

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Kateřina Tomášová

Úloha mozku v utváření specifické psychopatologie mentální anorexie

The role of the brain in the formation of a specific psychopathology of mental anorexia

Bakalářská práce

Vedoucí práce: RNDr. Pavlína Daňková, Ph.D.

Praha, 2017

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 20.8.2017

.....

Kateřina Tomášová

Ráda bych poděkovala RNDr. Pavlíně Daňkové, Ph.D. za trpělivost a cenné rady, které mi poskytla, při zpracování mé bakalářské práce.

OBSAH

SEZNAM ZKRATEK.....	
ABSTRAKT.....	
1. ÚVOD.....	1
2. MENTÁLNÍ ANOREXIE	2
3. PŘEHLED SOUČASNÉHO VÝZKUMU MENTÁLNÍ ANOREXIE A JEHO ÚSKALÍ.....	4
3.1. RIZIKOVÉ FAKTORY	4
3.2. GENETICKÁ EPIDEMIOLOGIE MENTÁLNÍ ANOREXIE	5
3.3. MOLEKULÁRNÍ GENETICKÉ STUDIE	6
3.4. STUDIE NA ZVÍŘATECH A ZOBRAZOVACÍ METODY	7
4. GENETICKÉ FAKTORY – MONOAMIERGNÍ DRÁHY V ROZVOJI MENTÁLNÍ ANOREXIE... 8	
4.1. SEROTONINERGNÍ SYSTÉM.....	9
4.2. DOPAMINERGNÍ SYSTÉM.....	11
4.3. NORADRENERGNÍ SYSTÉM.....	12
5. DISTURBANCE SEROTONINERGNÍHO A DOPAMINERGNÍH SYSTÉMU	13
5.1. ZMĚNY SEROTONINERGÍHO SYSTÉMU.....	13
5.2. ZMĚNY DOPAMINERGNÍHO SYSTÉMU.....	15
5.3. INTERAKCE SYTÉMŮ DOPAMIN – SEROTONIN	16
6. NEUROBIOLOGIE VE VZTAHU K ROZVOJI MENTÁLNÍ ANOREXIE.....	16
6.1. VENTRÁLNÍ A DORZÁLNÍ OKRUH	17
6.2. VENTRÁLNÍ A DORZÁLNÍ OKRUH V PŘÍJMU POTRAVY	17
6.3. HEDONICKÁ REGULACE PŘÍJMU POTRAVY U MENTÁLNÍ ANOREXIE	19
6.3.1. NARUŠENÁ VISCERÁLNÍ INTEROCEPCE.....	19
6.3.2. ZMĚNY V OKRUŽÍCH ODMĚNY.....	21
7. RIZIKOVÉ FAKTORY, ONTOGENEZE A ETIOPATOGENEZE MENTÁLNÍ ANOREXIE	22
7.1. PRENATÁLNÍ A PERINATÁLNÍ FAKTORY	22
7.3. FAKTORY PŮSOBÍCÍ V DĚTSTVÍ A DOSPÍVÁNÍ	23
7.3. ZAČAROVANÝ KRUH MENTÁLNÍ ANOREXIE.....	25
8. ZÁVĚR	27
POUŽITÉ ZDROJE	29

SEZNAM ZKRATEK

5-HIAA	kyselina 5-hydroxyindolactová, metabolit serotoninu
5-HT	5-hydroxytryptamin, serotonin
5-HT1A	serotoninergní receptor 1A
5-HT1B	serotoninergní receptor 1B
5-HT2A	serotoninergní receptor 2A
5-HT2C	serotoninergní receptor 2C
5-HTT	přenašeč serotoninu
ACC	anteriorní cingulární kůra
AN	mentální anorexie
AN-BP	mentální anorexie purgativního typu
AN-R	mentální anorexie restriktivního typu
BED	záchvatovité přejídání
BN	mentální bulimie
COMT	katechol-o-metyltransferáza
CNS	centrální nervová soustava
DA	dopamin
DLPFC	dorsolaterální prefrontální kůra
DRD2	dopaminergní receptor D2
DRD4	dopaminergní receptor D4
DSM	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch
EDI	Eating Disorder Inventory, škála pro detekci symptomů poruch příjmu potravy
fMRI	funkční magnetická resonance
GWAS	celogenomová asociační studie
HVA	kyselina homovanilová, metabolit dopaminu
ICD	International Classification of Diseases, viz MKN
MAO-A	monoaminoxidáza A
MKN	Mezinárodní klasifikace nemocí
mPFC	mediální prefrontální kůra
NA	noradrenalin
NET	přenašeč noradrenalinu
OFC	orbitofrontální kůra
PET	pozitronová emisní tomografie
PPP	poruchy příjmu potravy
SNP	jednonukleotidový polymorfismus
TDT	test nerovnováhy přenosu

ABSTRAKT

Pacienti s mentální anorexií vykazují již v dětství osobnostní charakteristiky zahrnující úzkost, negativní emocionalitu, perfekcionismus nebo vyhýbavé chování, které jsou důsledkem geneticky podmíněných změn ve funkci serotoninergního, a dopamiergního systému. Interakce genetických predispozic s environmentálními faktory, v tomto případě se sociokulturními tlaky okolí nebo stresem, přispívá k rozvoji mentální anorexie. Restrikce potravy může představovat způsob, jak snížit negativní emocionalitu, která je důsledkem nerovnováhy mezi inhibiční odpovědí serotoninu a motivační odpovědí dopaminu. Specifické psychopatologické rysy a chování, jako je zkreslené vnímání vlastního těla, neschopnost rozpoznat závažnost onemocnění stejně jako odmítání jídla i ve stavu vážné podvýživy, jsou pravděpodobně důsledkem změn ve funkci limbického a kognitivního okruhu, které vedou k aberantní viscerální interocepti a změnám v systému odměny.

Klíčová slova: mentální anorexie, rizikový faktor, gen, serotonin, dopamin, interocepce, systém odměny

Individuals with *anorexia nervosa* tend to have childhood personality traits including anxiety, negative emotionality, perfectionism or harm avoidance as a result of genetically conditioned changes in the serotoninergic and dopamine system. Interaction of genetic predispositions with environmental factors, in this case sociocultural pressures or stress, contributes to the development of *anorexia nervosa*. Food restriction may be a way to reduce negative emotionality that results from an imbalance between serotonin inhibition response and dopamine reward response. Psychopathological features and behaviors such as body image dissortion, inability to recognize the severity of the disease, as well as food avoidance despite serious malnutrition are probably due to changes in limbic and cognitive circuits function, leading to aberrant visceral interoception and changes in reward-related system.

Key words: *anorexia nervosa*, risk factor, gene, serotonin, dopamine, interoception, reward circuit

1. ÚVOD

Mentální anorexie je komplexní, život ohrožující psychické onemocnění vyznačující se velmi specifickou psychopatologií, která zasahuje daleko za hranice patologického strachu z nárůstu hmotnosti, tloušťky, držení diet a hubnutí. Soubor symptomů a behaviorálních charakteristik zahrnuje také zkreslené vnímání vlastního těla, intenzivní úzkost ve vztahu k tělu, kompulzivní cvičení, rigidní jídelní strategie nebo dokonce neschopnost prožívat radost. Tyto charakteristiky nelze plně vysvětlit na základě sociokulturního tlaku být štíhlý, ani jako důsledky hladovění.

Některé osobnostní a psychopatologické rysy, pozorované u pacientů s mentální anorexií, se vyskytují již v dětství před propuknutím onemocnění a mohou způsobovat náchylnost k rozvoji této závažné psychické choroby. Pochopení, jak jsou tyto premorbidní charakteristiky zakódovány v mozkových okruzích, je klíčové pro vývoj účinné léčby.

Existuje řada důkazů, že psychopatologické rysy jsou důsledkem geneticky zprostředkovaných neurobiologických faktorů, konkrétně změn ve funkci monoaminů, neurotransmisních systémů mozku. Tato práce se zabývá specifickou rolí monoaminergních systémů a asociovaných neuronálních okruhů v etiologii a psychopatologii mentální anorexie. Snaží se poukázat na to, jak změny neuronálních systémů mohou přispívat k jednotlivým psychopatologickým rysům, které dohromady vytváří celkový obraz pacienta.

Pro pochopení komplexity fungování mozkových okruhů ve vztahu k mentální anorexii je výhodné použít kombinaci různých metod studia; proto se v části práce věnují přínosům, úskalím a vzájemné interakci genetických, zobrazovacích a zvířecích studií. Druhý tematický celek je zaměřen na shrnutí nalezených asociací kandidátních genů monoaminergních drah a jejich rizikovosti pro rozvoj onemocnění. Další dvě oblasti poukazují na výsledky zobrazovacích studií, které umožňují začlenit genetické rizikové faktory do kontextu fungování monoaminů v mozku; navíc se ve druhé části věnují přímo funkčním disturbancím mozkových okruhů, jež jsou pro pochopení psychopatologie mentální anorexie klíčové. Závěrečná část práce má za cíl nalezené biologické predispozice aplikovat do ontogeneze člověka a etiopatogeneze onemocnění, a zároveň poukázat na některé environmentální faktory.

2. MENTÁLNÍ ANOREXIE

Mentální anorexie (*anorexia nervosa*, AN) je jednou z formálně rozeznávaných poruch příjmu potravy (PPP), kam dále spadají mentální bulimie (*bulimia nervosa*, BN) a záchvatovité přejídání (binge eating disorder, BED). Jedná se o závažné psychické onemocnění, charakterizované významnou restrikcí potravy a vyhublostí. AN se vyznačuje nejvyšší mortalitou mezi duševními poruchami (Hoang et al., 2014), přičemž hlavní příčinou úmrtí je selhání tělních systémů důsledkem podvýživy (Fichter a Quadflieg, 2006).

Prevalence AN je oproti ostatním PPP nízká, pohybuje se v rozmezí 0,3–0,9 % a převážnou část (90 %) pacientů tvoří ženy (Hudson et al. 2007; Swanson et al. 2011). Nejvyšší výskyt AN je pak diagnostikován mezi dospívajícími dívkami. Častý je přechod mezi formami PPP, především od symptomů AN k BN (Tozzi et al., 2005). S tím souvisí i rozdělení AN na dva podtypy: restriktivní typ (AN-R) a purgativní typ (AN-BP). U pacientů s AN-BP se vyskytují záchvaty přejídání, které jsou kompenzovány zvracením nebo zneužíváním laxativ a diuretik. Podle Eddy et al. (2002) více než polovina pacientů s AN-R vyvine AN-BP.

V klinické praxi se pro diagnostiku AN používá Mezinárodní klasifikace nemocí – MKN (v originále International Classification of Diseases, ICD), viz Tabulka 1. Ve vědě je celosvětově uznávaný Diagnostický a statistický manuál duševních poruch (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM), viz Tabulka 2. V současném pátém vydání (DSM-V) je oproti vydání předchozímu zásadní změna: z diagnostiky byl vyškrtnut bod zahrnující amenoreu, jelikož u některých pacientek je menstruační cyklus přítomen, ačkoli splňují ostatní diagnostická kritéria pro AN. Menstruační dysfunkce je spojována spíše se závažností onemocnění (Attia a Roberto, 2009) a nemusí být tedy nutná pro diagnózu AN.

Etiologie a patofyziologie AN zůstávají nejasné; tradičně byly psychosociální faktory považovány za hlavní příčinu onemocnění, výsledky genetických studií ale přinesly významné zjištění, že velkou měrou se na rozvoji AN podílí genetická složka (Klump et al., 2001), která přispívá k neurobiologickým disturbancím skrytým za psychopatologií AN (Kaye et al., 2009).

Tabulka 1 Diagnostická kritéria *anorexia nervosa* dle MKN-10

<p>1. Tělesná váha je udržována nejméně 15 % pod předpokládanou váhou (at' již byla snížena nebo jí nikdy nebylo dosaženo) nebo Queteletův index hmoty těla (Body Mass Index, BMI): váha (kg) / výška (m²) je 17,5 nebo méně. Prepubertální pacienti nesplňují během růstu očekávaný váhový přírůstek.</p>
<p>2. Snížení hmotnosti si způsobuje pacient sám, a to dietami, vyprovokovaným zvracením, užíváním diuretik, anorektik, laxativ či excesivním cvičením.</p>
<p>3. Specifickou psychopatologii představuje především strach z obezity přetrvávající i při výrazné podváze, zkreslené vnímání vlastního těla a vtíravé, ovládací myšlenky o udržování podváhy, někdy jídelní rituály.</p>
<p>4. Rozsáhlá endokrinní porucha hypothalamo-hypofyzární-gonádové osy, která se u žen projevuje jako amenorea, (často zakrývaná hormonální antikoncepcí), u mužů jako ztráta sexuálního zájmu.</p>
<p>5. Začne-li před pubertou, je opožděn nebo zastaven růst, vývoj prsou, primární amenorea u dívek, dětské genitály u chlapců. Po uzdravení dojde k dokončení puberty, ale menarché může být opožděna. <i>Bulimia nervosa</i> začíná později a často se z AN nebo její subklinické formy vyvíjí.</p>

Upraveno podle Papežová, 2010

Tabulka 2 Diagnostická kritéria pro *anorexia nervosa* dle DSM-V

<p>1. Omezení energetického příjmu vedoucí k významně snížené tělesné hmotnosti v kontextu věku, pohlaví, stádia vývoje a fyzického zdraví. Významně snížená tělesná hmotnost je definována jako nižší než minimální normální, u dětí a adolescentů jako nižší než minimální očekávaná vzhledem k věku</p>
<p>2. Intenzivní strach z nárůstu tělesné hmotnosti a obezity nebo trvalé snižování tělesné hmotnosti i ve stavu podvyživení</p>
<p>3. Zkreslené vnímání vlastního těla, které vede k negativnímu hodnocení tělesného tvaru nebo hmotnosti nemocného a/nebo k přetrvávajícímu odmítání vyhublosti a závažnosti onemocnění</p>

Diagnostický a statistický manuál duševních poruch, páté vydání (DSM-V); upraveno podle URL1.

Osobnostní charakteristiky pozorované u pacientů s AN (Tabulka 3) se typicky vyskytují již v dětství. Jedná se o úzkosti, negativní emocionalitu, obsese, vyhubé chování, inflexibilitu nebo perfekcionismus (Kaye et al., 2004; Anderlueh et al., 2003; Halmi et al., 2012). Tyto psychické rysy přispívají k rozvoji AN a přetrvávají dále i po uzdravení (Wagner et al., 2006). Jsou součástí škály Eating Disorder Inventory (EDI) (Garner et al., 1983), dodnes nejvíce používané pro detekci specifické psychopatologie AN i BN. V současnosti již třetí vydání (EDI-3) zahrnuje zmíněné symptomy a psychologické rysy a slouží k detekci rizikových jedinců v populaci (Clausen et al., 2011)

Léčba AN je obtížná, a to především u dospělých pacientů při dlouhém trvání onemocnění. Hlavním cílem léčby je primárně zvýšení tělesné hmotnosti. Účinná cílená léčba psychopatologie AN zatím neexistuje. Nedostatečné porozumění patofyziologii onemocnění zpomaluje vývoj efektivní léčby, což má za důsledek vysokou míru chronicity, relapsů a bohužel i úmrtí. Podle Fichter et al. (2006) téměř polovina hospitalizovaných pacientů (v průběhu 12 let studia) vyvine chronickou formu onemocnění a necelých 8 % zemře. Prognózy jsou příznivější u pacientů v běžné populaci (Keski-Rahkonen et al., 2007), což indikuje závažnější formu onemocnění u pacientů, kteří vyhledají odbornou pomoc.

3. PŘEHLED SOUČASNÉHO VÝZKUMU MENTÁLNÍ ANOREXIE A JEHO ÚSKALÍ

3.1. RIZIKOVÉ FAKTORY

Ačkoliv si již dlouhá léta klade (nejen) odborná veřejnost otázku, jak AN vzniká, nelze na ni ani zdaleka tak snadno odpovědět. Z řady identifikovaných rizikových faktorů původu biologického nebo sociokulturního není žádný sám o sobě přímým spouštěčem AN. Důvodem je multifaktoriální povaha tohoto onemocnění, tzn., že se uplatňuje aditivní působení genů malého účinku v kombinaci s faktory prostředí, které v případě AN představují psychologické predispozice a sociokulturní tlaky ze strany okolí.

