19	0.03	0.07	0.09	0.03	0.02	0.69	0.75	0.88	1	0.62	0.10	0.10	0.28	0.25	0.09	0.16	0.17	0.45	0.14	0.01	0.11	0.01	0.11	0.15	0.08	0.01	0.17
WCST_CAT	0.05	0.05	0.07	0.07	0.18	0.03	0.11	0.01	0.03	0.04	0.07	0.22	0.33	0.37	0.62	1	0.08	0.10	0.25	0.30	0.05	0.10	0.06	0.42	0.14	0.11	0.22	0.08	0.08	0.08	0.13	0.04	0.15
NS2	0.04	0.08	0.14	0.16	0.18	0.08	0.01	0.19	0.05	0.08	0.06	0.23	0.03	0.13	0.10	0.08	1	0.23	0.74	0.01	0.16	0.14	0.09	0.05	0.06	0.05	0.24	0.27	0.14	0.13	0.08	0.16	
P	0.12	0.11	0.16	0.20	0.04	0.02	0.04	0.02	0.21	0.16	0.15	0.23	0.15	0.08	0.10	0.10	0.23	1	0.15	0.04	0.07	0.04	0.08	0.17	0.15	0.08	0.16	0.16	0.10	0.10	0.00	0.02	
NS	0.10	0.05	0.06	0.05	0.09	0.02	0.11	0.16	0.01	0.07	0.09	0.30	0.19	0.30	0.28	0.15	0.14	0.15	1	0.23	0.14	0.26	0.24	0.16	0.01	0.18	0.14	0.11	0.15	0.04	0.05	0.12	0.02
HA	0.12	0.11	0.05	0.11	0.09	0.08	0.44	0.40	0.54	0.42	0.06	0.22	0.16	0.25	0.30	0.15	0.04	0.14	0.16	0.16	0.16	0.52	0.19	0.22	0.00	0.05	0.12	0.09	0.12	0.17	0.03	0.04	
RD	0.20	0.04	0.00	0.03	0.01	0.01	0.05	0.12	0.20	0.03	0.06	0.00	0.05	0.09	0.06	0.01	0.07	0.14	0.16	1	0.57	0.07	0.13	0.09	0.11	0.04	0.04	0.05	0.12	0.09	0.04	0.03	
C	0.20	0.02	0.11	0.01	0.09	0.08	0.28	0.29	0.14	0.11	0.25	0.17	0.19	0.20	0.10	0.10	0.16	0.04	0.08	0.16	0.57	1	0.51	0.14	0.01	0.00	0.19	0.04	0.05	0.12	0.09	0.04	0.03
SD	0.23	0.05	0.04	0.04	0.17	0.12	0.60	0.49	0.36	0.33	0.33	0.22	0.40	0.38	0.45	0.42	0.09	0.08	0.16	0.13	0.14	0.06	0.08	0.11	0.15	0.14	0.19	0.10	0.25	0.08	0.13	0.25	
ST	0.04	0.04	0.11	0.01	0.09	0.27	0.11	0.11	0.17	0.27	0.19	0.22	0.40	0.38	0.45	0.42	0.09	0.08	0.16	0.19	0.13	0.14	0.06	0.14	0.02	0.14	0.09	0.10	0.25	0.08	0.13	0.25	
CPF_IFAC_TOT	0.14	0.08	0.16	0.08	0.04	0.25	0.02	0.05	0.08	0.07	0.00	0.02	0.20	0.11	0.14	0.14	0.05	0.17	0.01	0.22	0.09	0.01	0.06	0.14	1	0.61	0.00	0.40	0.41	0.28	0.42	0.17	0.13
EDF40_HAP_CR	0.07	0.15	0.13	0.14	0.05	0.14	0.10	0.14	0.00	0.03	0.00	0.04	0.04	0.01	0.11	0.06	0.15	0.18	0.00	0.12	0.00	0.11	0.02	0.01	1	0.60	0.09	0.09	0.07	0.10	0.20	0.09	
EDF40_SAD_CR	0.05	0.23	0.05	0.02	0.04	0.13	0.08	0.26	0.16	0.06	0.13	0.02	0.05	0.07	0.11	0.22	0.06	0.08	0.14	0.05	0.03	0.19	0.15	0.14	0.00	0.60	1	0.26	0.25	0.18	0.40	0.23	
ER40_CR	0.28	0.08	0.18	0.08	0.07	0.36	0.05	0.01	0.19	0.01	0.05	0.17	0.03	0.01	0.08	0.24	0.16	0.11	0.12	0.11	0.04	0.14	0.09	0.40	0.08	0.06	0.26	1	0.97	0.85	0.83	0.65	0.28

cd. tabeli 81.

ER40_FC	0,28	0,13	0,18	0,06	0,03	0,38	0,20	0,01	0,07	0,19	0,04	0,11	0,11	0,08	0,27	0,16	0,15	0,09	0,27	0,05	0,18	0,10	0,41	0,08	0,25	0,87	1	0,40	0,70	0,56	0,26	
ER40_MC	0,20	0,00	0,14	0,10	0,09	0,24	0,18	0,09	0,12	0,23	0,15	0,18	0,15	0,08	0,14	0,10	0,04	0,12	0,08	0,12	0,06	0,25	0,28	0,07	0,19	0,86	0,48	1	0,72	0,56	0,23	
ER40MILD	0,30	0,07	0,08	0,01	0,02	0,25	0,22	0,03	0,03	0,06	0,01	0,05	0,22	0,03	0,13	0,13	0,10	0,05	0,17	0,17	0,09	0,08	0,08	0,42	0,10	0,18	0,83	0,70	0,72	1	0,35	0,15
ER40EXTR	0,34	0,16	0,10	0,02	0,09	0,31	0,12	0,19	0,01	0,17	0,12	0,09	0,04	0,03	0,08	0,00	0,12	0,03	0,06	0,04	0,00	0,13	0,17	0,20	0,40	0,65	0,56	0,35	1	0,16	0,16	
PEAT40_TC	0,04	0,03	0,21	0,17	0,20	0,12	0,06	0,11	0,00	0,13	0,03	0,20	0,17	0,15	0,16	0,02	0,02	0,04	0,10	0,03	0,07	0,25	0,13	0,08	0,23	0,28	0,26	0,23	0,16	0,16	1	0,16

Kolor czarny – istotne zależności pomiędzy analizowanymi zmiennymi ($p < 0,05$), D – Dieting, B&F – Bulimia & Food, O – Oral control, N – Negatywne przekonania, A – Akceptacja, S – Samoakceptacja, K – Kontrola, WCST_P – błędy persewerycyjne, WCST_NP – błędy niepersewerycyjne, WCST_CONC – reakcje zgodne z koncepcją logiczną, WCST_CC – poprawnie ułożone kategorie, WCST_CAT – ułożenie pierwszej kategorii, NS2 – impulsywność, P – wytrzymałość, NS – poszukiwanie nowości, HA – unikanie szkody, RD – zależność od nagrody, C – skłonność do współpracy, SD – samokierowanie, ST – autotranscendencja, CPF_IFAC_TOT – liczba wszystkich prawidłowo udzielonych odpowiedzi, EDF40_HAP_CR – prawidłowa klasyfikacja radości, EDF40_SAD_CR – prawidłowa klasyfikacja smutku, ER40_CR – liczba prawidłowych klasyfikacji, ER40_FC – liczba prawidłowych klasyfikacji emocji twarzy kobiet, ER40_MC – liczba prawidłowych klasyfikacji emocji twarzy mężczyzn, ER40MILD – liczba prawidłowych klasyfikacji emocji umiarkowanych, ER40EXTR – liczba prawidłowych klasyfikacji emocji skrajnych, PEAT40_TC – liczba prawidłowych odpowiedzi

Tabela 82. Macierz korelacji analizowanych zmiennych klinicznych i neuropsychologicznych w grupie pacjentek z JP

wiek	rozpoczątek choroby	TOTAL	BMI przed chorobą	BMI przy przeżyciu	Totall EAT26	D	B & F	O	HDRS	BDI	CY_BOCS_O	CY_BOCS_K	CY_BOCS_I	N	A	S	K	WCST_P	WCST_MP	WCST_CONC	WCST_CC	WCST_CAT	NS2	P	NS	HA	RQ	C	SP	ST	CPE_FAC_TOT	EDF40_HAP_CR	EDF40_SAD_CR	ER40_CR	ER40_FC	ER40_MC	ER40_MLD	ER40_EXTR	PEAT40_ITC	
1	0.73	0.14	0.15	0.01	0.10	0.12	0.00	0.12	0.14	0.03	0.09	0.22	0.19	0.00	0.07	0.07	0.13	0.03	0.06	0.01	0.08	0.16	0.05	0.06	0.14	0.10	0.06	0.06	0.03	0.01	0.13	0.07	0.02	0.19	0.24	0.10	0.19	0.21	0.07	
0.23																																								
0.14	0.01	1	0.13	0.10	0.00	0.03	0.04	0.03	0.18	0.00	0.01	0.34	0.20	0.07	0.03	0.03	0.03	0.02	0.13	0.01	0.04	0.11	0.03	0.00	0.03	0.04	0.10	0.00	0.01	0.04	0.10	0.08	0.07	0.03	0.18	0.08	0.05	0.05		
0.15	0.21	0.15	0.24	0.09	0.11	0.15	0.00	0.21	0.17	0.16	0.08	0.08	0.16	0.17	0.28	0.17	0.15	0.05	0.06	0.02	0.05	0.03	0.07	0.01	0.11	0.08	0.04	0.18	0.17	0.02	0.00	0.03	0.05	0.01	0.05	0.01	0.05			
0.01	0.12	0.19	0.24	0.13	0.15	0.10	0.07	0.05	0.10	0.10	0.10	0.08	0.03	0.05	0.11	0.07	0.14	0.03	0.05	0.11	0.07	0.02	0.01	0.08	0.07	0.02	0.02	0.01	0.08	0.07	0.07	0.33	0.20	0.08	0.02	0.13	0.01	0.04	0.17	
0.10	0.10	0.00	0.06	0.13	1	0.97	0.80	0.88	0.41	0.58	0.42	0.26	0.44	0.76	0.74	0.77	0.11	0.08	0.09	0.05	0.15	0.06	0.24	0.04	0.27	0.12	0.36	0.43	0.14	0.01	0.24	0.26	0.03	0.07	0.01	0.03	0.00	0.00		
0.12	0.09	0.03	0.11	0.15	0.97	1	0.69	0.78	0.42	0.57	0.46	0.27	0.47	0.47	0.79	0.73	0.76	0.13	0.11	0.10	0.07	0.15	0.10	0.20	0.07	0.28	0.14	0.36	0.43	0.14	0.04	0.20	0.24	0.03	0.07	0.02	0.01	0.05	0.02	
B&F	0.00	0.17	0.04	0.15	0.10	0.80	0.69	1	0.53	0.35	0.48	0.27	0.16	0.29	0.34	0.53	0.61	0.61	0.05	0.06	0.15	0.06	0.24	0.04	0.27	0.12	0.36	0.43	0.14	0.01	0.27	0.29	0.02	0.02	0.01	0.03	0.02	0.05		
0	0.02	0.03	0.00	0.07	0.88	0.76	0.53	1	0.86	0.47	0.51	0.21	0.53	0.27	0.56	0.60	0.63	0.09	0.03	0.07	0.04	0.12	0.02	0.27	0.02	0.12	0.07	0.28	0.30	0.05	0.07	0.26	0.24	0.03	0.06	0.01	0.03	0.08		
HAM	0.14	0.06	0.18	0.21	0.05	0.41	0.42	0.35	0.36	1	0.49	0.18	0.31	0.25	0.37	0.39	0.40	0.41	0.11	0.01	0.06	0.02	0.05	0.02	0.06	0.10	0.25	0.05	0.26	0.48	0.18	0.02	0.26	0.21	0.10	0.13	0.05	0.09	0.10	0.11
0.03	0.04	0.00	0.17	0.10	0.58	0.57	0.46	0.47	0.49	1	0.58	0.43	0.58	0.71	0.85	0.84	0.82	0.08	0.16	0.17	0.12	0.05	0.07	0.14	0.01	0.58	0.18	0.47	0.61	0.05	0.04	0.24	0.19	0.15	0.23	0.04	0.09	0.18	0.05	
CY_BOCS_O	0.09	0.22	0.01	0.16	0.10	0.42	0.46	0.27	0.31	0.18	0.54	1	0.52	0.87	0.35	0.41	0.39	0.38	0.11	0.04	0.12	0.15	0.02	0.00	0.02	0.33	0.23	0.40	0.38	0.13	0.30	0.33	0.23	0.40	0.04	0.07	0.15	0.05		
CY_BOCS_K	0.22	0.22	0.34	0.08	0.05	0.26	0.27	0.16	0.21	0.31	0.43	0.52	1	0.88	0.25	0.31	0.23	0.27	0.03	0.01	0.04	0.12	0.05	0.14	0.01	0.04	0.23	0.19	0.24	0.37	0.07	0.23	0.13	0.04	0.18	0.18	0.14	0.20	0.05	0.12
CY_BOCS_I	0.18	0.26	0.20	0.08	0.08	0.44	0.47	0.29	0.33	0.25	0.58	0.88	1	0.84	0.46	0.41	0.43	0.11	0.13	0.13	0.04	0.15	0.13	0.08	0.04	0.32	0.25	0.38	0.42	0.00	0.23	0.20	0.17	0.24	0.36	0.09	0.13	0.04	0.11	
0.00	0.10	0.07	0.16	0.06	0.04	0.44	0.47	0.29	0.33	0.25	0.58	0.88	1	0.84	0.46	0.41	0.43	0.11	0.13	0.13	0.04	0.15	0.13	0.08	0.04	0.32	0.25	0.38	0.42	0.00	0.23	0.20	0.17	0.24	0.36	0.09	0.13	0.04	0.11	
0.07	0.12	0.03	0.17	0.18	0.26	0.29	0.53	0.68	0.39	0.65	0.41	0.31	0.46	1	0.61	0.46	0.51	0.00	0.02	0.12	0.14	0.04	0.04	0.09	0.10	0.56	0.42	0.51	0.65	0.19	0.19	0.11	0.11	0.15	0.00	0.23	0.14	0.01	0.09	
0.07	0.29	0.03	0.28	0.40	0.24	0.23	0.61	0.60	0.40	0.64	0.39	0.23	0.41	0.81	0.46	0.75	1	0.22	0.04	0.09	0.00	0.01	0.09	0.20	0.12	0.31	0.20	0.43	0.47	0.15	0.00	0.24	0.41	0.10	0.00	0.15	0.13	0.22	0.14	
0.13	0.12	0.09	0.27	0.21	0.27	0.26	0.61	0.63	0.41	0.62	0.39	0.27	0.43	0.81	0.79	0.81	1	0.19	0.03	0.07	0.01	0.03	0.10	0.01	0.46	0.28	0.45	0.48	0.25	0.09	0.15	0.31	0.06	0.06	0.04	0.08	0.05	0.14		
WCST_P	0.03	0.06	0.02	0.15	0.08	0.11	0.13	0.05	0.09	0.11	0.08	0.11	0.03	0.13	0.00	0.00	0.22	0.10	0.16	0.56	0.48	0.45	0.10	0.28	0.21	0.01	0.17	0.06	0.04	0.05	0.06	0.20	0.18	0.20	0.12	0.28	0.26	0.10		
WCST_MP	0.05	0.10	0.13	0.05	0.03	0.08	0.11	0.06	0.03	0.01	0.16	0.14	0.01	0.13	0.02	0.11	0.04	0.03	0.16	1	0.68	0.49	0.39	0.22	0.07	0.16	0.18	0.02	0.15	0.20	0.08	0.01	0.18	0.17	0.12	0.28	0.04	0.07	0.09	0.03
WCST_CONC	0.01	0.09	0.01	0.06	0.05	0.09	0.10	0.03	0.07	0.06	0.17	0.03	0.04	0.04	0.12	0.20	0.03	0.06	0.06	1	0.85	0.98	0.05	0.27	0.05	0.28	0.07	0.20	0.15	0.03	0.08	0.17	0.19	0.22	0.34	0.06	0.25	0.25	0.00	
WCST_CC	0.08	0.12	0.04	0.02	0.11	0.06	0.07	0.06	0.04	0.02	0.12	0.12	0.15	0.14	0.00	0.00	0.07	0.48	0.49	0.85	1	0.84	0.01	0.30	0.14	0.27	0.12	0.13	0.07	0.06	0.09	0.26	0.23	0.21	0.32	0.06	0.28	0.26	0.01	
0.16	0.04	0.11	0.06	0.07	0.15	0.15	0.11	0.12	0.05	0.05	0.15	0.05	0.13	0.04	0.09	0.01	0.01	0.45	0.39	0.68	0.84	1	0.09	0.27	0.04	0.15	0.09	0.11	0.03	0.02	0.11	0.11	0.13	0.18	0.20	0.14	0.28	0.14	0.05	
WCST_CAT	0.05	0.07	0.03	0.07	0.14	0.08	0.10	0.09	0.02	0.07	0.02	0.14	0.06	0.06	0.15	0.09	0.10	0.22	0.05	0.01	0.09	1	0.09	0.30	0.69	0.18	0.10	0.18	0.10	0.07	0.13	0.07	0.09	0.10	0.02	0.14	0.04	0.08	0.12	
0.05	0.05	0.03	0.07	0.05	0.24	0.20	0.15	0.27	0.06	0.14	0.00	0.01	0.00	0.09	0.07	0.20	0.10	0.28	0.07	0.30	0.27	0.30	0.30	1	0.26	0.09	0.03	0.04	0.13	0.03	0.07	0.31	0.24	0.27	0.16	0.28	0.28	0.24	0.02	
NS2	0.05	0.07	0.00	0.07	0.05	0.24	0.20	0.15	0.27	0.06	0.14	0.00	0.01	0.00	0.09	0.07	0.20	0.10	0.28	0.07	0.30	0.27	0.30	1	0.26	0.09	0.03	0.04	0.13	0.03	0.07	0.31	0.24	0.27	0.16	0.28	0.28	0.24	0.02	
P	0.14	0.13	0.03	0.01	0.20	0.04	0.07	0.04	0.02	0.10	0.01	0.02	0.04	0.04	0.10	0.04	0.12	0.01	0.21	0.10	0.05	0.14	0.04	0.66	0.28	1	0.31	0.03	0.16	0.08	0.17	0.09	0.07	0.05	0.22	0.05	0.30	0.14	0.05	
NS	0.10	0.10	0.04	0.13	0.07	0.27	0.28	0.32	0.12	0.25	0.56	0.33	0.23	0.32	0.56	0.47	0.31	0.46	0.01	0.18	0.28	0.27	0.15	0.18	0.09	0.31	1	0.04	0.22	0.51	0.05	0.05	0.20	0.25	0.16	0.05	0.28	0.08	0.01	0.20
HA	0.10	0.10	0.04	0.13	0.07	0.27	0.28	0.32	0.12	0.25	0.56	0.33	0.23	0.32	0.56	0.47	0.31	0.46	0.01	0.18	0.28	0.27	0.15	0.18	0.09	0.31	1	0.04	0.22	0.51	0.05	0.05	0.20	0.25	0.16	0.0				

RD	0.06	0.13	0.10	0.07	0.02	0.12	0.14	0.04	0.07	0.05	0.18	0.23	0.23	0.42	0.32	0.29	0.26	0.17	0.02	0.07	0.12	0.09	0.18	0.03	0.03	0.04	1	0.51	0.14	0.19	0.13	0.05	0.17	0.01	0.10	0.09	0.17	0.04	0.14			
C	0.06	0.09	0.00	0.01	0.01	0.36	0.35	0.31	0.29	0.26	0.47	0.40	0.24	0.36	0.51	0.54	0.43	0.45	0.06	0.15	0.20	0.13	0.11	0.18	0.04	0.15	0.22	0.51	1	0.49	0.10	0.16	0.26	0.08	0.14	0.25	0.01	0.19	0.14	0.08	0.08	
SD	0.03	0.05	0.07	0.11	0.08	0.43	0.43	0.44	0.30	0.48	0.61	0.38	0.37	0.42	0.65	0.60	0.47	0.48	0.04	0.20	0.15	0.07	0.03	0.01	0.13	0.08	0.51	0.38	0.69	1	0.33	0.02	0.28	0.21	0.05	0.30	0.09	0.05	0.05	0.13	0.02	
ST	0.01	0.02	0.01	0.08	0.07	0.14	0.14	0.18	0.05	0.18	0.05	0.13	0.07	0.00	0.19	0.28	0.15	0.25	0.05	0.08	0.03	0.06	0.13	0.07	0.03	0.17	0.05	0.19	0.10	0.13	1	0.03	0.26	0.11	0.16	0.19	0.14	0.16	0.10	0.02	0.02	
CPF_IFAC_TOT	0.13	0.08	0.07	0.04	0.07	0.01	0.04	0.01	0.07	0.02	0.04	0.13	0.23	0.18	0.03	0.00	0.08	0.05	0.01	0.03	0.03	0.02	0.13	0.07	0.08	0.05	0.13	0.16	0.02	0.03	1	0.06	0.05	0.16	0.13	0.74	0.10	0.13	0.18	0.19	0.19	
EDF40_HAP_CR	0.07	0.20	0.04	0.18	0.33	0.24	0.20	0.27	0.26	0.26	0.24	0.30	0.13	0.20	0.11	0.14	0.24	0.15	0.09	0.18	0.17	0.26	0.11	0.07	0.31	0.07	0.20	0.03	0.26	0.28	0.26	0.08	1	0.69	0.21	0.17	0.18	0.29	0.12	0.01	0.04	
EDF40_SAD_CR	0.02	0.13	0.10	0.17	0.20	0.26	0.24	0.29	0.24	0.21	0.19	0.33	0.04	0.17	0.11	0.21	0.41	0.31	0.20	0.17	0.19	0.23	0.13	0.09	0.24	0.05	0.25	0.17	0.08	0.21	0.11	0.05	0.69	1	0.15	0.15	0.11	0.23	0.16	0.04	0.04	
ER40_CR	0.09	0.05	0.06	0.02	0.08	0.03	0.03	0.02	0.03	0.10	0.15	0.23	0.18	0.24	0.15	0.10	0.10	0.08	0.18	0.12	0.27	0.21	0.19	0.10	0.27	0.22	0.05	0.01	0.04	0.05	0.19	0.16	0.21	0.15	1	0.81	0.88	0.71	0.57	0.05	0.05	
ER40_FC	0.24	0.13	0.07	0.00	0.02	0.07	0.07	0.02	0.06	0.13	0.23	0.40	0.18	0.36	0.00	0.08	0.00	0.06	0.20	0.28	0.34	0.32	0.16	0.20	0.02	0.16	0.05	0.05	0.10	0.25	0.20	0.19	0.13	0.17	0.15	0.61	1	0.43	0.54	0.60	0.03	0.03
ER40_MC	0.10	0.03	0.03	0.03	0.13	0.01	0.02	0.01	0.05	0.04	0.04	0.14	0.08	0.23	0.10	0.15	0.04	0.05	0.08	0.14	0.14	0.28	0.30	0.08	0.03	0.28	0.03	0.01	0.09	0.14	0.16	0.11	0.08	0.63	1	0.68	0.38	0.05	0.05	0.05		
ER40MILD	0.18	0.13	0.16	0.06	0.01	0.00	0.01	0.03	0.06	0.09	0.09	0.07	0.20	0.13	0.14	0.04	0.13	0.08	0.28	0.01	0.25	0.29	0.29	0.04	0.26	0.14	0.08	0.17	0.19	0.05	0.16	0.10	0.29	0.23	0.71	0.54	0.66	1	0.16	0.12	0.02	0.02
ER40EXTR	0.21	0.14	0.09	0.01	0.04	0.03	0.05	0.02	0.03	0.10	0.18	0.15	0.05	0.04	0.01	0.03	0.22	0.05	0.26	0.06	0.25	0.26	0.14	0.07	0.24	0.05	0.01	0.04	0.14	0.12	0.10	0.13	0.12	0.16	0.57	0.60	0.38	0.16	1	0.05	0.05	
PEAT40_TC	0.07	0.03	0.05	0.05	0.17	0.00	0.02	0.05	0.08	0.11	0.05	0.12	0.11	0.09	0.05	0.14	0.14	0.10	0.03	0.03	0.01	0.08	0.12	0.02	0.05	0.20	0.14	0.08	0.09	0.02	0.19	0.01	0.04	0.05	0.03	0.05	0.12	0.05	0.05	0.05	1	0.05

Kolorem czarnym wyróżniono istotne zależności pomiędzy analizowanymi zmiennymi ($p < 0,05$), silne korelacje dodatkowo podkreślono. D – Dieting, B&F – Bulimia & Food preoccupation, O – Oral control, N – Negatywne przekonania, A – Akceptacja, S – Samoakceptacja, K – Kontrola, WCST_P – błędy persewerycyjne, WCST_NP – błędy niepersewerycyjne, WCST_CONC – reakcje zgodne z koncepcją logiczną, WCST_CC – poprawnie ułożone kategorie, WCST_CAI – ułożenie pierwszej kategorii, NS2 – impulsywność, P – wytwalność, NS – poszukiwanie nowości, HA – unikanie szkody, RD – zależność od nagrody, C – skłonność do współpracy, SD – samokierowanie, ST – autotranscendencja, CPF_IFAC_TOT – liczba wszystkich prawidłowo udzielonych odpowiedzi, EDF40_HAP_CR – prawidłowa klasyfikacja radości, EDF40_SAD_CR – prawidłowa klasyfikacja smutku, ER40_CR – liczba prawidłowych klasyfikacji, ER40_FC – liczba prawidłowych klasyfikacji emocji twarzy kobiet, ER40_MC – liczba prawidłowych klasyfikacji emocji twarzy mężczyzn, ER40MILD – liczba prawidłowych klasyfikacji emocji umiarkowanych, ER40EXTR – liczba prawidłowych klasyfikacji emocji skrajnych, PEAT40_TC – liczba prawidłowych odpowiedzi

Poszukując powiązań pomiędzy zaobserwowanymi cechami w grupie pacjentek z JP, analogicznie jak w przypadku grupy kontrolnej, przeprowadzono analizę korelacji. Stwierdzono istnienie silnych zależności pomiędzy analizowanymi zmiennymi, zakres współczynników korelacji dla nich zawierał się w przedziale wartości między 0,70–0,89, co oznacza korelacje silne i istotne statystycznie na poziomie $p < 0,05$. Stwierdzono istotną zależność pomiędzy końcowym wynikiem testu postaw wobec jedzenia (EAT26 total) oraz jego podskalą odchudzania (Dieting) a takimi domenami kwestionariusza przekonania w zaburzeniach odżywiania (EDBQ), jak akceptacja przez innych (współczynniki korelacji odpowiednio: 0,76 i 0,79); samoakceptacja (współczynniki korelacji odpowiednio: 0,74 i 0,73); kontrola nad jedzeniem (współczynniki korelacji odpowiednio: 0,77 i 0,76). Stwierdzono również silną korelację pomiędzy wysokimi wartościami uzyskiwanymi w skali samooceny objawów depresyjnych (BDI) i nasileniem poziomu negatywnych przekonań o sobie – podskali EDBQ ($r = 0,71$). We wszystkich wymienionych przypadkach stwierdzono korelację dodatnią tj. wysokie wyniki obu skorelowanych zmiennych.

Dokonano również porównania dwóch współczynników korelacji Pearsona dla zmiennych silnie skorelowanych w grupie pacjentek z JP z grupą kontrolną. Wyniki zamieszczono w tabeli 83.

Tabela 83. Dwustronny test istotności różnic między dwoma współczynnikami korelacji

Pary zmiennych	Pacjenci (r) N = 256	Kontrola (r) N = 167	p
EAT26 total/Akceptacja (EDBQ)	0,76	- 0,01	< 0,000
EAT26 total/Samoakceptacja (EDBQ)	0,74	0,02	< 0,000
EAT26 total/Kontrola (EDBQ)	0,77	- 0,03	< 0,000
Dieting (EAT26)/Akceptacja (EDBQ)	0,79	- 0,02	< 0,000
Dieting (EAT26)/Samoakceptacja (EDBQ)	0,73	0,22	< 0,000
Dieting (EAT26)/Kontrola (EDBQ)	0,76	- 0,02	< 0,000
BDI/Negatywne przekonania (EDBQ)	0,71	0,53	0,003

Przeprowadzone porównania współczynników korelacji wskazują na istotne różnice pomiędzy pacjentkami z JP a grupą kontrolną, co wydaje się potwierdzać, że wyżej opisane zależności są charakterystyczne dla grupy pacjentek.

5.6.2. Analiza korelacji danych genetycznych

W celu uchwycenia epistatycznego działania polimorfizmów badanych genów i ich związku z ryzykiem rozwoju jadłowstrętu psychicznego przeprowadzono analizę korelacji (macierz korelacji) w całej grupie badanej. Ze względu na charakter zmiennych (zmienne porządkowe) zastosowano nieparametryczną analizę korelację Spearmana. Wartości współczynników korelacji (r_s) dla poszczególnych polimorfizmów badanych genów zawiera tabela 84.

Tabela 84. Macierz korelacji analizowanych zmiennych genetycznych

	Stacja B0	rs2203877_BDNF	rs6265_BDNF	rs988748_BDNF	rs2030324_BDNF	rs1187326_TRK	rs993315_TRK	rs1187327_TRK	rs2289656_TRK	rs6916861_FYN	rs3730353_FYN	rs706895_FYN	rs334558_GSK2B	rs890_GRIN2B	rs1806201_GRIN2B	rs301328_GRIN2B	rs1019385_GRIN2B	rs3764028_GRIN2B	rs1159727_GRIN2A	rs1014531_GRIN2A	rs27605_GRIN2A	rs9636_SMAP25	
Stacja B0	1,000	-0,331	-0,174	0,075	-0,051	-0,089	-0,627	-0,693	-0,112	0,085	-0,181	0,026	-0,070	-0,173	-0,130	-0,318	-0,120	-0,397	-0,152	-0,309	-0,261	-0,372	-0,024
rs2203877_BDNF	-0,331	1,000	0,068	0,028	0,165	0,109	0,096	0,156	0,132	-0,121	0,048	-0,074	0,005	0,116	0,009	0,046	0,027	0,042	0,003	0,041	-0,031	0,218	0,035
rs6265_BDNF	-0,174	0,068	1,000	-0,757	-0,045	-0,037	0,107	0,093	-0,001	-0,165	0,010	-0,003	0,162	0,031	0,077	0,054	-0,080	-0,018	0,042	0,054	0,037	0,120	0,040
rs988748_BDNF	0,075	0,028	-0,757	1,000	0,308	-0,650	-0,039	-0,090	0,042	0,058	0,018	0,022	-0,136	0,037	-0,042	0,005	0,018	0,017	-0,072	-0,040	-0,013	-0,084	0,040
rs2030324_BDNF	-0,051	-0,165	-0,045	0,308	1,000	0,063	-0,024	0,039	-0,075	0,064	-0,011	-0,108	0,054	-0,062	-0,046	-0,042	0,058	0,040	-0,038	-0,045	0,014	-0,004	-0,037
rs1187326_TRK	-0,089	0,109	-0,037	-0,650	0,063	1,000	0,184	0,140	0,085	-0,032	-0,005	-0,073	0,028	-0,127	-0,015	0,008	0,031	-0,076	-0,010	-0,005	-0,066	0,111	-0,051
rs993315_TRK	-0,627	0,096	0,107	-0,039	-0,024	-0,184	1,000	0,839	-0,034	-0,118	0,039	-0,060	-0,093	0,055	0,125	0,141	-0,073	0,032	-0,054	0,053	-0,017	0,157	-0,097
rs1187327_TRK	-0,693	0,156	0,093	-0,090	0,039	0,140	0,839	1,000	-0,027	-0,077	0,030	-0,102	-0,038	0,035	0,083	0,133	0,045	0,014	-0,048	0,046	0,002	0,233	-0,089
rs2289656_TRK	-0,112	0,085	0,085	0,042	-0,075	0,085	-0,034	-0,027	1,000	0,038	0,035	0,008	-0,047	-0,050	0,015	0,023	0,017	-0,113	0,047	-0,017	0,031	0,065	0,007
rs6916861_FYN	0,085	-0,121	-0,165	0,058	0,094	0,038	0,035	0,038	1,000	-0,035	-0,004	-0,004	-0,035	-0,004	-0,064	-0,007	-0,075	0,022	-0,041	-0,089	-0,057	-0,041	-0,101
rs3730353_FYN	-0,181	0,048	0,010	-0,005	-0,005	0,039	0,030	0,035	-0,388	1,000	-0,066	-0,104	0,040	0,028	-0,004	0,072	0,056	0,055	0,087	0,057	-0,006	0,083	0,083
rs706895_FYN	0,026	-0,074	-0,003	0,022	-0,108	-0,073	-0,080	-0,102	0,008	0,008	1,000	-0,032	-0,015	-0,106	0,007	-0,019	0,061	-0,020	-0,067	-0,041	-0,078	0,060	0,085
rs334558_GSK2B	-0,070	0,005	0,162	0,028	-0,083	0,028	-0,083	-0,038	-0,047	-0,035	-0,104	-0,032	1,000	-0,121	0,019	0,025	0,005	-0,089	0,035	0,036	-0,005	0,060	0,085
rs890_GRIN2B	-0,173	0,116	0,031	0,037	-0,062	-0,127	0,055	0,035	-0,050	-0,004	0,040	-0,015	-0,121	1,000	-0,454	0,022	-0,007	0,181	-0,016	0,137	0,056	-0,049	0,010
rs1806201_GRIN2B	-0,130	0,008	0,077	-0,042	-0,048	-0,015	0,125	0,083	0,015	-0,064	0,028	-0,108	0,018	-0,454	1,000	0,067	0,045	-0,138	0,007	-0,128	-0,053	0,000	0,016
rs301328_GRIN2B	-0,318	0,046	0,054	0,005	-0,042	0,008	0,141	0,133	0,023	-0,007	-0,004	0,007	0,025	0,022	0,067	1,000	0,063	0,058	-0,029	0,039	0,025	0,092	-0,022
rs1019385_GRIN2B	-0,130	0,027	-0,080	0,018	0,058	0,031	-0,073	-0,045	0,017	-0,075	0,072	-0,019	0,005	-0,007	0,045	0,063	1,000	0,035	-0,011	0,014	-0,065	0,084	0,012
rs3764028_GRIN2B	-0,397	0,042	-0,018	0,017	0,040	-0,076	0,032	0,014	-0,113	0,022	0,056	0,061	-0,089	0,181	-0,136	0,058	0,035	1,000	0,022	0,119	0,090	0,063	0,002
rs1159727_GRIN2A	-0,152	0,003	0,042	-0,072	-0,038	-0,010	-0,054	-0,048	0,047	-0,041	0,055	-0,020	0,035	-0,016	0,007	-0,029	-0,011	0,022	1,000	0,101	0,138	-0,039	0,035
rs1014531_GRIN2A	-0,309	0,041	0,054	-0,040	-0,045	-0,005	0,053	0,049	-0,017	-0,086	0,087	-0,067	0,036	0,137	-0,128	0,039	0,014	0,119	0,101	1,000	0,480	-0,048	-0,025
rs27605_GRIN2A	-0,261	-0,031	0,037	-0,013	0,014	-0,066	-0,017	0,002	0,031	-0,057	0,057	-0,041	-0,005	-0,053	0,025	-0,085	0,090	0,138	0,101	0,480	1,000	0,037	-0,014
rs9636_SMAP25	-0,024	0,035	0,040	0,040	-0,037	0,051	-0,097	-0,099	0,007	-0,101	0,083	0,040	0,085	0,010	0,016	-0,022	0,012	-0,002	0,035	-0,025	-0,014	-0,112	1,000
rs362552_SMAP25	-0,316	0,085	0,083	-0,070	0,011	-0,073	0,192	0,149	-0,031	-0,033	0,016	-0,031	-0,042	0,116	-0,025	0,169	-0,011	0,101	-0,034	-0,035	0,029	0,263	-0,317

Kolor czarny, czcionka pogrubiona – istotne zależności pomiędzy analizowanymi zmiennymi (p < 0,05)

Stwierdzono istnienie silnej korelacji pomiędzy polimorfizmem rs993315 i rs1187327 genu *NTRK2* ($r_s = 0,84$). W przypadku tych dwóch polimorfizmów istotna zależność może wynikać z nierównowagi sprzężeń pomiędzy nimi (patrz tabela 63). Stwierdzono również istotną statystycznie zależność pomiędzy dwoma polimorfizmami rs1014531 i rs727605 genu *GRIN2A* ($r_s = 0,48$). Wartość r_s wskazuje na umiarkowaną korelację pomiędzy analizowanymi polimorfizmami. Analiza nierównowagi sprzężeń wykluczyła sprzężenie genetyczne pomiędzy analizowanymi polimorfizmami, co wskazuje, że związek między nimi może wynikać z ich działania epistatycznego.

Estymacja nieliniowa

Estymacja nieliniowa polega na obliczaniu zależności między zestawem zmiennych niezależnych a zmienną zależną w przypadku, gdy funkcja wiążąca (*link function*) ma kształt inny niż kształt prostej (np. zależności wielomianowe, trygonometryczne, logarytmiczne itp.). Jedną z metod estymacji nieliniowej jest tworzenie modeli dla odpowiedzi binarnych – logit (model regresji logistycznej). Opisują one zależność między jedną lub kilkoma ciągłymi zmiennymi niezależnymi a dychotomiczną zmienną zależną.

5.6.3. Model regresji logistycznej

Wykorzystany model regresji logistycznej jest modelem matematycznym, dzięki któremu na podstawie zmiennych traktowanych jako predyktory dokonujemy przewidywania wartości dychotomicznej zmiennej np. chory/zdrowy. W kolejności analizowano zmienne genetyczne jako potencjalne predyktory rozwoju JP, a następnie jako predyktory rozwoju określonego typu JP. Ponieważ szczegółowe dane kliniczne zostały zebrane tylko w grupie pacjentek, dalsza analiza zmiennych klinicznych oraz połączonych klinicznych i genetycznych możliwa była tylko w odniesieniu do predykcji rozwoju określonego typu JP.

Analiza logistyczna predyktorów JP

Do modelu regresji logistycznej włączono wszystkie analizowane polimorfizmy uzyskując istotną wartość statystyczną przyjętego modelu na poziomie 0,00004. Istotną wartość predykcyjną dla rozwoju JP wykazało 6 polimorfizmów w czterech genach. Związek z ryzykiem JP wykazał polimorfizm genu *FYN* (rs6916861 $a = 0,59$), natomiast charakter protekcyjny wykazały polimorfizmy genu *NTRK2* (rs993315, rs1187327), *GRIN2B* (rs890, rs3764028) i *SNAP-25* (rs362552). Do modelu włączono również polimorfizm genu *NTRK2* – rs1187326, pomimo że polimorfizm ten wykazał związek z ryzykiem JP na granicy istotności (0,053). Przeprowadzona analiza dokładną metodą permutacyjną przy pomocy programu STATXACT firmy CYTEL nie pozwoliła na rozstrzygnięcie znaczenia tego polimorfizmu dla ryzyka choroby. Przy zastosowaniu tego modelu % prawidłowych klasyfikacji do grupy pacjentów wynosił 88,5%, natomiast % prawidłowych klasyfikacji do grupy osób zdrowych wynosił 45,28%. Całkowity % poprawnych klasyfikacji przy zastosowaniu tego modelu wynosił 73,53%.

Tabela 85. Istotne cechy genetyczne jako predyktory rozwoju JP

	Stala B0	rs1187326_NITRK2	rs993315_NITRK2*	rs1187327_NITRK2*	rs6916861_FYN	rs890_GRIN2B	rs3764028_GRIN2B	rs362552_SNAP25
Ocena	10,063	0,527	-1,607	-1,134	0,590	-0,909	-1,746	-0,492
Błąd standard.	2,857	0,273	0,466	0,456	0,263	0,252	0,877	0,220
t (282)	3,521	1,929	-3,446	-2,486	2,245	-3,609	-1,991	-2,237
p	< 0,000	0,054	0,001	0,013	0,026	0,000	0,047	0,026
-95%CL	4,438	-0,010	-2,525	-2,032	0,073	-1,405	-3,473	-0,925
+95%CL	15,689	1,066	-0,689	-0,236	1,108	-0,413	-0,019	-0,059
Chi ² Walda	12,401	3,724	11,874	6,181	5,039	13,022	3,962	5,002
p	< 0,000	0,053	0,001	0,013	0,025	0,000	0,047	0,025
Iloraz szans z.jedn.	23478,37	1,695	0,200	0,322	1,805	0,403	0,174	0,611
- 95%CL	84,652	0,989	0,080	0,131	1,075	0,245	0,031	0,396
+ 95%CL	6511702	2,904	0,502	0,790	3,029	0,662	0,981	0,943
Iloraz szans zakr.		2,874	0,040	0,103	3,257	0,162	0,174	0,374
-95%CL		0,979	0,006	0,017	1,156	0,060	0,031	0,157
+95%CL		8,438	0,252	0,623	9,172	0,438	0,981	0,889

istotność modelu p = 0,00004, *sprzężone genetycznie polimorfizmy

Tabela 86. Analiza logistyczna istotnych polimorfizmów jako predyktory rozwoju JP

	Stala B0	rs993315_NTRK2	rs6916861_FYN	rs890_GRIN2B	rs3764028_GRIN2B	rs362552_SNAP25
Ocena	2,031	-0,273	0,463	-0,643	-1,169	-0,120
Błąd standard.	0,960	0,163	0,182	0,169	0,663	0,163
t(282)	2,116	-1,672	2,544	-3,800	-1,764	-0,739
p	0,035	0,095	0,011	0,000	0,079	0,461
-95%CL	0,143	-0,594	0,105	-0,976	-2,472	-0,440
+95%CL	3,919	0,048	0,822	-0,310	0,134	0,200
Chi ² Walda	4,476	2,797	6,471	14,440	3,112	0,546
p	0,034	0,094	0,011	0,000	0,078	0,460
Iloraz szans z.jedn.	7,623	0,761	1,590	0,526	0,311	0,887
-95%CL	1,154	0,552	1,111	0,377	0,084	0,644
+95%CL	50,339	1,049	2,274	0,733	1,143	1,221
Iloraz szans zakr.		0,579	2,527	0,276	0,311	0,786
-95%CL		0,305	1,234	0,142	0,084	0,415
+95%CL		1,101	5,173	0,538	1,143	1,491

istotność modelu p = 0,00004

W kolejnym kroku do modelu zostały włączone tylko polimorfizmy o istotnym związku z ryzykiem JP z wyjątkiem: polimorfizmu rs1187326 genu *NTRK2*, którego ostatecznie związku z JP nie udało się ustalić oraz z wyjątkiem polimorfizmu rs1187327 genu *NTRK2* pozostającego w sprzężeniu z polimorfizmem rs993315. Istotność modelu pozostała bez zmian ($p = 0,00004$), pomimo że istotne okazały się tylko: polimorfizm rs6916861 genu *FYN* ($p = 0,011$) oraz rs890 genu *GRIN2B*.

Przy zastosowaniu tego modelu % prawidłowych klasyfikacji do grupy pacjentów wynosił 86,69, natomiast % prawidłowych klasyfikacji do grupy osób zdrowych wynosił 33,89. Całkowity % poprawnych klasyfikacji przy zastosowaniu tego modelu wynosił zaledwie 64,45 co oznacza, że redukcja liczby polimorfizmów w analizowanym modelu nie jest korzystna z punktu widzenia wartości predykcyjnej modelu.

Analiza logistyczna predyktorów typu JP

Przeprowadzając analogiczną analizę regresji logistycznej dla dychotomicznej zmiennej oznaczającej przynależność do danego typu choroby nie stwierdzono, aby model obejmujący wszystkie analizowane polimorfizmy był istotny statystycznie ($p = 0,824$) w predykcji przynależności do podgrupy o określonym typie JP. Spośród analizowanych zmiennych genetycznych istotną wartość predykcyjną zaobserwowano jedynie w przypadku polimorfizmu rs727605 genu *GRIN2A* ($p = 0,038$).

Do modelu regresji logistycznej włączono zebrane na podstawie wywiadu zmienne kliniczne i demograficzne (środowiskowe), które potencjalnie mogą mieć wpływ na zwiększone ryzyko rozwoju JP. Nie stwierdzono istotności statystycznej przyjętego modelu ($p = 0,082$). Spośród analizowanych zmiennych klinicznych istotną wartość predykcyjną zaobserwowano jedynie w przypadku obciążenia rodzinnego, dotyczącego zaburzeń psychicznych stwierdzonych wśród krewnych I stopnia pacjentek z jądłowstrętem psychicznym ($p = 0,002$).

Dla modelu utworzonego ze wszystkich analizowanych polimorfizmów i zmiennych klinicznych nie udało się utworzyć macierzy i obliczyć błędów. Z kolei włączając do modelu tylko obciążenie rodzinne i polimorfizm rs727605 genu *GRIN2A* uzyskano istotną wartość modelu $p = 0,0004$, ale opierającą się tylko o istotną wartość predykcyjną obciążenia rodzinnego ($p = 0,0002$).

Tabela 87. Cechy kliniczne jako predyktory typu JP

	Stala B0	BMI przed chorobą	obciążenie rodzinne	zamieszkanie	skład rodziny	warunki materialne	wykształcenie matki	wykształcenie ojca	liczba rodzeństwa	Apgar	wiek matki w chwili urodzenia	wiek ojca w chwili urodzenia
	1,516	-0,110	1,964	-0,054	-0,060	-0,053	-0,682	-0,185	0,118	0,029	0,062	-0,005
Błąd standard.	5,734	0,094	0,649	0,388	0,500	0,442	0,492	0,428	0,344	0,362	0,102	0,079
t(85)	0,264	-1,166	3,027	-0,138	-0,120	-0,120	-1,386	-0,432	0,344	0,081	0,604	-0,060
P	0,792	0,247	0,003	0,891	0,905	0,905	0,169	0,667	0,731	0,936	0,548	0,952
-95%CL	-9,884	-0,296	0,674	-0,825	-1,053	-0,931	-1,660	-1,036	-0,565	-0,689	-0,142	-0,161
+95%CL	12,917	0,077	3,255	0,718	0,933	0,826	0,296	0,666	0,802	0,748	0,266	0,152
Chi ² Walda	0,070	1,359	9,165	0,019	0,014	0,014	1,921	0,187	0,119	0,007	0,365	0,004
P	0,791	0,244	0,002	0,890	0,905	0,905	0,166	0,666	0,731	0,935	0,546	0,952
Iloraz szans z.jedn.	4,555	0,896	7,130	0,948	0,942	0,949	0,506	0,831	1,126	1,030	1,064	0,995
-95%CL	0,000	0,744	1,963	0,438	0,349	0,394	0,190	0,355	0,568	0,502	0,868	0,851
+95%CL	407128	1,080	25,907	2,051	2,543	2,284	1,345	1,946	2,229	2,113	1,304	1,164
Iloraz szans zakr.		0,197	7,130	0,898	0,887	0,853	0,129	0,574	1,605	1,092	4,149	0,839
-95%CL		0,012	1,963	0,192	0,122	0,061	0,007	0,045	0,104	0,126	0,038	0,003
+95%CL		3,142	25,907	4,206	6,466	11,909	2,431	7,373	24,687	9,434	448,986	275,840

istotność modelu p = 0,082

5.7. Badane polimorfizmy genów a wyniki testów neuropsychologicznych

W celu scharakteryzowania wpływu badanych polimorfizmów na wykonanie testów neuropsychologicznych przeprowadzono analizę z wykorzystaniem testu Kruskala-Wallisa (porównanie wielu prób niezależnych). W przypadku stwierdzenia istotnej zależności pomiędzy analizowanymi polimorfizmami a wykonywaniem poszczególnych domen testów neuropsychologicznych zastosowano test Dunn'a dla uchwycenia różnic w wykonywaniu poszczególnych domen testu w zależności od posiadanego genotypu. Aby wykluczyć wpływ rozpoznania na wykonywanie testów neuropsychologicznych analiza została przeprowadzona niezależnie dla grupy badanej i kontrolnej.

5.7.1. Badane polimorfizmy genów a funkcje wykonawcze (WCST)

W tabeli 88. przedstawiono wyniki analizy związku poszczególnych polimorfizmów badanych genów z wykonywaniem poszczególnych domen Testu Sortowania Kart Wisconsin (WCST).

W przypadku pacjentek nie stwierdzono istotnych różnic w wykonywaniu poszczególnych domen testu WCST w zależności od posiadanego genotypu w żadnym z analizowanych polimorfizmów badanych genów.

Z kolei w analogicznej analizie przeprowadzonej w grupie kontrolnej stwierdzono istotną zależność dla dwóch polimorfizmów genu *BDNF* (rs988748 $p = 0,025$ oraz rs2030324 $p = 0,045$) oraz polimorfizmu rs1806201 genu *GRIN2B* ($p = 0,028$).

W przypadku polimorfizmu rs988748 genu *BDNF* istotnie różniły się od siebie osoby o genotypie C/C vs. G/G w zakresie liczby popełnianych błędów niepersewerycyjnych (WCST_NP) (Test Dunna'a $p = 0,047$). Więcej błędów popełniały osoby o genotypie G/G.

W przypadku polimorfizmu rs2030324 genu *BDNF* istotnie różniły się od siebie osoby o genotypie C/T vs. T/T w zakresie liczby popełnianych błędów persewerycyjnych (WCST_P) (Test Dunna'a $p = 0,045$). Więcej błędów popełniały osoby o genotypie T/T.

W przypadku polimorfizmu rs1806201 genu *GRIN2B* istotnie różniły się od siebie osoby o genotypie G/A vs. A/A w zakresie liczby reakcji zgodnych z koncepcją logiczną (WCST_CONC) (Test Dunna'a $p = 0,029$). Więcej reakcji zgodnych z koncepcją logiczną zaobserwowano wśród osób o genotypie G/A.

