

Psihodinamika i epigenetika poremećaja ličnosti i poremećaja hranjenja

Lukaš, Antonia

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:560037>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-29**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Antonia Lukaš

**Psihodinamika i epigenetika poremećaja
ličnosti i poremećaja hranjenja**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom izv.prof.dr.sc. Darka Marčinka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Popis oznaka i kratica:

AAI	upitnik o privrženosti kod odraslih (engl. <i>adult attachment interview</i>)
ADHD	poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje (engl. <i>attention deficit hyperactivity disorder</i>)
AN	anoreksija nervoza
ANP	atrijski natriuretski peptid
APL	antisocijalni poremećaj ličnosti (engl. <i>antisocial personality disorder</i>)
BDNF	moždani neurotrofni čimbenik (engl. <i>brain-derived neurotrophic factor</i>)
BED	poremećaj kompulzivnog prejedanja (engl. <i>binge eating disorder</i>)
ITM	indeks tjelesne mase (engl. <i>body mass index</i>)
BN	bulimija nervoza
CNR	kanabinoidni receptor
COMT	katehol-O-metil transferaza
CRP	C-reaktivni protein
DAT	transporter dopamina
DNA	deoksiribonukleinska kiselina
DR	dopaminski receptor
DSM-IV	Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje 4. izdanje (engl. <i>Diagnostical and Statistical Manual 4th edition</i>)
DSM-5	Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje 5. izdanje (engl. <i>Diagnostical and Statistical Manual 5th edition</i>)
EWAS	epigenomska asocijacijska studija (engl. <i>epigenome-wide association study</i>)
G×E	interakcije gena i okoliša
GR	glukokortikoidni receptor
GPL	granični poremećaj ličnosti (engl. <i>borderline personality disorder</i>)
GWAS	cijelogenomska asocijacijska studija (engl. <i>genome-wide association study</i>)
HPA	ljudski trombocitni antigen (engl. <i>human platelet antigen</i>)
I-DBT	intenzivna dijalektičko-bihevioralne terapija
IPL	izbjegavajući poremećaj ličnosti (engl. <i>avoidant personality disorder</i>)
KBT	kognitivno-bihevioralna terapija

LEP	leptin
MAOA	monoaminoksidaza A
NMDA	N-metil-D-aspartat
NPL	narcistički poremećaj ličnosti (engl. <i>narcissistic personality disorder</i>)
OPL	ovisni poremećaj ličnosti (engl. <i>dependent personality disorder</i>)
PH	poremećaji hranjenja (engl. <i>eating disorder</i>)
POMC	pro-opiomelanokortin
PRIMA1	prolinom bogati promotor gena membranskog sidra 1 (engl. <i>proline rich membrane anchor</i>)
PRN	princijalizacija
PRO	projekcija
rDNA	ribosomska deoksiribonukleinska kiselina
REV	premeštanje (engl. <i>reversal</i>)
SAP	socijalni anksiozni poremećaj (engl. <i>social anxiety disorder</i>)
SPL	shizotipni poremećaj ličnosti (engl. <i>schizotypal personality disorder</i>)
SNP	polimorfizmi pojedinačnog nukleotida (engl. <i>single nucleotide polymorphism</i>)
TAO	okretanje protiv objekta (engl. <i>turning against object</i>)
TAS	okretanje protiv samoga sebe (engl. <i>turning against self</i>)

SADRŽAJ

POPIS OZNAKA I KRATICA.....
SAŽETAK.....
SUMMARY.....
POREMEĆAJI LIČNOSTI	
PSIHODINAMIKA POREMEĆAJA LIČNOSTI.....	1
INTEGRIRANA PERSPEKTIVA POREMEĆAJA LIČNOSTI.....	1
ETIOLOGIJA PSIHOLOGIJE.....	2
PSIHODINAMIKA PSIHOLOGIJE.....	3
SNAGA EGA.....	3
MEHANIZMI OBRANE.....	4
OBJEKTNI ODNOSI I REPREZENTACIJE.....	4
TRIPARTITNI MODEL.....	5
PSIHOANALITIČKE PERSPEKTIVE POREMEĆAJA LIČNOSTI.....	6
OD FIKSACIJE DO OBJEKTNIH ODNOSA.....	6
RAZLIKE U TESTIRANJU STVARNOSTI.....	6
STILOVI OBRANE.....	10
RAZLIKE U MEHANIZMIMA SUOČAVANJA.....	10
INTROJEKTI: RAZLIKE U PERCEPCIJAMA SEBE I DRUGIH.....	12
INTEGRACIJA PSIHODINAMSKIH PROCESA.....	14
GRANIČNI POREMEĆAJ LIČNOSTI.....	14
OVISNI POREMEĆAJ LIČNOSTI.....	15
NARCISTIČKI POREMEĆAJ LIČNOSTI.....	16
PRIMARNI I SEKUNDARNI POREMEĆAJI LIČNOSTI.....	18
RAZUMIJEVANJE MEĐUGENERACIJSKIH VEZA.....	19
EPIGENETIKA POREMEĆAJA LIČNOSTI	
INTERAKCIJE GENA I OKOLIŠA.....	20
EPIGENETIKA GRANIČNOG POREMEĆAJA LIČNOSTI.....	22
GEN GLUKOKORTIKOIDNOG RECEPTORA (GR) NR3C1.....	22
GEN RECEPTORA SEROTONINA 3A.....	23
MOŽDANI NEUROTROFNI ČIMBENIK.....	24
D2 GEN DOPAMINSKOG RECEPTORA.....	25

RIBOSOMSKI DNA (RDNA) GEN.....	25
EPIGENETIKA ANTISOCIJALNOG POREMEĆAJA LIČNOSTI.....	26
EPIGENETIKA SHIZOTIPNOG POREMEĆAJA LIČNOSTI.....	28
EPIGENETIKA IZBJEGAVAJUĆEG POREMEĆAJA LIČNOSTI.....	30
POREMEĆAJI HRANJENJA	
PSIHODINAMIKA POREMEĆAJA HRANJENJA	
SUVREMENA PSIHODINAMSKA PERSPEKTIVA.....	31
PREGLED PSIHODINAMSKIH MODELA.....	33
TEORIJA PRIVRŽENOSTI.....	35
NEOBIČNA SITUACIJA.....	35
PRIVRŽENOST U ODRASLIH.....	36
REFLEKTIVNO FUNKCIONIRANJE.....	38
PRIVRŽENOST I POREMEĆAJI HRANJENJA.....	39
UTJECAJ EMOCIONALNOG ISKUSTVA.....	41
PSIHODINAMIKA ANOREKSIJE NERVOZE.....	42
BULIMIJA NERVOZA I „TEMELJNA GREŠKA“	45
EPIGENETIKA POREMEĆAJA HRANJENJA	
UVOD.....	50
OKOLIŠNI ČIMBENICI.....	50
GENI POVEZANI S EPIGENETSKIM PROMJENAMA.....	53
ZAKLJUČAK.....	58
POPIS LITERATURE.....	59
ZAHVALE.....	65
ŽIVOTOPIS.....	66

Sažetak

Psihodinamika i epigenetika poremećaja ličnosti i poremećaja hranjenja

Antonia Lukaš

Iako postoje brojni radovi na temu poremećaja ličnosti i poremećaja hranjenja, dosadašnje suštinsko razumijevanje tih poremećaja još je uvijek nedostatno što se ponajprije može vidjeti u skromnoj uspješnosti liječenja tih poremećaja.

U ovom preglednom radu, prikazano je ono što se smatra najvažnijim dijelom psihodinamike poremećaja ličnosti i poremećaja hranjenja kako bismo dodatno osvijetlili moguće puteve koji vode dobrim ishodima liječenja navedenih poremećaja. Psihodinamska teorija razvoja obuhvaća teorije koji su izvorno nastali na temelju rada Sigmunda Freuda i njegove psihoanalize. Naš unutarnji život i sva naša osobna iskustva, osjećaji, želje i fantazije upravljaju nama i izravno djeluju na naše ponašanje i komunikaciju s okolinom. Psihodinamika poremećaja ličnosti definirana je kroz snagu ega pojedinca, mehanizme obrane te objektivne odnose i reprezentacije. Dodatno, razumijevanje introjekata može pomoći pri uočavanju razlika na koji pacijenti doživljavaju sebe, ali i ljude oko sebe. Središte moga rada za psihodinamiku poremećaja hranjenja čini teorija privrženosti i reflektivno funkcioniranje, ali i način na koji emocionalno iskustvo djeluje na pojedinca i na razvoj poremećaja hranjenja.

Osim psihodinamike, u ovom preglednom radu obrađena je i epigenetika navedenih poremećaja koja pomaže u razumijevanju njihove etiologije. Epigenetika je znanstvena disciplina unutar genetike koja proučava nasljedne promjene u ekspresiji gena koje nisu uzrokovane promjenom u DNA nizu. Pregled epigenetskih modifikacija nam govori o važnosti interakcije gena i okoliša tijekom cijelog života pojedinca. Kako okoliš utječe na gensku ekspresiju od velike je važnosti u shvaćanju uzroka poremećaja čijim razumijevanjem možemo pridonijeti u sprječavanju nastanka tih bolesti.

Ključne riječi: psihodinamika, epigenetika, poremećaji ličnosti, poremećaji hranjenja

Summary

Psychodynamics and epigenetics of personality disorders and eating disorders

Antonia Lukaš

Although there are numerous papers on the topic of personality disorders and eating disorders, the current essential understanding of these disorders is still insufficient, which can be seen primarily in the modest success of the treatment of these disorders.

This review paper presents what is considered to be the most important parts of the psychodynamics of personality disorders and eating disorders to further illuminate possible pathways leading to good treatment outcomes for these disorders. Psychodynamic theory of development encompasses theories that were originally developed based on Sigmund Freud's work and his psychoanalysis. Our inner life and all our personal experiences, feelings, desires, and fantasies govern us and directly affect our behavior and communication with the environment. I defined the psychodynamics of personality disorders through the strength of the individual's ego, defense mechanisms, and object relations and representations. Additionally, understanding introjects can help spot differences about how patients see themselves and the people around them. The focus of my work on the psychodynamics of eating disorders is attachment theory and reflective functioning, but also the way in which emotional experience affects the individual and the development of eating disorders.

In addition to psychodynamics, this review paper also deals with the epigenetics of these disorders, which helps to understand their etiology. Epigenetics is a scientific discipline within genetics that studies inherited changes in gene expression that are not caused by change in the DNA sequence. An overview of epigenetic modifications tells us about the important interaction of genes and the environment throughout an individual's life. How the environment affects gene expression is of great importance in understanding the causes of disorders whose understanding can contribute to preventing the onset of these diseases.

Key words: psychodynamics, epigenetics, personality disorders, eating disorders

Integrirana perspektiva poremećaja ličnosti

Posljednjih nekoliko godina prepoznato je da intrapersonalna i interpersonalna dinamika poremećaja ličnosti imaju važne implikacije na brojne teorije ličnosti i njihove psihopatologije. Istraživanja poremećaja ličnosti mogu pomoći u poboljšanju postojećih dijagnostičkih kategorija i ukazati na nove (Widiger i Clark, 2000), pomoći u formulaciji novih terapijskih intervencija (Turkat, 1990) i omogućiti kliničarima da razviju strategije za minimiziranje rizika od negativnog ishoda kod visokorizičnih pacijenata (Linehan, 1993).

Svaki okvir naglašava jedan ili više aspekata patologije poremećaja ličnosti, ali pritom i zanemaruje određene aspekte. Primjerice, kognitivni modeli se usredotočuju na disfunkcionalne misaone obrasce, a istodobno nedovoljno naglašavaju nesvjesne motive i obrane. Biološki modeli bilježe neurološke osnove poremećaja ličnosti, ali zanemaruju utjecaj kulture. S obzirom na ograničenja pojedinih modela, postoji velika potreba za integriranom perspektivom koja kombinira najvažnije elemente svakog pristupa i konceptualizira poremećaje ličnosti s više različitih stajališta (Millon, 1990). Integrirana perspektiva patologije ličnosti ima mnogo prednosti u odnosu na uže teorijske modele, od kojih su najvažnije:

- 1) istraživanje procesa nastanka poremećaja ličnost iz niza komplementarnih i kontrastnih perspektiva,
- 2) razgraničavanje puteva koji povezuju različite značajke poremećaja ličnosti,
- 3) stvaranje okvira za povezivanje istraživanja poremećaja ličnost s istraživanjima u drugim domenama unutar i izvan psihijatrije i psihologije (Strack, 2005).

Svi bi, osim biologa i bihevorista, priznali ključnu ulogu koju psihodinamika mora imati u bilo kojoj integriranoj perspektivi poremećaja ličnosti. Millon (1996) je istaknuo da su najpotpunije konceptualizirane modele poremećaja ličnosti formulirali psihoanalitički teoretičari. Ne čudi da psihoanaliza igra ključnu ulogu u Millonovom (1990, 1996) biopsihosocijalnom modelu, pružajući konceptualni temelj za dvije glavne razine analize unutar modela: regulatorne (obrambene) mehanizme i objektne odnose. Psihoanaliza također pruža suptilniji kontekst za druge razine analize unutar modela pojašnjavajući aspekte međuljudskog ponašanja, kognitivnog stila, slike o sebi i morfološke organizacije.

Etiologija psihopatologije poremećaja ličnosti

Kod mnogih kliničkih hipoteza, psihoanalitičkih i drugih, Freudove rane i kasnije perspektive pokazale su se djelomično ispravnima. Studije su pokazale da je seksualno zlostavljanje djece:

- 1.) daleko češće nego što su to mnogi ljudi vjerovali i
- 2.) ima dugotrajne negativne učinke na psihološko funkcioniranje (Briere i Elliott, 1994; Finkelhor i Dziuba-Leatherman, 1994).

Međutim, studije su također pokazale da dječja pogrešna shvaćanja i lažna sjećanja mogu dovesti do pogrešnih izvještaja o seksualnom zlostavljanju (Loftus, 1996; Williams, 1995). Suvremeni psihoanalitički modeli priznaju utjecaj rane traume, zanemarivanja i zlostavljanja u etiologiji psihopatologije, ali prepoznaju da manje ekstremne varijacije u razvoju isto tako mogu igrati ulogu u genezi psiholoških simptoma. Čimbenici poput neadekvatne roditeljske empatije tijekom prvih godina života mogu dovesti do značajne psihopatologije kasnije u životu jer nedostatak roditeljske empatije ometa razvoj zdravog samopoimanja, internalizaciju kohezivnih mentalnih slika drugih ljudi i razvoj psiholoških resursa (poput obrane, strategija samokontrole) koji osobi omogućavaju moduliranje unutarnjeg sukoba i tjeskobe (Kernberg, 1976, 1984; Kohut, 1971, 1977).

Uz ovaj prošireni psihodinamski pogled na traumu došla je i proširena perspektiva u vezi uloge fantazije iz djetinjstva: rad Piageta i sur. (1954) o ranom kognitivnom razvoju pomogao je psihoanalitičarima i drugim stručnjacima za mentalno zdravlje da shvate da djetetova egocentrična perspektiva može pogoršati psihološki utjecaj događaja (poput razvoda) koji dijete pogrešno protumači kao rezultat svojih misli ili postupaka.

Psihodinamika psihopatologije poremećaja ličnosti

Psihoanaliza pruža koristan okvir za konceptualizaciju patogenog utjecaja većih i manjih varijacija u ranom iskustvu, ali preostaje pitanje: kako događaji u djetinjstvu utječu na psihološko funkcioniranje godinama, čak i desetljećima kasnije? Tri mehanizma podupiru ovaj koncept.

Snaga ega

Ključno načelo klasične psihoanalitičke teorije jest da tri mentalne strukture, id, ego i superego, igraju središnju ulogu u razvoju ličnosti i psihopatologiji. U klasičnom psihoanalitičkom modelu id je izvor nagona i impulsa, dok superego predstavlja savjest (ili moralni kodeks), dok je ego odgovoran za racionalnu, stvarnosti orijentiranu misao. Rana iskustva pomažu u određivanju snage djetetovog ega u razvoju, to jest, stupnja do kojeg ego provodi funkcije testiranja (procjene) stvarnosti i učinkovito se bori s impulsima (Orao, 1984). Adekvatno roditeljstvo i minimalna trauma omogućavaju djetetu da posveti značajnu psihičku energiju razvoju dobrih vještina testiranja stvarnosti i stjecanju učinkovitih strategija samokontrole. Neadekvatno roditeljstvo i/ili značajni poremećaji u odnosu djece i njegova njegovatelja odvrću psihičku energiju od tih funkcija ega koje poboljšavaju prilagodbu jer se barem neki psihološki resursi koje dijete ima moraju koristiti za suočavanje s raznim stresnim i štetnim iskustvima.

Studije pokazuju da se snaga ega u adolescenata i odraslih u određenoj mjeri razlikuje u ovisnosti o situacijskim čimbenicima (kao što su raspoloženje, razina tjeskobe), ali također sugeriraju da su ta dva ključna elementa snage ega, testiranje stvarnosti i kontrola impulsa, relativno dosljedni tijekom vremena, s trajnim osobinama (Hoffman i sur., 2001; Nestor, 2002).

Mehanizmi obrane

Krećući se kroz adolescenciju i prema odrasloj dobi, djeca razvijaju stabilan obrambeni mehanizam – karakterističan način upravljanja tjeskobom i suočavanja s vanjskom prijetnjom (Cramer, 2000). Pozitivna rana iskustva povezana su s fleksibilnim, prilagodljivim obrambenim mehanizmom u kojem prevladavaju zrele obrane (npr. sublimacija, intelektualizacija) (Vaillant, 1994). Negativna rana iskustva dovode do manje učinkovitog i manje zrelog mehanizma obrane kojeg karakteriziraju strategije suočavanja koje podrazumijevaju veće iskrivljavanje unutarnjih i vanjskih događaja (npr. represija, projekcija).

Psihodinamski istraživači su strukturirali obrambeni stil na bezbroj načina, ali dokazi iz različitih istraživačkih radova potvrđuju da dobro razvijene mjere obrambenog mehanizma predviđaju prilagodbu i funkcioniranje u širokom spektru psiholoških domena (Cramer, 2000; Ihlevich i Gleser, 1986; Perry, 1991).

Objektni odnosi i reprezentacije

U ranom djetinjstvu dijete internalizira mentalne prikaze samoga sebe i značajnih ljudi u njegovom životu (npr. roditelja, braće i sestara). Te objektno reprezentacije (ponekad zvane introjekti) razvijaju se tijekom vremena, ali imaju i trajne osobine koje su relativno otporne na promjene (Westen, 1991). Studije Blatta (1991) i drugih poput Bornsteina i O'Neilla (1992) potvrđuju da kvalitativni i strukturni aspekti objektno reprezentacije pojedinca pomažu u određivanju međuljudskog funkcioniranja i psihološke prilagodbe tijekom života: osoba koja je internalizirala introjekte koji su konceptualno sofisticirani i afektivno pozitivni, vjerojatno neće razviti značajnu psihopatologiju, dok je osoba, koja je internalizirala introjekte koji su konceptualno primitivni i afektivno negativni, u povećanom riziku od patologije (Bornstein, 2003).

Tripartitni model

Psihoanalitička teorija klasificira psihološke poremećaje u tri razine, pri čemu svaku razinu karakteriziraju razlike u snazi ega, mehanizmima obrane i introjektima. Tablica 1 sažima ovaj tripartitni model.

Najmanju razinu psihopatologije u psihoanalitičkom modelu (neurozu) karakterizira visoka razina snage ega, zrela obrana i relativno benigni introjekti.

Srednju razinu – patologiju ličnosti (koju psihoanalitički teoretičari ponekad nazivaju patologijom karaktera), karakterizira manje odgovarajuća snaga ega, nezrela obrana i introjekti koji su strukturno manjkavi i/ili zlonamjerni.

Najteži oblik psihopatologije u psihoanalitičkom modelu (psihozu) karakterizira niska razina snage ega, nezrela (ili čak nepostojeća) obrana i primitivni, zlonamjerni introjekti.

Tablica 1. Tripartitni model. (Bornstein, 2003)

Razina	Snaga ega	Mehanizmi obrane ega	Introjekti
Neuroza	Velika	Adaptivni/zreli (premještanje, sublimacija)	Artikulirani/diferencirani i benigni
Poremećaj ličnosti	Varijabilna	Neprikladni/nezreli (poricanje, projekcija)	Kvazi-artikulirani i/ili zlonamjerni
Psihoza	Mala	Neprikladni/nezreli ili nepostojeći	Neartikulirani/nediferencirani i zlonamjerni

Psihoanalitičke perspektive poremećaja ličnosti

Od fiksacije do objektnih odnosa

Freudova početna (1905b, 1908) nagađanja o dinamici poremećaja ličnosti bila su usmjerena prvenstveno na psihoseksualnu fiksaciju: tvrdio je da će problemi tijekom određene razvojne faze (oralne, analne, edipske) uzrokovati da dijete ostane zaokupljeno događajima iz te faze te razviti osobine ličnosti (uključujući disfunkcionalne osobine povezane s poremećajima ličnosti) kompatibilne s tim razdobljem. Ujedno je Freud (1908) tvrdio da se vrlo često susreće s tipom karaktera u kojem su određene osobine vrlo snažno izražene, dok istodobno pažnju privlači ponašanje tih osoba u pogledu određenih tjelesnih funkcija. Ostali psihoanalitički teoretičari (Abraham, 1927; Reich, 1933) proširili su Freudov model fiksacije patologije ličnosti. Pokazalo se da Freudov model fiksacije (1905b, 1908) ima ograničenu heurističku vrijednost. Iako su određeni simptomi poremećaja ličnosti povezani s oralnim, analnim i edipskim osobinama (u pogledu ovisnosti, kontrole i statusa), studije pokazuju da fiksacija kako ju je Freud zamislio ne pruža potpuno objašnjenje za razvoj tih simptoma (Bornstein, 1996; Fisher i Greenberg, 1996).

Evolucija psihoanalitičnog modela poremećaja ličnosti tijekom proteklih 100 godina karakterizirala je prelazak s psihoseksualne fiksacije na snagu ega, mehanizme obrane i objektno odnose. Kao što ove tri varijable određuju cjelokupnu težinu patologije (vidi tablicu 1), one određuju oblik koji će ta patologija poprimiti unutar određene razine disfunkcije.

