

# Psihodinamika i epigenetika poremećaja ličnosti i poremećaja hranjenja

---

Klarica, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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/um:nbn:hr:105:967776>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-21**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU MEDICINSKI  
FAKULTET**

**Ana Klarica**

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

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za psihijatriju i psihološku medicinu Medicinskog Fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Darka Marčinka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## KRATICE

5-HTT – *5-Hydroxytryptamine transporter*; transporter 5-hidroksitriptamina

ADP – adenzin difosfat

AN – *anorexia nervosa*; anoreksija nervosa

ATP10C – gen koji kodira aminofosfolipidnu translokazu

AVPD – *Avoidant Personality Disorder*; izbjegavajući poremećaj ličnosti

BDNF – *brain derived neurotrophic factor*; moždani neurotrofni čimbenik rasta

BED – *binge eating disorder*; poremećaj prejedanja

BN – *bulimia nervosa*; bulimija nervosa

BPD – *Borderline Personality Disorder*; granični poremećaj ličnosti

C-G – citozin-guanin

ChIP – *chromatin immunoprecipitation*; kromatinska imunoprecipitacija

CRH – *corticotropin-releasing hormone*; hormon koji oslobađa kortikotropin

DBT – dijalektičko bihevioralna terapija

DNA – *deoxyribonucleic acid*; deoksiribonukleinska kiselina

DSM-5 - *Diagnostical and Statistical Manual 5th edition*; Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 5. Izdanje

ED – *eating disorder*; poremećaj hranjenja

GR – glukokortikoidni receptor

HPD – *Histrionic Personality Disorder*; histrionski poremećaj ličnosti

HRM – *High Resolution Melt*

MAOA – *monoamine oxidase A*; monoamin-oksidaza A

OCPD – *Obsessive-Compulsive Personality Disorder*; opsesivno-kompulzivni poremećaj ličnosti

PCR – *Polymerase Chain Reaction*; polimerazna lančana reakcija

PPD – *Paranoid Personality Disorder*; paranoidni poremećaj ličnosti

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

PWS – *Prader–Willi syndrome*; Prader-Willijevijev sindrom

SIPPS – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

SŽS – središnji živčani sustav

TPF – transferno fokusirana psihoterapija  
UBE3A - gen koji kodira enzim ubikvitin-protein-ligazu

## SADRŽAJ

Sažetak

Summary

UVOD	1
POREMEĆAJI LIČNOSTI	2
Podjela poremećaja ličnosti	3
Epidemiologija i etiologija poremećaja ličnosti	3
Opći dijagnostički kriteriji za poremećaje ličnosti prema DSM-5 klasifikaciji	4
Terapija poremećaja ličnosti	4
PSIHODINAMIKA POREMEĆAJA LIČNOSTI	5
Naracija, mentalizacija i bazična vjerovanja u poremećajima ličnosti	5
Psihodinamika specifičnih poremećaja ličnosti	7
Paranoidni poremećaj ličnosti	7
Shizoidni poremećaj ličnosti	8
Shizotipni poremećaj ličnosti	9
Antisocijalni poremećaj ličnosti	10
Histrionski poremećaj ličnosti	11
Narcistični poremećaj ličnosti	12
Granični poremećaj ličnosti	14
Izbjegavajući poremećaj ličnosti	16
Opsesivno-kompulzivni poremećaj ličnosti	17
Ovisni poremećaj ličnosti	18
EPIGENETIKA	19
O epigenetici	19
Metode analize epigenetskih modifikacija	21

O epigenetici u psihijatriji	23
EPIGENETIKA POREMEĆAJA LIČNOSTI	24
Epigenetika i ličnost	24
POREMEĆAJI HRANJENJA	27
Anorexia nervosa	28
Epidemiologija i etiologija	28
Klinička slika	28
Kriteriji za dijagnozu anoreksije nervose prema DSM-5 klasifikaciji	29
Bulimia nervosa	30
Epidemiologija i etiologija	30
Klinička slika	30
Kriteriji za dijagnozu bulimije nervose prema DSM-5 klasifikaciji	31
Poremećaj hranjenja – neodređen	31
Terapija poremećaja hranjenja	32
PSIHODINAMIKA POREMEĆAJA HRANJENJA	33
Self-koncept kod anoreksije i bulimije nervose	33
Interocepcija u poremećajima hranjenja	34
Mehanizmi obrane u poremećajima hranjenja	35
Sram i poremećaji hranjenja	36
Analogija razvojnih faza djetinjstva i obilježja poremećaja hranjenja	37
Veza privrženosti i psihoterapije u poremećajima hranjenja	39
EPIGENETIKA POREMEĆAJA HRANJENJA	40
Epigenetske promjene genoma potomaka oboljelih od poremećaja hranjenja	40
DNA metilacija i AN – utječu li kronicitet i aktivnost bolesti na epigenetske promjene?	42
ZAKLJUČAK	44
ZAHVALE	45

Popis literature

46

ŽIVOTOPIS

50



## Sažetak

### Psihodinamika i epigenetika poremećaja ličnosti i poremećaja hranjenja

Ana Klarica

Poremećaji ličnosti su stanja s dominirajućim crtama ličnosti i sklonostima određenom ponašanju, koja se ne mogu objasniti organskim oštećenjima SŽS-a. Određeni su „3 p“ kriterijima – crte ličnosti koje su patološke, perzistentne i pervazivne. Dugotrajno je oštećeno funkcioniranje ličnosti te se javljaju znatne subjektivne smetnje. Skupina A uključuje paranoidni, shizoidni i shizotipni poremećaj ličnosti, skupina B antisocijalni, histrionični, narcistični i granični, a skupina C izbjegavajući, opsesivno-kompulzivni i ovisni poremećaj ličnosti. Prevalencija poremećaja ličnosti u populaciji je između 10 i 13%, a najučestaliji je narcistični poremećaj ličnosti. Etiologija uključuje biološka i psihološka tumačenja. Dijagnostički kriteriji određeni su DSM-5 klasifikacijom. Psihoterapija je terapija izbora, a farmakoterapija je indicirana ako postoje psihotični ili depresivni simptomi, značajna nestabilnost afekta, impulzivnost, agresivnost te u kriznim stanjima. Psihodinamski gledano, svaki poremećaj ličnosti ima karakterističnu unutarnju, intrapsihičku realnost iz koje proizlaze repetitivni, rigidni, kronični obrasci ponašanja u interpersonalnim odnosima. Epigenetske studije su na tragu razjašnjavanja teškoća socijalnog funkcioniranja, objašnjavanjem mehanizama nastanka individualnih razlika koje nas čine više ili manje otpornima na stres te utječu na kvalitetu naših interpersonalnih odnosa i rizik za razvoj psihijatrijskih bolesti.

Anoreksija i bulimija nervosa su glavne forme poremećaja nagona za hranjenjem. Karakterizirane su dugotrajnim, patološkim odstupanjima u prehranbenim navikama. Uzrok nastanka poremećaja nije poznat, pretpostavlja se da nastaju zbog kombinacije djelovanja bioloških, psiholoških i socijalnih čimbenika.

Anorexia nervosa je psihički poremećaj karakteriziran psihičkom patnjom zbog slike o vlastitom tijelu kao pretilom, što rezultira provođenjem strogog režima prehrane i gubitkom na masi. Najučestalija je u dobi između 14 i 25 godina, a pojavljuje se u 0,5-1% žena mlađe odrasle dobi.

Razlikujemo dva tipa anoreksije, restriktivni i prežderavajuće/purgativni tip. Kriteriji za dijagnozu su definirani DSM-5 klasifikacijom.

Bulimia nervosa je psihički poremećaj, obilježen prekomjernom zaokupljenošću tjelesnom težinom i karakteriziran fazama prežderavanja nakon kojih slijede faze povraćanja ili uzimanje laksativa. Najčešći je poremećaj hranjenja, s pojavnosti od 1 do 3%. Očituje se u kasnoj adolescenciji i ranoj odrasloj dobi, prosječno oko 20. godine. Postoje dva tipa bulimije, purgativni i nepurgativni tip. Postavljanje dijagnoze bulimije nervose temeljeno je na kriterijima DSM-5 klasifikacije.

U liječenju poremećaja hranjenja koristi se psihodinamski i kognitivno-bihevioralni psihoterapijski pristup, nutritivna terapija i farmakoterapija antipsihoticima nove generacije.

Psihodinamska tumačenja poremećaja hranjenja razjašnjavaju psihopatologiju poremećaja hranjenja kroz analizu doživljaja vlastitog tijela i regulacije emocija, najranijih objektnih odnosa, modela privrženosti, mehanizama obrane i osjećaja srama. Razmatraju teškoće unošenja hrane kao produkt teškoća introjekcije u um roditelja kao dobrih, brižnih objekata.

Epigenetske studije prikazuju nova saznanja o promjenama genoma potomaka žena s poremećajem hranjenja te ukazuju na reverzibilnu narav metilacije gena odgovornih za dopaminsku i glutamatnu signalizaciju, pohranu kolesterola i transport lipida, funkciju živčanog i imunskog sustava te socijalno ponašanje i anksioznost, kao mogućeg čimbenika u patološkim procesima vezanim uz poremećaje hranjenja.

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

# Summary

## Psychodynamics and epigenetics of personality and eating disorders

Ana Klarica

Personality disorders are conditions with dominant personality traits and predispositions to certain behaviors, which cannot be explained by organic damage to the central nervous system. They are determined by „3 p" criteria - personality traits that are pathological, persistent and pervasive. The functioning of the personality is damaged for a long time and significant subjective disturbances occur. Group A includes paranoid, schizoid, and schizotypal personality disorder, group B consists of antisocial, histrionic, narcissistic, and borderline, and group C covers avoidant, obsessive-compulsive, and dependent personality disorder. The prevalence of personality disorders in the population is between 10 and 13%, and most common is narcissistic personality disorder. Etiology includes biological and psychodynamic interpretations. Diagnostic criteria were determined by DSM 5 classification. Psychotherapy is the therapy of choice, and pharmacotherapy is indicated if there are psychotic or depressive symptoms, significant instability of affect, impulsivity, aggression, or in case of psychiatric emergency.

Psychodynamically, each personality disorder has a characteristic internal, intrapsychic reality from which repetitive, rigid, chronic patterns of behavior in interpersonal relationships arise. Epigenetic studies are on the trail of elucidating the difficulties of social functioning, explaining the mechanisms of individual differences that make us more or less resistant to stress and affect the quality of our interpersonal relationships and the risk of developing psychiatric illness.

Anorexia nervosa and bulimia nervosa are the main forms of eating disorders. They are characterized by long-lasting, pathological deviations in eating habits. The cause of the disorder is not known, it is assumed that they occur due to a combination of biological, psychological and social factors.

Anorexia nervosa is a mental disorder characterized by psychological suffering due to the image of one's own body as obese, resulting in the implementation of a strict diet and weight loss. It is

most common between the ages of 14 and 25, and occurs in 0.5-1% of younger adult women. There are two types of anorexia, the restrictive and the bingeing / purging type. Criteria for diagnosis are defined by the DSM-5 classification.

Bulimia nervosa is a mental disorder, characterized by excessive preoccupation with body weight and characterized by phases of overeating followed by phases of vomiting or taking laxatives. Bulimia is the most common eating disorder, with an incidence of 1 to 3%. It manifests in late adolescence and early adulthood, and the average age of patients at presentation is 20 years. There are two types of bulimia, purging and non-purging. The diagnosis of bulimia nervosa is based on the criteria of the DSM-5 classification.

Psychodynamic and cognitive-behavioral psychotherapeutic approaches, nutritional therapy and pharmacotherapy with new generation antipsychotics are used in the treatment of eating disorders.

Psychodynamic interpretations of eating disorders clarify the psychopathology of eating disorders through analysis of one's own body experiences and emotion regulation, earliest object relationships, attachment models, defense mechanisms, and feelings of shame. Difficulty of ingesting food is considered as a product of the difficulty of introjection of parents as good, caring objects into the mind.

Epigenetic studies present new findings on genome changes in the offspring of women with eating disorders and indicate the reversible nature of methylation of genes responsible for dopamine and glutamate signaling, cholesterol storage and lipid transport, nervous and immune system function, and social behavior and anxiety as a possible factor in pathological processes associated with eating disorders.

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

# UVOD

*„The practice of medicine is an art, not a trade;  
a calling, not a business;  
a calling in which your heart will be exercised  
equally with your head.”*

William Osler

U studenom 2019. obratila sam se prof. Marčinku vezano uz dogovor oko teme mog diplomskog rada. Profesor mi je tada postavio pitanje „Zašto baš psihijatrija?” te je naglasio da je za uspjeh u pisanju diplomskog rada važna intrinzična motivacija studenta za određenu temu. Narednih tjedana preispitivala sam svoje motive. Oduvijek sam imala bazični interes za ono što se nalazi u umu druge osobe, jer razumijevanje perspektiva, emocija i razmišljanja drugih ljudi smatram jednom od osnovnih vještina za sretan život. Ovo je bila i misao vodilja pri odabiru teme, poželjela sam opsežnu temu koja će mi omogućiti nove spoznaje na polju psihijatrije putem sagledavanja prirode ljudske psihe kroz prizmu entiteta poremećaja ličnosti i poremećaja hranjenja.

Poremećaji ličnosti česti su kronični mentalni poremećaji koji se obično povezuju s problematičnim međuljudskim odnosima i oštećenjem socijalnog funkcioniranja. Činjenica je da postoji mnogo ljudi koji se kroz kombinaciju svojih trajnih osobina i prošlih traumatičnih iskustava teško i uporno muče, bore sa životom i nalaze u redovitom kontaktu sa službama mentalnog zdravlja.

Poremećaji hranjenja predstavljaju značajan psihijatrijski, internistički i javno zdravstveni problem. Veliki su terapijski izazov, budući da je liječenje dugotrajno, praćeno mnogim komplikacijama, između ostalih i smrtnim ishodom.

Kroz ovaj ću rad nastojati strukturirano prikazati psihodinamske značajke svakog od pojedinačnih poremećaja ličnosti, kroz razradu osobitosti mentalizacije, bazičnih vjerovanja, mehanizama obrane i specifičnosti ponašanja u interpersonalnim odnosima. Također, iznosim

dosadašnja saznanja o epigenetskim promjenama genoma kao potencijalnog mehanizma u patogenezi ovih poremećaja, s ciljem razumijevanja kompleksnosti prirode njihova nastanka. Razmotrit ću uzroke ekstremno visokih standarda vlastite vrijednosti u poremećajima hranjenja te burnu i neraskidivu vezu svijeta emocija i nagona. Razradit ću temeljne mehanizme obrane i ulogu srama. Opisat ću i razvojne faze koje predstavljaju mogući „kritični prozor“ za razvoj poremećaja hranjenja unutar ranih objektnih odnosa. Osvrnut ću se i na model privrženosti u poremećajima hranjenja i korisnost psihoterapije kao terapije prvog izbora. Objasniti ću utjecaj metilacije na genom potomaka žena s poremećajima hranjenja te isprepletenost kroniciteta i aktivnosti bolesti sa epigenetskim modifikacijama.

## POREMEĆAJI LIČNOSTI

Kad je riječ o poremećajima ličnosti, prvo treba definirati pojam crte ličnosti. „Crte ličnosti su dugotrajni model percepcije, odnosa i razmišljanja o okolini i samom sebi koji se izražava u širokom rasponu socijalnih i osobnih situacija“. Patološke crte ličnosti su one koje uključuju domene negativne afektivnosti, samostalnosti (odvajanja), antagonizma, dezinhibicije i psihoticizma (Marčinko, 2015). Poremećaji ličnosti su stanja s dominirajućim crtama ličnosti i sklonostima određenom ponašanju, koja se ne mogu objasniti organskim oštećenjima SŽS-a. Određeni su „3 p“ kriterijima – crte ličnosti su patološke (izvan okvira očekivanog), perzistentne (često prisutne unutar minimalno 5 godina) i pervazivne (očituju se u više različitih okolnosti) (Begić, 2014). Dugotrajno je oštećeno funkcioniranje ličnosti te se javljaju znatne subjektivne smetnje, čiji uzrok osoba s poremećajem ličnosti vidi izvan sebe. Oštećenje funkcioniranja ličnosti se odnosi na oštećenje *selfa* (poremećaj identiteta i samousmjerenosti) i oštećenje u interpersonalnim odnosima, koje uključuje intimu i empatiju. Dominantne crte ličnosti moraju se pokazati do rane odrasle dobi

## Podjela poremećaja ličnosti

Prema kliničkoj slici, poremećaji ličnosti se dijele u tri skupine (klastera):

Skupina A (ekscentrični poremećaji ličnosti): paranoidni, shizoidni i shizotipni poremećaj ličnosti

Skupina B (dramatični poremećaji ličnosti): antisocijalni, histrionični, narcistični i granični poremećaj ličnosti

Skupina C (anksiozni poremećaji ličnosti): izbjegavajući, opsesivno-kompulzivni i ovisni poremećaj ličnosti

Osobe s poremećajima iz skupine A okolini se doimaju čudno, ekscentrično, osobe iz skupine B kao jako hirovite ili emotivne, a one iz skupine C prestrašeno. Dijagnoza „Poremećaj ličnosti, neodređen“ postavlja se kad su opći dijagnostički kriteriji zadovoljeni te je vidljivo kliničko oštećenje, a kriteriji za određeni, specifični poremećaj ličnosti nisu zadovoljeni.