Tabela 88. Związek badanych polimorfizmów z wykonywaniem poszczególnych domen testu WCST

Polimorfizm	JP				KON								
	N	WCST_P	WCST_NP	WCST_CONC	WCST_CC	WCST_CAT	N	WCST_P	WCST_NP	WCST_CONC	WCST_CC	WCST_CAT	WCST_P
<i>BDNF</i>													
rs2203877	60	ns	0,033*	ns	ns	ns	56	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs6265	60	ns	ns	ns	ns	ns	64	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs988748	60	ns	ns	ns	ns	ns	63	ns	0,025	ns	ns	ns	ns
rs2030324	56	ns	ns	ns	ns	ns	60	0,045	ns	ns	ns	ns	ns
<i>NTRK</i>													
rs1187326	60	ns	ns	ns	ns	ns	58	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs993315	60	ns	ns	ns	ns	ns	61	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs1187327	59	ns	ns	ns	ns	ns	60	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs2289656	60	ns	ns	ns	ns	ns	60	ns	ns	ns	ns	ns	ns
<i>FYN</i>													
rs6916861	59	ns	ns	ns	ns	ns	59	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs3730353	58	ns	ns	ns	ns	ns	63	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs706895	60	ns	ns	ns	ns	ns	64	ns	ns	ns	ns	ns	ns
<i>GSK3β</i>													
rs334558	60	ns	ns	ns	ns	ns	50	ns	ns	ns	ns	ns	ns
<i>GRIN2B</i>													
rs890	60	ns	ns	ns	ns	ns	65	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs1806201	60	ns	ns	ns	ns	ns	61	ns	ns	0,028	ns	ns	ns
rs7301328	60	ns	ns	ns	ns	ns	57	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs1019385	57	ns	ns	ns	ns	ns	61	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs3764028	60	ns	ns	ns	ns	ns	65	ns	ns	ns	ns	ns	ns
<i>GRIN2A</i>													
rs11859727	60	ns	ns	ns	ns	ns	60	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs1014531	60	ns	ns	ns	ns	ns	64	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs727605	60	ns	ns	ns	ns	ns	64	ns	ns	ns	ns	ns	ns
<i>SNAP-25</i>													
rs363050	59	ns	ns	ns	ns	ns	64	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs8636	58	ns	ns	ns	ns	ns	63	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs362552	59	ns	ns	ns	ns	ns	59	ns	ns	ns	ns	ns	ns

* Ze względu na niską moc testu Dunn'a dla porównań wielokrotnych nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy nosicielami poszczególnych genotypów. WCST_P – błędy perseweryacyjne, WCST_NP – błędy nieperseweryacyjne, WCST_CONC – reakcje zgodne z koncepcją logiczną, WCST_CC – poprawnie ułożone kategorie, WCST_CAT – ułożenie pierwszej kategorii

5.7.2. Badane polimorfizmy genów a zdolność rozpoznawania emocji twarzy (PENN)

W tabeli 89. przedstawiono wyniki analizy związku poszczególnych polimorfizmów badanych genów z wykonywaniem wybranych reprezentatywnych domen baterii testów rozpoznawania emocji na twarzach (PENN). W przypadku pacjentek stwierdzono istotną zależność dla dwóch polimorfizmów genu *BDNF* (rs6265 $p = 0,011$ oraz rs988748 $p = 0,017$); polimorfizmu rs363050 genu *GSK3 β* (rs334558 $p = 0,019$); polimorfizmu rs1019385 genu *GRIN2B* ($p = 0,009$); polimorfizmu genu *SNAP-25* ($p = 0,025$). W przypadku polimorfizmu rs6265 genu *BDNF* istotnie różniły się od siebie pacjentki o genotypie G/A vs. A/A w zakresie prawidłowych klasyfikacji radości (EDF40_HAP_CR) (Test Dunna'a $p = 0,015$). Więcej prawidłowych klasyfikacji zostało dokonanych przez pacjentki o genotypie A/A. W przypadku polimorfizmu rs988748 genu *BDNF* istotnie różniły się od siebie pacjentki o genotypie C/C vs. C/G oraz C/G vs. G/G w zakresie prawidłowej klasyfikacji radości (EDF40_HAP_CR) (Test Dunna'a odpowiednio $p = 0,033$ i $p = 0,044$). Najwięcej prawidłowych klasyfikacji zostało dokonanych przez pacjentki o genotypie G/G.

W przypadku polimorfizmu rs334558 genu *GSK3 β* istotnie różniły się od siebie pacjentki o genotypie G/G vs. A/A w zakresie liczby wszystkich prawidłowo udzielonych odpowiedzi CPF_IFAC_TOT (Test Dunna'a $p = 0,020$). Więcej prawidłowych odpowiedzi zostało udzielonych przez pacjentki o genotypie G/G.

W przypadku polimorfizmu rs1019385 genu *GRIN2B* istotnie różniły się od siebie pacjentki o genotypie G/G vs. T/T w zakresie liczby prawidłowych klasyfikacji emocji twarzy mężczyzn (ER40_MC) (Test Dunna'a $p = 0,020$). Więcej prawidłowych klasyfikacji zostało dokonanych przez pacjentki o genotypie T/T.

W przypadku polimorfizmu rs363050 genu *SNAP-25* istotnie różniły się od siebie pacjentki o genotypie A/G vs. G/G w zakresie liczby prawidłowych klasyfikacji emocji twarzy kobiet (ER40_FC) (Test Dunna'a $p = 0,020$). Więcej prawidłowych klasyfikacji zostało dokonanych przez pacjentki o genotypie T/T.

W analogicznej analizie przeprowadzonej w grupie kontrolnej stwierdzono istotną zależność dla dwóch polimorfizmów genu *GRIN2B* (rs890 $p = 0,035$ oraz rs1019385 $p = 0,007$) oraz polimorfizmu rs11859727 genu *GRIN2A* ($p = 0,004$).

W przypadku polimorfizmu rs890 genu *GRIN2B* istotnie różniły się od siebie osoby o genotypie T/T vs. G/G w zakresie liczby prawidłowych klasyfikacji emocji skrajnych (ER40EXTR) (Test Dunna'a $p = 0,038$). Więcej prawidłowych klasyfikacji zostało dokonanych przez osoby o genotypie T/T.

W przypadku polimorfizmu rs1019385 genu *GRIN2B* istotnie różniły się od siebie osoby o genotypie G/G vs. T/T w zakresie prawidłowych klasyfikacji smutku (EDF40_SAD_CR) (Test Dunna'a $p = 0,006$). Więcej prawidłowych klasyfikacji zostało dokonanych przez osoby o genotypie G/G.

W przypadku polimorfizmu rs11859727 genu *GRIN2A* istotnie różniły się od siebie osoby o genotypie A/C vs. C/C w zakresie liczby wszystkich prawidłowo udzielonych odpowiedzi w teście CPF (CPF_IFAC_TOT) (Test Dunna'a $p = 0,007$). Więcej prawidłowych odpowiedzi zostało dokonanych przez osoby o genotypie A/C.

Tabela 89. Związek badanych polimorfizmów z wykonywaniem wybranych domen baterii testów rozpoznawania twarzy PENN

Polimorfizm	JP										KON									
	N	CPF_IFAC_TOT	EDF_HAP_CR	EDF_SAD_CR	ER40_CR	ER40_FC	ER40_MC	ER40_MILD	ER40_EXTR	PEAT_TC	N	CPF_IFAC_TOT	EDF_HAP_CR	EDF_SAD_CR	ER40_CR	ER40_FC	ER40_MC	ER40_MILD	ER40_EXTR	PEAT_TC
<i>BDNF</i>																				
rs2203877	58	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	47	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs6265	58	ns	0.011	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	55	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs988748	58	ns	0.017	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	54	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0.050*	ns
rs2030324	54	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	51	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
<i>NTRK2</i>																				
rs1187326	58	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	49	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs993115	58	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	52	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs1187327	57	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	52	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs2289656	58	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	52	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
<i>FYN</i>																				
rs6916861	57	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	50	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs3730353	56	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	54	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs706895	58	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0.036*	ns	ns	55	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
<i>GSK3β</i>																				
rs334558	58	0.019	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	42	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
<i>GRN2B</i>																				
rs890	58	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	56	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0.035	ns
rs1806201	58	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	52	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs7301328	58	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	48	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs1019385	55	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0.009	ns	ns	52	ns	ns	0.007	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs3764028	58	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	56	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
<i>GRN2A</i>																				
rs11859727	58	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	52	0.004	0.049*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs1014531	58	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	56	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs727605	58	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	56	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
<i>SNAP-25</i>																				
rs363050	57	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	56	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs8636	56	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	56	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs362552	57	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	51	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

* Ze względu na niską moc testu Dunn'a dla porównań wielokrotnych nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy nosicielami poszczególnych genotypów. CPF_IFAC_TOT – liczba wszystkich prawidłowo udzielonych odpowiedzi, EDF40_HAP_CR – prawidłowa klasyfikacja radości, EDF40_SAD_CR – prawidłowa klasyfikacja smutku, ER40_CR – liczba prawidłowych klasyfikacji, ER40_FC – liczba prawidłowych klasyfikacji emocji twarzy kobiet, ER40_MC – liczba prawidłowych klasyfikacji emocji twarzy mężczyźni, ER40MILD – liczba prawidłowych klasyfikacji emocji umiarkowanych, ER40E-XTR – liczba prawidłowych klasyfikacji emocji skrajnych, PEAT40_TC – liczba prawidłowych odpowiedzi

5.7.3. Badane polimorfizmy genów a cechy osobowości (TCI)

W tabeli 90. przedstawiono wyniki analizy związku poszczególnych polimorfizmów badanych genów z głównymi wymiarami cech osobowości mierzonych przy pomocy kwestionariusza TCI.

W przypadku pacjentek stwierdzono istotną zależność dla polimorfizmu genu *FYN* (rs6916861 $p = 0,018$) oraz wszystkich analizowanych polimorfizmów genu *GRIN2B*, a także polimorfizmu rs11859727 genu *GRIN2A* ($p = 0,029$).

W przypadku polimorfizmu rs6916861 genu *FYN* istotnie różniły się od siebie pacjentki o genotypie A/A vs. C/C w zakresie wymiaru wytrwałości (P) (Test Dunna'a $p = 0,018$). Wyższe wartości w tym wymiarze uzyskiwały pacjentki o genotypie C/C.

W przypadku polimorfizmu rs890 genu *GRIN2B* istotnie różniły się od siebie pacjentki o genotypie T/T vs. G/G w zakresie wymiaru wytrwałości (P) (Test Dunna'a $p = 0,016$). Wyższe wartości w tym wymiarze uzyskiwały pacjentki o genotypie T/T.

W przypadku polimorfizmu rs1806201 genu *GRIN2B* istotnie różniły się od siebie pacjentki o genotypie G/A vs. A/A w zakresie wymiaru poszukiwania nowości (NS) (Test Dunna'a $p = 0,035$). Wyższe wartości w tym wymiarze uzyskiwały pacjentki o genotypie A/A.

W przypadku polimorfizmu rs7301328 genu *GRIN2B* istotnie różniły się od siebie pacjentki o genotypie C/C vs. G/G ($p = 0,049$) oraz pacjentki o genotypie C/G vs. G/G ($p = 0,005$) w zakresie wymiaru poszukiwania nowości (NS). Najniższe wartości w tym wymiarze uzyskiwały pacjentki o genotypie G/G. Zaobserwowano również istotną różnicę pomiędzy pacjentkami o genotypie C/G vs. G/G ($p = 0,041$) w zakresie wymiaru samokierowania (SD). Również i w tym wymiarze najniższe wartości uzyskiwały pacjentki o genotypie G/G.

W przypadku polimorfizmu rs1019385 genu *GRIN2B* istotnie różniły się od siebie pacjentki o genotypie G/G vs. G/T ($p = 0,004$) oraz pacjentki o genotypie G/G vs. T/T ($p = 0,043$) w zakresie wymiaru wytrwałości (P). Najniższe wartości w tym wymiarze uzyskiwały pacjentki o genotypie G/G.

W przypadku polimorfizmu rs3764028 genu *GRIN2B* istotnie różniły się od siebie pacjentki o genotypie C/C vs. C/A w zakresie wymiaru unikania szkody (HA) (Test Dunna'a $p = 0,004$). Wyższe wartości w tym wymiarze uzyskiwały pacjentki o genotypie C/A.

W przypadku polimorfizmu rs11859727 genu *GRIN2A* istotnie różniły się od siebie pacjentki o genotypie A/A vs. A/C w zakresie wymiaru zależności od nagrody (RD) (Test Dunna'a $p = 0,024$). Wyższe wartości w tym wymiarze uzyskiwały pacjentki o genotypie A/A.

W analogicznej analizie przeprowadzonej w grupie kontrolnej stwierdzono istotną zależność dla polimorfizmu genu *GRIN2B* (rs7301328), polimorfizmów genu *GRIN2A* (rs11859727 i rs727605) oraz polimorfizmu rs8636 genu *SNAP-25*.

W przypadku polimorfizmu rs7301328 genu *GRIN2B* istotnie różniły się od siebie osoby z genotypem G/G vs. C/G i C/C (Test Dunna'a $p = 0,002$) w zakresie

wymiaru zależności od nagrody (RD). Najwyższe wartości w tym wymiarze uzyskiwały osoby o genotypie G/G. Zaobserwowano również istotną różnicę pomiędzy pacjentkami o genotypie C/G vs. G/G ($p = 0,036$) w zakresie wymiaru skłonności do współpracy (C). Wyższe wartości w tym wymiarze uzyskiwały osoby o genotypie G/G.

W przypadku polimorfizmu rs11859727 genu *GRIN2A* istotnie różniły się od siebie osoby o genotypie A/A vs. A/C w zakresie wymiaru autotranscendencji (ST) (Test Dunna'ą $p = 0,034$). Wyższe wartości w tym wymiarze uzyskiwały osoby o genotypie A/C.

W przypadku polimorfizmu rs727605 genu *GRIN2A* istotnie różniły się od siebie osoby o genotypie T/T vs. C/T i C/C (odpowiednio $p = 0,001$ i $p = 0,027$) w zakresie wymiaru osobowości określanego jako wytrwałość (P). Najwyższe wartości w tym wymiarze uzyskiwały osoby o genotypie T/T.

W przypadku polimorfizmu rs8636 genu *SNAP-25* istotnie różniły się od siebie osoby o genotypie C/C vs. T/T w zakresie wymiaru unikania szkody (HA) (Test Dunna'ą $p = 0,009$). Wyższe wartości w tym wymiarze uzyskiwały osoby o genotypie C/C.

Tabela 90. Związek badanych polimorfizmów z cechami osobowości ocenianymi przy pomocy kwestionariusza TC1

Polimorfizm	JP						KON									
	N	P	NS	HA	RD	C	SD	ST	N	P	NS	HA	RD	C	SD	ST
								<i>BDNF</i>								
rs2203877	184	0,041*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	153	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs6265	184	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	142	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs988748	184	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	147	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs2030324	178	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	131	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
								<i>NTRK</i>								
rs1187326	184	ns	ns	ns	0,039*	ns	ns	ns	137	ns	ns	ns	ns	ns	0,049*	ns
rs993315	184	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	137	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs1187327	171	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	129	ns	ns	ns	0,033*	0,033*	ns	ns
rs2289656	184	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	138	0,046*	ns	ns	ns	ns	ns	ns
								<i>FYN</i>								
rs6916861	183	0,018	ns	ns	ns	ns	ns	ns	137	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs3730353	182	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	141	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs706895	183	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	142	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
								<i>GSK3β</i>								
rs3344558	183	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	124	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
								<i>GRN2B</i>								
rs890	183	0,018	ns	ns	ns	ns	ns	ns	143	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs1806201	184	ns	0,033	ns	ns	ns	ns	ns	139	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs7301328	184	ns	0,008	ns	ns	ns	0,037	ns	136	ns	ns	0,001	0,038	ns	ns	ns
rs1019385	181	0,003	ns	ns	ns	ns	ns	ns	135	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs3764028	184	ns	ns	0,004	ns	ns	0,005	ns	142	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
								<i>GRIN2A</i>								
rs11859727	182	ns	ns	ns	0,029	ns	ns	ns	138	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,037
rs1014531	184	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	142	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs727605	184	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	142	0,002	ns	ns	ns	ns	ns	ns
								<i>SNAIP-25</i>								
rs363050	183	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	142	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
rs8636	182	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	141	ns	ns	0,003	ns	ns	ns	ns
rs362552	183	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	137	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

* Ze względu na niską moc testu Dunn'a dla porównań wielokrotnych nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy nosicielami poszczególnych genotypów. P – wytrzymałość, NS – poszukiwanie nowości, HA – unikanie szkody, RD – zależność od nagrody, C – skłonność do współpracy, SD – samokierowanie, ST – autotranscendencja

5.8. Analiza korelacji GxG metodą MDR

Przeprowadzono analizę korelacji gen x gen z wykorzystaniem metody redukcji wielowymiarowej (*Multifactor Dimensionality Reduction* – MDR). Celem przeprowadzonej analizy była odpowiedź na pytanie, czy istnieją kombinacje badanych polimorfizmów, które wykazują asocjacje z JP w istotny sposób zwiększając ryzyko zachorowania.

Tabela 91. Analiza MDR

Cross-validation Statistics: x13 = rs890 <i>GRIN2B</i>	
Training Balanced Accuracy:	0,6239
Training Accuracy:	0,6517
Training Sensitivity:	0,7839
Training Specificity:	0,4639
Training Odds Ratio:	3,1384 (1,9843,4,9636)
Training X ² :	24,8067 (p < 0,0001)
Training Precision:	0,6752
Training Kappa:	0,2565
Training F-Measure:	0,7255
Testing Balanced Accuracy:	0,6239
Testing Accuracy:	0,6517
Testing Sensitivity:	0,7839
Testing Specificity:	0,4639
Testing OddsRatio:	3,1384 (0,7933,12,4162)
Testing X ² :	2,7563 (p = 0,0969)
Testing Precision:	0,6752
Testing Kappa:	0,2565
Testing F-Measure:	0,7255
Cross-validation Consistency:	10/10
IF X13 = 2 = TG	THEN CLASSIFY AS 1. (chory)
IF X13 = 3 = GG	THEN CLASSIFY AS 1. (chory)
IF X13 = 1 = TT	THEN CLASSIFY AS 0. (zdrowy)

W przeprowadzonej analizie zastosowano dokładny test interakcji (*An Explicit test of epistasis*) obejmujący test permutacji przeprowadzony w celu wykrycia i scharakteryzowania nieliniowej interakcji pomiędzy dyskretnymi cechami genetycznymi (badanymi polimorfizmami SNP). Testy permutacji są konieczne, by osiągnąć istotność statystyczną i aby kontrolować poziom wyników fałszywie pozytywnych w trakcie wielokrotnego testowania. W trakcie testów permutacji w celu niedopuszczenia do przesadnego dopasowania modelu (*overfit*) zastosowano sprawdzian krzyżowy (*cross-validation test* – CV). W tabeli 91. zamieszczono wyniki uzyskane z przeprowadzonej analizy.

Przy zastosowaniu dokładnego testu interakcji nie stwierdzono istnienia istotnej kombinacji badanych polimorfizmów, które poprzez działanie epistatyczne zwiększają ryzyko zachorowania ($p = 0,096$). Spośród wszystkich analizowanych polimorfizmów znaczenie predykcyjne wykazał polimorfizm rs890 genu *GRIN2B* ($p < 0,0001$). Posiadanie allelu G w układzie homo- i heterozygotycznym pozwalało na klasyfikację do grupy osób chorych – czynnik ryzyka, a posiadanie allelu T w układzie homozygotycznym pozwalało na klasyfikację do grupy osób chorych – czynnik protekcyjny. Uzyskane wyniki są zgodne z wynikami klasycznej analizy asocjacji przedstawionej w tabeli 53.

5.9. Modele drzew klasyfikacyjnych (decyzyjnych)

Drzewa klasyfikacyjne

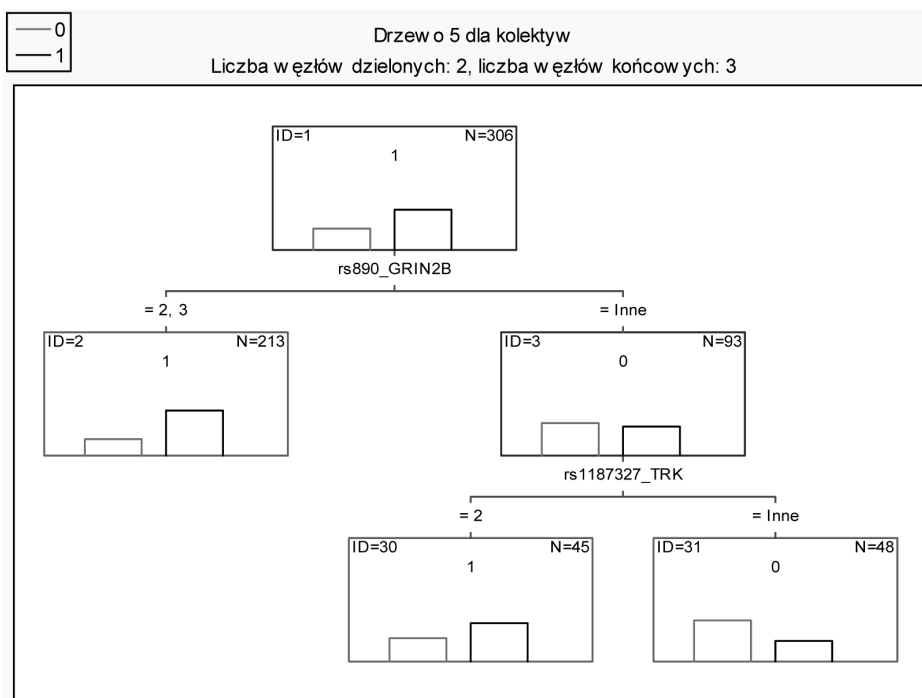
Data mining to niestatystyczne metody eksploracji dużych baz danych (Hand D. 2001). Według definicji zaproponowanej przez W. Frawley (1992) *data mining* to „Nietrywialnie wydobywanie ukrytej, poprzednio nieznannej i potencjalnie użytecznej informacji z danych”. W niniejszej pracy spośród metod *data mining* zastosowano modele drzew klasyfikacyjnych. Metoda ta na podstawie znajomości wartości jednej lub większej liczby predykcyjnych zmiennych niezależnych, określanych mianem zmiennych wejściowych, pozwala dokonać przewidywania wartości zmiennej zależnej (zmiennej wyjściowej), której wartość określa przynależność przypadku do określonej klasy lub grupy. W niniejszej pracy algorytm budowy drzew klasyfikacyjnych został wykorzystany do znalezienia sposobu przypisania osób zdrowych i chorych oraz pacjentów do danego podtypu choroby na podstawie trzech wariantów poszczególnych polimorfizmów badanych genów. Etapy konstrukcji drzewa obejmują: czyszczenie danych – usuwanie danych niespójnych, selekcję danych – wybór analizowanych zmiennych, wybór metody do wydobywania zależności oraz ocenę zależności zidentyfikowanych.

Szczególnie istotnym etapem jest czyszczenie danych – usuwanie wartości bardzo rzadko występujących oraz łączenie w większe kategorie zmiennych przyjmujących szeroki zakres wartości.

Struktura drzewa

Celem analizy z zastosowaniem algorytmu budowy drzew jest znalezienie zbioru logicznych warunków podziału, typu „jeżeli..., to...”, prowadzących do jednoznacznego zaklasyfikowania obiektów.

Drzewo klasyfikacyjne posiada charakterystyczną strukturę, w której wyróżniamy takie elementy, jak korzeń, gałęzie, węzły i liście (rycina 65). Węzły odpowiadają testom przeprowadzonym na wartościach atrybutów analizowanych zmiennych. Pierwszy węzeł w grafie stanowi korzeń. Gałęzie odzwierciedlają wyniki zastosowanych testów, natomiast liście zawierają etykiety poszczególnych klas. Drzewo klasyfikacyjne posiada odwróconą strukturę – rośnie od korzenia (pierwszy węzeł) do liści – (węzły końcowe).

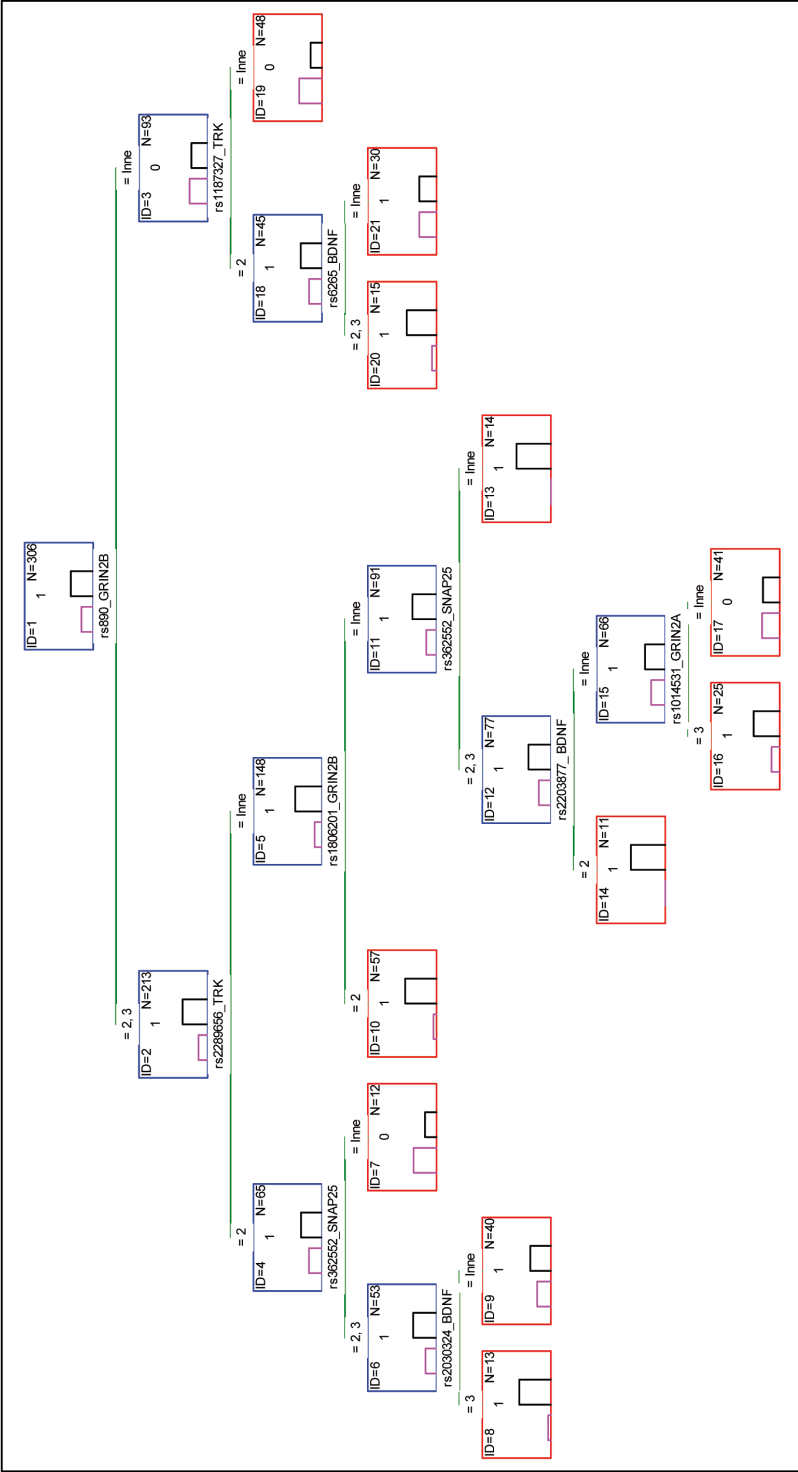


Rycina 65. Graf acykliczny drzewa klasyfikacyjnego: gałęzie – krawędzie grafu, węzły – wierzchołki, z których wychodzi co najmniej jedna gałąź, liście – wierzchołki nie będące węzłami (Etykieta klasy: 0 – zdrowy, 1 – chory; ID – numer węzła; N – liczba obserwacji).

Zaobserwowane elementy badanej przez nas próby przechodzą wzdłuż gałęzi przez węzły. W węzłach podejmowane są decyzje o wyborze gałęzi, wzdłuż której trwa dalsze przesuwanie. W każdym węzle mamy do czynienia z podziałem elementów docierających do podgrupy (względem zapisanego w nim kryterium podziału – testu). Przesuwanie trwa do momentu, gdy napotykamy liść z etykietą jednej z klas.

Drzewo 1 dla kolektyw

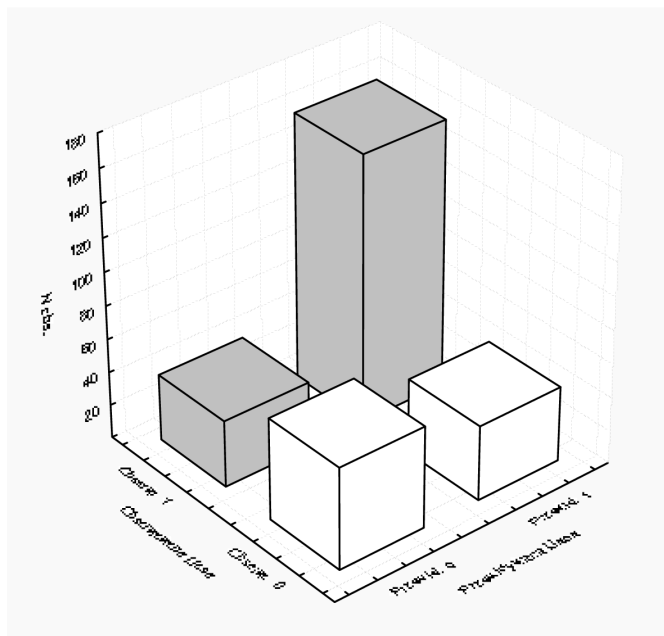
Liczba węzłów dzielonych: 10, liczba węzłów końcowych: 11



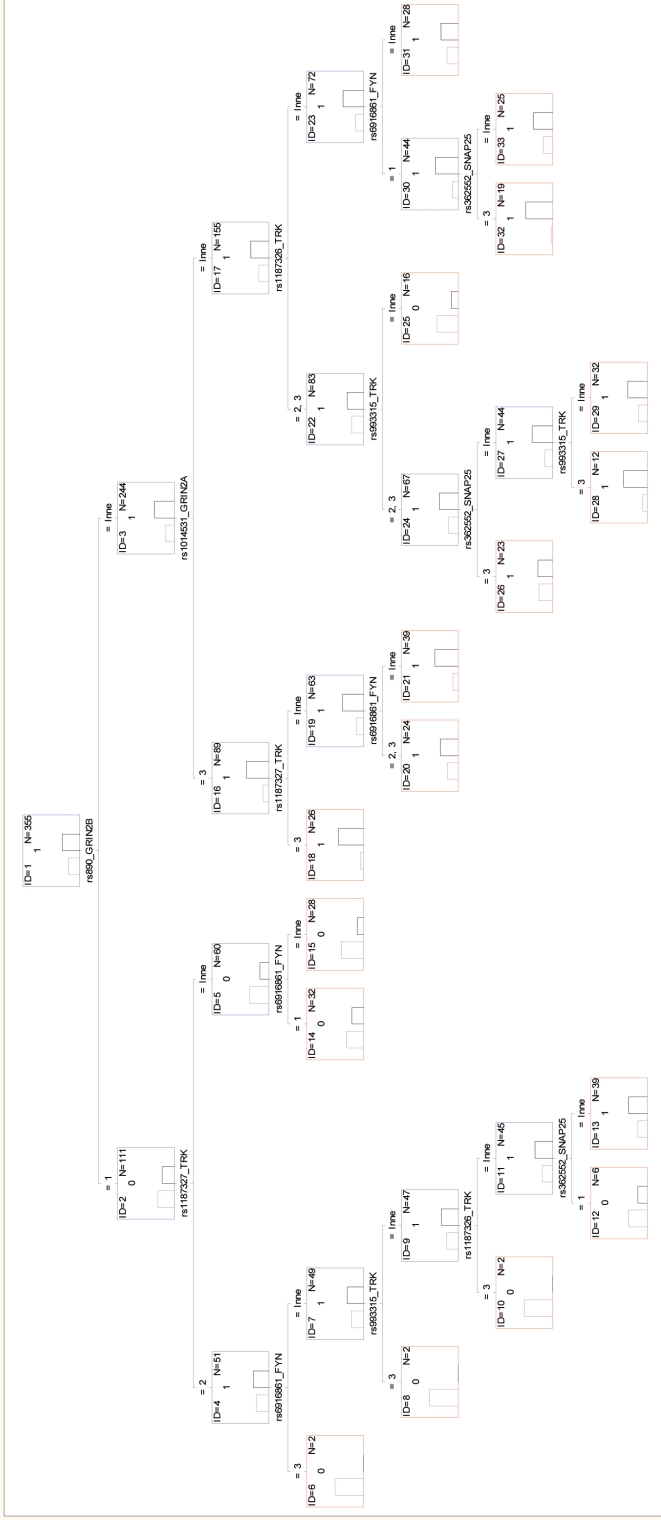
Rycina 66. Drzewo klasyfikacyjne przynależności do grupy: 0 – zdrowy/1 – chory w zależności od posiadanych wariantów badanych polimorfizmów genów. (Etykieta klasy: 0 – zdrowy, 1 – chory; ID – numer węzła; N – liczba obserwacji).

W pierwszym etapie włączono wszystkie analizowane polimorfizmy. W analizie drzew klasyfikacji przyjęto minimalną błędną licznosc równą 30. Przy takiej liczbie błędnych klasyfikacji zakończono rozrost drzewa. W bezpośredniej interpretacji drzewa widzimy, że najtrafniejszym odgałęzieniem klasyfikacyjnym jest odgałęzienie obejmujące węzły: ID = 1, 2, 5, 11, 13. Jest to węzeł czysty zawierający 14 przypadków z rozpoznaniem JP. Oznacza to, że jeśli osoba badana jest posiadaczem wariantu (genotypu) 2 (T/G) lub 3 (G/G) polimorfizmu rs890 genu *GRIN2B* i wariantu 1 (C/C) lub 3 (T/T) polimorfizmu rs2289656 genu *NTRK2* oraz wariantu 1 (G/G) lub 3 (A/A) polimorfizmu rs1806201 genu *GRIN2B* a także wariantu 1 (G/G) lub 3 (A/A) polimorfizmu rs362552 genu *SNAP25* to zostaje ona zaklasyfikowana do grupy pacjentów (rycina 66). Pozostałe węzły końcowe są węzłami mieszanymi co oznacza, że nie doprowadzają do jednoznacznej klasyfikacji zdrowy/chory. Polimorfizmy genu *GRIN2B* i *NTRK2* tego odgałęzienia wykazały również asocjację z JP w klasycznej analizie.

Trafność predykcyjna tego modelu została oszacowana na poziomie 72,22%. 78% poprawnych klasyfikacji zaobserwowano w przypadku grupy pacjentów, a 60% w przypadku grupy kontrolnej (rycina 67).



Rycina 67. Porównanie obserwowanych i oczekiwanych prawidłowych i nieprawidłowych klasyfikacji zdrowy/chory przy zastosowaniu modelu drzewa klasyfikacyjnego, stworzonego na podstawie polimorfizmów badanych genów (kolor SZARY – prawidłowe (N = 160) i nieprawidłowe (N = 45) klasyfikacje osób chorych; kolor biały – prawidłowe (N = 61) i nieprawidłowe (N = 40) klasyfikacje osób zdrowych).

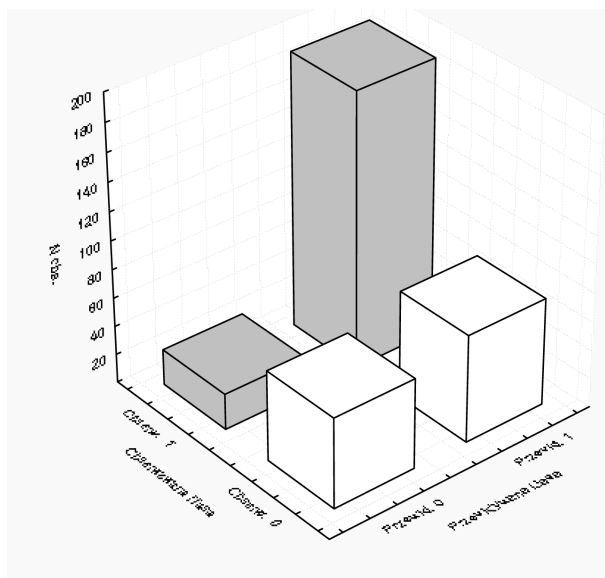


Rycina 68. Drzewo klasyfikacyjne przynależności do grupy: 0 – zdrowy/1 – chory w zależności od posiadanych wariantów wybranych polimorfizmów genów. (Etykieta klasy: 0 – zdrowy, 1 – chory; ID – numer węzła; N – liczba obserwacji).

W kolejnym etapie do utworzenia modelu drzew decyzyjnych wybrano jedynie polimorfizmy wyłonię jako istotne w analizie regresji logistycznej (tabela 85).

W bezpośredniej interpretacji drzewa trudno wyłonić najtrafniejsze odgałęzienie ze względu na typowanie według dwóch z trzech możliwych genotypów (=inne), brak istotnych różnic w klasyfikacji do grupy chory/zdrowy (np. węzeł ID = 2) lub ze względu na zbyt małą liczbę obserwacji (np. węzeł ID = 6 N = 2) (rycina 68).

Trafność predykcyjna tego modelu wynosi 71,83%. Stwierdzono porównywalną poprawność klasyfikacyjną dla obu grup chory/zdrowy odpowiednio 71,9% i 71,6% (rycina 69).



Rycina 69. Porównanie obserwowanych i oczekiwanych prawidłowych i nieprawidłowych klasyfikacji zdrowy/chory przy zastosowaniu modelu drzewa klasyfikacyjnego, stworzonego na podstawie wybranych istotnych polimorfizmów badanych genów (kolor szary – prawidłowe (N = 192) i nieprawidłowe (N = 75) klasyfikacje osób chorych; kolor biały – prawidłowe (N = 63) i nieprawidłowe (N = 25) klasyfikacje osób zdrowych).

Wyniki analizy drzewa klasyfikacyjnego predykcji przynależności do typu JP 1 – bulimiczny/2 – restrykcyjny w zależności od posiadanych wariantów badanych polimorfizmów przedstawia rycina 70.

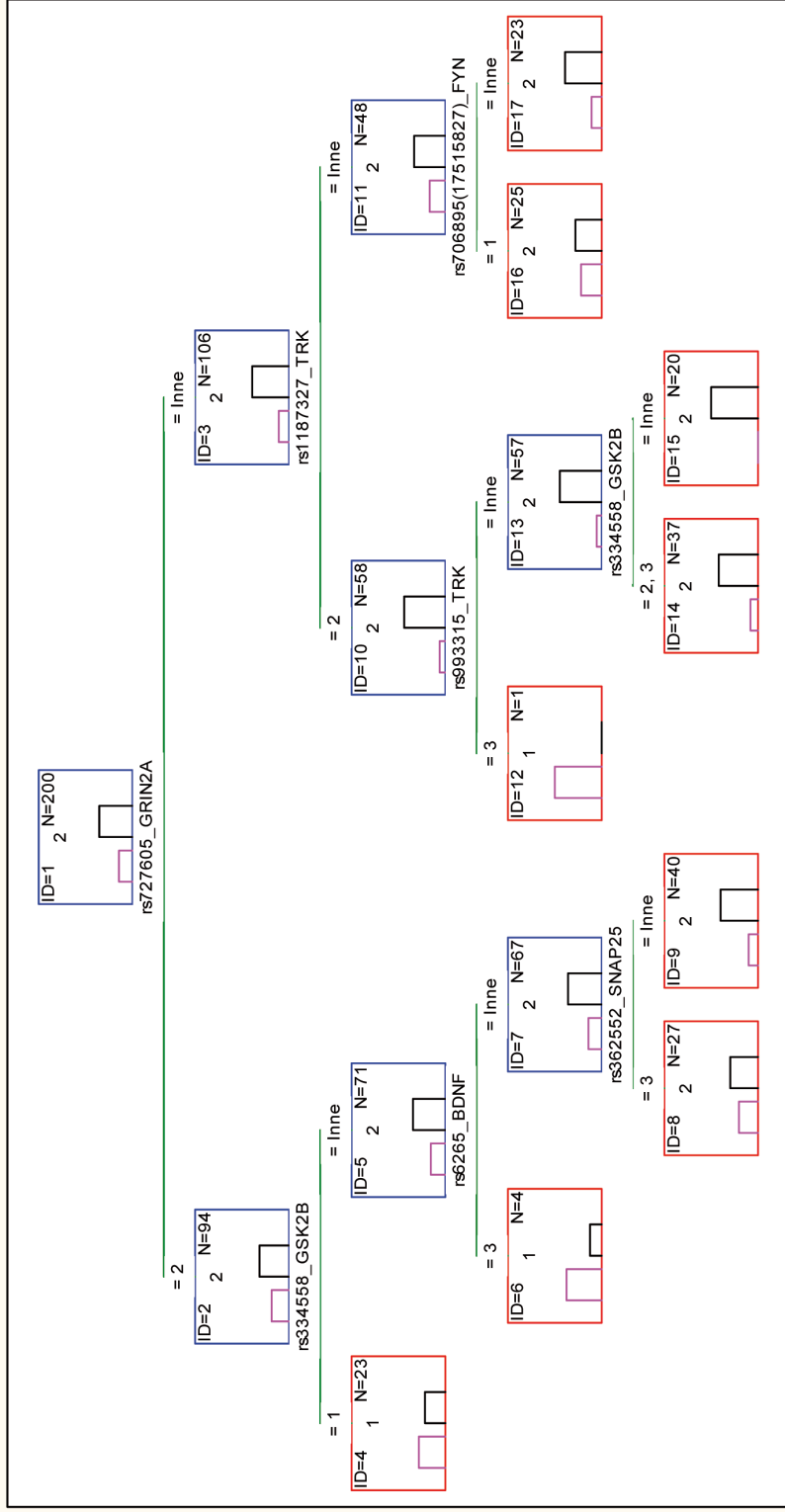
Trafność predykcyjna tego modelu wynosi 74%. % prawidłowych klasyfikacji do grupy pacjentów o typie bulimicznym wynosił 60,71%, natomiast do grupy pacjentów o typie restrykcyjnym 76,16% (rycina 71).



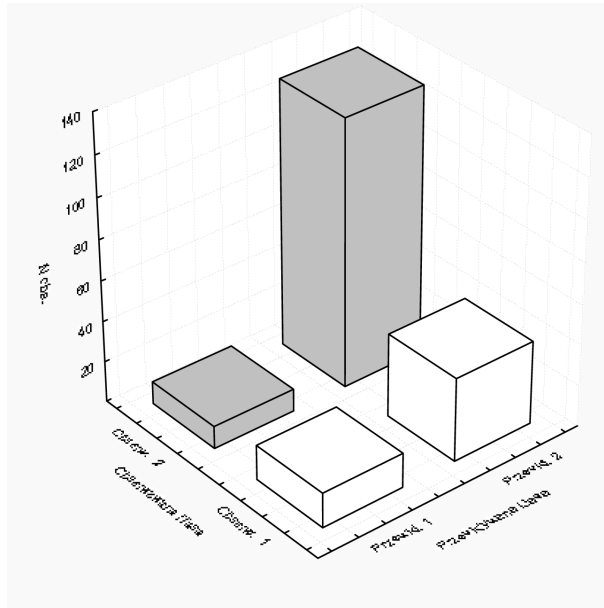
Drzewo 1 dla typ choroby

Liczba węzłów dzielonych: 8, liczba węzłów końcowych: 9

Warunek uwzględniania: $v_2=1$



Rycina 70. Drzewo klasyfikacyjne przynależności do typu JP: 1 – bulimiczny/ 2 – restrykcyjny w zależności od posiadanych wariantów badanych polimorfizmów genów (Etykieta klasy: 1 – JP typ bulimiczny, 2 – JP typ restrykcyjny, ID – numer węzła; N – liczba obserwacji).

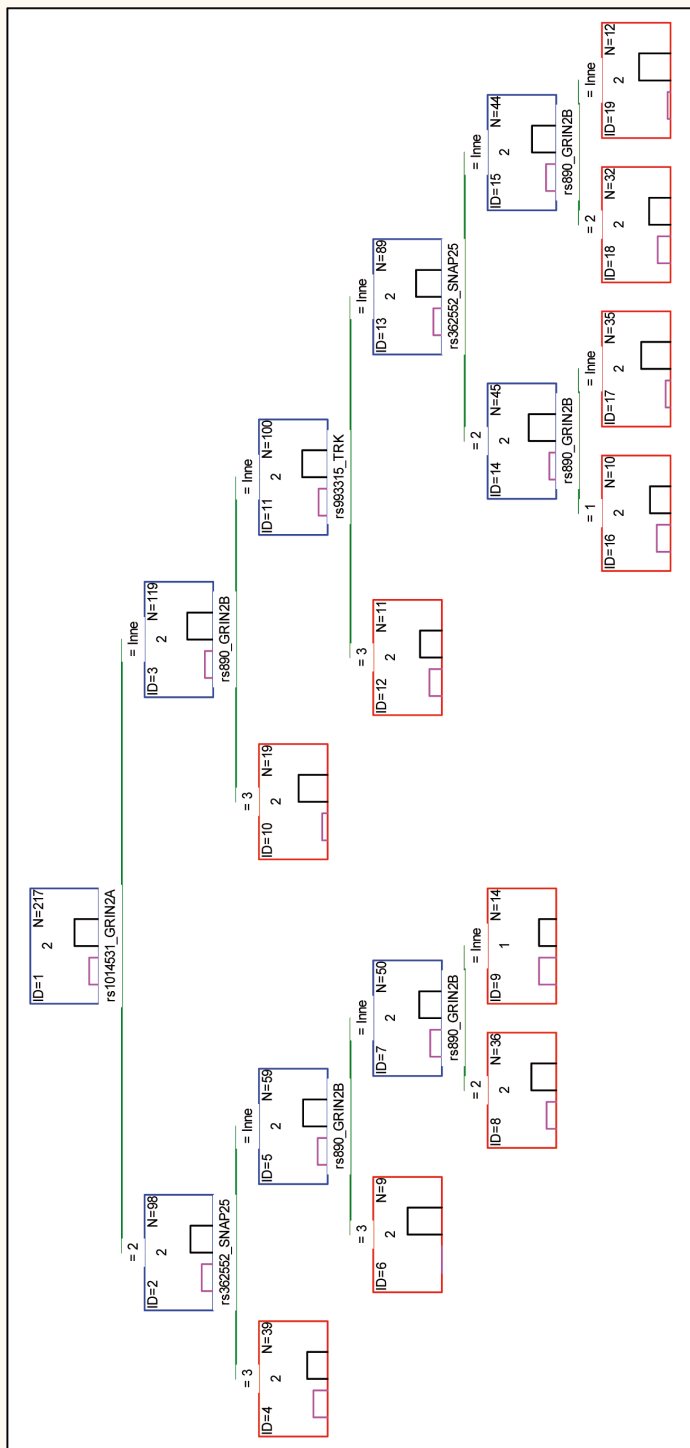


Rycina 71. Porównanie obserwowanych i oczekiwanych prawidłowych i nieprawidłowych klasyfikacji typu JP: 1 – bulimiczny/2 – restrykcyjny przy zastosowaniu modelu drzewa klasyfikacyjnego: stworzonego na podstawie polimorfizmów badanych genów (kolor szary – prawidłowe (N = 131) i nieprawidłowe (N = 11) klasyfikacje osób chorych o typie restrykcyjnym; kolor biały – prawidłowe (N = 17) i nieprawidłowe (N = 41) klasyfikacje osób chorych o typie bulimicznym).

Drzewo 1 dla typ choroby

Liczba w węzłach dzielonych: 9, liczba w węzłach końcowych: 10

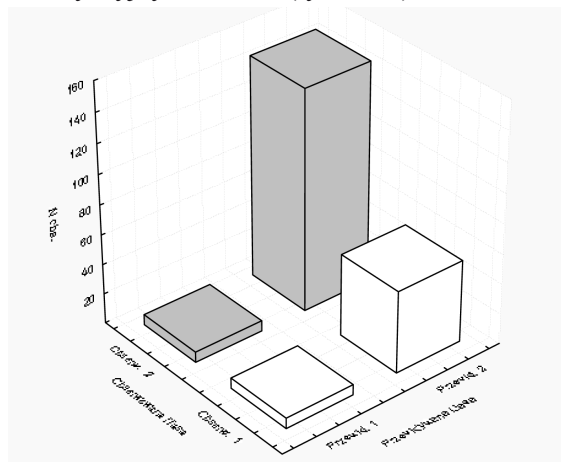
Warunek uwzględniania: v2=1



Rycina 72. Drzewo klasyfikacyjne przynależności do typu JP: 1 – bulimiczny/2 – restrykcyjny w zależności od posiadanych wariantów wybranych polimorfizmów genów (Etykieta klasy: 1 – JP typ bulimiczny, 2 – JP typ restrykcyjny; ID – numer węzła; N – liczba obserwacji).

Analogicznie jak przy analizie drzew klasyfikacyjnych chory/zdrowy przeprowadzono analizę przynależności do typu JP 1 – bulimiczny/2 – restrykcyjny w zależności od posiadanych wariantów wybranych polimorfizmów (rycina 72).

Trafność predykcyjna tego modelu wyniosła 71,43%. % prawidłowych klasyfikacji do grupy pacjentów o typie bulimicznym wynosił 50,00%, natomiast do grupy pacjentów o typie restrykcyjnym 72,91% (rycina 73).



Rycina 73. Porównanie obserwowanych i oczekiwanych prawidłowych i nieprawidłowych klasyfikacji typu JP: 1 – bulimiczny/2 – restrykcyjny przy zastosowaniu modelu drzewa klasyfikacyjnego stworzonego na podstawie polimorfizmów badanych genów (kolor szary – prawidłowe (N = 131) i nieprawidłowe (N = 11) klasyfikacje osób chorych o typie restrykcyjnym; kolor biały – prawidłowe (N = 17) i nieprawidłowe (N = 41) klasyfikacje osób chorych o typie bulimicznym).