Aby bylo možné studovat rizikové faktory důležité pro zacílení prevence a léčby, je třeba definovat, co to rizikový faktor je. Kraemer et al. (1997) popisuje rizikový faktor jako charakteristiku či událost, která zvyšuje pravděpodobnost (riziko) výskytu onemocnění. Obecně rizikové faktory pro rozvoj AN zahrnují porodní komplikace, problém s jídlem v dětství, úzkostnou výchovu, rodinné neshody, nadměrnou fyzickou aktivitu, dále pak

negativní emocionalitu a sebehodnocení, perfekcionismus, obsesivně-kompulzivní povahové rysy aj. (Pike et al., 2008).

Hlavním úskalím při výzkumu rizikových biologických faktorů je rozlišení, zda se jedná skutečně o faktor predisponující k onemocnění (tzv. trait marker) nebo o korelát provázející (vznikající v důsledku) onemocnění. Pokud jde o faktor predisponující k onemocnění, lze ho často pozorovat i u zdravých příbuzných (např. úzkost). K odhalení predisponujících faktorů se používají studie v rodinách, které mapují výskyt daného rysu v rámci generací. Další možností je studium osob vyléčených z AN, čímž se lze vyhnout vlivu hladovění na funkci biologických systémů u pacientů s AN (Kaye et al., 2009). Ačkoli se stav po vyléčení blíží stavu premorbidnímu, má to svá úskalí. U některých pacientů lze najít dlouho po návratu k normální hmotnosti disturbance neuronálních okruhů a v jejich důsledku psychopatologické rysy, které mohou přetrvávat jako „jizvy“ po dlouhodobém hladovění (Kaye et al., 2009). Jedná se především o negativní emocionalitu, vyhýbavé chování, perfekcionismus, obsedantně-kompulzivní rysy osobnosti, touhu po štíhlosti a mírná dietní opatření. Na druhou stranu, některé z těchto rysů byly pozorovány premorbidně (Halmi et al., 2012; Anderluh et al. 2003) nebo jsou geneticky asociované, z čehož lze usuzovat, že jde o charakteristiky predisponující k AN. V této práci pro zjednodušení uvažují, že rysy pozorované u osob vyléčených z AN souvisí s predispozicí k tomuto onemocnění.

3.2.GENETICKÁ EPIDEMIOLOGIE MENTÁLNÍ ANOREXIE

Pro mentální anorexii je charakteristický zvýšený výskyt v rodinách (Strober et al., 2000). Relativní riziko rozvoje AN se zvyšuje čtyřikrát, pokud se již v rodině AN vyskytuje (Steinhausen et al., 2015), u žen je to dokonce jedenáctkrát (Strober et al., 2000). Studie v rodinách se zaměřují nejen na výskyt AN, ale také na komorbidní psychické poruchy. Signifikantně vyšší výskyt u příbuzných probandů vykazovaly poruchy nálad, osobnosti, úzkostné poruchy, deprese a obsesivně-kompulzivní porucha (Lilenfeld et al., 1998; Godart et al., 2000; Degortes et al.; 2014).

Výsledky studií v rodinách ještě nemusí poukazovat na genetické vlivy. Podobnost mezi příbuznými může být způsobena environmentálními faktory, případně epigeneticky (Mazzeo a Bulik, 2009). Míra genetická determinace se posuzuje pomocí studií provedených na dvojčatech. Srovnává se konkordance u monozygotních a dizygotních dvojčat. Rozdíl v konkordanci představuje míru genetické determinace – heritabilitu. Na základě těchto studií se odhaduje heritabilita AN v rozmezí 0,48–0,74 (Kortegaard et al., 2001; Klump et al.,

2001). Toto poměrně široké spektrum je z důvodu různých diagnostických kritérií pro AN, heterogenity vzorků a odlišných metodologických přístupů (Benček a Morris, 2013).

3.3.MOLEKULÁRNÍ GENETICKÉ STUDIE

Důkazy o velkém podílu dědičné složky v rozvoji AN iniciovaly vlnu studií zaměřených na objasnění přesných genetických faktorů, které hrají roli v etiologii AN. Nicméně ani po letech intenzivního výzkumu nebyl potvrzen konkrétní gen jako hlavní rizikový faktor predispozice k AN. Identifikace genetických markerů, stejně jako objasnění role jednotlivých genů je pochopitelně složité bez povědomí biologického kontextu. Pro pochopení symptomologie AN je tedy třeba znát, jak genetické markery ovlivňují chování a biologické (mozkové) systémy, k čemuž mohou dopomoci zobrazovací studie.

Studium kandidátních genů je často používanou metodou pro výzkum genetických příčin AN. Zaměřuje na nalezení jednonukleotidových polymorfismů (SNPs) genů, které byly vytipovány na základě jejich biologické funkce, asociace s komorbidními psychickými chorobami, případně v návaznosti na nalezenou spojitost ve vazebných studiích. Studie jsou založené na porovnávání frekvence polymorfismů genů mezi pacienty s AN a kontrolami, které tento fenotyp nevykazují (studie případů a kontrol). Nalezené signifikantní odlišnosti v alelové frekvenci mohou souviset s etiologií AN. Nejčastěji studované biologické systémy zahrnují monoaminergní dráhy, homeostatickou regulaci příjmu potravy, neuroendokrinní systém aj. Ačkoli se podařilo najít asociace mezi polymorfismy genů a AN, relativně málo studií bylo replikováno. Neúspěch replikace je komplexní záležitostí, pravděpodobně největší úskalí je malý statistický vzorek, který je dán nízkou prevalencí AN v populaci. Dalším problémem je heterogenita, ať již etnická, sociokulturní (populační stratifikace) nebo metodologická.

Prozatím minoritním způsobem studia genetických příčin AN jsou celogenomové asociační studie (GWAS) založené na skenování celého genomu. Na rozdíl od studií kandidátních genů není potřeba předem formulovat hypotézy o biologických podkladech AN, což umožňuje odhalení nových (nečekaných) lokusů. K náchylnosti vůči AN pravděpodobně přispívají i tyto vzácné varianty, jejichž frekvence výskytu je nízká, ale přináší mnohem vyšší riziko onemocnění. Avšak pro nalezení signifikantních lokusů v GWAS (dosažení statistické významnosti) je zapotřebí použít mnohem větší testovaný vzorek, běžně až (desítky) tisíc subjektů, což je u onemocnění s nízkou prevalencí často problém. Tomu je třeba přikládat význam při neúspěchu těchto studií. Ačkoli celogenomových studií u AN bylo provedeno

pouze několik, v současné době zažívají největší rozmach a brzy jistě přispějí k pokroku ve výzkumu genetiky tohoto onemocnění.

Některé studie se zaměřují na hledání asociace polymorfismů genů s psychologickými rysy spojovanými s AN (Frieling et al. 2006; Mikołajczyk et al., 2010). Jedná se obvykle o „subfenotypy“, které jsou součástí škály EDI (nutkání být štíhlý, inefektivita, perfekcionismus, vyhýbavé chování aj.). Výhodou je, že tyto studie nehledají spojitost polymorfismů přímo s AN, ale pouze s jednotlivými osobnostními charakteristikami. AN zahrnuje spektrum psychopatologických rysů, které dohromady vytváří typický obraz pacienta. U některých genů malého účinku nemusí být evidentní přímý vliv na AN jako celek. Identifikace genetických markerů, které zodpovídají za psychopatologické rysy, může usnadnit nalezení nových rizikových genů a biologických drah.

3.4. STUDIE NA ZVÍŘATECH A ZOBRAZOVACÍ METODY

Genetické studie prováděné na lidech přináší důležité poznatky o polygenní povaze AN. Nicméně pro pochopení specifické role, kterou zaujímají identifikované rizikové polymorfismy v patologii AN, je výhodné použít zvířecí modely. Jedná se například o „knockautované“ (KO) myši (ve studovaném genu homozygotní), které slouží k pochopení funkce studovaného genu. Farmakologické studie prováděné na potkanech podávají informace o lokalizaci receptorů a transportérů v mozku (Wedzony et al., 2000). Jelikož environmentální faktory zaujímají v rozvoji AN nezanedbatelnou roli a znesnadňují vývoj účinné léčby, je třeba zaměřit výzkum také na ně. Pro objasňování vlivu stresových podmínek na neurobiologické změny, a ke studiu chování se často používají primáti, a to z důvodu relativní podobnosti mozku s tím lidským (Westergaard et al., 2003).

Zobrazovací metody umožňují neinvazivně *in vivo* zhodnotit aktivitu v jednotlivých strukturách mozku a také získat informace o funkci mozkových receptorů. Tyto poznatky společně s rizikovými polymorfismy pomáhají odhalit, jak mohou změny v mozkových okruzích souviset s etiologií a psychopatologií AN.

Jednou z často využívaných metod při studiu AN je funkční magnetická rezonance (fMRI). Lokální zvýšení neuronální aktivity prostřednictvím stimulů (u AN jde často o jídelní podněty) je provázeno větším přísunem okysličené krve ve sledované oblasti, a to se projeví zvýšením fMRI signálu. Nevýhodou této metody je velká kontaminace fMRI signálu šumem, proto lze spolehlivě analyzovat jen ty aspekty mozkové činnosti, které se za určitých podmínek opakují. Příkladem může být studie, kterou provedl Uher et al. (2004) pomocí

promítání obrázků, kdy se střídaly fotografie kalorických jídel s běžnými předměty. Tato metoda umožňuje identifikovat oblasti mozku se zvýšenou aktivitou při pohledu na jídlo ve srovnání s běžnými předměty. Aktivita oblastí se porovnává s aktivitou u zdravých osob a dává do kontextu souvislostí. Na základě toho lze poukázat na oblast mozku, která je asociována s projevy symptomů AN.

Pozitronová emisní tomografie (PET) umožňuje studium metabolismu mozku a receptorové aktivity prostřednictvím radionuklidů, které se váží do místa určení (např. monoamiergní receptor). Nejčastěji se prostřednictvím PET zjišťuje vazebný potenciál a denzitu receptorů, které byly prvotně zkoumány *in vitro* u zvířecích modelů. Změny aktivity receptorů a přenašečů dopaminergního a serotoninergního systému zkoumané pomocí PET pomáhají pochopit aktivitu neurotransmiterů a jejich dynamické působení ve vztahu k chování. (shrnuto ve Frank a Kaye, 2012).

Na druhou stranu i zobrazovací metody mají své limity, především s ohledem na výzkum AN. Většina studií je prováděna na malém počtu pacientů (obvykle okolo dvaceti), který navíc tvoří heterogenní skupina sestávající z různých subtypů PPP (AN-R, AN-BP, BN), pro každou skupinu jsou disturbance mozkových drah a fyziologie poněkud odlišné. V případě, že do studia nejsou zahrnuty osoby dlouhodobě uzdravené z AN, mohou být výsledky ovlivněny metabolickým a endokrinním rozvratem z důvodu podváhy u pacientů s AN. Pokud je cílem nalezení predispozic k AN, je třeba minimalizovat zařazení pacientů s akutní AN do výzkumu.

4. GENETICKÉ FAKTORY – MONOAMIERGNÍ DRÁHY V ROZVOJI MENTÁLNÍ ANOREXIE

Monoamiergní neuromediátorový systém je hojně studován v souvislosti s mnoha psychickými chorobami. Většina medikamentů pro léčbu psychických onemocnění působí právě na tento systém. V devadesátých letech začal být centrem zájmu (nejen) genetických studií AN, především ve snaze vyvinout cílenou léčbu tohoto onemocnění.

Monoamiergní systém zahrnuje tři hlavní neuromediátory: serotonin, dopamin a noradrenalin, které spolu úzce spolupracují prostřednictvím mnoha receptorů, enzymů a intracelulárních kaskád. Výzkum patofyziologie těchto systémů *in vivo* je limitován lokalizací jejich neuronů převážně v mozkovém kmeni a striatálních limbických oblastech. U člověka se

proto k odhalování abnormalit monoaminergního systému používají genetické studie, případně zobrazovací metody.

4.1.SEROTONINERGNÍ SYSTÉM

Serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT), hlavní mediátorový systém centrální nervové soustavy (CNS), je syntetizován z aminokyseliny tryptofanu v rafeálních jádrech retikulární formace. Hlavní funkcí tohoto neuromediátoru je modulovat aktivitu ostatních projekčních systémů. Zjednodušeně řečeno nastavuje celkovou reaktivitu mozku na určitou úroveň. Zda bude efekt serotoninu excitační nebo inhibiční závisí na receptorech, které jsou exprimovány v cílové oblasti. Projekce serotoninergního systému směřují do všech částí mozku. Pro výzkum AN jsou nejdůležitější ty, které vedou do korových oblastí, limbického systému a bazálních ganglií. Dysregulace těchto oblastí je spojována s typickou psychopatií AN. Významná je i role 5-HT v příjmu potravy. Reguluje příjem sacharidů a navozuje pocit sytosti (Shor-Posner et al., 1986).

Výzkum serotoninergního systému stojí na počátku asociačních studií AN (Hinney et al., 1997). Jedním ze studovaných kandidátních genů je gen pro transportér serotoninu (5-HTT), který se podílí na zpětném vychytávání 5-HT ze synapse (reuptake), čímž snižuje v mozku jeho koncentraci. Heils et al. (1996) popsal polymorfni oblast v promotoru genu (označovaná jako 5-HTTLPR) sestávající ze dvou alel – L (long) a S (short), které jsou důsledkem inserce, respektive delece 44 bazí. Alela S polymorfismu 5-HTTLPR má za následek nižší transkripční aktivitu *5-HTT*. Tím je reuptake 5-HT je u homozygotů S/S nižší o 50 % (Lesch et al., 1996). Snížená exprese *5-HTT* a související zvýšená koncentrace 5-HT v mozku je spojována s různými psychickými poruchami. Patří mezi ně i schizofrenie (Sáiz et al., 2007) nebo bipolární porucha (Lasky-Su et al., 2005), tedy komorbidity AN. V návaznosti na tuto asociaci se začalo uvažovat o vlivu *5-HTT* v rozvoji psychopatie AN.

Některé studie poukázaly na trend zvýšeného výskytu alely S v genotypu osob trpících AN (Fumeron et al., 2001; Matsushita et al., 2004), ačkoli v jiných studiích asociace nalezena nebyla (Hinney et al., 1997; Sundaramurthy et al., 2000; Rybakowski et al., 2006). Pro nejednotnost výsledků byly provedeny metaanalýzy (Lee a Lin, 2010; Calati et al., 2011), které spojitost alely S s predispozicí k AN potvrdily. Signifikantně vyšší frekvence alely S u pacientů s AN byla také zjištěna ve studii zaměřené na nebělošskou populaci Chanů (Chen et al., 2015). Pozitivní výsledky asociační studie navíc podpořilo testování nerovnováhy přenosu (TDT) poukazující na preferenční přenos alely S z rodičů na potomky trpící AN (Chen et al.,

2015), z čehož lze usuzovat, že se skutečně jedná o rizikovou alelu pro AN a nejspíše také pro přechod od AN k BN (Gervasini et al., 2012).

Kromě přímé asociace byla zkoumána spjitost alely S s jednotlivými osobnostními charakteristikami u AN. Podle Frieling et al. (2006) koreluje alela S s typickými psychopatologickými rysy AN (na škále EDI), a to s nutkáním být štíhlý a nespokojeností s vlastním tělem. Nosiči alely S mají také signifikantně zvýšené riziko rozvoje úzkostných rysů osobnosti (Lesch et al. 1996) a depresivních poruch (Castellini et al., 2012). Na druhou stranu existují studie, které asociace s psychopatologickými rysy nepotvrzují (Gervasini et al., 2012; Chen et al., 2015), nicméně vždy je třeba brát v úvahu úskalí asociačních studií u AN (kapitola 3.3.).