## Epidemiologija i etiologija poremećaja ličnosti

Učestalost poremećaja ličnosti u populaciji je između 10 i 13%, a najveća je prevalencija narcističnog poremećaja, 2-16% (Marčinko, 2015).

Etiologija poremećaja ličnosti uključuje biološka i psihološka tumačenja. Biološka tumačenja razmatraju hereditarnu komponentu poremećaja ličnosti. Zna se da osobe s ekscentričnim poremećajima ličnosti imaju više krvnih srodnika oboljelih od shizofrenije pa se u tom kontekstu govori o shizofrenom spektru (smatra se da poremećaji skupine A i shizofrenija imaju zajedničku etiologiju). Također, postoje i spektar bipolarnih poremećaja koji uključuje granični poremećaj ličnosti i bipolarni afektivni poremećaj te spektar socijalne anksioznosti koji uključuje socijalnu fobiju i izbjegavajući poremećaj ličnosti. Od psiholoških objašnjenja psihodinamska opisuju manjak uvida u vlastito (nefleksibilno) ponašanje i nezrele mehanizme obrane (Begić, 2014). Psihodinamska tumačenja su dodatno razrađena u odjeljku o psihodinamici poremećaja ličnosti.

## Opći dijagnostički kriteriji za poremećaje ličnosti prema DSM-5 klasifikaciji

Prema DSM-5 klasifikaciji dijagnostički kriteriji za poremećaje ličnosti su:

- a) Umjereno do značajno oštećeno funkcioniranje ličnosti (*selfa* ili interpersonalno)
- b) Jedna ili više patoloških crta ličnosti
- c) Oštećenje funkcioniranja ličnosti i patološke crte ličnosti su relativno pervazivni i pervazivni u širokom rasponu situacija osobnog i socijalnog karaktera
- d) Oštećenje funkcioniranja ličnosti i patološke crte ličnosti su relativno stabilni u vremenu te se pojavljuju u doba adolescencije ili ranim odraslim godinama
- e) Oštećenje funkcioniranja ličnosti i patološke crte ličnosti ne mogu se bolje objasniti ostalim psihičkim poremećajima
- f) Oštećenje funkcioniranja ličnosti i patološke crte ličnosti nisu uzrokovana djelovanjem psihoaktivnih supstanci ili drugim medicinskim razlozima (npr. trauma glave)
- g) Oštećenje funkcioniranja ličnosti i patološke crte ličnosti ne mogu se objasniti socio-kulturološkim čimbenicima ili normalnim razvojnim stupnjem.

## Terapija poremećaja ličnosti

Psihoterapija je terapija izbora za poremećaje ličnosti. Najvažnije psihoterapije su psihodinamska, kognitivno-bihevioralna i suportivna psihoterapija. Psihodinamski pristup se osniva na analizi pacijentovih ranih i sadašnjih odnosa te odnosa s terapeutom, u kojem se ponovno proživljavaju prva dva tipa odnosa kako bi se pacijentu pružilo korektivno emocionalno iskustvo. Između mnogih varijanti dinamskih terapija izdvaja se transferno fokusirana psihoterapija (*Transference-focused psychotherapy*, TFP), čiji je utemeljitelj Otto Kernberg. Naglasak ove terapije je na analizi internaliziranih objektnih odnosa, u svrhu uspješnije integracije reprezentacije sebe i drugih ljudi. Od bihevioralnih pristupa se ističe DBT



(dijalektičko bihevioralna terapija) Marshe Linehan, čiji cilj nije promjena u strukturi ličnosti kao kod psihodinamskog pristupa, već stjecanje vještina za poboljšano mišljenje, interpersonalno i emocionalno funkcioniranje koje rezultira smanjenjem simptoma. Suportivna psihoterapija ima za cilj poboljšati prilagodbu na životne okolnosti i smanjiti sklonost suicidalnom i samoranjavajućem ponašanju (Marčinko, 2015). Farmakoterapija je indicirana ako postoje psihotični ili depresivni simptomi, značajna nestabilnost afekta, impulzivnost, agresivnost te u kriznim stanjima. Koriste se antipsihotici nove generacije ili stabilizatori raspoloženja, pri čemu treba izbjegavati politerapiju i obratiti pažnju na nuspojave (Šagud, Mihaljević-Peješ, Marčinko, 2015).

## PSIHODINAMIKA POREMEĆAJA LIČNOSTI

Naracija, mentalizacija i bazična vjerovanja u poremećajima ličnosti

*„Zabluda je nepravilno znanje temeljeno na nečemu što ne odgovara biti stvari.“*

Patanjali

*Self* je slojevito strukturiran te ljudi unutar različitih događaja imaju različite doživljaje samih sebe. Kroz ove doživljaje nastaju i odgovarajuće priče o samima sebi kako bismo prenijeli neko iskustvo i prikazali sebe u određenom svjetlu. S vremenom se te priče mijenjaju. Afektivno preplavljene scene iz prošlosti dominiraju u našem poimanju sebe i drugih te postaju općenite

sheme za razumijevanje međuljudskih odnosa. Skloni smo mentalnom procesuiranju na pristran način, onaj koji se uklapa u našu mapu funkcioniranja. Stvaramo mrežu asocijacija, nastaju mentalne scene koje potiču emocije te formiramo subjektivno stanje uma. Stanje uma je ponavljajući oblik iskustva, koji uključuje istovremenu i opetovanu pojavu određenih emocija, misli i somatskih senzacija, pripovjedanih određenim izrazima lica i intonacijama glasa (Horowitz, 1998, Stiles 1999, Dimaggio i sur., 2006). Dakle, promjena stanja uma se može na temelju promjene ovih osobina primijetiti prilikom pacijentova pripovijedanja u psihoterapijskoj sesiji – npr. promjene u tonu glasa i emocionalnom doživljaju. Neprestano se odvija intrapsihički dijalog, ali u određenom trenutku jedan glas/lik dominira.

Svaki poremećaj ličnosti karakterizira tipičan skup stanja uma te je naracija oboljelih osoba u skladu s DSM klasifikacijom – dominantno usmjerena na jednu narativnu temu kroz određene karakteristike ličnosti. Tako narcisoidni poremećaj ličnosti određuju stanja uma kao što su grandiozno, ljutito usmjereno na djelovanje, a granični poremećaj crno-bijeli svijet, nemoćna žrtva, ljutita žrtva. Može se primijetiti analogiju s evolucijskim objašnjenjem poremećaja ličnosti, gdje se govori o postojanju disfunkcionalnih bazičnih vjerovanja, izgrađenih na strukturalnim shemama putem kojih procesuiramo informacije. „Bazične sheme kognitivnih, afektivnih i motivacijskih procesa čine temeljne odrednice ličnosti“ (Marčinko, 2015). Bazična vjerovanja su genetski i razvojno (traumatski) uvjetovana. Iz krivih bazičnih vjerovanja proizlaze maladaptivne strategije u ponašanju. Primjerice, osoba s ovisnim poremećajem ličnosti vjeruje u vlastitu bespomoćnost te se pripaja uvjeravajućim figurama i na njih oslanja u donošenju svojih odluka. Paranoidne ličnosti, vjerujući da uvijek vreba opasnost, koriste strategiju prevelikog opreza, a izbjegavajuće su osjetljive na kritička mišljenja i sramoćenje te naginju prema izolaciji. Narcisi vjeruju da su posebni pa stalno ističu vlastitu važnost. Svima zajedničko je da su njihova vjerovanja rigidna te ih predisponiraju na kognitivnu vulnerabilnost. Rigidni stavovi su nepromjenjivi, ne dopuštaju promjenu perspektive, mentalizacija je stoga suboptimalna.

Nemogućnost razumijevanja vlastitih stanja uma i promišljanja o njima pridonosi lošoj adaptaciji, vodi u pojavu simptoma i disfunkcionalnost unutar interpersonalnih odnosa. Sposobnost zaključivanja što se nalazi u umu druge osobe definira Fonagy 1991. pojmom mentalizacija. Procesi zamjećivanja vlastitih misli i promišljanje o njima su dva različita procesa te zahtijevaju odvojene vještine. Zamjećivanjem identificiramo neki sadržaj, dok promišljanjem možemo povezati različite sadržaje. Teorija uma (Leslie, 1987) govori da i djeca već i prije predškolske dobi razumiju što se nalazi u umu druge osobe. Flavell 1976. za ove procese uvodi termin

metakognicija. Prema Dimaggiu i suradnicima, u osoba s poremećajem ličnosti sposobnost metakognicije je oslabljena, ali na drugačiji način ovisno o tome o kojem poremećaju je riječ. Smanjeno razumijevanje misaonih procesa dodatno je naglašeno u vezama i drugim odnosima. Izostaje prisutnost opservirajućeg *ega*, internalizirani su persekutorni objekti, osobe s poremećajem ličnosti vide odnose kroz paranoidnu prizmu te se manjak unutarnje stabilnosti odražava u međuljudskim odnosima (Marčinko, 2015). Osobe s graničnim poremećajem ličnosti mogu dobro opisati vlastita unutrašnja stanja, ali imaju teškoće integracije višestrukih reprezentacija vlastite ličnosti u odnosima s drugim ljudima pa često naglo mijenjaju emocionalna stanja. Također, teško razlikuju maštu od stvarnosti. Narcisoidni ljudi nisu u kontaktu s vlastitim unutarnjim svijetom, napose s vlastitom krhkošću i drugim osobinama koje se ne uklapaju u grandiozno stanje uma. Imaju ograničen kapacitet za empatiju, egocentrični su i slabo razumiju tuđi um. Paranoidne ličnosti interpretiraju misli i postupke drugih ljudi kao zlonamjerne te sebe dovode u središte svakog događaja. Shizoidni poremećaj ličnosti također karakterizira niska razina uvida u ponašanja i namjere drugih ljudi (Dimaggio i sur., 2006).

## Psihodinamika specifičnih poremećaja ličnosti

### Paranoidni poremećaj ličnosti

Paranoidni poremećaj ličnosti karakterizira sumnjičavost i nepovjerenje u ljude. Osoba s PPD-om (*Paranoid Personality Disorder*) motive drugih ljudi uvijek tumači kao zlonamjerne.

(Beck i Freeman, 1990, Begić, 2014) opisuju tri bazična uvjerenja koja determiniraju interpersonalne odnose osoba s PPD-om:

- drugi ljudi su maliciozni
- napast će me ako im se pruži prilika
- jedini način da to izbjegnem je da budem stalno na oprezu

Mnogi autori osobine paranoidne ličnosti tumače kao reaktivnu transformaciju dubokog osjećaja inferiornosti u okrivljavanje i agresiju prema vanjskom svijetu. Kretschmer 1918. uvodi termin „senzitivna psihoza“. Osoba sve događaje percipira kroz kontekst vlastite nedostatnosti te reagira na način da agresijom pokušava podići vlastito samopouzdanje. Transformacija osjećaja bezvrijednosti u sumnjičavost i agresiju može se objasniti i kao nemogućnost prihvaćanja dijelova *selfa* koje se onda transferira na okolinu.

U interpersonalnim odnosima, osobito ako je druga strana autoritet, boje se da će im drugi ljudi nanijeti štetu te nastoje po svaku cijenu izbjeći takve posljedice odnosa. Štoviše, oni moraju kontrolirati druge, što se navodi kao centralno obilježje paranoje, proizašlo iz niskog samopouzdanja. PPD se opisuje kao hipertrofija sistema sigurnosti baziranu na obrani agresijom u svrhu očuvanja postojeće slike selfa, proizlašlu iz deficita mentalizacije (Gilbert, 2002).

Opisuje se i nemogućnost razlikovanja fantazije od realnosti, koja se objašnjava po principu „*better safe than sorry*“, gdje osobu njena fantazija o tome da je baš ona meta nečije agresije, čuva od potencijalne opasnosti. Prisutan je stereotipni odnos između „mene“ i „drugih“, u kojem je paranoidna osoba uvijek žrtva, a druga osoba agresor. Verbalni napadi na drugu osobu mogu izazvati točno onu reakciju koje se paranoidna osoba pribojava, a to pridonosi jačanju i ponavljanju tipičnog unutrašnjeg (fantazije) i interpersonalnog dijaloga (Salvatore, Nicolò, Dimaggio, 2005).

## Shizoidni poremećaj ličnosti

Kad je riječ o shizoidnom poremećaju ličnosti, on se u literaturi najviše povezuje s tendencijom socijalnoj izolaciji. Neki autori smatraju ovu osobinu mehanizmom obrane od ugrožavajućih seksualnih i agresivnih nagona. Odvojenost od vanjskog svijeta se vidi i kroz obilježja depersonalizacije – odsutnost, otuđenost, doživljaj vanjskog svijeta kao nestvarnog. Ličnost shizoidnih ljudi se opisuje kao diskonektirana od bilo koga ili bilo čega. Socijalnim ponašanjem se prilagođavaju na razinu koja se smatra primjerenom, ali bez iskonskih motiva i želje za ljudskim kontaktom u podlozi. Shizoidne osobe su odvojene, povučene i izolirane te zbog loše

izgrađenih temeljnih objektnih odnosa i traumatskih ranih emocionalnih iskustava doživljavaju druge kao opasne i persekutorne. Težnja da se pobjegne od realiteta u fantazije ili subjektivnu realnost te nemogućnost održavanja dugotrajnih interpersonalnih odnosa se naglašavaju kao jedne od središnjih karakteristika strukture shizoidnog karaktera. Bijeg od stvarnosti se objašnjava kroz kontekst neispunjenih primitivnih potreba za sigurnošću i posljedične percepcije vanjskog svijeta kao zastrašujućeg. Osoba se povlači u samoću, pasivnost i unutarnju realnost koji predstavljaju sigurno sklonište (Winarick, 2013).

## Shizotipni poremećaj ličnosti

U narednim odlomcima bit će opisane osnovne psihodinamske značajke shizotipnog poremećaja ličnosti – karakter emocija, socijalni aspekt, povezanost s traumom i odrednice *ega*. Istraživanja opisuju da su shizotipne osobe s pozitivnim simptomima (npr. magična vjerovanja) u ponašanju vođena emocijama, a manje kontrolom istih iako imaju manjkavo razumijevanje svojih osjećaja. Emocije ih lako preplavljaju, javlja se ruminacija, loše funkcioniranje u stresogenim situacijama. Povećani fokus na emocije, a istodobno manjak razumijevanja i regulacije povezuju se s kognitivno-perceptivnim abnormalnostima kao što je paranoja. Svoju emocionalnu nelagodu mogu projicirati na druge, odnosno tražiti izvor u vanjskom svijetu. Sposobnost socijalne komunikacije je reducirana, među drugim ljudima se često ističu „čudnim“ ponašanjem. Imaju problem distinkcije između socijalno prihvatljivog i neprihvatljivog ponašanja te ih karakterizira pojačana osjetljivost na kritiku.

Od svih poremećaja ličnosti, shizotipni se najviše povezuje s traumom u djetinjstvu. Mentalizacija je oštećena, ono što je u umu druge osobe asocira na um skrbnika zlostavljača.

*Ego* kod osobe sa shizotipnim poremećajem ličnosti povezuje se s terminom „slabe vanjske granice *ega*“, karakteriziran oslabljenom distinkcijom između sebe i drugih te željom za sjedinjavanjem s drugima. Emocionalna intimnost u vezama izaziva konfuznost te se takve osobe povlače iz odnosa. Osim slabih vanjskih granica *ega* opisuju se i slabe unutarnje granice (između svjesnog i nesvjesnog). Ovakva struktura *ega* doprinosi konfuznosti pacijenta i ugrožava testiranje realiteta. U psihoanalizi se na psihozu gleda kao na prodor nesvjesnog u *ego*. Unutarnje granice *ega* mogu biti dodatno poljuljane i intimnom prirodom terapijskog odnosa te zahtijevaju

jačanje. „Kod neuroza, želimo ukloniti represiju, u psihozama stvoriti rerepresiju“ – Federn, 1963. Kognicija je nadalje obilježena disfunkcijom razlikovanja misli i djela te istodobnim postojanjem međusobno isključujućih misli i osjećaja.