Określenie kryteriów oceny trafności predykcji

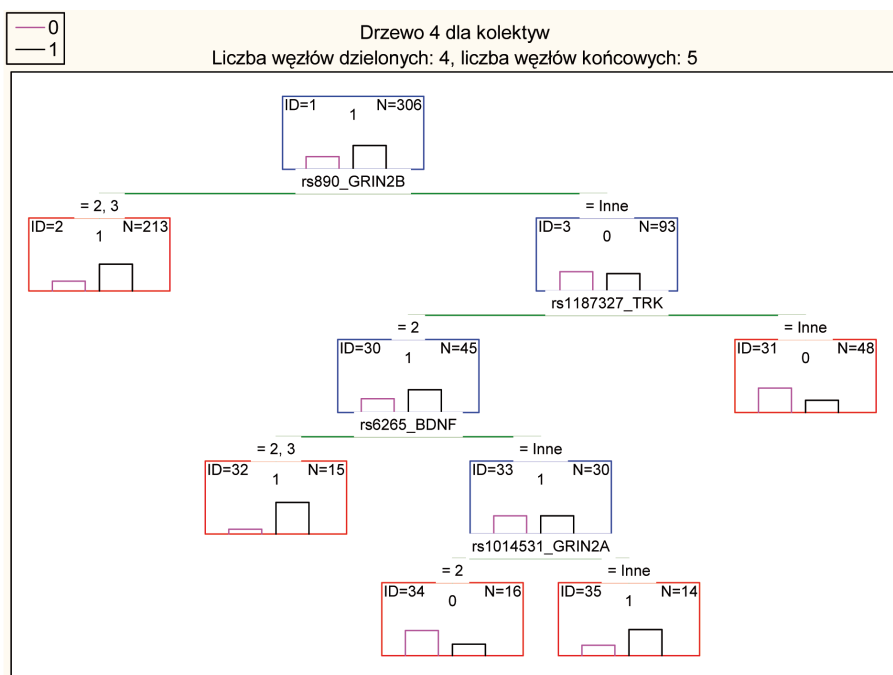
Celem stosowania algorytmów drzew klasyfikacyjnych jest otrzymanie modelu o najlepszej trafności predykcyjnej. W drzewach klasyfikacyjnych o złożonej konstrukcji zobrazowane zostają przypadkowe zależności w zbiorze danych wykorzystanych do konstruowania modelu (zbiorze uczącym się). Z tego względu możemy mieć do czynienia z pojęciem nadmiernego dopasowania do danych trenujących – podzbiorów danych, na których działanie modelu jest testowane. Problem ten przejawia się małym błędem klasyfikacji na próbie uczącej się i dużym błędem przy predykcji przypadków nowych, nie analizowanych do tej pory przez drzewo. Aby problem ten zminimalizować stosuje się procedurę przycinania, dzięki czemu otrzymujemy drzewa o prostszej strukturze. Stosując tę metodę należy z jednej strony wybrać drzewo możliwie najprostsze, z drugiej wystarczająco złożone, by odzwierciedlać znane fakty. W niniejszym opracowaniu w procesie przycinania zastosowano strategię sprawdzianu krzyżowego na próbie testowej.

Analizie poddano 6 możliwych wariantów drzew klasyfikacyjnych uzyskanych w wyniku przycięcia (tabela 92).

Tabela 92. Wyniki sprawdzianu krzyżowego dla drzew klasyfikacyjnych przynależności do grupy 0 – zdrowy/1 – chory w zależności od posiadanych wariantów badanych polimorfizmów

	Końcowe – węzły	SK – koszt	SK std. – błąd	Resubstytucji – koszt	Węzeł – złożoność
Drzewo 1	16	0,405	0,028	0,222	0,000
Drzewo 2	13	0,399	0,028	0,232	0,003
Drzewo 3	8	0,389	0,028	0,255	0,005
Drzewo 4	5	0,359	0,027	0,275	0,007
Drzewo 5	3	0,327	0,027	0,294	0,010
*Drzewo 6	1	0,346	0,027	0,346	0,026

*najlepsze drzewo

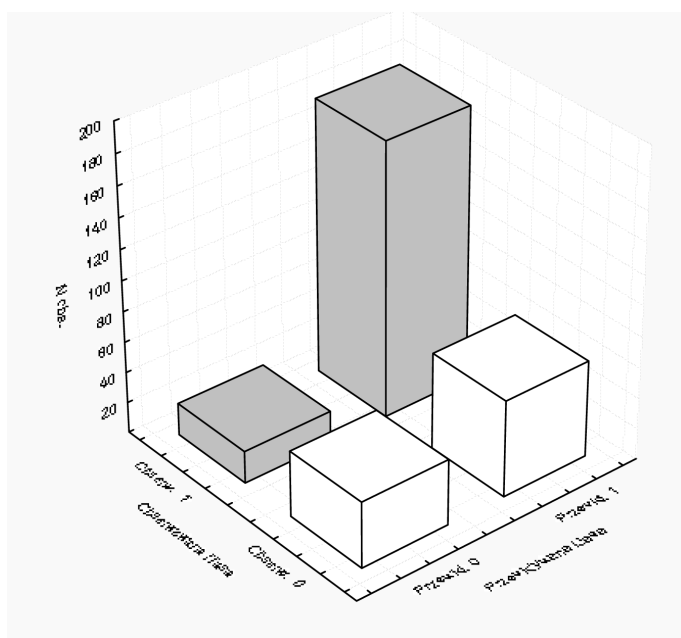


Rycina 74. Drzewo klasyfikacyjne przynależności do grupy 0 – zdrowy/1 – chory w zależności od posiadanych wariantów badanych polimorfizmów, wybrane na podstawie wyników sprawdzianu krzyżowego (Etykieta klasy: 0 – zdrowy, 1 – chory; ID – numer węzła; N – liczba obserwacji).

Pomimo że program wskazał na drzewo 6 jako drzewo o najlepszej trafności predykcyjnej, to uzyskano w ten sposób drzewo jednowęzłowe nie doprowadzające do jednoznacznego podziału grupy badanej na chorych i zdrowych. Utworzone drzewo nie ma zatem prawidłowej wartości prognostycznej, ponieważ nie potrafi zaklasyfikować nowych przypadków, a jedynie usystematyzowuje rozpoznanie przypadków znanych.

Wszystkie wyodrębnione w teście krzyżowym modele charakteryzowały się podobnym poziomem predykcji (~60%). Jednak najbardziej optymalny (ze względu na liczbę analizowanych polimorfizmów oraz liczebności obserwacji) okazał się model drzewa nr 4 (rycina 74).

Trafność predykcyjna tego modelu wyniosła 72,54%. Procent prawidłowych klasyfikacji do grupy pacjentów wynosi 89,5%, natomiast do grupy kontrolnej 40,56% (rycina 75).



Rycina 75. Porównanie obserwowanych i oczekiwanych prawidłowych i nieprawidłowych klasyfikacji zdrowy/chory przy zastosowaniu modelu drzewa 4, wybranego na podstawie wyników sprawdzianu krzyżowego (kolor szary – prawidłowe (N = 179) i nieprawidłowe (N = 21) klasyfikacje osób chorych; kolor biały – prawidłowe (N = 43) i nieprawidłowe (N = 63) klasyfikacje osób zdrowych).

W przypadku zastosowania algorytmu drzew klasyfikacyjnych dla predykcji przynależności pacjentów do określonego typu choroby nie uzyskano wystarczającej trafności predykcyjnej żadnego z analizowanych modeli – błąd klasyfikacji wynosił w przybliżeniu 50%.

5.10. Analiza mocy

Moc badań genetycznych analizowano przy pomocy programu Quanto. W obliczeniach zastosowano model *unmatched case-control study* dla standardowych badań grup chorych w porównaniu do osób zdrowych z grupy kontrolnej. Adekwatnie do prowadzonych analiz wybrano hipotezę *gene only* wybierając jako punkt odniesienia częstość alleli rzadziej występujących u pacjentów. Dla chorób złożonych przyjęto model dziedziczenia *Log-additive*. Przyjęto ryzyko populacyjne dla choroby na poziomie 1%. Wyniki przedstawiono w tabeli 93.

Tabela 93. Szacowana w procentach moc badania asocjacyjnego dla rzeczywistego wpływu badanych alleli na ryzyko JP

Gen	rs	OR	Moc
<i>BDNF</i>	rs2203877	1,023	0,050
<i>BDNF</i>	rs6265	1,492	0,652
<i>BDNF</i>	rs988748	1,276	0,307
<i>BDNF</i>	rs2030324	1,550	0,836
<i>NTRK2</i>	rs1187326	0,798	0,259
<i>NTRK2</i>	rs993315	1,198	0,233
<i>NTRK2</i>	rs1187327	0,122	0,118
<i>NTRK2</i>	rs2289656	0,823	0,161
<i>FYN</i>	rs6916861	0,631	0,641
<i>FYN</i>	rs3730353	0,771	0,203
<i>FYN</i>	rs706895	0,771	0,285
<i>GSK3β</i>	rs334558	0,701	0,657
<i>GRIN2B</i>	rs890	1,838	0,986
<i>GRIN2B</i>	rs1806201	1,479	0,699
<i>GRIN2B</i>	rs7301328	1,098	0,096
<i>GRIN2B</i>	rs1019385	1,037	0,057
<i>GRIN2B</i>	rs3764028	1,037	0,050
<i>GRIN2A</i>	rs1014531	1,284	0,398
<i>GRIN2A</i>	rs727605	0,965	0,056
<i>GRIN2A</i>	rs11859727	1,103	0,102
<i>SNAP-25</i>	rs363050	1,147	0,159
<i>SNAP-25</i>	rs8636	1,023	0,052
<i>SNAP-25</i>	rs362552	1,041	0,058

5.11. Analiza zgodności z prawem równowagi Hardy'ego-Weinberga

W związku z przyjętym modelem badawczym analizę zgodności częstości rozkładu genotypów badanych polimorfizmów typu SNP z prawem równowagi Hardy'ego-Weinberga przedstawiono dla grupy pacjentek łącznie z grupą kontrolną. Wyniki dla poszczególnych polimorfizmów umieszczone są w analizie haplotypów dla poszczególnych genów w dalszej części rozdziału Wyniki. W przedstawionym badaniu stwierdzono wyraźne odstępstwo od prawa Hardy'ego-Weinberga w całej grupie badanej, w odniesieniu do polimorfizmu rs2203877 genu *BDNF*.

6. DYSKUSJA

6.1. Czynniki kliniczne i socjodemograficzne

Wszyscy uczestnicy badania z rozpoznaniem JP zostali zrekrutowani w trakcie hospitalizacji w Klinice Psychiatrii Dzieci i Młodzieży Katedry Psychiatrii UM w Poznaniu. Podział grupy badanej na typy jadłowstrętu psychicznego (JP) został dokonany w oparciu o ustrukturyzowany wywiad zawierający kryteria diagnostyczne zgodne z klasyfikacją DSM-IV. Większość pacjentek biorących udział w badaniu stanowiły pacjentki o typie restrykcyjnym (JP_R) (71,1%), pozostałe posiadały rozpoznanie JP o typie bulimicznym (JP_B) (28,%). W badanej grupie stosunek pacjentek JP_R do JP_B wynosił 3:1. Przewaga pacjentek o typie restrykcyjnym JP wśród pacjentów szpitalnych wynika z przyjętych wskazań do hospitalizacji, który uwzględnia ogólny stan pacjenta oraz sytuację psychospołeczną. Rekrutacja prowadzona w warunkach szpitalnych nie odzwierciedla rzeczywistej częstości zachorowań na poszczególne typy JP w populacji polskiej, dla których brak jest danych literaturowych, a niniejsza praca nie miała charakteru badań epidemiologicznych. W przedstawionym badaniu brały udział głównie pacjentki młode i bardzo młode (średni wiek 17,5), w zdecydowanej większości hospitalizowane po raz pierwszy lub drugi (N = 198), dla których średni wiek trwania choroby był poniżej pięciu lat. W związku z powyższym podział na typy JP prowadzony był w oparciu o wczesny etap choroby, a więc wynikający z jej pierwotnej etiologii. Ponieważ badanie nie miało charakteru badania prospektywnego nie analizowano zmiany diagnozy, która może również wynikać z prowadzonej terapii, często przyczyniającej się do zmiany z fazy ostrej choroby w przewlekłą np. z JP_R w JP_B, bulimię (B) lub zaburzenia odżywiania się, nieokreślone (*Eating Disorders Not Otherwise Specified* – ENDOS) [115, 295]. Z badań hiszpańskich wynika, że częstość rozpoznania poszczególnych typów zaburzeń odżywiania się jest zależna od miejsca prowadzenia rekrutacji. W warunkach szpitalnych wśród zaburzeń odżywiania się stwierdzono 42% JP, 18% B i 40% ENDOS, natomiast w warunkach ambulatoryjnych stwierdzono 25% JP, 25% B i 50% ENDOS) [87]. Wyniki badań przedstawione przez Milos i wsp. (2005) wydają się wierniej przedstawiać częstość zachorowań na poszczególne typy JP ze względu na szeroko zakrojoną rekrutację pacjentów, prowadzoną wśród pacjentów szpitalnych, ambulatoryjnych, w grupach wsparcia oraz wśród osób z zaburzeniami odżywiania się, które odpowiedziały na apel w lokalnej gazecie. Wśród pacjentów, u których potwierdzono rozpoznanie JP 53% stanowili pacjenci o typie restrykcyjnym, a 47% o typie bulimicznym wyznaczając stosunek 1:1. Trudność w ustaleniu częstości występowania poszczególnych typów JP, jak i samego JP wynika również z powodu zmiany diagnozy w trakcie trwania choroby [295]. W zaprezentowanych badaniach prospektywnych weryfikacja diagnozy była przeprowadzona dwukrotnie po 12 i 30 miesiącach. W przypadku pierwotnie zdiagnozowanych pacjentek z JP 56% utrzymało rozpoznanie po 12 i tylko 49% po 30 miesiącach. Stopień utrzymania diagnozy

był podobny w obu typach JP: typ restrykcyjny utrzymał się u 57% po 12 mies. i 48% po 30 mies.; typ bulimiczny utrzymał się u 54% po 12 mies. i u 50% po 30 mies. Podsumowując wyniki badań przeprowadzonych po 30 miesiącach stwierdzono, że wśród pacjentów z JP tylko 7% uzyskało remisję, 13% zmieniło diagnozę na bulimię, 17% na ENDOS. Pomimo tego JP charakteryzował się największą stabilnością diagnozy (62%) w porównaniu do bulimii (49%) i ENDOS (31%). Oznacza to, że w przypadku JP, o najwyższej stabilności diagnozy spośród wszystkich zaburzeń odżywiania się, biorąc pod uwagę pierwotne rozpoznanie, istnieje największa szansa wyselekcjonowania możliwie homogenicznej grupy pacjentów.

Różnice w rozkładach średnich wieku

Średni wiek pacjentek biorących udział w badaniu wynosił 17,5 lat. Wiek pacjentek wynikał z faktu prowadzenia rekrutacji głównie w Klinice Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, gdzie hospitalizuje się osoby do momentu uzyskania pełnoletności. Do badania włączono również pacjentki starsze, które w przebiegu choroby były hospitalizowane w Klinice Psychiatrii Dzieci i Młodzieży. W większości dostępnych badań dotyczących zarówno genetycznych analiz asocjacyjnych, jak i testów neuropsychologicznych średni wiek pacjentek z JP wynosił powyżej 20 lat: 20,2 lat [244], 22,9 lat [225] i 27,1 lat [204]. W związku z powyższym jednym z przyjętych kryteriów podziału w analizach wykonywania testów neuropsychologicznych był wiek: do 18. roku życia włącznie, charakteryzujący grupę chorych w okresie adolescencji, u których czas trwania choroby był stosunkowo krótki oraz grupę powyżej 18. roku życia charakteryzującą grupę pacjentek dorosłych [416]. Ponadto za przyjęciem takiego kryterium podziału przemawiają również dane epidemiologiczne oraz liczne prace dotyczące badań nad JP, w których przyjmuje się, że okres dzieciństwa mieści się w przedziale 7–13 lat, adolescencji 14–18, a dorosłości powyżej 18 lat [45]. Osiągnięcie wieku pełnoletniego jest punktem krytycznym w kwestii przejścia pacjentek spod opieki specjalistów w zakresie psychiatrii dzieci i młodzieży pod opiekę psychiatrii dorosłych, co wiąże się ze zmianą w podejściu do leczenia i stosowanej psychoterapii [474]. Średni wiek pacjentek z JP o typie restrykcyjnym wynosił 16,9 lat i był istotnie niższy niż pacjentek o typie bulimicznym, który wynosił 18,8 lat. Jest to zgodne z danymi z piśmiennictwa, które wskazują niestabilność diagnozy w ciągu pierwszych 5 lat trwania choroby od typu restrykcyjnego do bulimicznego, w związku z czym wśród najmłodszych pacjentek przeważa typ restrykcyjny [115, 295]. W przypadku grupy kontrolnej średni wiek wynosił 19,6 lat i była to grupa istotnie starsza od grupy badanej. Dobór grupy kontrolnej został celowo przeprowadzony w grupie osób starszych w celu zminimalizowania ryzyka rozwoju zaburzeń odżywiania się, niemniej w taki sposób, aby móc wyodrębnić porównywalne rozwojowo dziewcząt i osób dorosłych.

Liczba lat nauki i wykształcenie

Liczba lat nauki i zdobyte wykształcenie były adekwatne do wieku pacjentek niezależnie od typu JP. Wśród badanych pacjentek zaledwie 15 osób (5,8%) przerwało

naukę z powodu choroby. Natomiast zdecydowana większość pacjentek kontynuowała proces edukacji.

Wiek początku zachorowania

Średni wiek początku zachorowania w grupie badanej przypadał na 15. rok życia, bez istotnych różnic pomiędzy pacjentkami wyróżnionymi ze względu na typ choroby. Uzyskane wyniki są zgodne z danymi literaturowymi wskazującymi, że największa zachorowalność na jądłowstręt psychiczny przypada na okres adolescencji. Ponadto w wielu badaniach dowiedziono, że lepszy przebieg choroby i rokowanie jest związane z zachorowaniem w okresie adolescencji [45, 165].

Leczenie ambulatoryjne i liczba hospitalizacji

Prawie połowa pacjentek przed hospitalizacją podjęła próbę leczenia objawów somatycznych. U większości pacjentek hospitalizowanych po raz kolejny obserwowano brak skuteczności ambulatoryjnego leczenia podtrzymującego i pogorszenie objawów choroby, które były przyczyną ponownej hospitalizacji. Nie ma dokładnych badań epidemiologicznych w tym zakresie dla populacji polskiej, niemniej jednak badania prospektywne wskazują, że zarówno dłuższy czas leczenia szpitalnego (ponad pół roku), jak i zwiększenie liczby hospitalizacji wiążą się z gorszym rokowaniem w zakresie słabszych wyników leczenia i zwiększonej śmiertelności [178, 442].

Indeks masy ciała

Średnia wskaźnika BMI pacjentek z JP niezależnie od momentu jego oznaczenia (przed zachorowaniem, w okresie pierwszych dni hospitalizacji) była istotnie niższa niż w grupie kontrolnej osób zdrowych (BMI przed zachorowaniem $p = 0,014$; BMI w okresie pierwszych dni hospitalizacji $p < 0,000$), przy czym efekt ten był silniej wyrażony w podgrupie pacjentek o typie restrykcyjnym choroby (BMI przed zachorowaniem $p = 0,005$; BMI w okresie pierwszych dni hospitalizacji $p < 0,000$). Z badań Lwow i wsp. (2007) przeprowadzonych wśród uczennic liceum wynika, że u dziewcząt w wieku adolescencyjnym niedobór masy ciała (BMI $< 18,5$) koreluje z brakiem akceptacji własnego ciała i stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju JP [279]. Indeks masy ciała jest jednym z istotnych kryteriów diagnostycznych jądłowstrętu psychicznego (niedobór masy ciała $>15\%$, BMI $< 17,5$), jak i wskazaniem do hospitalizacji (niedobór masy ciała $> 25\%$, BMI < 15) [355]. Liczne badania wskazują, że stopień utraty masy ciała jest związany z przebiegiem jądłowstrętu psychicznego [32, 380], wynikami leczenia [59], a także funkcjami poznawczymi [97, 310]. Dlatego w niniejszym badaniu wskaźnik BMI oznaczony w pierwszym tygodniu hospitalizacji został wykorzystany, jako jedna z istotnych zmiennych w analizach korelacji z badanymi czynnikami klinicznymi i funkcjami poznawczymi, co zostanie przedstawione w kolejnych rozdziałach.

Pierwsza miesiączka i leczenie hormonalne

Średni wiek wystąpienia pierwszej miesiączki u pacjentek z JP wynosił $12,8 \pm 1,5$ lat i nie odbiegał od danych epidemiologicznych, według których w naszych warunkach klimatycznych u około 60% dziewcząt pierwsza miesiączka występuje w 12–13 roku życia, a w pozostałych przypadkach powinna się pojawić w wieku 10–17 lat [104, 476]. W przypadku 11% pacjentek nie stwierdzono wystąpienia pierwszej miesiączki, przy czym powodem mógł być zarówno młody wiek, jak i toczący się proces chorobowy. Obserwacje kliniczne wskazują, że zachorowanie na JP w okresie dzieciństwa i adolescencji może powodować opóźnienie okresu dojrzewania seksualnego, a także zaburzenia miesiączkowania. Zaburzenia te w późniejszym okresie życia często są przyczyną niepowodzeń rozrodu u pacjentek z JP [201]. Spośród pacjentek, u których wystąpiła amenorrhea, 40 przyjmowało suplementację hormonalną z powodu zaburzeń miesiączkowania.

Stosowane leczenie

Wśród badanych pacjentek 58,6% zostało objętych leczeniem farmakologicznym, wśród których największa grupa pacjentów (54%) przyjmowała leki przeciwdepresyjne, które mogą mieć wpływ na funkcje poznawcze [285]. Ponieważ jednak pacjentki w momencie wykonywania testów neuropsychologicznych nie przyjmowały leków wpływających na sprawność wykonywania kwestionariuszy i testów, nie uwzględniono tych informacji w dalszych analizach.

Wynik terapii

Wśród badanych pacjentek 63% ukończyło zaplanowany proces terapeutyczny, natomiast 23% zostało wypisanych na własną lub prawnych opiekunów prośbę. Brak informacji w kartach wypisowych nie pozwolił na ustalenie dokonanych przyczyn wypisu. Zgodnie z danymi literaturowymi niepowodzenia w terapii i duża liczba pacjentek przerywających leczenie z różnych przyczyn może sięgać nawet 50% [459].

Wywiad rodzinny – dane dotyczące pacjentek

Większość pacjentek (66,8%) pochodziła z rodzin pełnych, 17,9% z rodzin niepełnych, rozbitych lub zrekonstruowanych, a 0,4% przebywało w rodzinach zastępczych lub placówkach opiekuńczych. Jedna trzecia pacjentek (27,7%) mieszkała w dużych miastach powyżej 100 tysięcy mieszkańców, 33,9% w miastach do 100 tysięcy mieszkańców, a 27,3% na wsi. Rodzice swoje warunki materialne oceniali najczęściej jako średnie (42,2%) oraz dobre lub bardzo dobre (30,8%). 8,6% rodziców oceniło swoje warunki jako złe lub bardzo złe. W badaniach czynników społeczno-kulturowych, sprzyjających rozwojowi JP, wskazywano, że zamieszkiwanie w dużym mieście stawia przed młodą kobietą wysokie wymagania i jest jednym z czynników sprzyjających rozwojowi JP. Przedstawione wyniki wydają się temu przeczyć, ponieważ zaobserwowano równomierny rozkład procentowy pacjentek

z JP niezależnie od miejsca zamieszkania. Niewątpliwie należy wziąć pod uwagę proces postępującej urbanizacji małych miast i wsi oraz potrzeby dostosowania się do społecznych norm kreowanych w szeroko dostępnych mediach [457].

Zdecydowana większość rodziców obserwowała prawidłowy rozwój ruchowy swoich dzieci (86,7%). Tylko u 1,56% pacjentów przebiegał on nieprawidłowo. Rozwój mowy u 87,11% badanych przebiegał bez zakłóceń, natomiast u 1,56% stwierdzano jego opóźnienia lub zaburzenia artykulacji. Większość pacjentów (87,9%) zaczęło kontrolować swoje potrzeby fizjologiczne o czasie, natomiast opóźnienie procesu kontroli zaobserwowano tylko u jednego pacjenta (0,4%). Nie stwierdzono zatem, aby jakkolwiek z analizowanych czynników współwystępował istotnie częściej w grupie pacjentek, wskazując na zaburzenia rozwoju mózgu i zmian w kształtowaniu się połączeń neuronalnych zgodnie z teorią neurorozwojową zaproponowaną przez Connan`a w 2003 roku [79].

Zaburzenia łaknienia w okresie niemowlęcym stwierdzono w 1,94% przypadków, w okresie przedszkolnym u 4,7% przypadków, natomiast w okresie szkolnym poprzedzającym wystąpienie choroby aż u 73% przypadków. Uzyskane informacje z wywiadu z rodzicami nie są obiektywne, ponieważ często utożsamiają oni odmowę jedzenia z brakiem apetytu. Wskazuje się, że wiele pacjentek z JP odczuwa głód, z którym walczy np. poprzez ograniczanie posiłków, intensywne ćwiczenia czy stosowanie środków hamujących apetyt, by zyskać kontrolę nad swoim ciałem [400].

W grupie badanej nie stwierdzano poważnych chorób somatycznych. Najczęściej rodzice zgłaszali przebycie przez dzieci stanów zapalnych górnych i dolnych dróg oddechowych oraz obecność alergii. Kolejną pod względem liczebności grupą były pacjentki, u których w wywiadzie stwierdzono różnego rodzaju interwencje chirurgiczne.

U połowy pacjentek z grupy badanej (54,3%) rozpoznano współistniejące zaburzenia psychiczne, z czego u 5% stwierdzono więcej niż dwa zaburzenia. Do najczęściej występujących zaburzeń należały: obgryzanie paznokci (10,5%), zaburzenia depresyjne (10,2%), zaburzenia lękowe (7,8%) oraz OCD (4,3%). Spośród pozostałych zaburzeń towarzyszących rozpoznawano pojedyncze przypadki występujące z częstością poniżej 3%. Uzyskane wyniki są zgodne z danymi literaturowymi, z których wynika, że towarzyszące zaburzenia psychiczne występują u ponad połowy pacjentów z JP i korelują z gorszą oceną jakości życia tych pacjentów [139]. W kilku badaniach prospektywnych zaobserwowano, że najczęstszymi zaburzeniami współwystępującymi z JP są: zaburzenia depresyjne, lękowe, OCD, a także zaburzenia osobowości [203, 406]. Spośród wymienionych zaburzeń, zaburzenia depresyjne uważane są za najczęściej współtowarzyszące JP. Wyniki badań wskazują, że zaburzenia depresyjne dotyczą nawet 80% pacjentek z JP [258]. Wielu badaczy postuluje, że przyczyną tak wysokiej współchorobowości JP i zaburzeń depresyjnych jest istnienie wspólnych mechanizmów biologicznych prowadzących do rozwoju choroby oraz częściowo wspólne podłoże genetyczne obu zaburzeń. Z tego powodu wprowadzenie możliwie obiektywnych form oceny nasilenia objawów depresji jest pomocne w wyodrębnieniu homogennej grupy pacjentów. Dlatego w niniejszej pra-

cy zastosowano skalę depresji Becka (BDI) oraz skalę Hamiltona (HDRS), których wyniki zostaną omówione w dalszej części rozdziału.

Wśród badanych z JP 10,2% pacjentów paliło papierosy, 11,7% spożywało alkohol, 5,5% narkotyki, natomiast 1,6% miało konflikt z prawem. Poszczególne podgrupy badanych nie różniły się istotnie w tym zakresie.

Z badań epidemiologicznych wynika, że osoby z różnymi zaburzeniami psychicznymi 2–3 razy częściej palą papierosy niż osoby zdrowe bez takich zaburzeń [98, 148, 207]. Neurony pro-opiomelanokortynowe podwzgórza (POMC) są głównym źródłem melanokortyny – czynnika anoreksygenicznego w mózgu. Według najnowszych doniesień nikotyna stymuluje neurony POMC poprzez receptory nikotynowe $\alpha 3\beta 4$ [296]. Postulowany nowy mechanizm wskazuje na odwrotną zależność pomiędzy paleniem tytoniu i masą ciała [366]. Zaangażowane w tym mechanizmie białka i kodujące je geny są interesującymi kandydatami w analizach asocjacyjnych w JP. Niemniej młody wiek pacjentek biorących udział w naszym badaniu wpływał na stosunkowo niski odsetek osób uzależnionych od nikotyny. Do spożywania alkoholu sporadycznie lub regularnie przyznało się 11,7% pacjentek, a do zażywania narkotyków 5,5%. Uzyskane wyniki są zgodne z badaniami wskazującymi na zwiększone używanie tytoniu, alkoholu i substancji psychoaktywnych w grupie adolescentów szczególnie z objawami ze spektrum bulimii [342, 364, 411]. Niewątpliwie liczba pacjentek z JP nadużywających alkohol, tytoń lub substancje psychoaktywnych wzrasta z wiekiem i dotyczy 12–18% dorosłych pacjentek z JP [181]. Ponadto wyniki najnowszych badań wskazują, że nasilenie objawów uzależnienia od narkotyków oceniane skalą Goodmana (*Goodmans addictive disorder criteria*) jest największe u pacjentów z bulimią. Pacjenci ci nie różnili się w istotny sposób od pacjentów uzależnionych od narkotyków. Natomiast mniejsze nasilenie objawów uzależnienia obserwowano u pacjentów z JP_B, a najmniejsze z JP_R [398].

Z uzyskanych informacji wynika, że zdecydowana większość pacjentek 86,3% uczyła się w szkole dobrze lub średnio, a tylko 0,8% miało kłopoty lub powtarzało klasę. Potwierdzają to informacje dotyczące wyników uzyskiwanych w nauce, gdzie 73% pacjentek uzyskiwało w szkole oceny w przedziale od 3 do 6. Uzyskane wyniki wydają się potwierdzać charakterystyczne dla pacjentek cechy osobowości, takie jak wytworność i perfekcjonizm, których wyrazem jest solidność, koncentracja na nauce i pracy oraz wysoki poziom potrzeby osiągnięcia sukcesu. Wynikiem tego mogą być obserwowane dobre i bardzo dobre wyniki w nauce [441].

Wywiad rodzinny – dane dotyczące rodzeństwa pacjentek

Zdecydowana większość pacjentek (78,5%) posiadała rodzeństwo, w tym 87,6% jedno lub dwoje. Wśród rodzeństwa sporadycznie stwierdzano występowanie zaburzeń psychicznych (6,6%). Wśród wszystkich stwierdzonych zaburzeń psychicznych najczęściej występowały zaburzenia odżywiania się (8,5%), a także zaburzenia depresyjne, nadużywanie alkoholu oraz próby samobójcze (2,1% w każdym przypadku). Uzyskane wyniki, mimo że na stosunkowo mało licznej grupie, są zgodne z danymi literaturowymi, w których wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia JP u krewnych osób z tym samym zaburzeniem w porównaniu z populacją ogólną [142, 189, 403].

Wywiad rodzinny – dane dotyczące rodziców pacjentek

Przedział wiekowy matek i ojców pacjentek z JP w chwili badania był bardzo zróżnicowany i wahał się od 31 do 65 lat. Średni wiek matek był niższy ($43,5 \pm 5,9$ lat) niż ojców ($45,7 \pm 6,4$ lat). Przy podziale grupy badanej na podgrupy nie stwierdzono istotnych różnic w rozkładach średnich wieku matek i ojców pacjentek z JP_R w porównaniu do JP_B.

Matki pacjentek były lepiej wykształcone niż ich ojcowie. Średnie i wyższe wykształcenie posiadało odpowiednio 35,5% i 22,3% matek oraz 24,2% i 16,8% ojców. Ponad połowa matek (57,8%) i ojców (61,7%) posiadała zatrudnienie.

Spośród zaburzeń psychicznych występujących w rodzinach ze strony matek pacjentek najczęściej stwierdzano depresję (3,1%), a ze strony ojców nadużywanie lub uzależnienie od alkoholu (14,1%). Palenie papierosów obecnie lub w przeszłości zadeklarowało 22,3% matek i 22,6% ojców. Stosowanie leków uspokajających sporadycznie lub często stwierdzono u 8,2% matek i 4,7% ojców. Obciążenie rodzinne zaburzeniami psychicznymi ze strony krewnych I stopnia (rodzice i rodzeństwo) stwierdzono u 28% pacjentek, przy czym dwukrotnie częściej obciążenie rodzinne występowało u pacjentek o typie JP_B w porównaniu z JP_R (45,9% vs. 20,3%). W badaniach pacjentów z zaburzeniami odżywiania się w populacji pochodzącej z Wielkiej Brytanii stwierdzono występowanie rodzinnego obciążenia zaburzeniami psychicznymi u 44% badanych, podobnie jak w podgrupie pacjentek o typie JP_B w niniejszym badaniu [317]. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w zależności od diagnozy (JP, B, ENDOS), jak również nie analizowano podgrup pacjentów w zależności od typu JP. Tak wysoki poziom obciążenia rodzinnego w grupie badanej wydaje się tłumaczyć wczesny wiek początku zachorowania – poniżej 13. r.ż. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy wskazują na konieczność wydzielenia spośród pacjentów z zaburzeniami odżywiania się grupy pacjentów o wczesnym wieku początku zachorowania < 13. r.ż. i zastosowania zmodyfikowanego dla tej grupy wiekowej podejścia terapeutycznego. Wśród zaburzeń psychicznych stwierdzanych w rodzinnej historii choroby dominowała depresja i zaburzenia lękowe, podobnie jak w grupie pacjentek badanych w niniejszej pracy [317].

Najczęstszą przyczyną konfliktów w rodzinie były różnego rodzaju zaburzenia psychiczne, w szczególności nadużywanie alkoholu prowadzące do konfliktów i złej sytuacji materialnej. Spośród innych problemów, najczęściej zgłaszanych przez pacjentki, był brak akceptacji, przemoc, rozstanie rodziców lub śmierć w rodzinie. Problemy i konflikty w rodzinie mogą być przyczyną nieprawidłowych relacji z rodzicami i zaburzeń komunikacji prowadzących do rozwoju lęku, który sprzyja psychosomatyzacji [140]. Zadeklarowane przyczyny konfliktów są zgodne z zaproponowaną listą czynników rodzinnych Selvini-Palazzoli mogących stanowić istotny czynnik spustowy przy genetycznej predyspozycji do rozwoju JP [209].

Skrócony wywiad ciążyowy

U zdecydowanej większości matek pacjentek przebieg ciąży, termin porodu i sam poród był prawidłowy. W pojedynczych przypadkach stwierdzono zagrożenie ciąży, przyspieszenie lub opóźnienie terminu porodu, poród wspomagany lub zakończony cesarskim cięciem. Również w pojedynczych przypadkach stwierdzono powikłania okołoporodowe np. owinięcie pępowiną czy zielony płyn owodniowy, które mogłyby być przyczyną ewentualnego niedotlenienia zaburzającego dalszy rozwój o.u.n. Zaledwie 5,3% pacjentek urodziło się z niską masą urodzeniową wynikającą głównie z przedwczesnego porodu. W 2 przypadkach stwierdzono niską punktację w skali Apgar (1–3), która może również świadczyć o niedotlenieniu okołoporodowym. Wysoki odsetek pacjentek, u których nie udało się uzyskać informacji z wywiadu ciążyowego, sięgający ponad 50% sprawia, że uzyskane wyniki nie są reprezentatywne i nie pozwalają na rzetelne wnioskowanie.

Wiek większości matek (88,5%) i ojców (82,7%) pacjentek mieścił się w przedziale od 20–35 lat. Średni wiek matek i ojców w chwili urodzenia dziecka wynosił odpowiednio 26 i 28 lat i nie różnił się w zależności od typu choroby pacjentek. Nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy wiekiem rodziców a zwiększonym ryzykiem JP u dzieci.

6.2. Analiza obrazu klinicznego choroby

6.2.1. Skala depresji Becka (BDI) i skala depresji Hamiltona (HDRS)

Zaburzenia deperesyjne należą do najczęstszych zaburzeń współtowarzyszących przebiegowi JP. Dane literaturowe wskazują, że zaburzenia depresyjne mogą dotyczyć nawet 80% pacjentek z JP [258]. Grupa Robocza ds. Zaburzeń Odżywiania się Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (*Work Group On Eating Disorders, American Psychiatric Association*) ocenia, że duża depresja współwystępuje u 50–75% pacjentów z zaburzeniami odżywiania się i wiąże się z gorszym rokowaniem obejmującym wysokie ryzyko podjęcia prób samobójczych [2]. W niniejszym badaniu do oceny stopnia nasilenia objawów depresji zastosowano kwestionariusz samooceny – skalę depresji Becka (BDI) oraz skalę Hamiltona (HDRS). Średnie wartości uzyskiwane przez pacjentki w obu skalach wskazują, że pacjentki z JP w momencie hospitalizacji i wykonywania testów neuropsychologicznych mieściły się w zakresie punktacji oznaczającą łagodną postać depresji. Pomimo że skala HDRS została uzupełniona w przypadku mniejszej liczby pacjentów rozkład procentowy poszczególnych grup pacjentów bez objawów depresji, z łagodną postacią depresji, umiarkowaną oraz ciężką postacią depresji był adekwatny do rozkładu uzyskanego przy pomiarze skalą BDI. Uzyskane porównywalne wyniki z HDRS wskazują, że kwestionariusz BDI charakteryzuje się wysokim poziomem trafności i rzetelności. Ze względu na fakt, że kwestionariusz BDI został wypełniony przez większość pacjentów i osób z grupy kontrolnej w dalszych analizach uwzględniono tylko wyniki tej skali. Brak objawów depresji stwierdzono u 33% pacjentek (punk-

tacja w zakresie 0–11), 45% prezentowało łagodne objawy depresji (punktacja w zakresie 12–26), 22% umiarkowane objawy depresji (punktacja w zakresie 27–49), a tylko 1% ciężkie objawy depresji (punktacja w zakresie 50–63) [26]. Odwrotna tendencja obserwowana była w grupie kontrolnej: brak objawów depresji – 83%, łagodne objawy – 16% i umiarkowane – 1%. Zgodnie z danymi amerykańskimi nawet 9% populacji osób młodych w wieku dorastania ma objawy depresji o różnym nasileniu [100]. Przejściowe mniej lub bardziej nasilone objawy depresyjne są wpisane w naturalny proces dojrzewania i nie wymagają leczenia. Wydawać by się mogło, że podwyższony wynik w grupie badanej osób zdrowych (17%) może wynikać z zastosowania skali BDI, która jest subiektywną skalą samooceny [453], niemniej badania przeprowadzone przez Modrzejewską i wsp. wykazały, że objawy depresji o różnym nasileniu mogą dotyczyć nawet 30% dziewcząt w wieku 17 lat [300]. Z badań nie wykluczono osób zdrowych z łagodnymi objawami depresji, ponieważ nie podlegają one leczeniu.

6.2.2. Skala natręctw Yale-Brown (CY-BOCS)

Skala Yale-Brown została wykorzystana do oceny stopnia nasilenia objawów kompulsji, obsesji i natręctw. Wynik ogólny w skali CY-BOCS pozwala na ocenę stopnia zaburzeń u pacjentek, u których obserwuje się zarówno obsesje, jak i kompulsje w zależności od uzyskanej sumarycznej punktacji mieszczącej się w zakresach opisujących odpowiednio: 0–7 objawy subkliniczne, 8–15 łagodne, 16–23 umiarkowane, 24–31 ciężkie, 32–40 skrajnie ciężkie [226]. Pacjentki uzyskiwały średni wynik wskazujący na występowanie natręctw o łagodnym nasileniu niezależnie od typu choroby. Wyniki uzyskane w niniejszej pracy są zgodne z wynikami zaprezentowanymi przez Holtkamp i wsp. [184]. Autorzy przy wykorzystaniu skali natręctw Yale-Brown wykazali, że pacjentki z JP charakteryzują się natręctwami o łagodnym nasileniu uzyskując punktację w przedziale 7–13. Badania prospektywne potwierdziły obniżenie nasilenia natręctw do poziomu subklinicznego (punktacja w zakresie 2–8) niezależnie od stosowanej formy terapii (z zastosowaniem lub bez leków z grupy SSRI) ocenianej po 6 miesiącach badania [184].

Stwierdzone w niniejszym badaniu natręctwa o łagodnym nasileniu w grupie pacjentek z JP oraz poprawa w ich zakresie na skutek zastosowanego leczenia [184] wspiera hipotezę, że JP może być rozpatrywana jako (forma) spektrum objawów OCD [61]. Dowodem potwierdzającym wspólne podłoże są zaburzenia funkcji poznawczych związanych z obszarem czołowym kory oczodołowej (*orbitofrontal cortex*) obserwowane zarówno w JP jak i OCD [112]. Obszar czołowy kory oczodołowej jest zaangażowany w proces podejmowania decyzji jednego z najbardziej istotnych dla człowieka procesów związanych zarówno z codziennym funkcjonowaniem, jak i adaptacją do otoczenia oraz procesami emocjonalnymi [25, 52]. Ponadto w badaniach neuroobrazowych stwierdzono zwiększony poziom aktywacji tej części mózgu u pacjentek z JP w porównaniu z osobami zdrowymi [454]. Aby zwerifikować tę hipotezę i ocenić decyzyjność pacjentek z JP Cavedini i wsp. (2004) wykorzystali technikę zadania hazardowego (*Iowa Gambling Task* – IGT) do oceny

funkcji brzusznoprzysrodkowych części kory przedczołowej mózgu (*orbitofrontal lobe*). Grupę badaną stanowiło 59 pacjentek z JP oraz 82 osoby zdrowe. Uzyskane wyniki potwierdziły, że pacjentki z JP posiadają upośledzoną zdolność podejmowania decyzji, która jest niezależna od stanu klinicznego choroby, przy czym pacjentki o typie restrykcyjnym prezentowały odmienny styl podejmowania decyzji niż pacjentki o typie bulimicznym. Pacjentki z JP_R nie były zdolne do stworzenia korzystnej długofalowej strategii, co świadczy o nieumiejętności korzystania z doświadczeń dotyczących podejmowania decyzji i tendencji do minimalizowania strat wraz z upływem czasu wykonywania testu. Natomiast pacjentki z JP_B nie potrafiły stworzyć klarownej strategii ani związanej z mniejszą wygraną i mniejszym ryzykiem, ani z większą wygraną i większym ryzykiem. Badanie to wydaje się doskonale opisywać ekspresję samej choroby w codziennym życiu pacjentek i potwierdzać związek JP ze spektrum OCD [62].

6.2.3. Kwestionariusz postaw wobec odżywiania (EAT-26)

Kwestionariusz EAT-26 może stanowić zarówno narzędzie przesiewowe w badaniach populacyjnych do oceny zagrożenia rozwoju JP, jak i oceniające skuteczność leczenia zaburzeń odżywiania się. Jednak nie jest to narzędzie diagnostyczne. W niniejszym badaniu EAT-26 wykorzystano jako narzędzie oceniające zróżnicowanie postaw wobec odżywiania pacjentek z JP oraz osób zdrowych z grupy kontrolnej. Wynik powyżej 20 punktów świadczy o istnieniu ryzyka rozwoju zaburzeń szczególnie, gdy koreluje z wartością BMI [128]. Średni wynik EAT-26 uzyskany w grupie kontrolnej osób zdrowych mieścił się poniżej 15 pkt. W grupie tej zaledwie 15 osób (9%) osiągnęło wynik powyżej 20 pkt. wskazujący na istnienie ryzyka zaburzeń odżywiania się. Z danych literaturowych wynika, że zaburzenia odżywiania się oceniane testem EAT-26 w grupie adolescentów dotyczą 20,8% dziewcząt i 5% chłopców [282]. Z polskich badań kohortowych dotyczących 17-letniej młodzieży wielkomięskiej wynika, że zaburzenia odżywiania się oceniane przy pomocy EAT-26 były obecne u ok. 18% dziewcząt i aż u około 7% chłopców. Ponadto w grupie z zaburzeniami odżywiania się zarówno chłopcy jak i dziewczęta częściej podawali, że piją alkohol, palą papierosy i zażywają narkotyki niż osoby bez objawów zaburzeń odżywiania się (EAT-26 < 20 pkt.) [300]. O połowę niższa liczba dziewcząt prezentująca objawy zaburzeń odżywiania się w EAT-26 w niniejszym badaniu wynika prawdopodobnie z nielosowego dobierania osób do grupy kontrolnej oraz informowania rodziców, jak i młodzież o celu przeprowadzenia ankiet, co już na wstępie mogło eliminować z grupy kontrolnej osoby z zaburzeniami odżywiania się. W niniejszym badaniu pacjentki z JP istotnie różniły się od osób zdrowych zarówno w całkowitej punktacji testu EAT-26, jak i w poszczególnych podskalach ($p < 0,000$). Wynik ten wskazuje na istotnie zaburzone postawy wobec odżywiania w grupie pacjentek z JP, które mogą mieć istotny wpływ na obraz własnego ciała i rozpoznawanie emocji. Dlatego w dalszych analizach uwzględniono wpływ postaw wobec odżywiania się na wykonywanie testów neuropsychologicznych zarówno w grupie pacjentek, jak i osób z grupy kontrolnej.

6.2.4. Kwestionariusz przekonań w zaburzeniach odżywiania (EDBQ)

Zgodnie z poznawczą koncepcją jadłowstrętu psychicznego do zachorowania może prowadzić grupa przekonań, które wpływają na zachowanie pacjentek, prowadzące do stałego ograniczania posiłków. W szczególności przekonania o nadmiernej wadze, niezgrabnych kształtach, szkodliwości niektórych posiłków czy braku własnej wartości, mogą stać się przyczyną stałego dążenia do kontroli i doskonałości, które ułatwiają radzenie sobie z wcześniej wspomnianymi przekonaniami [83, 261]. Ponadto niektórzy badacze wskazują, że nadawanie negatywnego znaczenia informacjom dotyczącym wyglądu zewnętrznego jest cechą charakterystyczną dla pacjentek z zaburzeniami odżywiania się. Jest to proces, który posiada biologiczne powiązanie z zaburzeniami aktywacji struktur poznawczych i procesów emocjonalnych [82, 108]. W niniejszym badaniu wykorzystano kwestionariusz EDBQ do oceny negatywnych przekonań dotyczących przekonania o sobie, akceptacji przez innych, samoakceptacji oraz kontroli nad jedzeniem u pacjentek z JP i osób zdrowych z grupy kontrolnej. Oceniając całą grupę pacjentek z JP w porównaniu do grupy kontrolnej stwierdzono, że wszystkie pacjentki w istotny sposób różniły się od osób z grupy kontrolnej we wszystkich domenach testu. Najwyższy poziom negatywnych przekonań, w szczególności w zakresie akceptacji, samoakceptacji i kontroli nad jedzeniem cechował pacjentki z JP_R. Uzyskane wyniki są zgodne z kierunkiem wcześniejszych badań wskazującym, że pacjentki z JP cechują negatywne przekonania. W dalszych analizach uwzględniono również analizę związku nasilenia tych przekonań na wykonywanie testów neuropsychologicznych. Cooper i wsp. stwierdzili, że dziewczęta w wieku adolescencyjnym z objawami zaburzeń odżywiania się w porównaniu do dziewcząt bez takich objawów charakteryzowały się negatywnymi przekonaniami dotyczącymi w szczególności takich stwierdzeń, jak: jestem brzydka, nie lubię siebie za bardzo, jestem głupia [82-83]. Z kolei w badaniach dotyczących pacjentek ze zdiagnozowanymi zaburzeniami odżywiania się (JP i B traktowanych łącznie), osób będących na diecie z objawami zaburzeń odżywiania się, ale bez diagnozy JP, osób na diecie bez objawów zaburzeń odżywiania się oraz grupy kontrolnej wykazano istnienie gradacji nasilenia negatywnych przekonań. 8 spośród 15 analizowanych przekonań testu YSQ (*Young Schema Questionnaire*) o najwyższym nasileniu charakteryzowało pacjentki z diagnozą zaburzeń odżywiania się: upośledzenie emocjonalne (*emotional deprivation*), nieufność (*mistrust*), izolacja społeczna, (*social isolation*), niedowartościowanie/poczucie wstydu (*defectiveness/shame*), poczucie niepowodzenia (*failure to achieve*), poczucie zależności (*functional dependence*), podatność na urazy (*vulnerability to harm*), podporządkowanie (*subjugation*) [261].

6.3. Testy neuropsychologiczne

6.3.1. Test sortowania kart Wisconsin (WCST)

Uznanym narzędziem do badania funkcji wykonawczych jest WCST, którego poszczególne domeny pozwalają na ocenę: umiejętności dostosowania reakcji do zmieniających się wymogów sytuacji (błędy perseweracyjne), stopnia rozproszenia uwagi (błędy nieperseweracyjne), zdolności planowania reakcji na podstawie dostępnych informacji (procent reakcji zgodnych z koncepcją logiczną), zdolności korzystania z nowych informacji i wcześniejszych doświadczeń (liczba poprawnie ułożonych kategorii) oraz sprawności formułowania koncepcji logicznej (liczba kart potrzebnych do ułożenia pierwszej kategorii) [37].

W niniejszym badaniu nie stwierdzono istotnych różnic w wykonywaniu poszczególnych domen testu WCST pomiędzy pacjentkami z JP w porównaniu z grupą kontrolną, niezależnie od typu choroby. Wyniki były podobne do uzyskanych w badaniach Cavedini i wsp. [62], jednak pozostają w sprzeczności z większością dotychczasowych doniesień.