Serotoninový receptor 2A (5-HT_{2A}), lokalizovaný především v prefrontální kůře, je spojován (nejen) s modulací příjmu potravy (Shor-Posner et al., 1986). Gen *5-HT_{2A}*, vykazující polymorfismus v promotorové oblasti (-1438 G/A), byl hojně studován jako potenciálně rizikový pro AN. V několika prvotních studiích byla nalezena souvislost alely A tohoto polymorfismu s predispozicí k AN (Enoch et al., 1998; Nacmias et al., 1999), avšak výsledky pozdějších studií se spíše přiklání k opaku (Campbell et al., 1998; Ando et al., 2001; Rybakowski et al., 2003). Přímou spjitost nezjistil ani Gorwood et al. (2002) pomocí rozsáhlé analýzy za použití TDT. Vzhledem k malým testovaným vzorkům a efektu populační stratifikace byly v tomto případě prvotní studie pravděpodobně falešně pozitivní. Ricca et al. (2004) se přiklání k možnosti, že by vliv alely A mohl být nepřímý, a to prostřednictvím predikce k závažnější formě onemocnění.

Další serotoninové receptory byly zatím studovány v menší míře. Alela Ser23 genu pro serotoninový receptor 2C (5-HT_{2C}) byla spojená se snižováním hmotnosti u dospívajících dívek (Westberg et al., 2002); dále pak korelovala s minimální hodnotou body mass index (BMI), což může indikovat vliv této alely na závažnost onemocnění (Hu et al., 2003). Za zmínku stojí i polymorfismus G861C v genu pro receptor 1B (5-HT_{1B}), exprimovaný především ve frontální kůře a bazálních ganliích, jehož alela C861 souvisí s mírou úzkosti u pacientů s AN (Hernández et al., 2016).

Asociační studie zaměřené na jednotlivé polymorfismy genů 5-HT systému mohou přinášet rozporuplné výsledky, pokud je efekt zkoumaných alel malý. To by potvrdil nález, že interakce 5-HTTLPR s dalšími geny 5-HT systému zvyšuje biologický efekt těchto genů při rozvoji psychických onemocnění (Sáiz et al., 2007). Jak podotýká Gervasini et al. (2012), je třeba brát v úvahu epistatické interakce (nejen) mezi geny 5-HT systému a do dalších studií

zahrnout větší soubor genů. Případně je vhodné kombinovat nalezené asociace s výsledky zobrazovacích studií, které pomohou pochopit rozvoj psychopatologie AN.

4.2. DOPAMINERGNÍ SYSTÉM

Neuromediátor dopamin (DA) reguluje řadu funkcí zahrnujících systém odměny a motivace, jídelní chování nebo motorickou aktivitu. Má také významnou roli ve vzniku závislostí. Z ventrálního tegmentu, které je součástí středního mozku, vedou projekce dopaminergních neuronů do struktur limbického systému (mesolimbická dráha). Další projekce pokračují do prefrontální kůry a asocičních korových oblastí (mesokortikální dráha), kde významně ovlivňují chování a plánování aktivit. Tyto dráhy se podílí na systému odměny a jejich narušení je častou příčinou psychických onemocnění. Změny v systému odměny se u pacientů s AN projevují jako narušená hedonická regulace příjmu potravy (kapitola 6).

Dopaminergní receptory D2 (DRD2) jsou přítomny hlavně v *nucleus caudatus* (Hall et al., 1994). Mají důležitou roli ve vzniku závislostí (Clarke et al., 2014), a také se dávají do souvislosti s psychickými chorobami, například schizofrenií (Arinami et al., 1997). Alela *Ins* polymorfismu -141C *Ins*/Del vykazuje signifikantní asociaci s AN (Bergen et al., 2005). Tento promotorový polymorfismus je podle Bergen et al. (2005) u pacientů s AN také ve vazbě se dvěma polymorfismy exonu 7 (939C>T a 957C>T), které ovlivňují stabilitu transkriptu a translaci (Duan et al., 2003). *Ins* alela polymorfismu -141C navíc výrazně snižuje transkripční aktivitu *DRD2* (Arinami et al., 1997). Změna exprese *DRD2*, která je důsledkem zmíněných polymorfismů, může být riziková pro rozvoj AN.

Zároveň bylo studováno několik polymorfismů receptoru D4 (*DRD4*), který je exprimován v prefrontální kůře a přilehlých oblastech, dále pak ve striatu a *nucleus accumbens* (Wedzony et al., 2000), tedy strukturách mezolimbické dráhy, která reguluje emoce a chování. AN je asociována s alelou C promotorového polymorfismu C-521T (Bachner-Melman et al., 2007), která oproti alele T vykazuje zvýšenou transkripční aktivitu (Okuyama et al., 2000). Lokalizace receptorů D4 napovídá o jejich funkci v utváření osobnostních rysů. Po testování na škále EDI se polymorfismy genu *DRD4* ukázaly jako rizikové pro nutkání být štíhlý a nespokojenost s vlastním tělem (Bachner-Melman et al., 2007; Gervasini et al., 2013). U pacientů s AN i kontrolních subjektů byla zjištěna asociace *DRD4* s perfekcionismem (Bachner-Melman et al., 2007).

V souvislosti s dopamierním systémem nelze opomenout enzym katechol-O-metyl transferázu (COMT), který se účastní degradace DA, čímž snižuje jeho dostupnost v mozku. V genu pro COMT byl nalezen polymorfismus Val158Met. Alela Met tohoto polymorfismu má za následek menší stabilitu produktu, což vyústí ve sníženou aktivitu enzymu (Lachman et al., 1996), a ve výsledku větší dostupnost DA. Polymorfismus Val158Met se společně s polymorfismem -141C Ins/Del genu *DRD2* podílí na rozvoji psychických chorob, především schizofrenie (Arinami et al., 1997; Costas et al., 2011).

Prvotní studie zaměřené na asociaci s AN přinesly rozporuplné výsledky (Frisch et al., 2001; Gabrovsek et al., 2004; Mikołajczyk et al., 2006). Přímou souvislost mezi alelou Met polymorfismu a predispozicí k AN nepotvrdila ani rozsáhlá metaanalýza (Brandys et al., 2012). Na druhou stranu je třeba zmínit, že *COMT* v interakci s *DRD2* k rozvoji AN významně přispívá (Peng et al., 2016). Stejně jako je tomu u 5-HT systému, je třeba věnovat pozornost také genovým interakcím, protože efekt jednotlivých alel může být velmi malý, což by také vysvětlovalo rozporuplnost výsledků prvotních studií.

Studie genu *COMT* se zaměřily také na nepřímé asociace s osobnostními charakteristikami a kognitivními schopnostmi u pacientů s AN. Nižší aktivita enzymu COMT, způsobená alelou Met, koreluje s vysokými hodnotami perfekcionismu, neefektivity a nutkáním být štíhlý a představuje tak riziko pro AN. Naopak vyšší aktivita enzymu se dává do souvislosti se sníženou sebekontrolou, která je typická pro BN (Mikołajczyk et al., 2010). Zajímavý je vliv polymorfismu Val158Met na kognitivní schopnosti pacientů s AN. Homozygoti Met/Met vykazují zvýšenou aktivitu DA v prefrontální kůře, která ovlivňuje kognitivní schopnosti. Snížení kognitivních schopností u pacientů s AN může být různě závažné v závislosti na genotypu *COMT* (Favaro et al., 2013).

4.3. NORADRENERGNÍ SYSTÉM

Neuromediátor noradrenalin (NA) je syntetizován v *locus coeruleus* odkud vedou projekce do celého mozku. NA stejně jako 5-HT především moduluje excitabilitu ostatních neurotransmisních systémů. Dále se také účastní kontroly příjmu potravy (Paez et al., 1993) a hraje důležitou roli v patofyziologii úzkosti (McCall et al., 2015)

Gen pro přenašeč noradrenalinu (*NET*), který zprostředkovává reuptake NA, vykazuje promotorový polymorfismus NETpPR sestávající ze dvou alel L4 a S4. Alela L4 způsobuje zvýšení transkripční aktivity NET a ve výsledku pokles dostupnosti NA, alela S4 vykazuje opačný trend. Podle Urwin et al. (2002) je alela L4 preferenčně přenášena z rodičů na

potomky trpící restriktivním typem AN; tato alela nebo varianta, která je s ní ve vazebné nerovnováze, zvyšuje dvakrát riziko rozvoje AN-R. U purgativního typu AN asociace nalezena nebyla (Urwin et al., 2002), nicméně tyto výsledky je třeba ověřit v dalších studiích.

Kromě polymorfismu v promotoru genu *NET* byly studovány epistatické interakce s jinými geny, které jsou součástí monoamiergních drah. Jedním z nich je gen pro enzym monoaminoxidázu A (MAO-A), který se účastní degradace NA i 5-HT. Polymorfismus MAOA-uVNTR zahrnuje alely MAOA-L a MAOA-S, jež se vyznačují zvýšenou, respektive sníženou transkripční aktivitou. U AN-R byla zkoumána epistáze mezi alelou L4 genu *NET* a alelou MAOA-L genu *MAO-A*. Geny ve vazebné nerovnováze s těmito alelami mohou způsobovat náchylnost k rozvoji AN (Urwin et al., 2003). Genová interakce v tomto případě není způsobena fyzickou blízkostí genů, nýbrž jejich biologickou funkcí v odbourávání NA. Snížená koncentrace metabolitu NA v mozkomíšním moku u dlouhodobě vyléčených pacientů (Kaye et al., 1985) může být důsledkem vyšší aktivity MAO-A, což by odpovídalo výskytu alely MAOA-L u AN-R. Pokud se k alelám MAOA-L a L4 přidá ještě alela S polymorfismu 5-HTTLPR, zvyšuje se dále riziko rozvoje AN, především AN-R (Urwin a kaye, 2005).

5. DISTURBANCE SEROTONINERGNÍHO A DOPAMINERGNÍHO SYSTÉMU

Genetické studie navrhuji řadu rizikových polymorfismů genů pro receptory, přenašeče nebo enzymy v rámci 5-HT a DA systému. Často je obtížné pochopit funkční souvislost nalezených asociací s rozvojem psychopatologie AN. Studium receptorů a přenašečů pomocí PET nabízí možnost pochopení abnormalit těchto systémů v dynamickém vztahu k chování a může také poukázat na nové kandidátní geny.

5.1. ZMĚNY SEROTONINERGNÍHO SYSTÉMU

Změny 5-HT systému, zahrnující odlišnou denzitu/afinitu receptorů a aktivitu serotoninového transportéru, ovlivňují utváření úzkostných osobnostních rysů. Velký význam pro formulování hypotéz o vlivu 5-HT systému na rozvoj AN měl poznatek (Kaye et al. 1991), že se u osob uzdravených z AN vyskytuje v mozkomíšním moku zvýšená koncentrace kyseliny 5-hydroxyindolactové (5-HIAA), tedy metabolitu 5-HT. Hladina 5-HIAA reflektuje

vyšší extracelulární koncentraci 5-HT. Zvýšení 5-HT se dává do souvislosti s úzkostí, která předchází rozvoji AN (Kaye et al. 2004). Naopak u pacientů s AN je v důsledku hladovění koncentrace 5-HT snížena (Kaye et al. 1991).

Serotoninerční receptor 5-HT_{1A} je lokalizován presynapticky na neuronech reafeálního jádra, kde snižuje neurotransmisi 5-HT. Postsynapticky je nejvíce koncentrován ve strukturách limbického systému a frontální kůře, kde zprostředkovává efekt zvýšení serotoninu (Pompeiano et al., 1992). Receptor 5-HT_{1A} se dává do souvislosti s úzkostí (Cervo et al., 2000), depresí a sebevražednými sklony (Arango et al., 1995). U pacientů s AN byl detekován výrazný nárůst aktivity 5-HT_{1A} (Bailer et al., 2007), který může mít za následek prohlubování úzkosti s dalším snižováním hmotnosti. Zvýšená aktivita 5-HT_{1A} byla zjištěna i u osob uzdravených z AN-BP; ačkoli u osob uzdravených z AN-R byla aktivita normální, korelovala právě s mírou úzkosti (Bailer et al., 2005). Objevené abnormality 5-HT_{1A}, přetrvávající i po uzdravení, naznačují na jejich vliv v utváření patologických rysů osobnosti přispívajících k rozvoji a prohlubování AN (Bailer et al., 2005).

Postsynaptické receptory 5-HT_{2A} jsou často studovány v souvislosti s patologií AN díky jejich funkci v regulaci příjmu potravy (Shor-Posner et al., 1986). Osoby uzdravené z AN vykazují sníženou aktivitu 5-HT_{2A} v amygdale, hippocampu a dalších oblastech (Frank et al., 2002). Audenaert et al., (2003) poukázal na pokles aktivity 5-HT_{2A} v levé frontální kůře u pacientů s AN, zatímco v pravé frontální kůře byla aktivita normální. Asymetrie v aktivitě 5-HT_{2A} indikuje, že nejde o celkovou redukci funkce 5-HT systému v důsledku podváhy, proto lze sníženou aktivitu 5-HT_{2A} považovat za faktor, který přispívá k rozvoji AN. To potvrzuje i Bailer et al. (2004) ve studii, která poukazuje na korelaci s mírou vyhýbavého chování u osob uzdravených z AN.

Receptory 5-HT_{1A} a 5-HT_{2A} jsou hojně lokalizovány v prefrontální kůře (Amargós-Bosch et al., 2004). Změny aktivity 5-HT_{1A} a 5HT_{2A} se dávají do souvislosti s vyhýbavým chováním a modulací úzkosti (Moresco et al., 2002; Weisstaub et al., 2006). Společně tyto receptory přímo zprostředkovávají hyperpolarizační nebo depolarizační (inhibiční/excitační) efekt 5-HT na prefrontální neurony, které projikují do kortikálních a subkortikálních oblastí (Santana et al., 2004). Zvýšená aktivita 5-HT_{1A} a snížená 5-HT_{2A} může vést k hyperpolarizačnímu efektu na prefrontální neurony a ovlivňovat kognitivní funkce u pacientů s AN (Kaye et al., 2013). Interakce 5HT_{1A} a 5-HT_{2A} v mediální prefrontální kůře (mPFC) moduluje úzkost, impulzivitu, pozornost a kompulzivitu (Carli et al., 2006). Důkaz, že se mPFC účastní rozvoje AN, poskytl i Uher et al. (2014); při promítání obrázků s jídlem byla u pacientů s AN aktivována právě mPFC, zatímco u zdravých kontrol vedla expozice jídelním

podnětům k aktivaci jiné oblasti. Lze tedy předpokládat, že mPFC se podílí na symptomatice a tím i na udržování AN.

Výzkum se zaměřil také na transportér serotoninu 5-HTT, jehož aktivita ovlivňuje koncentraci 5-HT, která souvisí mj. s mírou impulzivity. Ačkoli se aktivita 5-HTT u osob uzdravených z AN výrazně nelišila od kontrol, byla identifikována odchylka mezi subtypy AN-R a AN-BP. Osoby uzdravené z AN-R měly signifikantně zvýšenou aktivitu 5-HTT oproti AN-BP (Bailer et al., 2007a). Impulzivita je osobnostní rys, který vykazuje opačný trend u AN a BN. Odlišná aktivita 5-HTT může být důvod, proč někteří pacienti vyvinou AN-R a jiní AN-BN (Bailer et al., 2007a). Tento náález podporuje i longitudinální genetická studie (Castellini et al., 2012), která spojuje alelu S polymorfismu 5-HTTLPR s vyšším rizikem přechodu mezi AN-R a AN-BN.

5.2. ZMĚNY DOPAMINERGNIHO SYSTÉMU

Pacienti s AN jsou schopni si soustavně odpírat jídlo, stejně jako většinu potěšení v životě, na úkor naplnění, které jim přináší ztráta na váze (Frank et al., 2005). Tyto aspekty osobnosti vyskytující se v mírnější formě i po uzdravení (Klump et al., 2004), jsou pravděpodobně důsledkem aberantní funkce DA systému odměny.