Mehanizmi obrane su u shizotipnom poremećaju ličnosti primitivni, nezreli. Opisuje se *splitting*, projektivna identifikacija te magično mišljenje, poput vjere u vidovitost i bizarne fantazije.

Izgradnja ega temelji se na savjetovanju i pojašnjenjima od strane psihoterapeuta.

Razumijevanjem simptoma i razrješavanjem kroz psihoterapiju može se raditi na izmjenama primitivnog obrasca razmišljanja opaženog u pojedinaца sa shizotipnim poremećajem ličnosti (Ridenour, 2014).

## Antisocijalni poremećaj ličnosti

Antisocijalni poremećaj ličnosti se može prikazati kroz nekoliko osobina – ekstrovertiranost, nefleksibilnost i manjak empatije u interpersonalnim odnosima te impulzivnost. Antisocijalnu ličnost, osobito u formi psihopatije, karakterizira vještina zavodjenja žrtve s ciljem vlastite koristi. Ove vještine zahtijevaju posjedovanje određene razine empatije, ako empatiju gledamo kao konstrukt formiran od tri komponente – kognitivnu, afektivnu i komponentu brige. Kognitivna empatija podrazumijeva svijest o mislima i osjećajima druge osobe. Afektivna empatija znači osjećati ono što druga osoba osjeća, dok briga podrazumijeva iskustveno prolaziti zajedno s drugom osobom kroz ono što ona prolazi. Autor komponentu brige poistovjećuje sa simpatijom, odnosno naklonosti prema drugoj osobi koja nastaje iz poklapanja emocija ili doživljaja razumijevanja neke osobe. Dakle, koncept empatije je širi pojam koji uključuje simpatiju. Prema tome je ponašanje antisocijalne ličnosti djelomično empatično, kognitivna komponenta je zadovoljena, ali ne i komponenta simpatije. Razumije drugu osobu, ali ne osjeća za nju. Ovakav emocionalni *detachment* česta je karakteristika antisocijalnog poremećaja.

Ličnost se razvija u adaptivnom odgovoru na iskustva u razvojnim godinama. Tako se razvoj antisocijalne ličnosti može promatrati kao odgovor na neprijateljsku sredinu. Takva struktura ličnosti je visoko prilagodljiva u svijetu iskorištavanja drugih za vlastitu korist, primjerice u

sukobima uličnih bandi, zatvoru pa čak i unutar nekih poslovnih i političkih krugova. Međutim, u širem društvu je antisocijalni obrazac ponašanja maladaptivan i patološki.

Nedostatak simpatije povezuje se i s mehanizmima obrane. Koristeći projektivnu identifikaciju i prebacujući svoje negativne osjećaje u drugu osobu, antisocijalna ličnost brani se od suočavanja s negativnim dijelovima vlastitog *selfa*, na taj način također opravdava svoju mržnju za drugoga te ne treba za njega osjećati brigu, dapače, još će drugu osobu i iskoristiti. Ovo se može objasniti i na primjeru djeteta koje grize dojku majke, projicirajući svoju agresivnost u dojku. Antisocijalna ličnost nije sazrela od zavisti do zahvalnosti.

Generaliziranom projektivnom identifikacijom pojačava se socijalni antagonizam, a ona se povezuje i s pojavom persekutornih deluzija i naređujućih halucinacija („Bog/vrag me natjerao da to napravim“). Na projektivnoj identifikaciji u kombinaciji s impulzivnošću se osniva još jedan mehanizam obrane – *acting out*. Projektivnom identifikacijom stvaraju se neprijateljski objektni odnosi te u takvim odnosima *acting out* omogućuje racionalizaciju potrebe da se drugu osobu iskoristi i podredi vlastitim zamislima (Malancharuvil, 2012).

## Histrionski poremećaj ličnosti

Histrionski poremećaj ličnosti (*Histrionic Personality Disorder*, HPD) češće se javlja u žena. Karakterizira ga stalna potreba da se bude u centru pažnje, a ako pažnja izostane, histrionska ličnost brzo pronalazi načina da sebe opet dovede u fokus, najčešće provokativnim ponašanjem, flertom ili prikazivanjem sebe u ulozi žrtve/„princeze“. U podlozi HPD-a je interakcija biološke predispozicije (ekstrovertiranost i pretjerana emocionalna izražajnost) i manjka roditeljske pažnje u razvojnim godinama. U literaturi se spominje i obiteljska dinamika u kojoj se kći, zbog manjka majčine pažnje, nastoji zblížiti s ocem te pokušava pridobiti njegovu pažnju zavođenjem te to postaje obrazac ponašanja i u kasnijim interpersonalnim odnosima (Phillips i Gunderson, 1994, Begić, 2014). Osoba razvija intenzivnu potrebu za privlačenjem pažnje, konstantno „dramatizira“ s ciljem impresioniranja drugih. Zbog burne prirode interakcija i stalne želje za pažnjom postoji teškoća u ostvarivanju dugotrajnih odnosa.

Kao mehanizme obrane koriste represiju, da bi se ogradili od neprihvatljivih misli koje stvaraju anksioznost te poricanje ili racionalizaciju kako bi prikazali probleme u vlastitom ponašanju prihvatljivima, nepostojećima ili prevladanima. Kad osjećaju ljutnju zbog nedostatka pažnje, npr. na radnom mjestu ili široj okolini, skloni su za to predbacivati bliskim osobama (Lack, 2010).

U nekim se osobinama HPD preklapa s drugim poremećajima ličnosti. Zajedničko s narcističnim poremećajem je da i histrionska i narcistična ličnost žele pažnju, ali kod narcisa ona proizlazi iz želje za divljenjem. S graničnim poremećajem ličnosti povezuje ga intenzivan emocionalni svemir, ali razlika je u tome da BPD (*Borderline Personality Disorder*) karakterizira negativna slika o sebi. Slično ovisnoj ličnosti, histrionska ličnost preferira biti stalno u društvu drugih ljudi, ali ovisne osobe su submisivne, inhibirane i preokupirane strahom od odbacivanja (French, Shrestha, 2019).

## Narcistični poremećaj ličnosti

*„U sebi trebate spoznati i promatrati samo jedno: kad god se u odnosu na nekoga osjećate manje ili više vrijedno, to u vama progovara ego.“*

Eckhart Tolle

Narcistični poremećaj ličnosti je s učestalošću u populaciji 2-16% najčešći poremećaj ličnosti. U narednim odlomcima ukratko ću opisati razvojnu podlogu, objektivne odnose i psihoterapiju ovog poremećaja, osvrćući se na analize O. Kernberga i H. Kohuta, dvojice najutjecajnijih psihoanalitičara na ovom području.

Kad govorimo o narcizmu, dijelimo ga na normalni i patološki. Normalni narcizam je odraz samopoštovanja te uključuje samopouzdanje koje proizlazi iz zadovoljstva vlastitim tijelom te asertivnost – determiniranost u ostvarivanju ciljeva i zalaganje za vlastita prava. Patološki narcizam nastaje u svrhu zaštite grandioznog, vulnerabilnog selfa te je vidljiv kroz preuveličavanje osobnih kapaciteta za postizanje ciljeva i vlastitog uspjeha (Begić, 2014).

I Kohut i Kernberg smatraju da je uzrok formiranja narcistične ličnosti u nedostatnom roditeljstvu. Majka se opisuje kao hladna, odbacujuća, narcistična. Prema Kernbergu, u narcisa



nema diferencijacije između idealne slike *selfa*, idealne slike objekta i stvarne slike sebe. Ove tri slike stopljene su u jednu kao mehanizam obrane – neprihvatljivi dijelovi *selfa* se iz te slike odbacuju i projiciraju na vanjske objekte kojima se zatim umanjuje vrijednost, dok se idealna slika sebe i drugih doživljava kao stvarni *self*, koji je svemoćan i ne treba nikoga. Ova obilježja utječu negativno na interpersonalne odnose. Prema Kohutu, dijete u nedostatku dovoljno dobre skrbi stvara „novi sistem savršenstva“. Taj sustav podrazumijeva postojanje grandioznog *selfa* koji, slično Kohutovoj fuziji, sve dobro doživljava kao dio *selfa*, a sve loše i nepoželjno odbacuje (Kernberg 1970, 1974, Kohut, 1966).

Patološki objektni odnosi su jedna od glavnih karakteristika narcističnog poremećaja ličnosti. Narcisi ne doživljavaju druge kao odvojene, već kao produžetak sebe, ogledalo svojoj grandioznosti. Odnosi su karakterizirani idealizacijom ili osudom. Narcis idealizira one koji ga podupiru i pružaju mu potporu, „hrane“ njegov *ego*, a odbacuje one koji to ne rade. Njih obezvrjeđuje, prezire, doživljava kao sjenu. Kernberg narcistični *self* opisuje kao „gladan, bijesan, prazan, pun nemoćnog gnjeva proizašlog iz frustracije i straha od svijeta, jednako mrzovoljan i osvetoljubiv kao i sam pacijent.“ Prema njemu, narcis dijeli druge ljude u tri skupine – one nebitne i bezvrijedne, one uspješne i vrijedne divljenja čije osobine nastoji implementirati te one koji predstavljaju prijetnju, s njima ulazi u konflikte (Kernberg 1970, 1974). Često se razvija i želja za osvetom kao rezultat apsolutne nemogućnosti reparacije i procesa žalovanja. Osvetnički čin predstavlja pokušaj da se postigne unutarnji balans. Na ovaj se način narcis oslobađa ponižavajućeg osjećaja ljutnje koji teško podnosi te ostvaruje iluziju zadovoljenja pravde i vraćanja časti (Böhm, Kaplan, 2011). Kernberg povezuje narcističnu organizaciju ličnosti sa onom *borderline*-a, smatra kako je narcistična ličnost samo mehanizam obrane protiv podležeće granične organizacije ličnosti, koja izlazi na vidjelo kroz psihoterapijski tretman. Ono što ih razlikuje je grandiozni *self* narcisa, koji je u odnosu na graničnu ličnosti boljeg socijalnog funkcioniranja i viših postignuća. Također, narcisi posjeduju bolju kontrolu impulsa. Kohut čvrsto razdvaja ova dva poremećaja - prema njemu narcisi imaju kohezivni *self*, dok je onaj *borderline*-a fragmentiran.

U psihoterapijskom liječenju, Kernberg se fokusira na transfer u kojem pacijent na terapeuta projicira svoju agresiju, mržnju, zavist ili strahove isto kao što to radi u odnosu s drugim ljudima, ali kroz tretman postaje svjestan da je ovakvo ponašanje uzokovano odnosima u djetinjstvu te da je njegova slika idealnog *selfa* samo zaštita od neprorađenih razvojnih frustracija. Prema Kohutu ovakav fokus na negativne emocije suprimira transfer, on smatra da terapeut treba biti novo

„zrcalo“ u odgovoru na pacijentovu potrebu za posebnosti i divljenjem, koja nije zadovoljena u djetinjstvu. To omogućuje razvoj zdrave percepcije sebe i terapeuta kao odvojenih individua, što se kasnije može prenijeti u druge objektne odnose (Kernberg 1970, 1974, Kohut, 1966).

## Granični poremećaj ličnosti

Centralni strahovi koji definiraju granični poremećaj ličnosti (BPD) su strah od napuštanja, osjetljivost na odbacivanje i strah od samoće. Pacijenti s BPD-om su u stalnom sukobu između očajničke potrebe za povezivanjem s drugima i svog nepovjerenja, što izaziva bijes. S obzirom da ne uspijevaju razviti sposobnost da umire sami sebe, uvijek se pouzdaju u fizičku prisutnost druge osobe, kompenzirajući kronični osjećaj praznine. Žude za brigom i intimnošću, ali kad su im one ponuđene, imaju potrebu da ih odbiju i da se pronađu u ulozi žrtve. Sukob tipičnih želja i strahova u graničnog poremećaja ličnosti Wachtel 1977. naziva „cikličkom psihodinamikom“ – nesvjesno ulaze u prolazne odnose koji intenziviraju njihove najveće strahove. U strahu od napuštanja, optužuju druge za zlonamjernost i pribjegavaju samoozlijeđujućem ponašanju i prijetnji samoubojstvom, čime dodatno odguruju ljude od sebe. Suicidalno i samoozlijeđujuće ponašanje odraz su deficita u emocionalnoj regulaciji. Ovi postupci omogućuju olakšanje u prisustvu nepodnošljivih emocija. Dakle, nestabilno raspoloženje je visoko reaktivno, što je i jedan od kliničkih dijagnostičkih kriterija. Variranje u raspoloženju vidljivo je na primjeru negativnih, ali ne i pozitivnih emocija. Depresivno raspoloženje praćeno je osjećajima praznine, ljutnje, te jednostranim (idealizacija ili omalovažavanje) razmišljanjima o sebi i drugima. Zanarini i suradnici opisuju „bol *borderline*-a“, opservirajući da su granični pacijenti češće disforični od drugih jer se osjećaju napušteno, izdano, neshvaćeno ili viktimizirano (Zanarini i sur., 1998). Iako ova raspoloženja ne diferenciraju pacijente s BPD-om od ostalih s poremećajem ličnosti, javljaju se na dnevnoj bazi, za razliku od suicidalnog ili samoranjavajućeg ponašanja koje je provocirano intenzivnim emocionalnim doživljajima.

Emocionalna regulacija graničnog poremećaja ličnosti, prema Westenu i sur., 1997

- zaboravlja na sve pozitivno kad se osjeća loše – „ako se osjećam loše, sve je loše“

- tendencija ka intenzivnim osjećajima tuge, anksioznosti, krivnje
- emocije utječu preplavljujuće ili dezorganizirajuće
- tendencija prepuštanju negativnim mislima (ruminacija)
- kad su emocije presnažne, teško razumiju tuđe perspektive
- fluktuacija između „lijepljenja“ za druge i odbacivanja
- nesvjesna tendencija ljutnji i neprijateljskom ponašanju
- u nevolji potrebit, ovisan
- ako se osjeća frustrirano, sklon ispadima bijesa.

Samoranjavajuće ponašanje kao način emocionalne regulacije kao produkt impulzivnosti. Impulzivnost se također očituje u nekontroliranom trošenju, krađi, zlouporabi droga i drugih psihoaktivnih supstanci. Iako se nakon ovakvih postupaka osoba osjeća krivo i osramočeno, ne uspijeva kontrolirati svoje djelovanje.

U fenomenologiji BPD-a govori se i o prisutnosti psihotičnih i simptoma nalik psihotičnim. Kernberg 1975. uvodi pojam „nemetabolizirani introjekti“, opisujući kako se loše internalizirani objekt – skrbnik, u naraciji pojavljuje percipiran kroz fizički doživljaj, primjerice pacijentica ne opisuje majku koja ju je fizički i emocionalno zlostavljala, već umjesto toga govori o fizičkom iskustvu – „crvi koji plivaju kroz moju krv“. Iako zna da u njenom tijelu nema stvarnih crva, kroz fizičke senzacije tumači kakav je osjećaj biti s majkom. Ovo se u kliničkim razgovorima može zamijeniti s halucinacijama.

Prema Kernbergu, bolesnici s BPD-om imaju teškoće integracije dijelova *selfa* s kontrastnim kvalitetama, tj. dobrog i lošeg. Primjerice, ne mogu zamisliti da je moguće istovremeno biti ljutit i voljen. Slika *selfa* je izrazito nestabilna i diskontinuirana. Poremećaj ponašanja i naglasak na negativne osobine se može promatrati i kao mehanizam obrane – prezentiranje gore strane sebe kako bi se zaštitili od potencijalne povrede u odnosu. Niskog su samopouzdanja, percipiraju sebe kao trajno oštećene, zle ili pokvarene osobe. Čest pojam koji opisuje doživljaj selfa u BPD-u je difuzija identiteta (Clarkin, Kernberg, Somavia, 1998, Kernberg, 1983, Westen & Cohen, 1993, Westen, Bradley, 2005). Termin podrazumijeva strah od raspadanja, nestajanja ili fragmentacije u pacijenta s graničnim poremećajem ličnosti. Jedan od mehanizama obrane je i disocijacija,

pacijenti se distanciraju od svojih misli, osjećaja i iskustava. Glavna obilježja identiteta graničnog poremećaja ličnosti su diskontinuitet *selfa* u vremenu, manjak autentičnosti zbog kojeg je osoba sklona *chameleon-like* ponašanju – mijenjanju ličnosti ovisno o situaciji u kojoj se nalazi, kronični osjećaj praznine kao manifestacija inkonzistentnog unutarnjeg svijeta, konfuznost u spolnoj identifikaciji i seksualnoj orijentaciji, nestabilan sustav životnih vrijednosti i morala.