Już w latach 90. ubiegłego wieku zauważono, że pacjentki z JP charakteryzują się zaburzeniami funkcji poznawczych w zakresie złożonych procesów poznawczych, takich jak percepcja, pamięć i myślenie, za pomocą których umysł odbiera, przetwarza informacje oraz komunikuje je na zewnątrz [423]. W obszernej pracy przeglądowej Lena i wsp. dokonują przeglądu licznych prac badawczych wskazujących na zaburzenia różnych domen funkcji poznawczych (funkcji wykonawczych, zdolności optyczno-przestrzennej, podzielności i ciągłości uwagi, zdolności werbalnych, uczenia się i zapamiętywania) w zaburzeniach odżywiania się, badanych różnymi narzędziami neuropsychologicznymi [260]. Podsumowując autorzy wskazują, że zaburzenia funkcji poznawczych występują w okresie przedchorobowym, stanowiąc istotny czynnik ryzyka dla późniejszego rozwoju JP. W dalszych badaniach skupiono się na analizie wymiaru funkcji wykonawczych (*executive functions*), które okazały się być potencjalnym endofenotypem w zaburzeniach odżywiania się. Funkcje wykonawcze są definiowane jako zdolność systemu poznawczego do nadzorowania i regulowania własnych procesów poznawczych, a także planowanego sterowania ich przebiegiem. Funkcje wykonawcze służą opracowaniu planu czynności i prawidłowego ich wykonania zgodnie z założonym celem i stanowią podstawę prawidłowego funkcjonowania społecznego [263]. Przykładem funkcji wykonawczych jest przerzutność uwagi, zdolność do szybkiej zmiany obiektu naszej koncentracji i tym samym do szybkiej zmiany działania [297]. W literaturze istnieją liczne doniesienia o zaburzeniach przerzutności uwagi u pacjentek z JP [363, 427, 430-431]. W 2005 roku Holliday i wsp. przeprowadzili badania mające na celu weryfikację zaburzeń przerzutności uwagi jako endofenotypu dla JP. Badaniem zostało objętych 47 par siostr (47 kobiet z JP i ich zdrowych siostr) oraz 47 osób zdrowych dobranych pod względem płci, wieku, wykształcenia i poziomu IQ. Zastosowano baterię testów neuropsychologicznych oceniających zarówno zdolności percepcji, jak i inne zdolności poznawcze, w tym przerzutność uwagi. Stwierdzono, że niezależnie od anali-

zwanego testu zarówno pacjentki, jak i ich zdrowe siostry miały istotnie zaburzone funkcje wykonawcze w zakresie przerzutności uwagi w stosunku do osób zdrowych. Więcej czasu zajmował im też proces zmiany obiektu koncentracji. Wyniki te potwierdziły wcześniejsze doniesienia i obserwacje, że zaburzenia te są cechą stałą, niezależną od stanu klinicznego choroby i występują u zdrowych krewnych I stopnia, stały się dowodem potwierdzającym, że zaburzenia te stanowią endofenotyp dla JP [183]. Wyniki tych badań rozpoczęły poznawcze podejście do psychopatologii JP, co znalazło swoje implikacje kliniczne [426, 432, 456].

Pierwsze badania z wykorzystaniem testu WCST u pacjentek z JP zaprezentowała Steinglass i wsp. w 2006. W przeprowadzonym badaniu pacjentki z JP popełniały istotnie więcej błędów perseweracyjnych niż osoby zdrowe. Wynik ten, z jednej strony potwierdził, że pacjentki mają zaburzoną zdolność elastycznej zmiany kategorii (przerzutności uwagi), natomiast z drugiej, że test ten w sposób miarodajny i zgodny z wynikami uzyskanymi przy pomocy innych testów może być wykorzystany do oceny funkcji wykonawczych, w tym funkcji zmiany kategorii [405]. Kolejne badania potwierdzają wcześniejsze rezultaty [363, 433].

Rozbieżność w uzyskanych wynikach z danymi literaturowymi może wynikać z braku uwzględnienia przez innych badaczy kryterium wieku pacjentek i osób z grupy kontrolnej. Okres adolescencji to okres dynamicznych zmian hormonalnych, somatycznych oraz psychicznych. Równolegle postępuje rozwój poszczególnych struktur oraz specyficznych funkcji o.u.n., dlatego też w tym okresie zachodzą zmiany funkcjonowania kognitywnego, funkcjonowania wykonawczego oraz społeczno-poznawczego [216, 408]. Biorąc pod uwagę intensywny rozwój w okresie adolescencji, a także w przypadku pacjentek zmianę podejścia terapeutycznego po uzyskaniu pełnoletności [474] w analizach sprawności wykonywania testu WCST wprowadzono kryterium wieku (≤ 18 . i > 18 . r.ż.). Uzyskane wyniki porównania poszczególnych domen testu pomiędzy osobami zdrowymi ≤ 18 . r.ż. vs. >18 . r.ż. wskazują, że starsze osoby sprawniej wykonują test. Popołniają mniej błędów perseweracyjnych i nieperseweracyjnych, osiągają wyższy procentowy wynik reakcji zgodnych z koncepcją logiczną oraz wykorzystują istotnie mniej kart do ułożenia pierwszej kategorii. Uzyskane wyniki wskazują, że wiek, związany z etapem rozwojowym, a także rozwojem o.u.n., przekłada się na sprawność wykonywania testu WCST w grupie osób zdrowych. Dokonane analogiczne porównanie w grupie pacjentek z rozpoznaniem JP nie wykazało, aby pacjentki młodsze różniły się w istotny sposób od starszych pacjentek pod względem wykonania poszczególnych domen testu. Przyczyną takich wyników może być mała liczba pacjentek starszych. Ponadto wiele badań wskazuje, że w przypadku pacjentek z JP na skutek diety i wyniszczającego działania choroby, dojrzewanie biologiczne (w tym o.u.n.) zachodzi z opóźnieniem. Z kolei przeprowadzona analiza porównawcza pacjentek i osób zdrowych w grupie wiekowej do 18. r.ż. włącznie ujawniła, że pacjentki z JP różnią się w istotny sposób w zakresie liczby poprawnie ułożonych kategorii, natomiast w grupie wiekowej po 18. r.ż. pacjentki istotnie gorzej niż osoby zdrowe wypadały w takich domenach testu, jak: popełnianie błędów perseweracyjnych, % reakcji zgodnych z koncepcją logiczną i liczba poprawnie ułożonych kategorii.

Przedstawione dane empiryczne pozostają w sprzeczności z większością dotychczasowych doniesień dotyczących poziomu funkcji wykonawczych (zadania o charakterze *set-shifting*) populacji osób z diagnozą JP w ostrej fazie choroby [112, 312, 323, 405, 472]. Niemniej jednak brak istotnych różnic w wykonywaniu poszczególnych domen testu WCST pomiędzy pacjentkami z JP i osobami zdrowymi może wynikać z faktu, że pacjentki z JP cechuje po pierwsze: podwyższony poziom koncentracji uwagi oraz odporność na dystraktory poznawcze, po drugie nie stwierdza się różnic w zakresie funkcjonowania intelektualnego, szkolnego lub alternatywnie akademickiego od zdrowych rówieśniczek, po trzecie specyficzne cechy osobowości oraz wysoki poziom potrzeby osiągnięcia sukcesu. W tym ujęciu czułość testu WCST może być zbyt niska, aby wykazać subtelne zmiany w grupie pacjentek przed 18. r.ż. [363]. Sytuacja ulega zmianie w starszej grupie wiekowej z dłuższym wywiadem chorobowym. Zgodnie z danymi literaturowymi istnieje silna korelacja pomiędzy długością trwania choroby a manifestacją objawów klinicznych i szeregu deficytów poznawczo-behawioralnych [234, 363].

6.3.2. Bateria testów rozpoznawania emocji na twarzach (PENN)

Test zapamiętywania twarzy (CPF)

Test CPF pozwala na ocenę zdolności zapamiętywania twarzy i należy do grupy testów mierzących sprawność pamięci operacyjnej. Pozwala również na weryfikację zdolności wykonania kolejnych testów z baterii.

W przeprowadzonym badaniu wyraźnie zarysowały się różnice pomiędzy dziewczętami z JP a grupą kontrolną w zakresie ilości potrzebnego czasu na udzielenie odpowiedzi. Niezależnie od tego, czy udzielona odpowiedź była prawidłowa czy nie, pacjentki z JP, a w szczególności pacjentki z JP_R, potrzebowały więcej czasu na udzielenie odpowiedzi. Istotne różnice dotyczące porównania średniego czasu udzielenia odpowiedzi w grupie pacjentek z JP w porównaniu do grupy kontrolnej wynosiły odpowiednio dla: prawidłowych rozpoznań twarzy widzianej $p = 0,045$; prawidłowych rozpoznań twarzy niewidzianej $p = 0,013$; nieprawidłowych rozpoznań twarzy widzianej $p = 0,061$; nieprawidłowych rozpoznań twarzy niewidzianej $p = 0,001$. Istotne różnice dotyczące porównania średniego czasu udzielenia odpowiedzi w grupie pacjentek z JP_R w porównaniu do grupy kontrolnej odpowiednio dla: prawidłowych rozpoznań twarzy widzianej $p = 0,020$; prawidłowych rozpoznań twarzy niewidzianej $p = 0,006$; nieprawidłowych rozpoznań twarzy widzianej $p = 0,034$; nieprawidłowych rozpoznań twarzy niewidzianej $p = 0,001$.

Test rozpoznawania emocji (ER40)

Dokonując podsumowania wyników dotyczących zmiennych testu ER40 można stwierdzić, że pacjentki z JP częściej niż osoby zdrowe klasyfikowały prawidłowo twarze prezentujące smutek ($p = 0,013$). Jenocześnie badane przez nas chore istotnie częściej niż osoby zdrowe dokonywały nieprawidłowych klasyfikacji smutku twa-

rzy, które w rzeczywistości go nie wyrażały ($p = 0,019$). Stwierdzono również, że w większości istotnych porównań dotyczących średniego czasu udzielenia odpowiedzi, pacjentki potrzebowały więcej czasu aniżeli osoby zdrowe ($p < 0,05$).

Test rozróżniania nasilenia emocji (EDF40)

Wyniki testu EDF40 pozostają zbieżne z wynikami ER40 w zakresie dłuższego czasu potrzebnego na udzielenie odpowiedzi w przypadku nieprawidłowych klasyfikacji radości przez pacjentki z JP w porównaniu do grupy kontrolnej ($p = 0,022$). Pomimo że radość i smutek należą do emocji skrajnych, długość potrzebna na analizę i klasyfikację tych emocji może wskazywać, że pacjentki z JP, a w szczególności pacjentki z JP_R, mają trudności w ich odróżnianiu ($p = 0,028$).

Test rozpoznawania i oceny nasilenia emocji (PEAT40)

Wyniki testu PEAT40 ujawniły różnice pomiędzy pacjentkami w zależności od typu JP. Pacjentki z JP_R potrzebowały istotnie więcej czasu na dokonanie prawidłowej klasyfikacji emocji pozytywnych o łagodnym nasileniu niż pacjentki o typie JP_B ($p = 0,031$).

Dotychczas opublikowano kilka prac, których celem była ocena zdolności rozpoznawania emocji w zaburzeniach odżywiania się. Wyniki pierwszych opublikowanych prac [244, 488] wskazały na obniżoną zdolność precyzyjnego rozpoznawania emocji zarówno prezentowanych w formie wokalne (*Voice Emotion Recognition Test* – VERT), jak i emocji prezentowanych w formie wizualnej – przez wizerunki twarzy (*Emotion Recognition Experiment* – ERE). W dwóch późniejszych badaniach nie potwierdzono tych obserwacji [225, 287]. Wyniki poszczególnych domen baterii testów PENN, prezentowane w niniejszej pracy, wskazują na istnienie dyskretnych różnic w zakresie rozpoznawania emocji między chorymi na JP a osobami zdrowymi. Badane przez nas chore istotnie częściej niż osoby zdrowe nieprawidłowo rozpoznawały smutek na twarzach, które w rzeczywistości go nie wyrażały. Natomiast fakt, że pacjentki potrzebowały więcej czasu na udzielenie odpowiedzi niż osoby zdrowe może wskazywać na trudności w rozpoznawaniu emocji innych osób, trudności w podejmowaniu decyzji o wyborze jednej z możliwości, co może być związane z perfekcjonizmem przejawiającym się podczas wykonywania zadania.

Wydłużenie czasu rozpoznawania emocji twarzy u chorych na JP potwierdzili Jansch i wsp. [204]. Analizując przyczyny różnorodności rezultatów uzyskanych przez te grupy badawcze warto podkreślić różnice wieku. Średnia wieku badanych przez nas chorych wynosiła 15,29 lat i była niższa w porównaniu z innymi badaniami, gdzie wynosiła: 20,2 lata [244], 22,9 lat [225] i 27,1 lat [204], a zatem uzyskane przez nas wyniki charakteryzują jedynie grupę chorych w okresie adolescencji, u których czas trwania choroby był krótki.

W innych badaniach w ocenie rozpoznawania emocji ograniczono się do fragmentów zdjęć przedstawiających oczy (*Reading the Mind in the Eyes* – RME). Uważa się, że dla rozpoznawania emocji i intencji drugiej osoby ta część twarzy jest najważniejsza [22]. W publikacjach prezentujących podsumowanie dotychczas-

sowych wyników badań wskazuje się, że pacjentki z jądłowstrętym psychicznym miały większe trudności w wykonaniu testu RME w porównaniu do grupy kontrolnej [170–171, 369]. Interesujące jest to, że w okresie remisji następowała poprawa w tym zakresie, choć w porównaniu do osób zdrowych wyniki uzyskiwane przez chore na JP były gorsze [325]. Wykazano ponadto dodatnią zależność między wynikami RME a funkcjonowaniem społecznym chorych [369]. Wykazano także, że zaburzenia funkcjonowania u pacjentów z JP występują zarówno w okresie przedchorobowym [443] jak i w remisji [471].

W kontroli emocji istotne znaczenie przypada korze przedczołowej, a szczególnie jej przyśrodkowej oraz oczodołowej części. Natomiast grzbietowo-boczna kora przedczołowa jest podłożem pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych. Zaburzenia funkcji kory przedczołowej, których wykładnikiem są wyniki WCST mogą być jedną z przyczyn problemów z rozpoznawaniem emocji u chorych na JP. Aby ocenić zależności między sprawnością funkcji wykonawczych, ocenianych przy pomocy testu WCST, i wynikami reprezentatywnych domen testu rozpoznawania emocji (PENN) przeprowadzono analizę korelacji niezależnie w grupie osób zdrowych i pacjentek z rozpoznaniem JP. W analizie korelacji przeprowadzonej w grupie osób zdrowych nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy wynikami testu WCST a wynikami reprezentatywnych domen testu PENN. W przypadku pacjentek z rozpoznaniem JP stwierdzono istnienie istotnych zależności pomiędzy wybranymi domenami testu WCST i domenami testu PENN, niemniej współczynniki korelacji analizowanych zmiennych osiągały wartości w zakresie od 0,25 do 0,34 oznaczające koreacje słabe. Uzyskane wartości współczynników korelacji wskazują na brak istnienia silnych zależności pomiędzy analizowanymi zmiennymi – w tym wypadku pomiędzy funkcjami wykonawczymi a rozpoznawaniem emocji.

Rozenstein i wsp. (2011) oraz Parling i wsp. (2010) w swoich badaniach potwierdzili, że u pacjentek z zaburzeniami odżywiania deficyty w zakresie rozpoznawania emocji w istotny sposób korelują z nasileniem depresji, co jest szczególnie zauważalne w grupie pacjentek z JP_R w porównaniu do grupy kontrolnej [327, 365]. Ponadto na podstawie wydłużonego czasu udzielania odpowiedzi przez pacjentki postawili wniosek, że pacjentki z JP charakteryzuje mniej wydajna komunikacja pomiędzy półkulami. Potwierdza to hipotezę, że JP należy do zespołów rozłączenia (*disconnection syndrom*), w których mamy do czynienia z zaburzeniami integracji pomiędzy różnymi strukturami mózgu, których przejawem są również zaburzenia obrazu własnego ciała [69]

Bateria testów PENN nie należy do łatwych w ocenie całościowej. Duża liczba zmiennych utrudnia analizę i wyciąganie jednoznacznych wniosków. Ponadto trudno dokonać analizy porównawczej z wynikami innych badań, w których zastosowano szeroki wachlarz różnych testów. Jak dotychczas w dostępnej literaturze przedmiotu nie wykorzystano baterii testów PENN do oceny zdolności rozpoznawania emocji u pacjentek z JP, pomimo że, jak wskazują badania, bateria ta jest bardziej czuła w wykrywaniu dyskretnych różnic w funkcjonowaniu pamięci operacyjnej, związanej z rozpoznawaniem emocji, niż inne testy [158].

6.3.3. Kwestionariusz Temperamentu i Charakteru (TCI)

Porównanie wymiarów osobowości pacjentek z JP i osób zdrowych z grupy kontrolnej wskazało na kilka istotnych różnic. Pacjentki z JP charakteryzowały się niższym poziomem w zakresie poszukiwania nowości i samokierowania w porównaniu do osób zdrowych, natomiast osiągały wyższe wartości w porównaniu do grupy kontrolnej w zakresie takich wymiarów, jak unikanie szkody i wytrwałość. Pacjentki istotnie różniły się od kontroli w szczególności w zakresie takich podwymiarów poszukiwania nowości, jak ciekawość poznawcza, impulsywność oraz ekstrawagancja. We wszystkich wymienionych podwymiarach pacjentki z JP uzyskiwały niższe wartości niż osoby zdrowe z grupy kontrolnej. Zgodnie z interpretacją Hornowskiej i wsp. [185] uzyskane wyniki wskazują, że pacjentki z JP w porównaniu do grupy kontrolnej cechuje większa sztywność i konwencjonalność, a także wysoki poziom kontroli, skupienie i skoncentrowanie oraz powściągliwość i opanowanie. Różnica ta była jeszcze silniej wyrażona w podgrupie pacjentek o restrykcyjnym typie jadłowstrętu psychicznego. Porównanie wymiarów i podwymiarów TCI pomiędzy podgrupami pacjentek wyróżnionymi na podstawie typu choroby wskazało na istotną różnicę tylko w zakresie wymiaru zależności od nagrody. Wyższy poziom zależności od nagrody cechował pacjentki o typie bulimicznym. Uzyskane wyniki są zbieżne z większością danych literaturowych przedstawionych we wstępie. Uwzględniając wiek grupy badanej stwierdzono, że starsze pacjentki cechuje wyższy poziom poszukiwania nowości (NS) niż młodsze. Z kolei w grupie osób zdrowych starsze dziewczęta uzyskiwały wyższe wyniki w wymiarze samokierowania (SD).

Przedstawiony we wstępie przegląd literatury z zakresu badań cech osobowości pacjentek z JP wskazuje dużą różnorodność używanych narzędzi badawczych i tym samym uzyskanych wyników. W związku z tym postęp badań kliniczno-naukowych, w szczególności uwzględniających aspekt genetyczno-molekularny, wymusza poszukiwanie takich narzędzi badawczych, które obejmą nie tylko opis i typologię cech osobowości, ale również pozwolą na wyeliminowanie błędu, jakim obarczone są metody kwestionariuszowe w zakresie deklaratywności wypowiedzi [292]. W literaturze polskiej pojawiły się doniesienia o badaniach struktury osobowości młodych kobiet chorujących na JP z wykorzystaniem metody projekcyjnej – testu Rorschacha. Test ten pozwala na ocenę zarówno właściwości psychologicznych osoby, jak i struktury osobowości [402]. Badanie to pozwoliło scharakteryzować pacjentki z JP w zakresie struktury intelektualnej jako osoby oryginalne o kontrolowanej intelektem uczuciowości, o niskiej ekspansji i wysokiej bierności. W zakresie emocjonalnego i społecznego funkcjonowania pacjentki charakteryzowała silna potrzeba samokontroli, przejawiająca się tendencją do świadomej samokontroli. Ponadto stwierdzono podwyższony poziom lęku i agresji, które ujawniły się pod postacią samooskarżenia i neurotycznego stosunku do siebie. Osoby badane cechował duży zasięg zadań życiowych nacechowany krytycyzmem i opozycyjnym stosunkiem do ludzi i własnej osoby, co pozostawało w zgodnym kierunku ze sposobem radzenia sobie z lękami poprzez zmniejszenie aktywności w dziedzinie wywołującej lęk. Wydaje się, że poziom agresji jest wyrazem regresji dziecięcej i tendencji do infan-

tylnego przeżywania rozczarowań życiowych w sytuacji buntu wobec rozwoju własnej seksualności i podjęcia oczekiwanych ról życiowych związanych z dorosłością [402]. Z kolei w analizie struktury relacji społecznych i sposobu komunikowania się u pacjentek stwierdzono wysoki poziom lęku przed wrogością otoczenia wywołanego posiadaniem własnego zdania. Konsekwencją tego lęku była ostrożność, brak ujawniania ambitnych planów na przyszłość czy maskowanie prawdziwych emocji (maskowanie agresji nadmiernym ugrzecznieniem) [198]. W 1999 roku Cloninger opracował zrewidowaną wersję TCI-R [74]. W stosunku do pierwotnej wersji, w której możliwa była jedynie odpowiedź tak/nie na jedno z 240 stwierdzeń, w nowej wersji odpowiedzią jest zaznaczenie na skali pięciopunktowej stopnia zgodności z danym stwierdzeniem. Zmieniła się również ilość podwymiarów w poszczególnych skalach. Pomimo różnic poszczególne wymiary pozostają zgodne w obu kwestionariuszach. Potwierdzają to badania Rebases i wsp. (2005), którzy badając grupę 83 pacjentek z JP z wykorzystaniem TCI-R wykazali, podobnie jak w innych badaniach, że pacjentki te charakteryzują się wysokim poziomem unikania szkody w porównaniu do osób z grupy kontrolnej [358].

6.4. Badania molekularne

6.4.1. Częstości genotypów i alleli polimorfizmów badanych genów

Analizując związek pomiędzy 23 polimorfizmami wybranych 7 genów kandydujących a JP badano częstość występowania zarówno alleli, jak i genotypów tych polimorfizmów w grupie pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną, a także w podgrupach uwzględniających podział ze względu na typy JP.

6.4.1.1. Gen *BDNF*

Spośród analizowanych czterech polimorfizmów genu *BDNF* dwa wykazały związek z JP. Stwierdzono istnienie istotnego związku ryzyka zachorowania na JP z rzadszym allelem A polimorfizmu Val66Met (198A/G) – rs6265. Ten niesynonimiczny polimorfizm odpowiada za substitucję waliny metioniną w białku prekursorowym *BDNF*. Na poziomie molekularnym wariant białka zawierający metioninę charakteryzuje się obniżoną aktywnością międzykomórkową oraz sekrecją zależną od wspomnianej aktywności [67].

Uzyskane w niniejszej pracy wyniki są zgodne z większością dotychczasowych badań replikacyjnych, które potwierdzają asocjację allelu Met66 zaburzeniami odżywiania się, niezależnie od badanej subpopulacji (B, JP_B, JP_R) [95, 238, 359-360, 371]. W przeprowadzonej metaanalizie łączącej wyniki z badań typu (*case-control* oraz *trio*) objęto ponad 2000 pacjentów i ponad 3000 osób zdrowych – jak dotąd największą liczbę analizowanych przypadków. Wyniki nie potwierdziły związku tego polimorfizmu z JP. Niemniej jak wskazują autorzy, związku tego wykluczyć nie można, biorąc pod uwagę bardzo mały wpływ tego polimorfizmu na ryzyko JP

(OR<1.1). Oznacza to, że moc zastosowanych analiz statystycznych nie pozwala na wykrycie tak małego efektu. Aby wykryć ten efekt z mocą 80% należałoby przeanalizować 30 000 przypadków [42-43].

Biorąc pod uwagę wskaźnik BMI – istotny fenotyp w JP, wykazano, że allel Met jest związany z niższym wskaźnikiem BMI w populacji ogólnej [156, 386], choć istnieją badania prezentujące wyniki negatywne [438].

W badaniach dotyczących cech osobowości wykazano, że osoby z allelem Met cechuje niższy poziom neurotyzmu [126] oraz silnie z nim skorelowany wyższy poziom unikania szkody [301].

W odniesieniu do neurorozwojowej hipotezy zaburzeń psychicznych polimorfizm Val66Met genu *BDNF* był jak dotąd przedmiotem największej liczby analiz. Stwierdzono związek allelu Met ze zmniejszoną objętością takich struktur, jak kora przedczołowa i hipokamp [337, 422].

Drugim istotnym polimorfizmem genu *BDNF* dla ryzyka JP okazał się polimorfizm znajdujący się w intronie 1 polegający na substytucji T>C (rs2030324).

W niniejszej pracy stwierdzono istnienie istotnego związku ryzyka zachorowania na JP z allelem T, niezależnie od typu JP.

Polimorfizm ten dotychczas nie był badany w związku z ryzykiem JP. Niemniej jednak ze względu na potencjalne biologiczne znaczenie genu *BDNF* w JP, jak i badania prowadzone w depresji [272], chorobie afektywnej dwubiegunowej [94, 96], schizofrenii, uzależnieniach [90] czy zaburzeniach internalizacyjnych (*internalizing disorders*) [288] został włączony do analizy. W większości tych badań przedstawiono wyniki negatywne.

Interesujące wyniki badań przeprowadzone na 95 zdrowych osobach zaprezentował Juckiel G. i wsp. [212]. Dokonano analizy związku kilku polimorfizmów SNP genu *BDNF* ze słuchowymi potencjałami wywołanymi (*auditory evoked potential*) i aktywnością układu serotonergicznego. Wyniki sugerują, że osoby posiadające haplotyp obejmujący polimorfizmy rs6265, rs1491850 oraz rs2030324 genu *BDNF* (GTC), charakteryzują się niższą aktywnością układu serotonergicznego i obniżonym poziomem BDNF w surowicy krwi. Jednocześnie osoby te w badaniu elektrofizjologicznym wymagały użycia głośniejszego bodźca (o niższej częstotliwości) dla wzbudzenia słuchowych potencjałów wywołanych. Są to pierwsze badania wskazujące związek określonego haplotypu ze słuchowymi potencjałami wywołanymi, jako wskaźnikami serotonergicznego aktywności o.u.n.

Z kolei w badaniach wizualnych procesów poznawczych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym dowiedziono, że osoby o genotypie T/T istotnie gorzej wykonują testy oceniające pamięć wzrokowo-przestrzenną, co koreluje również ze zwiększoną objętością lewej części wzgórza obserwowaną u tych pacjentów. Zaobserwowaną asocjację pomiędzy polimorfizmem rs2030324 genu *BDNF* a objętością wzgórza mogą tłumaczyć zaburzone wzrokowe procesy poznawcze u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [469]. Być może analogiczna „kaskada” zaburza procesy poznawcze w JP, w tym procesy rozpoznawania emocji twarzy. Badany polimorfizm znajduje się w regionie niekodującym i nie udowodniono, aby miał wpływ na wydzielanie białka. Nieznany jest również potencjalny mechanizm tego polimorfi-

zmu i jego wpływ na funkcje BDNF w neuronach. Natomiast badania haplotypów z udziałem tego polimorfizmu potwierdzają jego znaczenie w przypadku uzależnienia od nikotyny [33] i schizofrenii [350].

W przypadku pozostałych polimorfizmów: rs2203877 i rs988748 nie stwierdzono asocjacji allelicznych i genotypowych z występowaniem JP, co może wskazywać na brak udziału tych polimorfizmów w rozwoju tego zaburzenia.

6.4.1.2. Gen *NTRK2*

Spośród analizowanych czterech polimorfizmów genu *NTRK2* tylko w przypadku polimorfizmu rs2289656 stwierdzono istotne różnice w częstości występowania genotypu TT u pacjentek z JP i w podgrupie pacjentek o typie bulimicznym w porównaniu do grupy kontrolnej. Ze względu na niską częstość allelu T w badanej populacji < 5% nie udało się wykazać związku allelu T z ryzykiem zachorowania na JP.

Na wybór tego genu kandydującego w badaniach asocjacyjnych w JP wskazywały badania prowadzone na modelach zwierzęcych. Po pierwsze udowodniono zwiększoną ekspresję tego genu w jądrach podwzgórza, które biorą udział w kontroli przyjmowania pokarmu i wydatkowania energii. Po drugie infuzja substancji wiążących się z receptorem Ntrk2 w przypadku myszy z uszkodzonym genem *Bdnf* przywracała prawidłowe zachowania żywieniowe. Wyniki tych badań stały się istotną wskazówką dla dalszych badań prowadzonych w zaburzeniach odżywiania się.

Rebases i wsp. przeprowadzili analizę genomowej organizacji ludzkiego genu *NTRK2*, a następnie spośród 14 zidentyfikowanych markerów w obrębie genu *NTRK2* przeanalizowali 6. Analiza została przeprowadzona w całej grupie pacjentów z zaburzeniami odżywiania się, a następnie dla zredukowania heterogenności analiza asocjacji została przeprowadzona w trzech głównych grupach diagnostycznych: JP_R, JP_B, B. Analiza asocjacyjna pojedynczych markerów pozwoliła jedynie na stwierdzenie istotnego związku -69G > C i IV13+40G > A z zaburzeniami odżywiania się w całej grupie badanej [358]. Zaprezentowane wyniki potwierdziły związek genu *NTRK2* z zaburzeniami odżywiania się, w szczególności z JP_B oraz takimi fenotypami, jak unikanie szkody czy niskie wartości BMI, natomiast brak badań replikacyjnych nie pozwala na sformułowanie ostatecznych wniosków.

Również pojedyncze prace dotyczące analizy polimorfizmów genu *NTRK2* w SCH [176], CHAD [94] czy chorobie Alzheimera (związek rs2289656 jedynie ze sporadyczną postacią choroby) [85] jak dotąd nie pozwalają na jednoznaczne rozstrzygnięcie znaczenia genu *NTRK2* w zaburzeniach psychicznych [176, 392]. Być może obserwowany związek badanego polimorfizmu z JP w grupie pacjentek z JP jest wynikiem nakładającego się genetycznego podłoża depresji współwystępującej w JP. Mogą na to wskazywać pozytywne wyniki asocjacji kilku polimorfizmów genu *NTRK2* w depresji, w tym rs2289656 [99].

W przypadku pozostałych polimorfizmów: rs1187326 i rs993315 oraz rs1187327 nie stwierdzono asocjacji allelicznych i genotypowych z występowaniem JP, co może wskazywać na brak udziału tych polimorfizmów w rozwoju tego zaburzenia.

6.4.1.3. Gen *FYN*

Spośród analizowanych trzech polimorfizmów genu *FYN* tylko w przypadku polimorfizmu rs6916861 stwierdzono istotne różnice w częstości występowania genotypu AA i allelu A w całej grupie pacjentek z JP, jak i w podgrupie pacjentek o typie restrykcyjnym choroby w porównaniu do grupy kontrolnej.

Analizowany polimorfizm znajduje się w sekwencji nieulegającej translacji 3' (3'UTR) i nie jest jak dotąd znany wpływ tego polimorfizmu na ekspresję genu, choć nie jest on wykluczony.

Wybór genu *FYN* do analiz asocjacyjnych w neurorozwojowej teorii JP został dokonany w oparciu o funkcjonalne znaczenie kodowanego białka, które jako kinaza tyrozynowa należąca do rodziny Src, bierze udział w licznych procesach neuropsychologicznych między innymi w procesie nauki i zapamiętywania. Potencjalny związek z zaburzeniami odżywiania się może wynikać z zaangażowania Fyn w szlaki przekazywania sygnału BDNF/TrkB [197].

Według dostępnej nam wiedzy prezentowane badanie jest pierwszym, w którym dokonano oceny potencjalnego związku wybranych polimorfizmów genu *FYN* z JP. Dotychczas analizowane w niniejszej pracy polimorfizmy były przedmiotem analizy zaledwie kilku prac. Stwierdzony podwyższony poziom ekspresji genu *FYN* w korze przedczołowej zmarłych pacjentów z SCH [321] pozwolił w kolejnych badaniach na wykazanie związku ekspresji genu *FYN* z zaburzeniami funkcji poznawczych [179]. Na tej podstawie przeprowadzono pierwsze badania asocjacyjne wyżej wymienionych polimorfizmów w schizofrenii, jednak nie wykryto istotnego związku [194, 322]. Stwierdzono natomiast istotną asocjację polimorfizmów: rs6916861 i rs3730353 ze zdolnością wykonywania testu WCST, w szczególności z ilością popełnianych błędów perseweracyjnych [376].

Te same polimorfizmy genu *FYN* wykazały również istotny związek z CHAD w populacji polskiej [420]. Ponadto u pacjentów z diagnozą CHAD zaobserwowano związek genotypu T/T polimorfizmu allelu T polimorfizmu rs3730353 ze słabą odpowiedzią na leczenie litem. Z kolei w przypadku polimorfizmu rs7066895 najnowsze badania wskazują na związek z uzależnieniem od alkoholu w grupie mężczyzn populacji hiszpańskiej [328].

6.4.1.4. Gen *GSK3β*

W przypadku badanego polimorfizmu rs334558 gen *GSK3β* wykazano asocjację allelu G w całej grupie badanej, jak i podgrupie pacjentek o restrykcyjnym typie choroby. Polimorfizm ten dotąd nie był badany w związku z zaburzeniami odżywiania się. Jego wybór został dokonany w oparciu o pozytywne doniesienia świadczące o związku tego polimorfizmu z zaburzeniami nastroju, które zgodnie z teorią poligeniczną prawdopodobnie posiadają częściowo wspólne podłoże genetyczne.

Dokładna rola enzymu kodowanego przez gen *GSK3β* w zaburzeniach nastroju nadal pozostaje nieznana. Dotychczasowe badania wskazują na związek polimorfizmu rs334558 z wiekiem początku zachorowania, odpowiedzią na leczenie solami litu [6] oraz bezsennością u pacjentów z CHAD [29].

Ponadto stwierdzono związek tego polimorfizmu z jedną z cech osobowości – samotranscendencją oraz z objawami psychotycznymi – urojeniami (*delusional symptomatology*) u pacjentów z CHAD. Autorzy wskazują, że polimorfizm ten może wpływać na różne aspekty funkcji poznawczych, a w interakcji ze specyficznymi cechami osobowości może przyczyniać się do rozwoju zaburzeń psychicznych [383]. W przypadku JP do formy urojeń można zaliczyć urojenia dotyczące własnej osoby i inne zaburzone przekonania, do zaburzonych funkcji poznawczych – zniekształcony obraz własnego ciała, a do specyficznych cech osobowości np. niski poziom poszukiwania nowości i samokierowania oraz wysokie wartości w zakresie unikania szkody i wytrwałości.

Badania zaprezentowane przez Inkster i wsp. (2009) wykazały związek innego polimorfizmu rs6438552 ze zmianami strukturalnymi w obrębie płata skroniowego i hipokampa u pacjentów z dużą depresją. Zmiany te wydają się mieć związek z dysfunkcjami poznawczymi [193]. Badania te wskazują, że w dalszych analizach dotyczących zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu różnych jednostek nozologicznych, w tym jadłowstrętu psychicznego należy rozszerzyć listę badanych polimorfizmów genu *GSK3β*, tym bardziej, że wyniki badań polimorfizmu rs334558 prowadzone również w innych zaburzeniach psychicznych nadal pozostają niejednoznaczne [326, 381, 396, 482].

6.4.1.5. Gen *GRIN2B*

Spośród badanych pięciu polimorfizmów genu *GRIN2B* dwa wykazały związek z JP. Stwierdzono istnienie istotnego związku ryzyka zachorowania na JP, a w szczególności na JP o typie restrykcyjnym z allelem G polimorfizmu rs890.

Arnold i wsp. w swoich badaniach wykazali związek allelu G z diagnozą OCD [13]. Zbieżność uzyskanych wyników badań może stanowić genetyczne potwierdzenie hipotezy mówiącej o tym, że jadłowstręt psychiczny stanowi spektrum OCD [61]. Ponadto wyniki te wydają się potwierdzać rolę układu glutaminergicznego w patogenezie obu zaburzeń.

Lokalizacja badanego polimorfizmu w obrębie sekwencji niekodującej 3'UTR (G5072T 3'UTR) wskazuje, że polimorfizm ten może mieć potencjalny wpływ na ekspresję genu, jednak jak dotąd brak na to dowodów.

Drugim istotnym polimorfizmem genu *GRIN2B* dla ryzyka JP okazał się synonimiczny polimorfizm znajdujący się w eksonie 13 polegający na substytucji A>G (C2664T, rs1806201). Stwierdzono istnienie istotnego związku ryzyka zachorowania na JP i JP_R z allelem A.

Polimorfizm ten dotychczas nie był badany w związku z ryzykiem JP. Potwierdzono natomiast istotny związek tego polimorfizmu z podejmowaniem ryzykownych decyzji ocenianych przy użyciu tzw. zadania hazardowego (*Iowa Gambling Task*). Zdrowe kobiety – studentki o genotypie GG prezentowały mniej zachowawczy model podejmowania decyzji i jednocześnie podczas wykonywania zadań wykazywały postawę nastawioną na poszukiwanie i zrozumienie. W świetle tych badań allel A może być związany z przeciwnym modelem podejmowania decyzji,

który wydaje się dość charakterystyczny dla pacjentek z JP. Może to też oznaczać, że wykryty związek allelu A u pacjentek z JP nie wynika bezpośrednio z samej choroby, a z charakterystycznych cech osobowości – niskiego poziomu poszukiwania nowości (NS) [314].

W przypadku pozostałych polimorfizmów: rs7301328 i rs1019385 oraz rs3764028 nie stwierdzono asocjacji allelicznych i genotypowych z występowaniem JP, co może wskazywać na brak udziału tych polimorfizmów w rozwoju tego zaburzenia.

6.4.1.6. Gen *GRIN2A*

W żadnym z badanych polimorfizmów genu *GRIN2A* nie stwierdzono asocjacji allelicznych i genotypowych z występowaniem JP, co może wskazywać na brak udziału tych polimorfizmów w rozwoju tego zaburzenia.

Badań asocjacyjnych genu *GRIN2A* z JP jak dotąd nie prowadzono. Dotychczasowe badania wskazywały, że polimorfizmy w obrębie genu *GRIN2A* kodującego podjednostkę NMDA mogą wpływać na pamięć epizodyczną odpowiedzialną za budowę śladów pamięciowych zdarzeń w systemie pamięci długotrwałej [8, 91]. W badaniach przeprowadzonych u osób z upośledzeniem umysłowym i padaczką stwierdzono punkty złamań prowadzące do rearanżacji chromosomowej w obrębie genów obu podjednostek receptora NMDA: *GRIN2A* i *B*. Sekwencjonowanie pozwoliło na zidentyfikowanie mutacji 1845C > powodującej zmianę aminokwasu N615K. Mutacja ta odpowiada za zaburzenia równowagi elektrofizjologicznej neuronu. Wyniki te potwierdzają zasadność dalszych badań asocjacyjnych polimorfizmów w obrębie genów dla obu podjednostek *GRIN2A* i *B*. Polimorfizmy te mogą wpływać na zaburzenia w funkcjonowaniu podjednostek receptora NMDA i w ten sposób modyfikować fenotyp elektrofizjologiczny neuronów w trakcie rozwoju [105].

6.4.1.7. Gen *SNAP-25*

W żadnym z badanych polimorfizmów genu *SNAP-25* nie stwierdzono asocjacji allelicznych i genotypowych z występowaniem JP, co może wskazywać na brak udziału tych polimorfizmów w rozwoju tego zaburzenia.

Badań asocjacyjnych genu *SNAP-25* z JP jak dotąd nie prowadzono. Wyniki badań na modelach zwierzęcych z ograniczoną ekspresją genu *Snap-25* przyczyniły się do intensyfikacji badań w zaburzeniach psychicznych, w szczególności w schizofrenii i ADHD. Za punkt zbieżny w badaniach asocjacyjnych genu *SNAP-25* w ADHD i JP można uznać nadpobudliwość psychoruchową, szczególnie widoczną u pacjentek o typie JP_R stosujących intensywne ćwiczenia fizyczne, co przez niektórych autorów uznawane jest za odrębny subfenotyp. Natomiast w przypadku schizofrenii i JP takim punktem mogą być wyniki badań asocjacyjnych, w których stwierdzono związek polimorfizmów *SNAP-25* z odpowiedzią na działanie leków antypsychotycznych i wzrostem wagi po ich zastosowaniu [109, 252, 306].

Białko SNAP-25 należy do grupy białek o kluczowym znaczeniu dla uwalniania neuroprzekazników do przestrzeni synaptycznej, dzięki czemu może wpływać na

funkcje poznawcze. Dotychczasowe badania wskazały na wysoki poziom ekspresji genu *SNAP-25* w hipokampie – obszarze o kluczowym znaczeniu w procesie nauki i zapamiętywania [122, 187]. Ponadto w kilku badaniach stwierdzono asocjacje kilku polimorfizmów typu SNP *SNAP-25* z deficytami poznawczymi w przebiegu chorób psychicznych.

Gosso i wsp. wykazali związek czterech polimorfizmów (rs363043, rs353016, rs363039 i rs363050) z poziomem IQ w dużych badaniach kohortowych populacji holenderskiej [143-144].

W kilku badaniach asocjacyjnych w ADHD stwierdzono związek z różnymi polimorfizmami SNP genu *SNAP-25* w różnych populacjach [review in [110]].

Spillmann i wsp. zaobserwowali istotną asocjację z polimorfizmem rs1051312 i zaburzeniami funkcji poznawczych u pacjentów ze schizofrenią. Osoby o genotypie TT istotnie lepiej wykonywały domeny oceniające pamięć słowną (*verbal memory*) i funkcje wykonawcze niż posiadacze pozostałych wariantów genotypowych tego polimorfizmu [397].

Z kolei Golimbet i wsp. zaobserwowali odwrotną zależność w przypadku polimorfizmu rs3746544, gdzie osoby o genotypie TT wykonywały gorzej zadania oceniające pamięć słowną i funkcje wykonawcze niż posiadacze pozostałych wariantów genotypowych. [137].

6.4.2. Analiza nierównowagi sprzężeń

W badaniach asocjacyjnych coraz częściej zamiast analizy pojedynczych polimorfizmów bada się wpływ haplotypów na ryzyko rozwoju danego zaburzenia lub ich powiązanie z fenotypem klinicznym. Zastosowanie analizy haplotypów w badaniach asocjacyjnych zwiększa zarówno moc jak i czułość testu [407]. Ponadto wykorzystanie tego typu analizy w niniejszej pracy zwiększa istotność uzyskanych wyników.

Z definicji haplotyp stanowią sprzężone ze sobą allele polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP), które dziedziczą się jako zestaw. Jeżeli badany polimorfizm wykazuje asocjację z chorobą, ale jego znaczenie funkcjonalne jest nieznanne lub badany polimorfizm nie wpływa bezpośrednio na rozwój choroby oznacza to, że może on być w nierównowadze sprzężeń z allele innego funkcjonalnego polimorfizmu związanego z rozwojem choroby. W tym ujęciu ludzki genom może być postrzegany w postaci serii regionów o wysokiej nierównowadze sprzężeń zawierających ściśle określone kombinacje haplotypów. Dlatego ocena LD i struktury haplotypów wybranych genów (kandydujących) może odgrywać szczególną rolę w badaniach mających na celu wykrycie genetycznego podłoża chorób o złożonej etiologii.

W niniejszej monografii analizę asocjacji haplotypów z JP w całej analizowanej grupie przeprowadzono dla wszystkich analizowanych genów z wyjątkiem genu *GSK3β*, w przypadku którego analizowano tylko jeden polimorfizm. Nie przeprowadzono analizy haplotypów w zależności od typu JP ze względu na zmniejszenie liczebności analizowanych podgrup, co mogłoby prowadzić do zwiększenia błędu związanego z rozdrobnieniem grup i wielokrotnym testowaniem, prowadząc do powstania wyników fałszywie pozytywnych.

W przypadku analizy haplotypów ryzyko uzyskania wyników fałszywie pozytywnych wzrasta z powodu wielokrotnych porównań. W celu uniknięcia tego typu problemów w niniejszej pracy przeprowadzono korektę wartości poziomu istotności z zastosowaniem testów permutacji Westfall'a-Young'a [24].

6.4.2.1. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu *BDNF*

W niniejszej analizie nierównowagi sprzężeń przeprowadzonej dla genu *BDNF* rozkład poszczególnych kombinacji alleli oraz siła sprzężenia między polimorfizmami: rs6265, rs988748 oraz rs2030324 ($D' > 0,8$) umożliwiły utworzenie bloku haplotypowego. Najczęściej obserwowany był blok utworzony z alleli: G polimorfizmu rs6265, C polimorfizmu rs988748 oraz allelu C polimorfizmu rs2030324. W analizie porównawczej między grupą pacjentów a grupą kontrolną stwierdzono, że haplotyp GCC występował istotnie statystycznie częściej w grupie osób zdrowych ($p = 0,007$ wartość nominalna, $p = 0,038$ wartość skorygowana). Taki wynik może wskazywać na funkcję protekcyjną tego haplotypu pod względem podatności na JP, jednak konieczne jest przeprowadzenie badania z udziałem większej populacji badanej, by potwierdzić obserwowany wynik. Dotychczas badany w niniejszej pracy haplotyp nie był przedmiotem analizy w zaburzeniach odżywiania się. Był natomiast badany w związku z chorobą afektywną dwubiegunową, gdzie wykazano istotnie częstsze występowanie wariantu haplotypu GC (rs988748/rs203024) w grupie pacjentów w porównaniu do grupy kontrolnej [96], natomiast w badaniach asocjacyjnych w astmie nie stwierdzono istotnego związku z żadnym z analizowanych wariantów haplotypowych [419]. Wyniki uzyskane w niniejszej pracy są częściowo zbieżne z wynikami uzyskanymi w grupie pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Wynik ten może potwierdzać częściowo wspólne genetyczne podłoże obu zaburzeń. Pierwsza analiza haplotypowa w JP została zaprezentowana przez Rebases i wsp. (2005) i obejmowała dwa analizowane w niniejszej pracy polimorfizmy: wykazano, że haplotyp -270C/Met66 (rs2203877C/rs6265A) – częściej był przekazywany przez rodziców chorym dzieciom z diagnozą JP_R [360]. W kolejnych badaniach Mercader i wsp. (2007) wykazali asocjację haplotypu rs7124442T/rs11030102C/rs1103119G z wysokim poziomem BDNF w surowicy krwi par sióstr niezgodnych pod względem zachorowania a haplotypu rs7934165A/rs2203877T z rozpoznaniem JP [289]. W obu jednak prezentowanych pracach zastosowano odmienne modele badawcze – TDT i HRR. W literaturze w zakresie badań dotyczących zaburzeń psychicznych odnajdujemy liczne doniesienia dotyczące badań haplotypów obejmujących zarówno funkcjonalny polimorfizm Val66Met (G > A rs6265) oraz różne kombinacje polimorfizmów genu *BDNF* (ponad 100 pozycji w bazie PubMed dla hasła BDNF haplotype).

Tak duża różnorodność analizowanych haplotypów, oparta na odmiennej strategii doboru analizowanych polimorfizmów w różnych zaburzeniach psychicznych, w różnych populacjach nie pozwala na jednoznaczne wnioski. Ponadto przyczyną tak dużej rozbieżności w uzyskiwanych wynikach mogą być również różnice w genetycznej strukturze osób badanych – efekt stratyfikacji. Potwierdziły to ba-

dania Petryshen i wsp. (2010), którzy dokonali oceny częstości występowania 68 polimorfizmów SNP z regionów kodujących genu *BDNF* i ich haplotypów w 58 populacjach. Z badań tych wynika, że zmienność częstości allelu Met (Met66Val – rs6265) między populacjami waha się od 0 do 72%. Dokonując analogicznych analiz w 12 rodzinach pochodzenia europejskiego stwierdzono ekspansję i częstsze występowanie haplotypów obejmujących allel Val polimorfizmu rs6265. Wydaje się, że wynik ten jest dowodem na zachodzenie w obrębie populacji lokalnej selekcji w tym wypadku pozytywnej wobec allelu Val66 polimorfizmu rs6265, która decyduje o genetycznym zróżnicowaniu populacji. Autorzy wskazują, że ten fakt powinien być uwzględniony w analizach asocjacyjnych genów predysponujących w różnych chorobach [336].

6.4.2.2. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu *NTRK2*

W analizie haplotypów przeprowadzonej dla genu *NTRK2* wykazano istnienie nierównowagi sprzężeń ($D' = 0,92$) między polimorfizmem rs993315 i rs1187327. Najczęściej występującym haplotypem, obecnym u ponad połowy badanej populacji (0,569) była kombinacja allelu C polimorfizmu rs993315 i allelu G polimorfizmu rs1187327.

W analizie porównawczej między grupą pacjentów a grupą kontrolną stwierdzono, że haplotyp CA występował istotnie statystycznie częściej w grupie osób zdrowych ($p < 0,000$ wartość nominalna, $p = 0,001$ wartość skorygowana). Taki wynik może wskazywać na funkcję protekcyjną tego haplotypu pod względem podatności na JP. Dotychczas analiza sprzężeń badanych w niniejszej pracy polimorfizmów genu *NTRK2* została przeprowadzona w przypadku choroby afektywnej dwubiegunowej. W badanej populacji stwierdzono sprzężenie pomiędzy polimorfizmami rs1187326 i rs1187327. Spośród utworzonych wariantów haplotyp CA występował istotnie częściej również w grupie osób zdrowych w porównaniu do grupy pacjentów, co może wskazywać na funkcję protekcyjną tego haplotypu w CHAD [96]. Analiza haplotypów oznaczonych markerów w obrębie genu *NTRK2* w związku z zaburzeniami odżywiania się została jak dotychczas przeprowadzona tylko przez jeden zespół badawczy. W analizie tej stwierdzono, że haplotyp utworzony z trzech markerów C-A-insC (-69G>C/IVS13+40G>A/2784-2785insC) występował istotnie częściej w grupie pacjentów z JP_B [358]. Ponieważ nie udało się oznaczyć lokalizacji badanych markerów i przypisać im numerów rs, zgodnie z obowiązującą nomenklaturą dla polimorfizmów typu SNP, trudno odnieść do nich uzyskane w niniejszej pracy wyniki. Niewątpliwie jednak wyniki obu prac wskazują na potencjalny związek genu *NTRK2* z zaburzeniami odżywiania się, natomiast brak badań replikacyjnych nie pozwala na sformułowanie ostatecznych wniosków.