Snížená hladina metabolitu dopaminu – kyseliny homovanilové (HVA) – u pacientů i osob uzdravených z AN (Kaye et al., 1999) poskytuje důkaz o vlivu dopaminu v patologii AN. Ten je podporován i výsledky genetických studií, které opakovaně nachází asociace mezi polymorfismy dopamiergních genů a AN (kapitola 4). Disturbance DA systému, zvláště v oblasti striata, mohou způsobit změny v systému odměny, rozhodování a exekutivní kontroly (kapitola 6). Dále mohou přispívat ke stereotypním pohybovým návykům a sníženému příjmu potravy u pacientů s AN (Frank et al., 2005).

Osoby uzdravené z AN vykazují zvýšenou vazbu dopamiergních D2/D3 receptorů v předním ventrálním striatu (Frank et al., 2005), oblasti, která odpovídá na odměnu a moduluje její účinek (Robbins a Everitt, 1992). Pozitivní asociaci mezi vazbou D2/D3 a mírou vyhýbavosti zjistil Frank et al. (2005) v dorzálním *putamen/nucleus caudatus*. Změny v těchto oblastech mohou modifikovat systém odměny, rozhodování a exekutivní funkce, a u pacientů vyvolat ahedonické a asketické chování (kapitola 6). Poznatky vedou k hypotéze, že snížená koncentrace HVA u osob uzdravených z AN může mít vliv na zvýšení vazby D2/D3 receptorů prostřednictvím negativní zpětné vazby. Podle Verhoeff et al., (2003)

katecholaminová deplece vede k poklesu koncentrace HVA a zvýšení vazebného potenciálu D2, což potvrzuje předchozí hypotézu.

5.3.INTERAKCE SYTÉMŮ DOPAMIN – SEROTONIN

Zatímco dopamin je spojován s predikcí budoucí odměny; serotonin může fungovat jako jeho oponent a predikovat negativní zážitek (trest), což potvrzuje i jeho významná role v adaptaci živočichů vůči negativním averzním událostem (Bari et al., 2010). Významná funkce 5-HT je i v upřednostňování jednání zaměřující se na dlouhodobé cíle oproti činnostem vedoucím k okamžité odměně (Soubrié, 1986). Nízká nebo naopak vysoká aktivita 5-HT je asociována s impulzivitou a agresivním chováním, respektive inhibicí (Westergaard et al., 2003). Tato funkce 5-HT je zajištěna prostřednictvím jeho odlišného účinku na okruhy ventrálního a dorzálního striata (McClure et al., 2004). Kaye et al. (2013) navrhuje, že pacienti s AN mají temperament zaměřený více k averzní a inhibiční odezvě (pod převahou 5-HT), namísto motivace a odměny, kterou zprostředkuje DA. Nerovnováha mezi 5-HT a DA může modifikovat interakci mezi dorzálním a ventrálním okruhem (kapitola 6). To je v souladu s výsledky studie (Bailer et al., 2013), která odhalila pozitivní korelaci mezi vazbou 5-HTT a DA D2/D3 ve strukturách limbického systému (*nucleus caudatus, putamen*). Objevená interakce v dorzálních oblastech těchto struktur predikovala vyhýbané chování (Bailer et al., 2013).

Je třeba podotknout, že 5-HT i DA jsou komplexní systémy; interagují s řadou receptorů, hormonů a dalšími neuromediátory, a tím spouští kaskády reakcí a metabolické změny. Prozatím není v silách žádného vědce ani vědeckých metod prozkoumat, jak komplexně spolu mozkové systémy reagují. Přesto je role interakce 5-HT a DA zřejmá, nejvýraznější při utváření rysů osobnosti, které jsou jednoznačně rizikovým faktorem.

6. NEUROBIOLOGIE VE VZTAHU K ROZVOJI MENTÁLNÍ ANOREXIE

Monoaminy se uplatňují v neurobiologických okruzích, které ovlivňují chování, emoce, pozornost či plánování aktivit. Nejen studium monoamienrgních receptorů prostřednictvím asociačních studií nebo PET, ale také posuzování aktivity jednotlivých oblastí mozku, za účelem odhalení jejich aberantní funkce, přináší nová dynamická vysvětlení rozvoje psychopatologie AN.

6.1. VENTRÁLNÍ A DORZÁLNÍ OKRUH

Na základě zobrazovacích a farmakologických zvířecích studií byly popsány dva mozkové okruhy, které mohou pomoci pochopit psychopatologii AN. Jedná se o ventrální (limbický) okruh a dorzální (kognitivní) okruh.

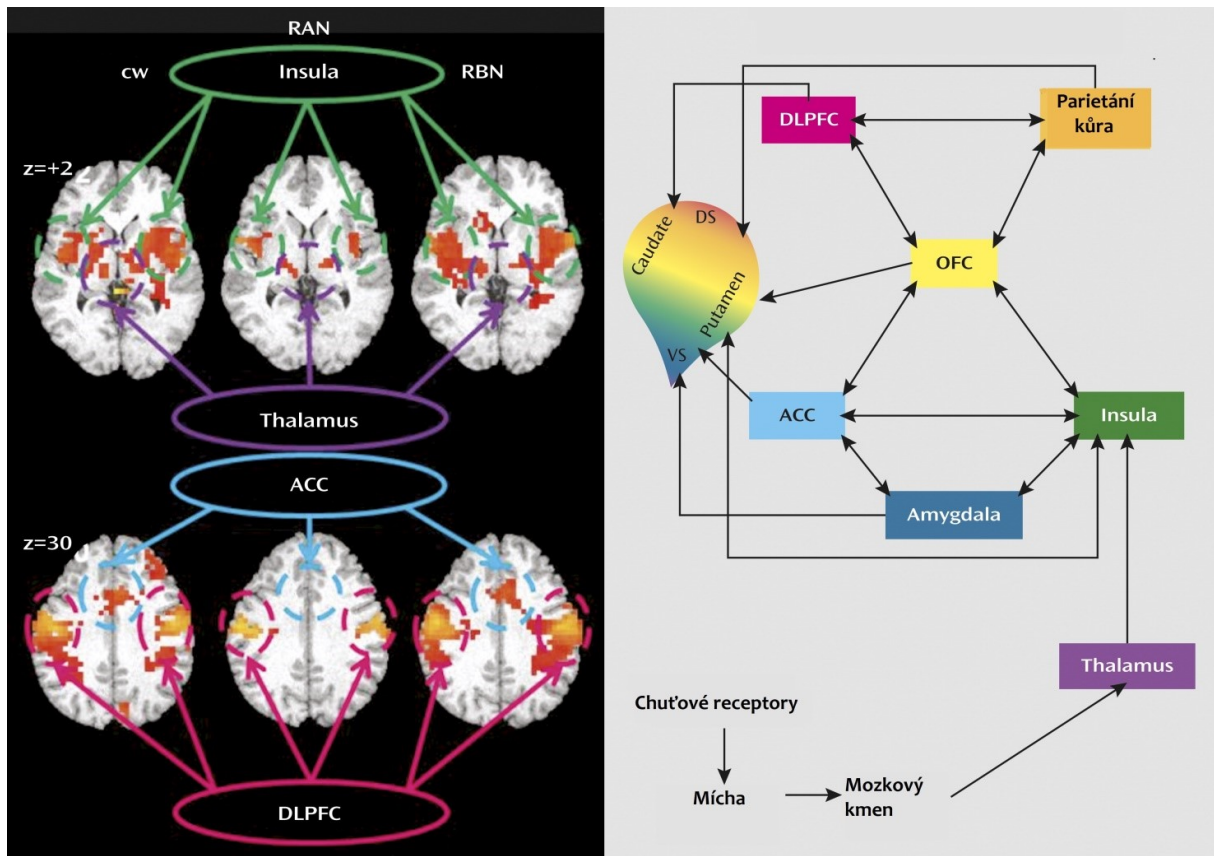
Ventrální okruh zahrnuje amygdalu, insulu, ventrální striatum, ventrální oblasti přední cingulární kůry (ACC) a orbitofrontální kůru (OFC) a je důležitý pro rozpoznávání emočního významu podnětů a pro generování odpovědi na tyto podněty. Dorzální (kognitivní) okruh zahrnuje hipokampus, dorzální oblasti ACC, dorsolaterální prefrontální kůru (DLPFC), parietální kůru a další oblasti, které modulují selektivní pozornost, plánování a regulaci afektivních stavů (Phillips et al., 2003).

Dysregulace těchto dvou okruhů přispívá k rozvoji psychických onemocnění zahrnujících deprese, úzkostné poruchy a obsedantě-kompulzivní poruchu (Phillips et al., 2003a). Abnormální funkce ventrálního a dorzálního okruhu působí mj. emoční změny a obsesionalitu společně psychickým onemocněním, ačkoli molekulární podstata se u jednotlivých chorob liší (Phillips et al., 2003a). Odlišná aktivita oblastí náležících do těchto okruhů (frontální, přední cingulární a parietální kůry) byla detekována i u osob, které se uzdravily z AN. S využitím PET byly studovány disturbance 5-HT a DA neurotransmisních systémů (kapitola 5), které se uplatňují v dorzálním a ventrálním okruhu a přispívají k typické psychopatologii AN. Pro výzkum propojení neuronálních okruhů ve vztahu k regulaci chuti, interocepce, odměně a exekutivní kontrole byla použita fMRI. Společně tyto nálezy umožňují alespoň částečně pochopit, jak neurobiologické disturbance přispívají k rozvoji a udržování AN a mohou být cílem pro její léčbu.

6.2. VENTRÁLNÍ A DORZÁLNÍ OKRUH V PŘÍJMU POTRAVY

Chuť k jídlu nebo obecně příjem potravy je komplexní proces, na kterém se podílejí vzájemně související neuronální mechanismy. Současný model regulace příjmu potravy zahrnuje uspokojení z jídla (hedonickou regulaci), individuální homeostatické potřeby a kognitivní schopnost zvolit (jídelní) alternativu (Kaye et al., 2009). Pro zjištění, jak se kortikálně-limbické okruhy zapojují do regulace chuti k jídlu, se ve výzkumu používá stimulace receptorů sladké chuti, která zahrnuje sensorické, hedonické a motivační aspekty jídla (Oberndorfer et al., 2013).

Chuť zprostředkovávají chuťové receptory situované na jazyku, vzniklý signál se prostřednictvím neuronálních drah přenáší do mozku, nejprve do mozkového kmene, talamu a pak do chuťové oblasti v kůře. Primární chuťovou oblast u člověka tvoří anteriorní insula a frontální *operculum* (Faurion et al., 1999). Společně generují fyziologickou (částečně i hedonickou) odpověď na chuťové vjemy. Anteriorní insula je propojena s dalšími oblastmi ventrálního okruhu zahrnující amygdalu, ventrální ACC a OFC.



Obr. 1 Kortikálně-limbické okruhy chuti k jídlu. V levé části porovnána aktivita oblastí v odpovědi na sladkou chuť u kontrol (cw), osob uzdravených z AN (RAN) a z BN (RBN). (Upraveno podle Oberndorfer et al., 2013)

ACC je skrze neuronální dráhy asociována s hypotalamem a mozkovým kmenem (Ongür et al., 1998), které zprostředkovávají autonomní a viscerální řízení chuti k jídlu (homeostatická regulace). Pregenuální ACC se zapojuje do monitorování konfliktu a modulace chování při neočekávaných situacích (Carter et al., 2000). Další oblast propojená s insulou je OFC – sekundární chuťová oblast. Ta se účastní operativní odpovědi na měnící se podněty, odpovídá za předpokládané negativní/pozitivní hodnocení vnějších podnětů a mění reakce na základě motivace vůči podnětům (Gottfried et al., 2003; Hare et al., 2008).

Z anteriorní insuly, ACC a OFC vedou projekce do ventrálního striata, ve kterém se ze vstupních podnětů generují vzorce chování (Kaye et al., 2009). Ventrální okruh je důležitou součástí homeostatické regulace jídelních potřeb. Pomocí zobrazovacích metod bylo objeveno, že hladovění u zdravých jedinců aktivuje insulu a OFC, tedy právě oblasti ventrálního okruhu (Haase et al., 2009).

Kortikální oblasti, které náleží do dorzálního okruhu (DLPFC, parietální kůra a zadní insula), zprostředkovávají kognitivní funkce jako plánování a posloupnost činností. Tyto oblasti vedou projekce do dorsolaterálních částí striata a také mohou interagovat s ventrálním okruhem. Ve striatu se ze všech vstupních signálů generuje buď touha, nebo odpor k jídlu (shrnutí v Kaye et al., 2009).

6.3. HEDONICKÁ REGULACE PŘÍJMU POTRAVY U MENTÁLNÍ ANOREXIE

Výsledky fMRI studií u pacientů i osob uzdravených z AN se shodují na změně výše popsaných neuronálních okruhů regulujících chuť k jídlu. Poměrně konzistentní nálezy indikují, že za predispozicí a rozvojem AN stojí změny v okruzích odměny a v interocepci.

6.3.1. NARUŠENÁ VISCERÁLNÍ INTEROCEPCE

Interocepce je soubor tělesných signálů od chuti přes bolest až po svalovou a intestinální tenzi, jejichž integrací vzniká celkový dojem o stavu těla. Klíčovou roli v procesu interocepce zaujímá insula. Ta je funkčně rozdělená na přední část, která má významnou roli v reprezentaci negativních emocí, dále pak na střední a dorzální část, které jsou více zapojeny do zpracování interních fyziologických pocitů (Kurth et al. 2010). Insula (přední část) se také podílí na lidské schopnosti cítit vlastní „já“ propojením mezi kognitivními a afektivními procesy se současným tělesným stavem (Kaye et al. 2009). Společně s dalšími oblastmi, které se zapojují do procesu odměňování, zodpovídá přední insula za emocionální hodnocení interoceptivních podnětů, jako je například pocit hladu, sytosti nebo chuti. V této oblasti mozku se vytváří pocitové posouzení vlastního stavu za respektování homeostatické rovnováhy. Současný stav – pocit hladu – je srovnáván s původním stavem homeostatické rovnováhy a tato informace je následně zpracována emocionálně. Interoceptivně-hedonické zpracování podnětů je u osob s AN narušeno (Oberndorfer et al. 2013).

Wagner et al. (2007) testoval vnímání sladké (příjemné) chuti u osob uzdravených z AN. Podání sladkého roztoku vyvolalo sníženou aktivitu v insule, ACC, ventrálním i dorzálním *putamen* a dorzálním *nucleus caudatus* ve srovnání s kontrolami. Výsledky replikovala další studie (Oberndorfer et al., 2013) zdůrazňující roli pravé přední insuly a dorzálního *nucleus caudatus*. U zdravých jedinců vyvolává sladká chuť příjemné prožitky, které jsou asociovány s aktivitou insuly (Oberndorfer et al., 2013), ACC a ventrálního i dorzálního *putamen* (Wagner et al., 2007), zatímco uzdravené z AN asociaci s příjemnými prožitky z jídla nevykazují. Podobně v další studii konzumace čokoládového mléka ve stavu hladovění zvýšila aktivitu v oblasti insuly u zdravých jedinců, zatímco u osob s AN zůstávala nízká (Vocks et al., 2011). Zmíněné nálezy poukazují na sníženou aktivitu insuly u AN při zpracování chuťových podnětů. Na druhou stranu zvýšená aktivita amygdaly u těchto osob může reflektovat strach z přibývání na váze (Vocks et al., 2011).

Při hladovění se u zdravých osob zvyšuje aktivita chuťových oblastí – insuly a OFC (Haase et al., 2009). Pokud hladoví jedinci s AN, zůstává aktivita insuly nízká, stejně jako u zdravých osob ve stavu sytosti. Potlačená aktivita insuly může reflektovat utlumený pocit hladu, který u pacientů s AN nepředstavuje odpovídající signál pro učení vedoucí ke změně chování (zvýšený příjem jídla ve stavu hladovění), což se začne projevovat jídelními stereotypy typickými pro AN (Oberndorfer et al., 2013).

Lidé s AN jsou ve své podstatě posedlí chutným („nezdravým“) jídlem. Tráví mnoho času prohlížením potravin v obchodech, sbíráním receptů a vařením pro ostatní, ačkoli zároveň vykazují typický strach a vyhýbavost vůči konzumaci těchto jídel. To poukazuje na narušené hedonické vnímání chuti u AN (Wagner et al., 2007).