Razlike u testiranju stvarnosti

Brenner (1974) je definirao testiranje stvarnosti kao sposobnost ega da razlikuje podražaje ili percepcije koje proizlaze iz vanjskog svijeta, s jedne strane, i one koje proizlaze iz želja i impulsa ida, s druge strane.

Ako je ego u stanju uspješno obavljati ovaj zadatak, kažemo da pojedinac, o kojem je riječ, ima dobar ili adekvatan osjećaj za stvarnost. Ako ego ne može uspješno

obavljati taj zadatak, kažemo da je njegov osjećaj za stvarnost neadekvatan. Ovaj potonji rezultat nije iznenađujući s obzirom na to da sposobnost osobe da učinkovito provodi funkcije testiranja stvarnosti nije lako podložna procjeni putem introspekcije i samoizvještaja (engl. *self-report*). Testiranje stvarnosti pokazalo se nedostižnim konceptom za operacionalizaciju i kvantificiranje; naponi na izradi psihometrijski ispravnih instrumenata procjene bili su tek skromno uspješni, a u mnogim su se slučajevima projektivne mjere u tom pogledu pokazale korisnijima od testova samoizvještaja (Hartmann i sur., 2003; Weiner, 2000).

Iz psihodinamske perspektive, dva su pitanja u središtu odnosa poremećaja ličnosti i snage ega: cjelokupno oštećenje u testiranju stvarnosti i varijabilnost u testiranju stvarnosti tijekom vremena i u različitim situacijama. Određene poremećaje ličnosti karakterizira veći stupanj oštećenja ega (i smanjeno testiranje stvarnosti) od ostalih, dok su određeni poremećaji ličnosti povezani s većim vremenskim i situacijskim varijacijama u funkcioniranju ega. Fiziološki analog pomaže ilustrirati ovaj proces. Kao što se pojedinci razlikuju u cjelokupnoj razini testiranja stvarnosti i varijabilnosti u testiranju stvarnosti tijekom vremena, razlikuju se i s obzirom na otkucaje srca u mirovanju, kao i varijacije u srčanom ritmu kao odgovor na unutarnje i vanjske podražaje (Strack, 2005).

Tablica 2 sažima veze između testiranja stvarnosti i patologije poremećaja ličnosti, u kontrastu s poremećajima ličnosti u DSM-IV s obzirom na cjelokupno oštećenje, varijabilnost i uobičajene okidače (tj. događaje koji uzrokuju privremeno smanjenje testiranja stvarnosti, uz povećanje tjeskobe). Većina poremećaja ličnosti povezana je s barem umjerenim cjelokupnim oštećenjem u testiranju stvarnosti; ovisni i opsesivno-kompulzivni poremećaji ličnosti povezani su s nešto nižim stupnjevima oštećenja. Granični, paranoidni i shizotipni poremećaji ličnosti povezani su s najvećom varijabilnošću u funkcioniranju; antisocijalni, ovisni i opsesivno-kompulzivni imaju manje vremenske i situacijske varijabilnosti od ostalih poremećaja ličnosti. Iz psihodinamske perspektive, okidači (vidi tablicu 2) su posebno informativni: svaki okidač specifičan za poremećaji ličnosti otkriva nešto važno o temeljnim ranjivostima pojedinca s poremećajem ličnosti. Stoga, intenzivna reakcija osoba s graničnim poremećajem ličnosti na promjene u međuljudskoj bliskosti upućuje na njihovu zaokupljenost pitanjima u vezi postavljanja granice (Kernberg, 1975). Histrionski pretjerani odgovor na seksualnost otkriva temeljni strah od intimnosti i potvrđuje da je

njihova površinska koketnost samo stil samopredstavljanja osmišljen kako bi privukao druge, ali ih i dalje držao na sigurnoj udaljenosti (Horowitz, 1991).

Ispitivanjem stresora koji dovode do smanjenog testiranja stvarnosti kod pojedinaca s poremećajem ličnosti psihodinamski procesi, koji leže u osnovi simptoma poremećaja ličnosti postaju lako vidljivi.

Tablica 2. Onesposobljenost i varijabilnost testiranja stvarnosti kod različitih poremećaja ličnosti (Strack, 2005).

Poremećaj ličnosti	Stupanj onesposobljenosti u ispitivanju stvarnosti	Varijabilnost testiranja stvarnosti	Uobičajeni okidači (engl. triggers)
Antisocijalni	Umjeren	Niska	Izazovi statusa i autonomije; zakašnjela gratifikacija
Granični	Visok	Visoka	Varijacije u međuljudskoj bliskosti – distanci
Histrionski	Umjeren	Umjerena	Seksualnost/emocionalna intimnost
Izbjegavajući	Umjeren	Umjerena	Društvena interakcija s nepoznatim ljudima
Narcistički	Umjeren	Umjerena	Gubitak dopadljivosti, divljenja, pažnje

Paranoidni	Umjeren	Visoka	Stvarne ili zamišljene vanjske prijetnje
Opsesivno-kompulzivni	Nizak	Niska	Gubitak kontrole; remećenje rutine
Ovisni	Nizak	Niska	Očekivani problemi u odnosima
Shizoidni	Visoki	Umjerena	Socijalni kontakt
Shizotipni	Visoki	Visoka	Neusuglašena vjerovanja/proturječne informacije

Stilovi obrane

Razlike u mehanizmima suočavanja

Psihoanalitička teorija tvrdi da mnogi simptomi poremećaja ličnosti odražavaju karakterističnu obranu koju koristi pojedinac. Prema tome, emocionalna labilnost i impulzivnost graničnog poremećaja odražava njihovu pretjerano oslanjanje na rascjep (engl. *splitting*) i s time povezanu tendenciju da druge ljude doživljavaju ili kao sve dobre ili sve loše (Linehan, 1993). Pseudoseksualnost histrionskog poremećaja ličnosti dijelom je produkt njihovog prevelikog oslanjanja na poricanje (Apt i Hurlbert, 1994), dok sklonost paranoidnog poremećaja ličnosti da vidi zlobne namjere u drugima odražava njihovo pretjerano oslanjanje na projekciju (Bornstein i sur., 1989).

Obrambeni stil u korelaciji različitih poremećaja ličnosti dokumentiran je opsežnije od drugih varijabli povezanih s poremećajima ličnosti, djelomično zato što su tijekom godina razvijeni brojni samoizvještajni i projektni indeksi obrambenog stila (Cramer, 2000). Međutim, empirijska istraživanja stilova obrane nude podijeljene zaključke o psihodinamskom modelu. Tablica 3 sažima rezultate dva dobro osmišljena istraživanja koja povezuju točno određeni poremećaj ličnosti s njegovim stilom obrane (Berman i McCann, 1995; Lingardi i sur., 1999). Stil obrane povezan s određenim poremećajem ličnosti često je, ali ne i uvijek, povezan i s nekim drugim. Stoga je antisocijalni poremećaj ličnosti povezan s projekcijom i *acting outom* i/ili okretanjem protiv objekata u oba istraživanja, ali je također povezan i s visokim razinama intelektualizacije u jednom istraživanju. Ovisni poremećaj ličnosti povezan je sa stilom okretanja protiv sebe, kao što predviđa psihoanalitička teorija, ali je također povezan i s visokim razinama samosvjesnosti. Svakako, ove nedosljednosti vjerojatno odražavaju nekoliko čimbenika, uključujući ograničenja postojećih obrambenih mehanizama i nedostatke u DSM kriterijima (Bornstein, 1998).

U najmanju ruku, rezultati sažeti u tablici 3 sugeriraju da tradicionalne psihodinamske konceptualizacije veze: poremećaj ličnosti – mehanizam obrane, zahtijevaju daljnje usavršavanje i dodatni empirijski nadzor.

Tablica 3. Stilovi obrane povezani sa specifičnim poremećajem ličnosti (Strack, 2005).

Poremećaj ličnosti	Psihodinamska hipoteza	Rezultati empirijskih istraživanja	
		Berman i McCann (1995)	Lingiardi i sur. (1991)
Antisocijalni	<i>Acting out</i>	Visok TAO, PRO; Nizak PRN	Intelektualizacija, projekcija, <i>acting out</i>
Granični	Regresija, <i>splitting</i>	Visok TAS; Nizak PRN, REV	<i>Acting out</i>
Histrionski	Negiranje	Visok TAO; Nizak TAS	<i>Splitting</i> , pripadnost, svemogućnost, <i>acting out</i> , idealizacija
Izbjegavajući	Fantazija	Visok PRO, TAS; Nizak PRN, REV	Reaktivna formacija
Narcistički	Negiranje, reaktivna formacija	Visok TAO; Nizak TAS	<i>Acting out</i>
Paranoidni	Projekcija	Visok PRO; Nizak PRN	-
Opsesivno-kompulzivni	Reaktivna formacija, izolacija	Visok PRN, REV; Nizak TAO	Humor, devaluacija
Ovisni	Introjeksija, reaktivna formacija	Visok TAS, REV; Nizak TAO	Samosvjesnost
Shizoidni	Negiranje, izolacija	Visok TAS	-
Shizotipni	Devaluacija, Fantazija	Visok PRO, TAS; Nizak PRN, REV	-

Legenda: PRN – principalizacija, PRO – projekcija, REV – premještanje (u ovoj grupi nalaze se: reaktivna formacija, potiskivanje i poricanje), TAO – okretanje protiv objekta (engl. *turning against object*), TAS – okretanje protiv samoga sebe (engl. *turning against self*)

Introjekti: Razlike u percepcijama sebe i drugih

Suvremeni psihoanalitički teoretičari slažu se da internalizirani mentalni prikazi sebe, drugih ljudi i međusobnih interakcija igraju ključnu ulogu u razvoju i dinamici ličnosti (Gabbard, 1994; Kissen, 1995). Oni koji se zalažu za nagonski orijentirano stajalište poput Brennera (1974), mentalne reprezentacije vide kao derivate ega i superega, dok teoretičari objektnih odnosa i psiholozi, introjekte poimaju kao samostojeće entitete koji su neovisni o drugim psihičkim strukturama (Greenberg i Mitchell, 1983).

Na stranu metateorijskih razlika, psihoanalitičari introjekte smatraju predlošcima odnosa ili nacrtima (engl. *blueprints*) koji predvode percepciju, mišljenje, ponašanje i emocionalno reagiranje i stvaraju specifična očekivanja za međuljudske interakcije. Brojne empirijske studije istraživale su reprezentacije sebe i objekta u različitim poremećajima ličnosti (Blatt i Auerbach, 2000; Hibbard i Porcerelli, 1998; Soldz i Vaillant, 1998; Westen i sur., 1990). Tablica 4 sažima opće obrasce koji su se pojavili u tim istraživanjima. Iz tablice 4 proizlaze dva zaključka koja su korisna u ovom kontekstu. Prvo, postoji predvidljivi odnos između samo-reprezentacije pojedinaca s poremećajem ličnosti i njihove reprezentacije drugih ljudi. Samo-reprezentacije i reprezentacije drugih ljudi predstavljaju kontrastne i međusobno ojačavajuće kognitivne strukture. Primjerice, mišljenje osoba s izbjegavajućim poremećajem ličnosti o sebi kao nedostojnih reificira se time što ih drugi doživljavaju kao kritične i osuđujuće. Shizoidna percepcija drugih ljudi kao zastrašujućih pogoršava njihov osjećaj koji imaju za sebe kao izoliranog usamljenika.

Također, lako je vidjeti kako se karakteristični obrasci ponašanja različitih poremećaja ličnosti mogu pratiti do ovih ključnih introjekata. Distancirajuće se ponašanje paranoidnih osoba jasno odražava kroz njihov pogled na druge kao na prijeteće i nametljive. Refleksivna sklonost pojedinaca s ovisnim poremećajem ličnosti da potraže pomoć kada su izazvani djelomično proizlazi iz njihovog uvjerenja da su drugi ljudi samouvjereniji i moćniji od njih (Strack, 2005).

Tablica 4. Samo-reprezentacija i reprezentacija objekta u različitim poremećajima ličnosti (Strack, 2005).

Poremećaj ličnosti	Samo-reprezentacija	Reprezentacija objekta
Antisocijalni	Autonomna/nekontrolirana	Naivna/povjerljiva
Granični	Slaba/nestabilna	Nepovjerljiva
Histrionski	Društvena/poželjna	Dosadna
Izbjegavajući	Neprestano preispitivanje/bezvrijedna	Kritična/osuđujuća
Narcistički	Velika važnost/vrijednost	Beznačajna/bezvrijedna
Paranoidni	Ljubomorna	Prijeteća/nametljiva
Opsesivno-kompulzivni	Marljiva/samokontrolirajuća	Impulzivna/nekontrolirana
Ovisni	Neučinkovita/slaba	Samouvjerena/zaštitna
Shizoidni	Neovisna/usamljena	Zastrašujuća
Shizotipni	Nekonvencionalna	Nepouzdana/nedostupna

Integracija psihodinamskih procesa poremećaja ličnosti

Iako se svaki poremećaj ličnosti može definirati i opisati pomoću snage ega, mehanizma obrane i introjekata, složeno međudjelovanje tih varijabli određuje temeljnu dinamiku i površinske manifestacije svakog sindroma. Kratki pregledi graničnog, ovisnog i narcističkog poremećaja ličnosti ilustriraju interakcije među tim varijablama.

Granični poremećaj ličnosti (GPL)

Granični ustroj ličnosti obilježavaju brze izmjene raspoloženja, osjećaj praznine i nestabilnost emocionalnih veza (Begić, 2011). Dokazi upućuju na to da su hladni roditelji koji zanemaruju dijete u središtu etiologije graničnog poremećaja ličnosti (Johnson i sur., 1999; Zanarini i sur., 2000).

Kao što su brojni kliničari primijetili, pojedinci s GPL-om nemaju kohezivan osjećaj sebe: nisu internalizirali stabilnu sliku o sebi koja pruža središnju točku za unutarnje iskustvo i vanjsku stvarnost. Pored toga, osobe s GPL-om ne mogu održavati stabilne mentalne prikaze značajnih figura i, kao rezultat toga, doživljavaju neuspjeh u evokativnoj postojanosti – ne mogu se lako prisjetiti slika ljudi koji nisu fizički prisutni (Blatt, 1991). Zbog ta dva međusobno povezana deficita, osobe s GPL-om u sukobu su u pogledu međuljudske bliskosti. Zaokupljeni su održavanjem veza s drugima (zbog njihove nemogućnosti prizivanja slika odsutnih objekata), ali strahuju da će biti preplavljeni i uništeni intimnošću (zbog slabog osjećaja samoga sebe). Upravljanje ovom intenzivnom ambivalentnošću, i utjecajem koji je prati, zahtijeva toliko psihičke energije da je malo kognitivnih resursa dostupno za posvećivanje drugim zadacima svakodnevnog života. Toliko je truda posvećeno upravljanju tjeskobom i unutarnjim previranjima da su druge funkcije ega, ponajviše testiranje stvarnosti i kontrola impulsa, značajno narušene. Štoviše, budući da su ključni prikazi objekata internalizirani na konceptualno primitivnoj razini, osobe s GPL-om oslanjaju se na *splitting* kako bi strukturirale svoj unutarnji i vanjski svijet objekata. Na same sebe, kao i na druge ljude gledaju na kao sve dobre ili sve loše, s brzim i nepredvidivim fluktuacijama između tog dvoje. Autodestruktivna ponašanja osoba s GPL-om

(uključujući uporabu psihoaktivnih supstanci, samosakaćenje i parasuicidalne epizode) dijelom su proizvod njihove loše kontrole impulsa i nemogućnosti upravljanja negativnim afektima.

Ova autodestruktivna ponašanja pomažu osobi s GPL-om da izbjegne stvarno ili zamišljeno napuštanje privlačeći druge u ulogu njegovatelja (engl. *caregiver*) (Davis i sur., 1999; Linehan, 1993).

Ovisni poremećaj ličnosti (OPL)

Ključni psihodinamski čimbenik u ovisnom poremećaju ličnosti je prikaz sebe kao ranjivog, slabog i neučinkovitog (Bornstein, 1996). Ovaj bespomoćni samopoimajući koncept djelomično je rezultat trajnog obrasca prezaštićenog i/ili autoritarnog roditeljstva rano u životu (Head i sur., 1991) koji uči dijete da je jedini način preživljavanja ugađanje tuđim očekivanjima i zahtjevima. Uz ovaj bespomoćni koncept sebe, mentalni je prikaz drugih ljudi kao potentnih i moćnih (Bornstein, 1993).

Kao rezultat toga, osoba s OPL-om i dalje je zaokupljena održavanjem veza s potencijalnim njegovateljima (npr. prijateljima, supervizorima, romantičnim partnerima) koji mogu pružiti zaštitu, usmjeravanje i njegu. Iako osobe s OPL-om pokazuju minimalno oštećenje u testiranju stvarnosti u većini situacija, njihov pretjerani odgovor na prekid odnosa otkriva da su njihove percepcije sebe i drugih temeljno izobličene. Velik dio disfunkcionalnog ponašanja osoba s OPL-om povezan s ovisnosti o drugima (pretjerano traženje pomoći, prijetnje raspadanjem (engl. *breakdown*)) usmjeren je na zaustavljanje napuštanja od osobe koju cijene, iako za razliku od osobe s GPL-om, osoba s OPL-om obično ima neki uvid u motive koji pokreću ta ponašanja (Bornstein, 1996).

Istraživanje je pokazalo da osobe s OPL-om teško podnose čak i minimalno odvajanje od njegovatelja i pokazuju značajke nesigurnog stila privrženosti u prijateljstvima i romantičnim vezama (Sperling i Berman, 1991). Studije koje ispituju stil obrane kod osoba s OPL-om proizvele su manje dosljedne rezultate, ali ovisni pojedinci imaju tendenciju da usmjeravaju ljutnju i druge negativne emocije prema unutra umjesto da ih izravno izražavaju. U određenoj su mjeri zaštitni odnosi koje njeguju osobe s OPL-om i sami obrambene prirode: oni ne samo da im pomažu u

upravljanju tjeskobom eksternalno, već ih i sprječavaju da testiraju svoju percepciju sebe kao slabu i neučinkovitu (Bornstein, 1993).

U tom kontekstu, Pincus i Wilson (2001) napomenuli su da unatoč razlikama na površini, bezbroj obrazaca samo-prezentacije koje pokazuju ovisne osobe (npr. predani ljubavnik, izrabljivana žrtva, pokorni pomagač) pojačavaju postojeće uvjerenje da bez zaštite drugih neće preživjeti.

Narcistički poremećaj ličnosti (NPL)

Posljednjih godina pojavila su se dva kontrastna psihodinamska modela narcističkog poremećaja ličnosti.

Kohut (1971, 1977) je tvrdio da NPL proizlazi iz temeljnog nedostatka u razvoju koji proizlazi iz neadekvatne roditeljske empatije i neučinkovitog roditeljskog zrcaljenja rano u životu. Kao rezultat toga, pojedinac se nikada u potpunosti ne razlikuje od primarnog njegovatelja, a naknadne odnose karakteriziraju nerazumijevanje granica i stapanje sebe i drugih (Auerbach, 1993).

Drugi teoretičari tvrde da NPL odražava obranu koja se koristi za upravljanje preplavljujućim osjećajem neuspjeha koji proizlazi iz nemogućnosti ili nespremnosti roditelja da daju pozitivne povratne informacije koji potiču osjećaj vlastite vrijednosti i samopoštovanja. Kao što je Kernberg (1975) napomenuo, kada roditelji ne reagiraju s odobravanjem na rano iskazivanje kompetencija i inicijative svog djeteta, dijete štiti sebe od silnih osjećaja odbacivanja i bezvrijednosti konstruiranjem fasade pretjerane samovažnosti. Bilo da je grandioznost osobe s NPL-om primarna (kao što je Kohut sugerirao) ili neizravni rezultat obrambenih mehanizama (kao što je Kernberg tvrdio), istraživanja potvrđuju da NPL karakterizira svjesna percepcija sebe kao posebne i jedinstvene osobe, zajedno s pogledom na druge ljude kao inferiorne (Gabbard, 1994; Morf i Rhodewalt, 2001).

Stoga je potrebno kontinuirano hvaljenje kako bi se spriječilo da narcisoidna osoba padne u depresiju, koja je rezultat pojave temeljnih osjećaja nedostatnosti (Rhodewalt i Morf, 1998). Narcisoidne osobe čak i na manje kritike reagiraju intenzivnim bijesom, ocrnjujući one koji su ih kritizirali u nastojanju da ojačaju krhku sliku o sebi. Testiranje stvarnosti je barem umjereno narušeno, osobito u domenama

samoevaluacije i društvene usporedbe, iako studije pokazuju da su narcisoidni ljudi sposobni razumno i precizno obraditi informacije u domenama koje nisu povezane sa samoevaluacijom i vlastitom vrijednošću. Kombinacija mehanizama obrane, uključujući reaktivnu formaciju i poricanje, pomaže u održavanju napuhane slike o sebi i smanjenju dokaza koji se kose s narcisoidnom iluzijom doživljaja sebe kao važnih i jedinstvenih osoba (Gabbard, 1994).

Još jedan važan aspekt NPL-a, koji se ne smije izostaviti, čine narcisoidna grandioznost i narcisoidna ranjivost. Najnovija istraživanja pokazuju kako su one pozitivno povezane s lošim roditeljstvom, ali ta je povezanost bila znatno veća u slučaju narcisoidne ranjivosti. Kliničke implikacije ovih nalaza razmatraju se u odnosu na patološki narcizam i nedostatak oprostata što je tema za neki drugi rad (Marčinko i sur., 2020).

Primarni i sekundarni poremećaj ličnosti i njihova psihodinamika

Psihodinamski procesi utječu na sve poremećaje ličnosti, ali ne u istom obimu. Za određene sindrome psihodinamski procesi igraju središnju ulogu; za druge, psihodinamika je jedna od mnogih varijabli. Korisno je podijeliti poremećaje ličnosti u dvije široke kategorije s obzirom na psihodinamsku relevantnost.

Psihodinamski procesi snažno utječu na šest poremećaja ličnosti iz DSM-5. Sljedeći poremećaji ličnosti, koji tvore ono što se može nazvati primarnom psihodinamskom skupinom (engl. *cluster*), uključuju ovisni, narcistički, histrionski, opsesivno-kompulzivni, paranoidni i granični poremećaj ličnosti. Svaki od tih poremećaja ličnosti može se pratiti do problematičnih ranih odnosa koji dovode do oštećenja u funkcioniranju ega, disfunkcionalnih introjekata i neučinkovitog stila obrane. Iako drugi čimbenici kao nasljedne neurološke varijacije, kondicioniranje i učinci učenja također igraju ulogu u etiologiji tih sindroma, psihodinamski procesi su središnji za svaki.