U interpersonalnim odnosima ne uspijevaju održati stalni prikaz druge osobe i njenih mentalnih stanja i namjera. Svoja poimanja dijele na dobra i loša ovisno o raspoloženju, pa se tako u stanju negativnog afekta ne mogu sjetiti da su drugu osobu doživljavali i u boljem svjetlu. Skloni strahu od odbacivanja, napuštanja i maltretiranja u intimnim vezama, tuđe namjere vide kao zlonamjerne. Ovo zauzvrat često potiče upravo napuštanje kojeg se boje. Logično, kao rezultat negativnih iskustava imaju teškoće s formiranjem i održavanjem stabilne i dugotrajne intimne veze. Promatrajući BPD kroz mentalizaciju i teoriju privrženosti – ako roditelj ne zrcali djetetova emocionalna i mentalna stanja i ne pruža adekvatan izvor za razumijevanje svojih misli i misli roditelja, ta osoba niti u odrasloj dobi nema mogućnost interpretacije tuđih razmišljanja i motiva (Bradley, Westen, 2005).

## Izbjegavajući poremećaj ličnosti

Osobe s izbjegavajućim poremećajem ličnosti (*Avoidant Personality Disorder*, AVPD) opisuju se kao hipersenzitivne, nenametljive, pretjerano inhibirane u ponašanju i s tendencijom izbjegavajućem ponašanju, budući se boje odbacivanja. Strah od odbacivanja može se povezati sa slikom sebe. Ako osoba smatra da je odbačena zbog vlastite neprilagođenosti, ima tendenciju suprimiranja svojih emocija s težnjom da se uklopi, a to može u društvu izazvati baš suprotno – može ih se proglasiti kao introvertirane ili prozvati za manjak empatije. Također, na potiskivanje emocija može se gledati kao na svojevrsni mehanizam obrane – generaliziranim potiskivanjem emocija, potiskuje se bol uzrokovana strahom od odbacivanja.

Kao etiološki faktor izbjegavajućeg poremećaja ličnosti se prepoznaju narušena rana obiteljska iskustva. Osobe s AVPD-om svoje roditelje doživljavaju kao hladne, sklone nabijanju krivnje, zanemarujuće, obeshrabrujuće, zlostavljajuće ili nemarne. Rani objektni odnosi koreliraju s nepovoljnim, anksioznim/izbjegavajućim modelom privrženosti. Ovakav *attachment* model

podrazumijeva u interpersonalnim odnosima želju za bliskoću, ali istovremeno nepovjerenje u druge i strah od odbacivanja te se smatra izrazito bitnim u razvoju, ali i terapiji AVPD-a. Teško je uspostaviti terapijski odnos s pacijentom koji je nepovjerljiv, preosjetljiv na kritiku ili ima izbjegavajuće mehanizme obrane. Izbjegavajuće ponašanje vodi u socijalnu izolaciju te dodatno pogoršava emocionalne tegobe.

U odnosu s nedostupnim roditeljima također se razvija i mehanizam hipervigilancije koji se odražava u drugim socijalnim interakcijama. Primjerice, dijete koje promatra drugu djecu u igri, ali boji im se pridružiti. Ovakva djeca sklonija su razvoju AVPD-a. Razlikuju se od druge, sramežljive ili djece otvorene za socijalni kontakt po pojavi depresivnih simptoma, negativnog afekta i straha da će ih drugi procijeniti kao loše.

Socijalni deficit i izbjegavajuće ponašanje kao maladaptivni mehanizam obrane su ključne odrednice AVPD-a i predstavljaju terapijski fokus (Lampe, Malhi, 2018).

## Opsesivno-kompulzivni poremećaj ličnosti

Osobe s opsesivno kompulzivnim poremećajem ličnosti (*Obsessive-Compulsive Personality Disorder*, OCPD). opisuju se kao uredne, preokupirane detaljima i organizacijom, tvrdoglave. Kao uzroci poremećaja se navode genetička predispozicija, ali i strogo roditeljstvo. Djeca koja su često kažnjavana ili rijetko pohvaljena za svoje postupke imaju veći rizik da razviju OCPD. Često se radi o najstarijem djetetu. Budući da su roditelji od njih očekivali da potisnu emocije i kontroliraju afekt, pacijenti s OCPD-om takvu reakciju očekuju i od drugih ljudi, ali također sude druge i same sebe prema istim strogim kriterijima. Perfekcionizam predstavlja pokušaj da se kompenzira nedostatak roditeljske ljubavi, na način da se pažnja i ljubav zasluže kroz savršenstvo u manjim ili većim postignućima.

Od mehanizama obrane koriste *displacement*, reaktivnu formaciju, izolaciju afekta, intelektualizaciju, simbolizaciju. Interpersonalni odnosi mogu biti kruti, formalni, iskazivanje emocija ograničeno. Iako perfekcionista, opsesivno-kompulzivne ličnosti često su neodlučne i sumnjaju u svoju izvedbu. U nepredvidivim okolnostima osjećaju izrazitu anksioznost.

Crte ličnosti su u pacijenata s OCPD-om ego-sintone pa se oni odlučuju na terapiju tek u kritičnim životnim razdobljima, kad manjak fleksibilnosti i odlučnosti postane za njih jako opterećavajući. Ego-sintone crte ličnosti diferenciraju OCPD od opsesivno kompulzivnog poremećaja, u kojem se javljaju ego-distoni, intruzivni simptomi. Pacijenti s OCPD-om skloni su razvoju depresivnih simptoma, čest je komorbiditet s velikim depresivnim poremećajem, a opsesivno-kompulzivni simptomi prilično su česti i kod restriktivnih oblika anoreksije nervose (Ribeiro, 2011).

## Ovisni poremećaj ličnosti

Ovisni poremećaj ličnosti karakterizira maladaptivna, pervazivna, pretjerana ovisnost o drugoj osobi, prožeta strahom od separacije. Ovisnost vodi u submisivno ponašanje.

Kao psihodinamsko objašnjenje u literaturi se navodi nesigurni model privrženosti, a kao kognitivno-bihevioralno manjak odlučnosti u donošenju odluka (Begić, 2014) koji proizlazi iz sličnog ponašanja u roditelja ili nagrađivanja „lojalnog“ djetetova ponašanja, a kažnjavanja neovisnog. Strahovi i karakteristično ponašanje obično počinju u ranoj odrasloj dobi. Primjerice, osoba očekuje od drugih da preuzmu odgovornost za njezin život, nije sposobna donijeti odluku bez tuđih savjeta, teško izražava neslaganje radi straha od neodobravanja, rijetko pokreće neku aktivnost ili se osjeća bespomoćno u samoći. Kad okončava jedan odnos, brzo ulazi u novi te je u odnosima preokupirana strahom od napuštanja. Pojedinci s ovisnim poremećajem ličnosti često zanemaruju vlastite osobne potrebe te čak toleriraju zlostavljanje ili maltretiranje. Dominantni mehanizmi obrane su premještanje i regresija.

Cilj je tijekom cijelog života izbjeći uvrijediti ili naljutiti druge po svaku cijenu. Zbog toga ovisna ličnost gubi individualnost, pokorava se, često se ispričava. Moguće je da će potražiti liječenje uslijed depresije ili gubitka kad se okonča značajni odnos ili u potrazi za objašnjenjem za svoj neuspjeh na društvenom i poslovnom planu (Latimer, 2018).

# EPIGENETIKA

## O epigenetici

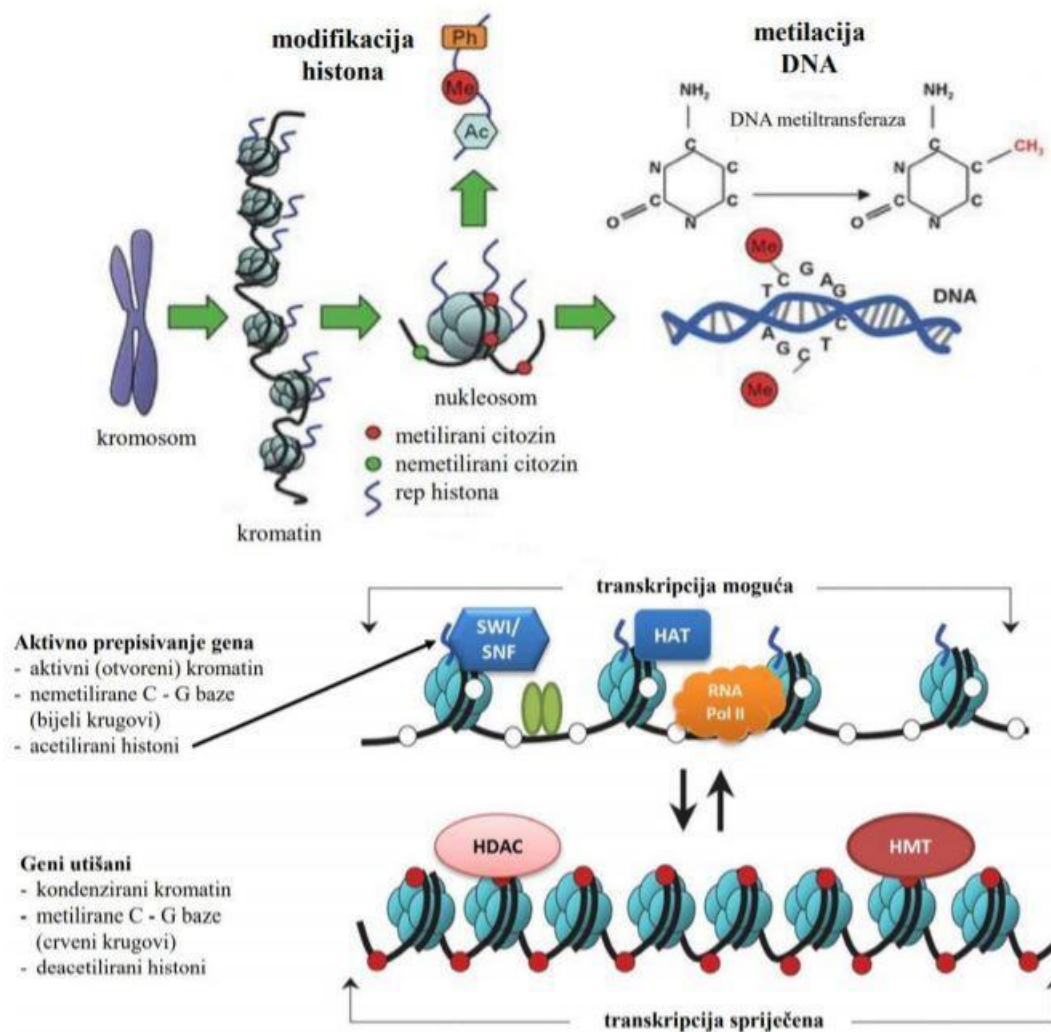
Epigenetika se bavi istraživanjem nasljednih promjena u ekspresiji gena koje se odvijaju bez promjena u slijedu DNA (Wolffe, Guschin, 2000, Bollati, Baccarelli, 2010). Termin epigenetika prvi je uveo Waddington sredinom 20. stoljeća, pod pretpostavkom da postoje složeni mehanizmi putem kojih geni odgovaraju na podražaje iz okoliša, koji na taj način utječu na embrionalni razvoj.

Sve modifikacije nastale putem epigenetskih mehanizama nazivaju se epigenomom. Za razliku od genoma, koji je relativno stabilan, epigenom pruža mogućnost trajne adaptacije živih organizama na izazove okoline. Računalnim jezikom, mogli bismo epigenom nazvati dinamičnim sučeljem koje se nalazi između okoliša koji se uvijek mijenja, i relativno stabilnog genoma. Egzogeni signali doživljavaju se kao uputa za preživljavanje i razmnožavanje te se sukladno njihovom djelovanju modulira genska ekspresija (Rožanov, 2012).

Epigenetski mehanizmi mijenjaju funkciju gena pod utjecajem okolišnih čimbenika, a istovremeno omogućuju aktivnost gena u svakoj sljedećoj generaciji stanica. Najmanje su dva mehanizma nasljednih epigenetskih promjena – DNA metilacija i modifikacija histona. Metilacija DNA je kovalentna modifikacija nasljedna u somatskim stanicama nakon diobe. Metilacija se odvija primarno na citozin-guanin (C-G) dinukleotidima. Modifikacija histona se odvija putem acetilacije, metilacije, glikozilacije ili ADP ribozilacije. Najčešći mehanizam je metilacija lizinskih ostataka na amino-terminalnim krajevima histona. Pojačana acetilacija potiče transkripciju, a smanjena uzrokuje represiju transkripcije (Bollati, Baccarelli, 2010). Pojačana metilacija DNA obično rezultira smanjenom ekspresijom gena (Isles, Wilkinson, 2008).

U svrhu bolje predodžbe epigenetskih mehanizama, bit će grafički prikazani procesi DNA metilacije i modifikacije histona te objašnjen utjecaj istih na transkripciju DNA. DNA i histoni čine nukleosome. Nukleosomi su organizirani u kromatin. Promjene u strukturi kromatina određuju gensku ekspresiju – geni se ekspimiraju ako je kromatin otvoren (aktivan), a utišani su kad je kromatin kondenziran. Proces izmjene kromatina odvijaju se pod utjecajem DNA

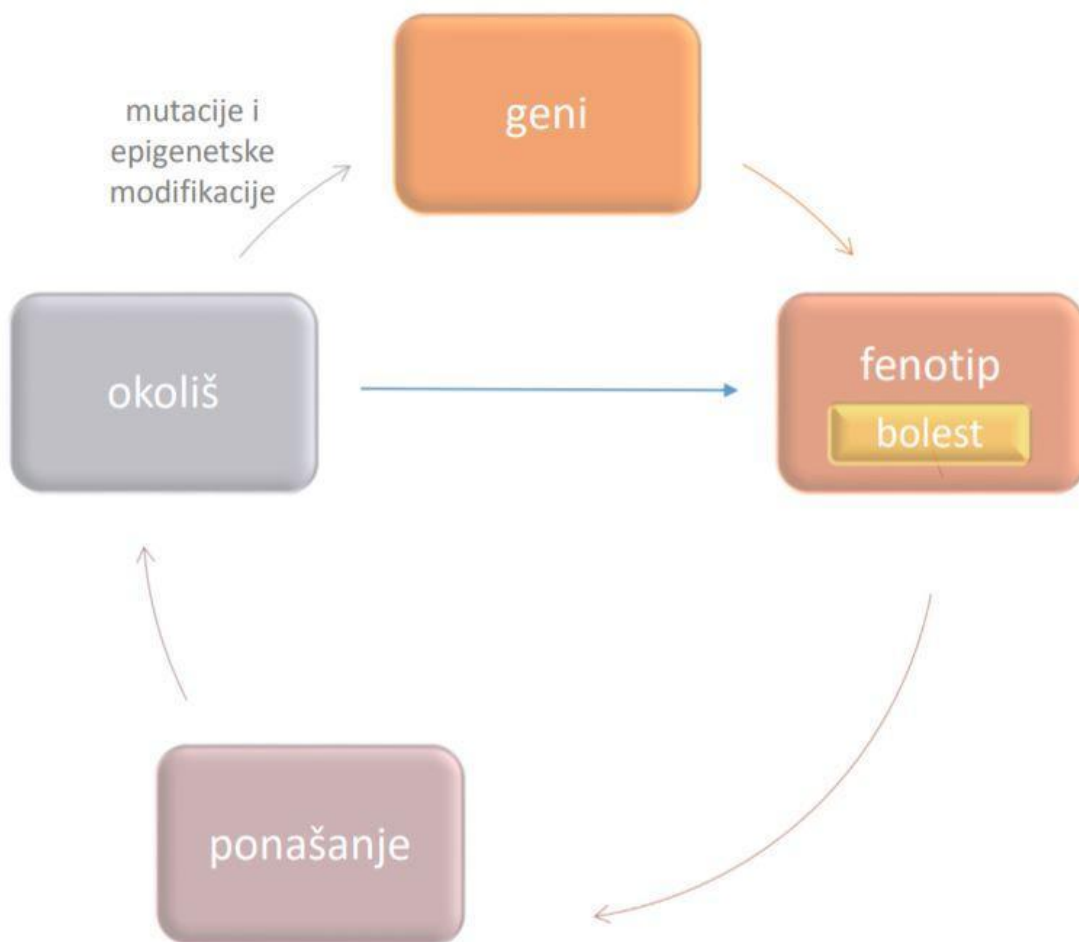
metilacije i modifikacije histona, a u izmjeni sudjeluju enzimi DNA metiltransferaza, histonska acetilaza, histonska deacetilaza i histonska metiltransferaza (Rodenhiser, Mann, 2006).