6.4.2.3. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu *FYN*

Analiza nierównowagi sprzężeń przeprowadzona dla analizowanych polimorfizmów genu *FYN* nie potwierdziła istnienia sprzężenia pomiędzy nimi. Natomiast przeprowadzony test permutacji dla testowania wielokrotnego potwierdził wynik klasycznej

analizy asocjacji na poziomie $p = 0,024$ (wartość skorygowana) dla asocjacji polimorfizmu rs6916861 z JP.

Analiza układów haplotypów polimorfizmów genu *FYN* jak dotąd nie została przeprowadzona w zaburzeniach odżywiania się. Natomiast analiza nierównowagi sprzężeń polimorfizmów genu *FYN*, badanych w niniejszej pracy, została przeprowadzona niezależnie przez dwa zespoły badawcze w odniesieniu do choroby afektywnej dwubiegunowej oraz astmy. W przypadku CHAD stwierdzono istotną asocjację haplotypu rs6916861G/rs3730353C w szczególności z wczesnym wiekiem początku zachorowania < 18. r.ż. u pacjentów z rozpoznaniem CHAD typu I [420]. W przypadku populacji pacjentów z astmą siła nierównowagi sprzężeń nie była wystarczająca do utworzenia haplotypów, w związku z czym nie udało się przeprowadzić analizy asocjacji z wariantami haplotypowymi polimorfizmów genu *FYN* w astmie [418]. Dotychczasowe wyniki nie pozwalają więc na formułowanie wniosków.

6.4.2.4. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu *GRIN2B*

W niniejszej analizie nierównowagi sprzężeń, przeprowadzonej dla genu *GRIN2B*, rozkład poszczególnych kombinacji alleli oraz siła sprzężenia między polimorfizmami rs890 oraz rs1806201 ($D' > 0,8$) umożliwiły utworzenie bloku haplotypowego. Najczęściej obserwowany wariant haplotypu tworzyły allele: G polimorfizmu rs890 oraz A polimorfizmu rs1806201. Stwierdzono istotne różnice w częstości występowania wariantów haplotypu utworzonego z tych dwóch polimorfizmów w analizie porównawczej między grupą pacjentów a grupą kontrolną. W grupie pacjentek istotnie częściej występował wariant GA, natomiast w grupie kontrolnej TG. Taki wynik może wskazywać na potencjalną asocjację haplotypu GA z JP oraz potencjalną funkcję protekcyjną haplotypu TG. W obu przypadkach przeprowadzona korekta wartości istotności statystycznej p dla testowania wielokrotnego potwierdziła asocjację polimorfizmów rs890 i rs1806201 oraz haplotypów GA i TG w grupie badanej. Analiz asocjacji haplotypowych polimorfizmów genu *GRIN2A* jak dotąd nie prowadzono w związku z zaburzeniami odżywiania się. Arnold i wsp. (2004) w analizie dotyczącej OCD wykazali asocjację z haplotypem 5072G-5988T (rs890G/rs1805502T), w skład którego wchodził tylko jeden z polimorfizmów badanych w niniejszej pracy, co nie pozwala na dokonanie analizy porównawczej [13]. Również analizy układów haplotypowych z udziałem różnych polimorfizmów genu *GRIN2B* w innych zaburzeniach psychicznych nie przyniosły jednoznacznych rezultatów. W badaniach dotyczących uzależnienia alkoholowego stwierdzono częstsze występowanie wariantu CCC haplotypu rs1806201/rs1805247/rs1805502 w populacji azjatyckiej (koreańskiej) [227]; nie stwierdzono natomiast takiego związku z haplotypem rs1806201/rs1806191 w populacji europejskiej (niemieckiej) [425]. W analizach nierównowagi sprzężeń polimorfizmów genu *GRIN2B* w schizofrenii stwierdzono asocjację wariantu GCT haplotypu rs1019385/A5806C/rs1805502 w populacji kanadyjskiej [283]; nie stwierdzono natomiast takiego związku z haplotypem rs1806201/rs1805247/rs1805502 w populacji chińskiej [351]. W innych badaniach siła sprzężenia pomiędzy polimorfizmami była zbyt słaba, aby utworzyć

haplotyp [92, 269]. Z kolei w CHAD stwierdzono asocjację wariantu TCC haplotypu rs1019385/A5806C/rs1805502 w populacji kanadyjskiej [283] oraz wariantu AG haplotypu rs1805502/rs1805247 w populacji chińskiej [484].

6.4.2.5. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu *GRIN2A*

Analiza nierównowagi sprzężeń przeprowadzona dla analizowanych polimorfizmów genu *GRIN2A* nie potwierdziła istnienia sprzężenia pomiędzy nimi. Dotychczas analiza haplotypów polimorfizmów genu *GRIN2A* została przeprowadzona jedynie w badaniach asocjacyjnych w uzależnieniu od heroiny. Stwierdzono efekt ochronny w przypadku posiadania wariantu GAT haplotypu rs4587976/rs1071502/rs1366076. Biologiczna funkcja analizowanych polimorfizmów SNP genu *GRIN2A* nie jest znana, niemniej potwierdza związek genu z zaburzeniami psychicznymi i zasadność prowadzenia dalszych badań [262].

6.4.2.6. Analiza nierównowagi sprzężeń dla polimorfizmów genu *SNAP-25*

Analiza nierównowagi sprzężeń przeprowadzona dla analizowanych polimorfizmów genu *SNAP-25* nie potwierdziła istnienia sprzężenia pomiędzy nimi. Największa liczba badań asocjacyjnych genu *SNAP-25* prowadzona była w odniesieniu do ADHD. Przedmiotem analizy nierównowagi sprzężeń były różne polimorfizmy, w skład których najczęściej wchodziły dwa polimorfizmy SNP zlokalizowane w sekwencji 3'UTR: rs1051312 (1069T/C-DdeI) oraz rs3746544 (1065T/G-MnII). W większości tych badań potwierdzono częstsze przekazywanie przez zdrowych rodziców wariantu TC chorym dzieciom [23, 229, 246, 294]. Nie jest do końca poznane znaczenie tego haplotypu w rozwoju ADHD. W najnowszych badaniach Kovacs-Nergy (2011) zaprezentowali potencjalny mechanizm wpływu obydwu analizowanych polimorfizmów na regulację syntezy białka. W przeprowadzonym doświadczeniu wykazali, że obydwie polimorfizmy należą do grupy określanej mianem miRSNP tzn. polimorfizmów SNP decydujących o wiązaniu miRNA (mikroRNA) biorących udział w regulacji ekspresji genu. Różne warianty analizowanego haplotypu odpowiadają za przyłączanie miRNA z „odmienną siłą”. Stwierdzono, że wariant TT haplotypu rs1051312/rs3746544 tworzy idealne miejsce wiązania dla miRNA, podczas gdy warianty TC i GT powodują niedokładne sparowanie i słabszą siłę wiązania. Teoretycznie w ten sposób obydwie polimorfizmy są związane z regulacją syntezy *SNAP-25* i mogą tłumaczyć obserwowaną asocjację z ADHD na poziomie molekularnym [241].

6.5. Korelacje czynników klinicznych, neuropsychologicznych i genetycznych

6.5.1. Analiza korelacji danych klinicznych i neuropsychologicznych

W celu zanalizowania występowania zależności pomiędzy zmiennymi klinicznymi i neuropsychologicznymi użyto, w zależności od typu analizowanych zmiennych, odpowiednich testów parametrycznych i nieparametrycznych, a wyniki przedstawiono w formie macierzy korelacji.

W analizie korelacji zmiennych klinicznych i neuropsychologicznych w grupie osób zdrowych uwzględniono takie zmienne, jak: wiek, wskaźnik BMI, wynik BDI, punktację w skali i podskalach EAT26 i EDBQ oraz wyniki uzyskane w poszczególnych domenach testu WCST, głównych wymiarach cech osobowości i reprezentatywnych domenach baterii testów rozpoznawania emocji twarzy.

W grupie osób zdrowych nie stwierdzono istnienia silnej zależności pomiędzy analizowanymi zmiennymi. Stwierdzono natomiast zależności o umiarkowanej sile pomiędzy kilkoma zmiennymi. Między innymi zaobserwowano związek wieku osób badanych z kontrolą oralną (O) (im starsze, tym mniejsza kontrola oralna) oraz wiekiem a ilością błędów konceptualnych w teście WCST (im starsze osoby, tym więcej popełnianych błędów). Stwierdzono również związek nasilenia objawów depresyjnych (BDI) z nasilonymi zniekształceniami poznawczymi (EDBQ) w takich obszarach, jak akceptacje przez innych (A), samoakceptacja (S) i kontrola nad jedzeniem (K), co jest zgodne z wynikami uzyskanymi we wcześniejszych badaniach (Cooper MJ 2006). Stwierdzono również związek nasilenia objawów depresyjnych z poziomem nasilenia wybranych cech osobowości – pozytywną korelację z wysokim poziomem unikania szkody (HA) oraz negatywną korelację z niskim poziomem samokierowania (SD). Ponadto, wykazano związek negatywnych przekonań o sobie (N) z unikaniem szkody (HA) i samokierowaniem (SD) oraz samoakceptacji (S) i kontroli nad jedzeniem (K) również z unikaniem szkody (HA). Stwierdzono również korelację liczby popełnianych błędów w wybranych domenach testu WCST z taką cechą osobowości, jak samotranscendencja (ST).

W dotychczasowych analizach korelacji, prowadzonych w grupie adolescentów istnieją pojedyncze prace obejmujące tylko częściowo analizy wykonane w niniejszej pracy.

Cooper i wsp. (2006) grupę dziewcząt w wieku adolescencyjnym podzielili na dwie podgrupy w zależności od punktacji uzyskanej w kwestionariuszu EAT-26 na podgrupę o wysokim (> 30 pkt.) i niskim (< 30 pkt.) poziomie zaburzeń odżywiania się. W obu grupach wszystkie domeny EDBQ były skorelowane z poziomem objawów depresyjnych, choć w grupie o wysokiej punktacji w EAT-26 były one znacząco wyższe [83].

Modrzejewska i wsp. przeprowadzili badania kohortowe w populacji uczniów szkół średnich z regionu Wielkopolski. W badaniu tym potwierdzono współwystępowanie objawów depresyjnych (mierzonych przy pomocy BDI), zaburzeń odżywiania

nia się (ocenyanych kwestionariuszem EAT-26) oraz objawów obsesyjno-kompulsyjnych (ocenyanych kwestionariuszem Leytona) i używania wybranych substancji psychoaktywnych w grupie adolescentów bez objawów klinicznych kwalifikujących ich do leczenia [300].

Uzyskane wyniki dotyczące korelacji cech klinicznych i cech osobowości są zgodne z obserwacjami poczynionymi we wcześniejszej pracy [374], gdzie nie stwierdzono związku ani wieku ani wskaźnika BMI z wymiarami osobowości w grupie zdrowych adolescentek. Stwierdzono natomiast związek nasilenia objawów depresyjnych z wysokim poziomem unikania szkody (HA) oraz niskim poziomem samokierowania (SD).

Podsumowując, uzyskane wyniki macierzy korelacji wybranych zmiennych klinicznych i neuropsychologicznych wskazują, że pewne cechy osobowości, w szczególności unikanie szkody (HA), zdolność do samokierowania (SD) i samotranscendencji (ST) wpływają na kształtowanie się przekonań dotyczących własnej osoby i nasilenie objawów depresyjnych w populacji osób zdrowych w wieku adolescentycznym. Siła tych korelacji na poziomie umiarkowanym może wskazywać, że związki pomiędzy wybranymi zmiennymi nie są związane z procesami patologicznymi. Uzyskane wyniki pozwolą na weryfikację i oddzielenie związków wybranych cech w grupie badanej, które nie wynikają z procesu chorobowego.

Analogiczna analiza korelacji zmiennych klinicznych i neuropsychologicznych, uzupełniona o następujące zmienne: wiek początku choroby, ilość hospitalizacji BMI przed i w trakcie choroby, punktacja w skali HDRS, punktacja w skali i podskalach CY-BOCS została przeprowadzona w grupie pacjentek z rozpoznaniem JP.

Stwierdzono istnienie kilku silnych zależności pomiędzy analizowanymi zmiennymi o istotności statystycznej na poziomie $p < 0,05$. Stwierdzono istotną zależność pomiędzy końcowym wynikiem testu postaw wobec odżywiania (EAT26 total) oraz jego podskalą odchudzania (*Dieting*) a takimi domenami kwestionariusza przekonań w zaburzeniach odżywiania (EDBQ), jak akceptacja przez innych (A); samoakceptacja (S); kontrola nad jedzeniem (K). Stwierdzono również silną korelację pomiędzy wysokimi wartościami uzyskiwanymi w skali samooceny objawów depresyjnych (BDI) i nasileniem poziomu negatywnych przekonań o sobie (N) – podskali EDBQ. Zależności te wydają się być unikalne i charakterystyczne dla pacjentek z JP w wieku adolescentycznym o czym świadczy wynik porównania dwóch współczynników korelacji Pearsona dla zmiennych silnie skorelowanych w grupie pacjentek z JP z grupą kontrolną. W dotychczasowych badaniach pacjentek z JP korelowano ze sobą jedynie podstawowe zmienne kliniczne, takie jak np. wskaźnik BMI, nasilenie objawów depresyjnych mierzonych skalą BDI czy cechy osobowości. W grupie pacjentek z JP, najbardziej zbliżonej wiekowo do tych biorących udział w niniejszym badaniu, stwierdzono brak korelacji wieku i wskaźnika BMI z cechami osobowości. Stwierdzono natomiast istotną korelację nasilenia objawów depresyjnych z wysokim poziomem unikania szkody (HA) oraz niskim poziomem samokierowania (SD), podobnie jak w niniejszym badaniu [374].

6.5.2. Analiza korelacji danych genetycznych

Analiza istnienia związku pomiędzy polimorfizmami wszystkich badanych genów została przeprowadzona w oparciu o hipotezę współdziałania genów w rozwoju choroby (hipoteza epistatyczna). Po wykluczeniu istnienia nierównowagi sprzężeń pomiędzy badanymi polimorfizmami (brak haplotypu) stwierdzono umiarkowaną, ale istotną statystycznie korelację pomiędzy polimorfizmami rs1014531 i rs727605 genu *GRIN2A*, co może wskazywać na ich potencjalne działanie epistatyczne. Ponieważ nie jest znane potencjalne funkcjonalne znaczenie tych polimorfizmów trudno wykazać możliwy mechanizm ich epistatycznego działania. Zgodnie z kierunkiem najnowszych badań wskazuje się, że liczne polimorfizmy SNP mogą być miejscem wiązania miRNA i w ten sposób, w odpowiednich kombinacjach allelicznych, mogą wpływać na regulację ekspresji genu [241].

6.5.3. Model regresji logistycznej

Analiza logistyczna predyktorów JP i typu JP

Nie zawsze stosowane metody statystyczne w klasycznych badaniach asocjacyjnych pozwalają na wykazanie związku badanego polimorfizmu i genu z ryzykiem choroby (niska moc analizy, wyniki fałszywie pozytywne/negatywne). Innym podejściem metodologicznym jest analiza cech genetycznych – polimorfizmów jako predyktorów przynależności do grupy chorych lub zdrowych, co może mieć istotne znaczenie np. dla potwierdzenia subiektywnej diagnozy lekarskiej czy też przewidywania skuteczności terapii. Zastosowanie analizy regresji logistycznej i etapowe podejmowanie decyzji o polimorfizmach włączanych do analizy pozwoliło na utworzenie modelu, w którym wykazano wartość predykcyjną kombinacji 2 polimorfizmów: *FYN* (rs691861) oraz *GRIN2B* (rs890). Zastosowanie tego modelu pozwoliło w 73,7% dokonać prawidłowych klasyfikacji zgodnych z rzeczywistą przynależnością osób badanych do grupy osób zdrowych i chorych z diagnozą JP.

Uzyskane wyniki są zgodne z wynikami klasycznej analizy asocjacyjnej, która wykazała związek obu polimorfizmów z ryzykiem JP (allelu rs691861A genu *FYN* i allelu rs890G genu *GRIN2B*). Może to oznaczać, że związek tych polimorfizmów z ryzykiem JP jest tak silny, że maskuje rzeczywisty brak wartości predykcyjnej pozostałych polimorfizmów uwzględnionych w pierwszej analizie lub też, że te dwa polimorfizmy analizowane łącznie są wystarczające, aby w istotny sposób przewidzieć przynależność do grupy osób chorych/zdrowych.

Analogiczna analiza regresji logistycznej cech genetycznych i wybranych cech klinicznych została przeprowadzona w odniesieniu do predykcji typu JP. Nie udało się stworzyć istotnych modeli opartych na badanych polimorfizmach i cechach klinicznych, które pozwoliłyby na trafną klasyfikację przynależności pacjentek do określonego typu JP.

Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują, że model regresji logistycznej, utworzony na podstawie polimorfizmów analizowanych genów, może być pomoc-

ny w przewidywaniu ryzyka rozwoju choroby, nie pozwala natomiast na przewidywanie typu JP. W świetle wyników badań dotyczących stosunkowo wysokiego odsetka pacjentów, u których stwierdza się zmianę diagnozy, utworzenie istotnego modelu uwzględniającego cechy genetyczne i kliniczne wydaje się mało prawdopodobne [295].

6.6. Badane polimorfizmy genów a wyniki testów neuropsychologicznych

W poniższym badaniu analizowano również związek badanych polimorfizmów genów kandydujących z zaburzeniami funkcji poznawczych, zdolnością rozpoznawania emocji oraz głównymi cechami osobowości odrębnie w grupie osób zdrowych i w grupie pacjentek z JP. Na poniższym schemacie przedstawiono w uproszczony sposób istotne statystycznie zależności wybranych wskaźników testów neuropsychologicznych i głównych wymiarów osobowości z badanymi polimorfizmami genów kandydujących w grupie badanej i w grupie kontrolnej.

WCST					
	WCST_P	WCST_NP	WCST_CONC	WCST_CC	WCST_CAT
JP	ns	ns	ns	ns	ns
KON	<i>BDNF</i> rs2030324	<i>BDNF</i> rs988748 <i>GRIN2B</i> rs1806201	ns	ns	ns

PENN						
	CPF_IFAC_TOT	EDF_HAP_CR	EDF_SAD_CR	ER40_FC	ER40_MC	ER40_EXTR
JP	<i>GSK3β</i> rs334558	<i>BDNF</i> rs6265 <i>BDNF</i> rs988748	ns	<i>SNAP-25</i> rs 363050	<i>GRIN2B</i> rs1019385	ns
KON	<i>GRIN2A</i> rs11859727	ns	<i>GRIN2B</i> rs1019385	ns	ns	<i>GRIN2B</i> rs890

TCI							
	P	NS	HA	RD	C	SD	ST
JP	<i>FTN</i> rs6916861 <i>GRIN2B</i> rs890 <i>GRIN2B</i> rs1019385	<i>GRIN2B</i> rs1806201 <i>GRIN2B</i> rs7301328	<i>GRIN2B</i> rs3764028	<i>GRIN2A</i> rs11859727	ns	<i>GRIN2B</i> rs7301328 <i>GRIN2B</i> rs3764028	ns
KON	<i>GRIN2A</i> rs727605	ns	<i>SNAP-25</i> rs8636	<i>GRIN2B</i> rs7301328	<i>GRIN2B</i> rs7301328	ns	<i>GRIN2A</i> rs11859727

Rycina 76. Istotne statystycznie zależności wskaźników testów neuropsychologicznych i cech osobowości z badanymi polimorfizmami genów kandydujących w grupie badanej i w grupie kontrolnej.

6.6.1. Badane polimorfizmy genów a funkcje wykonawcze (WCST)

W niniejszym badaniu stwierdzono asocjację dwóch polimorfizmów genu *BDNF* (rs2030324 i rs988748) i jednego polimorfizmu genu *GRIN2B* (rs1806201) z wyko-

nywaniem testu WCST jedynie w grupie kontrolnej osób zdrowych. Ponieważ nie stwierdzono istotnych różnic w wykonywaniu poszczególnych domen testu WCST pomiędzy osobami zdrowymi i pacjentkami z JP można przypuszczać, że wszystkie te polimorfizmy są związane z naturalną (nie wynikającą z choroby) zmiennością poziomu funkcji wykonawczych osób zdrowych w wieku adolescencyjnym. Wskazuje to, że polimorfizmy te mogą mieć potencjalny wpływ na funkcje wykonawcze, niezależnie od ich związku z zaburzeniami psychicznymi. Pomimo że żaden z tych polimorfizmów nie był badany w odniesieniu do sprawności wykonywania testu WCST ani w populacji osób zdrowych ani w populacji pacjentów, to wydaje się, że wyniki te potwierdzają związek genu *BDNF* i *GRIN2B* z zaburzeniami funkcji wykonawczych, prezentowany we wcześniejszych badaniach. Rybakowski i wsp. udowodnili związek allelu Met66 (rs6265) genu *BDNF* z istotnie gorszym wykonywaniem wszystkich domen testu WCST przez pacjentów z CHAD [375]. Nakazato i wsp. (2009) wykazali, że pacjentki z JP popełniały istotnie więcej błędów we wszystkich domenach testu WCST, a w szczególności w ilości popełnianych błędów perseweracyjnych niż osoby zdrowe z grupy kontrolnej. Wykazano również, że pacjentki z JP charakteryzował istotnie niższy poziom BDNF w surowicy krwi niż osoby zdrowe. Zbyt mała liczba osób biorących udział w badaniu nie pozwoliła na stwierdzenie bezpośredniej korelacji pomiędzy poziomem BDNF w surowicy krwi a wykonywaniem testu WCST [312]. Istotnym ograniczeniem był też brak badań genetycznych. Reasumując, gen *BDNF* poprzez nie do końca poznany mechanizm może wpływać na sprawność funkcji wykonawczych, niezależnie od diagnozy JP. Wyniki badań potwierdzające wysoki poziom ekspresji *GRIN2B* w hipokampie [65] wraz z badaniami na modelach zwierzęcych, w których wykazano związek nadekspresji genu ze sprawniejszym procesem nauki i zapamiętywania, wskazywały na potencjalne znaczenie tego genu w procesach poznawczych [91]. W badaniach asocjacyjnych dzieci i młodzieży z dysleksją przy wykorzystaniu wysoko wydajnej metody genotypowania (*Sequenom MALI-TOF mass-spectrometr*) przeanalizowano 66 polimorfizmów SNP w obrębie genu *GRIN2B*. W analizie TDT uzyskano istotną asocjację czterech polimorfizmów z cechą ilościową „pamięcią krótkoterminową” (rs1012586, rs2268119, rs2216128, rs2192973) [277]. Wyniki te potwierdzają znaczenie genu w procesach poznawczych i wskazują jednocześnie, że do dalszych analiz konieczne jest rozszerzenie listy analizowanych polimorfizmów SNP w obrębie genu, jak również przetestowanie ich związku z różnymi subfenotypami.

6.6.2. Badane polimorfizmy genów a zdolność rozpoznawania emocji twarzy (PENN)

Dokonując analizy związku poszczególnych polimorfizmów badanych genów z wykonaniem wybranych reprezentatywnych domen baterii testów rozpoznawania emocji twarzy (PENN) w grupie osób zdrowych stwierdzono związek: polimorfizmu rs890 genu *GRIN2B* z liczbą prawidłowych klasyfikacji emocji skrajnych (ER40E-XTR), polimorfizmu rs1019385 genu *GRIN2B* z liczbą prawidłowych klasyfikacji emocji smutku (EDF40_SAD_CR) oraz polimorfizmu rs11859727 genu *GRIN2A*

z liczbą prawidłowych odpowiedzi w teście CPF (CPF_IFAC_TOT). Polimorfizmy, które wykazały związek ze sprawnością rozpoznawania emocji u osób zdrowych są zlokalizowane w genach kodujących dwie podjednostki kanału NMDA o kluczowym znaczeniu w procesach poznawczych, co zostało omówione przy wynikach dotyczących sprawności wykonywania testu WCST. Według dostępnej wiedzy ww. polimorfizmy nie były dotąd analizowane w odniesieniu do zdolności rozpoznawania emocji w populacji osób zdrowych. Wolf i wsp. dokonali oceny wpływu polimorfizmu rs1047631 genu *DTNBPI* kodującego – dysbindynę (białka istotnego dla komunikacji neuronalnej wpływającego na transmisję dopaminergiczną i glutaminergiczną) na rozpoznawanie emocji u osób zdrowych. Badania zostały przeprowadzone na niewielkiej grupie 56 zdrowych ochotników z populacji kaukaskiej. Wykazano, że osoby posiadające allel A, związany z wyższą ekspresją genu *DTNBPI*, charakteryzują się większą pojemnością pamięci operacyjnej w przypadku rozpoznawania emocji radości. Badania neuroobrazowe potwierdziły zwiększoną aktywację struktur mózgu (hipokamp, kora skroniowa i czołowa) o wysokiej ekspresji genu *DTNBPI* podczas prezentowania twarzy wyrażających radość. Badania te wskazują, na konieczność wielopoziomowej oceny wpływu polimorfizmów na zdolność rozpoznawania emocji twarzy [477].

Analogiczna analiza związku poszczególnych polimorfizmów badanych genów z wybranymi reprezentatywnymi domenami baterii testów rozpoznawania emocji twarzy (PENN) w grupie pacjentek z JP wskazała na związek: polimorfizmu rs6265 i rs988748 genu *BDNF* z liczbą prawidłowych klasyfikacji radości (EDF40_HAP_CR), polimorfizmu rs334558 genu *GSK3B* z liczbą prawidłowych odpowiedzi w teście CPF (CPF_IFAC_TOT), polimorfizmu rs1019385 genu *GRIN2B* z liczbą prawidłowych klasyfikacji emocji wyrażanych przez twarze mężczyzn (ER40_MC) oraz polimorfizmu rs363050 genu *SNAP-25* z liczbą prawidłowych klasyfikacji emocji wyrażanych przez twarze kobiet (ER40_FC). Spośród analizowanych w niniejszej pracy polimorfizmów w dostępnej literaturze przedmiotu wykazano związek rozpoznawania emocji twarzy jedynie z polimorfizmem Val66Met (rs6265) genu *BDNF*. Pierwsze badania zostały przeprowadzone w grupie 29 dorosłych osób. Dokonano oceny, czy istnieje zależność pomiędzy preferencją pomiędzy prezentowanymi twarzami wyrażającymi złość, strach, smutek, stan neutralny i radość a zmianami w obrazie fMRI takich obszarów, jak: kora oczodołowa-czołowa, ciało migdałowe oraz hipokamp. Osoby o genotypie Val/Val preferencyjnie wybierały twarze wyrażające emocje pozytywne (np. radość). U osób tych widok twarzy wyrażających emocje negatywne (np. złości, strachu, wyrażających smutek) powodował silne pobudzenie wyżej wymienionych obszarów mózgu w obrazie fMRI [129]. Potwierdzono zatem związek genu *BDNF* z rozpoznawaniem emocji u osób zdrowych. Kolejne badania prowadzone w grupie pacjentów z zaburzeniami lękowymi lub/i depresją potwierdziły silniejszą aktywację ciała migdałowego i hipokampu podczas prezentacji twarzy w porównaniu do grupy kontrolnej osób zdrowych. Stwierdzono również, że pacjenci posiadający allel Met charakteryzowali się nadaktywnością neuronalną w obrębie struktur biorących udział w reakcji lękowej, co wiązało się również z zaburzeniami w rozpoznawaniu emocji lęku na prezentowanych twarzach [253].

6.6.3. Badane polimorfizmy genów a cechy osobowości (TCI)

Analizę związku poszczególnych polimorfizmów badanych genów z głównymi wymiarami osobowości przeprowadzono osobno dla grupy osób zdrowych oraz pacjentek z JP w celu wykluczenia wpływu diagnozy JP.

W grupie osób zdrowych stwierdzono istotną zależność dla: polimorfizmu genu *GRIN2B* (rs7301328) z wymiarem zależności od nagrody (RD) i skłonnością do współpracy (C), polimorfizmów genu *GRIN2A* (rs11859727) z wymiarem autotranscendencji (ST) i rs727605 z wymiarem wytrwałości (P) oraz polimorfizmu rs8636 genu *SNAP-25* z wymiarem unikania szkody (HA).

Badania GWAS przeprowadzone na grupie prawie 4000 osób zdrowych w celu znalezienia związku polimorficznych wariantów genów z pięcioma wymiarami osobowości, ocenianymi przy pomocy kwestionariusza NEO-PI, wskazały na silny związek dwóch genów analizowanych również w niniejszej pracy: genu *BDNF* (polimorfizm rs6265) z wymiarem ekstrawersji oraz genu *SNAP-25* (rs362584) z wymiarem neurotyzmu [434]. W odniesieniu do genu *SNAP-25* wyniki tych badań, wraz z wynikami uzyskanymi w niniejszej pracy, potwierdzają związek tego genu z cechami osobowości, pomimo że oba badania różnią się co do skali, metody i wykorzystanego kwestionariusza. Z odmienną sytuacją mamy do czynienia w przypadku najczęściej analizowanego funkcjonalnego polimorfizmu Val66Met genu *BDNF*, który w niniejszym badaniu nie wykazał związku z cechami osobowości. W literaturze przedmiotu odnajdujemy również sprzeczne doniesienia. Pierwsze pozytywne wyniki zaprezentowali Itoh i wsp. (2004) wskazując, że w grupie młodych, zdrowych japońskich kobiet osoby o genotypie GG (Val/Val) osiągały wyższe wyniki w wymiarze zależności od nagrody (RD – wymiar TCI) i ekstrawersji (wymiar NEO-PI) [195]. Z kolei wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały, że osoby z allelem Met66 (allele A) cechuje niższy poziom neurotyzmu i unikania szkody (HA) [126]. Należy jednak zwrócić uwagę, że przeprowadzona metaanaliza obejmowała analizę pacjentów z różnymi zaburzeniami psychicznymi oraz osób zdrowych o różnym pochodzeniu etnicznym, w związku z czym uzyskany wynik może być niemiarodajny. W innych badaniach stwierdzono między innymi: interakcję pomiędzy polimorfizmem Val66Met genu *BDNF*, jakością matczynej opieki a poziomem unikania szkody (HA) i samokierowania (SD) [415], czy allelu Met66 z niskim poziomem sumienności [177]. Z kolei w innych badaniach nie wykazano związku polimorfizmu Val66Met z cechami osobowości, podobnie jak w niniejszym badaniu [447, 449]. Rozbieżności uzyskanych wyników mogą wynikać zarówno z efektu stratyfikacji, stosowania różnych narzędzi badawczych oraz faktu, że w badaniach nie uwzględniano kryterium wieku (np. osoby badane w wieku od 14 do 102 lat [434]). W niniejszej pracy, podobnie jak w innych badaniach, nie stwierdzono związku głównych wymiarów osobowości z genami: *GSK3β* [449] i *FYN* [265]. W przypadku genów *NTRK2* i *GRIN2A* nie prowadzono dotychczas podobnych badań w populacji osób zdrowych. Natomiast w przypadku genu *GRIN2B* tylko w jednej pracy analizującej polimorfizm rs1806201 nie stwierdzono jego związku z cechami osobowości w populacji chińskiej [138].

W przypadku pacjentek z rozpoznaniem JP stwierdzono istotną zależność polimorfizmów: genu *FYN* (rs6916861) z wymiarem wytrwałości (P); genu *GRIN2A* (rs11859727) z wymiarem zależności od nagrody (RD). W przypadku genu *GRIN2B* stwierdzono związek wszystkich badanych polimorfizmów z różnymi wymiarami: rs890 z wytrwałością (P), rs1806201 z poszukiwaniem nowości (NS), rs7301328 z poszukiwaniem nowości (NS) i samokierowaniem (SD); rs1019385 z wytrwałością (P), rs3764028 z unikaniem szkody (HA) i samokierowaniem (SD). W żadnym z analizowanych przypadków nie uzyskano takiej samej zależności w grupie osób zdrowych i wśród pacjentek JP. Może to wskazywać, że mamy do czynienia ze specyficzną predyspozycją genetyczną do rozwoju takich cech osobowości, które przyczyniają się do rozwoju choroby, niezależnie od czynników genetycznych bezpośrednio związanych z chorobą. Liczne prace wskazują, że w zakresie ww. wymiarów pacjentki z JP różnią się w istotny sposób od osób zdrowych [370]. Pomimo to przedstawione w niniejszej pracy badania są sprzeczne z dotychczasowymi publikacjami, w których wykorzystano do oceny cech osobowości kwestionariusz TCI. Rybakowski i wsp. wykazali związek allelu Met66 (rs6265) z wyższym poziomem unikania szkody i allelu T (rs2203877) z wyższym poziomem wytrwałości u pacjentek z JP, czego nie potwierdzono w niniejszym badaniu [371]. Podobnie Rebases i wsp. wykazali związek polimorfizmów i haplotypu w obrębie genu *NTRK2* z unikaniem szkody u pacjentek z JP [358], czego również nie udało się potwierdzić w niniejszym badaniu. Rozbieżności mogą wynikać z faktu, że analiza asocjacji z cechami osobowości była prowadzona w całej grupie badanej (pacjentki i osoby zdrowe łącznie), a także odstępstw od prawa Hard'ego-Wainberga analizowanych polimorfizmów w grupie kontrolnej [370]. Pozostałe polimorfizmy istotnie związane z cechami osobowości w niniejszej pracy nie były dotychczas analizowane w zaburzeniach odżywiania się. Jedynie w przypadku polimorfizmu rs334558 genu *GSK3β* wykazano związek z wymiarem auto-transcendencji (ST) u pacjentów z objawami psychotycznymi w przebiegu zaburzeń nastroju (*mood disorders*) [383].

6.7. Analiza korelacji GxG metodą MDR

Pojęcie epistazy zostało wprowadzone po raz pierwszy przez Williama Batesona dla wytłumaczenia odstępstw od modelu dziedziczenia zgodnego z prawami Mendla. Z kolei Fisher zdefiniował epistazę, jako statystyczny sposób wyjaśnienia odchyłań od sumowania w modelu liniowym. Ten addytywny efekt genetyczny mierzony matematycznie istotnie różni się od biologicznej definicji epistazy Batesona, stanowi jednak istotny model w genetyce. Po pierwsze, dlatego że pozwala ocenić interakcje genotypowo-fenotypowe wynikające ze zmienności genetycznej populacji. Po drugie jest możliwy do przeprowadzenia z wykorzystaniem większości pakietów statystycznych i jest łatwy w interpretacji. Posiada jednak istotne ograniczenie – nie pozwala na uchwycenie nieliniowej interakcji. W tym wypadku nieliniowa interakcja definiowana jest jako synergistyczny lub nieaddytywny efekt licznych wariantów genetycznych, które mogą mieć silniejszy efekt niż poszczególne wa-

rianty badane osobno. Stąd rozwój nowych metod statystycznych w analizie interakcji genetycznych, wśród których najczęściej wykorzystywaną metodą jest metoda wielowymiarowej redukcji (MDR). Jako metoda statystyczna MDR stanowi genetyczny test nieparametryczny, który nie wymaga określenia modelu dziedziczenia. MDR jest metodą alternatywną dla regresji logistycznej. Dzięki metodzie MDR i jej modyfikacjom zidentyfikowano wiele interakcji wariantów genetycznych leżących u podstaw takich chorób złożonych, jak: schizofrenia [351], uzależnienie od nikotyny [266] czy choroba Alzheimera [267]. W niniejszej pracy zastosowaliśmy szeroko stosowany i dostępny on-line program MDR w celu wykrycia i scharakteryzowania nieliniowej interakcji pomiędzy dyskretnymi cechami genetycznymi, w tym wypadku polimorfizmami typu SNP. MDR pozwala na dokładną analizę wszystkich możliwych interakcji pomiędzy badanymi polimorfizmami w celu oszacowania możliwych modeli wysokiego i niskiego ryzyka wystąpienia choroby [362]. Istotność statystyczna końcowego modelu jest wynikiem przeprowadzenia testu 1000 permutacji zbioru danych. Wartość istotności statystycznej p wynika z dopasowania teoretycznego modelu do układu permutacji [303].

Zastawianie metody MDR nie pozwoliło na stwierdzenie istotnej kombinacji badanych polimorfizmów, które poprzez działanie epistatyczne mogłyby zwiększać ryzyko zachorowania na JP. Spośród wszystkich analizowanych polimorfizmów znaczenie predykcyjne wykazał jedynie polimorfizm oznaczony rs890 genu *GRI-N2B* ($p < 0,0001$). Posiadanie allelu G w układzie homo- i heterozygotycznym pozwalało na klasyfikację do grupy osób chorych – czynnik ryzyka, a posiadanie allelu T w układzie homozygotycznym pozwalało na klasyfikację do grupy osób chorych – czynnik protekcyjny. Uzyskane wyniki są zgodne z wynikami klasycznej analizy asocjacji przeprowadzonej w niniejszej pracy.

6.8. Modele drzew klasyfikacyjnych

Metody drzew klasyfikacyjnych są nieparametryczne i nieliniowe. Wyniki wykorzystujące metody drzew klasyfikacyjnych pozwalają na stworzenie kilku warunków logicznych, typu: jeżeli – to (węzły drzewa). Metoda ta nie wymaga wstępnych założeń, co do charakteru związku pomiędzy predyktorami a zmienną zależną. Test to zaleta tej metody szczególnie w sytuacjach, gdy trudno sformułować założenia *a priori* lub nie istnieją teorie wskazujące, które zmienne są ze sobą powiązane i w jaki sposób. W tego rodzaju analizach metody drzew klasyfikacyjnych pozwalają na wykrycie związków pomiędzy kilkoma zmiennymi, które najprawdopodobniej nie zostałyby wykryte przez tradycyjne metody analizy statystycznej [86].

W niniejszej pracy najlepsze wyniki predykcyjne uzyskano w pierwszym etapie analizy, gdy włączono wszystkie badane polimorfizmy. Przy zastosowaniu warunku logicznego stwierdzono, że najtrafniejsze odgałęzienie klasyfikacyjne zakłada, że jeśli osoba badana jest posiadaczem wariantu (genotypu) 2 (T/G) lub 3 (G/G) polimorfizmu rs890 genu *GRIN2B* i wariantu 1 (C/C) lub 3 (T/T) polimorfizmu rs2289656 genu *NTRK2* oraz wariantu 1 (G/G) lub 3 (A/A) polimorfizmu rs1806201

genu *GRIN2B*, a także wariantu 1 (G/G) lub 3 (A/A) polimorfizmu rs362552 genu *SNAP-25* to zostaje ona zaklasyfikowana do grupy pacjentów. W zaprezentowanym modelu wartość predykcyjną posiadają trzy polimorfizmy: rs890 i rs1806201 genu *GRIN2B* oraz rs2289656 genu *NTRK2*, które w klasycznej analizie asocjacyjnej również wykazały związek z ryzykiem JP. Ponadto wykazano wartość predykcyjną dla polimorfizmu genu *SNAP-25*, dla którego nie udało się wychwycić związku z JP w klasycznej analizie asocjacji. Trafność predykcyjna tego modelu została oszacowana na poziomie 72%. Dalsze analizy wykorzystujące procedurę przycinania, stosowane w celu uzyskania drzewa o prostszej strukturze nie przyniosły pozytywnych wyników. Analogiczna procedura zastosowana w grupie pacjentów do oceny predykcji typu choroby nie pozwoliła na wyłonienie modelu o wysokiej trafności predykcyjnej. Modele drzew klasyfikacyjnych zostały po raz pierwszy użyte w naukach komputerowych w latach 60. ub. wieku. Pierwotnie metoda znalazła zastosowanie w naukach ekonomicznych, jednak coraz częściej wykorzystywana jest również w naukach biologicznych, w których klasyczne analizy statystyczne nie są wystarczające do opisu obserwowanych zjawisk. Zastosowana w niniejszej pracy metoda drzew klasyfikacyjnych coraz częściej jest stosowana szczególnie w naukach interdyscyplinarnych np. łączących wyniki obserwacji klinicznych z wynikami analiz mikromacierzy obejmujących tysiące genów, np. w klasyfikacji nowotworów [68]. Zatem wydaje się, że w niedługim czasie zastosowanie nowych i alternatywnych metod *data mining* w badaniach nad genetycznym podłożem chorób wieloczynnikowych stanie się standardem.

6.9. Analiza mocy

Analiza mocy pozwala na ocenę, czy użyta w badaniu grupa jest wystarczająco duża, by wychwycić efekt genu o stosunkowo małym wpływie na zachorowanie, jak ma to miejsce w zaburzeniach psychicznych, dla których najbardziej prawdopodobny jest wielogenowy model dziedziczenia. Moc badania została określona dla wszystkich analizowanych polimorfizmów na podstawie OR wynikającego z obserwowanej częstości alleli w badanej populacji osób chorych i zdrowych i mieściła się w zakresie od 11% (OR = 0,12) do 98% (OR = 1,83). Moc badania poniżej 80% oznacza, że badany polimorfizm w niewielkim stopniu wpływa na zwiększenie ryzyka rozwoju choroby i aby ten związek potwierdzić lub wykluczyć należy przeprowadzić badania na większej populacji [70]. W przypadku dwóch polimorfizmów: rs2030324 genu *BDNF* i rs890 genu *GRIN2B* usyskana moc odpowiednio 83% i 98% wskazuje, że wielkość grupy badanej w niniejszej pracy umożliwia odnotowanie związku badanych polimorfizmów z jądłowstrętem psychicznym.

6.10. Analiza zgodności z prawem równowagi Hardy'ego-Weinberga

Prawo Hardy'ego-Weinberga to matematyczny model statystyczny opierający się na założeniu o niezależności alleli w badanym *locus*. Prawo to opisuje dziedziczenie w populacji mendlowskiej i dotyczy sytuacji teoretycznej – dla tzw. populacji idealnej, w której: organizmy są diploidalne, rozmnażają się płciowo, pokolenia nie zachodzą na siebie, nie ma mutacji, nie ma migracji, badany *locus* nie podlega doborowi naturalnemu, a osobniki kojarzą się losowo. W badaniach genetycznych ocena zgodności z prawem równowagi Hardy'ego-Weinberga jest powszechnie stosowana do identyfikacji błędu genotypowania i jako taka stanowi podstawowy krok w dalszych analizach [436]. Błąd genotypowania może w istotny sposób wpłynąć na redukcję mocy badań asocjacyjnych. Wydaje się, że w przyjętym protokole badania możemy wyeliminować błąd genotypowania, ponieważ niezależnie od metody PCR-RFLP czy *real-time* PCR, 10% losowo wybranych prób podlegało powtórnemu oznaczeniu genotypów. Obecnie jednak w związku z rozwojem metod statystycznych podążających za rozwojem badań asocjacyjnych wskazuje się, że HWE nie jest odpowiednim narzędziem do identyfikacji błędu genotypowania, ponieważ odstępstwo od zgodności z HWE może wynikać z wielu przyczyn, w tym wystąpienia efektu stratyfikacji [489]. Ponadto według Shoemakera i wsp. (1998), badana populacja nigdy nie jest i nie będzie dokładnie w równowadze HWE [385]. Pomimo testowania różnych modeli statystycznych jak dotąd żaden nie zyskał powszechnego uznania i nadal wykorzystuje się tradycyjną metodę analizy HWE [256]. Według najnowszych danych literaturowych test HWE dla wykazania asocjacji allelicznej z chorobą powinno się przeprowadzać w całej próbie badanej bez podziału na podgrupy pacjentów i osoby zdrowe, ponieważ z założenia są to wybrane osoby z populacji ogólnej [378]. W przedstawionym badaniu stwierdzono wyraźne odstępstwo od prawa Hardy'ego-Weinberga w całej grupie badanej, w odniesieniu do polimorfizmu rs2203877 genu *BDNF*. Odstępstwo to może być wynikiem badań prowadzonych jedynie na grupie obejmującej płęć żeńską, co wynika ze specyfiki choroby.

7. PODSUMOWANIE

W niniejszej pracy badano geny kandydujące, wybrane w oparciu o neurorozwojową hipotezę jadłowstrętu psychicznego. Przeprowadzono analizę 23 polimorfizmów siedmiu genów związanych z rozwojem o.u.n. Dokonano również oceny wybranych cech klinicznych, funkcji wykonawczych, zdolności rozpoznawania emocji oraz cech osobowości, jako cech endofenotypowych w analizie asocjacji z poszczególnymi polimorfizmami wybranych genów kandydujących. W przedstawionym badaniu obejmującym 256 pacjentek z rozpoznaniem jadłowstrętu psychicznego wyodrębniono grupę pacjentek o restykecyjnym i bulimicznym typie choroby, na podstawie kryteriów dagnostycznych DSM-IV. Grupę kontrolną stanowiło 167 osób zdrowych. Wśród badanych największą grupę stanowiły pacjentki o typie restykecyjnym choroby (JP_R). Średni wiek w tej grupie pacjentek był istotnie niższy niż w grupie pacjentek o typie bulimicznym (JP_B). W zakresie wskaźnika BMI pacjentki charakteryzowały się istotnie niższymi wartościami zarówno przed jak i w trakcie choroby w stosunku do grupy kontrolnej, przy czym efekt ten był silniej wyrażony w podgrupie pacjentek JP_R. Niezależnie od zastosowanego kwestionariusza (BDI, HDRS) stwierdzono, że pacjentki z JP w momencie hospitalizacji i wykonywania testów neuropsychologicznych mieściły się w zakresie punktacji oznaczającej łagodną postać depresji. Analiza większości informacji zawartych w ustrukturyzowanym wywiadzie nie ujawniła istotnych różnic pomiędzy pacjentkami z JP_R vs. JP_B. Poza obciążeniem rodzinnym nie udało się zidentyfikować czynników związanych z ryzykiem rozwoju JP. Zaobserwowano, że obciążenie rodzinne było dwukrotnie częstsze w grupie pacjentek z JP_B w porównaniu do pacjentek z JP_R.

Na podstawie analizy skali Yale-Brown stwierdzono, że niezależnie od typu choroby, pacjentki wykazywały natręctwa o łagodnym nasileniu.

Zastosowanie testu EAT-26 pozwoliło na potwierdzenie, że pacjentki z JP charakteryzują się istotnie zaburzonymi postawami wobec odżywiania. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w postawach wobec odżywiania w zależności od typu JP.

Na podstawie kwestionariusza EDBQ stwierdzono, że wszystkie pacjentki, niezależnie od typu choroby, cechuje wysoki poziom negatywnych przekonań. Najwyższy poziom negatywnych przekonań, w szczególności w zakresie akceptacji, samoakceptacji i kontroli nad jedzeniem cechował pacjentki z JP_R.

Analizując wyniki testu WCST nie stwierdzono istotnych zaburzeń sprawności pamięci operacyjnej, funkcji wykonawczych oraz zdolności rozwiązywania problemów w grupie pacjentek z JP w porównaniu do grupy kontrolnej osób zdrowych. Nie stwierdzono również, aby w zakresie umiejętności dostosowania reakcji do zmieniających się wymogów sytuacji (elastyczność myślenia) pacjentki z JP, niezależnie od typu choroby, różniły się od osób zdrowych. Stwierdzono natomiast w grupie osób zdrowych zależność pomiędzy wiekiem a sprawnością wykonywania testu WCST. Osoby zdrowe po 18. r.ż. popełniały mniej błędów i sprawniej wykonywały wszystkie domeny testu WCST niż osoby do 18. r.ż. włącznie, co może być związane ze stopniem dojrzałości o.u.n. jak również z zależnym od liczby lat nauki poziomem

wykształcenia i doświadczenia. Zależności takiej nie zaobserwowano w grupie pacjentek, a prawdopodobna przyczyną może być wyniszczający charakter choroby skutkujący opóźnionym dojrzewaniem o.u.n. Dlatego w analizach uwzględniających wiek pacjentek i osób z grupy kontrolnej (odpowiednio: ≤ 18 . r.ż i > 18 . r.ż.) istotnie gorsze wyniki uzyskiwały pacjentki z JP w porównaniu do osób zdrowych w grupie wiekowej powyżej 18. r.ż.

Dokonując analizy poszczególnych domen baterii testów PENN stwierdzono istnienie dyskretnych różnic w zakresie rozpoznawania emocji między chorymi na JP i osobami zdrowymi. Pacjentki istotnie częściej niż osoby zdrowe nieprawidłowo rozpoznawały smutek na twarzach, które w rzeczywistości go nie wyrażały. Pacjentki potrzebowały też więcej czasu na udzielenie odpowiedzi aniżeli osoby zdrowe, co może wskazywać na trudności w rozpoznawaniu emocji innych osób. Potencjalną przyczyną takich wyników mogą być trudności w podejmowaniu decyzji o wyborze jednej z możliwości (trudności z rozwiązywaniem problemów), a także perfekcjonizmem (cechą wytrwałości) przejawiającym się podczas wykonywania zadania. Zbyt mało liczna grupa wiekowa pacjentek i osób zdrowych powyżej 18. r.ż., u których został przeprowadzony test rozpoznawanie emocji, nie pozwoliła na dokonanie porównania różnic w zakresie rozpoznawania emocji w zależności od wieku.

Porównanie wymiarów osobowości pacjentek z JP i osób zdrowych z grupy kontrolnej wykazało, że pacjentki z JP charakteryzują się niższym poziomem w zakresie poszukiwania nowości i samokierowania w porównaniu do osób zdrowych, natomiast osiągały wyższe wartości w porównaniu do grupy kontrolnej w zakresie takich wymiarów, jak unikanie szkody i wytrwałość. Różnica ta była jeszcze silniej wyrażona w podgrupie pacjentek o restrykcyjnym typie jadłowstrętu psychicznego w porównaniu do osób zdrowych. Porównanie wymiarów i podwymiarów TCI pomiędzy podgrupami pacjentek wyróżnionymi na podstawie typu choroby wskazało na istotną różnicę tylko w zakresie wymiaru zależności od nagrody (RD). Wyższy poziom zależności od nagrody cechował pacjentki o typie bulimicznym. Uwzględniając wiek grupy badanej stwierdzono, że starsze pacjentki cechuje wyższy poziom poszukiwania nowości (NS) niż młodsze. Z kolei w grupie osób zdrowych starsze dziewczęta uzyskiwały wyższe wyniki w wymiarze samokierowania (SD).