Sljedeća 4 poremećaja ličnosti također su pod utjecajem psihodinamskih procesa, ali je za te sindrome psihodinamika sekundarna u odnosu na druge varijable. Antisocijalni, izbjegavajući, shizoidni i shizotipni poremećaj ličnosti grupiraju se u sekundarnu psihodinamsku skupinu. Sva četiri sindroma karakteriziraju neprilagođena percepcija sebe i drugih ljudi, problemi u testiranju stvarnosti i stilovi obrane koji narušavaju međuljudsko funkcioniranje i/ili kontrolu impulsa. Međutim, u sva četiri sindroma, identificirane neurofiziološke dijateze igraju središnju ulogu u etiologiji, a prekursori disfunkcionalnog interpersonalnog ponašanja vidljivi su rano u životu kao temperamentne razlike. Te razlike u temperamentu prethode psihodinamskim procesima koji pomažu oblikovati naknadno intrapersonalno funkcioniranje (Alden i sur., 2002; Lenzenweger, 2001).

Razumijevanje međugeneracijskih veza poremećaja ličnosti

Istraživanja potvrđuju da je patologija poremećaja ličnosti kod roditelja povezana s povećanim rizikom za patologiju poremećaja ličnosti kod potomaka (Johnson i sur., 1999). Specifičnost ovih veza varira od sindroma do sindroma, međutim, i dok je prisutnost poremećaja ličnosti kod jednog ili oba roditelja povezana s općim povećanjem rizika za patologiju ličnosti, ne postoji korespondencija jedan na jedan između oblika patologije poremećaja ličnosti kod roditelja i djeteta.

Najmanje pet čimbenika pomaže objasniti međugeneracijski prijenos patologije poremećaja ličnosti:

- 1) genetika (naslijeđene razlike u temperamentu, neurofiziologiji i drugim varijablama),
- 2) dinamika odnosa unutar obitelji (varijacije u roditeljskom stilu i vještini),
- 3) neispravno učenje (manjkavi načini razmišljanja stečeni unutar obitelji),
- 4) generalizirana obiteljska patologija (tj. globalni učinci miljea koji odražavaju šire disfunkcionalne procese među članovima obitelji),
- 5) faktori sustava (obiteljske zajednice i njezinih uloga, onih skrivenih i neumjesnih, koji održavaju disfunkcionalne obrasce ponašanja tijekom vremena) (Strack, 2005).

Potreban je integrirani model kako bi se objasnilo međudjelovanje tih pet čimbenika i puteva koji povezuju promjene u jednom području s promjenama u drugim područjima.

Psihoanalitička teorija posebno je korisna u razumijevanju jednog procesa propagiranja poremećaja ličnosti koji se na prvi pogled čini kontraintuitivnim: mnogi ljudi s poremećajem ličnosti odabiru okruženja koja ovjekovječuju njihove disfunkcionalne obrasce (Auerbach, 1993; Linehan, 1993). Ovaj proces (koji je paralelan s Freudovim konceptom prisile ponavljanja) može se razumjeti usredotočujući se na:

- 1) internalizirani objektni svijet pojedinca s poremećajem ličnosti (ljudi teže traženju predvidljivog i poznatog nad nepoznatim) i
- 2) stil obrane osoba s poremećajem ličnosti (koji može pogoršati iskrivljenja u percepciji sebe, drugih i interakcija sa samim sobom) (Strack, 2005).

Interakcije gena i okoliša kod poremećaja ličnosti

Unatoč značajnoj ulozi okolišnih čimbenika rizika kao što je povijest zlostavljanja/zanemarivanja djece u etiologiji graničnog poremećaja ličnosti (GPL), tek je nedavno formalno istražena interakcija između genetskih i okolišnih čimbenika.

Vjeruje se da su epigenetske promjene glavni mehanizam koji povezuje okolinu s biološkim promjenama i vjerojatno igraju bitne uloge u psihopatologiji poremećaja ličnosti. Ove studije interakcije gena i okoliša (G×E studije) pokazuju da specifični geni osjetljivosti za GPL ili njegove temeljne osobine mogu biti izraženi samo pod određenim okolišnim uvjetima ili kao odgovor na određena negativna iskustva. Većina studija procijenila je interakciju između težine štetnosti ranih životnih događaja (seksualnog zlostavljanje ili trauma u djetinjstvu) i polimorfizma gena pacijenata kao što su promotor serotoninskog transportera (5-HTTLPR), rs4680 COMT-a (uključenog u dopaminergijsko funkcioniranje), BDNF Val66Met-a, gena za receptor oksitocina (OXTR rs53576) ili HPA polimorfizama (Bulbena-Cabre i sur., 2018).

Male, uglavnom neregulirane studije prethodno podržavaju relevantnu ulogu interakcija gena i okoliša u genezi psihopatologije GPL-a. Važno ograničenje većine studija jest da oni samo procjenjuju učinak negativnih okruženja. Vrlo je malo studija (Hammen i sur., 2015) istražilo interakciju između pozitivnih okruženja i genetskih čimbenika u poremećajima ličnosti. Kako bi se u potpunosti razumjela uloga okoline u patofiziologiji poremećaja ličnosti, bit će ključno procijeniti i okarakterizirati učinke cijelog niza okruženja (izrazito pozitivnih do izrazito negativnih). To je posebno važno u svjetlu hipoteze o diferencijalnoj osjetljivosti koja tvrdi da geni povezani s rizikom za GPL ne bi trebali biti kvalificirani kao „geni ranjivosti“, već kao „osjetljivost na gene okoline“. Ti geni plastičnosti rezultirali bi većom osjetljivošću pojedinaca na pozitivne i negativne značajke okoliša (Amad i sur., 2014).

Sadašnje je shvaćanje da je genetski rizik za većinu psihijatrijskih poremećaja, uključujući i GPL, uzrokovan kombiniranim učinkom vrlo velikog broja raznih varijanti raširenih po genomu, od kojih svaka uzrokuje vrlo mali porast rizika od razvoja poremećaja. Pristup G×E pretpostavlja da okolišni čimbenici uzrokuju poremećaj i da geni mijenjaju osjetljivost na okolišne čimbenike. Ovaj pristup pretpostavlja da se utjecaji okoline na ličnost razlikuju ovisno o genetskim predispozicijama osobe i da se genetske predispozicije osobe različito izražavaju u različitim okruženjima (Tsuang i

sur., 2004). Ovaj model opisali su Kendler i Eaves u seminarskom radu 1986. uz još dva modela: aditivni model koji sugerira da odgovornost pojedinca za poremećaj može biti zbroj doprinosa gena i okoliša te model korelacije genske okoline, u kojem geni i okoliš mogu biti povezani tako da geni utječu na izloženost okolišu. Unatoč velikoj evoluciji novih genetskih pristupa u glavnim psihijatrijskim poremećajima vrlo je malo studija procijenilo zajednički učinak genetskih i okolišnih čimbenika u poremećajima ličnosti (Karg i Sen, 2012; Jaenisch i Bird, 2003).

Trenutno, u postojećoj literaturi postoji najviše informacija o interakcijama gena i okoliša prvenstveno u graničnom poremećaju ličnosti, ali i u antisocijalnom, shizotipnom i izbjegavajućem poremećaju ličnosti.

Epigenetika graničnog poremećaja ličnosti (GPL)

C. H. Waddington prvi je upotrijebio izraz epigenetika 1940. godine kako bi objasnio utjecaj okoline na ekspresiju gena. Epigenetika se odnosi na učinak interakcije gena i okoline na ekspresiju gena bez promjene DNA sekvenci gena (Kular L. i Kular S., 2018). To je zapravo adaptivni biološki mehanizam za stanice da se prilagode okolišu.

Nakon što se utvrdi ova prilagodba, epigenetske modifikacije su stabilne, iako reverzibilne, i prenose se kroz stanične diobe. Kao rezultat toga, različiti fenotipovi nastaju u različitim okruženjima. Štoviše, epigenetske promjene su nasljedne i prenijet će se na sljedeće generacije koje unaprijed programira novorođenčad da se dobro prilagode na svoju okolinu (Cao-Lei i sur., 2017). Neki od glavnih mehanizama epigenetičkih modifikacija jesu metilacija DNA, modifikacija histona i post-transkripcijska regulacija nekodirajuće RNA kao što je mikroRNA (miRNA) (Handel i sur., 2010; Issler i Chen, 2015). Dodavanje metilne skupine promotoru gena ili egzonskim regijama smanjuje dostupnost gena i posljedično ekspresiju gena tijekom duljeg vremenskog razdoblja, dok njegovo uklanjanje, obrnuto, rezultira povećanom dostupnošću i ekspresiji (Handel i sur., 2010).

Epigenetske modifikacije neurorazvojnih gena (Thaler i sur., 2014) i gena povezanih sa stresom (Perroud i sur., 2011) naglašavaju povezanost između stresora ranog života i razvoja poremećaja mentalnog zdravlja, uključujući GPL (Depue i Fu, 2012), koji ima jednu od najsnažnijih veza s traumama u djetinjstvu među svim psihijatrijskim poremećajima (Battle i sur., 2004). U ovom odjeljku pregledavamo proučene gene i njihove povezane epigenetske promjene.

Gen glukokortikoidnog receptora (GR) NR3C1

Pokazalo se da epigenetske modifikacije gena GR-a povezuju rana životna iskustva s aktivacijom hipotalamičko–hipofizno–nadbubrežne (HPA) osi u odrasloj dobi kod životinjskih modela (Weaver i sur., 2004), ali i u ljudskim studijama (McGowan i sur., 2009).

Najčešća regija gena GR-a koja je proučavana u ljudskim istraživanjima je egzon 1F, što je ekvivalent egzonu 1 (Walters i Owen, 2007) u štakora. U životinjskim modelima, imanje brižne majke povezano je sa smanjenom metilacijom tog egzona i sukladno tome povećanjem njegove ekspresije (McCormick i sur., 2000). Da bi se to prevelo na ljudska istraživanja, nekoliko studija usredotočilo se na njegov ekvivalentni egzon, egzon 1F, u odnosu na iskustva iz djetinjstva. McGowan i sur. (2009) izvijestili su o hipermetilaciji promotora egzona 1F NR3C1 u osoba s povijesti zlostavljanja u djetinjstvu. Martín-Blanco i sur. (2014) pronašli su da je metilacija ove regije u korelaciji s poviješću dječje traume i težinom GPL-a. Uspoređujući GPL s depresijom, Perroud i sur. (2011) izvijestili su da težina traume u djetinjstvu pozitivno korelira s NR3C1 metilacijom u 1F regiji u obje skupine, ali da pojedinci s GPL-om imaju veću metilaciju čak i u nedostatku traume iz djetinjstva. U žena s bulimijom nervozom (BN), Steiger i sur. (2013) ocijenili su razinu metilacije promotora gena NR3C1 u svojim prvim egzonskim mjestima u 1B, 1C, 1F i 1H regijama. Rezultati te studije pokazali su da se u GPL-u metilacija pojedinaca povećava u 1C i smanjuje u 1H regiji. U drugoj studiji, Radtke i sur. (2015) usporedili su metilaciju gena GR-a, na 41 različitom lokusu, kroz nekoliko psihijatrijskih poremećaja, uključujući poremećaj protivljenja i odbijanja (engl. *oppositional defiant disorder*), poremećaj ponašanja (engl. *conduct disorder*), poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD), depresiju, anksioznost i GPL.

Rezultati su pokazali značajne interakcije između nepovoljnih događaja u djetinjstvu i povećane metilacije gena GR-a, samo na određenom mjestu smještenom u 1F egzonskoj regiji, što je snažno povezano sa simptomima GPL-a.

Gen receptora serotonina 3A

Perroud i sur. (2016) istraživali su epigenetske promjene receptora serotonina 3A (5-HT3AR) u odnosu na povijest zlostavljanja u djetinjstvu i težinu nekoliko psihijatrijskih poremećaja, uključujući GPL. U ovoj studiji autori su prikazali da epigenetska modifikacija 5-HT3AR povezuje povijest zlostavljanja u djetinjstvu s težim psihijatrijskim poremećajima, kao što je GPL u odrasloj dobi.

Receptor serotonina 3A ima važnu ulogu u stvaranju kortikalnih krugova, kroz reguliranje interneuronske migracije i piramidalne neuronske dendritičke morfologije (Chameau i sur., 2009; Murthy i sur., 2014).

Moždani neurotrofni čimbenik (engl. *brain-derived neurotrophic factor, BDNF*)

Hipermetilacijom gena BDNF-a, koji ima ključnu ulogu u neurorazvoju i neuroplastičnosti (Mitchellmore i Gede, 2014), pokazala se povezanost ranih životnih negativnih iskustava s ekspresijom gena u životinjskim modelima (Roth i sur., 2009).

Kako bi se istražile epigenetske promjene BDNF gena u GPL-u, Perroud i sur. (2013) proučavali su metilaciju tog gena na dva različita egzona, 1 i 4, u bolesnika s GPL-om u usporedbi sa zdravim kontrolama. Bolesnici s GPL-om imali su značajno višu razinu metilacije u obje regije u usporedbi sa zdravim osobama, uz povezanost između količine metilacije i broja traumatskih iskustava u djetinjstvu. Nadalje, autori su procijenili učinke liječenja na status metilacije BDNF gena nakon 4 tjedna intenzivne dijalektičko-biheviornalne terapije (I-DBT) i pokazali da psihoterapijsko liječenje utječe na metilaciju BDNF gena. Zanimljivo je da se razina metilacije smanjila samo u osoba koje su odgovorile na liječenje i povećala se u osoba koje nisu odgovorile na liječenje. Druge studije su izvijestile o hipermetilaciji BDNF CpG egzona 4 u osoba koje su počinile samoubojstvo (Keller i sur., 2010), što je fenomen usko povezan s GPL-om. U studiji na BN-u Thaler i sur. (2014) su pronašli da je komorbiditet BN-a s GPL-om ili povijest traume u djetinjstvu povezan s povećanom metilacijom BDNF gena na određenim mjestima.

Pretpostavlja se da hipermetilacija gena BDNF rezultira smanjenjem regulacije BDNF-a kao odgovor na stresno okruženje u ranom životu, što zauzvrat utječe na razvoj mozga (Karpova, 2014).

D2 gen dopaminskog receptora

U epigenetskoj studiji žena s bulimijom nervozom (BN), Groleau i sur. (2014) pokazali su da je među ženama s BN, komorbidna dijagnoza GPL-a povezana s hipermetilacijom promotorskog područja gena za dopaminski receptor D2 (DRD2). Metilacija DRD2 rezultira smanjenim funkcioniranjem D2 receptora, što je u skladu sa studijama o povezanosti niske gustoće D2 receptora u striatumu i emocionalne disregulacije, što je jedan od glavnih simptoma GPL-a (White i sur., 2008).

Ribosomski DNA (rDNA) gen

Metilaciju DNA gena ribosomske RNA (promotorske regije rDNA i 5'ETS-a (engl. *5'-external transcribed spacer*)) i prolinom bogatog promotora gena membranskog sidra 1 (PRIMA1) nedavno su istraživali Teschler i sur. (2016) u žena s GPL-om i zdravom kontrolom. Rezultati njihove studije pokazali su da je razina metilacije povećana na promotoru PRIMA1 i smanjena na promotoru i 5'ETS regijama rDNA u bolesnika s GPL-om u usporedbi sa zdravim kontrolama. PRIMA1 je uključen u sintezu acetilkolinesteraze i njegova hipermetilacija povećava kolinergički prijenos, koji je povezan s raspoloženjem.

Učinke rDNA hipometilacije teže je protumačiti, a autori su predložili da je potrebno više studija kako bi se razumjela njegova uloga u psihopatologiji GPL-a.

Epigenetika antisocijalnog poremećaja ličnosti (APL)

Prevalencija APL-a tijekom života je do 3,6% u općoj populaciji (Compton i sur., 2005), a njegove glavne značajke su nedostatno samo-funkcioniranje (egocentrizam i postavljanje ciljeva na temelju osobnog zadovoljstva), međuljudsko funkcioniranje (nedostatak empatije i intimnosti) i patološke osobine ličnosti kao što su antagonizam (manipulativnost, prijevara, bešćutnost i neprijateljstvo) i dezinhibicija (neodgovornost, impulzivnost i preuzimanje rizika) na temelju Dijagnostičkog i statističkog priručnika mentalnih poremećaja (DSM-5).

Sve je više dokaza o učinku interakcije gena i okoliša u razvoju APL-a (Tuvblad i sur., 2006). Jedan od najopsežnije istraženih gena u vezi s APL-om je monoamin oksidaza A (MAOA) kodirajući gen. Caspi i sur. (2002) izvijestili su da MAOA moderira učinke zlostavljanja u ranom djetinjstvu agresivnih i antisocijalnih ponašanja odraslih muškaraca; no, ovaj rezultat nije uspješno ponovljen u nekim studijama (Reti i sur., 2011; Haberstick i sur., 2014), dok u mnogima drugima jest (Reif i sur., 2007). Byrd i sur. (2014) su analizirali podatke iz 20 studija o antisocijalnom ponašanju kod muškaraca i pokazali da je trauma u djetinjstvu snažnije povezana s antisocijalnim ponašanjem kod snižene MAOA aktivnosti u usporedbi s visokom MAOA aktivnošću kod muškaraca. Sjöberg i sur. (2007) izvijestili su da se čini da je ovaj učinak drugačiji kod žena s povećanim antisocijalnim ponašanjem povezanim s visokom MAOA aktivnošću u prisutnosti psihosocijalnih nepovoljnih okolnosti. Epigenetske modifikacije MAOA gena također su istražene u odnosu na antisocijalni poremećaj ličnosti. Checknita i sur. (2015) su pokazali da je hipermetilacija promotora MAOA, koji odražava hipoaktivnost ovog gena, povezana s APL-om.

Polimorfizam promotora gena serotoninskog transportera (5-HTTLPR) još je jedna predložena varijanta gena s asocijacijama na antisocijalna ponašanja. Nedavno su Tielbeek i sur. (2016) napravili metaanalizu studija koje su ispitivale ovaj polimorfizam i izvijestili da postoji značajan učinak interakcije između genotipa 5-HTTLPR i učinka okolišnih negativnih utjecaja na antisocijalno ponašanje. Beach i sur. (2011) proučavali su metilaciju promotora gena za prijenos serotonina u žena i izvijestili da seksualno zlostavljanje u djetinjstvu rezultira hipermetilacijom, što pak povećava rizik od antisocijalnog ponašanja u žena.

U pokušaju da se istraže poligenski učinci na antisocijalne osobine ličnosti i dodatno pojasne G×E, Beaver i sur. (2010) proučavali su odnos između 5 genetskih polimorfizama (DRD2 i DRD4, gena transportera dopamina (DAT1), gena za prijenos serotonina (5HTT), MAOA, odnos roditelj – dijete) i osam antisocijalnih fenotipova. Rezultati su pokazali da, iako genetski rizik nije imao glavne učinke na antisocijalno ponašanje, interakcija genetskog rizika i odnosa roditelja i djeteta značajno je utjecala na svih osam antisocijalnih fenotipova.

Epigenetika shizotipnog poremećaja ličnosti (SPL)

Shizotipni poremećaj ličnosti je blaži poremećaj unutar spektra shizofrenije, karakteriziran oslabljenim pozitivnim i negativnim simptomima shizofrenije, po definiciji nikada ne dostižući težinu prekomjerne psihoze (Siever i Davis, 2004; Barrantes-Vidal i sur., 2015). Osobe sa SPL-om neobičnog (ekscentričnog) su izgleda, ponašanja, mišljenja i govora te se obično povlače iz društva i ne ulaze u emocionalne veze (Begić, 2011).

SPL ima prevalenciju od 3,9% u općoj populaciji (Pulay i sur., 2009) i definira se kao oštećenje samo-funkcioniranja (nepostojanje jasne granice između sebe i drugih, imanje nerealnih ili nesuvislih ciljeva), međuljudskog funkcioniranja (nedostatak empatije i intimnosti) te patološke osobine ličnosti kao što su psihotičnost (ekscentričnost, kognitivna i perceptivna disregulacija te neobična uvjerenja i iskustva), otuđenost/odvajanje (engl. *detachment*, ograničena afektivnost, društveno povlačenje) i sumnjičavost. Iako SPL ima veliku povezanost sa shizofrenijom (Kendler i sur., 1993), malo se zna o njegovim genetskim temeljima.

Ohi i sur. (2012) istraživali su polimorfizam receptora N-metil-D-aspartata (NMDA) u interakciji s RhoGAP (p250GAP) genom i pronašli da p250GAP genski polimorfizam može biti uključen u podložnost i shizofreniji i shizotipnim osobinama ličnosti. Povezanost SPL-a s polimorfizmom upalnih gena također je istražena na temelju njihove navodne uključenosti u shizofreniju (Kirkpatrick i Miller, 2013). Alfimova i sur. (2016) istraživali su polimorfizam gena C-reaktivnog proteina (CRP) i pokazali da je niskoaktivni alel G CRP gena povezan sa shizotipnim osobinama, osobito kada mislimo na međuljudsku dimenziju koja im nedostaje. Unatoč rastućim dokazima o ulozi traumatskih iskustava u razvoju psihoze (Heins i sur., 2011), samo je nekoliko studija istraživalo ulogu interakcija gena i okoliša u genezi SPL-a i shizotipnih osobina. Za procjenu G×E, Savitz i sur. (2010) istraživali su utjecaj interakcije genotipa katehol-O-metil transferaze (COMT) i traume iz djetinjstva na shizotipne osobine ličnosti u uzorku obitelji s bipolarnim poremećajem. Rezultati su pokazali da je Val158 Met polimorfizam COMT gena bio povezan sa shizotipnim osobinama ličnosti samo kada je postojala pozitivna povijest traume iz djetinjstva. Druga studija nije mogla pronaći nikakve dokaze o interakciji gena i okoliša u odnosu na SPL osobine, ali je potvrdila da je trauma iz djetinjstva značajno povezana sa

shizotipijom (de Castro-Catala i sur., 2017). Ako su interakcije gena i okoliša relevantne u shizotipiji, obiteljska korelacija u shizotipnim osobinama varirat će u ovisnosti o izloženosti okolišu.