Slika 1 Prikaz procesa modifikacije histona i DNA metilacije i njihovog utjecaja na transkripciju (Rodenhiser, Mann, 2006)

Gescher, Kahl, Hillemaier, Frieling, Kuhn i Frodl objašnjavaju odnos gena i okoline kroz dinamični ciklus u kojem geni u interakciji s okolišem utječu na fenotip, koji može uključivati postojanje bolesti. Fenotip određuje naše ponašanje u odnosu na izazove okoliša, a okoliš modificira gensku strukturu, bilo putem mutacija ili epigenetskih mehanizama. Ovaj ciklus predstavlja kontinuum izmjene fenotipa kroz godine koji determinira hoće li doći do pojave bolesti ili ne.





Slika 2 Dinamični ciklus interakcije gena, okoliša i fenotipa (Gescher, Kahl, Hillemacher, Frieling, Kuhn, Frodl, 2018)

## Metode analize epigenetskih modifikacija

U analizi epigenetskih promjena koriste se metode analize metilacije DNA, metode analize interakcija DNA i proteina te testovi konformacije kromatina.

### 1. Metode koje se koriste u analizi metilacije DNA

Konverzija korištenjem bisulfita

Metilacija DNA može se ustanoviti pomoću nekoliko pristupa. Jedna od tehnika za uključuje korištenje natrijevog bisulfita za pretvorbu nemetiliranih citozinskih ostataka u uracil, dok

metilirani citozini ostaju nepromijenjeni. Metilirani citozini potom se identificiraju postupcima analize nukleinske kiseline, kao što je polimerazna lančana reakcija (*Polymerase Chain Reaction*, PCR) i sekvencioniranje. Ova uobičajena tehnika pripreme pronalazi točna mjesta metilacije i kvantificira razinu metilacije u određenoj regiji genoma.

#### *High Resolution Melt* (HRM) tehnika

HRM je tehnika koja se koristi nakon prethodnog tretmana DNA natrijevim bisulfitom i PCR-om. Metoda uključuje analizu metilacije, analizu polimorfizama pojedinačnih nukleotida te analizu mutacija. U procjeni razine metilacije uspoređuju se vrijednosti temperature dosegnute prilikom PCR-a potrebne za obradu DNA tretirane natrijevim bisulfitom i one definirane standardnim vrijednostima.

#### Tehnika imunoprecipitacije metilirane DNA

Ovom tehnikom DNA se izolira iz stanica i reže koristeći ultrazvuk. Zatim se koriste specifična protutijela koja prepoznaju metilirane fragmente DNA.

## **2. Metode analize interakcija DNA i proteina**

#### Kromatinska imunoprecipitacija (*chromatin immunoprecipitation*, ChIP)

ChIP koristi protutijela usmjerena na proteine vezane na DNA (histone) za dokazivanje prisutnosti određenih modifikacija na histonima.

## **3. Testovi konformacije kromatina**

Slično ograničenju dostupnosti faktorima transkripcije, zgusnuti kromatin je nedostupan i ostalim proteinima. Stanja nativnog kromatina mogu se identificirati uporabom nukleaza. Nukleaze su enzimi koji rastavljaju nukleinske kiseline u formu monomera. Međutim, nukleaze ne mogu rastaviti zgusnuti kromatin.

#### Analiza pomoću kompleta za analizu kromatina (EpiQ)

EpiQ otkriva konformaciju kromatina tako da prvo koristi nukleaze, a zatim PCR. Iz količine produkata PCR-a moguće je odrediti razinu zgusnutosti kromatina, budući da zgusnuti kromatin ne podliježe djelovanju nukleaza (a to je preduvjet za provođenje PCR metode) pa tako ni umnažanju putem PCR-a.

## *Digital DNase i DNase Seq*

Ovim postupcima moguće je analizirati epigenetske promjene u čitavom genomu. *Digital DNase* i *DNase Seq* koriste nukleaze kako bi se generirali kratki odlomci DNA. Genom se zatim sekvencionira i uspoređuju strukturne razlike uzoraka (Rao, 2020).

## O epigenetici u psihijatriji

Epidemiološke i kliničke studije o psihijatrijskim bolestima naglašavaju utjecaj nekoliko egzogenih faktora kao čimbenika rizika za razvoj psihijatrijskih bolesti. Smatra se da epigenetske modifikacije u interakciji s genima precipitiraju razvoj bolesti. Primjerice, restrikcija kalorijskog unosa i infekcije u trudnoći vežu se uz pojavu shizofrenije, a stres i traumatska iskustva u ranom životnom razdoblju uz anksiozne poremećaje i poremećaje raspoloženja: posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) i veliki depresivni poremećaj. Također, epigenetske modifikacije imaju potencijal da dodatno pojačaju hereditabilnost psihijatrijskih poremećaja.

Pretpostavlja se da fenotipske razlike monozigotnih blizanaca u pojavnosti bolesti uključuju epigenetske medijatore koji utječu na fiziologiju mozga, konkretno u slučajevima hereditabilnih bolesti kao što su veliki depresivni poremećaj, poremećaji iz spektra autizma, bipolarni poremećaj i shizofrenija.

I neki lijekovi obavljaju svoju funkciju putem epigenetskih alteracija. Primjerice, valproična kiselina je inhibitor histonske deacetilaze. Sličan efekt ima i triciklički antidepresiv imipramin. Modifikacija histona se povezuje i sa patogenezom ovisnosti o drogama. Prema ovim saznanjima može se naslutiti da je vulnerabilnost za razvoj psihijatrijskih bolesti određena genetskim kodom, ali i strukturom epigenetskih promjena na genima ključnim za razvoj neke bolesti (Peedicayil, Grayson, Avramopoulo, 2014).

Vežu epigenetskih modifikacije i psihijatrijskih bolesti dodatno potvrđuje i primjer utjecaja metilacije na pojavu genskog imprintinga. Genski imprinting je naziv za promjene koje se odvijaju na maloj podskupina gena sisavaca, prilikom kojih se putem metilacije isključuje jedna

od dvije naslijeđene roditeljske kopije gena (alela) u potomstvu, ovisno o tome je li gen naslijeđen od majke ili od oca. Primjerice, ako su utišani određeni geni na 15. kromosomu majke, dolazi do razvoja Angelmanovog sindroma, dok utišavanje očevih alela na istom kromosomu dovodi do razvoja Prader-Willijevijevog sindroma (*Prader–Willi syndrome*, PWS). Oba sindroma određeni su karakterističnim fenotipom, ali i visokom učestalošću neuropsihijatrijskih poremećaja. Osobe s PWS-om sklone su afektivnim poremećajima, kao što su nestabilnost raspoloženja, ne-psihotična depresija i psihoza. Dakle, razlike u genotipu uvjetuju razvoj različitih oblika psihijatrijskih poremećaja. Ovi podaci omogućuju da se specifični geni povežu s određenom patologijom u fenotipu. Primjerice, gen koji kodira enzim ubikvitin-protein-ligazu (UBE3A) i gen koji kodira aminofosfolipidnu translokazu (ATP10C), naslijeđeni od majke, budući su očevi aleli utišani, povezuju se s većom učestalošću pojave psihoze u PWS-u (Isles, Wilkinson, 2008).

## EPIGENETIKA POREMEĆAJA LIČNOSTI

### Epigenetika i ličnost

Patologija poremećaja ličnosti uključuje iznimno složene promjene mehanizama mentalnog funkcioniranja. Budući da se zna da okoliš utječe na oblikovanje ljudske biološke strukture koliko i naša biologija na sam okoliš, moderna saznanja sve više uzimaju u obzir interakciju gena i okoliša, kako bi objasnili zašto nasljedni faktori nisu isključivi genetski čimbenik koji utječe na ishod bolesti. Nasljedni faktori koji usmjeravaju patogenezu poremećaja nazivaju se endofenotipom. Dijagnoza poremećaja ličnosti temeljena na opservaciji, ali i endofenotipu i razumijevanju epigenetskih modifikacija pružila bi širi uvid u kompleksnu prirodu ovog entiteta (Paris, 2011).

Epigenetske promjene imaju najdublji i trajni učinak u ranom postnatalnom razdoblju, kad utječu na aksonalni i dendritički rast. Opisan je utjecaj genskih varijacija na mentalne procese uključene u procesuiranje negativnih emocija te nastanak neuroticizma, jednog od temeljnih obilježja više poremećaja ličnosti (Depue, 2009).

Neuroticizam se očituje u stanju povećane anksioznosti, karakteriziran je perzistentnom predostrožnosti na stresni odgovor. Neurobiološki putevi koji reguliraju anksioznost i reaktivnost na stres određeni su varijabilnošću gena za serotoninški transporter (5-HTT), hormona koji regulira oslobađanje kortikotropina (CRH) te za periferni glukokortikoidni sustav. Istraživanje na glodavcima pokazuje promjene u acetilaciji histona i metilaciji lokusa koji kodira transkripciju DNA za glukokortikoidne receptore (GR), ovisno o aktivnosti majke u brizi za potomke u neposrednom postnatalnom razdoblju. U aktivnijih majki dolazi do pojačane acetilacije histona i demetilacije na lokusu koji sudjeluje u transkripciji DNA za GR. Oba procesa omogućuju pojačanu transkripciju i proizvodnju većeg broja glukokortikoidnih receptora, koji reguliraju razine cirkulirajućeg hormona stresa. Potomci aktivnijih majki pokazali su manju tendenciju anksioznom ponašanju od potomaka manje aktivnih majki. Međutim, potomci aktivnijih majki o kojima su u pokusu postpartalno brinule manje aktivne majke, nisu pokazali sklonost anksioznom ponašanju u odrasloj dobi, što indicira da su ih određeni faktori naslijeđeni od biološke majke zaštitili od utjecaja manje aktivne majke. Dakle, aktivnu ulogu u razvoju stresnog odgovora, osim genetskih, imaju i okolišni čimbenici.

Neuroticizam je prediktivni čimbenik u razvoju teškoća u socijalnom funkcioniranju, od gubitka posla i financijskih problema do problema u bračnom životu. Individualne razlike u ličnosti koje nas čine više ili manje otpornima na stres u velikoj mjeri određuju smjer u kojem se razvija naš život, kvalitetu naših interpersonalnih odnosa te rizik za razvoj psihijatrijskih bolesti (Kendler, Gardner, Prescott, 2003).

I druga istraživanja potvrđuju vezu između osobina majčinstva i epigenetskih promjena u genomu potomka. Poremećaji kognitivnog i emocionalnog razvoja povezuju se sa stresom i depresijom majke te visokim razinama glukokortikoida u ranoj trudnoći. Prenatalni stres u potomka inducira razvoj poremećaja u ponašanju – asocijalno ili hiperaktivno ponašanje, depresiju ili sklonost ovisnostima, preko epigenetskih mehanizama. U potomaka majki s izraženom depresijom u uzorcima umbilikalne krvi nađena je pojačana metilacija u genima koji kodiraju receptor za kortizol te više razine kortizola u slini novorođenčeta u stresnim uvjetima. Na taj način prenatalni stres formira obrazac budućeg stresnog reagiranja, moguće u formi impulzivnog ili autoagresivnog ponašanja te tendenciji ovisničkom ponašanju kao sredstvu za bijeg od realnosti (Rozanov, 2012).

Analizom metilacije DNA perifernih limfocita (budući da se pokazalo da periferne krvne stanice, posebno T-stanični limfociti, odražavaju epigenetske obrasce slične neuronima) pronađene su

epigenetske promjene u genu koji kodira prijenos serotonina (SLC6A4), a vežu se uz povijest seksualnog zlostavljanja djece kao i uz antisocijalno ponašanje u odrasloj dobi. Dječje seksualno zlostavljanje bilo je visoko povezano s razinom metilacije, a metilacija značajno povezana sa simptomima antisocijalnog poremećaja ličnosti, što ukazuje na modulirajuću ulogu seksualnog zlostavljanja u djetinjstvu na razvoj antisocijalnih osobina (Gescher, Kahl, Hillemacher, Frieling, Kuhn, Frodl, 2018). Neke studije pokazuju povezanost metilacije C-G baza u području DNA koje kodira za monoamin-oksidadu A (*monoamine oxidase A*, MAOA). Metilacija ove regije također se povezuje s pojačanom vulnerabilnošću na seksualno i fizičko zlostavljanje u djetinjstvu i pojavu antisocijalnog poremećaja ličnosti u žena i muškaraca (Philibert, Wernett, Plume, Packer, Brody, Beach, 2011, Checknita D i sur., 2015).

Studije Wanga i sur. i Provençal i sur. uspoređuju metilaciju DNA u monocitima mladića s poviješću visoke fizičke agresije u djetinjstvu, i onih bez povijesti agresije ili niskom pojavnnošću agresije. Pronalaze značajne razlike metilacije u kategorijama gena vezanih uz ponašanje (hiperaktivnost), metaboličke i neurološke procese, upalni odgovor, stanični rast i proliferaciju (Wang i sur., 2012, Provençal i sur., 2013).

Nadalje, Ruggeri i sur. u svojoj studiji nalaze razlike u metilaciji gena u genomu 18 parova monozigotnih blizanaca, s ciljem otkrivanja podloge razlika u sklonosti abuzusa alkohola. Razlike su pronađene u regijama 62 gena, a hipermetilacija u genu koji kodira proteine koji sudjeluju u regulaciji stresnog odgovora značajno se veže uz ranu pojavu uzimanja alkohola i uz pojačanu impulzivnost (Ruggeri i sur., 2015).

Osim antisocijalnog, i granični poremećaj ličnosti se povezuje s nekim epigenetskim promjenama. Studija Perrouda i sur. otkriva povećanu metilaciju gena za moždani neurotrofni čimbenik rasta (*brain derived neurotrophic factor*, BDNF), koji ima ulogu u rastu, diferencijaciji i preživljenju neurona, u osoba sa dijagnozom BPD-a i povijesti dječje traume. Dodatno, u pacijenata s BPD-om pronalaze i pojačanu metilaciju u genu za glukokortikoidni receptor, a ovi pacijenti su također bili žrtve dječjeg seksualnog, fizičkog i emocionalnog zlostavljanja (Perroud i sur., 2013). Metilacija istog gena pronađena je i u pacijentica s komorbiditetom bulimije nervose i graničnog poremećaja ličnosti (Hoffman, Zerwas, Bulik, 2011). Također, Perroud i sur. kod pacijenata s komorbiditetom ova dva poremećaja pronalaze pojačanu metilaciju gena za dopaminski receptor D2 (Perroud i sur., 2013).

<b>zahvaćeni gen/regija gena</b>	<b>epigenetska modifikacija</b>	<b>utjecaj na ličnost/fiziološki proces</b>
lokus koji kodira GR	acetilacija histona, demetilacija	bolji odgovor na stres, smanjena anksioznost
geni koji kodiraju receptor za kortizol	metilacija	povišene razine kortizola u slini
SLCA4	metilacija	antisocijalno ponašanje
gen koji kodira MAOA	metilacija	povećana vulnerabilnost na fizičko i seksualno zlostavljanje, antisocijalni poremećaj ličnosti
više gena	metilacija	hiperaktivnost
PPMG1	metilacija	sklonost ovisnosti o alkoholu, impulzivnost
gen za BDNF	metilacija	granični poremećaj ličnosti
NR3C1 (gen za GR)	metilacija	granični poremećaj ličnosti
DRD2 (gen za dopaminski receptor D2)	metilacija	granični poremećaj ličnosti (u komorbiditetu s bulimijom nervosom)

*Tablica 1 Povezanost epigenetskih modifikacija i određenih fizioloških procesa/osobina ličnosti/poremećaja ličnosti*

## POREMEĆAJI HRANJENJA

Anoreksija i bulimija nervosa su glavne forme poremećaja hranjenja (*eating disorders*, ED). Karakterizirane su dugotrajnim, patološkim odstupanjima u prehrambenim navikama. Glavna odrednica poremećaja hranjenja je da su sekundarne tegobe posljedica upravo neadekvatnih navika hranjenja, a ne neke somatske ili psihičke bolesti. Klinička slika ponekad prelazi iz

anoreksije u bulimiju i obrnuto. U osoba koje u kliničkoj slici imaju elemente oba poremećaja koristi se termin atipični poremećaj hranjenja.