W analizie molekularnej 23 polimorfizmów w siedmiu genach kandydujących związanych z o.u.n. stwierdzono związek z ryzykiem wystąpienia JP w przypadku: genu *BDNF* (rs6265 i rs2030324); genu *NTRK2* (rs2289656); genu *FYN* (rs6916861); genu *GSK3 β* (rs334558); genu *GRIN2B* (rs890, rs1806201). W analizie przeprowadzonej w podgrupach pacjentów wyróżnionych ze względu na typ choroby stwierdzono asocjację z JP_R w przypadku polimorfizmów: genu *BDNF* (rs6265, rs2030324); genu *FYN* rs6916861; genu *GSK3 β* rs334558; genu *GRIN2B* (rs890, rs1806201), a z JP_B w przypadku: genu *BDNF* (rs2030324); genu *NTRK2* (rs2289656) oraz genu *GRIN2B* (rs890, rs1806201).

Przeprowadzona analiza nierównowagi sprzężeń wykazała istnienie wariantów haplotypów związanych zarówno z ryzykiem JP (haplotyp rs890G/rs1806201A polimorfizmów genu *GRIN2B*), jak i z potencjalnym działaniem protekcyjnym wobec JP (haplotyp rs6265G/rs988748C/rs2030324C polimorfizmów genu *BDNF*; haplo-

typ rs993315C/rs1187327G polimorfizmów genu *NTRK2* oraz haplotyp rs890T/rs1806201G polimorfizmów genu *GRIN2B*).

Analiza korelacji wybranych zmiennych klinicznych, neuropsychologicznych oraz głównych wymiarów temperamentu i charakteru pozwoliła na wytypowanie istotnych i silnych zależności występujących tylko w grupie pacjentek z JP. Między innymi stwierdzono istotną zależność pomiędzy zaburzeniami postaw wobec odżywiania (ocenianych testem EAT26) a charakterystycznymi przekonaniem żywionymi przez pacjentki (ocenianymi przy pomocy kwestionariusza EDBQ). Stwierdzono również silną korelację pomiędzy wysokimi wartościami uzyskiwanymi w skali samooceny objawów depresyjnych (BDI) oraz nasileniem poziomu negatywnych przekonań o sobie (N) – podskali EDBQ. Stwierdzono również istotną korelację nasilenia objawów depresyjnych (BDI) z wysokim poziomem unikania szkody (HA) oraz niskim poziomem samokierowania (SD). Zależności te w grupie kontrolnej nie wykazały istotności, co wydaje się potwierdzać, że są one charakterystyczne dla pacjentek z JP w wieku adolescencyjnym.

Analiza korelacji zmiennych genetycznych (polimorfizmów SNP) została przeprowadzona w celu ustalenia potencjalnego związku epistatycznego współdziałania genów w rozwoju choroby. Uzyskane wyniki wskazały na istnienie istotnej, ale o umiarkowanej sile korelacji pomiędzy niesprzężonymi polimorfizmami rs1014531 i rs727605 genu *GRIN2A*. Zastosowanie alternatywnej metody wielowymiarowej redukcji (MDR), stworzonej w oparciu o metody *data mining*, nie pozwoliło na potwierdzenie istnienia istotnej kombinacji badanych polimorfizmów, które poprzez działanie epistatyczne mogłyby zwiększać ryzyko zachorowania na JP. W analizie tej natomiast wykazano istotne znaczenie predykcyjne polimorfizmu rs890 genu *GRIN2B*, zgodnie z wynikami klasycznej analizy asocjacji.

Analiza logistyczna została wykorzystana w celu wyłonienia spośród analizowanych zmiennych klinicznych i genetycznych tych, które mogłyby stanowić predyktory zarówno rozwoju JP, jak i określonego typu JP. Spośród analizowanych zmiennych wartość predykcyjną wykazano jedynie w przypadku kombinacji 2 polimorfizmów: *FYN* (rs691861) oraz *GRIN2B* (rs890). Zastosowanie tego modelu pozwoliło w 73,7% dokonać prawidłowych klasyfikacji, zgodnych z rzeczywistą przynależnością osób badanych do grupy osób zdrowych i chorych z diagnozą JP, a uzyskane wyniki są zgodne z wynikami klasycznej analizy asocjacyjnej. Nie udało się natomiast stworzyć modelu, który pozwoliłby na przewidywanie typu choroby. Zastosowanie alternatywnej metody *data mining* w postaci modeli drzew klasyfikacyjnych pozwoliło na stworzenie modelu, w którym najlepsze wyniki predykcyjne uzyskano dla odgałęzienia, w którym: posiadanie genotypu T/G lub G/G polimorfizmu rs890 genu *GRIN2B* i genotypu C/C lub T/T polimorfizmu rs2289656 genu *NTRK2* oraz genotypu G/G lub A/A polimorfizmu rs1806201 genu *GRIN2B*, a także genotypu G/G lub A/A polimorfizmu rs362552 genu *SNAP25* pozwalało na klasyfikację do grupy pacjentów. W zaprezentowanym modelu wartość predykcyjną posiadają trzy polimorfizmy: rs890 i rs1806201 genu *GRIN2B* oraz rs2289656 genu *NTRK2*, które w klasycznej analizie asocjacyjnej również wykazały związek z ryzykiem JP. Zastosowanie modelu drzew decyzyjnych pozwoliło również na wskazanie

warości predykcijnej w przypadku polimorfizmu rs362552 genu *SNAP-25*, którego związku z JP nie udało się wykazać w przypadku klasycznej analizy asocjacji. Trafność predykcijną tego modelu oszacowano na poziomie 72%. Zastosowanie metody drzew klasyfikacyjnych nie pozwoliło na utworzenie modeli, które pozwalałyby na predykcję typu JP.

Analizę związku wykonania testu WCST, zdolności rozpoznawania emocji oraz cech osobowości, jako cech endofenotypowych w analizie asocjacji z poszczególnymi polimorfizmami wybranych genów kandydujących, przeprowadzono osobno w grupie badanej i kontrolnej.

Stwierdzono asocjację dwóch polimorfizmów genu *BDNF* (rs2030324 i rs988748) i jednego polimorfizmu genu *GRIN2B* (rs1806201) z wykonywaniem testu WCST jedynie w grupie osób zdrowych, co wskazuje, że polimorfizmy te mogą być związane z funkcjami wykonawczymi u osób zdrowych, w sposób niezależny od ich związku z zaburzeniami odżywiania się.

Dokonując analizy związku poszczególnych polimorfizmów badanych genów z wykonaniem wybranych reprezentatywnych domen baterii testów rozpoznawania emocji twarzy (PENN) w grupie osób zdrowych stwierdzono związek z rozpoznawaniem emocji dwóch polimorfizmów genu *GRIN2B* (rs890 i rs1019385) oraz polimorfizmu rs11859727 genu *GRIN2A*.

Analogiczna analiza związku poszczególnych polimorfizmów badanych genów z wybranymi reprezentatywnymi domenami baterii testów rozpoznawania emocji twarzy (PENN) w grupie pacjentek z JP wskazała na związek: dwóch polimorfizmów genu *BDNF* (rs6265 i rs988748), polimorfizmu rs334558 genu *GSK3β*, polimorfizmu rs1019385 genu *GRIN2B* oraz polimorfizmu rs363050 genu *SNAP-25*.

W przypadku polimorfizmu rs1019385 genu *GRIN2B* stwierdzono związek z rozpoznawaniem emocji twarzy zarówno w grupie kontrolnej, jak i w grupie pacjentek z JP. Ponadto, uzyskane wyniki wskazują, że rozpoznawanie emocji i funkcje poznawcze mogą być częściowo determinowane przez te same czynniki genetyczne – w tym wypadku wspólnym mianownikiem są polimorfizmy genu *GRIN2B*.

Analizę związku poszczególnych polimorfizmów badanych genów z głównymi wymiarami osobowości przeprowadzono osobno dla grupy osób zdrowych oraz pacjentek z JP w celu wykluczenia związku z diagnozą JP.

W grupie osób zdrowych stwierdzono istotną zależność dla: polimorfizmu genu *GRIN2B* (rs7301328) z wymiarem zależności od nagrody (RD) i skłonnością do współpracy (C), polimorfizmów genu *GRIN2A* (rs11859727) z wymiarem autotranscendencji (ST) i rs727605 z wymiarem wytrwałości (P) oraz polimorfizmu rs8636 genu *SNAP-25* z wymiarem unikania szkody (HA).

W przypadku pacjentek z rozpoznaniem JP stwierdzono istotną zależność polimorfizmów: genu *FYN* (rs6916861) z wymiarem wytrwałości (P); genu *GRIN2A* (rs11859727) z wymiarem zależności od nagrody (RD). W przypadku genu *GRIN2B* stwierdzono związek wszystkich badanych polimorfizmów z różnymi wymiarami: rs890 z wytrwałością (P), rs1806201 z poszukiwaniem nowości (NS), rs7301328 z poszukiwaniem nowości (NS) i samokierowaniem (SD); rs1019385 z wytrwałością (P), rs3764028 z unikaniem szkody (HA) i samokierowaniem (SD). W żąd-

nym z analizowanych przypadków nie uzyskano takiej samej zależności w grupie osób zdrowych i wśród pacjentek z JP. Może to wskazywać, że mamy do czynienia ze specyficzną predyspozycją genetyczną do rozwoju takich cech osobowości, które przyczyniają się do rozwoju choroby, niezależnie od czynników genetycznych bezpośrednio związanych z chorobą.

8. PROBLEMY METODOLOGICZNE

Diagnoza JP w głównej mierze opiera się na badaniu przedmiotowym pacjenta, opisie symptomów, obserwacji i wywiadzie uzyskanym od pacjenta i rodziny. Istotnym ograniczeniem dotychczas wykorzystywanych testów klinicznych i psychologicznych w psychiatrii jest i niska specyficzność i czułość. Dlatego w ostatnich latach coraz więcej badań poświęca się na poszukiwanie biologicznych biomarkerów, które miałyby stanowić użyteczne narzędzie w przewidywaniu rozwoju choroby, jak i jej diagnostyce. Pomimo rozlicznych badań nie ma jak dotychczas jednolitej definicji, biomarkera. Z definicji zaaprobowanej przez Narodowy Instytut Zdrowia (*National Institute of Health* – NIH) biomarker to cecha, która stanowi znacznik bądź prawidłowych procesów biologicznych lub procesów patologicznych czy też farmakologicznych w związku z interwencją terapeutyczną. Najważniejsza jednak jest możliwość dokonania obiektywnego pomiaru i weryfikacji tej cechy. W tym ujęciu biomarker to obecność lub zakres procesów biologicznych, które w bezpośredni sposób są związane z manifestacją choroby i powinien jako taki spełniać szereg wymogów (np. być związany z podstawowym mechanizmem patologicznym choroby, specyficzny dla choroby, łatwy do pomiaru i powtarzalny). Najczęściej wśród badanych biomarkerów wymienia się różnego rodzaju makromolekuły, które można badać na obwodzie (*peripheral biomarkers*) w hodowlach fibroblastów, płytkach krwi, limfocytach czy też w surowicy, plazmie lub płynie mózgowo-rdzeniowym. Ale biomarkerem może być również cecha markerowa zachowania, czy procesów neuropsychologicznych i biologicznych procesów patopsychologicznych w zaburzeniach psychicznych. Istotnym typem cechy markerowej jest endofenotyp, który jest związany z genetycznie uwarunkowaną cechą fenotypową pacjentów, może być związany z genotypem silniej niż z kliniczną manifestacją choroby. Dlatego endofenotyp jest szeroko stosowany w badaniach asocjacyjnych. W zaburzeniach psychicznych ważne miejsce wśród biomarkerów biologicznych, endogennych zajmują biomarkery/endofenotypy psychologiczne. W niniejszej pracy wytypowano cechy i metody ich badania, które opisywano jako potencjalne endofenotypy w zaburzeniach odżywiania się, w tym w JP. Jednak porównując wyniki uzyskane w niniejszej pracy z wynikami innych autorów rodzi się pytanie: czy dana cecha aplikuje do miana biomarkera, endofenotypu, czy może być wykorzystywana jedynie do zawężania fenotypu klinicznego – subfenotypu. Według Gottesmana i Shildsa idealny endofenotyp powinien charakteryzować się prostym wzorem dziedziczenia i być determinowany przez relatywnie małą liczbę genów wyjaśniających zmienność w zakresie badanej cechy. Ponadto endofenotyp powinien być produktem jednego etiologicznego szlaku, biorącego udział w ekspresji choroby. Powinien być również niezależny od stanu choroby i pomocny w jej przewidywaniu, kosegregować z chorobą i występować u zdrowych krewnych chorego [146]. Trudnością wyboru cechy endofenotypowej kosegregującej z chorobą w przypadku JP jest fakt, że obraz zaburzeń odżywiania się i diagnoza może zmienić się w trakcie jej trwania [276]. Wyboru nie ułatwiają także choroby współistniejące, takie jak: depresja, zaburzenia lękowe, OCD czy spektrum zabu-

rzeń autystycznych, obserwowane u około 20% pacjentek z JP [10]. Według pracy podsumowującej dotychczasowe badania endofenotypów w badaniach nad zaburzeniami odżywiania się Lopez i wsp. dokonują rozgraniczenia pomiędzy endofenotypem spełniającym kryteria Gottesmana i Schild'a a biomarkerami, które nie spełniają tych kryteriów, w szczególności w zakresie udowodnionego podłoża genetycznego. W dalszych rozważaniach w stosunku do takich cech neuropsychologicznych, jak tendencyjność uwagi, zmiana kategorii czy centralna koherencja, które są istotnie zaburzone u pacjentek z JP, używają terminu – biomarker neuropsychologiczny [276]. W świetle przedstawionych badań żaden z dotychczas potencjalnie badanych endofenotypów w badaniach zaburzeń psychicznych nie został jednoznacznie potwierdzony. Wynika to między innymi z przyczyn technicznych np. badania tej samej cechy np. przerzutności uwagi – w zakresie zmiany kategorii (*set-shifting*) różnymi metodami. Same zaś metody mają różną czułość i często niską specyficzność. Na podstawie zaprezentowanych w niniejszej pracy wyników nie można jednoznacznie stwierdzić, czy wybrane cechy (osobowości, funkcji wykonawczych, rozpoznawania emocji) stanowią lub nie cechy endofenotypowe w JP. Po pierwsze dlatego, że nie dokonano oceny odziedziczalności badanych cech – badaniami nie zostali objęci krewni I stopnia chorych – rodzice i rodzeństwo. Nie ustalono również czy wybrane cechy endofenotypowe mają taki sam charakter w całej populacji pacjentów z JP, ponieważ dotąd nie prowadzono wielośrodkowych badań kohortowych. Nie znane są dotychczas wszystkie geny determinujące badane cechy.

W analizach asocjacyjnych stwierdziliśmy związki pojedynczych polimorfizmów wybranych genów z wybranymi domenami testu WCST, baterii testów PENN czy wybranymi głównymi wymiarami cech osobowości, co oznacza, że każda z domen powinna być traktowana jako odrębna cecha. Pośrednio możemy wnioskować, że rozbieżności wyników uzyskanych w niniejszej pracy z dotychczasowymi publikacjami mogą wynikać z niskiej czułości i specyficzności zastosowanych metod. Dowodem mogą być wyniki badań zaprezentowane przez Nyhus i Barcelo (2009) [320]. W swojej pracy autorzy dokonali podsumowania wyników badań prowadzonych od czterdziestu lat z wykorzystaniem testu WCST. Liczne badania wskazywały na związek czułości testu z uszkodzeniem płata czołowego. Wyniki te zostały zakwestionowane, gdy zaobserwowano nieprawidłowe wykonywanie testu u pacjentów z uszkodzeniami w innych obszarach mózgu niż kora przedczołowa. Dalsze badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych oraz metod neuroobrazowania dowiodły, że test WCST nie jest specyficznym narzędziem do badania funkcji płata czołowego, natomiast stanowi narzędzie pomocne w zrozumieniu procesów poznawczych i ich lokalizacji w mózgu, których komponenty są badane przez poszczególne domeny testu. Czynnościowe badania neuroobrazowe pokazały, że wykonanie WCST, oprócz kory przedczołowej, angażuje również takie struktury, jak: płacik ciemieniowy dolny (*inferior parietal lobule*), skroniowo-potyliczna kora asocjacyjna (*temporo-parietal association cortex*) oraz pierwszo- i drugorzędową korę asocjacyjno-wzrokową. Oznacza to, że funkcje wykonawcze wymagają aktywacji złożonej sieci neuronalnej i współpracy wielu struktur mózgu. W tej sytuacji, test WCST może być narzędziem pomocnym w ocenie funkcji wykonawczych, ale nie może być trakto-

wany jako specyficzny marker zaburzeń kory przedczołowej. Wydaje się, że szybko rozwijające się techniki neuroobrazowania pozwolą na precyzyjne ustalenie mapy sieci neuronalnej, zaangażowanej w funkcje wykonawcze. Ponadto, badania bliźniąt przeprowadzone przez Kremen i wsp. (2007) jednoznacznie wskazały na brak odziedziczalności dla wszystkich domen testu WCST. Dlatego podstawowa cecha, jaką musi spełniać endofenotyp została wykluczona w przypadku WCST [242]. Wydaje się, że analogiczna sytuacja może mieć miejsce również w przypadku analizowanych w niniejszej pracy domen baterii testu PENN oraz cech osobowości, co nie wyklucza możliwości ich wykorzystywania jako cech subfenotypowych.

Przedstawione badanie charakteryzuje się również kilkoma innymi ograniczeniami. Po pierwsze ze względów technicznych nie przeprowadzono badania psychiatrycznego u osób z grupy kontrolnej. Informowano natomiast rodziców, jak i młodzież o celu badania, co już na wstępie eliminowało z grupy kontrolnej osoby z zaburzeniami odżywiania się. Dzięki temu włączenie do badań osób obciążonych wysokim ryzykiem JP jest w tym wypadku marginalne, zwłaszcza wobec 1% ryzyka JP w populacji ogólnej.

W przeprowadzonym badaniu analizowano związek badanych polimorfizmów genów ze wskaźnikami wykonywania wybranych testów neuropsychologicznych i cech osobowości. Z danych literaturowych wynika, że na ich wykonanie mogą mieć wpływ różne czynniki środowiskowe. Wykorzystanie autorskiego ustrukturyzowanego wywiadu klinicznego pozwoliło na zebranie licznych informacji klinicznych i demograficznych, przy czym w wielu wypadkach brak informacji przekraczający 20% nie pozwolił na przeprowadzenie wiarygodnych analiz. W przypadku informacji zebranych z wykorzystaniem skróconego wywiadu ciężowego i informacji świadczących o potencjalnym niedotlenieniu okołoporodowym o kluczowym znaczeniu dla neurorozwojowej hipotezy JP, nie udało się przeprowadzić analiz z powodu niskiego odsetka pacjentek ze stwierdzonymi problemami. W tej jak i innych pracach wskazuje się, że ważnym aspektem jest „dojrzewanie” procesów poznawczych i wynikające z tego różnice w sprawności wykonywania testów neuropsychologicznych, w zależności od wieku osób badanych. Dlatego w większości analiz uwzględniono kryterium wieku ($\leq 18.$; $> 18.$ r.ż.) poza sprawnością wykonywania baterii testów PENN, gdzie zbyt mała liczba osób powyżej 18. r.ż. nie pozwoliła na przeprowadzenie wiarygodnej analizy. Kolejnym ograniczeniem jest przeprowadzenie oceny cech osobowości oraz sprawności wykonywania testów neuropsychologicznych w trakcie występowania ostrych objawów JP. W przyjętym protokole badania głównym celem było wyeliminowanie wpływu stosowanej farmakoterapii z jednoczesnym uwzględnieniem, że obserwowane zaburzenia stanowią istotny element obrazu psychopatologicznego JP. Podkreślanym problemem w większości genetycznych badań asocjacyjnych jest liczebność grupy badanej. Zbyt mała liczba analizowanych przypadków wiąże się z niską mocą badań i ryzykiem wyników fałszywie pozytywnych. Pomimo że wielu autorów pokreśla, że w celu ujawnienia związku analizowanych polimorfizmów z chorobą, należy przeanalizować grupy liczące ponad 1000 osób, to biorąc pod uwagę niską częstość JP, grupa włączona do niniejszych analiz jest stosunkowo duża. Ponadto, w przypadku dwóch polimorfizmów uzyskana moc wskazała, że

wielkość grupy badanej w niniejszej pracy była wystarczająca do odnotowania ich związku z JP, w pozostałych przypadkach poza liczebnością grupy badanej na moc badania wpływ miała również częstość alleli poszczególnych polimorfizmów.

Częstym problemem metodologicznym, wskazywanym przez autorów, jest testowanie wielokrotne – przeprowadzanie wielu porównań na tej samej grupie badanej. Ze wzrostem liczby przeprowadzonych testów na ustalonym poziomie istotności, rośnie prawdopodobieństwo wyników fałszywie pozytywnych. W niniejszej pracy dokonano oceny związku 23 polimorfizmów z ryzykiem JP, typem JP, jak i sprawnością wykonywania testów neuropsychologicznych oraz cech osobowości. Pomimo tego nie zastosowano korekty Bonferoniego, która przy dużej liczbie wykonywanych analiz powoduje znaczne zmniejszenie poziomu istotności w pojedynczym teście i spadek mocy testu. Korekta ta bowiem nie ma zastosowania w przypadku, gdy wszystkie analizy asocjacji badanych polimorfizmów były przeprowadzane niezależnie i zawsze obejmowały porównanie tylko dwóch grup. Zastosowano natomiast szereg programów i metod statystycznych (HaploView, MDR), w których przeprowadzono korektę wartości istotności statystycznej p dla testowania wielokrotnego (w tym wypadku kilku polimorfizmów) za pomocą testu permutacji.

9. WNIOSKI

1. W zakresie stopnia nasilenia objawów psychopatologicznych stwierdzono, że:
 - pacjentki z JP w porównaniu do osób zdrowych charakteryzowały się większym nasileniem objawów depresyjnych, większym nasileniem zaburzeń postaw odżywiania oraz większym nasileniem negatywnych przekonań w zaburzeniach odżywiania;
 - wyżej wymienione różnice były jeszcze silniej wyrażone w podgrupie pacjentek o typie restrykcyjnym choroby (JP_R) zarówno w porównaniu do osób zdrowych jak i pacjentek o typie bulimicznym (JP_B). Ponadto w podgrupie pacjentek z JP_B stwierdzono dwa razy częstsze występowanie obciążenia rodzinnego dotyczącego zaburzeń psychicznych niż w grupie pacjentek z JP_R.
2. W zakresie badanych cech neuropsychologicznych stwierdzono, że:
 - pacjentki z JP, niezależnie od typu choroby, nie wykazują deficytów w zakresie funkcji wykonawczych w porównaniu do grupy kontrolnej;
 - pacjentki z JP charakteryzują się dyskretnymi deficytami rozpoznawania emocji twarzy, tj. częstszym rozpoznawaniem emocji negatywnych (w szczególności smutku) oraz dłuższym czasem potrzebnym na udzielenie odpowiedzi w porównaniu do osób zdrowych. Zależności te były jeszcze silniej wyrażone w podgrupie pacjentek z JP_R;
 - w zakresie analizowanych cech osobowości pacjentki z JP, a w szczególności pacjentki z JP_R, w porównaniu do grupy kontrolnej charakteryzowały się niższymi wynikami w zakresie wymiaru poszukiwania nowości (NS) i samokierowania (SD) oraz wyższymi wynikami w zakresie wymiaru unikania szkody (HA) i wytrwałości (P). Porównanie cech osobowości w podgrupach pacjentek w zależności od typu choroby wykazało istotne różnice pod względem wymiaru zależności od nagrody (RD), który był wyższy u pacjentek z JP_B. Stwierdzono, że z wiekiem maleje poziom wymiaru poszukiwania nowości (NS) (w grupie pacjentek powyżej 18. r.ż.), natomiast rośnie poziom wymiaru samokierowania (w grupie osób zdrowych powyżej 18. r.ż.).
3. Nie stwierdzono wpływu nasilenia objawów depresyjnych, nasilenia objawów natręctw, zaburzonych postaw wobec odżywiania czy negatywnych przekonań w zaburzeniach odżywiania na sprawność funkcji wykonawczych, oraz zdolność rozpoznawania emocji, jak również nie stwierdzono związku z cechami osobowości.
4. Uzyskane wyniki wskazują na udział genów związanych z rozwojem o.u.n. w predyspozycji do zachorowania na JP. Stwierdzono asocjację z polimorfizmami genów: *BDNF*, *NTRK2*, *FYN*, *GSK3β*, *GRIN2B*.
5. Analiza nierównowagi sprzężeń wykazała istnienie wariantu haplotypu związanego z ryzykiem JP w przypadku polimorfizmów genu *GRIN2B* oraz wariantów haplotypów związanych z potencjalnym działaniem protekcyjnym wobec JP w przypadku polimorfizmów genów: *BDNF*, *NTRK2* i *GRIN2B*.

6. Analiza korelacji przeprowadzona dla wszystkich badanych genów wskazała na możliwe działanie epistatyczne niesprzężonych ze sobą polimorfizmów w obrębie genu *GRIN2A*.
7. Analiza wybranych cech klinicznych i genetycznych jako potencjalnych predyktorów rozwoju JP wykazała, że:
 - spośród analizowanych zmiennych klinicznych istotną wartość predykcyjną rozwoju JP zaobserwowano jedynie w przypadku obciążenia rodzinnego dotyczącego zaburzeń psychicznych, stwierdzonych wśród krewnych pacjentek I stopnia;
 - spośród analizowanych zmiennych genetycznych istotną wartość predykcyjną rozwoju JP stwierdzono dla kombinacji polimorfizmów genu *FYN* i *GRIN2B* w klasycznej analizie logistycznej; genu *GRIN2B* w alternatywnej metodzie MDR; oraz kombinacji polimorfizmów genów *GRIN2B*, *NTRK2*, i *SNAP-25* w analizie drzew klasyfikacyjnych.
8. Uzyskane wyniki wskazują na związek:
 - sprawności funkcji wykonywanych z polimorfizmami genów: *BDNF* i *GRIN2B*;
 - zdolności rozpoznawania emocji z polimorfizmami genów: *BDNF*, *GSK3β*, *GRIN2A*, *GRIN2B* i *SNAP-25*;
 - wybranych cech osobowości z polimorfizmami genów: *FYN*, *GRIN2B* *GRIN2A* i *SNAP-25*.

10. PIŚMIENICTWO

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington DC. 1994.
- [2] American Psychiatric Association. Treatment of patients with eating disorders, third edition. *Am J Psychiatry*. 2006;163(7 Suppl):4-54.
- [3] Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group. Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa. A multicenter, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(2):139-147.
- [4] International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature*. 2005;437(7063):1299-1320.
- [5] World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10. 1992.
- [6] Adli M, Hollinde DL, Stamm T i wsp. Response to lithium augmentation in depression is associated with the glycogen synthase kinase 3-beta -50T/C single nucleotide polymorphism. *Biol Psychiatry*. 2007;62(11):1295-1302.
- [7] Adolphs R. The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11(2):231-239.
- [8] Ali F, Meier R. Primate home range and GRIN2A, a receptor gene involved in neuronal plasticity: implications for the evolution of spatial memory. *Genes Brain Behav*. 2009;8(4):435-441.
- [9] Amianto F, Abbate-Daga G, Morando S i wsp. Personality development characteristics of women with anorexia nervosa, their healthy siblings and healthy controls: What prevents and what relates to psychopathology? *Psychiatry Res*. 2011;187(3):401-408.
- [10] Anderlueh MB, Tchanturia K, Rabe-Hesketh S i wsp. Childhood obsessive-compulsive personality traits in adult women with eating disorders: defining a broader eating disorder phenotype. *Am J Psychiatry*. 2003;160(2):242-247.
- [11] Anokhin AP, Heath AC, Ralano A. Genetic influences on frontal brain function: WCST performance in twins. *Neuroreport*. 2003;14(15):1975-1978.
- [12] Ansorge MS, Hen R, Gingrich JA. Neurodevelopmental origins of depressive disorders. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7(1):8-17.
- [13] Arnold PD, Rosenberg DR, Mundo E i wsp. Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;174(4):530-538.
- [14] Audenaert K, Van Laere K, Dumont F i wsp. Decreased 5-HT2a receptor binding in patients with anorexia nervosa. *J Nucl Med*. 2003;44(2):163-169.
- [15] Bachner-Melman R, Lerer E, Zohar AH i wsp. Anorexia nervosa, perfectionism, and dopamine D4 receptor (DRD4). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144B(6):748-756.
- [16] Bailer UF, Frank GK, Henry SE i wsp. Serotonin transporter binding after recovery from eating disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;195(3):315-324.
- [17] Bailer UF, Frank GK, Henry SE i wsp. Altered brain serotonin 5-HT1A receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomo-

- graphy and [carbonyl11C]WAY-100635. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(9):1032-1041.
- [18] Bailer UF, Price JC, Meltzer CC i wsp. Altered 5-HT(2A) receptor binding after recovery from bulimia-type anorexia nervosa: relationships to harm avoidance and drive for thinness. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(6):1143-1155.
- [19] Bamberger CM, Bamberger AM, de Castro M i wsp. Glucocorticoid receptor beta, a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans. *J Clin Invest*. 1995;95(6):2435-2441.
- [20] Barbacid M. Neurotrophic factors and their receptors. *Curr Opin Cell Biol*. 1995;7(2):148-155.
- [21] Barbarich NC, McConaha CW, Halmi KA i wsp. Use of nutritional supplements to increase the efficacy of fluoxetine in the treatment of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2004;35(1):10-15.
- [22] Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J i wsp. The „Reading the Mind in the Eyes” Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2001;42(2):241-251.
- [23] Barr CL, Feng Y, Wigg K i wsp. Identification of DNA variants in the SNAP-25 gene and linkage study of these polymorphisms and attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2000;5(4):405-409.
- [24] Barrett JC, Fry B, Maller J i wsp. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*. 2005;21(2):263-265.
- [25] Bechara A. The role of emotion in decision-making: evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain Cogn*. 2004;55(1):30-40.
- [26] Beck AT, Ward CH, Mendelson M i wsp. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-571.
- [27] Becker AE, Keel P, Anderson-Fye EP i wsp. Genes and/or jeans?: Genetic and socio-cultural contributions to risk for eating disorders. *J Addict Dis*. 2004;23(3):81-103.
- [28] Bellodi L, Cavallini MC, Bertelli S i wsp. Morbidity risk for obsessive-compulsive spectrum disorders in first-degree relatives of patients with eating disorders. *Am J Psychiatry*. 2001;158(4):563-569.
- [29] Benedetti F, Serretti A, Colombo C i wsp. A glycogen synthase kinase 3-beta promoter gene single nucleotide polymorphism is associated with age at onset and response to total sleep deprivation in bipolar depression. *Neurosci Lett*. 2004;368(2):123-126.
- [30] Benes FM. Brain development, VII. Human brain growth spans decades. *Am J Psychiatry*. 1998;155(11):1489.
- [31] Bergen AW, van den Bree MB, Yeager M i wsp. Candidate genes for anorexia nervosa in the 1p33-36 linkage region: serotonin 1D and delta opioid receptor loci exhibit significant association to anorexia nervosa. *Mol Psychiatry*. 2003;8(4):397-406.
- [32] Berkman ND, Lohr KN, Bulik CM. Outcomes of eating disorders: a systematic review of the literature. *Int J Eat Disord*. 2007;40(4):293-309.
- [33] Beuten J, Ma JZ, Payne TJ i wsp. Significant association of BDNF haplotypes in European-American male smokers but not in European-American female or African-American smokers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005;139B(1):73-80.

- [34] Bloks H, Hoek HW, Callewaert I i wsp. Stability of personality traits in patients who received intensive treatment for a severe eating disorder. *J Nerv Ment Dis.* 2004;192(2):129-138.
- [35] Bolte S, Poustka F. The recognition of facial affect in autistic and schizophrenic subjects and their first-degree relatives. *Psychol Med.* 2003;33(5):907-915.
- [36] Borg J, Andree B, Soderstrom H i wsp. The serotonin system and spiritual experiences. *Am J Psychiatry.* 2003;160(11):1965-1969.
- [37] Borkowska A. Neuropsychologiczne i neurobiologiczne aspekty pamięci operacyjnej. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia.* 2006;1(1):31-42.
- [38] Borkowska A. Zaburzenia funkcji poznawczych w chorobach psychicznych. *Polskie Towarzystwo Psychiatryczne.* Kraków. 2005.
- [39] Bourke MP, Taylor GJ, Parker JD i wsp. Alexithymia in women with anorexia nervosa. A preliminary investigation. *Br J Psychiatry.* 1992;161:240-243.
- [40] Brambilla F, Draisci A, Peirone A i wsp. Combined cognitive-behavioral, psychopharmacological and nutritional therapy in eating disorders. 1. Anorexia nervosa-restricted type. *Neuropsychobiology.* 1995;32(2):59-63.
- [41] Brambilla F, Draisci A, Peirone A i wsp. Combined cognitive-behavioral, psychopharmacological and nutritional therapy in eating disorders. 2. Anorexia nervosa-binge-eating/purging type. *Neuropsychobiology.* 1995;32(2):64-67.
- [42] Brandys MK, Kas MJ, van Elburg AA i wsp. A meta-analysis of circulating BDNF concentrations in anorexia nervosa. *World J Biol Psychiatry.* 2011;12(6):444-454.
- [43] Brandys MK, Kas MJ, van Elburg AA i wsp. The Val66Met polymorphism of the BDNF gene in anorexia nervosa: DOI: IO.3109/15622975.2011.605470.
- [44] Brewerton TD, Hand LD, Bishop ER, Jr. The Tridimensional Personality Questionnaire in eating disorder patients. *Int J Eat Disord.* 1993;14(2):213-218.
- [45] Bryant-Waugh R, Lask B. Childhood-onset eating disorders. In: *Eating disorders and obesity, a comprehensive handbook.* Editors: Fairburn CG, Brownell KD. The Guilford Press. New York. 2002, 193-199.
- [46] Brytek-Matera A. Psychological predictors of body image dissatisfaction in women suffering from eating disorders. *Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb.* 2010;Spec No 1(1):181-191.
- [47] Brytek-Matera A, Schiltz L. A cross-cultural examination of the relationship between negative mood states, body image and eating, disorders. *Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb.* 2009(1):11-25.
- [48] Bueller JA, Aftab M, Sen S i wsp. BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. *Biol Psychiatry.* 2006;59(9):812-815.
- [49] Bulik CM, Hebebrand J, Keski-Rahkonen A i wsp. Genetic epidemiology, endophenotypes, and eating disorder classification. *Int J Eat Disord.* 2007;40 Suppl: S52-60.
- [50] Bulik CM, Sullivan PF, Wade TD i wsp. Twin studies of eating disorders: a review. *Int J Eat Disord.* 2000;27(1):1-20.
- [51] Bulik CM, Sullivan PF, Weltzin TE i wsp. Temperament in eating disorders. *Int J Eat Disord.* 1995;17(3):251-261.
- [52] Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci.* 2000;4(6):215-222.

- [53] Cao Q, Martinez M, Zhang J i wsp. Suggestive evidence for a schizophrenia susceptibility locus on chromosome 6q and a confirmation in an independent series of pedigrees. *Genomics*. 1997;43(1):1-8.
- [54] Casey BJ, Trainor R, Giedd J i wsp. The role of the anterior cingulate in automatic and controlled processes: a developmental neuroanatomical study. *Dev Psychobiol*. 1997;30(1):61-69.
- [55] Cash TF, Brown TA. Body image in anorexia nervosa and bulimia nervosa. A review of the literature. *Behav Modif*. 1987;11(4):487-521.
- [56] Casper RC. Depression and eating disorders. *Depress Anxiety*. 1998;8 Suppl 1:96-104.
- [57] Casper RC. Nutrients, neurodevelopment, and mood. *Curr Psychiatry Rep*. 2004;6(6):425-429.
- [58] Castro-Fornieles J, Bargallo N, Lazaro L i wsp. A cross-sectional and follow-up voxel-based morphometric MRI study in adolescent anorexia nervosa. *J Psychiatr Res*. 2009;43(3):331-340.
- [59] Castro-Fornieles J, Casula V, Saura B i wsp. Predictors of weight maintenance after hospital discharge in adolescent anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2007;40(2):129-135.
- [60] Castro L, Davies H, Hale L i wsp. Facial affect recognition in anorexia nervosa: is obsessiveness a missing piece of the puzzle? *Aust N Z J Psychiatry*. 2010;44(12):1118-1125.
- [61] Cavallini MC, Bertelli S, Chiapparino D i wsp. Complex segregation analysis of obsessive-compulsive disorder in 141 families of eating disorder probands, with and without obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet*. 2000;96(3):384-391.
- [62] Cavedini P, Bassi T, Ubbiali A i wsp. Neuropsychological investigation of decision-making in anorexia nervosa. *Psychiatry Res*. 2004;127(3):259-266.
- [63] 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(3):271-280.
- [64] Chapman E, Baron-Cohen S, Auyeung B i wsp. Fetal testosterone and empathy: evidence from the empathy quotient (EQ) and the „reading the mind in the eyes” test. *Soc Neurosci*. 2006;1(2):135-148.
- [65] Charton JP, Herkert M, Becker CM i wsp. Cellular and subcellular localization of the 2B-subunit of the NMDA receptor in the adult rat telencephalon. *Brain Res*. 1999;816(2):609-617.
- [66] Cherlyn SY, Woon PS, Liu JJ i wsp. Genetic association studies of glutamate, GABA and related genes in schizophrenia and bipolar disorder: a decade of advance. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(6):958-977.
- [67] Chiaruttini C, Vicario A, Li Z i wsp. Dendritic trafficking of BDNF mRNA is mediated by translin and blocked by the G196A (Val66Met) mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(38):16481-16486.
- [68] Chopra P, Lee J, Kang J i wsp. Improving cancer classification accuracy using gene pairs. *PLoS One*. 2010;5(12):e14305.
- [69] Christman SD, Bentle M, Niebauer CL. Handedness differences in body image distortion and eating disorder symptomatology. *Int J Eat Disord*. 2007;40(3):247-256.
- [70] Cichon S, Craddock N, Daly M i wsp. Genomewide association studies: history, rationale, and prospects for psychiatric disorders. *Am J Psychiatry*. 2009;166(5):540-556.

- [71] Claes L, Nederkoorn C, Vandereycken W i wsp. Impulsiveness and lack of inhibitory control in eating disorders. *Eat Behav.* 2006;7(3):196-203.
- [72] Cloninger CR. *Feeling good: The science of well-being.* Oxford University. Press New York. 2004.
- [73] Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry.* 1987;44(6):573-588.
- [74] Cloninger CR. *The Temperament and Charakter Inventory-Revised.* Centre for Psychobiology of Prsonality. Washington University. St. Luis. 1999.
- [75] Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM. The Tridimensional Personality Questionnaire: U.S. normative data. *Psychological Reports.* 1991;69(3):1047.
- [76] Cloninger RC, editor. *The temperament and character inventory (TCI): A guide to its development and use.* St. Louis: Washington University. 1994.
- [77] Cnattingius S, Hultman CM, Dahl M i wsp. Very preterm birth, birth trauma, and the risk of anorexia nervosa among girls. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(7):634-638.
- [78] Cohen-Cory S, Kidane AH, Shirkey NJ i wsp. Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity. *Dev Neurobiol.* 2010;70(5):271-288.
- [79] Connan F, Campbell IC, Katzman M i wsp. A neurodevelopmental model for anorexia nervosa. *Physiol Behav.* 2003;79(1):13-24.
- [80] Connan F, Murphy F, Connor SE i wsp. Hippocampal volume and cognitive function in anorexia nervosa. *Psychiatry Res.* 2006;146(2):117-125.
- [81] Cooper M, Cohen-Tovee E, Todd G i wsp. The eating disorder belief questionnaire: preliminary development. *Behav Res Ther.* 1997;35(4):381-388.
- [82] Cooper MJ. Cognitive theory in anorexia nervosa and bulimia nervosa: progress, development and future directions. *Clin Psychol Rev.* 2005;25(4):511-531.
- [83] Cooper MJ, Rose KS, Turner H. The specific content of core beliefs and schema in adolescent girls high and low in eating disorder symptoms. *Eat Behav.* 2006;7(1):27-35.
- [84] Corcos M, Guilbaud O, Speranza M i wsp. Alexithymia and depression in eating disorders. *Psychiatry Res.* 2000;93(3):263-266.
- [85] Cozza A, Melissari E, Iacopetti P i wsp. SNPs in neurotrophin system genes and Alzheimer's disease in an Italian population. *J Alzheimers Dis.* 2008;15(1):61-70.
- [86] Czajkowski M, Kretowski M. Top scoring pair decision tree for gene expression data analysis. *Adv Exp Med Biol.* 2011;696:27-35.
- [87] Dalle Grave R. Eating disorders: progress and challenges. *Eur J Intern Med.* 2011;22(2):153-160.
- [88] Dardennes RM, Zizzari P, Tolle V i wsp. Family trios analysis of common polymorphisms in the obestatin/ghrelin, BDNF and AGRP genes in patients with Anorexia nervosa: association with subtype, body-mass index, severity and age of onset. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32(2):106-113.
- [89] Davis C, Ralevski E, Kennedy SH i wsp. The role of personality factors in the reporting of side effect complaints to moclobemide and placebo: a study of healthy male and female volunteers. *J Clin Psychopharmacol.* 1995;15(5):347-352.
- [90] de Cid R, Fonseca F, Gratacos M i wsp. BDNF variability in opioid addicts and response to methadone treatment: preliminary findings. *Genes Brain Behav.* 2008;7(5):515-522.

- [91] de Quervain DJ, Papassotiropoulos A. Identification of a genetic cluster influencing memory performance and hippocampal activity in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(11):4270-4274.
- [92] Di Maria E, Gulli R, Begni S i wsp. Variations in the NMDA receptor subunit 2B gene (GRIN2B) and schizophrenia: a case-control study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004;128B(1):27-29.
- [93] Diaz-Marsa M, Carrasco JL, Saiz J. A study of temperament and personality in anorexia and bulimia nervosa. *J Pers Disord*. 2000;14(4):352-359.
- [94] Dmitrzak-Węglarz M, Rybakowski JK, Suwalska A i wsp. Association studies of the BDNF and the NTRK2 gene polymorphisms with prophylactic lithium response in bipolar patients. *Pharmacogenomics*. 2008;9(11):1595-1603.
- [95] Dmitrzak-Węglarz M, Skibińska M, Słopień A i wsp. BDNF Met66 allele is associated with anorexia nervosa in the Polish population. *Psychiatr Genet*. 2007;17(4):245-246.
- [96] Dmitrzak-Węglarz M, Skibińska M, Szczepankiewicz A i wsp. Association analysis of polymorphisms of the NTRK2 and BDNF genes with bipolar affective disorder in a Polish sample. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*. 2010;2:5-16.
- [97] Dmitrzak-Węglarz M, Słopień A, Tyszkiewicz M i wsp. Polymorphisms of the SNAP-25 gene and performance on the Wisconsin Card Sorting Test in anorexia nervosa and in healthy adolescent participants. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*. 2011;13(1):43-52.
- [98] Dome P, Lazary J, Kalapos MP i wsp. Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(3):295-342.
- [99] Dong C, Wong ML, Licinio J. Sequence variations of ABCB1, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4, CREB1, CRHR1 and NTRK2: association with major depression and antidepressant response in Mexican-Americans. *Mol Psychiatry*. 2009;14(12):1105-1118.
- [100] Dunn EC, Uddin M, Subramanian SV i wsp. Research Review: Gene-environment interaction research in youth depression - a systematic review with recommendations for future research. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011;52(12):1223-1238.
- [101] Durany N, Thome J. Neurotrophic factors and the pathophysiology of schizophrenic psychoses. *Eur Psychiatry*. 2004;19(6):326-337.
- [102] Ekman P. Basic Emotions. In: *Handbook of Cognition and Emotion*. Editors: Dalglish T, Power. M. John Wiley & Sons, Ltd. Sussex, U.K. 1999.
- [103] Ekman P, Friesen WV. The repertoire of nonverbal behavior: Categories, origins, usage, and coding. *Semiotica*. 1969;1:49-98.
- [104] Elks CE, Perry JR, Sulem P i wsp. Thirty new loci for age at menarche identified by a meta-analysis of genome-wide association studies. *Nat Genet*. 2010;42(12):1077-1085.
- [105] Ende S, Rosenberger G, Geider K i wsp. Mutations in GRIN2A and GRIN2B encoding regulatory subunits of NMDA receptors cause variable neurodevelopmental phenotypes. *Nat Genet*. 2010;42(11):1021-1026.
- [106] Erwin RJ, Gur RC, Gur RE i wsp. Facial emotion discrimination: I. Task construction and behavioral findings in normal subjects. *Psychiatry Res*. 1992;42(3):231-240.
- [107] Fairburn CG, Shafran R, Cooper Z. A cognitive behavioural theory of anorexia nervosa. *Behav Res Ther*. 1999;37(1):1-13.
- [108] Fairburn CG, Welch SL, Doll HA i wsp. Risk factors for bulimia nervosa. A community-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(6):509-517.

- [109] Fanous AH, Chen X, Wang X i wsp. Genetic variation in the serotonin 2A receptor and suicidal ideation in a sample of 270 Irish high-density schizophrenia families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009;150B(3):411-417.
- [110] Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2010;33(1):159-180.
- [111] 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;32(4):412-425.
- [112] Fassino S, Piero A, Daga GA i wsp. Attentional biases and frontal functioning in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2002;31(3):274-283.
- [113] Fatemi SH. The hyperglutamatergic hypothesis of autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(3):911, author reply 912-913.
- [114] Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD i wsp. Maternal infection leads to abnormal gene regulation and brain atrophy in mouse offspring: implications for genesis of neurodevelopmental disorders. *Schizophr Res.* 2008;99(1-3):56-70.
- [115] Foulon C, Guelfi JD, Kipman A i wsp. Switching to the bingeing/purging subtype of anorexia nervosa is frequently associated with suicidal attempts. *Eur Psychiatry.* 2007;22(8):513-519.
- [116] Fox JR, Power MJ. Eating disorders and multi-level models of emotion: an integrated model. *Clin Psychol Psychother.* 2009;16(4):240-267.
- [117] Francis DD, Caldji C, Champagne F i wsp. The role of corticotropin-releasing factor--norepinephrine systems in mediating the effects of early experience on the development of behavioral and endocrine responses to stress. *Biol Psychiatry.* 1999;46(9):1153-1166.
- [118] Francis DD, Champagne FA, Liu D i wsp. Maternal care, gene expression, and the development of individual differences in stress reactivity. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;896:66-84.
- [119] Francis DD, Meaney MJ. Maternal care and the development of stress responses. *Curr Opin Neurobiol.* 1999;9(1):128-134.
- [120] Frank GK, Bailer UF, Henry S i wsp. Neuroimaging studies in eating disorders. *CNS Spectr.* 2004;9(7):539-548.
- [121] Frank GK, Bailer UF, Henry SE i wsp. Increased dopamine D2/D3 receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [11c]raclopride. *Biol Psychiatry.* 2005;58(11):908-912.
- [122] Frassoni C, Inverardi F, Coco S i wsp. Analysis of SNAP-25 immunoreactivity in hippocampal inhibitory neurons during development in culture and in situ. *Neuroscience.* 2005;131(4):813-823.
- [123] Friedel S, Horro FF, Wermter AK i wsp. Mutation screen of the brain derived neurotrophic factor gene (BDNF): identification of several genetic variants and association studies in patients with obesity, eating disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005;132B(1):96-99.
- [124] Friederich HC, Herzog W. Cognitive-behavioral flexibility in anorexia nervosa. *Curr Top Behav Neurosci.* 2011;6:111-123.
- [125] Friederich HC, Walther S, Bendszus M i wsp. Grey matter abnormalities within cortico-limbic-striatal circuits in acute and weight-restored anorexia nervosa patients. *Neuroimage.* 2012;59(2):1106-1111.