Van Winkel i sur. (2015) ispitivali su povezanost roditeljske shizotipije i shizotipije braće i sestara, te međubratske (međusestrinske) shizotipije i psihoze pacijenata kao funkcije uporabe kanabisa braće i sestara. Autori su otkrili da je korelacija obiteljske shizotipije i psihoze pacijenata značajno veća kod braće i sestara koji su nedavno bili izloženi kanabisu. To podržava važnost interakcije gena i kanabisa u mijenjanju ekspresije shizotipije. Štoviše, Colizzi i sur. (2015) su primijetili da varijacija genotipa DRD2 rs1076560 može modulirati učinak uporabe kanabisa na induciranje psihoze i shizotipije. Naime, otkrili su da korisnici kanabisa koji nose T alele imaju povećanu shizotipiju.

Epigenetika izbjegavajućeg poremećaja ličnosti (IPL)

Izbjegavajući poremećaj ličnosti definira se kao ekstremna osjetljivost na negativnu evaluaciju koja, zajedno s gledištem sebe kao nesposobnog i inferiornog prema drugima, dovodi do sveprisutnog izbjegavanja u brojnim društvenim situacijama (Bulbena-Cabre i sur., 2015). Procijenjena prevalencija IPL-a je između 0,5-1% i ima visoku razinu izgaranja kod socijalnog anksioznog poremećaja (SAD) jer oba poremećaja dijele simptomatologiju povezanu sa strahom od društvenih situacija (Ralevski i sur., 2005).

Zapravo, postoje dokazi o velikom neurobiološkom preklapanju između IPL-a i SAD-a, tako da se tvrdi da oni mogu biti isti poremećaj. Utvrđeno je da na sve poremećaje ličnosti skupine C značajno utječu genetski čimbenici (Torgersen i sur., 2000) s procjenom nasljednosti oko 35% za IPL. Postoji povećan rizik za IPL u rođaka osoba sa SAD-om (Isomura i sur., 2015). Populacijsko bivarijantno istraživanje na norveškim blizankinjama otkrilo je da su na simptome SAD-a i IPL-a utjecali genetski čimbenici koji su zajednički za oba poremećaja, dok su čimbenici okoline u velikoj mjeri specifični za svaki od poremećaja (Reichborn-Kjennerud i sur., 2007). Genetske studije identificirale su polimorfizam u genima dopaminskih D3 i D4 receptora (DRD3 i DRD4) povezane sa simptomima izbjegavajućeg i opsesivno kompulzivnog poremećaja ličnosti (Joyce i sur., 2003), a do danas još uvijek nisu provedene cijelogenomske asocijacijske studije (engl. *genome-wide association study*, GWAS) za IPL. Osim toga, brojne metaanalize identificirale su povezanost između 5-HTTLPR-a i neuroticizma (Munafo i sur., 2003; Schinka i sur., 2004) koja je, unatoč tome što nije specifična osobina IPL-a, zajednička mnogim anksioznim poremećajima. Studije o okolišnim čimbenicima IPL-a su oskudne, ali postoje neki dokazi da povećanje roditeljskog zanemarivanja povećava vjerojatnost razvoja ovog poremećaja. Joyce i sur. (2003) su izvijestili da su velike razine zlostavljanja i/ili zanemarivanja značajno povezane s povećanjem stopa IPL-a i GPL-a.

Dakle, postoje dokazi o nasljednosti IPL-a s nekim polimorfizama u genima koji reguliraju funkcioniranje serotonina i dopaminergičkog sustava, dok su okolišni čimbenici i njihovi efekti nedovoljno istraženi. Više studija trebalo bi dodatno istražiti interakcije između gena i okoliša u ovom području kako bi se bolje konceptualizirao ovaj poremećaj ličnosti (Jaffee i Price, 2007).

Suvremena psihodinamska perspektiva poremećaja hranjenja

U ovom je radu opisan suvremeni psihodinamski model koji objašnjava simptome poremećaja hranjenja kao posljedicu ranjivosti osoba na društvene pritiske da budu izrazito mršavog izgleda i biološke predispozicije za tjelesnu težinu. Pojedinačne ranjivosti ukorijenjene su u neispunjenim potrebama vezanim za privrženost (engl. *attachment*), a naknadna neprilagođena obrana i simptomi poremećaja hranjenja koriste se kao način suočavanja.

Opisano je kako ovaj model može pomoći kod liječenja poremećaja hranjenja koji se usredotočuje na simptome, kao i specifične funkcije privrženosti, uključujući: interpersonalni stil, regulaciju afekta, reflektirajuće funkcioniranje i koherentnost uma. Psihodinamski modeli ostali su na periferiji kliničkog razmišljanja i istraživanja poremećaja hranjenja. Ipak, suvremeni psihodinamski pristupi imaju mnogo toga za dodati trenutnim konceptualizacijama poremećaja hranjenja. Prevladavajući modeli imaju tendenciju da budu visoko usmjereni na kognitivna i biološka objašnjenja u kojima se ne razmatra povijest razvoja niti unutarnje mentalno stanje. Istodobno, standardni tretmani za poremećaje hranjenja imaju tendenciju da su izrazito orijentirani simptomima, medicinski pristup u kojem je osoba često pasivni slušač, a ne aktivni kokreativni sudionik u terapiji (Tasca i Balfour, 2004).

Poremećaji hranjenja dosta su rasprostranjeni u kliničkoj praksi u populaciji. Anoreksija nervoza (AN), koju karakterizira neuspjeh u održavanju normalne tjelesne težine i izobličenje slike tijela, javlja se kod 0,9% žena (Smink i sur., 2012) te ima najveću stopu smrtnosti od bilo kojeg psihijatrijskog poremećaja (Arcelus i sur., 2011). Bulimija nervoza (BN), koju često karakterizira prejedanje i povraćanje, ima prevalenciju od 0,9% do 1,5% (Hudson i sur., 2007; Preti i sur., 2009). Poremećaj kompulzivnog prejedanja (engl. *binge eating disorder*, BED), karakteriziran prejedanjem bez povraćanja često je povezan s pretilošću i ima prevalenciju od 3,5% (Hudson i sur., 2007). Poremećaji hranjenja također su povezani s visokim razinama depresije i tjeskobe (Mischoulon i sur., 2011) i imaju složenu povezanost s traumom (Tasca i sur., 2013), zlouporabom opojnih droga (Harrop i Marlatt, 2010) i ozbiljnim medicinskim komplikacijama (Mitchell i Crow, 2006). Mnogi od tih komorbiditeta sugeriraju da netolerancija negativnog utjecaja i poremećaj regulacije afekta mogu

igrati važnu ulogu u izražavanju simptoma poremećaja hranjenja. Trenutačni psihološki tretmani za poremećaje hranjenja utemeljeni na dokazima pružaju skromne ishode tako da, u najboljem slučaju, manje od 50% bolesnika ima koristi od liječenja usmjerenog na poremećaj hranjenja (Hubbard, 2013; Thompson-Brenner i sur.,2003). Ishodi su znatno lošiji za AN tako da se samo oko 25% bolesnika oporavi (Zipfel i sur., 2013).

Pregled psihodinamskih modela

Kao što je spomenuto, psihodinamski modeli ostali su na periferiji kliničkih istraživanja o poremećajima hranjenja. Međutim, kliničari u svijetu često koriste psihodinamske intervencije u pri liječenju pacijenata s poremećajima hranjenja (Tobin i sur., 2007), a psihodinamski procesi mogu predvidjeti ishode u intervencijama kognitivno-bihevioralne terapije (KBT) (Castonguay i sur., 1996).

Psihodinamske terapije rijetko su testirane u kliničkim ispitivanjima poremećaja hranjenja, dok u nekoliko studija nisu bile učinkovite kao i KBT (Garner i sur., 1993; Poulsen i sur., 2013.). Međutim, psihodinamski terapeuti su u tim ispitivanjima bili ograničeni i upućeni da ne raspravljaju izravno o simptomima poremećaja hranjenja čime se vrlo vjerojatno smanjuje učinkovitost i relevantnost njihovih intervencija. Drugim riječima, te psihodinamske terapije vjerojatno nisu bile reprezentativne za praksu u stvarnom svijetu. Međutim, nedavno veliko ispitivanje fokalne psihodinamske terapije koja se izravno bavila simptomima AN-a, pokazalo je jednaku učinkovitost kao i KBT. Također je postojao trend veće učinkovitosti za fokalnu psihodinamsku terapiju u usporedbi s KBT-om pri jednogodišnjem praćenju (Zipfel i sur., 2013). Može se nagađati o nizu povijesnih, političkih i kulturnih razloga za marginalizaciju psihodinamskih koncepata u konceptualizaciji i liječenju poremećaja hranjenja.

Povijesno gledano, psihoanalitički mislioci poput Hilde Bruch (1978) bili su istaknuti u pisanju o AN kao poremećaju povezanom s poteškoćama u separaciji – individualizaciji u kojoj su neempatični roditelji doživljavali svoje dijete kao produžetak sebe. Istodobno, raniji modeli teorije nagona promatrali su nesublimirane agresivne nagone prebačene na bulimične simptome (Schwartz, 1988.). Bulimični simptomi opisani su i kao simbolički izrazi impulsa (Lunn i Poulsen, 2012). Iako bi neki aspekti tih psihodinamskih koncepata mogli biti korisni (npr. pitanja separacije – individualizacije), suvremeni kulturni pomoci rezultirali su negativnim reakcijama na mnoge od tih psihoanalitičkih konceptualizacija. Na primjer, neki Bruchini spisi mogli bi se protumačiti kao okrivljavanje vlastitih roditelja za poremećaj hranjenja i ignoriranje kulturnih i bioloških konteksta.

Modeli teorije nagona zanemaruju važnost interpersonalnih i kontekstualnih čimbenika u korist pojmova koji se čine udaljenima od iskustava pacijenata i terapeuta (kao sublimacija i simbolizacija). Suvremeniji psihodinamski modeli stavljaju veći

naglasak na društveni i kulturni kontekst te na privrženost i brojne čimbenike u odnosima, a ne na nagone (Fonagy, 2001.). Ipak, ostaje mnoštvo pitanja i istraživanja o poremećajima hranjenja iz takvih suvremenih psihodinamskih perspektiva. U ovom preglednom radu prikazan je psihodinamski model poremećaja hranjenja koji crpi svoja saznanja iz teorije privrženosti. Kad god je to moguće, pozvat ću se na empirijske dokaze istraživanja koji podupiru aspekte modela. Suvremeni psihodinamski okvir za poremećaje hranjenja koji koristi teoriju privrženosti mapirat će razvojne puteve za te poremećaje. Trenutni nepsihodinamski modeli prvenstveno se bave pritiscima, za koje smatraju da utječu na nastanak poremećaja hranjenja, kao što su: faktori održavanja težine koji su prvenstveno kognitivne prirode, sociokulturni čimbenici povezani s prehranom i modnom industrijom te biološki čimbenici kao što su točno zadani raspon za tjelesnu težinu. Iako oni svakako igraju ulogu, oni ne govore o razvojnim pitanjima koji te faktore čine ranjivima za određenog pojedinca.

Teorija privrženosti pruža sveobuhvatan model unutar kojeg se mogu razumjeti složena međudjelovanja između razvojno utemeljenih ranjivosti kao što su interpersonalni stil, regulacija afekta, obrambeno funkcioniranje i njihov utjecaj na simptome poremećaja hranjenja. Takav razvojni pristup usmjeren na osobu je bit suvremenoga psihodinamskog razmišljanja (Westen i Shedler, 1998).

Teorija privrženosti

Tijekom proteklih nekoliko desetljeća teorija privrženosti pojavila se kao jedan od najvažnijih modela interpersonalnih odnosa i regulacije afekta. Potreba za povezivanjem s njegovateljem kroz privrženo ponašanje biološki je utemeljena i važna za opstanak naše vrste (Fraley i sur., 2005).

Ponovljene interakcije temeljene na privrženosti s njegovateljima postaju kodirane u implicitnom memorijskom sustavu i rezultiraju unutrašnjim radnim modelom privrženosti (Amini i sur., 1996) koji je osnova za organizirane obrasce privrženosti i mentalna stanja (sigurna, izbjegavajuća, opiruća) opisana u nastavku. Teorija privrženosti potječe iz djela Johna Bowlbyja (1980), britanskog psihoanalitičara, koji je radio s djecom odvojenom od roditelja iz razloga kao što su produženi boravak u bolnici u poslijeratnoj Engleskoj. U svojim ranim radovima Bowlby je tvrdio da je, suprotno psihoanalitičkim razmišljanjima u to vrijeme, privrženost bila najvažnija za objašnjenje djetetovih libidnih veza s roditeljem. Privržena ponašanja (npr. sisanje, prianjanje, plakanje, smješkanje i praćenje) pomažu povezati dijete s roditeljem i roditelja s djetetom. Bowlby je sugerirao da su djeca iskusila tjeskobu razdvajanja kada je situacija (npr. odvajanje/gubitak, bolest, stres) aktivirala privržena ponašanja te kada figura privrženosti nije bila dostupna ili nije optimalno odgovarala na potrebe djece (Bretherton, 1994).

„Neobična situacija“

Mary Ainsworth, djecu je klasificirala kao sigurnu ili nesigurnu (i za nesigurnu dodala podklasifikaciju na ambivalentne ili izbjegavajuće) u odnosu na odvajanja od roditelja i ponovne susrete s roditeljima (Ainsworth i sur., 1978).

Na temelju opservacijskih studija majki i dojenčadi, Ainsworth je razvila laboratorijski postupak nazvan „Neobična situacija“ (engl. *Strange situation*) za malu djecu i njihove majke. Majka i dijete smješteni su u sobi s igračkama u kojoj dijete obično počinje istraživati okoliš i igrati se igračkama. Stranac ulazi u sobu; u tom se trenutku dijete može vratiti majci u krilo i, nakon određenog vremenskog razdoblja, ponovno vratiti istraživanju igračaka. Kako vrijeme prolazi, dijete se opušta i započinje

se igrati sa strancem, tada majka nakratko napušta sobu. U tom je trenutku dijete uznemireno i plače. Potom se majka vrati. Djetetovo ponašanje na ponovnom susretu od velikog je značaja. Sigurnu djecu majka je vrlo lako smirila, a nakon kratkog vremena dijete je nastavilo istraživati sobu i igračke. To jest, dijete je doživjelo majku kao sigurnu bazu. Ambivalentna djeca su udarala majku i nisu se mogli lako smiriti. Izbjegavajuća djeca su nakon ponovnog susreta imala slabu reakciju na majku te su bila povučena; iako su tražila majku kada je bila odsutna, oni su je zanemarili kada se vratila. Ambivalentna i izbjegavajuća djeca nisu se lako vratila istraživanju igračkaka.

Obrasci privrženosti su izuzetno stabilni i dosljedni tijekom cijelog životnog vijeka. 70% djece klasificirane pomoću neobične situacije kao nesigurne ili sigurne ostaju takve kada se procjenjuju s upitnikom o privrženosti (*Adult Attachment Interview, AAI*) u odrasloj dobi (Waters i sur., 2000).

Privrženost u odraslih

Pojedinci sa sigurnom privrženošću sposobni su za duboke, smislene i ljubavne odnose (Mallinckrodt, 2000). Sigurni pojedinci mogu moderirati svoje emocije bez da ih preplave ili odbace i nisu pretjerano samokritični (Fuendeling, 1998). Imaju koherentna mentalna stanja koja karakterizira dosljedan, relevantan i sadržan narativ kada razgovaraju o vezama (Main i sur., 2003). Njihovo reflektirajuće funkcioniranje je adekvatno; to jest, oni su u stanju mentalizirati, cijeniti vlastita unutarnja stanja i sposobni su lako suosjećati s drugima (Crittenden, 2006). Koristeći Perryjev (1991) model hijerarhijskog obrambenog funkcioniranja moglo bi se nagađati da je obrambeno funkcioniranje sigurnog pojedinca zrelije tako da mogu koristiti visoko adaptivni mehanizam obrane (npr. supresija, intelektualizacija).

Zaokupljeni pojedinci imaju tendenciju da se pretjerano bave gubitkom ili napuštanjem u odnosima, pokušavaju smanjiti tjeskobu minimiziranjem emocionalne distance i poticanjem iskazivanja ljubavi i podrške od drugih, a mogu se naljutiti ako percipiraju odbacivanje (Bartholomew i Horowitz, 1991). Ti pojedinci lako i opetovano pristupaju bolnim sjećanjima vezanim uz privrženost i tako mogu postati preplavljeni ljutnjom ili tugom. To jest, zaokupljeni pojedinci reguliraju svoje emocije, tako da je njihov emocionalni sustav hiperaktiviran (Mikulincer, 1995). Zbog svoje ljutnje, teško

mogu ispravno shvatiti svoja prošla iskustva. Kada se prisjete konfliktnih sjećanja iz djetinjstva, njihova koherentnost uma smanjuje se zbog prevladavanja bijesa ili pasivnosti u njihovim pripovijestima (Foscha, 2000). Reflektirajuće funkcioniranje je narušeno tim procesima, pa tako zaokupljeni pojedinci imaju poteškoće imati na umu potrebe i unutarnja iskustva drugih i sebe. Moglo bi se tvrditi da bi zaokupljeni pojedinci mogli biti skloni uporabi *acting outa* ili rascjepu – glavne obrane koja iskrivljuje slike (Perry, 1991).

Odbijajući pojedinci pretjerano su samodostatni i omalovažavaju važnost veza, vjerojatno zato što su naučili da veze mogu biti razočaravajuće ili opasne (Mikulincer i sur., 2009). Oni imaju tendenciju da izbjegavaju afektivno nabijene situacije, pa tako koriste strategije emocionalnog distanciranja kako bi smirili svoje emocije (Fonagy, 2001). Unatoč dojmu, mogu biti jako osjetljivi (Dozier i Kobak, 1992). Kao rezultat deaktiviranja njihovog sustava emocija, ovi pojedinci teško se sjećaju odnosa privrženosti u djetinjstvu. U AAI-u imaju tendenciju idealizirati ili biti pogrdni prema figurama privrženosti, iako imaju poteškoća u pružanju konkretnih ilustrativnih primjera (Main i sur., 2003). To ukazuje na mentalno stanje kojem nedostaje koherentnosti. Zbog svoje obrambene memorijske strukture teško im je uzeti u obzir vlastita ili tuđa unutarnja iskustva, pa je njihovo reflektivno funkcioniranje ugroženo (Wallin, 2007).

Četvrta kategorija, neorganizirano-neorijentirana privrženost također je identificirana u istraživanjima u „Neobičnoj situaciji“ i AAI-u. Neorganizirana mentalna stanja mogu se pojaviti uz organiziranu privrženost: sigurnu, zaokupljenu ili odbijajuću. Neorganizirana privrženost odnosi se na mentalna stanja koja karakteriziraju prevladavajuća krivnja ili disocijacija u odnosu na iskustvo traume ili gubitka figure privrženosti (Bakermans-Kranenburg i van IJzendoorn, 2009). Neorganizirana mentalna stanja povezana su s dječjim negativnim iskustvima, uključujući zlostavljanje ili zanemarivanje. U AAI-u odrasli s neorganiziranim mentalnim stanjem, s obzirom na privrženost, pokazuju disruptivne propuste u rasuđivanju kada raspravljaju o traumi ili gubitku.

Nedavne velike metaanalize s više od 10.000 AAI-ja izvučenih iz populacijskih i kliničkih uzoraka pokazuju da je 58% populacije bilo sigurno privrženo, 19% je bilo zaokupljeno, 23% je bilo odbijajuće, a 18% je dodatno klasificirano kao neorganizirano (Bakermans-Kranenburg i van IJzendoorn, 2009). Nesigurnost kod privrženosti povezana je s psihopatologijom odraslih kao što su depresija i poremećaji ličnosti, a neorganizirana stanja uma povezana su s posttraumatskim stresnim poremećajem.

Unatoč stabilnosti privrženosti, ona se može mijenjati s negativnim (npr. trauma, gubitak) ili pozitivnim (npr. romantični odnos, psihoterapija) iskustvima (Waters i sur., 2000). Kao što je gore navedeno, priroda tih mentalnih stanja privrženosti u odraslih utječe na funkcioniranje privrženosti, osobito u područjima međuljudskih odnosa, regulacije afekta, koherentnosti uma, reflektivnog funkcioniranja ili mentaliziranja te zrelosti/prilagodljivosti obrambenih mehanizama. Kada potreba za sigurnosti nije zadovoljena ili je ugrožena, primjerice kod neusklađenosti, nedosljednosti ili zanemarivanja u djetinjstvu ili stresa u odnosima, pojedinci će iskusiti negativan afekt i/ili tjeskobu.

Reflektivno funkcioniranje

Jedan od pokazatelja strategije suočavanja (engl. *coping mechanism*) je sposobnost mentaliziranja ili upuštanja u reflektivno funkcioniranje (Fonagy i sur., 1998).

Reflektivno funkcioniranje odnosi se na nečiju sposobnost razumijevanja ili uvažavanja vlastitih unutarnjih mentalnih stanja i mentalnih stanja drugih. Ovo je važna sposobnost koja omogućava zadržavanje umirujuće funkcije internalizirane figure privrženosti u nedostatku figure privrženosti, a također omogućuje suosjećanje s iskustvima drugih i tako pružanje odgovarajuće utjehe i sigurnosti drugima.

Kada je intaktno, reflektivno funkcioniranje može smanjiti iskustvo anksioznosti u nedostatku figure privrženosti, a i smanjiti upotrebu neprilagođenih obrambenih mehanizama. Neke studije pokazale su poboljšanje reflektivnog funkcioniranja nakon na transfer fokusirane psihoterapije, što je bio učinkovit tretman za GPL. Obrambeni mehanizmi se pak, posebno aktiviraju pri suočavanju s tjeskobom ili negativnim afektom. Prilagodljivost obrambenog mehanizma vjerojatno je povezana s razinom sigurne privrženosti (Levy i sur.,2006)

Privrženost i poremećaji hranjenja

Transdijagnostički psihodinamski model za poremećaje hranjenja koji uključuje koncepte privrženosti mogao bi pomoći kliničarima u organizaciji intervencija u vezi s dijelovima funkcioniranja koja dovode do simptoma poremećaja hranjenja ili ih održavaju.