## Anorexia nervosa

Anorexia nervosa je psihički poremećaj karakteriziran psihičkom patnjom zbog slike o vlastitom tijelu kao pretilom, što rezultira provođenjem strogog režima prehrane i gubitkom na težini. Dominantne osobine poremećaja su perfekcionizam, sklonost opsesivno-kompulzivnom ponašanju, manjak samopoštovanja i značajne smetnje raspoloženja koje uključuju depresiju, socijalno distanciranje, iritabilnost, nesanicu i smanjen libido.

### Epidemiologija i etiologija

Poremećaj je najučestaliji u dobi između 14 i 25 godina. Prosječna dob pojavljivanja poremećaja je 17 godina, a pojavljuje se u 0,5-1% žena mlađe odrasle dobi (Marčinko, 2013).

Uzrok anoreksije nervose nije poznat. Postoje mišljenja da je poremećaj produkt bioloških (smanjenje koncentracije noradrenalina, promjene u sustavu endogenih opijata, hiperkortizolemija), psiholoških (nezadovoljstvo vlastitim tijelom, problemi u odnosima s vršnjacima i u obitelji, teškoće prihvatanja odrastanja) i socijalnih faktora (nasilje u obitelji, neadekvatan odgoj, društveni standardi ljepote) (Begić, 2014).

### Klinička slika

Klinički zapisi opisuju bolesnice s anoreksijom nervosom kao osobe mršave poput kostura, bez masnog tkiva, isušene kože i usta, filiformnog pulsa, opstipirane. Psihopatologija uključuje iskrivljenu percepciju izgleda tijela, perfekcionizam, rigidno, opsesivno mišljenje, negativnu samoevaluaciju, smanjenje libida, socijalnu izoliranost, izrazitu anksioznost ili depresivnost.



Pothranjenost rezultira hipovitaminozom, hipoalbuminemijom i disbalansom elektrolita. Uvijek je prisutna i amenoreja.

Razlikujemo dva tipa anoreksije, restriktivni i prežderavajuće/purgativni tip. Restriktivni tip se odnosi na osobe koje održavaju nisku tjelesnu težinu dijetom i pretjeranim vježbanjem.

Prežderavajuće/purgativni tip je onaj u kojem je osoba na dijeti, ali ponekad se prejede i zatim povraća ili uzima diuretike ili laksative kako bi spriječila porast tjelesne težine (Marčinko, 2013).

Kriteriji za dijagnozu anoreksije nervose prema DSM-5 klasifikaciji

a) Ograničen unos energije u odnosu na potrebe koji dovodi do značajno niske tjelesne težine s obzirom na dob, spol, fazu razvoja i fizičko zdravlje. Značajno niska tjelesna težina za odrasle definirana je kao težina manja od minimalno normalne, a za

djecu i adolescente kao težina manja od minimalno očekivane

b) Izuzetan strah od debljanja ili dobivanja na težini, ili trajno ponašanje koje sprječava porast tjelesne težine, čak i uz postojeću značajno nisku tjelesnu težinu

c) Promijenjen način doživljavanja vlastite tjelesne težine ili oblika tijela, pretjerani utjecaj tjelesnog oblika i težine na samoevaluaciju ili negiranje ozbiljnosti niske tjelesne težine

## Bulimia nervosa

Bulimija nervosa (*bulimia nervosa*, BN) je psihički poremećaj karakteriziran fazama prežderavanja nakon kojih slijede faze povraćanja ili uzimanje laksativa, kako bi se iz tijela izbacila unesena hrana. Nakon poriva za hranom i prejedanja slijedi osjećaj krivnje i straha te povraćanje. Poput anoreksije, karakterizirana je patološkom percepcijom vlastitog tijela te prekomjernim fokusom na oblik tijela i tjelesnu težinu (Marčinko, 2013).

### Epidemiologija i etiologija

Bulimija je najčešći poremećaj hranjenja, s pojavnosti od 1 do 3%. Kao i anoreksija, češći je u žena. 5-10% osoba s bulimijom su muškarci. Bulimija se manifestira u kasnoj adolescenciji i ranoj odrasloj dobi, prosječno oko 20. godine.

Uzrok bulimije se ne zna. Smatra se da je genetski predisponirana – osobe s bulimijom imaju više rođaka oboljelih od depresije, pretilosti i poremećaja hranjenja. Povezuje se i sa smanjenom koncentracijom noradrenalina i serotonina u plazmi. Hrana dovodi do porasta koncentracije serotonina, kao i serotoninergički antidepressivi, koji su dobra terapija u liječenju ovog poremećaja. Psihološki faktori uključuju teškoće adaptacije na odrastanje, u kojem je čest abuzus psihoaktivnih supstanci. Također, ulogu u razvoju bulimije imaju i društvena mjerila fizičkog izgleda, hladni odnosi i česti sukobi u obitelji te pretjerani zahtjevi roditelja (Begić, 2014).

### Klinička slika

U kliničkoj slici bulimije dominiraju epizode prejedanja (obično u tajnosti) nakon kojih slijedi kritiziranje vlastitog ponašanja i pojava osjećaja krivnje. Slijedi faza pražnjenja, povraćanjem ili upotrebom laksativa. Česta je prisutnost ovisnosti ili poremećaja ličnosti. Repetitivno pražnjenje

dovodi do hipokalijemije, hiponatrijemije i hipokloremije, metaboličke alkaloze ili acidoze, oštećenja zubne cakline, ozljeda ruku i srčanih i skeletnih miopatija.

Postoje dva tipa bulimije, purgativni i nepurgativni tip. Purgativni tip predstavljaju osobe koje nakon epizoda prejedanja induciraju povraćanje ili nastoje hranu izbaciti uzimanjem diuretika ili laksativa. Nepurgativni tip je onaj kod kojeg osoba nakon prejedanja ne izaziva nagon za povraćanjem niti koristi medikamente, već primjerice pretjerano vježba ili posti (Marčinko, 2013).

Kriteriji za dijagnozu bulimije nervose prema DSM-5 klasifikaciji

- a) Ponavljano prejedanje. Epizoda prejedanja je karakterizirana ingestijom značajno veće količine hrane od one koju bi većina ljudi pojela u sličnom vremenskom razdoblju i sličnim okolnostima te osjećajem gubitka kontrole nad jedenjem
- b) Ponavljajući neadekvatni postupci kompenzacije radi sprječavanja porasta tjelesne težine, primjerice inducirano povraćanje, korištenje laksativa, diuretika i drugih lijekova, post i ekscesivno vježbanje
- c) Prejedanje i neodgovarajuće kompenzatorno ponašanje se pojavljuju se, u prosjeku, barem dva puta u tri mjeseca
- d) Samoprocjena dominantno ovisi o težini i obliku tijela
- e) Poremećaj se ne pojavljuje isključivo prilikom epizoda anoreksije

Poremećaj hranjenja – neodređen

Ovaj entitet podrazumijeva one osobe kod kojih postoje elementi ponašanja karakteristični za poremećaje hranjenja, ali ne ispunjavaju kriterije za dijagnozu anoreksije ili bulimije nervose. Termin uključuje i poremećaj nekontroliranog hranjenja (*binge eating disorder*, BED).

## Terapija poremećaja hranjenja

U liječenju poremećaja hranjenja koristi se psihodinamski i kognitivno-bihevioralni psihoterapijski pristup. Kod životno ugroženih, hospitaliziranih bolesnika, prioritet je stabilizirati tjelesno stanje. U tim uvjetima adekvatnija je primjena kognitivno-bihevioralne psihoterapije koja se fokusira na educiranje o pravilnoj prehrani i postizanje normalne tjelesne težine. Često se poremećaji hranjenja preklapaju s nekim od poremećaja ličnosti. Kod takvih se bolesnika definiraju dominantna karakterna patologija, postojanje ili nepostojanje integracije identiteta, dominirajući mehanizmi obrane, objektni odnosi i antisocijalne crte ličnosti. Posljednje dvije stavke smatraju se glavnim prognostičkim parametrom cijelog spektra poremećaja ličnosti (Marčinko, 2013).

Nutritivna terapija poremećaja hranjenja obuhvaća procjenu nutritivnog statusa, savjetovanje o djeteri, edukaciju o prehrani i medicinsku nutritivnu terapiju (Ljubas Kelečić, Vranešić Bender, Krznarić, 2013).

Od psihofarmaka, nijedan nije odobren u liječenju anoreksije. Antipsihotici nove generacije koriste se kod anoreksije budući da dovode do porasta tjelesne težine i apetita kod bolesnika s bipolarnim poremećajem i shizofrenijom. Neke studije ukazuju na učinkovitost olanzapina. Utjecaj olanzapina na porast tjelesne težine u tretmanu pacijenata oboljelih od shizofrenije ovisi o varijanti alela koji kodira serotoninski transporter (Božina, Medved, Rojnić Kuzman, Šain, Sertić, 2007). U liječenju bulimije dokazana je djelotvornost pet SIPPS-a (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina) u kratkotrajnom liječenju i terapiji održavanja, od kojih je jedini odobren fluoksetin (Šagud, Mihaljević-Peješ, 2013).

# PSIHODINAMIKA POREMEĆAJA HRANJENJA

*„The perfect is the enemy of the good.“*

Voltaire

## Self-koncept kod anoreksije i bulimije nervose

Mnoge studije o karakteristikama ličnosti osoba oboljelih od anoreksije govore o nemogućnosti izražavanja adekvatnog afekta te izraženoj anksioznosti, neuroticizmu, impulzivnosti i potrebi za kontrolom. Prisutna je smanjena svijest o vlastitim potrebama, osjećajima i unutarnjem stanju. Vidljiva je težnja perfekcionizmu manifestna kroz poriv ka uspjehu te izražen osjećaj za moral. Često se spominje i fobija od seksualnog sazrijevanja.

U interpersonalnim odnosima oboljeli pokazuju strah od separacije i gubitka, pretjeranu submisivnost, pasivnost i osjećaj bespomoćnosti. Društveni odnosi su karakterizirani visokom razinom samosvijesti te nepovjerenjem u druge osobe, a oboje vodi u socijalnu izolaciju (Atkinson Furr, 1988).

Osobni standardi osoba s bulimijom nerealne su prirode. Takvi standardi podrazumijevaju povećane teškoće u ispunjavanju istih. Oboljeli često preispituju vlastite vrijednosti, što ostavlja posljedice na samopouzdanje.

Teoretičari su se uglavnom složili da su samopouzdanja bulimičnih pojedinaca negativna i neučinkovita zbog nerealnih standarda samovrijednosti. Odnosno, ekstremni standardi osobne vrijednosti otežavaju postizanje pozitivnog pogleda na sebe.

Sustav vrednovanja oboljelih osoba tumači se uzimajući u obzir opažajnu komponentu (izobličenje tijela) te tjelesno nezadovoljstvo koje predstavlja afektivnu komponentu – stavove obzirom na oblik tijela. Osobe oboljele od bulimije bilježe veće nezadovoljstvo, odnosno više negativnih tjelesnih stavova u odnosu na zdravu populaciju. Sugerira se da oboljeli pojedinci podržavaju relativno negativan pogled na vlastiti oblik tijela i težinu, ali ne nužno kroz poremećaj percepcije, već kroz generalizirano loš stav o sebi. Oblik i težinu tijela smatraju temeljnim alatom

samoprocjene. Opisuju i veći osjećaj nesigurnosti, neadekvatnosti i bezvrijednosti. Na temelju opažajne komponente – vlastito tijelo i afektivne komponente - nezadovoljstvo istim nastaje diskrepanca između „stvarnog“ ja i „idealnog“ ja. Nasuprot negativnom pogledu na sebe stoji „pozitivni“ ideal, a odstupanje između njih vodi u depresiju i neprestanu reevaluaciju, na koju su osobe s bulimijom osobito ranjive. Zbog stalnog preispitivanja javlja se smanjeno samopouzdanje, sumnja u vlastite stavove i teškoće u uspostavljanju stabilnog osobnog identiteta (Bruch, 1973, Garner i Garfinkel, 1983, Tuen 1995).

U domeni samo-koncepta postoji „moguće“, tj. „buduće“ ja, „sadašnje“ ja i „može“ ja. „Moguće“ ja predstavlja standard u samoevaluaciji. Razlike između stvarnog i idealnog ja predstavljaju motivacijske tendencije ljudi. U osoba s poremećajem hranjenja motivacijska je snaga dominantno usmjerena na promociju poriva za mršavljenjem, koji je uz strah od debljine, odnosno strah od razlike između „stvarnog“ ja i „idealnog“ ja, osnovni motivacijski pokretač.

Sociokulturalni pritisak na mršavost kao trenutni ideal ljepote među ženama prepoznat je kao prevladavajući etiološki faktor za ove motivacijske značajke. U skladu s tim oboljeli pokazuju veće odobravanje sociokulturalnih pogleda na privlačnost i mršavost u usporedbi sa subkliničkim oblicima poremećaja prehrane i normalnim kontrolnim skupinama (Tuen, 1995).

## Interocepcija u poremećajima hranjenja

Patologiju emotivnih stanja objašnjavaju i mnoge teorije regulacije emocija. Strategije „nošenja“ s određenom emocijom pripisuju se upravo *controlling* osobinama, zbog čega osoba u naletu ekstremne anksioznosti prilikom osjećaja gladi zadovoljava instinktivni poriv da se osjeća sigurno te gubi bitku uspostavljanja ispravnog obrasca ponašanja – zadovoljavanja osjećaja gladi. Osjećaj anksioznosti preplavljuje racio te ovo vodi u jačanje samokritičnosti, jer pacijent samog sebe proglašava 'iracionalnim' zbog ovakvog ishoda. Dakle, postoji diskonekcija između kognitivnog i fiziološkog. (Munro, Randell, Lawrie, 2017.) „Kod djevojaka s AN smanjenje unosa hrane i kontrola tjelesne težine smanjuje razinu anksioznosti i stvara se začarani krug u kojemu jedenje povećava anksioznost, a restrikcija unosa hrane je smanjuje“ (Marčinko, 2013).

Poremećena interocepcija očituje se kroz loš doživljaj *selfa*. Tijelo se doživljava iz percepcije vanjskog promatrača te se sukladno tome regulacija emocija odvija kroz konstantno provjeravanje, pokornost i potrebu za socijalnim odobravanjem, što dodatno smanjuje uvid u emocionalno stanje i uvažavanje vlastitih potreba. Osnažuje se „ja kao težina“ – lažni *self* sa lažnim potrebama koje se nastoje zadovoljiti kroz konkretna sredstva, primjerice postavljaju se ciljevi tjelesne težine i oblika. Takav *self* može se mjeriti i usavršavati (Munro, Randell, Lawrie, 2017).

Bruch naziva AN „slijepom potragom za identitetom“. Paradoks ovdje postaje jasan – poremećaj predstavlja traganje za jastvom, koje zapravo sprječava dodir s autentičnim „ja“. Osvrćući se na cjeloživotni rad s AN, Bruch opisuje terapijski zadatak: „Pomoći anoreksičnoj pacijentici u njezinoj potrazi za autonomijom i samo-usmjerenim identitetom izazivajući svjesnost o impulsima, osjećajima i potrebama koji potiču unutar nje same. Terapeutski fokus treba biti usredotočen na njezin neuspjeh u doživljaju same sebe, na svoje neispravne alate i koncepte za organiziranje i izražavanje potreba, kao i na zaprepaštenje kad se bavi drugima“ (Bruch, 1988). Bruch smatra da iskustvo gladi nije urođeno, već sadrži elemente učenja unutar odnosa djeteta-majka, gdje poremećena svijest o gladi proizlazi, primjerice iz toga da se hrana koristi za smirivanje svaki put kad se dijete uznemiri ili ako se oduzme kao kazna. Majka ignorira djetetove druge potrebe i oblike samoizražavanja, a dijete postaje nesposobno razlikovati različite potrebe te osjeća bespomoć u kontroli svojih nagona. Narušeno funkcioniranje unutar objektivnih odnosa i otuđenost od osobnih afektivnih stanja i emocija su relevantan faktor u patogenezi i progresiji poremećaja hranjenja.