Úzkost u pacientů s AN vzbuzují pouze představy asociované s jídlem, zvláště s tím kalorickým. Strach z předvídaných událostí je typickým rysem pacientů s úzkostnými poruchami (Simmons et al., 2006). Pacienti, kteří trpí úzkostí, vykazují zvýšenou aktivitu v oblasti pravé přední insuly (Simmons et al., 2006) během očekávání averzních obrázků.

Oberndorfer et al. (2013a) odhalil podobnou asociaci u AN ve spojení s úzkostí z jídelních podnětů. Předvídaní obrázků s jídlem analogicky vyvolává zvýšení aktivity pravé přední insuly u osob uzdravených z AN. Podobně i studie zaměřená na předvídaní a skutečné pociťování bolesti u osob uzdravených z AN (Strigo et al. 2013) poukázala na zvýšenou aktivitu v oblasti pravé přední insuly a pravé DLPFC při očekávání bolestivých podnětů. Obrázky běžných předmětů a pociťování (oproti předvídaní) bolesti vyvolávají pokles aktivity přední insuly (Oberndorfer et al., 2013a; Strigo et al. 2013). Podobně výše zmíněné studie

(Wagner et al., 2007; Oberndorfer et al., 2013) poukazují na sníženou aktivitu pravé přední insuly při odpovědi na sladkou chuť.

Výsledky studií poukazují na rozpor mezi předvídanými a skutečnými reakcemi na podněty (jídlo/bolest) u osob uzdravených z AN. Tato nerovnováha naznačuje dysfunkční integraci tělesných signálů, která může souviset s nesouladem mezi popisovaným (pocit plnosti, nadýmání) a skutečným (kalorický deficit) interoceptivním stavem (Oberndorfer et al., 2013).

Narušená viscerální interocepce má v rozvoji psychopatologie AN významnou roli (Kerr et al. 2016); kromě odmítání jídla může souviset se zkráceným vnímáním vlastního těla, alexitymií nebo nedostatečnou motivací ke změně (Wagner et al., 2007). Narušené interoceptivní zpracování stimulů u osob uzdravených z AN reflektuje odlišná aktivita v přední a střední insule (Kerr et al. 2016). Aktivita střední insuly je také asociována s úzkostí a psychopatií AN při vnímání stimulů pocházejících z gastrointestinálního traktu (Kerr et al. 2016). Hypersenzitivita vůči signálům pocházejícím z gastrointestinálního traktu tedy vede u nemocných i predisponovaných jedinců k úzkosti z jídla, protože si ho spojí s averzní gastrointestinální odpovědí (plnost, nadýmání). Vnitřní averze pocíťovaná v souvislosti s jídelními podněty může vyústit v pozdější naučené vyhýbavé chování za účelem minimalizovat expozici vůči averzním podnětům a tím oslabit negativní emoce (Kaye et al., 2009). Proto mohou osoby trpící AN vykazovat sníženou potřebu okamžitého uspokojení jídlem (snížení hladu) a dají přednost dlouhodobým cílům – ubývání na váze a „ideální“ postavě, které jsou na rozdíl od okamžité odměny výsledkem kognitivního procesu.

6.3.2. ZMĚNY V OKRUŽÍCH ODMĚNY

Změny v interocepti u AN úzce souvisí se změnami v okruzích odměny. Insula vede přímé projekce do oblasti striata, kde zprostředkovává jídelní chování. Zjištěné změny aktivity v oblasti insuly při vnímání sladké chuti korelují se změnami v oblasti striata, a společně indikují disturbance v mechanismu „překládání“ interoceptivních signálů, které vedou ke snížené motivaci k jídlu (Oberndorfer et al., 2013). Hypoaktivace oblastí, které se podílejí na hedonických aspektech jídla, a propojují je s blaženým pocitem, je považována za faktor predispozice a rozvoje AN (Holsen et al., 2012). Nález podporuje i další poznatek, že hlad nestimuluje aktivitu v okruzích odměny u osob uzdravených z AN, a namísto toho převládá vliv kognitivního řízení i ve stavu podvýživy (Wierenga et al., 2015). Snížená

motivace k jídlu i ve stavu hladovění pomáhá pochopit, proč lidé trpící AN omezují příjem potravy, ačkoli jsou podvyživení (Wierenga et al., 2015). Obecně pokles aktivity v okruzích odměny, zprostředkované změnami v DA systému přispívá k ahedonii (neschopnost prožívat radost) a asketismu (odříkání) a částečně vysvětluje, proč si lidé s AN soustavně odpírají nejen jídlo, ale i většinu potěšení v životě (Klump et al. 2004).

Důkazy o dysregulaci okruhů odměny poskytuje i podobná odezva ventrálního striata na pozitivní i negativní podněty (Wagner et al., 2007a), která poukazuje na obtížné rozlišování a hodnocení emocionálního významu podnětů u osob uzdravených z AN (Phillips et al. 2003), což může mj. přispět k neschopnosti pacientů uvědomit si nebezpečí spjaté s onemocněním (Wierenga et al. 2015). Tato dysfunkce oblastí ventrálního okruhu je kompenzována zvýšenou aktivitou v dorzálním *nucleus caudatus* (spojujícím činy s důsledkem) a asociovaných oblastech kognitivního řízení (Wagner et al., 2007a)

Stručně řečeno, narušená schopnost identifikovat emocionální význam podnětů vede u osob s AN k většímu zapojení dorzálního okruhu spojeného s plánováním a důsledky, což také souvisí se zvyšováním úzkosti (Kaye et al., 2013). Toto nadměrné spoléhání se na kognitivní okruh může představovat snahu o strategickou (oproti hedonické) odpověď na podněty související s odměnou, v tomto případě především kalorické jídlo (Kober et al., 2010).

7. RIZIKOVÉ FAKTORY, ONTOGENEZE A ETIOPATOGENEZE MENTÁLNÍ ANOREXIE

7.1. PRENATÁLNÍ A PERINATÁLNÍ FAKTORY

Na člověka začínají působit environmentální faktory již od prenatálního období. Interakce genů s prostředím může být důvodem, proč někteří jedinci vyvinou AN a jiní nikoliv, jelikož osoby s různými genotypy mají jiné riziko onemocnění při expozici odlišnému environmentálnímu působení.

Environmentální faktory jako například výživa nebo stres, kterým jsou vystavené těhotné ženy, působí *in utero* na fenotyp potomků. Toto působení je zprostředkováno epigenetickými mechanismy, které se uplatňují hlavně v prenatálním období, a prostřednictvím chemických modifikací DNA a histonů ovlivňují expresi genů plodu. Epigenetika tak může sloužit jako „molekulární paměť“ expozice environmentálním vlivům.

Ilustrativním příkladem vlivu nedostatečné výživy na plod je holandský hladomor (1944–1945). Studie provedené na potomcích žen, které byly v těhotenství hladomoru vystaveny, zjistily odlišné jídelní preference, vyšší riziko obezity (Lussana et al., 2008) a psychiatrických morbidit (Brown et al., 2000) ve srovnání se sourozenci těchto *in utero* exponovaných jedinců. Dá se předpokládat, že těhotné ženy s AN, porodí potomka, který bude mít zvýšené riziko obezity a/nebo behaviorálních problémů. Analogicky lze také uvažovat o vlivu prenatální výživy na možné riziko AN; nicméně jedná se o hypotézy, které je třeba potvrdit budoucím výzkumem.

Příkladem environmentálního působení na možný rozvoj AN je vystavení těhotných žen stresu. Matky pacientů s AN prožily závažné stresové epizody v průběhu těhotenství (Michelon et al., 2017). Závažnost stresové situace korelovala s kognitivní rigiditou a perseverací (Michelon et al., 2017), které jsou patrným rysem pacientů s AN (Tchanturia et al., 2004). Prenatální stres byl asociován se snížením kognitivních schopností i v další studii (Tamayo Y Ortiz et al., 2017). Stres prodělaný v těhotenství také koreloval s porodními komplikacemi a hmotností placenty (Michelon et al., 2017).

Těhotné ženy s akutní AN, ale i ty vyléčené mají zvýšené riziko předčasného porodu, a častěji porodí potomky s nižší porodní hmotností nebo délkou (Sollid et al. 2004; Micali et al., 2007; Watson et al., 2017). Ve studii, kterou provedl Goodman et al. (2014) bylo objeveno, že nižší gestační věk predikuje AN. Komplikace související s těhotenstvím a porodem (těhotenský *diabetes mellitus*, preeklampsie, infarkt placenty, neonatální srdeční problémy a hyporeaktivita) byly nezávisle rizikové pro vznik AN, přičemž se riziko zvyšovalo s akumulací těchto komplikací (Favaro et al., 2006). Těhotenské a porodní komplikace mají pravděpodobně negativní vliv na rozvoj mozku, který je v tomto období nejvíce náchylný (nejen) k hypoxickému poškození, což může vysvětlit predispozici k AN.

7.3. FAKTORY PŮSOBÍCÍ V DĚTSTVÍ A DOSPÍVÁNÍ

Psychický vývoj dítěte nejvíce ovlivňuje rodinné prostředí. Velmi negativní dopad má psychické, fyzické a sexuální týrání. Největší podíl na emoční dysregulaci, rozvoji AN a závažnosti symptomů je přikládán psychickému týrání (Racine a Wildes, 2015). Podle Pike et al. (2008) jsou s vulnerabilitou k AN asociovány neshody v rodině a vysoké rodičovské nároky, které mohou také představovat „mírnější“ formu týrání. Prodělaná dětská traumata v kombinaci s dysregulací 5-HT systému by mohla souviset s rozvojem úzkostné poruchy. To je

v souladu s poznatkem, že více než polovina pacientů s AN v dětství trpěla úzkostnou poruchou (Deep et al., 1995).

Dospívání je obdobím velkých (nejen) biologických změn. Pravděpodobně jejich akumulací a interakcí s genetickou predispozicí dojde v kritickém období k propuknutí AN. Už v dětství se mohou objevovat náznaky osobnostních rysů asociovaných s AN – úzkosti, inhibice, inflexibilita – které se formují v dospívání. Tyto premorbidní charakteristiky souvisí se změnami monoamiergních systémů nebo funkcí dorzálního okruhu a předchází rozvoji AN (Kaye et al., 2013). Puberta má vliv na aktivaci genetické predispozice jedinečné po PPP (Klump et al., 2007); ačkoliv další genetické faktory mohou PPP sdílet s komorbidními psychickými poruchami (Silberg a Bulik, 2005). Predispozice mohou být umocněny také vývojem mozku. V období puberty dochází k největší synaptogenezi v oblastech kognitivního řízení, hlavně v prefrontální kůře (Huttenlocher a Dabholkar, 1997); zvýšená aktivita kognitivního okruhu může v důsledku vést k nadměrnému znepokojování, perfekcionismu a strategickým řešením (Kaye et al., 2009).

Společně s biologickými faktory působí v období dospívání řada psychosociálních a kulturních tlaků. Jejich role v rozvoji AN je diskutována v řadě publikací, jelikož byly dlouho považovány za nejdůležitější rizikové faktory. Zde se jimi zabývám pouze okrajově, a s důrazem na interakci s biologickou predispozicí.

Vliv rodinných neshod a vysokých rodičovských nároků z období dětství pokračuje i v pubertě, nicméně začíná převažovat dopad vrstevníků a kulturních ideálů. Ukázalo se, že právě ideál štíhlého těla je dán především environmentálními faktory, minimálně geneticky (Suisman et al., 2014). Důležitou roli zde zaujímá socializační a selekční proces, jelikož se ideál štíhlého těla formuje především v reakci na srovnávání se s vrstevníky (VanHuyse et al., 2016). Diskrepance mezi současným a ideálním stavem přináší nespokojenost a náchylnost k negativním emocím (Papežová, 2010). Působení tlaku vrstevníků, vystavení mediálnímu působení, opakované nepříznivé životní události a další traumata působí stres, který u predisponovaných jedinců předchází AN, ale i jiným psychickým onemocněním.

Vystavení stresovým situacím je pro toto období charakteristické, nicméně jen necelé procento exponovaných jedinců vyvine AN (kapitola 2). Stresové situace samy osobě onemocnění nezpůsobí; důležité je především, jak tyto situace dospívající jedinci zvládají. To je dáno ve velké míře genetickou predispozicí. Zmíněné osobnostní rysy, související se změnami monoamiergních systémů, jsou zde jedním z rozhodujících faktorů. Neuroticismus, tedy špatná schopnost snášet negativní emoce, byla označena za rizikový faktor pro rozvoj AN (Bulik et al., 2006). S náchylností ke stresu je také spojován polymorfismus

serotoninového transportéru 5-HTTLPR (Caspi et al., 2003). Interakce polymorfismu genu se stresem způsobuje změnu v expresi serotoninového transportéru (*5-HTT*) a má vliv na rozvoj stresových poruch a zvládání stresových událostí. Nosiči alely S mají v důsledku sníženého reuptaku 5-HT zvýšený tonus serotoninu. Ten má pravděpodobně za následek závažnější psychopatologickou reakci vyvolanou stresovými událostmi (Pauli-Pott et al., 2009).

Psychologické vysvětlení vzniku AN může skrývat svoji podstatu za neurobiologickými disturbancemi limbického a kognitivního okruhu. Důsledkem aberantní funkce limbického okruhu vykazují osoby s AN snahu o strategickou kognitivní odpověď (oproti hedonické) tak, aby nahradili (emoční) deficit limbického okruhu (kapitola 6). Jinak řečeno, neschopnost vyrovnat se s těžkými životními událostmi prostřednictvím emocí vede k zapojení kognitivního („rozumového“) okruhu a odvedení pozornosti k oblasti, kterou lze kontrolovat. Tímto způsobem se predisponovaní jedinci obrací k manipulacím s jídlem, tedy především restrikcí, která vede ke snižování úzkosti a negativních pocitů. Od této chvíle se „roztáčí destruktivní spirála“ vedoucí k neustálému snižování hmotnosti za účelem potlačení negativních emocí.

7.3. ZAČAROVANÝ KRUH MENTÁLNÍ ANOREXIE

Lidé, kteří již AN vyvinou, začnou v restrikcí jídla (v prvotních fázích onemocnění) nacházet únik od úzkostných stavů a negativních emocí. Toto tvrzení známé z klinické praxe by mohlo mít biologické vysvětlení; částečně souvisejí s funkcí 5-HT, DA a asociovanou disturbancí v neuronálních okruzích. Výsledky studií zaměřených na funkci a disturbance monoaminergních systémů při rozvoji AN potvrzují hypotézu, že udržování psychopatie může souviset se zvýšenou funkcí 5-HT systému predikující trest a zvyšující úzkost; a sníženou funkcí DA systému odměny.

U pacientů s AN je známo, že dietní omezení snižují úzkost, zatímco konzumace, ale i pouhé myšlenky na jídlo podněcují dysforickou náladu (Kaye et al., 2003). Příjem stravy bohaté na sacharidy zvyšuje metabolické zpracování tryptofanu (prekurzoru 5-HT) a tím zvyšuje koncentraci 5-HT v mozku, naopak tryptofanová deplece redukuje syntézu 5-HT a tím snižuje jeho dostupnost v mozku. Je navrhováno, že premorbidně i po uzdravení se vyskytuje zvýšená koncentrace 5-HT v mozku, a to i při normálním příjmu potravy. To potvrzuje studie (Kaye et al., 1991), která detekovala zvýšenou koncentraci 5-HIAA (metabolitu 5-HT) v mozkomíšním moku u osob uzdravených z AN. Zvýšená koncentrace 5-HT snižuje příjem potravy, pravděpodobně prostřednictvím aktivace 5-HT_{2C} receptorů

(Simansky et al., 2004). Výsledek této studie provedené na potkanech koreluje s výsledky genetických studií (Westberg et al., 2002). Zvyšování úzkosti a vyhýbavé chování související s příjmem potravy u AN je nejspíše zprostředkováno zvýšením vazebného potenciálu 5-HT_{1A} v důsledku vyšší koncentrace 5-HT, což je v souladu s poznatkem, že zvýšený vazebný potenciál 5-HT_{1A} je u osob zotavených z AN asociován s mírou vyhýbavého chování (Bailer et al., 2004).