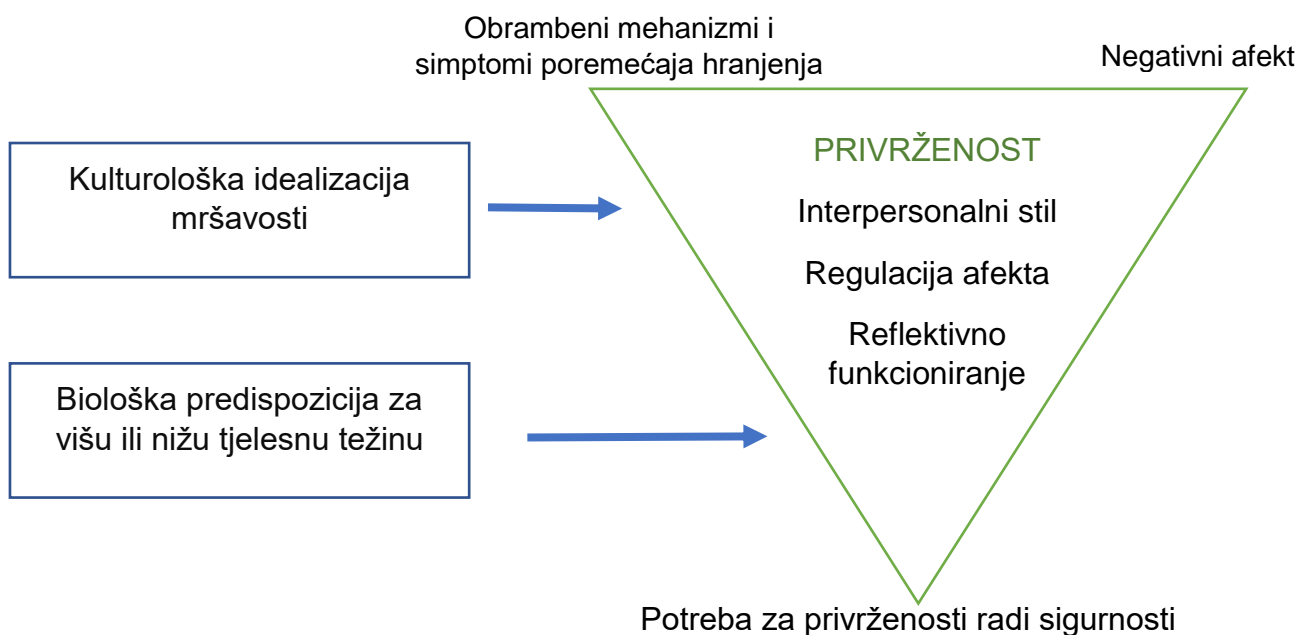
U prethodnoj verziji ovog modela za BED, Tasca i sur. (2005) su reinterpretirali Malanov (1979) „Trokut konflikta“ u suvremeni relacijski model prilagodbe (slika 1). Malan je opisao model teorije nagona primitivnih impulsa koji su doveli do tjeskobnog afekta koji je zauzvrat zahtijevao obrambene mehanizme kako bi se održala psihička ravnoteža. U skladu s relacijskim modelom, Tasca i sur. (2005) sugerirali su da su potrebe za privrženošću (odnosno potrebe za sigurnošću koja može biti nesvjesna), a ne primitivni impulsi, primarne za bilo kojeg pojedinca.

Interpersonalni model prejedanja (Ansell i sur., 2012), na primjer, sugerira da međuljudski stresori uzrokuju negativan utjecaj koji zauzvrat može dovesti do poremećaja hranjenja kao sredstva za nošenje sa stresom (engl. *coping mechanism*). Sada postoje značajna istraživanja kako specifični interpersonalni stresori dovode do negativnog afekta (pogotovo u ljudi s BN-om) te potom do simptoma prejedanja i povraćanja (Steiger i sur. 1999). Stoga, psihodinamski model poremećaja hranjenja primarno govori o potrebi za sigurnošću koja uglavnom ostaje neispunjena i nesvjesna. To dovodi do tjeskobe ili negativnog afekta, što zauzvrat potiče korištenje obrambenih mehanizama ili simptoma poremećaja hranjenja kao sredstva za nošenje s tim. Istodobno, privrženost, osobito ako se temelji na nesigurnosti, definirat će prirodu i kvalitetu afektivnih stanja i obrambenih mehanizama (slika 1).

Neskladnost mentalnih stanja kod onih s nesigurnom privrženošću pogoršat će poteškoće s regulacijom afekta. Nesigurno privrženi pojedinci, osobito oni s poremećajima hranjenja (Fonagy i sur., 1996), obično imaju smanjeno reflektivno funkcioniranje, pa s time i velikih poteškoća u korištenju unutarnjih resursa za osjećaj sigurnosti ili adekvatno posezanje za vanjskim resursima za podršku. Zbog straha od napuštanja u onih s zaokupljenim stilom privrženosti ili nepriznatih strahova od kontinuiranih razočaranja kod onih s izbjegavajućim stilom privrženosti, njihovi odnosi ne pružaju sigurnu bazu iz koje mogu upravljati svojim unutarnjim iskustvima i istraživati svoju okolinu. Njihove strategije regulacije afekta u skladu su s njihovim

zaokupljenim ili odbijajućim mentalnim stanjima, a te strategije dodatno utječu na njihovu tjeskobu i/ili negativan afekt. Kao rezultat teških afektivnih iskustava i tjeskobe mogu se okrenuti prejedanju ili ograničavanju hrane kao sredstvu nošenja s tim, što je vjerojatno u skladu s neprilagođenim obrambenim mehanizmima.

Nedavni nalazi unutar velikog kliničkog uzorka, pokazali su da se veza između zaokupljenih stilova privrženosti i simptoma poremećaja hranjenja može u velikoj mjeri objasniti hiperaktivacijom emocija. Nadalje, odnos između odbijajućih stilova privrženosti i depresivnih simptoma u velikoj je mjeri objašnjen deaktivacijom emocija (Tasca i sur., 2009). U pravilu, nesigurna privrženost koju karakterizira ograničena koherentnost mentalnih stanja i problemi s reflektivnim funkcioniranjem rezultiraju neprilagođenim nošenjem s negativnim afektom ili tjeskobom. Ti procesi donose ranjivost biološkim (niska ili visoko postavljena zadana vrijednost za težinu) i kulturološkim (mršavi ideal) pritiscima, osobito kod mladih žena, koji bi mogli doprinijeti nastanku poremećaja hranjenja ili njegovom održavanju (slika 1).



Slika 1. Suvremeni psihodinamski model poremećaja hranjenja temeljen na teoriji privrženosti (Tasca i Balfour, 2004).

Utjecaj emocionalnog iskustva

Model privrženosti tvrdi da razvojno iskustvo rezultira nesigurnom privrženosti zaokupljenih i odbacujućih tipova privrženosti te ta nesigurna privrženost pokreće probleme s emocionalnom regulacijom, a problemi regulacije emocija zauzvrat potiču izražavanje simptoma poremećaja hranjenja.

Ove predložene uzročno-posljedične veze sadrže različite količine podataka koji ih podupiru. Jedno vrijedno longitudinalno istraživanje pokazalo je da nesigurna privrženost nije izravno predvidjela simptome poremećaja hranjenja, ali je moderirala određene odnose. Konkretno, djevojke s nesigurnom privrženosti, a ne one sa sigurnom, pokazale su određene poremećaje u odgovoru na visoki indeks tjelesne mase i debljanje u pubertetu (Milan i Acker, 2014.). Ova otkrića podupiru opći zaključak da nesigurna privrženosti može funkcionirati kao faktor rizika za razvoj poremećaja hranjenja.

Međutim, znanstvenici su nešto manje uvjereni u temeljnu točku da nesigurna privrženost uzrokuje probleme s regulacijom emocija. Emocionalni stres je svakako povezan sa stilom privrženosti, no neki znanstvenici sugeriraju da je jednako vjerojatno da djeca s visokom razinom tjeskobe i depresije nastave razvijati nesigurnu privrženost kao da i djeca nesigurnom privrženosti razvijaju tjeskobu i depresiju (Bogels i Bechman-Toussaint, 2006). Po svemu sudeći, ti odnosi imaju više uzroka i višesmjerni su. Stil privrženosti ima genetski, kao i emocionalni i razvojni doprinos, a jednom uspostavljena, privrženost sigurnosti utječe i pod utjecajem je trenutnog emocionalnog funkcioniranja. Iako se nesigurni stil privrženosti može pokazati kao čimbenik rizika za razvoj poremećaja hranjenja, također je vjerojatno da razvoj poremećaja hranjenja ima dubok naknadni učinak na emocionalno iskustvo, a time i na potrebu za privrženosti, izražavanje i sigurnost (Raynaud i sur., 2012).

Doduše, potrebna su opsežna dodatna istraživanja kako bi se istražili ti složeni odnosi.

Psihodinamika anoreksije nervoze (AN)

Kao što je definirano 5. izdanjem Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje (DSM-5), AN je složeno psihološko stanje koje se sastoji od tri ključne kliničke komponente, uključujući trajno ograničenje unosa hrane što dovodi do značajno male tjelesne težine, intenzivan strah od debljine i/ili debljanja i poremećaj u samo-percepciji težine ili oblika tijela. U osnovi, AN je poremećaj u kojem je hrana strogo ograničena i ponašanje značajno izmijenjeno zbog krajnjeg straha od hrane, debljanja i poremećaja u tjelesnoj slici. Kombinacija kliničke simptomatologije dovodi do značajnog ili ekstremnog gubitka kilograma, što je glavno obilježje bolesti. Prema Wooldridgeu (2016) etiologija ostaje nepoznata, ali smatra se da je to kombinacija bioloških, psiholoških, socijalnih, pa čak i duhovnih čimbenika.

Psihoanalitička teorija u osnovi vjeruje da se psihološki problemi uglavnom temelje na nesvjesnoj dinamici pojedinca. Prema kliničkom psihologu i psihoanalitičaru Tomu Wooldridgeu (2018) psihoanalitički senzibilitet nedostaje u istraživanju utemeljenom na dokazima i liječenju poremećaja hranjenja. Po Wooldridgeu, psihoanalitički pristup (definiran kao naglasak na dubinu i složenost pacijentovog subjektivnog iskustva koje se oblikuje kroz razvojni proces) premješta AN u područje nesvjesnog gdje se može pravilno analizirati. Kao takav, Wooldridge se snažno zalagao za više istraživanja i prakse iz ove osvjetljavajuće perspektive. Wooldridge je ujedno i poznati stručnjak za liječenje muške anoreksije. Tradicionalno poznat kao poremećaj koji pogađa samo žene, istraživanje Wooldridgea (2016) ne samo da razbija stereotipove, već i pruža bitno razumijevanje muškog iskustva i psihologije. Wooldridge je napomenuo da, iako muškarci i dječaci možda neće trebati potpuno nove oblike liječenja, potrebni su im pristupi liječenju koji su posebno prilagođeni njima.

Hilde Bruch (1973) je AN najbolje opisala kao maladaptivni mehanizam suočavanja s egzistencijalnim problemima povezanim sa životom, iako nije predložila formalni uzrok. Tijekom svojih proširenih studija Bruch (1978) je postupno prepoznala da AN nije jednolično stanje te da predstavlja različite komplekse simptoma koji se ne mogu objasniti jednim jednostavnim mehanizmom. Nadalje, istraživanje je pokazalo da AN ne nastaje samo zbog fizioloških procesa, niti samo zbog psiholoških ili društvenih čimbenika, već se može razviti kao izraz poremećaja u interakciji tih

različitih utjecaja zajedno. U osnovi, Bruch je vjerovala da je AN složeno stanje temeljeno na bezbroj psihodinamskih čimbenika, ali usklađenih sa specifičnim ciljem očajničkog pokušaja suočavanja s procesom života.

Marilyn Lawrence (1984) opisala je AN kao paradoksalni izraz dilema s kojima se žene suočavaju. Lawrence je tvrdila da je pojedinac s AN-om u osnovi uhvaćen između zbunjujuće egzistencijalne dinamike izražavanja i prihvaćanja ovisnosti i neovisnosti o hrani istodobno. Otkrila je da je samokontrola koju pacijenti iskazuju znak unutarnje snage i osobne moći, ali način na koji je prikazana kroz izgladnjivanje u konačnici dovodi do krhkosti, a slabost izražava dječju nesposobnost da preuzmu odgovornosti odraslog života. Stoga je zaključila da se AN često javlja kao maladaptivni mehanizam suočavanja ili odgovor na ono što je u osnovi egzistencijalna kriza u pogledu autonomije i neovisnosti. Osim toga, u kasnijem radu, Lawrence (2008) je primijetila da smrtonosni aspekti poremećaja hranjenja, osobito u slučaju AN-a, mogu biti ishod razvojnih poteškoća za koje se čini da imaju svoje podrijetlo u ranim infantilnim odnosima i u kojima konstitucijski čimbenici igraju ulogu. Drugim riječima, Lawrence je tvrdila da se AN može razviti iz negativnih iskustava psihologije dojenčadi koja se kasnije izražavaju određenom konstitucijom u adolescenciji i mladoj odrasloj dobi.

Mentaliziranje u liječenju pacijenata s AN-om i drugim poremećajima hranjenja temelji se na sve većem broju dokaza koji ukazuju na to kako je mentalizacija (sposobnost uspješne prilagodbe nedaćama, izazovima i stresu) ključ otpornosti. Povećavanjem otpornosti, mentaliziranje potiče suočavanje s ranjivostima, koje se često javljaju u ovih pacijenata. Ukratko, mentaliziranje je osnova samosvijesti i osjećaja identiteta. Prema istraživanjima, mnogi pacijenti s poremećajima osobnosti i hranjenja imaju oštećenu aktivaciju sustava borbe ili bijega (engl. fight or flight; sustava kojeg aktiviraju psihološke i neurohormonalne reakcije pokrenute signalima opasnosti) što dovodi do inhibicije mentaliziranja. Inhibicija mentaliziranja dovodi do neprimjerenih odgovora koji narušavaju međuljudske odnose i neadekvatnog nošenja s problemima (Marčinko i sur., 2013).

Sve u svemu, pristup psihoanalitičkom senzibilitetu i terapijskom liječenju, iako relativno rijedak i često previđen zbog nedostatka izloženosti i obuke u liječenju poremećaja hranjenja, može ponuditi jedinstveni i vrijedan dio zagonetke konceptualizacije (Winter, 2020). Stoga, kao aspekt dubinske psihologije, psihoanalitička teorija nudi važnu perspektivu za analizu anoreksije. Wooldridge

(2016) je primijetio da ova vrsta psihodinamske terapije djeluje na istraživanje, analizu i rješavanje intrapsihičkih i interpersonalnih problema koji doprinose razvoju AN-a. Iz ove intrigantne perspektive, stanje je u osnovi opisano kao maladaptivni mehanizam suočavanja koji pojedinac koristi u vrijeme egzistencijalne krize zbog individuacije. Bilo da dolazi iz analitičke i jungijanske teorije ili freudovske psihoanalitičke pozadine, iz ukupne dubine psihološke perspektive, kliničari mogu ostvariti da pacijenti po završetku liječenja, razviju razumijevanje nesvjesnih čimbenika koji su pridonijeli njihovom poremećaju hranjenja i otkriju učinkovitije načine pregovaranja u međuljudskim odnosima i upravljanju teškim emocijama (Winter, 2020).

Bulimija nervoza (BN) i „Temeljna greška“

Bulimija je poremećaj koji karakteriziraju ponavljajuće epizode prejedanja tijekom kojih dolazi do brze konzumacije velike količine visokokalorične hrane. Obično je prejedanje u tajnosti, a slijede ga samozatajne misli i loše raspoloženje. Osoba s BN-om bolno je svjesna da je njen način hranjenja abnormalan i strahuje da se neće moći dobrovoljno zaustaviti. Prekid prejedanja karakteriziran je samo-induciranim povraćanjem, a još se javljaju i česta kolebanja težine i ponovljeni pokušaji mršavljenja ozbiljnom restriktivnom dijetom.

U jednom od prvih radova na tu temu, Lindner (1961) je prijavio slučaj „Laure“, žene koja se prejedala, ali nije povraćala. Smatrao je da iza svega stoji Laurina, još uvijek aktivna, edipska želja da je impregnira njen otac koji je napustio obitelj prije Laurina puberteta. Izbočeni trbuh uzrokovan intenzivnim epizodama prejedanja simbolizirao je, prema njegovom mišljenju, očevo dijete koje raste u njoj.

U kontekstu rasprave o procjeni potencijala pacijenata za psihodinamsku terapiju, Malan (1979.) je opisao slučaj tajnice filmskog redatelja, žene od 26 godina, čija je glavna pritužba bila dugotrajno prejedanje pa povraćanje. Gledajući simptome BN-a, Malan je zaključio:

- 1) njeno prejedanje predstavljalo je intenzivnu potrebu za odnosom s drugima i predviđalo da će ovisnost postati glavni problem u liječenju i
- 2) njeno prejedanje bilo je paravan za depresiju.

Smatrao je da je njen temeljni poremećaj značajan što dokazuje njena intenzivna žudnja za prejedanjem, sveprisutna preokupacija hranom i težinom te povraćanje. Preporučio je psihoanalizu kao izbor načina liječenja. Ukratko, Malan je vidio njen poremećaj hranjenja kao somatsku metaforu za njene nezadovoljene potrebe u međuljudskim odnosima.

Sours (1980) tvrdi da BN funkcionira na višoj psihoseksualnoj razini od AN o čemu svjedoče njihovi često aktivni seksualni životi. Pretpostavio je da prejedanje predstavlja fantaziju jedinstva s idealiziranom majkom, dok je povraćanje omogućilo pacijentu da se riješi omražene hrane. Dodao je kako ciklusi prejedanja – povraćanja smanjuju unutarnje napetosti koje prijete uništavanjem sebe. Casper (1981) je opisala simptomatologiju BN-a kao obrambenu strukturu koja regulira i ublažava nepodnošljiva unutarnja stanja. Smatrala je da gladovanje (post) između prejedanja,

često među ovom skupinom pacijenata, lažno učvršćuje samo-iskustvo. Nastavljajući u tom smislu, prejedanje ima kratak učinak koji ublažava napetost, dok povraćanje poništava ovisnost o hrani njenim izbacivanjem (odbijanjem).

Sugarman i Kurash (1982.) tvrde da se temeljni razvojni neuspjeh u BN-i dogodio u fazi odvojenosti – individuacije, te da je taj neuspjeh doveo do narcisoidne fiksacije na vlastito tijelo tako da se i dalje smatra prijelaznim objektom. U tom pogledu, tijelo se može koristiti kao sredstvo prihvaćanja (u procesu prejedanja) i odbijanja (u procesu povraćanja) maternalnog objekta (simboliziranog hranom). Autori su napisali da hrana nije problem; umjesto toga, tjelesni učinak hranjenja ključan je za ponovno stjecanje prolaznog iskustva majke. Strah od fuzije, mobiliziran iskustvom simbiotske majke često dovodi do povraćanja, još jedne tjelesne funkcije. Kernberg (1980) je primijetio da se povijesni razvoj psihoanalitičkog razumijevanja AN-a u velikoj mjeri odvijao paralelno s evolucijom psihoanalitičke misli same po sebi. Dakle, prve formulacije proizašle su iz modela nagona – obrane, dok su kasniji radovi počivali na temeljima psihologije ega i objektivnim odnosima. Slično se može reći i za BN, iako je količina dostupne literature ipak nešto manja.

Koje bi vrste nepodudaranja majke i djeteta mogle objasniti temeljnu grešku u području regulacije napetosti? Balint (1995) je temeljnu grešku opisao kao manu ega koja se proteže još u djetinjstvo te se očituje samo uz dovoljan stres. Razvoj greške pripisao je neusklađenosti između psihobioloških potreba novorođenčeta i dostupnih okolišnih uvjeta. Ova neusklađenost može biti posljedica izvanrednih dnevnih zahtjeva dojenčeta, ili vjerojatnije, neadekvatnosti skrbi u odnosu na infantilne potrebe, ili neke kombinacije oba. Njega majke bi mogla iznevjeriti dojenče na bezbroj načina: mogla bi biti nedovoljna, prezaštitnička, kruta, pretjerano poticajna itd. Tvrdio je da je malo vjerojatno da bi neuspjeh bio pojedinačan i masivan, prilično vjerojatnije da bi bio mali, višestruki i s vremenom kumulativan. Bez obzira na redoslijed, dojenče će se na kraju osjećati razočarano, iznevjereno i izdano u najvažnijem primitivnom odnosu dvije osobe. Kao odgovor, s obzirom na ogromnu energiju i plastičnost dojenčeta, dojenče će junački pokušati izaći na kraj s traumom koja ga je snašla. Budući da se sve to događa u predverbalnom razdoblju, snaga riječi koja ublažava tjeskobu je nedostupna. Ipak, dijete najprije može pokušati upozoriti majku na neusklađenost bučnim glasom, u osnovi tražeći prepoznavanje situacije i njeno ispravljanje. Ako majka može uspješno pročitati znakove i poduzeti odgovarajuće mjere temeljna greška se neće razviti.

Jasno je da se BN klinički manifestira kao slijed diskretnih ponašanja i/ili mentalnih stanja koja se odvijaju tijekom vremena. Tipičan slijed, koji smo nazvali bulimična sekvenca, je sljedeći: restriktivna dijeta, prejedanje, povraćanje, smanjenje napetosti (opuštanje) i odbijanje. Iako se sve osobe s BN-om po definiciji prejedaju, mogu se pronaći i kombinacije s ostale četiri značajke. Naravno, slijed svake osobe s BN-om je jedinstven. Neki se prejedaju, povraćaju, ali ne odlaze na restriktivne dijetu i ne doživljavaju smanjenje napetosti poslije povraćanja; drugi odlaze na dijetu, potom se prejedaju pa povraćaju, osjećaju smanjenje napetosti, ali primjerice ne poriču situaciju koja se dogodila. Ipak, za potrebe ovog rada razgraničeno je pet faza. Ovaj vođeni slijed može se pojaviti tijekom nekoliko minuta ili sati, ovisno o pojedinom pacijentu. Ono što ćemo imati za reći o ovom slijedu počiva na tri kardinalne pretpostavke:

- 1) bulimična sekvenca je bihevioralni odraz duboko zadržanih, krajnje kontradiktornih stavova prema hrani,
- 2) slijed djeluje kao obrambeni reparativni manevar kojim se pokušava premostiti krivnja i ispuniti vitalne ljudske potrebe koje pacijent inače ne može zadovoljiti,
- 3) odnos prema hrani tijekom bulimične sekvence konkretizacija je promjenjivog odnosa prema ljudskim objektima, bilo da se radi o arhaičnim roditeljima, suvremenom međuljudskom odnosu ili unutar konteksta transfera (ova pretpostavka, naravno, ima vrlo izravan klinički značaj) (Swift i Letven, 1984).