- [126] Frustaci A, Pozzi G, Gianfagna F i wsp. Meta-analysis of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) Val66Met polymorphism in anxiety disorders and anxiety-related personality traits. *Neuropsychobiology*. 2008;58(3-4):163-170.
- [127] Garner DM, Garfinkel DE. Rating scale and assesment instruments for use in pediatric psychopharmacology research. *Pharm Bulletin*. 1985;21(4):1002.
- [128] Garner DM, Olmsted MP, Bohr Y i wsp. The eating attitudes test: psychometric features and clinical correlates. *Psychol Med*. 1982;12(4):871-878.
- [129] Gasic GP, Smoller JW, Perlis RH i wsp. BDNF, relative preference, and reward circuitry responses to emotional communication. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009;150B(6):762-781.
- [130] Geller J, Cockell SJ, Hewitt PL i wsp. Inhibited expression of negative emotions and interpersonal orientation in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2000;28(1):8-19.
- [131] Gillberg IC, Gillberg C, Rastam M i wsp. The cognitive profile of anorexia nervosa: a comparative study including a community-based sample. *Compr Psychiatry*. 1996;37(1):23-30.
- [132] Gillespie NA, Cloninger CR, Heath AC i wsp. The genetic and environmental relationship between Cloninger's dimensions of temperament and character. *Personality & Individual Differences*. 2003;35:1931-1946.
- [133] Giordano GD, Renzetti P, Parodi RC i wsp. Volume measurement with magnetic resonance imaging of hippocampus-amygdala formation in patients with anorexia nervosa. *J Endocrinol Invest*. 2001;24(7):510-514.
- [134] Godart NT, Perdereau F, Curt F i wsp. Predictive factors of social disability in anorexic and bulimic patients. *Eat Weight Disord*. 2004;9(4):249-257.
- [135] Golden NH, Ashtari M, Kohn MR i wsp. Reversibility of cerebral ventricular enlargement in anorexia nervosa, demonstrated by quantitative magnetic resonance imaging. *J Pediatr*. 1996;128(2):296-301.
- [136] Goldner EM, Srikameswaran S, Schroeder ML i wsp. Dimensional assessment of personality pathology in patients with eating disorders. *Psychiatry Res*. 1999;85(2):151-159.
- [137] Golimbet VE, Alfimova MV, Gritsenko IK i wsp. Association between a synaptosomal protein (SNAP-25) gene polymorphism and verbal memory and attention in patients with endogenous psychoses and mentally healthy subjects. *Neurosci Behav Physiol*. 2010;40(4):461-465.
- [138] Gong P, Zheng A, Zhang K i wsp. Association analysis between 12 genetic variants of ten genes and personality traits in a young chinese Han population. *J Mol Neurosci*. 2010;42(1):120-126.
- [139] Gonzalez-Pinto A, Inmaculada F, Cristina R i wsp. Purging behaviors and comorbidity as predictive factors of quality of life in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2004;36(4):445-450.
- [140] Gordon C, Beresin E, Herzog DB. The parents' relationship and the child's illness in anorexia nervosa. *J Am Acad Psychoanal*. 1989;17(1):29-42.
- [141] Gorwood P. Eating disorders, serotonin transporter polymorphisms and potential treatment response. *Am J Pharmacogenomics*. 2004;4(1):9-17.
- [142] Gorwood P, Ades J, Parmentier G. Anorexia nervosa in one monozygotic twin. *Am J Psychiatry*. 1998;155(5):708.

- [143] Gosso MF, de Geus EJ, Polderman TJ i wsp. Common variants underlying cognitive ability: further evidence for association between the SNAP-25 gene and cognition using a family-based study in two independent Dutch cohorts. *Genes Brain Behav.* 2008;7(3):355-364.
- [144] Gosso MF, de Geus EJ, van Belzen MJ i wsp. The SNAP-25 gene is associated with cognitive ability: evidence from a family-based study in two independent Dutch cohorts. *Mol Psychiatry.* 2006;11(9):878-886.
- [145] Gottesman, II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 2003;160(4):636-645.
- [146] Gottesman, II, Shields J. Genetic theorizing and schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1973;122(566):15-30.
- [147] Gowers S, North C. Difficulties in family functioning and adolescent anorexia nervosa. *Br J Psychiatry.* 1999;174:63-66.
- [148] Grant BF, Hasin DS, Chou SP i wsp. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(11):1107-1115.
- [149] Greenberg BD, Tolliver TJ, Huang SJ i wsp. Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *Am J Med Genet.* 1999;88(1):83-87.
- [150] Grice DE, Halmi KA, Fichter MM i wsp. Evidence for a susceptibility gene for anorexia nervosa on chromosome 1. *Am J Hum Genet.* 2002;70(3):787-792.
- [151] Grilo CM. Recent research of relationships among eating disorders and personality disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2002;4(1):18-24.
- [152] Grilo CM, Sanislow CA, Skodol AE i wsp. Do eating disorders co-occur with personality disorders? Comparison groups matter. *Int J Eat Disord.* 2003;33(2):155-164.
- [153] Grodzicker T, Williams J, Sharp P i wsp. Physical mapping of temperature-sensitive mutations of adenoviruses. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1975;39 Pt 1:439-446.
- [154] Groesz LM, Levine MP, Murnen SK. The effect of experimental presentation of thin media images on body satisfaction: a meta-analytic review. *Int J Eat Disord.* 2002;31(1):1-16.
- [155] Gull WW. Anorexia Nervosa (apepsia hysterica, anorecia hysterica). *Transactions of the clinical Society of London* 1874;7:22-28.
- [156] Gunstad J, Schofield P, Paul RH i wsp. BDNF Val66Met polymorphism is associated with body mass index in healthy adults. *Neuropsychobiology.* 2006;53(3):153-156.
- [157] Gur RC, Erwin RJ, Gur RE i wsp. Facial emotion discrimination: II. Behavioral findings in depression. *Psychiatry Res.* 1992;42(3):241-251.
- [158] Gur RC, Ragland JD, Moberg PJ i wsp. Computerized neurocognitive scanning: I. Methodology and validation in healthy people. *Neuropsychopharmacology.* 2001;25(5):766-776.
- [159] Gur RC, Sara R, Hagoendoorn M i wsp. A method for obtaining 3-dimensional facial expressions and its standardization for use in neurocognitive studies. *J Neurosci Methods.* 2002;115(2):137-143.
- [160] Gur RC, Schroeder L, Turner T i wsp. Brain activation during facial emotion processing. *Neuroimage.* 2002;16(3 Pt 1):651-662.

- [161] Gur RE, Calkins ME, Gur RC i wsp. The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophr Bull.* 2007;33(1):49-68.
- [162] Gusnard DA, Ollinger JM, Shulman GL i wsp. Persistence and brain circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(6):3479-3484.
- [163] Halmi KA, Eckert E, Marchi P i wsp. Comorbidity of psychiatric diagnoses in anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry.* 1991;48(8):712-718.
- [164] Halmi KA, Sunday SR, Strober M i wsp. Perfectionism in anorexia nervosa: variation by clinical subtype, obsessionality, and pathological eating behavior. *Am J Psychiatry.* 2000;157(11):1799-1805.
- [165] Halvorsen I, Andersen A, Heyerdahl S. Good outcome of adolescent onset anorexia nervosa after systematic treatment. Intermediate to long-term follow-up of a representative county-sample. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2004;13(5):295-306.
- [166] Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23:56-62.
- [167] Hancock SD, Grant VL. Sexually dimorphic effects of postnatal treatment on the development of activity-based anorexia in adolescent and adult rats. *Dev Psychobiol.* 2009;51(8):679-695.
- [168] Harms MB, Martin A, Wallace GL. Facial emotion recognition in autism spectrum disorders: a review of behavioral and neuroimaging studies. *Neuropsychol Rev.* 2010;20(3):290-322.
- [169] Harrison A, O'Brien N, Lopez C i wsp. Sensitivity to reward and punishment in eating disorders. *Psychiatry Res.* 2010;177(1-2):1-11.
- [170] Harrison A, Sullivan S, Tchanturia K i wsp. Emotion recognition and regulation in anorexia nervosa. *Clin Psychol Psychother.* 2009;16(4):348-356.
- [171] Harrison A, Sullivan S, Tchanturia K i wsp. Emotional functioning in eating disorders: attentional bias, emotion recognition and emotion regulation. *Psychol Med.* 2010;40(11):1887-1897.
- [172] Hattori K, Uchino S, Isosaka T i wsp. Fyn is required for haloperidol-induced catalepsy in mice. *J Biol Chem.* 2006;281(11):7129-7135.
- [173] Hauser J, Leszczyńska-Rodziewicz A. Farmakogenetyka leków przeciwpsychotycznych. *Psychiatria.* 2004;1(2):81-89.
- [174] Heaton R, Chelune G, Talley J i wsp. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Psychological Assessment Resources. Odessa. Florida. 1993.
- [175] Herzog DB, Keller MB, Lavori PW i wsp. The prevalence of personality disorders in 210 women with eating disorders. *J Clin Psychiatry.* 1992;53(5):147-152.
- [176] Higashi M, Higashi S, Ohnuma T i wsp. Genetic analysis of the TrkB gene and schizophrenia in the Japanese population: Juntendo University Schizophrenia Projects (JUSP). *Neurosci Lett.* 2007;425(1):1-5.
- [177] Hiio K, Merenakk L, Nordquist N i wsp. Effects of serotonin transporter promoter and BDNF Val66Met genotype on personality traits in a population representative sample of adolescents. *Psychiatr Genet.* 2011;21(5):261-264.
- [178] Hjern A, Lindberg L, Lindblad F. Outcome and prognostic factors for adolescent female in-patients with anorexia nervosa: 9- to 14-year follow-up. *Br J Psychiatry.* 2006;189:428-432.

- [179] Ho GJ, Hashimoto M, Adame A i wsp. Altered p59Fyn kinase expression accompanies disease progression in Alzheimer's disease: implications for its functional role. *Neurobiol Aging*. 2005;26(5):625-635.
- [180] Hoeck HW. Review of the epidemiological studies of eating disorders. *Int Rev Psychiatry*. 1993;(5):61-74.
- [181] Holderness CC, Brooks-Gunn J, Warren MP. Co-morbidity of eating disorders and substance abuse review of the literature. *Int J Eat Disord*. 1994;16(1):1-34.
- [182] Holland AJ, Hall A, Murray R i wsp. Anorexia nervosa: a study of 34 twin pairs and one set of triplets. *Br J Psychiatry*. 1984;145:414-419.
- [183] Holliday J, Tchanturia K, Landau S i wsp. Is impaired set-shifting an endophenotype of anorexia nervosa? *Am J Psychiatry*. 2005;162(12):2269-2275.
- [184] Holtkamp K, Konrad K, Kaiser N i wsp. A retrospective study of SSRI treatment in adolescent anorexia nervosa: insufficient evidence for efficacy. *J Psychiatr Res*. 2005;39(3):303-310.
- [185] Hornowska E. <http://narkomania.org.pl/czytelnia/25,Wykorzystanie-psychobiologicznej-koncepcji-osobowosci-R-C-Cloningera-w-obszarze-uzaleznien>.
- [186] Hornowska E. *Temperamentalne uwarunkowania zachowania*. Bogucki Wydawnictwo Naukowe. Poznań. 2003.
- [187] Hou Q, Gao X, Zhang X i wsp. SNAP-25 in hippocampal CA1 region is involved in memory consolidation. *Eur J Neurosci*. 2004;20(6):1593-1603.
- [188] Hrabosky JI, Cash TF, Veale D i wsp. Multidimensional body image comparisons among patients with eating disorders, body dysmorphic disorder, and clinical controls: a multisite study. *Body Image*. 2009;6(3):155-163.
- [189] Hudson JI, Pope HG, Jr., Jonas JM i wsp. Family history study of anorexia nervosa and bulimia. *Br J Psychiatry*. 1983;142:133-138.
- [190] Humphreys K, Minshew N, Leonard GL i wsp. A fine-grained analysis of facial expression processing in high-functioning adults with autism. *Neuropsychologia*. 2007;45(4):685-695.
- [191] Huon GF. The Stroop color-naming task in eating disorders. *Eating Disord J Treat Prev*. 1995;(3):124-132.
- [192] Husain MM, Black KJ, Doraiswamy PM i wsp. Subcortical brain anatomy in anorexia and bulimia. *Biol Psychiatry*. 1992;31(7):735-738.
- [193] Inkster B, Nichols TE, Saemann PG i wsp. Association of GSK3beta polymorphisms with brain structural changes in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(7):721-728.
- [194] Ishiguro H, Saito T, Shibuya H i wsp. Mutation and association analysis of the Fyn kinase gene with alcoholism and schizophrenia. *Am J Med Genet*. 2000;96(6):716-720.
- [195] Itoh K, Hashimoto K, Kumakiri C i wsp. Association between brain-derived neurotrophic factor 196 G/A polymorphism and personality traits in healthy subjects. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004;124B(1):61-63.
- [196] Iwahana E, Akiyama M, Miyakawa K i wsp. Effect of lithium on the circadian rhythms of locomotor activity and glycogen synthase kinase-3 protein expression in the mouse suprachiasmatic nuclei. *Eur J Neurosci*. 2004;19(8):2281-2287.
- [197] Iwasaki Y, Gay B, Wada K i wsp. Association of the Src family tyrosine kinase Fyn with TrkB. *J Neurochem*. 1998;71(1):106-111.

- [198] Izydorczyk B, Brytek-Matera A. Emocjonalna struktura osobowości i konflikty wewnętrzne u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym. Analiza badań własnych na podstawie metody Rorschacha. *Wiadomości Psychiatryczne*. 2008;10(1):4-12.
- [199] Jablow MM. Anoreksja w ujęciu historycznym. Bulimia w ujęciu historycznym. Przewodnik dla rodziców. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne. Gdańsk. 2001.
- [200] Jablow MM. Na bakier z jedzeniem. Anoreksja. Bulimia. Otyłość. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne. Gdańsk. 1993.
- [201] Jagielska G, Wolanczyk T, Osuch B. Zaburzenia miesiączkowania w jadłowstręcie psychicznym. *Psychiatr Pol*. 2010;44(2):277-286.
- [202] Jakubczyk A, Żechowski C, Namysłowska I. Jadłowstręt psychiczny - różne postacie, różne terapie. W: *Leczenie anoreksji i bulimii psychicznej: co, kiedy, komu*. Red. Bomba J, Józefik B. Polskie Towarzystwo Psychiatryczne. Kraków. 2003.
- [203] Janas-Kozik M., Krupka-Matuszczyk I, Matuszczyk M. Jadłowstręt Psychiczny u Młodzieży - Wskazówki Diagnostyczne i Terapeutyczne. 2004;57(5-6):259-262.
- [204] Jansch C, Harmer C, Cooper MJ. Emotional processing in women with anorexia nervosa and in healthy volunteers. *Eat Behav*. 2009;10(3):184-191.
- [205] Jaracz J. Neurobiologia percepcji ekspresji emocji twarzy. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia*. 2010;5(3-4):109-121.
- [206] Jiang H, Jia J. Association between NR2B subunit gene (GRIN2B) promoter polymorphisms and sporadic Alzheimer's disease in the North Chinese population. *Neurosci Lett*. 2009;450(3):356-360.
- [207] John U, Meyer C, Rumpf HJ i wsp. Smoking, nicotine dependence and psychiatric comorbidity--a population-based study including smoking cessation after three years. *Drug Alcohol Depend*. 2004;76(3):287-295.
- [208] Joos A, Kloppel S, Hartmann A i wsp. Voxel-based morphometry in eating disorders: correlation of psychopathology with grey matter volume. *Psychiatry Res*. 2010;182(2):146-151.
- [209] Józefik B. Anoreksja i bulimia psychiczna. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego. Kraków. 1999.
- [210] Józefik B. Modele rodzinne a anoreksja psychiczna. Część I. Funkcjonowanie rodziny pochodzenia pacjenta. *Psychiatr Pol*. 1999;33(6):861-875.
- [211] Józefik B. Modele rodzinne a anoreksja psychiczna. Część II. Wzory i przekazy międzypokoleniowe. *Psychiatr Pol*. 1999;33(6):877-886.
- [212] Juckel G, Schumacher C, Giegling I i wsp. Serotonergic functioning as measured by the loudness dependence of auditory evoked potentials is related to a haplotype in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *J Psychiatr Res*. 2010;44(8):541-546.
- [213] Kaasinen V, Aalto S, Nagren K i wsp. Insular dopamine D2 receptors and novelty seeking personality in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004;19(11):1348-1351.
- [214] Kaasinen V, Maguire RP, Kurki T i wsp. Mapping brain structure and personality in late adulthood. *Neuroimage*. 2005;24(2):315-322.
- [215] Kalkstein S, Hurford I, Gur RC. Neurocognition in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*. 2010;4:373-390.
- [216] Kalkut EL, Han SD, Lansing AE i wsp. Development of set-shifting ability from late childhood through early adulthood. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24(6):565-574.

- [217] Kane T, Loxton N, Staiger P i wsp. Does the tendency to act impulsively underlie binge eating and alcohol use problems? An empirical investigation. *Personality and Individual Differences*. 2004;36(1):83-94.
- [218] Karwautz A, Volkl-Kernstock S, Nobis G i wsp. Characteristics of self-regulation in adolescent patients with anorexia nervosa. *Br J Med Psychol*. 2001;74(Pt 1):101-114.
- [219] Katzman DK, Lambe EK, Mikulis DJ i wsp. Cerebral gray matter and white matter volume deficits in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Pediatr*. 1996;129(6):794-803.
- [220] Kaye W. Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiol Behav*. 2008;94(1):121-135.
- [221] Kaye WH, Bulik CM, Plotnicov K i wsp. The genetics of anorexia nervosa collaborative study: methods and sample description. *Int J Eat Disord*. 2008;41(4):289-300.
- [222] Kaye WH, Fudge JL, Paulus M. New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(8):573-584.
- [223] Kaye WH, Lilienfeld LR, Berrettini WH i wsp. A search for susceptibility loci for anorexia nervosa: methods and sample description. *Biol Psychiatry*. 2000;47(9):794-803.
- [224] Kaye WH, Nagata T, Weltzin TE i wsp. Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting-purging-type anorexia nervosa. *Biol Psychiatry*. 2001;49(7):644-652.
- [225] Kessler H, Schwarze M, Filipic S i wsp. Alexithymia and facial emotion recognition in patients with eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2006;39(3):245-251.
- [226] Kiejna A, Grzesiak M, Malyszczak K. Skala Yale-Brown-narzędzie do oceny nasilenia zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych. *Psychiatr Pol*. 1998;32(1):69-76.
- [227] Kim JH, Park M, Yang SY i wsp. Association study of polymorphisms in N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunits (GRIN2B) gene with Korean alcoholism. *Neurosci Res*. 2006;56(2):220-223.
- [228] Kim JH, Son YD, Kim HK i wsp. Association of harm avoidance with dopamine D2/3 receptor availability in striatal subdivisions: a high resolution PET study. *Biol Psychol*. 2011;87(1):164-167.
- [229] Kim JW, Biederman J, Arbeitman L i wsp. Investigation of variation in SNAP-25 and ADHD and relationship to co-morbid major depressive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144B(6):781-790.
- [230] Kim SJ, Cho SJ, Jang HM i wsp. Interaction between brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and recent negative stressor in harm avoidance. *Neuropsychobiology*. 2010;61(1):19-26.
- [231] Kingston K, Szmukler G, Andrewes D i wsp. Neuropsychological and structural brain changes in anorexia nervosa before and after refeeding. *Psychol Med*. 1996;26(1):15-28.
- [232] Kipman A, Gorwood P, Mouren-Simeoni MC i wsp. Genetic factors in anorexia nervosa. *Eur Psychiatry*. 1999;14(4):189-198.
- [233] Kiss A, Hajek-Rosenmayr A, Haubenstock A i wsp. Lack of association between HLA antigens and anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*. 1988;145(7):876-877.

- [234] Kleifield EI, Sunday S, Hurt S i wsp. The Tridimensional Personality Questionnaire: an exploration of personality traits in eating disorders. *J Psychiatr Res.* 1994;28(5):413-423.
- [235] Klump KL, Miller KB, Keel PK i wsp. Genetic and environmental influences on anorexia nervosa syndromes in a population-based twin sample. *Psychol Med.* 2001;31(4):737-740.
- [236] Klump KL, Strober M, Bulik CM i wsp. Personality characteristics of women before and after recovery from an eating disorder. *Psychol Med.* 2004;34(8):1407-1418.
- [237] Kohler CG, Turner TH, Gur RE i wsp. Recognition of facial emotions in neuropsychiatric disorders. *CNS Spectr.* 2004;9(4):267-274.
- [238] Koizumi H, Hashimoto K, Itoh K i wsp. Association between the brain-derived neurotrophic factor 196G/A polymorphism and eating disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004;127B(1):125-127.
- [239] Kortegaard LS, Hoerder K, Joergensen J i wsp. A preliminary population-based twin study of self-reported eating disorder. *Psychol Med.* 2001;31(2):361-365.
- [240] Kosaka H, Omori M, Murata T i wsp. Differential amygdala response during facial recognition in patients with schizophrenia: an fMRI study. *Schizophr Res.* 2002;57(1):87-95.
- [241] Kovacs-Nagy R, Sarkozy P, Hu J i wsp. Haplotyping of putative microRNA-binding sites in the SNAP-25 gene. *Electrophoresis.* 2011;32(15):2013-2020.
- [242] Kremen WS, Eisen SA, Tsuang MT i wsp. Is the Wisconsin Card Sorting Test a useful neurocognitive endophenotype? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B(4):403-406.
- [243] Kucharska-Pietura K, David AS, Masiak M i wsp. Perception of facial and vocal affect by people with schizophrenia in early and late stages of illness. *Br J Psychiatry.* 2005;187:523-528.
- [244] Kucharska-Pietura K, Phillips ML, Gernand W i wsp. Perception of emotions from faces and voices following unilateral brain damage. *Neuropsychologia.* 2003;41(8):1082-1090.
- [245] Kunugi H, Iijima Y, Tatsumi M i wsp. No association between the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder in a Japanese population: a multicenter study. *Biol Psychiatry.* 2004;56(5):376-378.
- [246] Kustanovich V, Merriman B, McGough J i wsp. Biased paternal transmission of SNAP-25 risk alleles in attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* 2003;8(3):309-315.
- [247] Laing KR, Mitchell D, Wersching H i wsp. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) DOI: IO. 1007/sII 357-011-9275-8.
- [248] Lambe EK, Katzman DK, Mikulis DJ i wsp. Cerebral gray matter volume deficits after weight recovery from anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54(6):537-542.
- [249] Lang UE, Jockers-Scherubl MC, Hellweg R. State of the art of the neurotrophin hypothesis in psychiatric disorders: implications and limitations. *J Neural Transm.* 2004;111(3):387-411.
- [250] Lang UE, Lang F, Richter K i wsp. Emotional instability but intact spatial cognition in adenosine receptor 1 knock out mice. *Behav Brain Res.* 2003;145(1-2):179-188.
- [251] Lapchak PA, Hefti F. BDNF and NGF treatment in lesioned rats: effects on cholinergic function and weight gain. *Neuroreport.* 1992;3(5):405-408.

- [252] Lasky-Su J, Neale BM, Franke B i wsp. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B(8):1345-1354.
- [253] Lau JY, Goldman D, Buzas B i wsp. BDNF gene polymorphism (Val66Met) predicts amygdala and anterior hippocampus responses to emotional faces in anxious and depressed adolescents. *Neuroimage.* 2010;53(3):952-961.
- [254] Lauer CJ, Gorzewski B, Gerlinghoff M i wsp. Neuropsychological assessments before and after treatment in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Psychiatr Res.* 1999;33(2):129-138.
- [255] Lauzurica N, Hurtado A, Escarti A i wsp. Polymorphisms within the promoter and the intron 2 of the serotonin transporter gene in a population of bulimic patients. *Neurosci Lett.* 2003;352(3):226-230.
- [256] Leal SM. Detection of genotyping errors and pseudo-SNPs via deviations from Hardy-Weinberg equilibrium. *Genet Epidemiol.* 2005;29(3):204-214.
- [257] Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M i wsp. Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci.* 1998;21(3):102-105.
- [258] Lee S, Chan YY, Hsu LK. The intermediate-term outcome of Chinese patients with anorexia nervosa in Hong Kong. *Am J Psychiatry.* 2003;160(5):967-972.
- [259] Leggero C, Masi G, Brunori E i wsp. Low-dose olanzapine monotherapy in girls with anorexia nervosa, restricting subtype: focus on hyperactivity. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2010;20(2):127-133.
- [260] Lena SM, Fiocco AJ, Leyenaar JK. The role of cognitive deficits in the development of eating disorders. *Neuropsychol Rev.* 2004;14(2):99-113.
- [261] Leung N, Price E. Core beliefs in dieters and eating disordered women. *Eat Behav.* 2007;8(1):65-72.
- [262] Levran O, Londono D, O'Hara K i wsp. Heroin addiction in African Americans: a hypothesis-driven association study. *Genes Brain Behav.* 2009;8(5):531-540.
- [263] Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment*, Fourth Edition. Oxford University Press. New York. 2004.
- [264] Li D, He L. Association study between the NMDA receptor 2B subunit gene (GRIN2B) and schizophrenia: a HuGE review and meta-analysis. *Genet Med.* 2007;9(1):4-8.
- [265] Li J, Ma H, Deng S i wsp. Fyn polymorphisms are associated with distinct personality traits in healthy Chinese-Han subjects. *J Mol Neurosci.* 2011;44(1):1-5.
- [266] Li MD, Mangold JE, Seneviratne C i wsp. Association and interaction analyses of GABBR1 and GABBR2 with nicotine dependence in European- and African-American populations. *PLoS One.* 2009;4(9):e7055.
- [267] Liang X, Slifer M, Martin ER i wsp. Genomic convergence to identify candidate genes for Alzheimer disease on chromosome 10. *Hum Mutat.* 2009;30(3):463-471.
- [268] Lindsay RM. Neuron saving schemes. *Nature.* 1995;373(6512):289-290.
- [269] Liou YJ, Wang YC, Chen JY i wsp. Association analysis of polymorphisms in the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor subunit 2B (GRIN2B) gene and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2007;153(3):271-275.

- [270] Lipska BK, Khaing ZZ, Weickert CS i wsp. BDNF mRNA expression in rat hippocampus and prefrontal cortex: effects of neonatal ventral hippocampal damage and antipsychotic drugs. *Eur J Neurosci*. 2001;14(1):135-144.
- [271] Liu QR, Walther D, Drgon T i wsp. Human brain derived neurotrophic factor (BDNF) genes, splicing patterns, and assessments of associations with substance abuse and Parkinson's Disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005;134B(1):93-103.
- [272] Liu X, Xu Y, Jiang S i wsp. Family-based association study between brain-derived neurotrophic factor gene and major depressive disorder of Chinese descent. *Psychiatry Res*. 2009;169(2):169-172.
- [273] Lock JD, Fitzpatrick KK. Anorexia nervosa. *Clin Evid (Online)*. 2009.
- [274] Loftis JM, Janowsky A. The N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B: localization, functional properties, regulation, and clinical implications. *Pharmacol Ther*. 2003;97(1):55-85.
- [275] Logue CM, Crowe RR, Bean JA. A family study of anorexia nervosa and bulimia. *Compr Psychiatry*. 1989;30(2):179-188.
- [276] Lopez C, Tchanturia K, Stahl D i wsp. Weak central coherence in eating disorders: a step towards looking for an endophenotype of eating disorders. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2009;31(1):117-125.
- [277] Ludwig KU, Roeske D, Herms S i wsp. Variation in GRIN2B contributes to weak performance in verbal short-term memory in children with dyslexia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153B(2):503-511.
- [278] Lule D, Ludolph AC, Ludolph AG. Neurodevelopmental and neurodegenerative diseases - is there a pathophysiological link? Attention-deficit/hyperactivity disorder and amyotrophic lateral sclerosis as examples. *Med Hypotheses*. 2008;70(6):1133-1138.
- [279] Lwow F, Dunajska K, Milewicz A. Występowanie czynników ryzyka jadłowstrętu psychicznego i bulimii u 18-letnich dziewcząt. *Endokrynologia, Otyłość, Zaburzenia Przemiany Materii*. 2007;3(3):33-38.
- [280] Łucka I, Sforczak K. Jadłowstręt Psychiczny. *Medycyna Po Dyplomie*. 2002;11(11):133-144.
- [281] Maccari S, Piazza PV, Kabbaj M i wsp. Adoption reverses the long-term impairment in glucocorticoid feedback induced by prenatal stress. *J Neurosci*. 1995;15(1 Pt 1):110-116.
- [282] Maor NR, Sayag S, Dahan R i wsp. Eating attitudes among adolescents. *Isr Med Assoc J*. 2006;8(9):627-629.
- [283] Martucci L, Wong AH, De Luca V i wsp. N-methyl-D-aspartate receptor NR2B subunit gene GRIN2B in schizophrenia and bipolar disorder: Polymorphisms and mRNA levels. *Schizophr Res*. 2006;84(2-3):214-221.
- [284] McGivern RF, Andersen J, Byrd D i wsp. Cognitive efficiency on a match to sample task decreases at the onset of puberty in children. *Brain Cogn*. 2002;50(1):73-89.
- [285] McLennan SN, Mathias JL. The depression-executive dysfunction (DED) syndrome and response to antidepressants: a meta-analytic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25(10):933-944.
- [286] Mehrabian A. Communication without Words. *Psychology Today*. 1968;2:53-56.
- [287] Mendlewicz L, Linkowski P, Bazelmans C i wsp. Decoding emotional facial expressions in depressed and anorexic patients. *J Affect Disord*. 2005;89(1-3):195-199.

- [288] Meng X, Kou C, Shi J i wsp. Susceptibility genes, social environmental risk factors and their interactions in internalizing disorders among mainland Chinese undergraduates. *J Affect Disord.* 2011;132(1-2):254-259.
- [289] Mercader JM, Ribases M, Gratacos M i wsp. Altered brain-derived neurotrophic factor blood levels and gene variability are associated with anorexia and bulimia. *Genes Brain Behav.* 2007;6(8):706-716.
- [290] Michaelovsky E, Frisch A, Leor S i wsp. Haplotype analysis of the COMT-ARVCF gene region in Israeli anorexia nervosa family trios. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005;139B(1):45-50.
- [291] Mikołajczyk E, Grzywacz A, Samochowiec J. The association of catechol-O-methyltransferase genotype with the phenotype of women with eating disorders. *Brain Res.* 2010;1307:142-148.
- [292] Mikołajczyk E, Samochowiec J, Śmiarowska M i wsp. Analiza wymiarów temperamentu i charakteru u dorosłych kobiet z zaburzeniami odżywiania się. *Psychiatria Polska.* 2004;6:1043-1054.
- [293] Mikołajczyk E, Samochowiec J, Śmiarowska M i wsp. Analiza wymiarów temperamentu i charakteru wg TCI u kobiet z jadłowstrętem i bulimią psychiczną. *Psychiatria Polska.* 2004;2004(38):169-170.
- [294] Mill J, Richards S, Knight J i wsp. Haplotype analysis of SNAP-25 suggests a role in the aetiology of ADHD. *Mol Psychiatry.* 2004;9(8):801-810.
- [295] Milos G, Spindler A, Schnyder U i wsp. Instability of eating disorder diagnoses: prospective study. *Br J Psychiatry.* 2005;187:573-578.
- [296] Mineur YS, Abizaid A, Rao Y i wsp. Nicotine decreases food intake through activation of POMC neurons. *Science.* 2011;332(6035):1330-1332.
- [297] Miyake A, Emerson MJ, Friedman NP. Assessment of executive functions in clinical settings: problems and recommendations. *Semin Speech Lang.* 2000;21(2):169-183.
- [298] Miyatake R, Furukawa A, Suwaki H. Identification of a novel variant of the human NR2B gene promoter region and its possible association with schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2002;7(10):1101-1106.
- [299] Mizuno M, Yamada K, He J i wsp. Involvement of BDNF receptor TrkB in spatial memory formation. *Learn Mem.* 2003;10(2):108-115.
- [300] Modrzejewska R. Współwystępowanie objawów depresyjnych, zaburzeń jedzenia oraz obsesyjno-kompulsyjnych a używanie substancji psychoaktywnych w populacji 17-letniej młodzieży wielkomiejskiej. *Psychiatr Pol.* 2010;44(5):651-663.
- [301] Montag C, Markett S, Basten U i wsp. Epistasis of the DRD2/ANKK1 Taq Ia and the BDNF Val66Met polymorphism impacts novelty seeking and harm avoidance. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(9):1860-1867.
- [302] Monteleone P, Maj M. Genetic susceptibility to eating disorders: associated polymorphisms and pharmacogenetic suggestions. *Pharmacogenomics.* 2008;9(10):1487-1520.
- [303] Moutsinger AA, Ritchie MD. The effect of reduction in cross-validation intervals on the performance of multifactor dimensionality reduction. *Genet Epidemiol.* 2006;30(6):546-555.
- [304] Mullis K, Faloon F, Scharf S i wsp. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1986;51 Pt 1:263-273.

- [305] Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295(6600):681-682.
- [306] Musil R, Spellmann I, Riedel M i wsp. SNAP-25 gene polymorphisms and weight gain in schizophrenic patients. *J Psychiatr Res*. 2008;42(12):963-970.
- [307] Nagata T, Oshima J, Wada A i wsp. Temperament and character of Japanese eating disorder patients. *Compr Psychiatry*. 2003;44(2):142-145.
- [308] Nakabayashi K, Komaki G, Tajima A i wsp. Identification of novel candidate loci for anorexia nervosa at 1q41 and 11q22 in Japanese by a genome-wide association analysis with microsatellite markers. *J Hum Genet*. 2009;54(9):531-537.
- [309] Nakagawara A, Liu XG, Ikegaki N i wsp. Cloning and chromosomal localization of the human TRK-B tyrosine kinase receptor gene (NTRK2). *Genomics*. 1995;25(2):538-546.
- [310] Nakazato M, Hashimoto K, Schmidt U i wsp. Serum glutamine, set-shifting ability and anorexia nervosa. *Ann Gen Psychiatry*. 2010;9:29.
- [311] Nakazato M, Hashimoto K, Shimizu E i wsp. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with eating disorders. *Biol Psychiatry*. 2003;54(4):485-490.
- [312] Nakazato M, Tchanturia K, Schmidt U i wsp. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and set-shifting in currently ill and recovered anorexia nervosa (AN) patients. *Psychol Med*. 2009;39(6):1029-1035.
- [313] Namysłowska I. Zaburzenia odżywiania - jadłowstręt psychiczny i bulimia. *Przewodnik Lekarza*. 2000 (6):88-91.
- [314] Ness V, Arning L, Niesert HE i wsp. Variations in the GRIN2B gene are associated with risky decision-making. *Neuropharmacology*. 2011;61(5-6):950-956.
- [315] Neumarker KJ, Bzufka WM, Dudeck U i wsp. Are there specific disabilities of number processing in adolescent patients with Anorexia nervosa? Evidence from clinical and neuropsychological data when compared to morphometric measures from magnetic resonance imaging. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2000;9 Suppl 2: III11-121.
- [316] Neumarker KJ, Dudeck U, Meyer U i wsp. Anorexia nervosa and sudden death in childhood: clinical data and results obtained from quantitative neurohistological investigations of cortical neurons. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1997;247(1):16-22.
- [317] Nicholls DE, Lynn R, Viner RM. Childhood eating disorders: British national surveillance study. *Br J Psychiatry*. 2011;198:295-301.
- [318] Nilsson EW, Gillberg C, Gillberg IC i wsp. Ten-year follow-up of adolescent-onset anorexia nervosa: personality disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(11):1389-1395.
- [319] Nilsson EW, Gillberg C, Rastam M. Familial factors in anorexia nervosa: a community-based study. *Compr Psychiatry*. 1998;39(6):392-399.
- [320] Nyhus E, Barcelo F. The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: a critical update. *Brain Cogn*. 2009;71(3):437-451.
- [321] Ohnuma T, Kato H, Arai H i wsp. Expression of Fyn, a non-receptor tyrosine kinase in prefrontal cortex from patients with schizophrenia and its correlation with clinical onset. *Brain Res Mol Brain Res*. 2003;112(1-2):90-94.

- [322] Ohnuma T, Shibata N, Matsubara Y i wsp. No genetic association between polymorphisms in the Fyn kinase gene and age of schizophrenic onset. *Neurosci Lett*. 2003;343(1):70-72.
- [323] Ohrmann P, Kersting A, Suslow T i wsp. Proton magnetic resonance spectroscopy in anorexia nervosa: correlations with cognition. *Neuroreport*. 2004;15(3):549-553.
- [324] Ohtsuki T, Sakurai K, Dou H i wsp. Mutation analysis of the NMDAR2B (GRIN2B) gene in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2001;6(2):211-216.
- [325] Oldershaw A, Hambrook D, Tchanturia K i wsp. Emotional theory of mind and emotional awareness in recovered anorexia nervosa patients. *Psychosom Med*. 2010;72(1):73-79.
- [326] Olsen L, Hansen T, Jakobsen KD i wsp. The estrogen hypothesis of schizophrenia implicates glucose metabolism: association study in three independent samples. *BMC Med Genet*. 2008;9:39.
- [327] Parling T, Mortazavi M, Ghaderi A. Alexithymia and emotional awareness in anorexia nervosa: time for a shift in the measurement of the concept? *Eat Behav*. 2010;11(4):205-210.
- [328] Pastor IJ, Laso FJ, Ines S i wsp. Genetic association between -93A/G polymorphism in the Fyn kinase gene and alcohol dependence in Spanish men. *Eur Psychiatry*. 2009;24(3):191-194.
- [329] Pavlova B, Uher R, Dragomirecka E i wsp. Trends in hospital admissions for eating disorders in a country undergoing a socio-cultural transition, the Czech Republic 1981-2005. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2010;45(5):541-550.
- [330] Pavlova B, Uher R, Papezova H. It would not have happened to me at home: qualitative exploration of sojourns abroad and eating disorders in young Czech women. *Eur Eat Disord Rev*. 2008;16(3):207-214.
- [331] Pearce JM. Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(5):688.
- [332] Pearce JM. Richard Morton: origins of anorexia nervosa. *Eur Neurol*. 2004;52(4):191-192.
- [333] Pearce JM. Sir William Withey Gull (1816-1890). *Eur Neurol*. 2006;55(1):53-56.
- [334] Pellemounter MA, Cullen MJ, Wellman CL. Characteristics of BDNF-induced weight loss. *Exp Neurol*. 1995;131(2):229-238.
- [335] Penn DL, Sanna LJ, Roberts DL. Social cognition in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull*. 2008;34(3):408-411.
- [336] Petryshen TL, Sabeti PC, Aldinger KA i wsp. Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Mol Psychiatry*. 2010;15(8):810-815.
- [337] Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS i wsp. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *J Neurosci*. 2004;24(45):10099-10102.
- [338] Phan KL, Wager T, Taylor SF i wsp. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*. 2002;16(2):331-348.
- [339] Pietrini F, Castellini G, Ricca V i wsp. Functional neuroimaging in anorexia nervosa: a clinical approach. *Eur Psychiatry*. 2011;26(3):176-182.
- [340] Pilecki M. Historia zaburzeń odżywiania się. W: Anoreksja i bulimia psychiczna. Rozumienie i leczenie zaburzeń odżywiania się. Red. Józefik B. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego. Kraków. 1999.

- [341] Pinheiro AP, Bulik CM, Thornton LM i wsp. Association study of 182 candidate genes in anorexia nervosa. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010;153B(5):1070-1080.
- [342] Piran N, Robinson S. The association between disordered eating and substance use and abuse in women: a community-based investigation. *Women Health.* 2006;44(1):1-20.
- [343] Plotsky PM, Meaney MJ. Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Brain Res Mol Brain Res.* 1993;18(3):195-200.
- [344] Plotsky PM, Thirivikraman KV, Meaney MJ. Central and feedback regulation of hypothalamic corticotropin-releasing factor secretion. *Ciba Found Symp.* 1993;172:59-75.
- [345] Probst M, Pieters G, Vanderlinden J. Evaluation of body experience questionnaires in eating disorders in female patients (AN/BN) and nonclinical participants. *Int J Eat Disord.* 2008;41(7):657-665.
- [346] Probst M, Vandereycken W, Van Coppenolle H. Body-size estimation in eating disorders using video distortion on a life-size screen. *Psychother Psychosom.* 1997;66(2):87-91.
- [347] Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T i wsp. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics.* 2007;90(3):397-406.
- [348] Purcell S, Daly MJ, Sham PC. WHAP: haplotype-based association analysis. *Bioinformatics.* 2007;23(2):255-256.
- [349] Pużyński S, Wciórka J. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne Vesalius. Instytut Psychiatrii i Neurologii. Kraków-Warszawa. 2000.
- [350] Qian L, Zhao J, Shi Y i wsp. Brain-derived neurotrophic factor and risk of schizophrenia: an association study and meta-analysis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;353(3):738-743.
- [351] Qin S, Zhao X, Pan Y i wsp. An association study of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit gene (GRIN1) and NR2B subunit gene (GRIN2B) in schizophrenia with universal DNA microarray. *Eur J Hum Genet.* 2005;13(7):807-814.
- [352] Quinton ND, Meechan DW, Brown K i wsp. Single nucleotide polymorphisms in the leptin receptor gene: studies in anorexia nervosa. *Psychiatr Genet.* 2004;14(4):191-194.
- [353] Rabe-Jabłońska J, Pawełczyk T, Żechowski C i wsp. Standardy leczenia zaburzeń odżywiania. *Psychiatr Psychol Klin.* 2008;8(11):20-40.
- [354] Rajewska-Rager A, Skibinska M, Szczepankiewicz A i wsp. Ocena związku pomiędzy polimorfizmem Val66Met genu BDNF a odpowiedzią na leczenie escitalopramem i nortryptyliną w świetle koncepcji neurorozwojowej depresji. *Psychiatr Pol.* 2008;42(6):915-923.
- [355] Rajewski A. Jadłowstręt psychiczny. W: *Psychiatria, tom 2. Psychiatria Kliniczna.* Red. Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J. Elsevier Urban & Partner. Wrocław. 2011:481-489.
- [356] Rajewski A. Zaburzenia odżywiania. W: *Psychiatria Dzieci i Młodzieży.* Red. Namysłowska I. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa. 2004:247-265.

- [357] Ribases M, Gratacos M, Armengol L i wsp. Met66 in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) precursor is associated with anorexia nervosa restrictive type. *Mol Psychiatry*. 2003;8(8):745-751.
- [358] Ribases M, Gratacos M, Badia A i wsp. Contribution of NTRK2 to the genetic susceptibility to anorexia nervosa, harm avoidance and minimum body mass index. *Mol Psychiatry*. 2005;10(9):851-860.
- [359] Ribases M, Gratacos M, Fernandez-Aranda F i wsp. Association of BDNF with anorexia, bulimia and age of onset of weight loss in six European populations. *Hum Mol Genet*. 2004;13(12):1205-1212.
- [360] Ribases M, Gratacos M, Fernandez-Aranda F i wsp. Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body mass index: a family-based association study of eight European populations. *Eur J Hum Genet*. 2005;13(4):428-434.
- [361] Rieger E, Schotte DE, Touyz SW i wsp. Attentional biases in eating disorders: a visual probe detection procedure. *Int J Eat Disord*. 1998;23(2):199-205.
- [362] Ritchie MD, Moutsier AA. Multifactor dimensionality reduction for detecting gene-gene and gene-environment interactions in pharmacogenomics studies. *Pharmacogenomics*. 2005;6(8):823-834.
- [363] Roberts ME, Tchanturia K, Stahl D i wsp. A systematic review and meta-analysis of set-shifting ability in eating disorders. *Psychol Med*. 2007;37(8):1075-1084.
- [364] Ross HE, Ivis F. Binge eating and substance use among male and female adolescents. *Int J Eat Disord*. 1999;26(3):245-260.
- [365] Rozenstein MH, Latzer Y, Stein D i wsp. Perception of emotion and bilateral advantage in women with eating disorders, their healthy sisters, and nonrelated healthy controls. *J Affect Disord*. 2011;134(1-3):386-395.
- [366] Rubinstein M, Low MJ. The smoking gun in nicotine-induced anorexia. *Cell Metab*. 2011;14(2):145-147.
- [367] Ruggiero GM, Laini V, Mauri MC i wsp. A single blind comparison of amisulpride, fluoxetine and clomipramine in the treatment of restricting anorectics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001;25(5):1049-1059.
- [368] Ruggiero GM, Levi D, Ciuna A i wsp. Stress situation reveals an association between perfectionism and drive for thinness. *Int J Eat Disord*. 2003;34(2):220-226.
- [369] Russell TA, Schmidt U, Doherty L i wsp. Aspects of social cognition in anorexia nervosa: affective and cognitive theory of mind. *Psychiatry Res*. 2009;168(3):181-185.
- [370] Rybakowski F. Czynniki genetyczne i cechy osobowości w jadłowstręcie psychicznym. Wydawnictwi Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Poznań. 2007.
- [371] Rybakowski F, Dmistrz-Weglarz M, Szczepankiewicz A i wsp. Brain derived neurotrophic factor gene Val66Met and -270C/T polymorphisms and personality traits predisposing to anorexia nervosa. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007;28(2):153-158.
- [372] Rybakowski F, Rajewski A. Czy we wszystkich zaburzeniach psychicznych obowiązuje model rozwojowy? *Psychiatr Pol*. 2006;40(2):191-203.
- [373] Rybakowski F, Słopien A, Dmistrz-Weglarz M i wsp. The 5-HT2A -1438 A/G and 5-HTTLPR polymorphisms and personality dimensions in adolescent anorexia nervosa: association study. *Neuropsychobiology*. 2006;53(1):33-39.

- [374] Rybakowski F, Słopeń A, Zakrzewska M i wsp. Temperament and Character Inventory (TCI) in adolescents with anorexia nervosa. *Acta Neuropsychiatr.* 2004;16(3):169-174.
- [375] Rybakowski JK, Borkowska A, Czernski PM i wsp. Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar Disord.* 2003;5(6):468-472.
- [376] Rybakowski JK, Borkowska A, Skibinska M i wsp. Polymorphisms of the Fyn kinase gene and a performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 2007;17(3):201-204.
- [377] Rybakowski JK, Borkowska A, Skibinska M i wsp. Prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar illness in relation to Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;60(1):70-76.
- [378] Ryckman KK, Jiang L, Li C i wsp. A prevalence-based association test for case-control studies. *Genet Epidemiol.* 2008;32(7):600-605.
- [379] Saiki RK, Scharf S, Faloona F i wsp. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science.* 1985;230(4732):1350-1354.
- [380] Salbach-Andrae H, Schneider N, Seifert K i wsp. Short-term outcome of anorexia nervosa in adolescents after inpatient treatment: a prospective study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2009;18(11):701-704.
- [381] Sand PG, Domani M, Smesny S. GSK3B and schizophrenia: a case not closed. *Psychopharmacology (Berl).* 2010;208(2):333-334.
- [382] Schmidt U, Evans K, Tiller J i wsp. Puberty, sexual milestones and abuse: how are they related in eating disorder patients? *Psychol Med.* 1995;25(2):413-417.
- [383] Serretti A, Benedetti F, Mandelli L i wsp. Association between GSK-3beta -50T/C polymorphism and personality and psychotic symptoms in mood disorders. *Psychiatry Res.* 2008;158(2):132-140.
- [384] Shoebridge P, Gowers SG. Parental high concern and adolescent-onset anorexia nervosa. A case-control study to investigate direction of causality. *Br J Psychiatry.* 2000;176:132-137.
- [385] Shoemaker J, Painter I, Weir BS. A Bayesian characterization of Hardy-Weinberg disequilibrium. *Genetics.* 1998;149(4):2079-2088.
- [386] Shugart YY, Chen L, Day IN i wsp. Two British women studies replicated the association between the Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and BMI. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(8):1050-1055.
- [387] Silver H, Feldman P, Bilker W i wsp. Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003;160(10):1809-1816.
- [388] Silverman JA. History of anorexia nervosa. In: *Eating Disorders and Obesity. A Comprehensive Handbook.* Editors: Brownell KD, Fairburn CJG. The Guilford Press. New York. 1995:141-144.
- [389] Simmonds. Über hypophysisschwund mit todlichem ausgang. *Dtsch Med Wschr* 1914;40(7):322.
- [390] Skaper SD. The biology of neurotrophins, signalling pathways, and functional peptide mimetics of neurotrophins and their receptors. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2008;7(1):46-62.

- [391] Skodol AE, Oldham JM, Hyler SE i wsp. Comorbidity of DSM-III-R eating disorders and personality disorders. *Int J Eat Disord.* 1993;14(4):403-416.
- [392] Smith EN, Bloss CS, Badner JA i wsp. Genome-wide association study of bipolar disorder in European American and African American individuals. *Mol Psychiatry.* 2009;14(8):755-763.
- [393] Smith GJ, Amner G, Johnsson P i wsp. Alexithymia in patients with eating disorders: an investigation using a new projective technique. *Percept Mot Skills.* 1997;85(1):247-256.
- [394] Smythe JW, McCormick CM, Meaney MJ. Median eminence corticotrophin-releasing hormone content following prenatal stress and neonatal handling. *Brain Res Bull.* 1996;40(3):195-199.
- [395] Sokoloff P, Guillin O, Diaz J i wsp. Brain-derived neurotrophic factor controls dopamine D3 receptor expression: implications for neurodevelopmental psychiatric disorders. *Neurotox Res.* 2002;4(7-8):671-678.
- [396] Souza RP, Romano-Silva MA, Lieberman JA i wsp. Association study of GSK3 gene polymorphisms with schizophrenia and clozapine response. *Psychopharmacology (Berl).* 2008;200(2):177-186.
- [397] Spellmann I, Muller N, Musil R i wsp. Associations of SNAP-25 polymorphisms with cognitive dysfunctions in Caucasian patients with schizophrenia during a brief trial of treatment with atypical antipsychotics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;258(6):335-344.
- [398] Speranza M, Revah-Levy A, Giquel L i wsp. An Investigation of Goodman's Addictive Disorder Criteria in Eating Disorders. *Eur Eat Disord Rev.* 2012;20(3):182-189.
- [399] Squinto SP, Stitt TN, Aldrich TH i wsp. *trkB* encodes a functional receptor for brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 but not nerve growth factor. *Cell.* 1991;65(5):885-893.
- [400] Starzomska M. Anoreksja. *Trudne Pytania.* Oficyna Wydawnicza Impuls. Kraków. 2006.
- [401] Starzomska M. Z historii psychiatrii: anorexia nervosa jako optymalne zachowanie w socjokulturowym kontekście. *Psychiatr Pol.* 2001;35(4):669-679.
- [402] Stasiakiewicz M. *Test Rorschacha.* Wydawnictwo Naukowe Scholar. Warszawa. 2004.
- [403] Stein A, Woolley H, McPherson K. Conflict between mothers with eating disorders and their infants during mealtimes. *Br J Psychiatry.* 1999;175:455-461.
- [404] Stein D, Kaye WH, Matsunaga H i wsp. Eating-related concerns, mood, and personality traits in recovered bulimia nervosa subjects: a replication study. *Int J Eat Disord.* 2002;32(2):225-229.
- [405] Steinglass JE, Walsh BT, Stern Y. Set shifting deficit in anorexia nervosa. *J Int Neuropsychol Soc.* 2006;12(3):431-435.
- [406] Steinhausen HC. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry.* 2002;159(8):1284-1293.
- [407] Stevens J, Notterman D. Personalizing medicine: the single nucleotide polymorphism and the treatment of status asthmaticus. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7(1):87-89.
- [408] Stevens MC, Skudlarski P, Pearlson GD i wsp. Age-related cognitive gains are mediated by the effects of white matter development on brain network integration. *Neuroimage.* 2009;48(4):738-746.