## Mehanizmi obrane u poremećajima hranjenja

Od mehanizama obrane vezano uz anoreksiju, često se spominje poricanje (bolesti), dok se uz bulimiju veže nedostatak kontrole nad emocionalnim stanjima i konkomitantno *acting out* ponašanje. Spominju se i brojni drugi načini neutralizacije unutarnjih sukoba i afekata – perfekcionizam i opsesivno-kompulzivno ponašanje, naročito u anoreksiji, a izolacija, disocijacija i depresija više se tumače u kontekstu bulimije. Kao jedan od mehanizama obrane navodi se i projektivna identifikacija. Može se primijetiti da se neki od ovih mehanizama koriste i kao način nošenja sa sramom, odnosno da je sram kritično iskustvo koje izaziva aktivaciju

mehanizama obrane. Također, osobe oboljele od poremećaja hranjenja koriste primitivnije mehanizme obrane od onih kontrolnih grupa. Sve opisano dovodi do konkluzije da se u patologiji bulimije konflikti razrješavaju putem djelovanja, kontrarno anoreksiji gdje se proces odvija inhibicijom i ograničenjem *ega*. Promatrajući osobine roditeljstva, poremećaji hranjenja dovode se u korelaciju s pretjeranom protektivnošću i manjkom roditeljske empatije te se smatra da protektivnost može „ugušiti“ razvoj zrelih mehanizama obrane, a nedostatak empatije produbiti nezrele (Reynolds, 1996).

## Sram i poremećaji hranjenja

Sram u poremećajima hranjenja se povezuje s jazom između stvarne i idealne slike sebe. U anoreksiji kao centralni faktor za pojavu srama dominira osjećaj gubitka kontrole, dok se u bulimiji sram javlja kombinirano uz osjećaje gađenja, krivnje i ljutnje nakon prejedanja.

Osobe oboljele od poremećaja hranjenja često ispunjavaju želje i potrebe svojih roditelja kroz rigidnost i perfekcionizam ili pokušavajući prikazati „lažnu zrelost“. To funkcionira do adolescencije, kad napuštaju obiteljski dom odlaskom na fakultet te tad doživljavaju „gubitak“. Budući da nemaju jaki, cjeloviti *self*, svaki gubitak izaziva jaku anksioznost i osjećaj praznine. U anoreksiji se strah od praznine nastoji kontrolirati ne jedući, jer oboljele osobe vjeruju da će inače strah prerasti u kompulzivnu pohlepu. Osjećaj straha i manjak kontrole izazivaju sram. Sram dodatno pojačava rascjep u već ionako fragmentiranom *selfu*, kao pokušaj skrivanja „stvarnog, nedovoljno dobrog“ *selfa* od izlaganja.

Studije koje promatraju afektivna stanja u bulimiji kroz faze prejedanja i pročišćavanja pokazuju da se paralelno s fazom prejedanja istovremeno javljaju intenzivni osjećaji uzbuđenja, panike i bespomoćnosti. Nakon prejedanja uzbuđenje jenjava, ali se pojačava panika te se javljaju gađenje, krivnja, ljutnja i sram. Pročišćavanje vodi u olakšanje – pacijent kroz ove opetovane radnje kontrolira vlastite emocije, a sram se pritom smatra glavnim motivacijskim pokretačem u redukciji intenzivnih emocionalnih stanja (Reynolds, 1996).



## Analogija razvojnih faza djetinjstva i obilježja poremećaja hranjenja

„U nama su skrivena djeca kakva smo jednom bili.“

Jorge Bucay

Dinamika anoreksije uspoređuje se s onom koja se događa u fazi separacije –individuacije i podfazi približavanja M. Mahler. Ta je faza u djeteta obilježena separacijskim strahom i procesom žalovanja te ambivalentnošću. Ovisno o majčinoj reakciji na djetetove strahove i ambivalenciju, formira se djetetov identitet. Majka može reagirati negacijom i zapriječiti daljnju individuaciju. Adolescentica „zarobljena“ u ovoj fazi doživljava ambivalentan sukob vezano uz objekte, osobito u pogledu udaljenosti i kontrole nad njima. Pokazuje opsesiju objektom (hranom), ali istovremeno i fobično izbjegava hranjenje, što se uspoređuje s ponašanjem djeteta prema majci u ovoj fazi. Patologija anoreksije poistovjećuje se i sa simbiotskom fazom zbog nerazvijenosti emocionalnog i socijalnog funkcioniranja u ovom poremećaju te se želja za kontrolom nad hranjenjem tada promatra ne kao ambivalencija, već kao pokušaj jedinstva s objektom, što bi odgovaralo simbiotskoj fazi. Anoreksija se dovodi u kontekst ranijih faza razvoja nego bulimija. Fizičke manifestacije anoreksije nervose također prikazuju pokušaj kontrole tijela i internaliziranih objekata. Ako tijelo sadrži internalizirani objekt, tada se ono mora kontrolirati radi kontrole simbioze i slobode koju ovaj objekt može posjedovati. Ekstremna mršavost je nesretni nusprodukt izgladnjivanja, ali je i najsavršenija slika samokontrole i kontrole tijela. Kontrola razvoja sekundarnih spolnih obilježja povezana je s kontrolom sazrijevanja, koje prijeti izbacivanju djevojčice iz simbiotskog sporazuma.

Anoreksija u svjetlu Winnicotta promatra se kroz koncept „dovoljno dobra majka“. Levenkron, 1987. koristi termin „najbolja djevojčica na svijetu“. To je tipična ličnost kojom se anoreksična djevojka prezentira. Prema Winnicottu, to odgovara lažnom *selfu* – disociranom dijelu sebe koji se smatra prihvatljivim i kao takav prezentira svijetu. Lažno ja nastaje jer majka ne uspijeva ljubavljju tolerirati djetetovu agresiju. Formiraju se dva *selfa* – lažna prezentacija sebe koja je ljubazna i slatka te skriveno, „istinsko ja“ koje je neprijateljsko, destruktivno i agresivno. Budući da se agresivno ja nije smjelo ispoljiti ispred majke niti u najranijem djetinjstvu, tako se i sada dinamika agresivnog odvija samo tamo gdje smije, a to je unutar tijela. Nadalje, integracija pravog i lažnog *selfa* nije cjelovita, nema drugog mjesta za izražavanje agresije osim kroz tijelo.

Jednako tako, tjeskobna djeca često somatiziraju svoju anksioznost i proživljavaju je kroz teškoće hranjenja i mršavost. Ova anksioznost dolazi iz neadekvatnog odgovora roditelja na djetetove sadržaje te se ne uspijeva razviti optimalan *self* (Northup, 1990). Često puta su i ovakvi roditelji odrastali u slici nepovoljnog modela privrženosti te su naslijedili transgeneracijsku neprorađenu traumu od svojih predaka. Paralelno s neprorađenom traumom kroz generacije se provlači neadekvatan model privrženosti i anksioznost koja utječe na razvoj djeteta (Marčinko, 2014).

I Winnicottov koncept „lažne reparacije“ može se analizirati u slici anoreksije. U želji da majku zaštititi od vlastite depresije i nesvjesne krivnje, dijete se s njenim osjećajima identificira i preuzima ih na sebe. Depresija i osjećaj unutarnje praznine tada su odraz majke, a ne nešto što dolazi iznutra.

Zaokupljenost hranom i kontrolom može se promatrati kao manična obrana, što osobu odvlači od destruktivnih osjećaja koje drži unutra. Oboljeli doživljava osjećaj zaokupljenosti kad vježba, broji kalorije, planira jelovnik. Postizanje ciljeva donosi određeno ushićenje, a na taj način uspijeva i distancirati se od unutarnjeg svijeta. Manična obrana je vrlo učinkovito sredstvo izbjegavanja svojeg „istinskog“ ja koje ima mnoge karakteristike koje osoba oboljela od anoreksije smatra neprihvatljivim i vrijednim osude. Tijelo se može promatrati kao prijelazni objekt sačinjen od introjiciranih objekata. Postizanjem kontrole nad tijelom, postiže se i kontrola nad objektima, čime se ostvaruje osjećaj sigurnosti.

Glavna razlika između anoreksije i bulimije je što nasuprot *controlling* karakteristikama ličnosti u anoreksiji, osoba oboljela od bulimije pati od manjka kontrole. Bilo da je glad stvarna ili simbolička, ona će zadovoljiti potrebu za hranjenjem i više nego što je potrebno. S obzirom da je hrana prvi objekt koji se povezuje s majkom u razvoju, prejedanje simbolički predstavlja način ponovnog sjedinjenja s izgubljenim objektom. „Pročišćavanje“ koje slijedi smatra se načinom izbacivanje objekta, dakle, jasna je ambivalencija karakteristična za podfazu približavanja faze separacija-individualizacija M. Mahler. Karakteristike „svemoći“ faze prakticiranja u kojoj dijete doživljava narcističku obranu od separacije i neovisnost, kod bulimije su vidljive u prirodi upuštanja u seksualne odnose. Za razliku od osoba s anoreksijom, u seksualne odnose se stupa nepromišljeno te isti, ako se dogodi trudnoća, često završavaju pobačajem – odbacivanjem objekta. Može se primjetiti da razmišljanje o posljedicama dolazi tek nakon zadovoljenja primarne potrebe (Northup, 1990).

## Veza privrženosti i psihoterapije u poremećajima hranjenja

*„Kao da svaka bezizlaznost nosi u sebi putovanje, koje pripada samo toj bezizlaznosti i koje je jedinstven put ka slobodi. Otkriva se kako je svaki korak u tami ipak bio korak u pravom smjeru.“*

Sally Kempton

Uloga privrženosti u liječenju poremećaja prehrane često je izostavljena. „Privrženost je fiziologija i to se u medicini nikako ne bi smjelo zanemariti“ (Vlastelica, 2014). Prema literaturi, razvojno iskustvo rezultira nesigurnim modelom *attachmenta*, a ovakav model uzrokuje probleme s emocionalnom regulacijom koji zauzvrat potiču izraz simptoma.

Fokus na transfer i kontratransfer od koristi je kod pacijenata s nesigurnim modelom privrženosti. Dokazana je korisnost terapije usmjerene na transfer kod pacijenata s graničnim poremećajem ličnosti; visok udio pacijenata s ED imaju granične osobine i obrnuto.

Prema Kernbergu i Batemanu, za procjenu adekvatnosti psihodinamske psihoterapije u liječenju poremećaja ličnosti bitno je odrediti postoje li antisocijalne crte ličnosti, teški pokušaji suicida ili kronične ovisnosti. Ako ovi elementi nisu prisutni, smatra se da je moguće ostvariti terapijski odnos. Među prognostičkim parametrima komorbiditet poremećaja ličnosti i poremećaja hranjenja ukazuje na neizvjestan ishod. Međutim, prema iskustvu američkog psihijatra M. Stonea, između svih poremećaja ličnosti granični ima najbolju prognozu u smislu simptoma te se tijekom vremena mogu izgubiti kriteriji za dijagnozu (Marčinko, 2015). Ponekad je teško kontrolirati negativan kontratransfer, posebno kod bolesnika koji su otporni na liječenje i imaju patologiju ličnosti (Thompson-Brenner, 2014).

Osjećaji nastali prilikom transfera pružaju pacijentu nešto iz čega može učiti i raditi na polju interpersonalnih odnosa i ponašanja. Cilj psihoterapije je da uz pomoć terapeuta bolesnik nauči razlikovati određene emocije i potrebe pravog selfa te da razvije vlastiti identitet i autonomiju (Marčinko, 2013). Vlastelica (2014) piše o psihoterapiji kao o svojevrsnoj „limbičkoj reviziji“. Objašnjava kako se razgovorom između liječnika i pacijenta odvija limbička regulacija bolesnika koja omogućuje fiziološki balans. Podaci istraživanja izvan polja poremećaja hranjenja pokazuju da transfer ima dodatnu korist kod pacijenata sa cjeloživotnom povijesti loših objektnih odnosa, a oni se preklapaju s nesigurnim *attachment* modelom (Thompson-Brenner, 2014).

Razmatra se i pitanje obiteljske problemske dinamike jer klarifikacija na ovom planu uvelike pridonosi cjelovitom oporavku (Marčinko, 2014).

## EPIGENETIKA POREMEĆAJA HRANJENJA

Posljednjih godina raste popularnost epigenetskih istraživanja. U fokusu njihova interesa su određene indirektne modifikacije genoma, npr. metilacija DNA ili modifikacija histona te posljedično tome i promjene u ekspresiji gena. Epigenetika razmatra simultano djelovanje nasljednih faktora i okoliša te omogućuje integraciju istraživačkih i kliničkih saznanja (Marčinko, 2014). U užem okviru istraživanja nalazi se vanjskih, okolišnih čimbenika na razvoj bolesti. Primjerice, hrana s visokim udjelom masti i ugljikohidrata može povećati ekspresiju gena vezanih uz prekomjernu tjelesnu težinu. Slično tome, moguće je da dođe do prekomjerne ekspresije gena koji smanjuju apetit u osjetljivih pojedinaca.

Ranije se metilacija smatrala permanentnom modifikacijom, odnosno da su jednom uspostavljeni obrasci metilacije DNA konstantni. Danas se zna da se procesi metilacije i demetilacije odvijaju aktivno tijekom cijelog života, osobito u mozgu, ali i u ranom embrionalnom razvoju i diferencijaciji tkiva (Hoffman, Zerwas, Bulik, 2011).

### Epigenetske promjene genoma potomaka oboljelih od poremećaja hranjenja

Ako govorimo o trudnoći i embrionalnom razvoju u kontekstu poremećaja hranjenja, nameće se uvriježeno mišljenje javnosti da žene s poremećajem hranjenja ne mogu zanijeti. Amenoreja više nije DSM kriterij za dijagnozu anoreksije, što olakšava postavljanje dijagnoze u muškaraca, ali i manjeg broja žena koje usprkos niskoj tjelesnoj težini imaju menstrualni ciklus. Unatoč nepravilnostima ciklusa, žene s AN zanose. Prema riječima prof. Cynthie Bulik s medicinskog fakulteta Karolinska Institutet, zbog karakteristično iregularnog ciklusa, djevojke s anoreksijom i

same misle da ne trebaju koristiti kontracepciju te se često suočavaju s neplaniranom trudnoćom. Trudnoća i majčinstvo za njih predstavljaju velike psihološke, ali i fiziološke izazove. Majke oboljele od poremećaja prehrane se razlikuju od zdravih žena u pogledu prehrambenih navika te razine stresa i anksioznosti (Hoffman, Zerwas, Bulik, 2011).

Kazmi i sur., (2017) započinju prvu prospektivnu studiju ovog tipa – oni istražuju jesu li poremećaji hranjenja majke povezani s različitim obrascima metilacije genoma analiziranog iz krvi pupkovine djeteta. Njihovi rezultati pokazuju da djeca majki s aktivnim poremećajem hranjenja imaju niži postotak globalne metilacije, za 3,3%, u usporedbi s potomcima žena koje ne boluju od poremećaja prehrane. Novorođenčad žena s preboljelim poremećajem hranjenja imala je globalnu razinu metilacije nešto višu od potomstva žena s aktivnim poremećajem, ali svejedno 3% niže od potomaka zdravih kontrola. Djeca žena s restriktivnim i purgativnim tipom poremećaja imala su najveće razlike u globalnoj metilaciji u odnosu na kontrole. Istraživanje pokazuje najniže razine metilacije u svijetu, kao posljedicu restriktivnog hranjenja majke u trudnoći ili prije trudnoće, budući da sama metilacija ovisi o dostupnosti metilnih skupina, koje se dobivaju iz hrane.

Pojedinačno gledajući, nalaze hipometilaciju u regijama nukleotidnih baza koje kodiraju gene za sintezu enzima koji sudjeluju u procesu sinteze kolesterola, patogenezi metaboličkog sindroma, aktivaciji upale i imunskog odgovora, ali i u genima uključenim u genezu, diferencijaciju i preživljavanje neurona (Kazmi, Gaunt, Relton, Micali, 2017).

Žene oboljele od anoreksije suočavaju se i s višim razinama anksioznosti prilikom trudnoće, anticipirajući kako njihova oskudna prehrana neće biti dovoljna za razvoj djeteta. Majčina ishrana u kombinaciji s anksioznošću ima dugoročne posljedice za fetus putem epigenetskih mehanizama. Prenatalno i rano postporođajno razdoblje smatra se „kritičnim prozorom“ za ovakva zbivanja. Studije na životinjama dokazale su da deficijencija mikronutrijenata potrebnih za metilaciju DNA – vitamina B2, B6, B12, folata i metionina dovodi do epigenetskih promjena i alteracije genske ekspresije u trudnoći. Postoji li manjak mikronutrijenata, u potomaka učestalije dolazi do poremećaja razvoja SŽS-a (središnji živčani sustav) te imaju povećani rizik za razvoj pretilosti. Isti mehanizam vrijedi i za ljudsku populaciju. Dodatno, ove bi promjene mogle biti nasljedne te transgeneracijski prenosive – ne samo na djecu već i na sljedeće generacije (Hoffman, Zerwas, Bulik, 2011).