Tijekom dijetalne faze sekvence BN-a zauzima se stav nutritivnog filobata, tj. preuveličavaju se svoje funkcije ega u pokušaju da ovladavaju nad svojim porivima za hranom. Hrana se vidi kao izdajnička opasnost o kojoj se mora pregovarati, a utjeha se pronalazi u sigurnom prijateljskom prostoru. Taj je prostor interno predstavljen upornom gladi koja uvjerava da postoji ugodna praznina u dugim vremenskim intervalima između hranjenja. Dok je usred filobatske dijetu, osoba s BN-om mora pokazati izvanredan stupanj vještine. Pritom pokazuje stručnost oko sljedećih pitanja: zna kalorijsku i nutritivnu vrijednost hrane koju drži na sigurnoj udaljenosti te je zahtjevan i samokritičan u svom odnosu prema hrani. Štoviše, vremenito premošćuje jednu od svojih manjkavih funkcija reguliranja napetosti: uspostavlja poticajnu barijeru za hranu, prijeteći objekt, iako kruti, ranjiv na kolaps. Uzbuđenje bi bila prejaka riječ da opiše zadovoljstvo koje proizlazi iz filobatizma; osoba s BN-om doživljava zadovoljavajući osjećaj samo-ovladavanja i psihološke kohezije, vitalnih potreba kojima je teško zadovoljiti u drugim kontekstima.

Transformacija filobatizma u oknofiliju primjer je vertikalnog rascjepa (Kohut, 1971). Ova dva primitivna stava, rame uz rame, djeluju jedan po jedan u različitim situacijama, u različito vrijeme i s različitim unutarnjim podražajima. Tijekom prejedanja, osoba s BN-om preuzima stav nutritivnog oknofila koji pretjeruje s hranom zanemarujući bilo kakvu kontrolu ega, u pokušaju da se umiri i udovolji prehrambenim potrebama i ovisničkim porivima kojih se prije odrekao (tablica 5). Hrana se pretvara iz podmukle opasnosti u siguran i utješan objekt. Zapravo, hrana je očajnička potreba, čak je ponekad žvakanje hrane potpuno zanemareno. Čini se da je prejedanje pokušaj introjeksijom kontrolirati nepouzdan objekt; iako u stvarnosti želi biti zbrinuta i voljena, osoba s BN-om umjesto toga puni trbuh do točke pucanja kako ne bi ponovno izgubio objekt ili ga iznevjerio. Ovaj pokušaj da se umiri pokazao se iluzionističkim jer dolazi stadij preziranja samoga sebe zbog gubitka kontrole nad svojim porivima i ovisnosti o nepouzdanim objektima (Swift i Letven, 1984).

Brzo slijedi samo-inducirano povraćanje. Kao što je ranije spomenuto, Casper (1981) vjeruje da osoba s BN-om poništava svoju ovisnost o omraženoj hrani povraćanjem. Sugarman i Kurash (1982.) drže da se povraćanje suprotstavlja željenoj, ali zastrašujućoj fuziji s arhaičnom majkom što je obuhvaćeno u prejedanju. Suprotno tome, Swift i Letven (1984) tvrde da povraćanje prije svega pruža ublažavanje napetosti (tablica 5). Budući da osobi s BN-om nisu dostupni uobičajeni načini oslobađanja, njoj je zapravo neugodno zbog njenih agresivnih i seksualnih poriva. Podižući trbušnu i psihološku napetost do točke pucanja, a zatim je dramatično oslobađajući, kao što se događa s povraćanjem, postiže neku mjeru zadovoljstva. Kod nekih pacijenata povraćanje je erotizirano.

U četvrtoj fazi koja uključuje opuštanje, nakratko postiže stanje harmonije unutar psihološkog jastva i okoliša. Balint (1968) je nazvao ovaj ishodišni stav primarnom ljubavi, svojevrsnim skladnim spajanjem sebe i okoliša u kojem se čovjek osjeća slobodnim od prijetnje iz bilo koje sfere. Nakon povraćanja osoba s BN-om se osjeća iscrpljeno od napetosti koja ju kronično opsjeda, ali ujedno dolazi i do dubokog opuštanja; ponekad, bulimična sekvenca može biti jedini način da dosegne to mjesto bez napetosti. Gruba analogija bila bi opuštanje koje se osjeća nakon zadovoljavajućeg seksualnog iskustva. Ova faza može trajati nekoliko minuta ili sati, ovisno o pojedincu.

Kako se unutarnja napetost, koja proizlazi iz temeljne greške u području regulacije napetosti, ponovno povećava, osoba s BN-om ulazi u petu i posljednju fazu,

odbijanja. U ovom trenutku osjeća snažnu sramotu i krivnju zbog cijelog slijeda i obećava sam sebi da će napokon biti razuman u vezi s hranom. Odbacuje mogućnost da bi se mogle dogoditi nove epizode prejedanja/povraćanja. Odlučuje promijeniti svoj život. Temeljni stav postaje poricanje. Javlja se prekomjerni optimizam koji je kratkotrajan jer se ponovno vraća restriktivnim dijetama, obnavljajući tako čitav slijed koji s vremenom postaje začarani krug (Swift i Letven, 1984). Tablica 5 sažima temeljni stav, kao i reparativne dobitke u regulaciji napetosti i vitalnim potrebama, koji se nalaze tijekom dijete i drugih faza bulimičnog slijeda.

Tablica 5. Funkcija simptomatologije BN-a za postizanje psihičke ravnoteže (Swift i Letven, 1984).

Simptom	Stav	Regulacija napetosti	Vitalne potrebe
Dijeta	Filobatizam	Adekvatna, podražajna barijera	Nadmoć, samo-kohezija
Prejedanje	Oknofilija	Samo-umirivanje	Udovoljavanje prehrambenim potrebama, ovisničkim porivima i osjećajima
Povraćanje	Orgija	Ublažavanje napetosti gratifikacijom	Oslobađanje libida
Smanjenje napetosti – opuštanje	Primarna ljubav – spajanje	-	Ravnoteža sa sobom i okolišem
Odbijanje	Poricanje	-	Ublažavanje srama/krivnje zbog bulimične sekvence

Epigenetika poremećaja hranjenja

Uvod

Poremećaji hranjenja su ozbiljne bolesti povezane sa značajno smanjenom kvalitetom života (Hoek, 2016; Agh i sur., 2016). Naše trenutno razumijevanje njihove etiologije je neuspješno kao i njihovo liječenje, osobito anoreksije nervoze (AN) u odraslih (Culbert i sur., 2015).

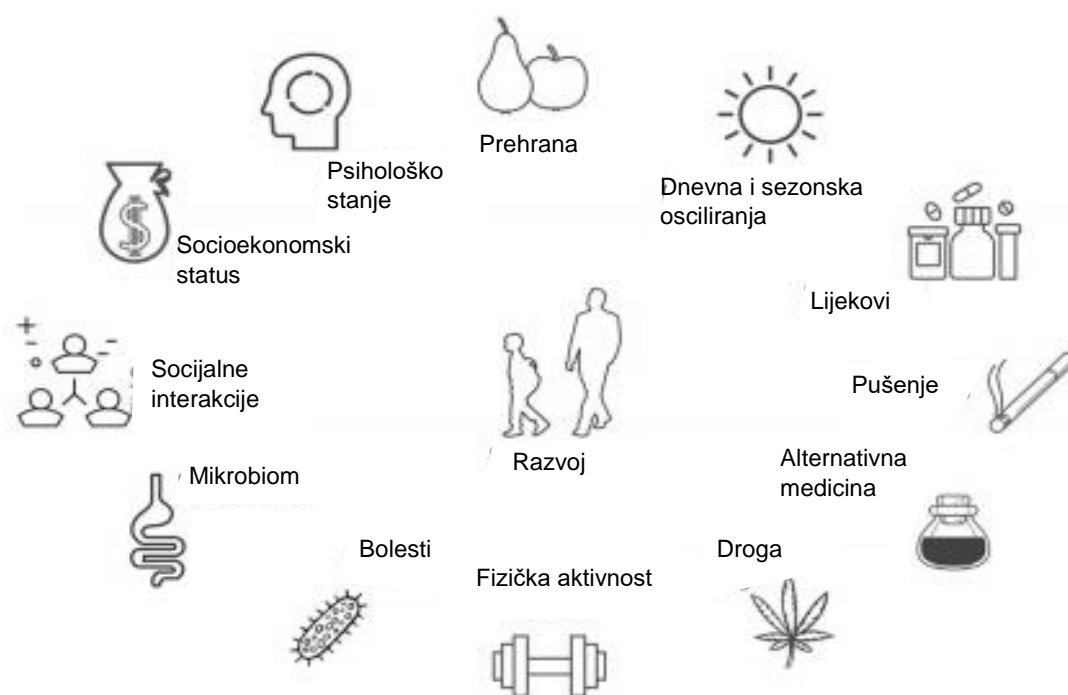
Tijekom protekla dva desetljeća, studije su pokazale da poremećaji hranjenja odražavaju obrazac složenog nasljeđivanja osobina pod utjecajem genetskih i okolišnih čimbenika. Nasljednosti u blizanaca za AN kreću se od 48 do 74%, BN od 55 do 62%, a za BED od 39 do 45% (Yilmaz i sur., 2015). Cijelogenomske asocijacijske studije (GWAS) našle su prvi značajni lokus u čitavom genomu na kromosomu 12 – kromosomsku regiju prethodno povezanu s autoimunim bolestima uključujući dijabetes tipa 1 (Plagnol i sur., 2011).

AN, nadalje, pokazuje značajne genetske korelacije s različitim psihijatrijskim i metaboličkim fenotipovima, uključujući shizofreniju, neuroticizam, metabolizam glukoze i lipida. Ovaj panel nalaza potaknuo je rekonceptualizaciju AN-a kao metaboličkog i psihijatrijskog poremećaja (Duncan i sur., 2017). Istodobno, epigenetski mehanizmi izazvali su velik interes nudeći dodatni sloj regulatornih informacija o genima što bi moglo povezati vanjske i unutarnje podražaje okoliša kao i nekodirajuće genetske varijacije s transkripcijskim posljedicama mijenjajući fenotipove (Campbell i sur., 2011; Steiger i Thaler, 2016). Zajedno s poboljšanim razumijevanjem genetskih varijanti na kojima se temelji rizik od nasljedne bolesti u poremećajima hranjenja, epigenetika ima potencijal pomoći u razlučivanju molekularnih genetskih puteva koji doprinose razvoju i napredovanju bolesti.

Okolišni čimbenici

U kontekstu ovog pregleda epigenetika se odnosi na različite biokemijske mehanizme koji dovode do promjena u regulaciji gena koji su ili nasljedni ili su

karakterizirani dugotrajnom stabilnošću (Roadmap Epigenomics Consortium i sur., 2015). Iako je povijesno definirano da se događa neovisno o sekvenci DNA, nedavni je rad pružio dokaze o raširenim učincima genetskih varijanti na epigenetska stanja. Posebno se sve više istražuju lokusi kvantitativnih svojstava metilacije (mQTL): polimorfizmi pojedinačnog nukleotida (SNP) koji utječu na stanje metilacije CpG otoka, obično u neposrednoj blizini SNP-a (Gibbs i sur., 2010; McClay i sur., 2015). Za razliku od slijeda genoma, epigenetske su promjene dinamične i mogu se razlikovati u zavisnosti od tipa stanica i tkiva, starosti i razvoja, a mogu biti podložne okolišnim čimbenicima uključujući lijekove i stres (slika 2).



Slika 2. Potencijalni faktori i čimbenici zabune (engl. *confounders*) koji utječu na epigenetske profile (Hübel i sur., 2019).

Možda se najupečatljivije pokazalo pušenje duhana za koje je utvrđeno da ima značajne učinke na metilaciju DNA u nekoliko genomskih regija (Joehanes i sur., 2016). Slično tome, epigenetski profili su u visokoj korelaciji s kronološkom dobi i točan prediktor starosti izveden je na temelju profila metilacije DNA od samo oko 300 CpG otoka (Horvath, 2013). Na primjer, ako su svi pojedinci u kontrolnoj skupini stariji od pogođenih osoba, epigenomska asocijacijska studija (engl. *epigenome-wide association study*, EWAS) može otkriti epigenetske razlike između dviju skupina

povezanih sa starenjem, a ne razlike povezane sa statusom bolesti. Nekoliko obilježja poremećaja hranjenja podupiru istraživanje potencijalnog doprinosa epigenetskih čimbenika, uključujući spolne razlike (odnosno, žene imaju 8 puta veću vjerojatnost da će patiti od AN-a ili BN-a od muškaraca) (Steinhausen i Jensen, 2015), razdoblja povećanog rizika od nastanka bolesti (osobito u adolescenciji i mladoj odrasloj dobi) (Volpe i sur., 2016), te nepodudarnost među monozigotnim blizancima (Kesselmeier i sur., 2018).

Poremećaji hranjenja povezani su s ranim životnim stresom (Caslini i sur., 2016) i novi dokazi povezuju rani životni stres s epigenetskim profilima (Szyf i Bick, 2013). Empirijski dokazi koji potvrđuju ovu povezanost kod ljudi ograničeni su zbog slabe dostupnosti moždanog tkiva i oskudice velikih longitudinalnih studija koje prikupljaju informacije o ranim traumatskim iskustvima i biološkim uzorcima koji omogućuju epigenetsku analizu (Provencal i Binder, 2015). Najveća studija o negativnim iskustvima ranog djetinjstva i metilaciji DNA u krvi objavljena do danas nije identificirala značajnu diferencijalnu metilaciju (Marzi i sur., 2018). Ove karakteristike sugeriraju da interakcija rizičnih genetskih čimbenika i okolišnih stresora može doprinijeti nastanku poremećaja hranjenja i učiniti ih izvrsnom metom za ispitivanje epigenetskih učinaka regulacije apetita i prehrambenih navika. Novi tehnički napredak u genetskim i epigenetskim istraživanjima, uključujući GWAS, doveo je do brzog nakupljanja dokaza u području psihijatrijske epigenetike i mogao bi poslužiti za ubrzanje razumijevanja biologije poremećaja hranjenja i za identificiranje učinkovitijih mogućnosti liječenja (Kular L. i Kular S., 2018).

Trenutno istraživanje epigenetike u poremećajima hranjenja je ograničeno i još nije dovoljno zrelo za donošenje zaključaka temeljenih na dokazima budući da su pregledane studije vrlo niske kvalitete.

Geni povezani s epigenetskim promjenama poremećaja hranjenja

Epigenetska istraživanja poremećaja hranjenja još uvijek traju, ali početni rezultati pilot studija potiču daljnja i veća istraživanja. Do danas, epigenetska istraživanja u poremećajima hranjenja su se, prema našim saznanjima, fokusirala isključivo na metilaciju DNA koristeći tri različita pristupa za istraživanje metiliranih varijacija povezanih s bolešću.

Prvi pristup: ranije studije metilacije DNA mjerile su globalne razine metilacije u slučajevima poremećaja hranjenja uspoređujući ih s razinama metilacije u zdravim kontrolama. Drugi pristup: procjenjivanje metilacije DNA gena kod odabranih kandidata. Treći pristup: GWAS se primjenjuje u istraživanju epigenetskih promjena u EWAS-u (Hübel i sur., 2019). Općenito, studije su bile presječne i prvenstveno su bile usmjerene na ženski spol. Većina studija provedena je na surogatnom tkivu i predstavljala je različite rasprave o ograničenjima korištenja surogatnih tkiva u epigenetskoj epidemiologiji. Sumarno, rezultati globalne studije metilacije bili su neuvjerljivi i nedosljedni i nisu otkrili jasan i replicirajući globalni uzorak metilacije DNA ni u AN-u ni u BN-u. Sve četiri studije bile su male, a najveća studija profilirala je 32 slučaja AN-a i 24 slučaja BN-a što je znatno ograničilo mogućnost otkrivanja učinaka.

Iako ne moraju nužno postojati razlike u slijedu nukleotida između slučajeva AN i kontrola, moguće je da se ekspresija gena ili obrasci metilacije mogu značajno razlikovati kod osoba s poremećajima hranjenja.

Do sada se većina epigenetskih studija usredotočila na metilaciju gena specifičnih promotora koji su prethodno proučavani u poremećajima hranjenja (detaljno opisani u nastavku i sažeti u tablici 6) (Bulik, 2015). Većina studija obuhvaćala je slučajeve AN, dok je mali broj studija uključivao pojedince s BN-om ili BN spektrom. Do danas nisu objavljena epigenetska ispitivanja o BED-u. Zbog njihove povezanosti s nagradom dopaminergički geni su posebno zanimljivi epigenetskim istraživačima. Tek je nedavno prvi put objavljeno da AN bolesnici mogu imati povišenu mRNA ekspresiju transportera dopamina (SLC6A3; DAT) zbog hipermetilacije promotorske regije gena, kao i hipermetilaciju promotora DRD2. Hipermetilacija DAT-a također je opažena u 24 slučaja BN (Frieling i sur., 2010). Međutim, druga studija nije uspjela pronaći značajne razlike u metilaciji DNA specifičnog promotora za DRD2,

leptin (LEP), BDNF-a i gena za serotonininski transporter (SLC6A4; SERT) u AN, i slično tome, nije uočena povezanost između indeksa tjelesne mase (ITM) i DNA metilacije (Pjetri i sur., 2013). U slučaju BN i srodne psihopatologije nije uočena razlika između žena s poremećajem bulimičnog spektra i zdravim kontrolama u metilaciji promotora DRD2. Međutim, podskupina sudionika s poremećajima bulimičnog spektra s komorbiditetnom psihopatologijom povećala je metilaciju promotora DRD2 u ovoj preliminarnoj studiji (Groleau i sur., 2014).

Pro-opiomelanokortin (POMC) je također privukao pozornost zbog svoje važne uloge u regulaciji apetita. Ekspresija funkcionalno relevantnog dugog mRNA POMC-a bila je povezana s razinama LEP u 31 osobe s akutnom AN (Ehrlich i sur., 2010). U drugoj studiji iste skupine istraživača nije uočena povezanost između ITM ili AN statusa i metilacije POMC promotora, ali hipometilacija je bila povezana s pušenjem cigareta (Ehrlich i sur., 2012) što upućuje na moguću ulogu okolišnih čimbenika, ali ne na dijagnozu zbog POMC ekspresije.

Različiti drugi geni kandidata bili su subjekti epigenetskih studija. Na primjer, smanjene razine atrijskog natriuretskog peptida (ANP) zabilježene su u 46 bolesnika s mješovitim poremećajima hranjenja, dok je hipermetilacija ANP promotora opažena u 24 slučaja BN (Frieling i sur., 2008). U drugoj pilot-studiji otkriven je niz CpG otoka u genu receptora oksitocina (OXTR) s višim razinama metilacije od prosjeka u 15 bolesnika s AN-om, što je negativno povezano s ITM-om. Primijećene su značajno više razine mRNA kanabinoidnog receptora 1 (CNR1) u krvi 43 bolesnika s AN-om ili BN-om u usporedbi s 26 zdravih kontrola, ali paradoksalno, ekspresija je bila obrnuto proporcionalno povezana s psihopatologijom poremećaja hranjenja (Frieling i sur., 2009) što naglašava potrebu za ponavljanjem studija. Druga mala studija izvijestila je o smanjenju aktivnosti mRNA CNR1 receptora u 9 bolesnika s poremećajem hranjenja koji se ujedno i samoozljeđuju (Schroeder i sur., 2012). U slučaju BN-e povećana metilacija gena GR-a (NR3C1) primijećena je u 32 bolesnika s BN-om u komorbiditetu s GPL-om ili anamnezom suicidalnosti, dok nijedna druga razlika u studijama slučajeva i kontrole nije bila značajna između žena s BN-om i zdravim kontrolama (Steiger i sur., 2013).

Tablica 6. Geni povezani s epigenetskim promjenama poremećaja hranjenja (Bulik, 2015).

Gen	Opis	Poremećaj hranjenja	Metilacija	Ekspresija	Referenca
SLC6A3	Transporter dopamina	AN	↑	↑	Frieling i sur., 2010
DRD2	Receptor dopamina D2	AN	↑/↔	↓	Frieling i sur., 2010
		Spektar bulimije	↔	?	
POMC	Pro-opiomelanokortin	AN	↔	?	Ehrlich i sur., 2010
LEP	Leptin	AN	↔	?	Pjetri i sur., 2013
BDNF	Moždani neurotrofni čimbenik	AN	↔	?	Pjetri i sur., 2013
SLC6A4 (SERT)	Transporter serotonina	AN	↔	?	Pjetri i sur., 2013
CNR1	Kanabinoidni receptor 1	Mješoviti PH	?	↑	Frieling i sur., 2009
		Mješoviti PH sa samoozlijeđivanjem	?	↓	
ANP	Atrijski natriuretski peptid	Mješoviti PH	↔	↓	Frieling i sur., 2008
		BN	↑	↔	
OXTR	Receptor oksitocina	AN	↑	?	Kim i sur., 2014
NR3C1	Glukokortikoidni receptor	BN	↔	?	Steiger i sur., 2013
		BN s GPL	↑	?	

Legenda: ↑ je povišenje, ↓ sniženje, ↔ bez promjene, a ? znači da podatci nisu dostupni

Ovi rezultati koji uključuju različite gene pacijenata moraju se replicirati u mnogo većim veličinama uzoraka kako bi istraživači mogli doći do informiranijih zaključaka o njihovoj mogućoj uključenosti u poremećaje hranjenja. Kada se razmatra globalna metilacija, a ne specifične regije promotora gena kandidata, uzorak značajne globalne hipometilacije DNA zabilježen je u 22 bolesnika s AN-om u usporedbi s 30 zdravih kontrola, a sličan trend zabilježen je u 24 slučaja BN (Frieling i sur., 2007). Slično, iako skromno, smanjenje globalne metilacije DNA u krvi zabilježeno je u 32 adolescenta s AN-om što je bilo neovisno o psihopatologiji i težini bolesti (Tremolizzo i sur. 2013). Međutim, niti jedna druga studija nije uspjela ponoviti ove nalaze i nije izvijestila o promjenama u globalnoj metilaciji DNA specifičnoj za određeni gen u AN-u u usporedbi s kontrolama (Saffrey i sur., 2014).