Na druhou stranu hladovění snižuje extracelulární koncentraci 5-HT a poskytuje tak krátkodobou úlevu od dysforických nálad. Pacienti s AN mají v důsledku hladovění sníženou hladinu 5-HT, která se zdá být asociována s kompenzačním zvýšením vazebného potenciálu postsynaptických 5-HT_{1A} receptorů a navíc aktivita 5-HT_{2A} koreluje s úzkostí u AN (Bailer et al., 2007). Nucení k jídlu způsobuje u pacientů s AN relativnímu zvýšení 5-HT koncentrace v mozku vedoucí k úzkosti a výrazně dysforické náladě. Pro tyto pacienty pak hladovění může představovat unik z jídlem indukované dysforie a vést do destruktivní spirály odmítání stravy a hubnutí (Kaye et al., 2009).

Namísto, aby pacienti s AN nacházeli potěšení z jídla, kontaktů s lidmi, ze zálib, zkrátka ze života jako ostatní lidé, vědomě si potěšení odírají a nedokáží pociťovat radost z ničeho kromě hubnutí, nad kterým mohou udržovat kontrolu. Tyto rysy jejich chování a prožívání jsou asociovány s dysfunkcí v okruzích odměny.

Požítky a motivační aspekty podnětů zprostředkovává neuromediátor dopamin. Ten převádí informace z limbických vstupů na aktivitu ventrálního striata působením na D₂ receptory, čímž dává hedonickou hodnotu věcem nebo událostem, generuje tzv. „wanting“ odpověď na podněty (Kaye et al., 2009). Zvýšená hladina DA v dorzálním striatu způsobená příjmem především chutné potravy (u lidí běžně spojovaná s pocitem uspokojení) vyvolává u pacientů s AN další úzkost (Bailer et al., 2012), která stejně jako v případě výše popsané funkce 5-HT vede k preferenci hladovění. Dysfunkce v okruhu ventrálního striata u pacientů s AN způsobuje, že nedokáží adekvátně přiřadit emocionální význam chutnému jídlu ani životním událostem (Phillips et al., 2003). Navíc pokles aktivity tohoto okruhu snižuje hedonickou odpověď vůči jídlu (najíst se, když mám hlad) a naopak se vyskytuje zvýšená aktivita dorzálního (kognitivního) okruhu (nebudu jíst, abych nepřibrala), a to nezávisle na aktuální metabolické potřebě příjmu potravy (Wierenga et al., 2015).

Pacienti s AN tak preferují dlouhodobé kognitivně konstruované cíle (snižování hmotnosti) před okamžitou odměnou (příjem potravy), a zatímco zdraví lidé žijí více „tady a teď“, nemocní s AN neustále hledají pravidla, kde žádná nejsou a obsesivně se obávají následků svých rozhodnutí (Kaye et al., 2009). Dysfunkce neuronálních okruhů spojené s DA,

přispívají k začarovanému kruhu AN, jelikož způsobují, že si pacienti nejsou schopni uvědomit následky svého chování ohrožující je na životě a tím je ani nemotivují k zahájení léčby (Wierenga et al. 2015).

8. ZÁVĚR

Pomocí PET studií byly odhaleny změny metabolismu 5-HT a DA, aktivity transportérů a vazebného potenciálu receptorů u osob uzdravených z AN, což pomáhá při formulování hypotéz o utváření charakteristických osobnostních rysů u AN.

Premorbidně vyšší koncentrace 5-HT v mozku způsobuje zvýšenou úzkost, restriktce stravy tak může představovat únik před negativními emocemi. K tomu může přispívat i zvýšení DA, které za normálních okolností vyvolává libé pocity spojené s jídlem, nicméně u pacientů s AN vede také úzkosti.

Dle výsledků fMRI se zdá pravděpodobné, že klíčovou roli ve specifické psychopatologii AN zaujímá insula. Aberantní funkce této oblasti mozku může vést k narušné viscerální interoceptci, která způsobuje hypersenzitivitu vůči signálům pocházejícím z gastrointestinálního traktu a zvyšovat tak úzkost z jídla. Vnitřní averze pocíťovaná v souvislosti s jídelními podněty může vyústit v pozdější naučené vyhýbavé chování. Kromě toho může narušená interocepce souviset se zkresleným vnímáním vlastního těla, alexitymií nebo nedostatečnou motivaci ke změně.

Snížená aktivita v okruzích odměny, které se podílí na hedonických aspektech jídla, je považována za další faktor predispozice a rozvoje AN. Souvisí také s ahedonií či asketismem a částečně vysvětluje, proč si lidé s AN soustavně odpírají nejen jídlo, ale i většinu potěšení v životě. Dysfunkce v limbickém okruhu, která má za následek nedostatečnou schopnost rozpoznávat emoční význam podnětů, vede k většímu zapojení dorzálních okruhů spojených s plánováním. Pacienti s AN tak preferují dlouhodobé kognitivně konstruované cíle, které představuje snižování hmotnosti před okamžitou odměnou, tedy příjmem potravy.

Výsledky genetických studií potvrzují roli monoaminů v utváření rysů predisponujících k AN. U polymorfismů genů pro 5-HTT, D2 a NET byla objevena přímá asociace s AN. Četné korelace s psychopatologií AN vykazuje polymorfismus 5-HTTLPR genu *5-HTT*. Alela S tohoto polymorfismu souvisí s rizikem utváření úzkostných rysů osobnosti a depresivních poruch. Další polymorfismy v genech pro serotoninové receptory (5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT1B) predikují k závažnější formě onemocnění nebo zaujímají roli v

regulaci příjmu potravy. Souvislost s utvářením psychopatlogických rysů AN mají geny *DRD4* a *5-HTT*, které při testování na škále EDI korelovaly s nutkáním být štíhlý a s nespokojeností s vlastním tělem. Alela Met vedoucí k poklesu aktivity enzymu COMT souvisí také s psychopatologií AN, konkrétně s vysokými hodnotami perfekcionismu, neefektivity a nutkáním být štíhlý; a prostřednictvím zvýšení DA v prefrontální kůře ovlivňuje kognitivní schopnosti pacientů s AN. Další zjištění už nejsou tolik konsistentní, nicméně monoaminy spolu úzce spolupracují a je proto třeba brát v úvahu jejich epistatické interakce, které mohou poukázat na vliv genů malého účinku. Jednou z nich je interakce mezi geny *COMT* a *DRD2*, která signifikantně přispívá k riziku AN. Další epistatická interakce byla objevena mezi geny *NET* a *MAO*, které spolu úzce spolupracují při odbourávání NE, a také predikují náchylnost k rozvoji AN

POUŽITÉ ZDROJE

- Amargós-Bosch, M., A. Bortolozzi, M. V. Puig, J. Serrats, A. Adell, P. Celada, M. Toth, G. Mengod a F. Artigas, 2004. Co-expression and in vivo interaction of serotonin1A and serotonin2A receptors in pyramidal neurons of prefrontal cortex. *Cerebral Cortex*. 14(3), 281–299.
- Anderluh, M. B., K. Tchanturia, S. Rabe-Hesketh a J. Treasure, 2003. Childhood obsessive-compulsive personality traits in adult women with eating disorders: defining a broader eating disorder phenotype. *American Journal of Psychiatry*. 160(2), 242–247.
- Ando, T., G. Komaki, M. Karibe, N. Kawamura, S. Hara, M. Takii, T. Naruo, N. Kurokawa, M. Takei, N. Tatsuta, M. Ohba, S. Nozoe, C. Kubo a T. Ishikawa, 2001. 5-HT2A promoter polymorphism is not associated with anorexia nervosa in Japanese patients. *Psychiatric Genetics*. 11(3), 157–160.
- Arango, V., M. D. Underwood, A. V. Gubbi a J. J. Mann, 1995. Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Research*. 688(1–2), 121–133.
- Arinami, T., M. Gao, H. Hamaguchi a M. Toru, 1997. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia. *Human Molecular Genetics*. 6(4), 577–582.
- Attia, E. a C. A. Roberto, 2009. Should amenorrhea be a diagnostic criterion for anorexia nervosa? *The International Journal of Eating Disorders*. 42(7), 581–589.
- Audenaert, K., K. van Laere, F. Dumont, M. Vervaet, I. Goethals, G. Slegers, J. Mertens, C. van Heeringen a R. A. Dierckx, 2003. Decreased 5-HT2a receptor binding in patients with anorexia nervosa. *Journal of Nuclear Medicine*. 44(2), 163–169.
- Bachner-Melman, R., E. Lerer, A. H. Zohar, I. Kremer, Y. Elizur, L. Nemanov, M. Golan, S. Blank, I. Gritsenko a R. P. Estein, 2007. Anorexia nervosa, perfectionism, and dopamine D4 receptor (DRD4). *American Journal of Medical Genetics*. 144B(6), 748–756.
- Bailer, U. F., J. C. Price, C. C. Meltzer, C. A. Mathis, G. K. Frank, L. Weissfeld, C. W. McConaha, S. E. Henry, S. Brooks-Achenbach, N. C. Barbarich a W. H. Kaye, 2004. Altered 5-HT(2A) receptor binding after recovery from bulimia-type anorexia nervosa: relationships to harm avoidance and drive for thinness. *Neuropsychopharmacology*. 29(6), 1143–1155.
- Bailer, U. F., G. K. Frank, S. E. Henry, J. C. Price, C. C. Meltzer, L. Weissfeld, C. A. Mathis, W. C. Drevets, A. Wagner, J. Hoge, S. K. Ziolko, C. W. McConaha a W. H. Kaye, 2005. Altered brain serotonin 5-HT1A receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [carbonyl¹¹C]WAY-100635. *Archives of General Psychiatry*. 62(9), 1032–1041.
- Bailer, U. F., G. K. Frank, S. E. Henry, J. C. Price, C. C. Meltzer, C. A. Mathis, A. Wagner, L. Thornton, J. Hoge, S. K. Ziolko, C. R. Becker, C. W. McConaha a W. H. Kaye, 2007. Exaggerated 5-HT1A but normal 5-HT2A receptor activity in individuals ill with anorexia nervosa. *Biological Psychiatry*. 61(9), 1090–1099.
- Bailer, U. F., G. K. Frank, S. E. Henry, J. C. Price, C. C. Meltzer, C. Becker, S. K. Ziolko, C. A. Mathis, A. Wagner, N. C. Barbarich-Marsteller, K. Putnam a W. H. Kaye, 2007a. Serotonin transporter binding after recovery from eating disorders. *Psychopharmacology*. 195(3), 315–324.

- Bailer, U. F., G. K. Frank, J. C. Price, C. C. Meltzer, C. Becker, C. A. Mathis, A. Wagner, N. C. Barbarich-Marsteller, C. S. Bloss, K. Putnam, N. J. Schork, A. Gamst a W. H. Kaye, 2013. Interaction between serotonin transporter and dopamine D2/D3 receptor radioligand measures is associated with harm avoidant symptoms in anorexia and bulimia nervosa. *Psychiatry research*. 211(2).
- Bari, A., D. E. Theobald, D. Caprioli, A. C. Mar, A. Aidoo-Micah, J. W. Dalley a T. W. Robbins, 2010. Serotonin modulates sensitivity to reward and negative feedback in a probabilistic reversal learning task in rats. *Neuropsychopharmacology*. 35(6), 1290–1301.
- Benckek, P. H. a N. J. Morris, 2013. How meaningful are heritability estimates of liability? *Human Genetics*. 132(12), 1351–1360.
- Bergen, A. W., M. Yeager, R. A. Welch, K. Haque, J. K. Ganjei, M. B. M. van Den Bree, C. Mazzanti, I. Nardi, M. M. Fichter, K. A. Halmi, A. S. Kaplan, M. Strober, J. Treasure, D. B. Woodside, C. M. Bulik, S.-A. Bacanu, B. Devlin, W. H. Berrettini, D. Goldman a W. H. Kaye, 2005. Association of multiple DRD2 polymorphisms with anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology*. 30(9), 1703–1710.
- Brandys, M. K., M. C. T. Slof-Op't Landt, A. A. Van Elburg, R. Ophoff, W. Verduijn, I. Meulenbelt, C. M. Middeldorp, D. I. Boomsma, E. F. van Furth, E. Slagboom, M. J. H. Kas a R. A. H. Adan, 2012. Anorexia nervosa and the Val158Met polymorphism of the COMT gene: meta-analysis and new data. *Psychiatric Genetics*. 22(3), 130–136.
- Brown, A. S., J. van Os, C. Driessens, H. W. Hoek a E. S. Susser, 2000. Further evidence of relation between prenatal famine and major affective disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 157(2), 190–195.
- Bulik, C. M., P. F. Sullivan, F. Tozzi, H. Furberg, P. Lichtenstein a N. L. Pedersen, 2006. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Archives of General Psychiatry*. 63(3), 305–312.
- Calati, R., D. de Ronchi, M. Bellini a A. Serretti, 2011. The 5-HTTLPR polymorphism and eating disorders: a meta-analysis. *The International Journal of Eating Disorders*. 44(3), 191–199.
- Campbell, D. A., D. Sundaramurthy, A. F. Markham a L. F. Pieri, 1998. Lack of association between 5-HT2A gene promoter polymorphism and susceptibility to anorexia nervosa. *Lancet*. 351(9101), 499.
- Carli, M., M. Baviera, R. W. Invernizzi a C. Balducci, 2006. Dissociable contribution of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in the medial prefrontal cortex to different aspects of executive control such as impulsivity and compulsive perseveration in rats. *Neuropsychopharmacology*. 31(4), 757–767.
- Carter, C. S., A. M. Macdonald, M. Botvinick, L. L. Ross, V. A. Stenger, D. N. a Jonathan D. Cohen, 2000. Parsing executive processes: Strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 97(4), 1944–1948.
- Caspi, A., K. Sugden, T. E. Moffitt, A. Taylor, I. W. Craig, H. Harrington, J. McClay, J. Mill, J. M., A. Braithwaite a R. Poulton, 2003. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 301(5631), 386–389.
- Castellini, G., V. Ricca, L. Lelli, S. Bagnoli, E. Lucenteforte, C. Faravelli, S. Sorbi a B. Nacmias, 2012. Association between serotonin transporter gene polymorphism and eating disorders outcome: A 6-year follow-up study. *American Journal of Medical Genetics*. 159B(5), 491–500.
- Cervo, L., E. Mocaër, A. Bertaglia A. R. Samanin, 2000. Roles of 5-HT1A receptors in the dorsal raphe and dorsal hippocampus in anxiety assessed by the behavioral effects of 8-OH-DPAT and S 15535 in a modified Geller–Seifter conflict model. *Neuropharmacology*. 39(6), 1037–1043.

- Clarke, T.-K., A. R. D. Weiss, T. N. Ferraro, K. M. Kampman, C. A. Dackis, H. M. Pettinati, C. P. O'Brien, D. W. Oslin, F. W. Lohoff a W. H. Berrettini, 2014. The dopamine receptor D2 (DRD2) SNP rs1076560 is associated with opioid addiction. *Annals of Human Genetics*. 78(1), 33–39.
- Clausen, L., J.H. Rosenvinge, O. F. a K. Rokkedal, 2011. Validating the Eating Disorder Inventory-3 (EDI-3): A Comparison Between 561 Female Eating Disorders Patients and 878 Females from the General Population. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*. 33(1), 101–110.
- Costas, J., J.Sanjuán, R. Ramos-Ríos, E. Paz, S. Agra, J. L. Ivorra, M. Páramo, J. Brenlla a M. Arrojo, 2011. Heterozygosity at catechol-O-methyltransferase Val158Met and schizophrenia: new data and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*. 45(1), 7–14.
- Deep, A. L., L. M. Nagy, T. E. Weltzin, R. Rao A W. H. Kaye, 1995. Premorbid onset of psychopathology in long-term recovered anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*. 17(3), 291–297.
- Degortes, D., T. Zanetti, E. Tenconi, P. Santonastaso a A. Favaro, 2014. Childhood obsessive-compulsive traits in anorexia nervosa patients, their unaffected sisters and healthy controls: a retrospective study. *The Journal of the Eating Disorders Association*. 22(4), 237–242.
- Duan, J., M. S. Wainwright, J. M. Comeron, N. Saitou, A. R. Sanders, J. Gelernter a P. V. Gejman, 2003. Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Human Molecular Genetics*. 12(3), 205–216.
- Eddy, K. T., P. K. Keel, D. J. Dorer, S. S. Delinsky, D. L. Franko a D. B. Herzog, 2002. Longitudinal comparison of anorexia nervosa subtypes. *The International Journal of Eating Disorders*. 31(2), 191–201.
- Enoch, M.-A., W. H. Kaye, A. Rotondo, B. D. Greenberg, D. L. Murphy a D. Goldman, 1998. 5-HT2A promoter polymorphism –1438G/A, anorexia nervosa, and obsessive-compulsive disorder. *The Lancet*. 351(9118), 1785–1786.
- Faurion, A., B. Cerf, P. F. van de Moortele, E. Lobel, P. Mac Leod a D. le Bihan, 1999. Human taste cortical areas studied with functional magnetic resonance imaging: evidence of functional lateralization related to handedness. *Neuroscience Letters*. 277(3), 189–192.
- Favaro, A., E. Tenconi a P. Santonastaso, 2006. Perinatal factors and the risk of developing anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Archives of General Psychiatry*. 63(1), 82–88.
- Favaro, A., M. Clementi, R. Manara, R. Bosello, M. Forzan, A. Bruson, E. Tenconi, D. Degortes, F. Titton, F. di Salle a P. Santonastaso, 2013. Catechol-O-methyltransferase genotype modifies executive functioning and prefrontal functional connectivity in women with anorexia nervosa. *Journal of psychiatry & neuroscience*. 38(4), 241–248.
- Fichter, M. M., N. Quadflieg A S. Hedlund, 2006. Twelve-year course and outcome predictors of anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*. 39(2), 87–100.
- Fichter, M. Maximilian a N. Quadflieg, 2016. Mortality in eating disorders - results of a large prospective clinical longitudinal study. *The International Journal of Eating Disorders*. 49(4), 391–401.
- Frank, G. K., W. H. Kaye, C. C. Meltzer, J. C. Price, P. Greer, C. McConaha a K. Skovira, 2002. Reduced 5-HT2A receptor binding after recovery from anorexia nervosa. *Biological Psychiatry*. 52(9), 896–906.

- Frank, G. K., U. F. Bailer, S. E. Henry, W. Drevets, C. C. Meltzer, J. C. Price, C. A. Mathis, A. Wagner, J. Hoge, S. Ziolko, N. Barbarich-Marsteller, L. Weissfeld a W. H. Kaye, 2005. Increased dopamine D2/D3 receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [¹¹c]raclopride. *Biological Psychiatry*. 58(11), 908–912.
- Frieling, H., K. D. Römer, J. Wilhelm, T. Hillemacher, J. Kornhuber, M. de Zwaan, G. E. Jacoby a S. Bleich, 2006. Association of catecholamine-O-methyltransferase and 5-HTTLPR genotype with eating disorder-related behavior and attitudes in females with eating disorders. *Psychiatric Genetics*. 16(5), 205–208.
- Frisch, A., N. Laufer, Y. Danziger, E. Michaelovsky, S. Leor, C. Carel, D. Stein, S. Fenig, M. Mimouni, A. Apter a A. Weizman, 2001. Association of anorexia nervosa with the high activity allele of the COMT gene: a family-based study in Israeli patients. *Molecular Psychiatry*. 6(2), 243–245.
- Fumeron, F., D. Betoulle, R. Aubert, B. Herbeth, G. Siest a D. Rigaud, 2001. Association of a functional 5-HT transporter gene polymorphism with anorexia nervosa and food intake. *Molecular Psychiatry*. 6(1), 9–10.
- Gabrovsek, M., M. Breclj-Anderluh, L. Bellodi, E. Cellini, D. Di Bella, X. Estivill, F. Fernandez-Aranda, B. Freeman, F. Geller, M. Gratacos, R. Haigh, J. Hebebrand, A. Hinney, J. Holliday, X. Hu, A. Karwautz, B. Nacmias, M. Ribases, H. Remschmidt, R. Komel, S. Sorbi, M. Tomori, J. Treasure, G. Wagner, J. Zhao a D. A. Collier, 2004. Combined family trio and case-control analysis of the COMT Val158Met polymorphism in European patients with anorexia nervosa. *American Journal of Medical Genetics*. 124B(1), 68–72.
- Garner, D. M., M. P. Olmstead a J. Polivy, 1983. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. *International Journal of Eating Disorders*. 2(2), 15–34.
- Gervasini, G., I. Gordillo, A. Garcia-Herraiz, I. Flores, M. Jiménez, M. Monge a J. A. Carrillo, 2012. Polymorphisms in serotonergic genes and psychopathological traits in eating disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 32(3), 426–428.
- Gervasini, G., I. Gordillo, A. García-Herráiz, I. Flores, M. Jiménez, M. Monge a J. Antonio Carrillo, 2013. Influence of dopamine polymorphisms on the risk for anorexia nervosa and associated psychopathological features. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 33(4), 551–555.
- Godart, N. T., M. F. Flament, Y. Lecrubier a P. Jeammet, 2000. Anxiety disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa: co-morbidity and chronology of appearance. *European Psychiatry*. 15(1), 38–45.
- Goodman, A., A. Heshmati, N. Malki a I. Koupil, 2014. Associations between birth characteristics and eating disorders across the life course: findings from 2 million males and females born in Sweden, 1975-1998. *American Journal of Epidemiology*. 179(7), 852–863.
- Gorwood, P., J. Adès, L. Bellodi, E. Cellini, D. A. Collier, D. Di Bella, M. Di Bernardo, X. Estivill, F. Fernandez-Aranda, M. Gratacos, J. Hebebrand, A. Hinney, X. Hu, A. Karwautz, A. Kipman, M. C. Mouren-Siméoni, B. Nacmias, M. Ribasés, H. Remschmidt, V. Ricca, C. M. Rotella, S. Sorbi, J. Treasure a EC Framework V 'Factors in Healthy Eating' consortium, 2002. The 5-HT(2A) -1438G/A polymorphism in anorexia nervosa: a combined analysis of 316 trios from six European centres. *Molecular Psychiatry*. 7(1), 90–94.
- Gottfried, J. A., J. O'doherty a R. J. Dolan, 2003. Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science*. 301(5636), 1104–1107.
- Halmi, K. A., D. Bellace, S. Berthod, S. Ghosh, W. Berrettini, H. A. Brandt, C. M. Bulik, S. Crawford, M. M. Fichter, C. L. Johnson, A. Kaplan, W. H. Kaye, L. Thornton, J. Treasure, D. B. Woodside a M.

- Strober, 2012. An examination of early childhood perfectionism across anorexia nervosa subtypes. *The International Journal of Eating Disorders*. 45(6), 800–807.
- Haase, L., B. Cerf-Ducastel a C. Murphy, 2009. Cortical activation in response to pure taste stimuli during the physiological states of hunger and satiety. *NeuroImage*. 44(3), 1008–1021.
- Hare, T. A., J. O’Doherty, C. F. Camerer, W. Schultz a A. Rangel, 2008. Dissociating the role of the orbitofrontal cortex and the striatum in the computation of goal values and prediction errors. *The Journal of Neuroscience*. 28(22), 5623–5630.
- Hall, H., G. Sedvall, O. Magnusson, J. Kopp, C. Halldin a L. Farde, 1994. Distribution of D1- and D2-dopamine receptors, and dopamine and its metabolites in the human brain. *Neuropsychopharmacology*. 11(4), 245–256.
- Heils, A., A. Teufel, S. Petri, G. Stöber, P. Riederer, D. Bengel a K. P. Lesch, 1996. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Journal of Neurochemistry*. 66(6), 2621–2624.
- Hernández, S., B. Camarena, L. González, A. Caballero, G. Flores, A. Aguilar, S. Hernández, B. Camarena, L. González, A. Caballero, G. Flores a A. Aguilar, 2016. A family-based association study of the HTR1B gene in eating disorders. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 38(3), 239–242.
- Hinney, A., N. Barth, A. Ziegler, S. Von Prittwitz, A. Hamann, K. Hennighausen, K. M. Pirke, A. Heils, K. Rosenkranz, H. Roth, H. Coners, H. Mayer, W. Herzog, A. Siegfried, G. Lehmkuhl, F. Poustka, M. H. Schmidt, H. Schäfer, K. H. Grzeschik, K. P. Lesch, K. U. Lentz, H. Remschmidt a J. Hebebrand, 1997. Serotonin transporter gene-linked polymorphic region: allele distributions in relationship to body weight and in anorexia nervosa. *Life Sciences*. 61(21), 295–303.
- Hoang, U., M. Goldacre a A. James, 2014. Mortality following hospital discharge with a diagnosis of eating disorder: national record linkage study, England, 2001–2009. *The International Journal of Eating Disorders*. 47(5), 507–515.
- Holsen, L. M., E. A. Lawson, J. Blum, E. Ko, N. Makris, P. K. Fazeli, A. Klibanski a J. M. Goldstein, 2012. Food motivation circuitry hypoactivation related to hedonic and nonhedonic aspects of hunger and satiety in women with active anorexia nervosa and weight-restored women with anorexia nervosa. *Journal of psychiatry & neuroscience*. 37(5), 322–332.
- Hu, X., O. Giotakis, T. Li, A. Karwautz, J. Treasure a D. A. Collier, 2003. Association of the 5-HT2c gene with susceptibility and minimum body mass index in anorexia nervosa. *Neuroreport*. 14(6), 781–783.
- Hudson, J. I., E. Hiripi, H. G. Pope a R. C. Kessler, 2007. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biological Psychiatry*. 61(3), 348–358.
- Huttenlocher, P. R. a A. S. Dabholkar, 1997. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *The Journal of Comparative Neurology*. 387(2), 167–178.
- Chen, J., Q. Kang, W. Jiang, J. Fan, M. Zhang, S. Yu a C. Zhang, 2015. The 5-HTTLPR confers susceptibility to anorexia nervosa in Han Chinese: Evidence from a case-control and family-based study. *PLOS ONE*. 10(3), e0119378.
- Kaye, W. H., D. C. Jimerson, C. R. Lake a M. H. Ebert, 1985. Altered norepinephrine metabolism following long-term weight recovery in patients with anorexia nervosa. *Psychiatry Research*. 14(4), 333–342.
- Kaye, W. H., H. E. Gwirtsman, D. T. George a M. H. Ebert, 1991. Altered serotonin activity in anorexia nervosa after long-term weight restoration. Does elevated cerebrospinal fluid 5-

- hydroxyindoleacetic acid level correlate with rigid and obsessive behavior? *Archives of General Psychiatry*. 48(6), 556–562.
- Kaye, W. H., G. K. Frank a C. McConaha, 1999. Altered dopamine activity after recovery from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology*. 21(4), 503–506.
- Kaye, W. H., N. C. Barbarich, K. Putnam, K. A. Gendall, J. Fernstrom, M. Fernstrom, C. W. McConaha a A. Kishore, 2003. Anxiolytic effects of acute tryptophan depletion in anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*. 33(3), 257-267.
- Kaye, W. H., C. M. Bulik, L. Thornton, N. Barbarich a K. Masters, 2004. Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *The American Journal of Psychiatry*. 161(12), 2215–2221.
- Kerr, K. L., S. E. Moseman, J. A. Avery, J. Bodurka, N. L. Zucker a W. K. Simmons, 2016. Altered insula activity during visceral interoception in weight-restored patients with anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology*. 41(2), 521–528.
- Keski-Rahkonen, A., H. W. Hoek, E. S. Susser, M. S. Linna, E. Sihvola, A. Raevuori, C. M. Bulik, Jaakko Kaprio a Aila Rissanen, 2007. Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. *The American Journal of Psychiatry*. 164(8), 1259–1265.
- Kortegaard, L. S., K. Hoerder, J. Joergensen, C. Gillberg a K. O. Kyvik, 2001. A preliminary population-based twin study of self-reported eating disorder. *Psychological Medicine*. 31(2), 361–365.
- Klump, K. L., K. B. Miller, P. K. Keel, M. McGue a W. G. Iacono, 2001. Genetic and environmental influences on anorexia nervosa syndromes in a population-based twin sample. *Psychological Medicine*. 31(4), 737–740.
- Klump, K. L., M. Strober, C. M. Bulik, L. Thornton, C. Johnson, B. Devlin, M. M. Fichter, K. A. Halmi, A. S. Kaplan, D. B. Woodside, S. Crow, J. Mitchell, A. Rotondo, P. K. Keel, W. H. Berrettini, K. Plotnicov, C. Pollice, L. R. Lilenfeld a Walter H. Kaye, 2004. Personality characteristics of women before and after recovery from an eating disorder. *Psychological Medicine*. 34(8), 1407–1418.
- Klump, K. L., S. A. Burt, M. McGue a W. G. Iacono, 2007. Changes in genetic and environmental influences on disordered eating across adolescence: a longitudinal twin study. *Archives of General Psychiatry*. 64(12), 1409–1415.
- Kraemer, H. C., A. E. Kazdin, D. R. Offord, R. C. Kessler, P. S. Jensen a D. J. Kupfer, 1997. Coming to terms with the terms of risk. *Archives of General Psychiatry*. 54(4), 337–343.
- Kurth, F., K. Zilles, P. T. Fox, A. R. Laird a S. B. Eickhoff, 2010. A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain structure & function*. 214(5–6), 519–534.
- Lachman, H. M., D. F. Papolos, T. Saito, Y. M. Yu, C. L. Szumlanski a R. M. Weinshilboum, 1996. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*. 6(3), 243–250.
- Lasky-Su, J. A., S. V. Faraone, S. J. Glatt a M. T. Tsuang, 2005. Meta-analysis of the association between two polymorphisms in the serotonin transporter gene and affective disorders. *American Journal of Medical Genetics*. 133B(1), 110–115.
- Lee, Y. a P.-Y. Lin, 2010. Association between serotonin transporter gene polymorphism and eating disorders: a meta-analytic study. *The International Journal of Eating Disorders*. 43(6), 498–504.

- Lesch, K. P., D. Bengel, A. Heils, S. Z. Sabol, B. D. Greenberg, S. Petri, J. Benjamin, C. R. Müller, D. H. Hamer a D. L. Murphy, 1996. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 274(5292), 1527–1531.
- Lilenfeld, L. R., W. H. Kaye, C. G. Greeno, K. R. Merikangas, K. Plotnicov, C. Pollice, R. Rao, M. Strober, C. M. Bulik a L. Nagy, 1998. A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: psychiatric disorders in first-degree relatives and effects of proband comorbidity. *Archives of General Psychiatry*. 55(7), 603–610.
- Lussana, F., R. C. Painter, M. C. Ocke, H. R. Buller, P. M. Bossuyt a T. J. Roseboom, 2008. Prenatal exposure to the Dutch famine is associated with a preference for fatty foods and a more atherogenic lipid profile. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 88(6), 1648–1652.
- Matsushita, S., K. Suzuki, M. Murayama, N. Nishiguchi, A. Hishimoto, A. Takeda, O. Shirakawa a S. Higuchi, 2004. Serotonin transporter regulatory region polymorphism is associated with anorexia nervosa. *American Journal of Medical Genetics*. 128B(1), 114–117.
- McCall, J. G., R. Al-Hasani, E.R. Siuda, D. Y. Hong, A. J. Norris, C. P. Ford a M. R. Bruchas, 2015. CRH engagement of the *locus coeruleus* noradrenergic system mediates stress-induced anxiety. *Neuron*. 87(3), 605–620.
- McClure, S. M., D. I. Laibson, G. Loewenstein a J. D. Cohen, 2004. Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science*. 306(5695), 503–507.
- Micali, N., E. Simonoff aj. Treasure, 2007. Risk of major adverse perinatal outcomes in women with eating disorders. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 190, 255–259.
- Michelon, S., E. Tenconi, E. Bonello, D. Degortes, M. de Toffol, A. Favaro, P. Santonastaso a M. Nassuato, 2017. Prenatal stress exposure as a risk factor for anorexia nervosa: A controlled study. *European Psychiatry*. 41, 557.
- Mikołajczyk, E., A. Grzywacz a J. Samochowiec, 2010. The association of catechol-O-methyltransferase genotype with the phenotype of women with eating disorders. *Brain Research*. 1307, 142–148.
- Mikołajczyk, E., M. Smiarowska, A. Grzywacz a J. Samochowiec, 2006. Association of eating disorders with catechol-o-methyltransferase gene functional polymorphism. *Neuropsychobiology*. 54(1), 82–86.
- Moresco, F. M., M. Dieci, A. Vita, C. Messa, C. Gobbo, L. Galli, G. Rizzo, A. Panzacchi, L. de Peri, G. Invernizzi a F. Fazio, 2002. In vivo serotonin 5HT(2A) receptor binding and personality traits in healthy subjects: a positron emission tomography study. *NeuroImage*. 17(3), 1470–1478..
- Nacmias, B., V. Ricca, A. Tedde, B. Mezzani, C. M. Rotella a S. Sorbi, 1999. 5-HT2A receptor gene polymorphisms in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Neuroscience Letters*. 277(2), 134–136.
- Oberndorfer, T. A., G. K.W. Frank, A. N. Simmons, A. Wagner, D. McCurdy, J. L. Fudge, T.T. Yang, M. P. Paulus a W. H. Kaye, 2013. Altered insula response to sweet taste processing after recovery from anorexia and bulimia nervosa. *American Journal of Psychiatry*. 170(10), 1143–1151.
- Oberndorfer, T., A. Simmons, D. Mccurdy, I. Strigo, S. Matthews, T. Yang, Z. Irvine a W. H. Kaye, 2013a. Greater anterior insula activation during anticipation of food images in women recovered from anorexia nervosa versus controls. *Psychiatry Research*. 214(2), 132–141.

- Okuyama, Y., H. Ishiguro, M. Nankai, H. Shibuya, A. Watanabe a T. Arinami, 2000. Identification of a polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with the human novelty seeking personality trait. *Molecular Psychiatry*. 5(1), 64–69.
- Ongür, D., X. An a J. L. Price, 1998. Prefrontal cortical projections to the hypothalamus in macaque monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*. 401(4), 480–505.
- Paez, X., B. G. Stanley a S. F. Leibowitz, 1993. Microdialysis analysis of norepinephrine levels in the paraventricular nucleus in association with food intake at dark onset. *Brain Research*. 606(1), 167–170.
- Pauli-Pott, U., S. Friedel, S. Friedl, A. Hinney a J. Hebebrand, 2009. Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR), environmental conditions, and developing negative emotionality and fear in early childhood. *Journal of Neural Transmission*. 116(4), 503–512.
- Pike, K. M., A. Hilbert, D. E. Wilfley, C. G. Fairburn, F. A. Dohm, B. T. Walsh a R. Striegel-Moore, 2008. Toward an understanding of risk factors for anorexia nervosa: a case-control study. *Psychological Medicine*. 38(10), 1443–1453.
- Pompeiano, M., J. M. Palacios a G. Mengod, 1992. Distribution and cellular localization of mRNA coding for 5-HT1A receptor in the rat brain: correlation with receptor binding. *The Journal of Neuroscience*. 12(2), 440–453.
- Racine, S. E. a J. E. Wildes, 2015. Emotion dysregulation and anorexia nervosa: an exploration of the role of childhood abuse. *The International Journal of Eating Disorders*. 48(1), 55–58.
- Ricca, V., B. Nacmias, M. Boldrini, E. Cellini, M. di Bernardo, C. Ravaldi, A. Tedde, S. Bagnoli, G. Franco Placidi, C. M. Rotella a S. Sorbi, 2004. Psychopathological traits and 5-HT2A receptor promoter polymorphism (-1438 G/A) in patients suffering from Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Neuroscience Letters*. 365(2), 92–96.
- Robbins, T. W. a B. J. Everitt, 1992. Functions of dopamine in the dorsal and ventral striatum. *Seminars in Neuroscience*. 4(2), 119–127.
- Rybakowski, F., A. Słopień, M. Dmitrzak-Weglarz, P. Czerski, J. Hauser a A. Rajewski, 2003. Association study of 5-HT2A receptor gene polymorphism in anorexia nervosa in Polish population. *Psychiatria Polska*. 37(1), 47–55.
- Rybakowski, F., A. Słopien, M. Dmitrzak-Weglarz, P. Czerski, A. Rajewski a J. Hauser, 2006. The 5-HT2A -1438 A/G and 5-HTTLPR polymorphisms and personality dimensions in adolescent anorexia nervosa: association study. *Neuropsychobiology*. 53(1), 33–39.
- Sáiz, P. A., M. P. García-Portilla, C. Arango, B. Morales, V. Alvarez, E. Coto, J. M. Fernández, M. T. Bascarán, M. Bousoño a J. Bobes, 2007. Association study of serotonin 2A receptor (5-HT2A) and serotonin transporter (5-HTT) gene polymorphisms with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 31(3), 741–745.
- Santana, N., A. Bortolozzi, J. Serrats, G. Mengod a F. Artigas, 2004. Expression of serotonin1A and serotonin2A receptors in pyramidal and GABAergic neurons of the rat prefrontal cortex. *Cerebral Cortex*. 14(10), 1100–1109.
- Shor-Posner, G., J. A. Grinker, C. Marinescu, O. Brown a S. F. Leibowitz, 1986. Hypothalamic serotonin in the control of meal patterns and macronutrient selection. *Brain Research Bulletin*. 17(5), 663–671.

- Silberg, J. L. a C. M. Bulik, 2005. The developmental association between eating disorders symptoms and symptoms of depression and anxiety in juvenile twin girls. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*. 46(12), 1317–1326.
- Simansky, K. J., K. D. Dave, B. R. Inemer, D. M. Nicklous, J. M. Padron, V. J. Aloyo a A. G. Romano, 2004. A 5-HT_{2C} agonist elicits hyperactivity and oral dyskinesia with hypophagia in rabbits. *Physiology & Behavior*. 82(1), 97–107.
- Simmons, A., I. Strigo, S. C. Matthews, M. P. Paulus a M. B. Stein, 2006. Anticipation of aversive visual stimuli is associated with increased insula activation in anxiety-prone subjects. *Biological Psychiatry*. 60(4), 402–409.
- Sollid, C. P. K. Wisborg, J. HjørT a N. J. Secher, 2004. Eating disorder that was diagnosed before pregnancy and pregnancy outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 190(1), 206–210.
- Soubrié, P., 1986. Reconciling the role of central serotonin neurons in human and animal behavior. *Behavioral and Brain Sciences*. 9(2), 319–335.
- Steinhausen, H.-C., H. Jakobsen, D. Helenius, P. Munk-Jørgensen a M. Strober, 2015. A nation-wide study of the family aggregation and risk factors in anorexia nervosa over three generations. *The International Journal of Eating Disorders*. 48(1), 1–8.
- Strigo, I. A., S. C. Matthews, A. N. Simmons, T. Oberndorfer, M. Klabunde, L. E. Reinhardt a W. H. Kaye, 2013. Altered insula activation during pain anticipation in individuals recovered from anorexia nervosa: evidence of interoceptive dysregulation. *The International journal of eating disorders*. 46(1), 23–33.
- Strober, M., R. Freeman, C. Lampert, J. Diamond a W. Kaye, 2000. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *The American Journal of Psychiatry*. 157(3), 393–401.
- Suisman, J. L., J. K. Thompson, P. K. Keel, S. A. Burt, M. Neale, S. Boker, C. Sisk a Kelly L. Klump, 2014. Genetic and environmental influences on thin-ideal internalization across puberty and preadolescent, adolescent, and young adult development. *The International Journal of Eating Disorders*. 47(7), 773–783.
- Sundaramurthy, D., L. F. Pieri, H. Gape, A. F. Markham a D. A. Campbell, 2000. Analysis of the serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) in anorexia nervosa. *American Journal of Medical Genetics*. 96(1), 53–55.
- Swanson, S. A., S. J. Crow, D. le Grange, J. Swendsen a K. R. Merikangas, 2011. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents. Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *Archives of General Psychiatry*. 68(7), 714–723.
- Tamayo Y Ortiz, M., M. M. Téllez-Rojo, B. Trejo-Valdivia, L. Schnaas, E. Osorio-Valencia, B. Coull, D. Bellinger, R. J. Wright a R. O. Wright, 2017. Maternal stress modifies the effect of exposure to lead during pregnancy and 24-month old children's neurodevelopment. *Environment International*. 98, 191–197.
- Tchanturia, K., M. B. Anderluh, R. G. Morris, S. Rabe-Hesketh, D. A. Collier, P. Sanchez aj. L. Treasure, 2004. Cognitive flexibility in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 10(4), 513–520.
- Tozzi, F., L. M. Thornton, K. L. Klump, M. M. Fichter, K. A. Halmi, A. S. Kaplan, M. Strober, D. B. Woodside, S. Crow, J. Mitchell, A. Rotondo, M. Mauri, G. Cassano, P. Keel, K. H. Plotnicov, C.

- Pollice, L. R. Lilenfeld, W. H. Berrettini, C. M. Bulik a W. H. Kaye, 2005. Symptom fluctuation in eating disorders: correlates of diagnostic crossover. *The American Journal of Psychiatry*. 162(4), 732–740.
- Uher, R., Tara M., M. J. Brammer, T. Dalgleish, M. L. Phillips, V. W. Ng, C. M. Andrew, S. C. R. Williams, I. C. Campbell aj. Treasure, 2004. Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders. *The American Journal of Psychiatry*. 161(7), 1238–1246.
- Urwin, R. E., B. Bennetts, B. Wilcken, B. Lampropoulos, P. Beumont, S. Clarke, J. Russell, S. Tanner A K. P. Nunn, 2002. Anorexia nervosa (restrictive subtype) is associated with a polymorphism in the novel norepinephrine transporter gene promoter polymorphic region. *Molecular Psychiatry*. 7(6), 652–657.
- Urwin, R. E., B.H. Bennetts, B. Wilcken, B. Lampropoulos, P. J. V. Beumont, J. D. Russell, S. L. Tanner a K. P. Nunn, 2003. Gene-gene interaction between the monoamine oxidase A gene and solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, noradrenalin) member 2 gene in anorexia nervosa (restrictive subtype). *European Journal of Human Genetics*. 11(12), 945–950.
- Urwin, R. E. a K. P. Nunn, 2005. Epistatic interaction between the monoamine oxidase A and serotonin transporter genes in anorexia nervosa. *European journal of human genetics*. 13(3), 370–375.
- VanHuyse, J. L., S. A. Burt, S. M. O'Connor, J. K. Thompson a K. L. Klump, 2016. Socialization and selection effects in the association between weight conscious peer groups and thin-ideal internalization: A co-twin control study. *Body Image*. 17, 1–9.
- Verhoeff, N. P. L. G., B. K. Christensen, D. Hussey, M. Lee, G. Papatheodorou, L. Kopala, Q. Rui, R. B. Zipursky a S. Kapur, 2003. Effects of catecholamine depletion on D2 receptor binding, mood, and attentiveness in humans: a replication study. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. 74(2), 425–432.
- Vocks, S., S. Herpertz, C. Rosenberger, W. Senf a E. R. Gizewski, 2011. Effects of gustatory stimulation on brain activity during hunger and satiety in females with restricting-type anorexia nervosa: an fMRI study. *Journal of Psychiatric Research*. 45(3), 395–403.
- Wagner, A., N. C. Barbarich-Marsteller, G. K. Frank, U. F. Bailer, S. A. Wonderlich, R. D. Crosby, S. E. Henry, V. Vogel, K. Plotnicov, C. McConaha a W. H. Kaye, 2006. Personality traits after recovery from eating disorders: Do subtypes differ? *International Journal of Eating Disorders*. 39(4), 276–284.
- Wagner, A., H. Aizenstein, L. Mazurkewicz, J. Fudge, G. K. Frank, K. Putnam, U. F. Bailer, L. Fischer a W. H. Kaye, 2007. Altered insula response to taste stimuli in individuals recovered from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology*. 33(3), 513–523.
- Wagner, A., H. Aizenstein, V. K. Venkatraman, J. Fudge, J. C. May, L. Mazurkewicz, G. K. Frank, U. F. Bailer, L. Fischer, V. Nguyen, C. Carter, K. Putnam a W. H. Kaye, 2007a. Altered reward processing in women recovered from anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry*. 164(12), 1842–1849.
- Watson, H. J., S. Zerwas, L. Torgersen, K. Gustavson, E. W. Diemer, G. P. Knudsen, T. Reichborn-Kjennerud a C. M. Bulik, 2017. Maternal eating disorders and perinatal outcomes: A three-generation study in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Journal of Abnormal Psychology*. 126(5), 552–564.
- Wierenga, C. E., A. Bischoff-Grethe, A. J. Melrose, Z. Irvine, L. Torres, U. F. Bailer, A. Simmons, J. L. Fudge, S. M. McClure, A. Ely a W. H. Kaye, 2015. Hunger does not motivate reward in women remitted from anorexia nervosa. *Biological Psychiatry*. 77(7), 642–652.

Weisstaub, N. V., M. Zhou, A. Lira, E. Lambe, J. González-Maeso, J.-P. Hornung, E. Sibille, M. Underwood, S. Itohara, W. T. Dauer, M. S. Ansorge, E. Morelli, J. J. Mann, M. Toth, G. Aghajanian, S. C. Sealton, R. Hen a J. A. Gingrich, 2006. Cortical 5-HT_{2A} receptor signaling modulates anxiety-like behaviors in mice. *Science*. 313(5786), 536–540.

Wedzony, K., A. Chocyk, M. Maćkowiak, K. Fijał A A. Czyrak, 2000. Cortical localization of dopamine D₄ receptors in the rat brain--immunocytochemical study. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 51(2), 205–221.

Westberg, L., J. Bah, M. Råstam, C. Gillberg, E. Wentz, J. Melke, M. Hellstrand a E. Eriksson, 2002. Association between a Polymorphism of the 5-HT_{2C} Receptor and Weight Loss in Teenage Girls. *Neuropsychopharmacology*. 26(6), 789–793.

Westergaard, G. C., Stephen J. Suomi, T. J. Chavanne, L Houser, A. Hurley, A. Cleveland, P. J. Snoy a J. D. Higley, 2003. Physiological correlates of aggression and impulsivity in free-ranging female primates. *Neuropsychopharmacology*. 28(6), 1045–1055.

Rewievs

Frank, G. K.W. a W. H. Kaye, 2012. Current status of functional imaging in eating disorders. *The International journal of eating disorders*. 45(6), 723-736.

Kaye, W. H., J. L. Fudge a M. Paulus, 2009. New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nature Reviews Neuroscience*. 10(8), 573–584.

Kaye, W. H., C. E. Wierenga, U. F. Bailer, A. N. Simmons a A. Bischoff-Grethe, 2013. Nothing tastes as good as skinny feels: The neurobiology of anorexia nervosa. *Trends in neurosciences*. 36(2), 110-120.

Mazzeo, S. E. a C. M. Bulik, 2009. Environmental and genetic risk factors for eating disorders: What the clinician needs to know. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 18(1), 67–82.

Phillips, M. L., W. C. Drevets, S. L. Rauch a R. Lane, 2003. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biological Psychiatry*. 54(5), 504–514.

Phillips, M. L., W. C. Drevets, S. L. Rauch a R. Lane, 2003a. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biological Psychiatry*. 54(5), 515–528.

Bibliografie

Papežová, H., 2010. *Spektrum poruch příjmu potravy: interdisciplinární přístup*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-2425-6.

Internetové zdroje

URL1: <https://www.allianceforeatingdisorders.com/portal/dsm-anorexia> (ke dni 20.8.2017)