- [409] Stoilov P, Castren E, Stamm S. Analysis of the human TrkB gene genomic organization reveals novel TrkB isoforms, unusual gene length, and splicing mechanism. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;290(3):1054-1065.
- [410] Strealu J. Osobowość i różnice indywidualne. W: *Psychologia. Podręcznik akademicki, tom 2*. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne. Gdańsk. 2007.
- [411] Striegel-Moore RH, Huydic ES. Problem drinking and symptoms of disordered eating in female high school students. *Int J Eat Disord*. 1993;14(4):417-425.
- [412] Strober M. Family-genetic studies of eating disorders. *J Clin Psychiatry*. 1991;52 Suppl:9-12.
- [413] Strober M. The relation of personality characteristics to body image disturbances in juvenile anorexia nervosa: a multivariate analysis. *Psychosom Med*. 1981;43(4):323-330.
- [414] Strober M, Freeman R, Lampert C i wsp. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *Am J Psychiatry*. 2000;157(3):393-401.
- [415] Suzuki A, Matsumoto Y, Shibuya N i wsp. The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism modulates the effects of parental rearing on personality traits in healthy subjects. *Genes Brain Behav*. 2011;10(4):385-391.
- [416] Swanson SA, Crow SJ, Le Grange D i wsp. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents. Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(7):714-723.
- [417] Swayze VW, 2nd, Andersen AE, Andreasen NC i wsp. Brain tissue volume segmentation in patients with anorexia nervosa before and after weight normalization. *Int J Eat Disord*. 2003;33(1):33-44.
- [418] Szczepankiewicz A, Breborowicz A, Skibinska M i wsp. Association analysis of tyrosine kinase FYN gene polymorphisms in asthmatic children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;145(1):43-47.
- [419] Szczepankiewicz A, Rose-Zerilli MJ, Barton SJ i wsp. Association analysis of brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms in asthmatic families. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;149(4):343-349.
- [420] Szczepankiewicz A, Rybakowski JK, Skibinska M i wsp. FYN kinase gene: another glutamatergic gene associated with bipolar disorder? *Neuropsychobiology*. 2009;59(3):178-183.
- [421] Szczepankiewicz A, Rybakowski JK, Suwalska A i wsp. Association study of the glycogen synthase kinase-3beta gene polymorphism with prophylactic lithium response in bipolar patients. *World J Biol Psychiatry*. 2006;7(3):158-161.
- [422] Szeszko PR, Lipsky R, Mentschel C i wsp. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation. *Mol Psychiatry*. 2005;10(7):631-636.
- [423] Szmukler GI, Andrewes D, Kingston K i wsp. Neuropsychological impairment in anorexia nervosa: before and after refeeding. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1992;14(2):347-352.
- [424] Śmiech A, Rabe-Jabłońska J. Strukturalne i czynnościowe odchylenia w badaniach neuroobrazowych u osób chorych na jądłowstręt psychiczny. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2006;15(1):17-21.

- [425] Tadic A, Dahmen N, Szegedi A i wsp. Polymorphisms in the NMDA subunit 2B are not associated with alcohol dependence and alcohol withdrawal-induced seizures and delirium tremens. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255(2):129-135.
- [426] Tchanturia K, Davies H, Campbell IC. Cognitive remediation therapy for patients with anorexia nervosa: preliminary findings. *Ann Gen Psychiatry*. 2007;6:14.
- [427] Tchanturia K, Happe F, Godley J i wsp. 'Theory of mind' in anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review*. 2004;12(6):361-366.
- [428] Tchanturia K, Harrison A, Davies H i wsp. Cognitive flexibility and clinical severity in eating disorders. *PLoS One*. 2011;6(6):e20462.
- [429] Tchanturia K, Morris RG, Anderluh MB i wsp. Set shifting in anorexia nervosa: an examination before and after weight gain, in full recovery and relationship to childhood and adult OCPD traits. *J Psychiatr Res*. 2004;38(5):545-552.
- [430] Tchanturia K, Morris RG, Surguladze S i wsp. An examination of perceptual and cognitive set shifting tasks in acute anorexia nervosa and following recovery. *Eat Weight Disord*. 2002;7(4):312-315.
- [431] Tchanturia K, Serpell L, Troop N i wsp. Perceptual illusions in eating disorders: rigid and fluctuating styles. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2001;32(3):107-115.
- [432] Tchanturia K, Whitney J, Treasure J. Can cognitive exercises help treat anorexia nervosa? *Eat Weight Disord*. 2006;11(4):e112-116.
- [433] Tenconi E, Santonastaso P, Degortes D i wsp. Set-shifting abilities, central coherence, and handedness in anorexia nervosa patients, their unaffected siblings and healthy controls: exploring putative endophenotypes. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(6):813-823.
- [434] Terracciano A, Sanna S, Uda M i wsp. Genome-wide association scan for five major dimensions of personality. *Mol Psychiatry*. 2010;15(6):647-656.
- [435] Terry-Short LA, Owens RG, Slade PD i wsp. Positive and negative perfectionism. *Personality and Individual Differences*. 1995;18:663-668.
- [436] Thakkinstian A, McElduff P, D'Este C i wsp. A method for meta-analysis of molecular association studies. *Stat Med*. 2005;24(9):1291-1306.
- [437] Thompson JK, Coovert MD, Stormer SM. Body image, social comparison, and eating disturbance: a covariance structure modeling investigation. *Int J Eat Disord*. 1999;26(1):43-51.
- [438] Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF i wsp. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet*. 2009;41(1):18-24.
- [439] Tiller JM, Sloane G, Schmidt U i wsp. Social support in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord*. 1997;21(1):31-38.
- [440] Tomer R, Aharon-Peretz J. Novelty seeking and harm avoidance in Parkinson's disease: effects of asymmetric dopamine deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(7):972-975.
- [441] Touyz SW, Beumont PJV, Johnstone LC. Neuropsychological correlates of dieting disorders. *International Journal of Eating Disorders*. 1986;5(6):1025-1034.
- [442] Treat TA, McCabe EB, Gaskill JA i wsp. Treatment of anorexia nervosa in a specialty care continuum. *Int J Eat Disord*. 2008;41(6):564-572.
- [443] Troop NA, Bifulco A. Childhood social arena and cognitive sets in eating disorders. *Br J Clin Psychol*. 2002;41(Pt 2):205-211.

- [444] Troop NA, Schmidt UH, Treasure JL. Feelings and fantasy in eating disorders: a factor analysis of the Toronto Alexithymia Scale. *Int J Eat Disord.* 1995;18(2):151-157.
- [445] Troop NA, Treasure JL. Psychosocial factors in the onset of eating disorders: responses to life-events and difficulties. *Br J Med Psychol.* 1997;70 (Pt 4):373-385.
- [446] Troop NA, Treasure JL. Setting the scene for eating disorders, II. Childhood helplessness and mastery. *Psychol Med.* 1997;27(3):531-538.
- [447] Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW i wsp. Association study of a brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and personality trait and intelligence in healthy young females. *Neuropsychobiology.* 2004;49(1):13-16.
- [448] Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res.* 2002;53(4):865-871.
- [449] Tsutsumi T, Terao T, Hatanaka K i wsp. Association between affective temperaments and brain-derived neurotrophic factor, glycogen synthase kinase 3beta and Wnt signaling pathway gene polymorphisms in healthy subjects. *J Affect Disord.* 2011;131(1-3):353-357.
- [450] Turic D, Langley K, Mills S i wsp. Follow-up of genetic linkage findings on chromosome 16p13: evidence of association of N-methyl-D aspartate glutamate receptor 2A gene polymorphism with ADHD. *Mol Psychiatry.* 2004;9(2):169-173.
- [451] Turner RM, Hudson IL, Butler PH i wsp. Brain function and personality in normal males: a SPECT study using statistical parametric mapping. *Neuroimage.* 2003;19(3):1145-1162.
- [452] Uher R, Brammer MJ, Murphy T i wsp. Recovery and chronicity in anorexia nervosa: brain activity associated with differential outcomes. *Biol Psychiatry.* 2003;54(9):934-942.
- [453] Uher R, Farmer A, Maier W i wsp. Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. *Psychol Med.* 2008;38(2):289-300.
- [454] Uher R, Murphy T, Brammer MJ i wsp. Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders. *Am J Psychiatry.* 2004;161(7):1238-1246.
- [455] Uher R, Treasure J. Brain lesions and eating disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;8:1-8.
- [456] Urdapilleta I, Mirabel-Sarron C, Meunier JM i wsp. [Study of the categorization process among patients with eating disorders: a new cognitive approach to psychopathology]. *Encephale.* 2005;31(1 Pt 1):82-91.
- [457] van Son GE, van Hoeken D, Bartelds AI i wsp. Urbanisation and the incidence of eating disorders. *Br J Psychiatry.* 2006;189:562-563.
- [458] Vanderecken W, Van Deth R. Who was the first to describe anorexia nervosa Gull or Lasegue? *Psychol Med* 1989;19:837-845.
- [459] Vandereycken W, Pierloot R. Drop-out during in-patient treatment of anorexia nervosa: a clinical study of 133 patients. *Br J Med Psychol.* 1983;56 (Pt 2):145-156.
- [460] Vepsäläinen S, Castren E, Helisalmi S i wsp. Genetic analysis of BDNF and TrkB gene polymorphisms in Alzheimer's disease. *J Neurol.* 2005;252(4):423-428.
- [461] Vuilleumier P, Pourtois G. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia.* 2007;45(1):174-194.

- [462] Wade TD, Bulik CM, Neale M i wsp. Anorexia nervosa and major depression: shared genetic and environmental risk factors. *Am J Psychiatry*. 2000;157(3):469-471.
- [463] Walters EE, Kendler KS. Anorexia nervosa and anorexic-like syndromes in a population-based female twin sample. *Am J Psychiatry*. 1995;152(1):64-71.
- [464] Wang K, Li WD, Glessner JT i wsp. Large copy-number variations are enriched in cases with moderate to extreme obesity. *Diabetes*. 2010;59(10):2690-2694.
- [465] Watanabe M, Inoue Y, Sakimura K i wsp. Developmental changes in distribution of NMDA receptor channel subunit mRNAs. *Neuroreport*. 1992;3(12):1138-1140.
- [466] Watanabe Y, Muratake T, Kaneko N i wsp. No association between the brain-derived neurotrophic factor gene and schizophrenia in a Japanese population. *Schizophr Res*. 2006;84(1):29-35.
- [467] Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(7):660-669.
- [468] Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43(2):114-124.
- [469] Weinstock-Guttman B, Benedict RH, Tamano-Blanco M i wsp. The rs2030324 SNP of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is associated with visual cognitive processing in multiple sclerosis. *Pathophysiology*. 2011;18(1):43-52.
- [470] Welberg LA, Seckl JR. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain. *J Neuroendocrinol*. 2001;13(2):113-128.
- [471] Wentz E, Gillberg C, Gillberg IC i wsp. Ten-year follow-up of adolescent-onset anorexia nervosa: psychiatric disorders and overall functioning scales. *J Child Psychol Psychiatry*. 2001;42(5):613-622.
- [472] Wilsdon A, Wade TD. Executive functioning in anorexia nervosa: exploration of the role of obsessiveness, depression and starvation. *J Psychiatr Res*. 2006;40(8):746-754.
- [473] Wilson MC. Coloboma mouse mutant as an animal model of hyperkinesis and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000;24(1):51-57.
- [474] Winston AP, Paul M, Juanola-Borrat Y. The Same but Different? Treatment of Anorexia Nervosa in Adolescents and Adults. *Eur Eat Disord Rev*. 2012;20(2):89-93.
- [475] Wlodarczyk-Bisaga K, Dolan B. A two-stage epidemiological study of abnormal eating attitudes and their prospective risk factors in Polish schoolgirls. *Psychol Med*. 1996;26(5):1021-1032.
- [476] Wolański N. *Rozwój biologiczny człowieka*. PWN. Warszawa. 2005.
- [477] Wolf C, Jackson MC, Kissling C i wsp. Dysbindin-1 genotype effects on emotional working memory. *Mol Psychiatry*. 2011;16(2):145-155.
- [478] Wonderlich SA, Lilienfeld LR, Riso LP i wsp. Personality and anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2005;37 Suppl:S68-71.
- [479] 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(3):290-299.
- [480] Xu K, Anderson TR, Neyer KM i wsp. Nucleotide sequence variation within the human tyrosine kinase B neurotrophin receptor gene: association with antisocial alcohol dependence. *Pharmacogenomics J*. 2007;7(6):368-379.

- [481] Yagi T, Shigetani Y, Okado N i wsp. Regional localization of Fyn in adult brain; studies with mice in which fyn gene was replaced by lacZ. *Oncogene*. 1993;8(12):3343-3351.
- [482] Yoon HK, Kim YK. Association between glycogen synthase kinase-3beta gene polymorphisms and major depression and suicidal behavior in a Korean population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(2):331-334.
- [483] Zakrzewska M, Samochowiec J, Rybakowski F i wsp. Polska wersja Inwentarza Temperamentu i Charakteru (TCI): analiza rzetelności. *Psychiatr Pol*. 2001;35(3):455-465.
- [484] Zhao Q, Che R, Zhang Z i wsp. Positive association between GRIN2B gene and bipolar disorder in the Chinese Han Population. *Psychiatry Res*. 2011;185(1-2):290-292.
- [485] Ziółkowska B. Ekspresja syndromu gotowości anorektycznej u dziewcząt w stadium adolescencji. Wydawnictwo Fundacji Humaniora. Poznań. 2001.
- [486] Zonnevijlle-Bender MJ, van Goozen SH, Cohen-Kettenis PT i wsp. Do adolescent anorexia nervosa patients have deficits in emotional functioning? *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2002;11(1):38-42.
- [487] Zonnevijlle-Bender MJ, van Goozen SH, Cohen-Kettenis PT i wsp. Emotional functioning in anorexia nervosa patients: adolescents compared to adults. *Depress Anxiety*. 2004;19(1):35-42.
- [488] Zonnevijlle-Bender MJ, van Goozen SH, Cohen-Kettenis PT i wsp. Emotional functioning in adolescent anorexia nervosa patients--a controlled study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13(1):28-34.
- [489] Zou GY, Donner A. The merits of testing Hardy-Weinberg equilibrium in the analysis of unmatched case-control data: a cautionary note. *Ann Hum Genet*. 2006;70(Pt 6):923-933.
- [490] Żechowski C. Historia badań nad jadłowstrętem psychicznym. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*. 2004;13(3):247-253.
- [491] Dmistrzak-Węglarz M. Genetyka jadłowstrętu psychicznego-istniejący stan wiedzy i perspektywy przyszłych badań. *Psychiatria*. 2010;7(6):203-226.
- [492] Hauser J, Dmistrzak-Węglarz M. Leksykon genetyki w psychiatrii. Termedia, Poznań 2010.

11. STRESZCZENIE

Etiopatogeneza jądłowstrętu psychicznego (JP) jest złożona i słabo poznana. Obecnie stosowane formy terapii charakteryzują się niską skutecznością i dużym odsetkiem nawrotów choroby. Dlatego prowadzone są intensywne badania w celu wyjaśnienia zjawisk molekularnych i neurochemicznych leżących u podstaw jądłowstrętu psychicznego. Jeden z istotnych nurtów poszukiwań pierwotnej, a więc genetycznie uwarunkowanej predyspozycji rozwoju JP wywodzi się z neurorozwojowej hipotezy rozwoju tego zaburzenia. W hipotezie tej punktem wyjścia są czynniki genetyczne – w szczególności geny biorące udział w rozwoju i dojrzewaniu ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.), zaś istotnym czynnikiem spustowym jest stres na wczesnym etapie rozwoju o.u.n., który może prowadzić do trwałych zmian, które w połączeniu z czynnikami genetycznymi powodują zaburzenia funkcjonowania osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, tworząc predyspozycję do zachorowania w późniejszych etapach życia. Wyjaśniając genetyczne podłoże JP coraz większą uwagę zwraca się na wyodrębnienie homogennych grup pacjentów na podstawie obrazu klinicznego choroby. Jedną ze strategii, która okazała się pomocna w badaniach asocjacyjnych innych zaburzeń psychicznych, jest analiza tzw. fenotypów pośrednich – endofenotypów, wśród których największe znaczenie w JP przypisuje się funkcjom wykonawczym, rozpoznawaniu emocji i cechom osobowości.

Celem pracy była ocena danych klinicznych w grupie pacjentek z rozpoznaniem JP, jak i w podgrupach wyodrębnionych na podstawie typu choroby, a także ocena wybranych cech neuropsychologicznych, takich jak sprawność funkcji wykonawczych, zdolność rozpoznawania emocji twarzy oraz cechy osobowości w grupie pacjentek z JP w porównaniu z grupą kontrolną, podzielonych dodatkowo ze względu na wiek.

W kolejnym etapie celem badania była analiza asocjacji pomiędzy 23 polimorfizmami 7 genów kandydujących, związanych z rozwojem i dojrzewaniem o.u.n. a JP, podgrupami wyodrębnionymi ze względu na typ JP, wybrane cechy kliniczne oraz wskaźniki wykonania testów neuropsychologicznych i główne wymiary osobowości. Dokonano również analizy nierównowagi sprzężeń haplotypów poszczególnych polimorfizmów w obrębie badanych genów pod względem ich związku ze zwiększonym ryzykiem JP, a także przeprowadzono analizę interakcji pomiędzy polimorfizmami wybranych genów kandydujących a zwiększonym ryzykiem wystąpienia JP.

Osoby biorące udział w badaniu były narodowości polskiej, w większości z terenu Wielkopolski. Protokół badań został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Wszystkie osoby badane zarówno pacjenci, jak i osoby zdrowe zostały włączone do badań po wyrażeniu pisemnej zgody opiekunów prawnych i współzgody. W badaniu wzięło udział 256 pacjentek z rozpoznaniem jądłowstrętu psychicznego (182 o typie restrykcyjnym (JP_R) i 82 o typie bulimicznym (JP_B)). Rozpoznanie ustalono na podstawie kryteriów diagnostycznych zaburzeń psychicznych w ICD-10 i DSM-IV. Średnia wieku pacjentek z JP wyniosła 17,5 lat (SD = 3,3).

Grupę kontrolną stanowiło 167 osób zdrowych, których średnia wieku wynosiła 19,6 lat (SD = 3,2). U osób tych nie stwierdzono zaburzeń psychicznych, a wśród krewnych I stopnia (rodzice i rodzeństwo) nie stwierdzano obciążeń zaburzeniami psychicznymi. Informacje uzyskano na podstawie skróconego wywiadu wypełnianego przez rodziców.

Kryterium wykluczającym z badania, dotyczącym obu grup, było istnienie udokumentowanych organicznych uszkodzeń o.u.n. oraz poważnych zaburzeń somatycznych, stosowanie farmakoterapii mogącej wpływać na zachowanie i funkcje poznawcze oraz współistniejąca schizofrenia lub choroba afektywna dwubiegunowa.

W realizacji wytyczonych celów badania wykorzystano ustrukturyzowany wywiad kliniczny oraz zestaw kwestionariuszy i skal, takich jak: Kwestionariusz Depresji Becka (BDI), Skalę Depresji Hamiltona (HDRS), Skalę Natręctw Yale-Brown (CY_BOCS), Kwestionariusz Postaw wobec Odżywiania (EAT-26), Kwestionariusz przekonań w zaburzeniach odżywiania (EDBQ). Do oceny funkcji wykonawczych, zdolności rozpoznawania emocji oraz cech osobowości wykorzystano odpowiednio: Test Sortowania Kart Wisconsin (WCST), Baterię testów rozpoznawania emocji twarzy (PENN) oraz Kwestionariusz Temperamentu i Charakteru (TCI). Analiza asocjacji dotyczyła 23 polimorfizmów 7 genów kandydujących wybranych w oparciu o neurorozwojową hipotezę JP (*BDNF*, *NTRK2*, *FYN*, *GSK3 β* , *GRIN2B*, *GRI-N2A*, *SNAP-25*).

Materiał biologiczny, z którego izolowano DNA, stanowiła krew obwodowa a w przypadku części osób zdrowych rekrutowanych w szkołach – ślina. Wszystkie polimorfizmy genów *BDNF*, *NTRK2*, *FYN*, *GSK3 β* , *GRIN2B* analizowano techniką PCR-RFLP, natomiast polimorfizmy genów *GRIN2A*, *SNAP-25* oznaczono metodą real-time PCR z zastosowaniem sond TaqMan.

Analizy statystyczne zostały wykonane z zastosowaniem licencjonowanych pakietów statystycznych: STATISTICA v. 9.0 i STATXACT oraz dostępnych on-line pakietów: GraphPad InStat v. 3.06, Haploview v 4.2, QUANTO v. 1.2.4 oraz MDR v 2.0_beta_8.3.

Średni wiek pacjentek był istotnie niższy niż osób z grupy kontrolnej i wynikał z celowego doboru starszej wiekowo grupy kontrolnej celem eliminacji osób z ryzykiem rozwoju zaburzeń odżywiania się. Średni wiek w tej grupie pacjentek z JP_R był istotnie niższy niż w grupie pacjentek z JP_B. Poza obciążeniem rodzinnym nie udało się zidentyfikować czynników związanych z ryzykiem rozwoju JP. W większości zastosowanych kwestionariuszy i skal klinicznych stwierdzono różnice pomiędzy pacjentkami a osobami zdrowymi, przy czym największe nasilenie objawów depresji i negatywnych przekonań cechowało pacjentki z JP_R.

Analizując wyniki testu WCST nie stwierdzono istotnych zaburzeń funkcji wykonawczych w grupie pacjentek z JP w porównaniu do grupy kontrolnej. Stwierdzono natomiast zależność pomiędzy wiekiem a sprawnością wykonywania testu WCST.

Dokonując analizy zdolności rozpoznawania emocji twarzy z zastosowaniem baterii testów PENN stwierdzono istnienie dyskretnych różnic w zakresie rozpoznawania emocji między chorymi na JP i osobami zdrowymi. Istotne różnice dotyczyły

nieprawidłowych rozpoznań emocji smutku oraz ilości czasu potrzebnego na udzielenie odpowiedzi.

Porównanie wymiarów osobowości pacjentek z JP i osób zdrowych z grupy kontrolnej wykazało, że pacjentki z JP charakteryzują się niższym poziomem w zakresie poszukiwania nowości i samokierowania w porównaniu do osób zdrowych, natomiast osiągały wyższe wartości w porównaniu do grupy kontrolnej w zakresie takich wymiarów, jak unikanie szkody i wytrwałość. Różnica ta była jeszcze silniej wyrażona w podgrupie pacjentek o restrykcyjnym typie jadłowstrętu psychicznego w porównaniu do osób zdrowych. Porównanie wymiarów i podwymiarów TCI pomiędzy podgrupami pacjentek wyróżnionymi na podstawie typu choroby wskazało na istotną różnicę tylko w zakresie wymiaru zależności od nagrody (RD). Wyższy poziom zależności od nagrody cechował pacjentki o typie bulimicznym. Uwzględniając wiek grupy badanej stwierdzono, że starsze pacjentki cechuje wyższy poziom poszukiwania nowości (NS) niż młodsze. Z kolei w grupie osób zdrowych starsze dziewczęta uzyskiwały wyższe wyniki w wymiarze samokierowania (SD).

W analizie molekularnej 23 polimorfizmów w siedmiu genach kandydujących związanych z o.u.n. stwierdzono związek z ryzykiem JP w przypadku: genu *BDNF* (rs6265 i rs2030324); genu *NTRK2* (rs2289656); genu *FYN* (rs6916861); genu *GSK3β* (rs334558); genu *GRIN2B* (rs890, rs1806201). W analizie przeprowadzonej w podgrupach pacjentów wyróżnionych ze względu na typ choroby stwierdzono asocjację z JP_R w przypadku polimorfizmów: genu *BDNF* (rs6265, rs2030324); genu *FYN* (rs6916861); genu *GSK3β* (rs334558); genu *GRIN2B* (rs890, rs1806201) a z JP_B w przypadku genu *BDNF* (rs2030324); genu *NTRK2* (rs2289656) oraz genu *GRIN2B* (rs890, rs1806201).

Przeprowadzona analiza nierównowagi sprzężeń wykazała istnienie wariantów haplotypów związanych zarówno z ryzykiem JP (haplotyp rs890G/rs1806201A polimorfizmów genu *GRIN2B*) jak i z potencjalnym działaniem protekcyjnym wobec JP (haplotyp rs6265G/rs988748C/rs2030324C polimorfizmów genu *BDNF*, haplotyp rs993315C/rs1187327G polimorfizmów genu *NTRK2* oraz haplotyp rs890T/rs1806201G polimorfizmów genu *GRIN2B*).

Analiza korelacji potwierdziła istnienie w grupie pacjentek istotnych zależności pomiędzy: zaburzeniami postaw wobec odżywiania (ocenianych testem EAT26) a charakterystycznymi przekonaniem żywionymi przez pacjentki (ocenianymi przy pomocy kwestionariusza EDBQ); nasileniem objawów depresyjnych (BDI) a nasileniem negatywnych przekonań o sobie (EDBQ) oraz takimi wymiarami osobowości jak unikanie szkody (HA) oraz samokierowanie (SD).

Analiza logistyczna pozwoliła na utworzenie modelu – kombinacji 2 polimorfizmów: *FYN* (rs6916861) oraz *GRIN2B* (rs890) o wartości predykcyjnej JP na poziomie 73,7%. Zastosowanie alternatywnej metody – modeli drzew klasyfikacyjnych pozwoliło na stworzenie modelu, w którym najlepsze wyniki predykcyjne uzyskano dla kombinacji 4 polimorfizmów: *GRIN2B* (rs890 i rs1806201), *NTRK2* (rs2289656) oraz *SNAP-25* (rs362552). Trafność predykcyjną tego modelu oszacowano na poziomie 72%.

Analizę związku wykonania testów neuropsychologicznych z polimorfizmami poszczególnych genów kandydujących przeprowadzono odrębnie w grupie pacjentek i grupie kontrolnej. Stwierdzono asocjację dwóch polimorfizmów genu BDNF (rs2030324 i rs988748) i jednego polimorfizmu genu GRIN2B (rs1806201) z wykonywaniem testu WCST jedynie w grupie osób zdrowych.

Dokonując analizy związku poszczególnych polimorfizmów badanych genów z wykonaniem wybranych reprezentatywnych domen baterii testów rozpoznawania emocji twarzy (PENN) w grupie pacjentek z JP wskazała na związek: dwóch polimorfizmów genu *BDNF* (rs6265 i rs988748), polimorfizmu rs334558 genu *GSK3 β* , polimorfizmu rs1019385 genu *GRIN2B* oraz polimorfizmu rs363050 genu *SNAP-25*.

Analiza związku poszczególnych polimorfizmów badanych genów z głównymi wymiarami osobowości w przypadku pacjentek z rozpoznaniem JP wykazała istotny związek z polimorfizmami następujących genów: *FYN* (rs6916861), *GRIN2A* (rs11859727), *GRIN2B* (rs890, rs1806201, rs7301328, rs1019385, rs3764028).

Uzyskane wyniki wskazują na potencjalny związek polimorfizmów w obrębie wytypowanych genów związanych z dojrzewaniem i rozwojem o.u.n. zarówno z ryzykiem rozwoju JP, jak i charakterystycznymi zaburzeniami funkcji wykonawczych, rozpoznawania emocji twarzy i cechami osobowości, wspierając neurorozwojową hipotezę JP.

12. SUMMARY

The etiopathogenesis of anorexia nervosa (AN) is complex and poorly understood. Currently used therapies have low efficacy and high relapse rate. Therefore, intensive research is carried out to clarify the molecular and neurochemical effects that underlay anorexia nervosa. A neurodevelopmental model of AN is actually promising stream in research of genetic predisposition to AN.

In this hypothesis, genetic factors - in particular genes involved in the development and maturation of central nervous system (CNS) combined with stress factors acting at an early stage of CNS development. This can cause dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) and create a predisposition to disease later in life.

While clarifying a genetic basis of AN, more attention is given to the selection of homogeneous groups of patients based on clinical symptoms of disease. The useful strategy for association genetic studies in neuropsychiatric disorders is analysis of intermediate phenotypes – biomarkers/endophenotypes, among which, in patients suffering from AN, the most important are executive functions, recognition of emotions and personality traits.

The aim of this study was to evaluate clinical data in the group of patients diagnosed with AN as well as in subgroups based on the type of disease, neuropsychological assessment of selected features, such as executive functioning, ability to recognize facial emotions and personality traits, and comparison with healthy controls. In the next stage of the study, the association analysis between 23 polymorphisms in seven candidate genes associated with development and maturation of the CNS and AN, type of AN, selected clinical features, results of neuropsychological tests and main dimensions of personality was performed. The linkage disequilibrium analysis of polymorphisms was examined in terms of haplotypes relationship with increased risk of AN. Also gene-gene, gene-environment interaction and increased risk of AN was carried out.

The patients and healthy controls involved in the study were Polish, the majority from Wielkopolska region. The study protocol was approved by the Institutional Review Board at Poznań University of Medical Sciences. All subjects were included in this study after written consent from legal guardians and co-consent of participants was taken. The study included 256 patients with diagnosed anorexia nervosa (182 with restrictive type (AN_R) and 82 with bulimic type (AN_B). Diagnosis of AN was established by at least two psychiatrists according to ICD-10 and DSM-IV criteria. The patients mean age was 17.5 (SD=3.3) years.

The control group comprised 167 healthy subjects, whose mean age was 19.6 (SD = 3.2) years. There were no mental disorders among their first degree relatives (parents and siblings). This information was obtained from the interview filled out by parents.

The main exclusion criteria in both groups were existence of documented structural CNS changes, serious somatic disorders, the use of medication that might af-

fect the behaviour and cognitive function and co-existing schizophrenia or bipolar disorders.

In this study a structured clinical interview, set of questionnaires and scales such as Beck Depression Inventory (BDI), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Child Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (CY_BOCS), Eating Attitudes Test (EAT-26), and Eating Disorders Belief Questionnaire (EDBQ) were used. To evaluate executive functions, ability to recognize emotions, and personality traits were used respectively: Wisconsin Card Sorting Test (WCST), The University of Pennsylvania Computerized Neuropsychological Test Battery (PENN) and Temperament and Character Inventory (TCI). In the association analysis 23 polymorphisms in 7 candidate genes were selected on the basis of neurodevelopmental hypothesis of AN (*BDNF*, *NTRK2*, *FYN*, *GSK3 β* , *GRIN2B*, *GRIN2A*, *SNAP-25*).

The DNA was isolated from the whole blood or saliva. The polymorphisms of the *BDNF*, *NTRK2*, *FYN*, *GSK3 β* , *GRIN2B* genes were determined by using PCR-RFLP method, and the *GRIN2A* and *SNAP-25* with real-time PCR - TaqMan probes.

The statistical analyses were performed with licensed statistical packages STATISTICA v. 9.0, and STATXACT and on-line packages such as GraphPad InStat v. 3.06, Haploview v 4.2, Quanto v. v 1.2.4 and MDR 2.0_beta_8.3.

The patients mean age was significantly lower than control group. The mean age in AN_R subgroup was significantly lower than in AN_B subgroup. Existing psychiatric disorder in first degree relatives was the main risk factor associated with the development of AN. In the most used questionnaires and clinical scales differences between patients and control subjects were noticed. Severity of depression correlates positively with disturbed attitudes in eating and negative beliefs characterized AN_R patient.

Analyzing the results of WCST shown no evidence of relevant executive dysfunction in patients with AN compared to controls. A correlation was found between age and performance efficiency of WCST.

Using test battery for evaluation of the ability to facial emotions recognition a discrete differences were noticed in emotion recognition between patients with AN and healthy subjects. The patients with AN significantly more frequent made correct as well as incorrect identification of sadness emotions than healthy controls and they needed more time to reply.

Comparison of personality traits of patients with AN and the healthy controls indicated that patients with AN gained a lower results in dimensions such as novelty seeking (NS), self-directedness (SD) and reached higher results in dimensions such as harm avoidance (HA) and persistence (P) than healthy subjects. These differences were even more prominent in the subgroup of patients with a restrictive type of anorexia nervosa compared to healthy subjects. Comparison of TCI dimensions between subgroups of patients based on the type of the disease indicated that bulimic patients had significantly higher level of reward dependence (RD) than restricting patients. Carried out analyses according to age (≤ 18 and >18) showed that older patients were characterized by higher level of novelty seeking (NS) than younger ones. In the control group older individuals scored higher in the dimension self-directedness (SD).

In the molecular analysis of 23 polymorphisms in seven candidate genes an associations with the risk of AN were found in case of *BDNF* gene (rs6265 and rs2030324), *NTRK2* gene (rs2289656), *FYN* gene (rs6916861), *GSK3 β* gene (rs334558) and *GRIN2B* gene (rs890, rs1806201). Analysing AN subgroups an association was found with AN_R group in case of *BDNF* gene (rs6265, rs2030324), *FYN* gene (rs6916861), *GSK3 β* gene (rs334558), *GRIN2B* gene (rs890, rs1806201) and within AN_B group in case of *BDNF* gene (rs2030324), *NTRK2* gene (rs2289656) and *GRIN2B* gene (rs890, rs1806201).

The linkage disequilibrium analysis showed existence of haplotype variants associated both with the risk (haplotype rs890G/rs1806201A of *GRIN2B* gene) and a protective effect in AN (haplotype rs6265G/rs988748C/rs2030324C of *BDNF* gene; haplotype rs993315C/rs1187327G of *NTRK2* gene; haplotype rs890T/rs1806201G of *GRIN2B* gene).

Correlation analysis confirmed the existence of significant and strong relation between: attitudes in eating disorders (EAT26) and characteristic beliefs (EDBQ); severity of depressive symptoms (BDI) and intensity of negative beliefs (EDBQ).

Logistic regression analysis allowed to create a significant model (a combination of two polymorphisms of *FYN* gene (rs691861) and *GRIN2B* gene (rs890) with 73.7% predictive value of adherence to the healthy/ill group. Using alternative method – classification tree model allowed to create a model where the best predictive results were obtained for combinations of four polymorphisms: *GRIN2B* gene (rs890 and rs1806201), *NTRK2* gene (rs2289656) and *SNAP-25* gene (rs362552). Predictive accuracy was estimated at 72%.

Performed association analyses of neuropsychological tests and personality traits with analyzed polymorphisms of selected candidate genes were carried out separately in groups of patients and healthy controls. There was an association between *BDNF* gene (rs2030324 and rs988748) and *GRIN2B* gene (rs1806201) polymorphisms and WCST performance in the subgroup of healthy subjects.

The association between facial emotion recognition (PENN) and polymorphisms of *BDNF* gene (rs6265 and rs988748), *GSK3 β* gene (rs334558), *GRIN2B* gene (rs1019385) and *SNAP-25* gene (rs363050) in the group of patients was found.

The association between the main dimensions of personality traits and polymorphisms of the following genes: *FYN* (rs6916861), *GRIN2A* (rs11859727), *GRIN2B* (rs890, rs1806201, rs7301328, rs1019385, rs3764028) in the group of patients was found.

The obtained results indicate the association of polymorphisms of the selected genes involved in maturation and development of the CNS with the risk of AN as well as executive functions, recognition of facial emotions, personality traits and therefore support the neurodevelopmental hypothesis of AN.

13. ZAŁĄCZNIKI

Informacja dla badanego

Badanie niniejsze jest fragmentem szeroko zakrojonych badań nad biologicznymi przyczynami zaburzeń psychicznych. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że istnieje podłoże genetyczne zaburzeń psychicznych. Dotychczas wytypowano kilkanaście genów kandydujących zwiększających ryzyko wystąpienia zaburzeń jedzenia wpływających na nasilenie objawów tej choroby.

Celem niniejszych badań jest ocena laboratoryjna tzw. „genów kandydujących” – prawdopodobnie związanych z jadłowstrętem psychicznym.

Badanie polega na pobraniu materiału biologicznego (2 ml śliny w przypadku osób z grupy kontrolnej/10 ml krwi obwodowej w przypadku pacjentów) oraz na badaniu klinicznym. Probówka z materiałem biologicznym oddawana jest do laboratorium z inicjałami oraz datą urodzenia. Taki sposób badań zapewnia pełną anonimowość.

Badania laboratoryjne prowadzone będą w Zakładzie Genetyki w Psychiatrii, Katedry Psychiatrii UM w Poznaniu oraz innych współpracujących laboratoriach genetycznych.

Wyniki badań uzyskane w nieakredytowanym laboratorium badawczym nie mają znaczenia diagnostycznego. W związku z tym informacja o wyniku badania może zostać udostępniona na pisemny wniosek zainteresowanego.

Materiał biologiczny niewykorzystany w danym projekcie będzie przechowywany i wykorzystywany wyłącznie w celach naukowych po uzyskaniu odpowiedniej zgody Komisji Bioetycznej. Na pisemny wniosek złożony przez osobę zainteresowaną powierzony materiał biologiczny zostanie zniszczony.

Zgoda na udział w badaniu może zostać wycofana na pisemny wniosek osoby zainteresowanej.

Formularz zgody na udział w badaniu

Tytuł badania: „Badania genów kandydujących związanych z neurorozwojową hipotezą jądłowstrętu psychicznego z uwzględnieniem cech neuropsychologicznych oraz cech osobowości”

Po zapoznaniu się z charakterem i celem badań oraz wyjaśnieniem wszystkich jego aspektów przez lekarza wyrażam zgodę (pozwalam mojemu dziecku) na udział w tym badaniu.

Dobrowolnie i świadomie zgadzam się na przechowywanie próbek DNA. Umożliwi to przeprowadzenie dodatkowych testów w przyszłości, gdy będzie dostępna szersza wiedza, dotycząca genów związanych z JP.

Wskazówki dla wyrażenia zgody i współzgody:

Zgoda: zgodę wyraża pacjent a w przypadku niepełnoletności uczestnika badania jego prawni opiekunowie.

Współzgoda: współzgodę wyraża niepełnoletni uczestnik badania

IMIĘ I NAZWISKO PACJENTA:

.....

PODPISY ZGODY:

Nazwisko i imię pacjenta lub jego opiekunów prawnych:

Data:

Podpisy:

PODPISY WSPÓLZGODY:

Objaśniono mi to badanie i zgadzam się w nim uczestniczyć.

Nazwisko i imię pacjenta:

Data:

Podpis:

Potwierdzam, że objaśniłem badanie pacjentowi w sposób dla niej/niego zrozumiały i pacjent zgodził się uczestniczyć w badaniu.

Nazwisko i imię lekarza:

Data:

Podpis:

II. WSTĘPNE INFORMACJE:

1. Początek choroby (rok):
2. Leczona ambulatoryjnie od:
3. Ilość hospitalizacji:
4. Najwyższa masa ciała przed zachorowaniem:
5. Najniższa masa ciała w trakcie choroby:
6. Wzrost:
7. Waga przy przyjęciu: Waga przy wypisie:
8. Data pierwszej miesiączki:
9. Data ostatniej miesiączki:
10. Leczenie hormonalne: 1-tak 2-nie
jeżeli tak: od kiedy? jakie leki?
czy miesiączkuje?
11. Współwystępowanie innych chorób:
12. Leczenie: 1-tak 2-nie
 - a. Farmakoterapia 1-tak 2-nie
jeżeli tak: jakie leki? czas stosowania:
 - b. Psychoterapia 1-tak 2-nie
jeżeli tak: jaka? czas stosowania:

III. WCZESNY ROZWÓJ, WYWIAD RODZINNY:

A. WCZESNY ROZWÓJ DZIECKA:

1. Rozwój motoryki: 1-prawidłowy 2-nieprawidłowy
 - 1a. Siadanie 1-o czasie 2-opóźnione 3-nie wiem
 - 1b. Raczkowanie 1-tak 2-nie 3-nie wiem
 - 1c. Chodzenie 1-o czasie 2-opóźnione 3-nie wiem
 - 1d. Nieprawidłowości 1-niezgrabność 2-nie 3- nie wiem
2. Rozwój mowy: 1-prawidłowy 2-nieprawidłowy
 - 2a. Gaworzenie 1-tak 2-nie 3-nie wiem
 - 2b. Pierwsze słowa 1-o czasie 2-opóźnione 3-nie wiem
 - 2c. Pierwsze zdania 1-o czasie 2-opóźnione 3-nie wiem
3. Nawyki czystości: 1-o czasie 2-opóźnione
4. Łaknienie:
 - 4a. w okresie niemowlęcym: 1-prawidłowe 2-nieprawidłowe
 - 4b. w okresie wczesnodz./przedszkolnym: 1-prawidłowe 2-nieprawidłowe
 - 4c. Łaknienie w okresie szkolnym: 1-prawidłowe 2-nieprawidłowe
5. Przebyte choroby:
 - 1-zakaźne wieku dziecięcego 2-górných dróg oddech. 3-dolnych dróg oddech.
 - 4-przewodu pokarmowego 5-serca 6-układu moczowego 7-wieloukładowe
 - 8-zaburzenia hormonalne 9-inne 10-nie 11-nie wiem

6. Częstość chorób dziecka w okresie niemowlęcym:
 1-dziecko raczej zdrowe 2-częste, nawracające infekcje leczone ambulatoryjnie
 3-poważne infekcje wymagające pobytu w szpitalu 4-inne choroby wymagające pobytu w szpitalu
7. Częstość chorób dziecka w okresie wczesnodziecięcym i przedszkolnym:
 1-dziecko raczej zdrowe 2-częste, nawracające infekcje leczone ambulatoryjnie
 3-poważne infekcje wymagające pobytu w szpitalu 4-inne choroby wymagające pobytu w szpitalu
8. Częstość chorób dziecka w okresie szkolnym:
 1-dziecko raczej zdrowe 2-częste, nawracające infekcje leczone ambulatoryjnie
 3-poważne infekcje wymagające pobytu w szpitalu 4-inne choroby wymagające pobytu w szpitalu
9. Drgawki gorączkowe:
 1-nie było 2-do 3 epizodów drgawek w życiu 3-powyżej 3 epizodów drgawek
10. Urazy głowy:
 1-nie 2-pojedynczy bez objawów wstrząśnienia mózgu
 3-liczne bez obj. wstrząśnienia mózgu 4-z obj. wstrząśnienia mózgu lub poważniejsze
11. Żłobek, przedszkole:
 1-wychowywane w domu 2-chodziło do żłobka 3-chodziło do przedszkola
 4-chodziło do żłobka i przedszkola
12. Jak dziecko adaptowało się w żłobku/przedszkolu?
 1-dobrze 2-średnio 3-miało kłopoty 4-poważne kłopoty, odmowa chodzenia
13. Jak dziecko adaptowało się w szkole?
 1-dobrze 2-średnio 3-miało kłopoty 4-poważne kłopoty, unika szkoły
14. Nauka w szkole:
 1-dobrze 2-średnio 3-ma kłopoty, lecz nie powtarzał klas
 4-poważne kłopoty z nauką./powtarzanie klas
15. Dziecko przynosi ze szkoły najczęściej (pytanie dla dzieci od 4 klasy szkoły podstawowej):
 1-(6-5) 2-(5-4) 3-(5-3) 4-(4-3) 5-(4-2) 6-(3-2)
 7-(3-1) 8-(2-1)
16. Czy dziecko leczono się kiedykolwiek z powodu:
 1-zaburzeń lękowych 2-zaburzeń depresyjnych 3-ADHD 4-CHAD
 5-zaburzeń adaptacyjnych 6-zaburzeń jedzenia 7-zaburzeń psychotycznych
 8-OCD 9-inne (jakie?)
17. Specyficzne trudności szkolne:
 1-nie występują 2-dyskalkulia 3-dysgrafia 4-dysleksja 5-inne
18. Zaburzenia rozwoju mowy:
 1-nie występują 2-zaburzenia artykulacji 3-jąkanie
 4-zaburzenia rozwoju ekspresji mowy 5-zaburzenia rozwoju rozumienia mowy
19. Tiki ruchowe lub głosowe:
 1-nie występowały 2-występowały w przeszłości 3-występują obecnie
 4-tiki przemijające 5-tiki przewlekłe 6-zespół Gilles de la Tourette

20. Moczzenie mimowolne:

1-nie występowało 2-występowało w przeszłości 3-występują obecnie

21. Mimowolne zanieczyszczanie się kałem:

1-nie występowało 2-występowało w przeszłości 3-występują obecnie

22. Narkotyki:

1-tak 2-nie

jeżeli tak: 1-kanabinoły 2-amfetamina 3- subst. halucynogenne 4-inne (jakie?)

jeżeli tak: od kiedy, jak często, ilość zażytych w tygodniu narkotyków?

23. Alkohol:

1-tak 2-nie *jeżeli tak:* od kiedy, jak często, ilość wypitego w tygodniu alkoholu?

24. Papierosy:

1-tak 2-nie

25. Konflikty dziecka z prawem, kolegiami, kuratorem, usunięcie ze szkoły:

1-tak 2-nie

26. Próby samobójcze:

1-tak (ile razy) 2-nie

B. WYWIAD RODZINNY

1. Miejsce zamieszkania:

1-wieś 2-małe miasto (do 100 tys. mieszkańców) 3- duże miasto

2. Skład rodziny:

1-pełna 2-niepełna 3-rozbita 4-rodzina zastępcza 5-placówka opiekuńcza

3. Inne osoby poza rodzicami i dziećmi mieszkające razem :

(opisz):

4. Warunki materialne:

1-bardzo złe 2-złe 3-średnie 4-dobre 5-bardzo dobre

B2. WYWIAD DOTYCZĄCY MATKI

1. Wiek:

2. Wzrost:

3. Waga:

5. Wykształcenie:

1-podstawowe 2-zasadnicze 3-średnie 4-wyższe

6. Praca:

1-pracuje 2-nie pracuje 3- renta/inwalidztwo 4-bezrobotna

7. Choroby psychiatryczne: matka

1-CHAD 2-schizofrenia 3-ADHD 4-zaburzenia zachowania

5-alkoholizm 6-zaburzenia jedzenia 7-OCD 8-próby samobójcze

9-depresja 10-CHAJ 11-inne (jakie?) 12-nie 13-nie wiem

8. Choroby - inne: matka (*jeżeli tak: jakie?*)

10.1.1.1 1-sercowo-naczyniowe 2-neurologiczne 3-autoimmunologiczne
4-endokrynologiczne

10.1.1.2 5–inne (jakie?): 6-nie
7-nie wiem

9. Choroby psychiatryczne: rodzina ze strony matki

1-CHAD 2-schizofrenia 3-ADHD 4-zaburzenia zachowania
5-alkoholizm 6-zaburzenia jedzenia 7-OCD 8-próby samobójcze

9-depresja 10-CHAJ 11-używanie innych subst. psychoaktywn.

(jakie?)

12-inne (jakie?) 13-nie 14-nie wiem

jeżeli tak: kto dokładnie chorował?

10. Choroby inne: rodzina strony matki (*jeżeli tak: jakie?*)

10.1.1.3 1-sercowo-naczyniowe 2-neurologiczne 3-autoimmunologiczne
4-endokrynologiczne

10.1.1.4 5–inne (jakie?): 6-nie
7-nie wiem

11. Karalność:

1-nie karana 2-karana

12. Karalność wśród najbliższej rodziny (rodzice, rodzeństwo):

1-nie 2-jedna osoba 3-więcej niż jedna osoba

13. Narkotyki (*jeżeli pkt. 2-5 – tak: jakie narkotyki, jak często, ile?*):

1-nigdy 2-kiedyś próbowałem 3-byłem uzależniony 4-sporadycznie 5-uzależniony

14. Alkohol:

1-nigdy 2-okazjonalnie 3-nadużywa 4-uzależniony

Ilość alkoholu wypita w ostatnim tygodniu:

15. Nadużywanie alkoholu w najbliższej rodzinie:

1-nie 2-jedna osoba 3-więcej niż jedna osoba

16. Palenie papierosów:

1-nie 2-w przeszłości 3-obecnie

17. Palenie papierosów w rodzinie:

1-nie 2-jedna osoba 3-więcej niż jedna osoba

18. Leki uspokajające:

1-nigdy 2-sporadycznie 3-często

16. Palenie papierosów :

1-nie 2-w przeszłości 3-obecnie

17. Palenie papierosów w rodzinie:

1-nie 2-jedna osoba 3-więcej niż jedna osoba

18. Leki uspokajające:

1-nigdy 2-sporadycznie 3-często

B3. RODZEŃSTWO:

1. Rodzeństwo badanego 1-tak 2-nie 3-nie wiem

1a. bracia liczba:

1b. siostry liczba:

2. Choroby w rodzinie - psychiatryczne: rodzeństwo

1-CHAD 2-schizofrenia 3-ADHD 4-zaburzenia zachowania

5-alkoholizm 6-zaburzenia jedzenia 7-OCD 8-próby samobójcze

9-depresja 10-CHAJ 11-używanie innych subst. psychoaktywn. (jakie?)

12-inne (jakie?) 13-nie 14-nie wiem

3. Choroby w rodzinie - inne: rodzeństwo (*jeżeli tak: jakie?*)

10.1.1.9 1-sercowo-naczyniowe 2-neurologiczne 3-autoimmunologiczne
4-endokrynologiczne

10.1.1.10 5-inne (jakie?): 6-nie
7-nie wiem

B4. WYWIAD CIĄŻOWY (gdy brak wywiadu ciążyowego i okolopородowego wypełnianego przez rodziców:

1. Przebieg ciąży:

1-prawidłowy bez powikłań 2-ciąża patologiczna/zagrożona/na podtrzymaniu

2. Termin porodu:

1-o czasie 2-przedwcześnie 3-po czasie

3. Przebieg porodu:

1-siłami natury 2-z pomocą 3-cesarskie cięcie

4. Waga urodzeniowa:

5. Apgar:

6. Inne problemy np. choroby występujące w ciąży (np. cukrzyca, nadciśnienie), pobyt dziecka w inkubatorze, choroby w okresie noworodkowym (np. żółtaczka)