Sveukupno, globalne razine metilacije DNA možda nisu od velike važnosti za epigenetsku epidemiologiju jer ne pružaju informacije o metilaciji DNA specifičnoj za regiju i nemaju specifičnost povezati disregulaciju bioloških puteva s pojavom bolesti. U svim studijama gena kandidata nisu identificirani jasno diferencijalno metilirani geni kandidata za AN, BN ili za BED. Većina regija kandidata profilirana je samo jednom, a rezultati više puta izmjerenih gena uključenih u signalizaciju dopamina nisu se replicirali u svim studijama (Frieling i sur., 2007) ne pokazujući jasno metilirane varijacije povezane s poremećajem hranjenja u odabranim genima kandidata. Osim ne-replikacije, te su studije bile ograničene malim veličinama uzoraka, što ih je učinilo nepreciznima: dvije studije – 64 bolesnika (Thaler i sur., 2014). Nadalje, bilo je ispitanika koji su povremeno bili akutno bolesni pa potom oporavljani (Kim i sur., 2014), a i onih s različitim poremećajima hranjenja (Veldic i sur., 2017) što dovodi do heterogenosti. To je posebno zabrinjavajuće jer prehrambene navike, promjene težine i popraćene promjene hormonalnih koncentracija tijekom procesa oporavka mogu imati veliki učinak na epigenetske profile u osoba s poremećajima hranjenja. U nastavku se raspravlja o daljnjim mogućim čimbenicima zabune. Specifični geni odabiru se za istraživanje na temelju prethodnog znanja, sužavajući istragu na samo vrlo ograničen dio velikog sustava i ne obuhvaćajući većinu drugih genomskih regija. Generalno, pristupi koji istražuju cijeli genom zlatni su standard u genetskim istraživanjima. Pristupi koji obuhvaćaju cijeli genom primjenjuju se u istraživanju uobičajenih genetskih varijacija (odnosno SNP-ova), u GWAS-u kao i u EWAS-u. EWAS koji je ispitivao CpG mjesta na razini cijelog genoma identificirao je više pridruženih diferencijalno metiliranih mjesta, replicirajući diferencijalno metilirani položaj na Tenascinu XB (TNXB) u jednoj neovisnoj studiji (Booij i sur., 2015). Međutim, hipermetilacija na ovom CpG mjestu označena s TNXB-om postigla je samo sugestivni značaj u pokušaju replikacije (Kesselmeier i sur., 2018), stoga se ne može isključiti lažno pozitivan nalaz.

Sve epigenetske studije poremećaja hranjenja objavljene do danas usmjerene su samo na metilaciju DNA. Trebalo bi istražiti i niz drugih izvora regulatornih varijacija, uključujući druge izmjene DNA, izmjene histona i nekodirajućeg RNA. Nadalje, kako bi se bolje protumačila uloga epigenetskih modifikacija u bolesti, važno je razumjeti njihove interakcije sa samim genetskim slijedom. Počinju se pojavljivati integrirane analize koje uključuju genotipske, epigenetske, transkripcijske i detaljne podatke o

okolišu te razjašnjavanje uloge epigenetske disregulacije povezane s bolešću u specifičnim genetskim i okolišnim kontekstima.

Sve detaljnije karte genetskih i multiepigigenetskih profila u zdravlju i bolesti bit će ključne za poboljšanje našeg razumijevanja molekularnih bioloških puteva uključenih u složene bolesti (Hübel i sur., 2019). Jasno je da je potreban značajan opseg rada u praćenju EWAS-a kako bi se bolje razumjeli genetski regulatorni i stanični ishodi epigenetskih varijacija i izvele potencijalne translacijske implikacije i terapijske mogućnosti. Čak i nefunkcionalne epigenetske varijacije povezane s bolestima iz izvora perifernih tkiva mogle bi imati korisne implikacije kao biomarkeri za procjenu rizika i prognoze te za upotrebu u ranoj dijagnozi (Hübel i sur., 2019).

Zaključak

U ovom preglednom radu, prikazani su temelji psihodinamike i epigenetike poremećaja ličnosti i poremećaja hranjenja. Razumijevanje psihodinamike od iznimne je važnosti za razumijevanje navedenih poremećaja. Bez dubinskog znanja same psihopatologije i s njom povezane psihodinamike, liječenje osoba s poremećajima ličnosti i poremećajima hranjenja gotovo je nemoguće. Uvid u psihodinamiku poremećaja, ali i individualni pristup pacijentu, presudni su za kvalitetno liječenje ovih poremećaja.

Za istraživanje etiologije, uz psihodinamiku, ključno je uključiti i epigenetiku. Epigenetika nam može dočarati interakcije gena i okoliša koje dovode do određenih poremećaja što je ključno za pronalazak uzroka i sprječavanje navedenih poremećaja u budućim naraštajima. Istraživanja su još u povojima, ali literatura i istraživački napredak ukazuju na to da nam budućnost donosi brojna otkrića u ovom području znanosti.

Psihodinamika i epigenetika zajedno čine temelj koji bi mogao pomoći rasvijetliti ne samo etiologiju poremećaja ličnosti i hranjenja, već pomoći pri liječenju pacijenata i poboljšati ishode psihodinamskih terapijskih metoda koje se danas već koriste.

Popis literature

- Abraham K. The influence of oral erotism on character formation. In C. A. D. Bryan & J. Strachey (Eds.), *Selected papers on psychoanalysis*. London: Hogarth Press. 1927; pp. 393–406.
- Ágh T, Kovács G, Supina D, Pawaskar M, Herman BK, Vokó Z, et al. A systematic review of the health-related quality of life and economic burdens of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge eating disorder. *Eat Weight Disord*. 2016;21:353–64.
- Ainsworth M, Blehar M, Waters E, Wall, S. *Patterns of attachment*. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1978.
- Alden LE, Lapsa JM, Taylor CT, Ryder BA. Avoidant personality disorder: Current status and future directions. *Journal of Personality Disorders*. 2002; 16, 1–29.
- Alfimova M, et al. Association of -717A>G polymorphism in the C-reactive protein gene (CRP) with schizotypal personality traits. *Bull Exp Biol Med*. 2016; 162(1):86–8.
- Amad A, et al. Genetics of borderline personality disorder: systematic review and proposal of an integrative model. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;40:6–19. A review on the genetic modulation of borderline personality disorder and an integrative model
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.)*. Washington, DC: Author.
- Amini F, Lewis T, Lannon R, Louie A, Baumbacher G, McGuinness T & Schiff EZ. Affect, attachment, memory: Contributions toward psychobiologic integration. *Psychiatry*. 1996; 59, 213-239.
- Ansell EB, Grilo CM, & White MA. Examining the interpersonal model of binge eating and loss of control overeating in women. *International Journal of Eating Disorders*. 2012; 45, 43-50.
- Apt C, & Hurlbert DF. The sexual attitudes, behavior, and relationships of women with histrionic personality disorder. *Journal of Sex and Marital Therapy*. 1994; 20, 125–133.
- Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, & Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders: A meta-analysis of 36 studies. *Archives of General Psychiatry*. 2011; 68, 724-731.
- Auerbach JS. The origins of narcissism and narcissistic personality disorder: A theoretical and empirical reformulation. In J. M. Masling & R. F. Bornstein (Eds.), *Psychoanalytic perspectives on psychopathology*. Washington, DC: American Psychological Association. 1993; pp. 43–110.
- Bakermans-Kranenburg MJ, & van IJzendoorn MH. The first 10,000 adult attachment interviews: Distributions of adult attachment representations in clinical and non-clinical groups. *Attachment and Human Development*. 2009; 11, 223-263.
- Balint M. Friendly expanses-horrid empty spaces. *Int. J. Psycho-Anal*. 1955; 36:225-241.
- Barrantes-Vidal N, Grant P, Kwapil TR. The role of schizotypy in the study of the etiology of schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull*. 2015;41(Suppl 2):S408–16
- Bartholomew K, & Horowitz LM. Attachment styles among young-adults: A test of a 4-category model. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1991; 61, 226-244.
- Battle C, et al. Childhood maltreatment associated with adult personality disorders: findings from the collaborative longitudinal personality disorders study. *J Personal Disord*. 2004;18(2):193–211.
- Beach S, et al. Methylation at 5HTT mediates the impact of child sex abuse on women's antisocial behavior: an examination of the Iowa adoptee sample. *Psychosom Med*. 2011;73(1):83–7
- Begić D. *Psihopatologija*. Zagreb.; 2011.
- Beaver K, et al. Genetic risk, parent-child relations, and antisocial phenotypes in a sample of African-American males. *Psychiatry Res*. 2010;175(1–2):160–4
- Berman SMW, & McCann JT. Defense mechanisms and personality disorders: An empirical test of Millon's theory. *Journal of Personality Assessment*. 1995; 64, 132–144.
- Blatt SJ. A cognitive morphology of psychopathology. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1991; 179, 449–458.
- Blatt SJ, & Auerbach JS. Psychoanalytic models of the mind and their contributions to personality research. *European Journal of Personality*. 2000; 14, 429–447.
- Bogels SM, & Brechman-Toussaint ML. Family issues in child anxiety: Attachment, family functioning, parental rearing, and beliefs. *Clinical Psychology Review*. 2006; 26, 834-56.
- Booij L, Casey KF, Antunes JM, Szyf M, Joobar R, Israël M, et al. DNA methylation in individuals with anorexia nervosa and in matched normal-eater controls: a genome-wide study. *Int J Eat Disord*. 2015;48:874–82.
- Bornstein RF. *The dependent personality*. New York: Guilford Press. 1993.
- Bornstein RF. Beyond orality: Toward an object relations/interactionist reconceptualization of the etiology and dynamics of dependency. *Psychoanalytic Psychology*. 1996; 13, 177–203.
- Bornstein RF. Reconceptualizing personality disorder diagnosis in the DSM-V: The discriminant validity challenge. *Clinical Psychology: Science and Practice*. 1998; 5, 333–343.
- Bornstein RF. Psychodynamic models of personality. In T. Millon & M. J. Lerner (Eds.), *Personality and social psychology*. Vol. 5 in I. B. Weiner (Editor-in-Chief), *Handbook of psychology*. Hoboken, NJ: Wiley. 2003; pp. 117–134
- Bornstein RF, & O'Neill, RM. Parental perceptions and psychopathology. *Journal of Nervous and Mental Diseases*. 1992; 180, 475–483.
- Bornstein RF, Scanlon MA, & Beardslee LA. The psychodynamics of paranoia: Anality, projection, and suspiciousness. *Journal of Social Behavior and Personality*. 1989; 4, 275–284.
- Bowlby J. *Attachment and loss*. New York: Basic Books. 1980.
- Brenner C. *An elementary textbook of psychoanalysis*. New York: Anchor Books. 1974.
- Bretherton I. The origins of attachment theory: John Bowlby and Mary Ainsworth. In R. D. Parke, P. A. Ornstein, J. J. Rieser, & C. Zahn-Waxler (Eds.), *A century of developmental psychology*. Washington, DC: APA. 1994; pp. 431-471.
- Briere JN, & Elliott DM. Immediate and long-term effects of child sexual abuse. *Future of Children*. 1994; 4, 54–69.
- Bruch H. *Eating disorders: Obesity, anorexia nervosa, and the person within*. Houston, TX: Basic Books. 1973
- Bruch H. *The golden cage: The enigma of anorexia nervosa*. New York: Harvard University Press. 1978.

- Bulbena-Cabre A, Bassir Nia A, & Perez-Rodriguez MM. Current Knowledge on Gene-Environment Interactions in Personality Disorders: an Update. *Current Psychiatry Reports*. 2018. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0934-7>
- Byrd A, Manuck S. MAOA, childhood maltreatment, and antisocial behavior: meta-analysis of a gene-environment interaction. *Biol Psychiatry*. 2014;75(1):9–17
- Campbell IC, Mill J, Uher R, Schmidt U. Eating disorders, gene-environment interactions and epigenetics. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35:784–93.
- Cao-Lei L, et al. Prenatal stress and epigenetics. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017
- Caslini M, Bartoli F, Crocamo C, Dakanalis A, Clerici M, Carrà G. Disentangling the association between child abuse and eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2016;78:79–90.
- Casper R. Some provisional ideas concerning the psychologic structure in anorexia nervosa and bulimia. Paper presented at the Clarke Institute Conference on Anorexia Nervosa, Toronto. 1981.
- Caspi A, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*. 2002;297(5582):851–4
- Castonguay LG, Goldfried MR, Wisner SL, Raue PJ, & Hayes AM. Predicting the effect of cognitive therapy for depression: A study of unique and common factors. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1996; 64, 497-504.
- Chameau P, et al. The N-terminal region of reelin regulates postnatal dendritic maturation of cortical pyramidal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;28(106):7227–32.
- Checknita D, et al. Monoamine oxidase A gene promoter methylation and transcriptional downregulation in an offender population with antisocial personality disorder. *Br J Psychiatry*. 2015;206(3): 216–22.
- Colizzi M, et al. Interaction between functional genetic variation of DRD2 and cannabis use on risk of psychosis. *Schizophr Bull*. 2015;41(5):1171–82.
- Compton W, et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of DSM-IV antisocial personality syndromes and alcohol and specific drug use disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(6):677–85.
- Cramer P. Defense mechanisms in psychology today: Further processes for adaptation. *American Psychologist*. 2000; 55, 637–646.
- Crittenden PM. A dynamic-maturational model of attachment. *Australian and New Zealand Journal of Family Therapy*. 2006; 27, 105-116
- Culbert KM, Racine SE, Klump KL. Research review: what we have learned about the causes of eating disorders—a synthesis of sociocultural, psychological, and biological research. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56:1141–64.
- Davis T, Gunderson JG, & Myers M. Borderline personality disorder. In D. G. Jacobs (Ed.), *Harvard Medical School guide to suicide assessment and intervention* San Francisco: Jossey-Bass. 1999; pp. 311– 331.
- de Castro-Catala M, et al. Interaction between FKBP5 gene and childhood trauma on psychosis, depression and anxiety symptoms in a non-clinical sample. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;85: 200–9.
- Depue R, Fu Y. Modeling borderline personality disorder based on the neurobehavioral foundation of major personality traits. *Psychodyn Psychiatry*. 2012;40(1):131–81.
- Diagnostic D. *Statistical manual of mental health disorders: DSM-5*. 5. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Dozier M, & Kobak RR. Psychophysiology in attachment interviews: Converging evidence for deactivating strategies. *Child Development*. 1992; 63, 1473-1480.
- Duncan L, Yilmaz Z, Gaspar H, Walters R, Goldstein J, Anttila V, et al. Significant locus and metabolic genetic correlations revealed in genome-wide association study of anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*. 2017;174:850–8.
- Ehrlich S, Walton E, Roffman JL, et al. Smoking, but not malnutrition, influences promoter-specific DNA methylation of the proopiomelanocortin gene in patients with and without anorexia nervosa. *Can J Psychiatry*. 2012;57(3):168–176.
- Ehrlich S, Weiss D, Burghardt R, et al. Promoter specific DNA methylation and gene expression of POMC in acutely underweight and recovered patients with anorexia nervosa. *J Psychiatr Res*. 2010;44(13):827–833.
- Finkelhor D, & Dzuiba-Leatherman J. Victimization of children. *American Psychologist*. 1994; 49, 173–183.
- Fisher S, & Greenberg RP. Freud scientifically reappraised. New York: Wiley. 1996.
- Fonagy P. Attachment theory and psychoanalysis. New York: Other Press. 2001.
- Fontelieu S, Wooldridge T, Reader E. Running head : DEPTH ANALYSIS OF ANOREXIA The Living Skeleton : A Depth Psychological Analysis of Anorexia Nervosa A dissertation submitted by Casey J . Winter to Pacifica Graduate Institute in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doc. *ProQuest*. 2020.
- Fosha D. The transforming power of affect: A model for accelerated change. New York: Basic Books. 2000.
- Fraley RC, Brumbaugh CC, & Marks MJ. The evolution and function of adult attachment: A comparative and phylogenetic analysis. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2005; 89, 808-822.
- Freud S. The aetiology of hysteria. In J. Strachey (Ed. & Trans.), *The standard edition of the works of Sigmund Freud*. London: Hogarth Press. 1896; Vol. 3, pp. 187– 221.
- Freud S. Fragment of an analysis of a case of hysteria. In J. Strachey (Ed. & Trans.), *The standard edition of the works of Sigmund Freud*. London: Hogarth Press. 1905a; Vol. 7, pp. 1– 122
- Freud S. Three essays on the theory of sexuality. In J. Strachey (Ed. & Trans.), *The standard edition of the works of Sigmund Freud*. London: Hogarth Press. 1905b; Vol. 7, pp. 125– 245.
- Freud S. Character and anal erotism. In J. Strachey (Ed. & Trans.), *The standard edition of the works of Sigmund Freud*. 1908; Vol. 9, pp. 167– 176.
- Frieling H, Albrecht H, Jedtberg S, et al. Elevated cannabinoid 1 receptor mRNA is linked to eating disorder related behavior and attitudes in females with eating disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(4):620–624.
- Frieling H, Bleich S, Otten J, et al. Epigenetic downregulation of atrial natriuretic peptide but not vasopressin mRNA expression in females with eating disorders is related to impulsivity. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(11):2605–2609.
- Frieling H, Gozner A, Romer KD, et al. Global DNA hypomethylation and DNA hypermethylation of the alpha synuclein promoter in females with anorexia nervosa. *Mol Psychiatry*. 2007;12(3): 229–230.
- Frieling H, Romer KD, Scholz S, et al. Epigenetic dysregulation of dopaminergic genes in eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2010;43(7): 577–583.
- Frieling H, Römer KD, Scholz S, Mittelbach F, Wilhelm J, De Zwaan M, et al. Epigenetic dysregulation of

- dopaminergic genes in eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2010;43:577–83.
- Fuendeling JM. Affect regulation as a stylistic process within adult attachment. *Journal of Social and Personal Relationships*. 1998; 15, 291-322.
- Garner D, Rockert W, Davis R, Garner M, Olmsted M, & Eagle M. Comparison of cognitive-behavioral and supportive-expressive therapy for bulimia nervosa. *American Journal of Psychiatry*. 1993; 150, 37-46.
- Gibbs JR, van der Brug MP, Hernandez DG, Traynor BJ, Nalls MA, Lai S-L, et al. Abundant quantitative trait loci exist for DNA methylation and gene expression in human brain. *PLoS Genet*. 2010;6:e1000952.
- Greenberg JR, & Mitchell SA. *Object relations in psychoanalytic theory*. Cambridge, MA: Harvard University Press. 1983.
- Groleau P, et al. Methylation of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene promoter in women with a bulimia-spectrum disorder: associations with borderline personality disorder and exposure to childhood abuse. *J Psychiatr Res*. 2014;48(1):121–7.
- Groleau P, Joobar R, Israel M, et al. Methylation of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene promoter in women with a bulimia-spectrum disorder: associations with borderline personality disorder and exposure to childhood abuse. *J Psychiatr Res*. 2014;48(1):121–127
- Haberstick B, et al. MAOA genotype, childhood maltreatment, and their interaction in the etiology of adult antisocial behaviors. *Biol Psychiatry*. 2014;75(1):25–30.
- Hammen C, Bower JE, Cole SW. Oxytocin receptor gene variation and differential susceptibility to family environment in predicting youth borderline symptoms. *J Personal Disord*. 2015;29(2):177–92.
- Handel AE, et al. Epigenetics: molecular mechanisms and implications for disease. *Trends Mol Med*. 2010;16:7–16.
- Harrop EN, & Marlatt GA. The comorbidity of substance use disorders and eating disorders in women: Prevalence, etiology, and treatment. *Addictive Behaviors*. 2010; 35, 392-398.
- Hartmann E, Sunde T, Kristensen W, & Martinussen M. Psychological measures as predictors of military training performance. *Journal of Personality Assessment*. 2003; 80, 87– 98.
- Head SB, Baker JD, & Williamson DA. Family environment characteristics and dependent personality disorder. *Journal of Personality Disorders*. 1991; 5, 256– 263.
- Heins M, et al. Childhood trauma and psychosis: a case-control and case-sibling comparison across different levels of genetic liability, psychopathology, and type of trauma. *Am J Psychiatry*. 2011;168(12):1286–94.
- Hibbard S, & Porcerelli J. Further validation of the Cramer Defense Mechanism manual. *Journal of Personality Assessment*. 1998; 70, 460– 483.
- Hoek HW. Review of the worldwide epidemiology of eating disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2016;29:336–9.
- Hoffman HG, Granhag PA, See STK, & Loftus EF. Social influences on reality monitoring decisions. *Memory and Cognition*. 2001; 29, 394– 404.
- Horowitz MJ. *Hysterical personality style and the histrionic personality disorder*. Northvale, NJ: Aronson. 1991.
- Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*. 2013;14:R115.
- Hubbard J. *Psychotherapy outcome for eating disorders: A meta analysis*. Unpublished manuscript. Brigham Young University, Utah. 2013.
- Hübel C, Marzi SJ, Breen G, & Bulik CM. Epigenetics in eating disorders: a systematic review. *Molecular Psychiatry*. 2019; 24(6), 901–915. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0254-7>
- Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, & Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the national comorbidity survey replication. *Biological Psychiatry*. 2007; 61, 348-358.
- Ihilevich D, & Gleaser GC. *Defense mechanisms*. Owosso, MI: DMI Associates. 1986.
- Isomura K, et al. Population-based, multi-generational family clustering study of social anxiety disorder and avoidant personality disorder. *Psychol Med*. 2015;45(8):1581–9
- Issler O, Chen A. Determining the role of microRNAs in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(4):201–12
- Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*. 2003;33(Suppl):245–54
- Jaffee SR, Price TS. Gene-environment correlations: a review of the evidence and implications for prevention of mental illness. *Mol Psychiatry*. 2007;12(5):432–42
- Joehanes R, Just AC, Marioni RE, Pilling LC, Reynolds LM, Mandaviya PR, et al. Epigenetic signatures of cigarette smoking. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9:436–47.
- Johnson JG, Cohen P, Brown J, Smailes E, & Bernstein DP. Childhood maltreatment increases risk for personality disorders during early adulthood. *Archives of General Psychiatry*. 1999; 56, 600– 606.
- Joyce PR, et al. Polymorphisms of DRD4 and DRD3 and risk of avoidant and obsessive personality traits and disorders. *Psychiatry Res*. 2003;119(1–2):1–10.
- Joyce PR, et al. Temperament, childhood environment and psychopathology as risk factors for avoidant and borderline personality disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2003;37(6):756–64.
- Karg K, Sen S. Gene x environment interaction models in psychiatric genetics. *Curr Top Behav Neurosci*. 2012;12:441–6
- Karpova N. Role of BDNF epigenetics in activity-dependent neuronal plasticity. *Neuropharmacology*. 2014;76(Pt C):709–18
- Keller S, et al. Increased BDNF promoter methylation in the Wernicke area of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(3):258–67.
- Kendler K, et al. The Roscommon Family Study. III. Schizophrenia-related personality disorders in relatives. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(10):781–8.
- Kendler KS, Eaves LJ. Models for the joint effect of genotype and environment on liability to psychiatric illness. *Am J Psychiatry*. 1986; 143(3):279–89
- Kernberg OF. *Borderline conditions and pathological narcissism*. New York: Aronson. 1975.
- Kernberg OF. *Object relations theory and clinical psychoanalysis*. New York: Aronson. 1976.
- Kernberg OF. *Severe personality disorders*. New Haven, CT: Yale University Press. 1984.
- Kesselmeier M, Pütter C, Volckmar A-L, Baurecht H, Grallert H, Illig T, et al. High-throughput DNA methylation analysis in anorexia nervosa confirms TNXB hypermethylation. *World J Biol Psychiatry* 2018;19: 187–99.
- Kim Y-R, Kim J-H, Kim MJ, Treasure J. Differential methylation of the oxytocin receptor gene in patients with anorexia nervosa: a pilot study. *PLoS ONE*. 2014;9:e88673.
- Kim YR, Kim JH, Kim MJ, Treasure J. Differential methylation of the oxytocin receptor gene in patients with anorexia nervosa: a pilot study. *PLoS One*. 2014;9(2):e88673. 220.
- Kirkpatrick B, Miller B. Inflammation and schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013;39(6):1174–9.

- Kissen M. *Affect, object, and character structure*. Madison, CT: International Universities Press. 1995.
- Kohut H. *The analysis of the self*. New York: International Universities Press. 1971.
- Kohut H. *The restoration of the self*. New York: International Universities Press. 1977.
- Kular L, Kular S. Epigenetics applied to psychiatry: clinical opportunities and future challenges. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72:195–211. <https://doi.org/10.1111/pcn.12634>.
- Kurdyukov S, Bullock M. DNA methylation analysis: choosing the right method. *Biology*. 2016. <https://doi.org/10.3390/biology5010003>
- Lawrence M. *The anorexic experience*. London, England: The Women's Press. Lawrence, M. (2008). *The anorexia mind*. London, England: Carnac Books. 1984.
- Lenzenweger MF. Reaction time slowing during high-load, sustained-attention task performance in relation to psychometrically identified schizotypy. *Journal of Abnormal Psychology*. 2001; 110, 290–296.
- Levy KN, Meehan KB, Kelly KM, Reynoso JS, Weber M, Clarkin JF, & Kernberg OF. Change in attachment patterns and reflective function in a randomized control trial of transference-focused psychotherapy for borderline personality disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2006; 74, 1027–1040.
- Lindner R. *The Fifty Minute Hour*. New York: Bantam. 1961.
- Linehan M. *Cognitive behavioral treatment of borderline personality disorder*. New York: Guilford Press. 1993.
- Lingiardi V, Lonati C, Delucchi F, Fossati A, Vanzulli L, & Maffei C. Defense mechanisms and personality disorders. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1999; 187, 224–228.
- Loftus EF. Memory distortion and false memory creation. *Bulletin of the American Academy of Psychiatry and the Law*. 1996; 24, 281–295.
- Lunn S, & Poulsen S. Psychoanalytic psychotherapy for bulimia nervosa: A manualized approach. *Psychoanalytic Psychotherapy*. 2012; 26, 48–64.
- Main M, Goldwyn R, & Hesse E. Adult attachment classification system version 7.2 (Unpublished manuscript). Berkeley: University of California. 2003.
- Malan D. *Individual psychotherapy and the science of psychodynamics*. Oxford: Butterworth. 1979.
- Mallinckrodt B. Attachment, social competencies, social supports, and interpersonal process in psychotherapy. *Psychotherapy Research*. 2000; 10, 239–266.
- Marčinko D, Jakšić N, Skočić M, Franić T. Mentalization and Psychopharmacotherapy in. 2013;25(3):320–3.
- Marčinko D, Jakšić N, Rudan D, Bjedov S, Rebernjak B, Skopljak K, et al. Pathological narcissism, negative parenting styles and interpersonal forgiveness among psychiatric outpatients. *Psychiatr Danub*. 2021;32(3–4):395–402.
- Martin-Blanco A, et al. Association between methylation of the glucocorticoid receptor gene, childhood maltreatment, and clinical severity in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*. 2014;57:34–40.
- Marzi SJ, Sugden K, Arseneault L, Belsky DW, Burrage J, Corcoran DL, et al. Analysis of DNA methylation in young people: limited evidence for an association between victimization stress and epigenetic variation in blood. *Am J Psychiatry*. 2018;175: 517–29.
- McClay JL, Shabalin AA, Dozmorov MG, Adkins DE, Kumar G, Nerella S, et al. High density methylation QTL analysis in human blood via next-generation sequencing of the methylated genomic DNA fraction. *Genome Biol*. 2015;16:291.
- McCormick J, et al. 5'-heterogeneity of glucocorticoid receptor messenger RNA is tissue specific: differential regulation of variant transcripts by early-life events. *Mol Endocrinol*. 2000;14(4):506–17.
- McGowan P, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*. 2009;12:342–8.
- Mikulincer M. Appraisal and coping with a real-life stressful situation: The contribution of attachment styles. *Personality and Social Psychology Bulletin*. 1995; 21, 408–416
- Mikulincer M, Shaver PR, Sapir-Lavid Y, & Avihou-Kanza N. What's inside the minds of securely and insecurely attached people? The secure-base script and its associations with attachment-style dimensions. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2009; 97, 615–633.
- Milan S, & Acker JC. Early attachment quality moderates eating disorder risk among adolescent girls. *Psychological Health*. Epub ahead of print. 2014.
- Millon T. *Toward a new personology: An evolutionary model*. New York: Wiley. 1990.
- Millon T. *Disorders of personality: DSM-IV and beyond (2nd ed.)*. New York: Wiley. 1996.
- Mischoulon D, Eddy KT, Keshaviah A, Dinescu D, Ross SL, Kass AE, et al. Depression and eating disorders: Treatment and course. *Journal of Affective Disorders*. 2011; 130, 470–477.
- Mitchell JE, & Crow SJ. Medical complications of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Current Opinion in Psychiatry*. 2006; 19, 438–443.
- Mitchelmore C, Gede L. Brain derived neurotrophic factor: epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Brain Res*. 2014;1586: 162–72.
- Morf CC, & Rhodewalt F. Unraveling the paradoxes of narcissism: A dynamic selfregulatory processing model. *Psychological Inquiry*. 2001; 12, 177–196.
- Munafò MR, et al. Genetic polymorphisms and personality in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2003;8(5):471–84.
- Murthy S, et al. Serotonin receptor 3A controls interneuron migration into the neocortex. *Nat Commun*. 2014;20(5):5524.
- Nestor PG. Mental disorder and violence: Personality dimensions and clinical features. *American Journal of Psychiatry*. 2002; 159, 1973–1978.
- Ohi K, et al. The p250GAP gene is associated with risk for schizophrenia and schizotypal personality traits. *PLoS One*. 2012;7(4): e35696.
- Perroud N, et al. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Transl Psychiatry*. 2011;1:e59.
- Perroud N, et al. Methylation of serotonin receptor 3a in ADHD, borderline personality, and bipolar disorders: link with severity of the disorders and childhood maltreatment. *Depress Anxiety*. 2016;33(1):45–55
- Perroud N, et al. Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene. *Transl Psychiatry*. 2013;3:e207. A study using epigenetic changes as a biomarker/predictor of symptom severity/treatment response
- Perry JC. *Defense mechanisms rating scale*. Boston: Cambridge Hospital. 1991.
- Piaget J. *The construction of reality in the child*. New York: Basic Books. 1954.
- Pincus AL, & Wilson KR. Interpersonal variability in dependent personality. *Journal of Personality*. 2001; 69, 223–251.
- Pjetri E, Dempster E, Collier DA, et al. Quantitative promoter DNA methylation analysis of four

- candidate genes in anorexia nervosa: a pilot study. *J Psychiatr Res.* 2013;47(2):280–282
- Plagnol V, Howson JMM, Smyth DJ, Walker N, Hafler JP, Wallace C, et al. Genome-wide association analysis of autoantibody positivity in type 1 diabetes cases. *PLoS Genet.* 2011;7: e1002216
- Poulsen S, Lunn S, Daniel SIF, Folke S, Bork Mathiesen B, Katznelson H, & Fairburn CG. A randomized controlled trial of psychoanalytic psychotherapy or cognitive-behavioral therapy for bulimia nervosa. *American Journal of Psychiatry.* 2013. AJP in Advance: doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12121511
- Preti A, Girolamo G, Vilagut G, Alonso J, de Graaf R, Bruffaerts R, & Investigators, ESEMeD-WMH. The epidemiology of eating disorders in six European countries: Results of the ESEMeD-WMH project. *Journal of Psychiatric Research.* 2009; 43, 1125–1132.
- Provençal N, Binder EB. The effects of early life stress on the epigenome: from the womb to adulthood and even before. *Exp Neurol.* 2015;268:10–20.
- Pulay A, et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV schizotypal personality disorder: results from the wave 2 national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2009;11(2):53–67
- Radtke K, et al. Epigenetic modifications of the glucocorticoid receptor gene are associated with the vulnerability to psychopathology in childhood maltreatment. *Transl Psychiatry.* 2015;5: e571.
- Ralevski E, et al. Avoidant personality disorder and social phobia: distinct enough to be separate disorders? *Acta Psychiatr Scand.* 2005;112(3):208–14.
- Reich W. *Character Analysis.* Leipzig, Germany: Sexpol Verlag. 1933.
- Reichborn-Kjennerud T, et al. The relationship between avoidant personality disorder and social phobia: a population-based twin study. *Am J Psychiatry.* 2007;164(11):1722–8
- Reif A, et al. Nature and nurture predispose to violent behavior: serotonergic genes and adverse childhood environment. *Neuropsychopharmacology.* 2007;23(11):2375–83.
- Reti I, et al. Monoamine oxidase A regulates antisocial personality in whites with no history of physical abuse. *Compr Psychiatry.* 2011;52(5):188–94.
- Reynaud M, Chahraoui K, Vinay A, Jebrane A, Bonin B, Gisselman A, & Larome A. Evolution in styles of romantic and interpersonal attachment in depressed adult women during hospitalization. *Encephale.* 2012; 38, 381- 389
- Rhodewalt F, & Morf CC. On self-aggrandizement and anger: A temporal analysis of narcissism and affective reactions to success and failure. *Journal of Personality and Social Psychology.* 1998; 74, 672–685.
- Roadmap Epigenomics Consortium, Kundaje A, Meuleman W, Ernst J, Bilenky M, Yen A, et al. Integrative analysis of 111 reference human epigenomes. *Nature.* 2015;518:317–30.
- Roth T, et al. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biol Psychiatry.* 2009;65(9):760–9.
- Saffrey R, Novakovic B, Wade TD. Assessing global and gene specific DNA methylation in anorexia nervosa: a pilot study. *Int J Eat Disord.* 2014;47(2):206–210.
- Savitz J, et al. Catechol-o-methyltransferase genotype and childhood trauma may interact to impact schizotypal personality traits. *Behav Genet.* 2010;40(3):415–23.
- Schinka JA, Busch RM, Robichaux-Keene N. A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Mol Psychiatry.* 2004;9(2): 197–202.
- Schroeder M, Eberlein C, de Zwaan M, Kornhuber J, Bleich S, Frieling H. Lower levels of cannabinoid 1 receptor mRNA in female eating disorder patients: Association with wrist cutting as impulsive self-injurious behavior. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37(12):2032–2036
- Schwartz HJ. Bulimia: Psychoanalytic perspectives. In H. J. Schwartz (Ed.), *Bulimia: Psychoanalytic treatment disorder.* *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;54:43–4
- Siever LJ, Davis KL. The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum. *Am J Psychiatry.* 2004;161(3):398–413.
- Sjöberg R, et al. Adolescent girls and criminal activity: role of MAOA-LPR genotype and psychosocial factors. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B(2):159–64.
- Smink FR, van Hoeken D, & Hoek HW. Epidemiology of eating disorders: Incidence, prevalence and mortality rates. *Current Psychiatry Reports.* 2012; 14, 406-414.
- Soldz S, & Vaillant GE. A 50-year longitudinal study of defense use among inner-city men: A validation of the DSM-IV defense axis. *Journal of Nervous and Mental Disease.* 1998; 186, 104– 111.
- Sours JA. *Starving to Death in a Sea of Objects.* New York: Aronson. 1980.
- Sperling MB, & Berman WH. An attachment classification of desperate love. *Journal of Personality Assessment.* 1991; 56, 45– 55.
- Steiger H, et al. Methylation of the glucocorticoid receptor gene promoter in bulimic women: associations with borderline personality disorder, suicidality, and exposure to childhood abuse. *Int J Eat Disord.* 2013;46(3):246–55.
- Steiger H, Thaler L. Eating disorders, gene-environment interactions and the epigenome: roles of stress exposures and nutritional status. *Physiol Behav.* 2016;162:181–5.
- Steiger H, Gauvin L, Jabalpurwala S, Seguin JR, & Stotland S. Hypersensitivity to social interactions in bulimic syndromes: Relationship to binge eating. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 1999; 67, 765-775.
- Steinhausen H-C, Jensen CM. Time trends in lifetime incidence rates of first-time diagnosed anorexia nervosa and bulimia nervosa across 16 years in a Danish nationwide psychiatric registry study. *Int J Eat Disord.* 2015;48:845–50.
- Strack S. (Ed.). *Handbook of personality and psychopathology.* John Wiley & Sons Inc. 2005.
- Sugarman A & Kurash C. The body as a transitional object in bulimia. *Int. J. Eat. Disord.* 1982; 1(4):57-67
- Swift WJ. & Letven R. Bulimia and the Basic Fault: A Psychoanalytic Interpretation of the Binge-Vomiting Syndrome. 1984;23(4):489-497. doi:10.1016/S0002-7138(09)60330-7
- Szyf M, Bick J. DNA methylation: a mechanism for embedding early life experiences in the genome. *Child Dev.* 2013;84:49–57.
- Tasca GA, & Balfour L. Eating disorders and attachment: A contemporary psychodynamic perspective. *Psychodynamic Psychiatry.* 2014; 42(2), 257–276. <https://doi.org/10.1521/pdps.2014.42.2.257>
- Tasca GA, Mikail S, & Hewitt P. Group psychodynamic interpersonal psychotherapy: Summary of a treatment model and outcomes for depressive symptoms. In M. E. Abelian (Ed.), *Focus on psychotherapy research.* New York: Nova. 2005; pp. 155- 188.
- Teschler S, et al. Aberrant DNA methylation of rDNA and PRIMA1 in borderline personality disorder. *Int J Mol Sci.* 2016;17(1)
- Thaler L, et al. Methylation of BDNF in women with bulimic eating syndromes: associations with childhood

- abuse and borderline personality disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;54:43–9.
- Thaler L, Gauvin L, Joober R, Groleau P, de Guzman R, Ambalavanan A, et al. Methylation of BDNF in women with bulimic eating syndromes: associations with childhood abuse and borderline personality disorder. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2015;108(4):611–620.
- Thompson-Brenner H, Glass S, & Westen D. A multidimensional metaanalysis of psychotherapy for bulimia nervosa. *Clinical Psychology Science and Practice*. 2003; 10, 269-287.
- Thornton LM, Trace SE, Brownley KA, Algars M, Mazzeo SE, Bergin JE, et al. A comparison of personality, life events, comorbidity, and health in monozygotic twins discordant for anorexia nervosa. *Twin Res Hum Genet*. 2017;20: 310–8.
- Tielbeek J, et al. Meta-analysis of the serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR) in relation to adverse environment and antisocial behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2016;171(5):748–60.
- Tobin DL, Banker JD, Weiseberg L, & Bowers W. I know what you did last summer (and it was not CBT): A factor analytic model of international psychotherapeutic practice in the eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*. 2007; 40, 754-757.
- Torgersen S, et al. A twin study of personality disorders. *Compr Psychiatry*. 2000;41(6):416–25.
- Tremolizzo L, Conti E, Bomba M, et al. Decreased whole-blood global DNA methylation is related to serum hormones in anorexia nervosa adolescents. *World J Biol Psychiatry*. 2013;15(4):327–333
- Tsuang MT, et al. Gene-environment interactions in mental disorders. *World Psychiatry*. 2004;3(2):73–83
- Turkat ID. *The personality disorders: A psychological approach to clinical management*. New York: Pergamon Press. 1990.
- Tuvblad C, Grann M, Lichtenstein P. Heritability for adolescent antisocial behavior differs with socioeconomic status: geneenvironment interaction. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006;47(7): 734–43.
- Vaillant GE. Ego mechanisms of defense and personality pathology. *Journal of Abnormal Psychology*. 1994; 103, 44– 50.
- van Winkel R. Further evidence that Cannabis moderates familial correlation of psychosis-related experiences. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137625.
- Veldic M, Jia Y-F, Choi Y, Ayers-Ringler JR, Biernacka JM, Geske JR, et al. 450. In bipolar disorder, SLC1A2 promoter hypomethylation is associated with binge eating disorder and nicotine dependence. *Biol Psychiatry*. 2017;81:S183–S184.
- Volpe U, Tortorella A, Manchia M, Monteleone AM, Albert U, Monteleone P. Eating disorders: what age at onset? *Psychiatry Res*. 2016;238:225–7
- Wallin D. *Attachment in psychotherapy*. New York: Guilford. 2007.
- Waters E, Merrick S, Treboux D, Crowell J, & Albersheim L. Attachment security in infancy and early adulthood: A twenty-year longitudinal study. *Child Development*. 2000; 71, 684-689.
- Weaver I, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*. 2004;7:847–54.
- Weiner IB. Making Rorschach interpretation as good as it can be. *Journal of Personality Assessment*. 2000; 74, 164– 174.
- Westen D. Social cognition and object relations. *Psychological Bulletin*. 1991; 109, 429– 455.
- Westen D. The scientific legacy of Sigmund Freud: Toward a psychodynamically informed psychological science. *Psychological Bulletin*. 1998; 124, 333-371.
- Westen D, & Shedler J. Revising and assessing Axis I: Toward an empirically based and clinically useful classification of personality disorders. *American Journal of Psychiatry*. 1999; 156, 273– 285.
- Westen D, Ludolph P, Lerner H, Ruffins S, & Wiss C. Object relations in borderline adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1990; 29, 338– 348.
- White M, et al. Behavioral phenotypes of impulsivity related to the ANKK1 gene are independent of an acute stressor. *Behav Brain Funct*. 2008;24(4):54.
- Widiger TA, & Clark LA. Toward DSM-V and the classification of psychopathology. *Psychological Bulletin*. 2000; 126, 946– 963.
- Williams LM. Recovered memories of abuse in women with documented child sexual victimization histories. *Journal of Traumatic Stress*. 1995; 8, 649– 673.
- Winter CJ. *The Living Skeleton: A Depth Psychological Analysis of Anorexia Nervosa*. <https://www.pacifica.edu/dissertation-oral-defense/the-living-skeleton-a-depth-psychological-analysis-of-anorexia-nervosa/>. Published 2020. Accessed May 13, 2021.
- Woodbridge T. *Understanding anorexia nervosa in males*. New York, NY: Routledge. 2016.
- Woodbridge T. (Ed.). *Psychoanalytic treatment of eating disorders*. New York, NY: Routledge. 2018.
- Yilmaz Z, Hardaway JA, Bulik CM. Genetics and epigenetics of eating disorders. *Adv Genom Genet*. 2015;5:131–50.
- Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich D, Marino MF, Lewis RE, Williams AA, et al. Biparental failure in the childhood experiences of borderline patients. *Journal of Personality Disorders*. 2000; 14, 264– 273.
- Zipfel S, Wild B, Groß G, Friederich HC, Teufel M, et al. on behalf of the ANTOP study group. Focal psychodynamic therapy, cognitive behaviour therapy, and optimised treatment as usual in outpatients with anorexia nervosa (ANTOP study): Randomised controlled trial. *The Lancet*. Early Online Publication. 2013

Zahvale

Zahvaljujem svome mentoru, prof.dr.sc. Darku Marčinku na profesionalnom vodstvu u pisanju ovog diplomskog rada. Hvala i prof.dr.sc. Draženu Begiću koji je svojim stručnim komentarima doprinio kvaliteti ovog rada.

Veliko hvala doktoru Filipu Mustaču koji je nesebično odvojio svoje slobodno vrijeme kako bi mi pomogao u koncipiranju rada te me svojim ohrabrujućim komentarima potaknuo na pisanje novih radova u budućnosti.

Hvala mojoj obitelji koja je bila tu za mene kroz sve ove godine (i u dobru i u zlu), a posebno mami Ančici koja je sudjelovala u završnim dorađivanjima ovoga rada.

Hvala i mojim dragim prijateljima i kolegama što ste mi svojim društvom uljepšali studiranje.

I šećer na kraju, hvala Juri koji me bodri od samog početka, kako pisanja diplomskog rada, tako i svega što u životu radim.

Životopis

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Antonia Lukaš

Datum rođenja: 31. kolovoza 1991.

Mjesto rođenja: Bjelovar, RH

e-mail: antonia.lukas@gmail.com

OBRAZOVANJE

2010. – 2021. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

2006. – 2010. Gimnazija Bjelovar

1998. – 2006. Osnovna škola Nova Rača

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI

Trenutno:

volontiram u pozivnom centru Plavog telefona i

pohađam online tečaj Mindfulness-Based Stress reduction (MBSR)

2020. akreditirani učitelj Yin yoge od strane YACEP Yoga Alliance

2018. – 2020. rad za docenticu Marušić u AlphaChromu na području prijevoda iz in-vitro dijagnostike

2017. sudjelovanje u projektu: Pogled u sebe (održavanje radionica srednjoškolcima o mentalnom zdravlju)

2012. – 2015. rad u Hrvatskom telekomu

2009. položen Cambridge ESOL test razine B2 (kvalifikacija FCE)

Znanja i vještine:

- aktivno služenje engleskim
- bazično služenje njemačkim jezikom (A2)