## DNA metilacija i AN – utječu li kronicitet i aktivnost bolesti na epigenetske promjene?

Postojeće studije povezuju AN s višestrukim alteracijama DNA (*deoxyribonucleic acid*) putem mehanizma metilacije.

Primjerice, dokazane su hipermetilacije gena za  $\alpha$ -sinuklein – uključen u oslobađanje neurotransmitera, dopamin – odgovoran za sustav nagrađivanja i ugone te simptome kao što su osjećaj gađenja prema hrani, gubitak tjelesne težine, hiperaktivnost, oksitocin – povezan s osjećajem privrženosti te atrijski natriuretski peptid – vezan uz pojavu depresije, anksioznosti i stresnog odgovora.

Steiger i sur. analiziraju metilacije DNA na cijelom genomu. Pronalaze razlike u metilaciji na području CG baza koje pripadaju genima odgovornim za dopaminsku i glutamatnu signalizaciju (glutamatni metabotropni receptor), pohranu kolesterola i transport lipida. Nalaze i različitu metilaciju gena odgovornih za anksioznost, funkciju živčanog (integritet bijele tvari, interakcije glije i neurona, mijelinizaciju) i imunskog sustava te socijalno ponašanje, ovisno o postojanju kroniciteta bolesti. Dakle, ukazuje se da bi ovo mogao biti mehanizam fizioloških i psihijatrijskih promjena.

U narednoj studiji ispituju postoji li razlika u genima ovisno o tome je li poremećaj aktivan, u remisiji ili je osoba zdrava. Između skupina zdravih ispitanika i ispitanika s aktivnim poremećajem pronalaze varijacije u metilaciji gena odgovornih za metabolizam lipida i glukoze, koštanu strukturu, imunosnu funkciju i funkciju serotoninskih receptora. U 91,4% razine metilacije bile su više u skupini ispitanika s aktivnim poremećajem, što implicira smanjenu ekspresiju navedenih gena u ovoj skupini. Također, razina metilacije veća je u skupini ispitanika s aktivnom AN nego u skupini s remisijom, ali ne nalaze veće razlike u razinama metilacije između skupine u remisiji i skupine zdravih ispitanika. Ovi rezultati ukazuju na moguću reverzibilnu narav metilacije te složenu patofiziologiju ovog poremećaja koja uključuje psihijatrijsku, ali i patologiju metabolizma i imunološkog sustava (Steiger i sur., 2019).

<b>zahvaćeni gen</b>	<b>produkt transkripcije gena; procesi u kojima sudjeluje</b>	<b>epigenetski mehanizam</b>	<b>poremećaj hranjenja</b>
SLC6A3	transporter dopamina (DAT); sustav nagrađivanja i ugone, gubitak tjelesne težine, hiperaktivnost	metilacija	AN BN
DRD2	dopaminski receptor D2; sustav nagrađivanja i ugone, gubitak tjelesne težine, hiperaktivnost	metilacija	AN
NPPA	atrijski natriuretski peptid; depresija, anksioznost, stresni odgovor	metilacija	AN BN
OXTR	oksitocinski receptor; privrženost	metilacija	AN
NR3C1	glukokortikoidni receptor (GR); regulacija razine kortizola	metilacija	komorbiditet BN i BPD-a
PRKAG2	AMP-aktivirana protein kinaza (AMPK); regulacija <i>de novo</i> biosinteze masnih kiselina i kolesterola	metilacija	AN
SORBS1	protein koji sudjeluje u stimulaciji lučenja inzulina; regulacija metabolizma glukoze	metilacija	AN
NOD1	NLR protein; imunosna funkcija	metilacija	AN

*Tablica 2 Prikaz epigenetskih promjena na određenim genima osoba s AN/BN*

## ZAKLJUČAK

Poremećaji ličnosti i poremećaji hranjenja obuhvaćaju široki spektar psihijatrijskih entiteta i još šire područje u dijagnostičkom i terapijskom smislu. Psihodinamska učenja u velikoj mjeri olakšavaju razumijevanje i distinkciju specifičnih poremećaja ličnosti te pojašnjavaju psihičku pozadinu napada na vlastito tijelo kao centralnog obilježja poremećaja hranjenja. Mnoga su preklapanja prisutna u patološkim elementima ovih dviju skupina psihijatrijskih poremećaja. Dominantna značajka obiju skupina je psihička rigidnost, kao korijen problema životnog i socijalnog funkcioniranja i moguća prepreka u postizanju terapijskog maksimuma. Komorbiditet poremećaja ličnosti i poremećaja hranjenja ukazuje na mogući lošiji terapijski ishod. Međutim, epigenetska istraživanja nude mnoga nova saznanja o patogenezi poremećaja ličnosti i poremećaja hranjenja te upućuju na nužnost implementacije znanja o interakcijama genetskih i okolišnih faktora u suvremenu dijagnostiku i terapiju psihijatrijskih poremećaja. Istraživanja o biološkoj pozadini psihijatrijskih poremećaja tek su u začetku, ali neurobiologija je na tragu da dodatno rasvijetli postojeća psihološka znanja.



# ZAHVALE

Hvala mom mentoru, prof. dr. sc. Darku Marčinku na ohrabrivanju mojih motiva i pomoći pri odabiru teme diplomskog rada, stručnom vodstvu te omogućenoj suverenosti i slobodi izražavanja tijekom pisanja diplomskog rada.

Hvala i članovima stručnog Povjerenstva, prof. dr. sc. Draženu Begiću i doc. dr. sc. Martini Rojnić Kuzman na uloženom vremenu, trudu i povratnim informacijama.

Hvala mojoj obitelji, na bezuvjetnoj slobodi misli i odrastanja, na podršci tijekom studija i na primjeru dobrih životnih vrijednosti.

Hvala mojoj ljubavi, na pažnji i strpljenju, jer se s tobom osjećam voljeno i vjerujem da je sve ostvarivo.

Hvala mojim prijateljima, jer su uvijek bili svjetlo kad sam ga trebala.

## Popis literature

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013.
2. Atkinson Furr, A. Self-concept of eating-restrained women: A study of personal constructs [disertacija]. Norfolk: Norfolk State University; 1988.
3. Begić D. Psihopatologija. Drugo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
4. Böhm T, Kaplan S. Revenge: On the dynamics of a frightening urge and its timing. London: Karnac; 2011.
5. Bollati V, Baccarelli A. Environmental epigenetics. *Heredity* 2010; 105(1):105-12. DOI:10.1038/hdy.2010.2
6. Božina N, Medved V, Rojnić Kuzman M, Šain I, Sertić J. Association study of olanzapine induced weight gain and therapeutic response with SERT gene polymorphisms in female schizophrenic patients. *J. Psychopharmacol* 2007; 21(7):728-734.
7. Bradley R, Westen D. The psychodynamics of borderline personality disorder: A view from developmental psychopathology. *Dev. Psychopathol* 2005; 17(4):927-57.
8. Bruch H. Conversations with anorexics: Compassionate and hopeful journey through the therapeutic process. Lanham: Rowman & Littlefield Publishing; 2006.
9. Checknita D i sur. Monoamine oxidase A gene promoter methylation and transcriptional downregulation in an offender population with antisocial personality disorder. *Br. J. Psychiatry* 2015; 206:216-22. doi: 10.1192/bjp.bp.114.144964
10. Depue RA. Genetic, environmental, and epigenetic factors in the development of personality disturbance. *Dev. Psychopathol* 2009; 21:1031-1063. doi:10.1017/S0954579409990034
11. Dimaggio G, Semerari A, Carcione A, Procacci M, Nicolò G. Toward a model of self pathology underlying personality disorders: narratives, metacognition, interpersonal cycles and decision-making processes. *J. Pers. Disord* 2006; 20(6):597-617.
12. French JH, Shrestha S. Histrionic personality disorder. StatPearls Publishing [Internet]. 2019 [pristupljeno 23.05.2020.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542325/>

13. Gescher DM, Kahl KG, Hillemacher T, Frieling H, Kuhn J, Frodl T. Epigenetics in personality disorders: today's insights. *Front. Psychiatry* 2018; 579(9):1-20. doi: 10.3389/fpsy.2018.00579
14. Gilbert P. Evolutionary approaches to psychopathology and cognitive therapy. *J. Cogn. Psychother* 2002; 16(3):263-294.
15. Hoffman E, Zerwas S, Bulik C. Reproductive issues in anorexia nervosa. *BJOG* 2011; 6(4):403-414. DOI:10.1586/eog.11.3
16. Isles AR, Wilkinson LS. Epigenetics: what is it and why is it important to mental disease? *Br. Med. Bull* 2008; 85:35-45. DOI:10.1093/bmb/ldn004
17. Jakovljević M, Jakovljević I. Poremećaji ličnosti između normalnog i patološkog: transdisciplinarni pristup personologiji iz sedam perspektiva. U: Marčinko D, Jakovljević M, Rudan V. Poremećaji ličnosti: stvarni ljudi, stvarni problemi. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. Str. 40-87.
18. Kazmi N, Gaunt T, Relton C, Micali N. Maternal eating disorders affect offspring cord blood DNA methylation: a prospective study. *Clin Epigenetics* 2017;9:120. DOI 10.1186/s13148-017-0418-3
19. Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Personality and the experience of environmental adversity. *Psychol Med* 2003; 33:1193-1202.
20. Kernberg O. Factors in the psychoanalytic treatment of narcissistic personalities. *J. Am. Psychoanal. Ass* 1970; 18:51-85.
21. Kernberg O. Further contributions to the treatment of narcissistic personalities. *Int. J. Psychoanal* 1974; 55:215-40.
22. Kohut H. Forms and transformations of narcissism. *J. Am. Psychoanal. Ass* 1966; 14: 243-72.
23. Lack C. Abnormal Psychology [Internet]. Russellville: Caleb Lack 2010. [pristupljeno 23.05.2020.] Dostupno na: <https://courses.lumenlearning.com/abnormalpsychology/>
24. Lampe LA, Malhi GS. Avoidant personality disorder: current insights. *Psychol Res Behav Manag* 2018. DOI:10.2147/PRBM.S121073
25. Latimer P. Dealing with dependent personality disorder. Troy Media [Internet]. 2018 [pristupljeno 25.05.2020.] Dostupno na: <https://troymedia.com/health/dependent-personality-disorder-difficult-treat/>
26. Ljubas Kelečić D, Vranešić Bender D, Krznarić Ž. Osobitosti dijetoterapije i kliničke prehrane kod anoreksije nervoze. U: Marčinko D. Poremećaji hranjenja: Od razumijevanja do liječenja. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. Str. 136-145.

27. Malancharuvil JM. Empathy deficit in antisocial personality disorder: a psychodynamic formulation. *Am. J. Psychoanal* 2012; 72, (242–250). DOI: 10.1057/ajp.2012.9
28. Marčinko D i sur. Poremećaji hranjenja – od razumijevanja do liječenja. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
29. Marčinko D, Jakovljević M, Rudan V i sur. Poremećaji ličnosti: Stvarni ljudi, stvarni problemi. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
30. Munro C, Randell L, Lawrie S. An integrative bio-psycho-social theory of anorexia nervosa. *Clin. Psychol. Psychother* 2017; 24(1):1-21.
31. Northup, GR. Symbolism in the symptoms of eating disorders in light of developmental theory [disertacija]. Los Angeles: California Graduate Institute; 1990.
32. Paris J. Endophenotypes and the diagnosis of personality disorders. *J. Pers. Disord.* 2011; 25(2):260-268.
33. Peedicayil J, Grayson D, Avramopoulo D. Epigenetics in psychiatry. San Diego: Academic press; 2014.
34. Perroud N i sur. Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene. *Transl. Psychiatry* 2013; 3:e207. doi: 10.1038/tp.2012.140
35. Philibert RA, Wernett P, Plume J, Packer H, Brody GH, Beach SR. Gene environment interactions with a novel variable monoamine oxidase A transcriptional enhancer are associated with antisocial personality disorder. *Biol Psychol* 2011; 87:366-71. doi: 10.1016/j.biopsycho.2011.04.007
36. Provençal N i sur. Differential DNA methylation regions in cytokine and transcription factor genomic loci associate with childhood physical aggression. *PLoS ONE* 2013; 8:e71691. doi: 10.1371/journal.pone.0071691
37. Rao S. Bio-Rad blog [Internet]. Hercules: S Rao. 2020 [pristupljeno 18.06.2020.]. Dostupno na: <https://www.bio-rad.com/en-hr/applications-technologies/epigenetics-analysis?ID=LUSNNRCZF#3>
38. Reynolds, M. Shame-proneness and defense style in women with either anorexia nervosa or bulimia nervosa [disertacija]. Los Angeles: California Graduate Institute; 1996.
39. Ribeiro JP. Health.am blog [Internet]. Yerevan: Jorge P. Ribeiro; 2011. Obsessive-compulsive personality disorder; 2011 July 6 [pristupljeno 24.05.2020.] Dostupno na: [http://www.health.am/psy/more/obsessive\\_compulsive\\_personality\\_disorder\\_pro/](http://www.health.am/psy/more/obsessive_compulsive_personality_disorder_pro/)
40. Ridenour JM. Psychodynamic model and treatment of schizotypal personality disorder. *Psychoanal. Psychol.* 2014 June 2. DOI: 10.1037/a0035531.

41. Rodenhiser D, Mann M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *CMAJ* 2006; 174(3):341-348.
42. Rozanov VA. Epigenetics: Stress and behavior. *Clin Neurophysiol.* 2012; 44(4):332-350
43. Rudan V, Marčinko D i sur. *Žalovanje*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
44. Ruggeri B i sur. Association of protein phosphatase PPM1G with alcohol use disorder and brain activity during behavioral control in a genome-wide methylation analysis. *Am. J. Psychiatry* 2015;172:543-52. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.14030382
45. Salvatore G, Nicolò G, Dimaggio G. Impoverished dialogical relationship patterns in paranoid personality disorder. *Am. J. Psychother* 2005; 59(3):247-65.  
DOI:10.1176/appi.psychotherapy.2005.59.3.247
46. Steiger H i sur. A longitudinal, epigenome-wide study of DNA methylation in anorexia nervosa: results in actively ill, partially weight-restored, long-term remitted and non-eating-disordered women. *J Psychiatry Neurosci* 2019;44(3):205-213.
47. Šagud M, Mihaljević-Peješ A. Psihofarmaci u poremećajima hranjenja. U: Marčinko D. *Poremećaji hranjenja: Od razumijevanja do liječenja*. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. Str. 51-54.
48. Šagud M, Mihaljević-Peješ A, Marčinko D. Biologija i farmakoterapija poremećaja ličnosti. U: Marčinko D, Jakovljević M, Rudan V. *Poremećaji ličnosti: stvarni ljudi, stvarni problemi*. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. Str. 118-125.
49. Thompson-Brenner H. Discussion of "Eating disorders and attachment: A contemporary psychodynamic perspective:" Does the attachment model of eating disorders indicate the need for psychodynamic treatment? *Psychodyn. Psychiatry* 2014; 42(2):277-284.
50. Tuen S. *Self-concept dimensions associated with eating disturbance [disertacija]*. Ontario: Faculty of Graduate studies The University of Western Ontario; 1995.
51. Vlastelica M. *Rani odnos majka-dijete u svjetlu neuroznanstvenih spoznaja*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
52. Wang D i sur. Peripheral SLC6A4 DNA methylation is associated with *in vivo* measures of human brain serotonin synthesis and childhood physical aggression. *PLoS ONE* 2012;7:e39501. doi: 10.1371/journal.pone.0039501
53. Winarick DJ. *Assessing the differential diagnosis and construct validity of schizoid and avoidant personality disorders [disertacija]*. New York: Adelphi University; 2013.
54. Zanarini MC, Frankenburg FR, DeLuca CJ, Hennen J, Khera GS, Gunderson, JG. The pain of being borderline: dysphoric states specific to borderline personality disorder. *Harv. Rev. Psychiatry* 1998; 6:201-207.

# ŽIVOTOPIS

Rođena sam 12. 5. 1992. u Zadru. Završila sam Gimnaziju Vladimira Nazora u Zadru te nakon toga upisala Medicinski fakultet u Zagrebu. Sudjelovala sam na simpoziju „Mladi i mentalno zdravlje – Slušam te“, znanstvenom skupu „Psihodinamika ljubavi i mržnje“, međunarodnom transdisciplinarnom simpoziju „Bioetika i aporije psihe“ te kao aktivni sudionik na internacionalnom neuropsihijatrijskom kongresu „Mind&brain“ u Puli 2019. godine. Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom.