

**Zaburzenia procesów społecznego poznania w zespole
Aspergera i jadłowstręcie psychicznym.
W poszukiwaniu endofenotypów społecznego poznania**

**Impaired social cognition processes in Asperger syndrome
and anorexia nervosa. In search for endophenotypes
of social cognition**

Beata Kasperek-Zimowska¹, Janusz Zimowski², Katarzyna Biernacka³,
Katarzyna Kucharska¹, Filip Rybakowski³

¹ Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej IPiN w Warszawie

² Zakład Genetyki IPiN w Warszawie

³ Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży IPiN w Warszawie

Summary

A growing number of publications indicates presence of significant deficits in social cognition in patients with anorexia nervosa (AN). These deficits appear to be comparable in qualitative and quantitative dimension with impairment of the same functions among people with Asperger syndrome (AS). The aim of this study is to identify subject areas in the field of impairment of social cognition processes among people with Asperger syndrome and anorexia nervosa taking into consideration the potential contribution of genetic pathways of oxytocin and vasopressin in the pathogenesis of these diseases. In the first part of the paper a systematic analysis of studies aimed at the evaluation of the processes of social cognition among patients with AN and AS has been carried out. The results of a significant number of studies confirm the presence of deficits in social cognition in AN and AS. In addition, among patients with AN and AS there exists a similar structure and distribution of the brain functions in regions responsible for social cognition. The second part of the paper describes the role of the oxytocin-vasopressin system (OT-AVP) in the processes of social cognition in AN and AS. Its genetic basis and the possible importance of single nucleotide polymorphisms within the genes: OXT, AVP, CD38, OXTR, AVPR1A and LNPEP have also been presented.

Słowa kluczowe: anoreksja psychiczna, zespół Aspergera, deficyty społecznego poznania

Key words: anorexia nervosa, Asperger syndrome, social cognition deficits

Wstęp

W ostatnim dziesięcioleciu nastąpił znaczący wzrost ilości badań ukierunkowanych na ocenę poznania społecznego u osób chorujących na zespół Aspergera (ZA) i jądłowstręt psychiczny (JP). Poznanie społeczne stanowi oddzielną i niezwykle istotną dziedzinę w komunikacji społecznej. Pełni ono rolę mediatora pomiędzy sferą poznawczą a funkcjonowaniem społecznym [1]. Termin „poznanie społeczne” jest szerokim pojęciem. Obejmuje wszystkie aspekty funkcjonowania społecznego i operacje umysłowe leżące u podstaw interakcji społecznych oraz zdolność człowieka do postrzegania intencji i dyspozycji innych ludzi [2]. Rozumiany jest również jako zdolność do tworzenia relacji między sobą samym a innymi ludźmi, a także jako umiejętność płynnego stosowania tych relacji w zachowaniu społecznym [3].

Badania nad poznaniem społecznym obejmują trzy główne obszary działania ludzkiego umysłu: percepcję emocji, percepcję sygnałów społecznych i teorię umysłu [4].

Prawidłowe mechanizmy percepcji emocji i sygnałów społecznych umożliwiają poprawną komunikację społeczną, prawidłowe społeczne procesy adaptacyjne w populacji ludzkiej [1]. Teoria umysłu definiuje proces poznawczy jako wrodzoną zdolność do przypisywania stanów umysłu sobie i innym ludziom w celu przewidywania i wytłumaczenia ich zachowania [5]. Zdolność ta jest głównym sposobem, w jaki nadajemy sens lub przewidujemy zachowanie innej osoby i odgrywa kluczową rolę w kontaktach społecznych.

Cel

Celem niniejszej pracy jest wskazanie obszarów tematycznych w zakresie zaburzeń procesów społecznego poznania u osób chorych z zespołem Aspergera i jądłowstrętem psychicznym z uwzględnieniem potencjalnego udziału szlaków genetycznych oksy-tocyny i wazopresyny w patogenezie tych chorób.

Celem pracy jest również odpowiedź na pytanie, dlaczego zespół Aspergera i jądłowstręt psychiczny mogą być analizowane łącznie, choć zaburzenia te pod względem obrazu klinicznego, genezy, przebiegu oraz rokowania wydają się diametralnie różne. Wiadomo, że zostały one umieszczone w odrębnych kategoriach klasyfikacji w ICD-10: ZA w ramach kategorii całościowego zaburzenia neurorozwojowego, natomiast JP w kategorii zespołów behawioralnych związanych z zaburzeniami fizjologicznymi i czynnikami fizycznymi.

Zespół Aspergera

Zespół Aspergera jako zaburzenie neurorozwojowe ma swój początek w niemowlęctwie lub dzieciństwie. Opóźnieniu lub uszkodzeniu ulegają wtedy te funkcje, które są związane z procesem biologicznego dojrzewania ośrodkowego układu nerwowego. ZA występuje czterokrotnie częściej u chłopców niż u dziewcząt, a jego rozpowszechnienie wynosi powyżej 1% [6]. Wg ICD-10 ZA charakteryzuje się tymi samymi jakościowymi nieprawidłowościami w relacjach społecznych, jakie występują

w autyzmie. Różnica polega na tym, że nie występuje tu ogólne opóźnienie rozwoju mowy i funkcji poznawczych. Większość osób z ZA charakteryzuje przeciętny poziom inteligencji, ale są one niezdarne ruchowo. Zaburzenia utrzymują się w okresie dojrzewania oraz w wieku dorosłym.

Istotę ZA stanowią trudności w komunikacji z innymi ludźmi (objaw osiowy), trudności w rozumieniu społecznego kodu zarówno na poziomie werbalnym, jak i pozawerbalnym, a szczególnie trudności w budowaniu mapy stanów umysłowych innych osób (teoria umysłu; Theory of Mind – ToM) [7–11]. Osoby zdrowe na podstawie elementów pozawerbalnych, takich jak kontakt wzrokowy, postawa ciała, ton głosu, tworzą obrazy stanów umysłowych innych ludzi. Osoby chore charakteryzują się deficytami procesów empatii i teorii umysłu. Deficyty te zaburzają umiejętność niewerbalnego komunikowania się, utrudniają interpretowanie sygnałów społecznych oraz niewerbalne okazywanie emocji. Osoby z ZA mają trudność w widzeniu tego, co rozmówca mówi nie wprost. ZA charakteryzuje się ciągłym przebiegiem z tendencją do stabilizacji funkcjonowania w okresie dorosłości [12, 13].

Jadłowstręt psychiczny

Zaburzenia zdiagnozowane według kryteriów DSM-IV dotyczą około 2,2% populacji młodych kobiet [14], a ryzyko śmierci z powodu powikłań lub popełnienia samobójstwa w ich przebiegu wynosi prawie 20% [15]. Występowanie tego zaburzenia w populacji chłopców czy mężczyzn jest dziesięciokrotnie rzadsze [16].

Osoby chore charakteryzują się: 1) utrzymywaniem restrykcji w przyjmowaniu pokarmów, prowadzących do istotnego spadku masy ciała, 2) wzmożonym lękiem przed przybraniem na wadze lub przed otyłością oraz utrzymującymi się zachowaniami mającymi na celu zmniejszenie masy ciała, 3) zaburzeniem w sposobie doświadczania masy i kształtu ciała oraz jej wpływu na samoocenę, 4) brakiem wglądu w chorobę i lekceważeniem jej poważnych konsekwencji (DSM-5), jak również określoną teorią umysłu [17].

Wg ICD-10 jadłowstręt psychiczny rozpoznawany jest, gdy masa ciała osoby chorej osiąga i utrzymuje się poniżej 15% masy przewidywanej dla jej wieku i/lub gdy utrata masy ciała jest wywoływana unikaniem pokarmów, prowokowaniem wymiotów, przeczyszczaniem, wykonywaniem wyczerpujących ćwiczeń fizycznych, stosowaniem środków tłumiących łaknienie, przeczyszczających lub moczopędnych, i/lub gdy kontrola masy ciała przejawia się w obrazie psychopatologicznym jako natrętna myśl nadwartościowa. Biologicznym przejawem JP są zaburzenia hormonalne osi przysadkowo-nadnerczowej i gonad, które u kobiet prowadzą do zatrzymania miesiączkowania. Inne zmiany hormonalne to wzrost poziomu hormonu wzrostu, kortyzolu, a także zmiany metabolizmu hormonu tarczycy i zaburzenia wydzielania insuliny.

Cecha wspólna – poznanie społeczne

W 1992 roku Gillberg postawił hipotezę mówiącą o tym, że jadłowstręt psychiczny powinien być rozpatrywany jako zaburzenie ze spektrum autyzmu [18]. Wyniki badań

ukierunkowane na weryfikację tej hipotezy wskazują, iż pacjentki z JP przejawiają takie zachowania jak osoby z autyzmem, tzn. trudności w kontaktach społecznych, zachowania stereotypowe, słabą centralną koherencję (niezdolność łączenia informacji w jedną całość na wyższym poziomie integracji), sztywność poznawczą oraz trudności w procesach ToM [19]. Wyniki te znalazły również potwierdzenie w pracach Langa, Oldershawa i Tchanturii [20–23] oraz pozwoliły wysnuć wniosek, iż cechy neuropsychologiczne i niektóre zachowania są wspólne dla JP i ZA, a także przedstawiają wartość prognostyczną dla leczenia JP. Z powyższych badań wynika więc, że wspólnym objawem dla obu chorób jest zaburzenie poznania społecznego, które przejawia się trudnościami w rozumieniu emocji, ich prawidłowej percepcji (deficyt w rozpoznawaniu emocji smutku, radości i wstępu) oraz mniejszą ich świadomością, jak również deficytami w procesach ToM i empatii [24].

Niektórzy autorzy nie potwierdzili występowania deficytów społecznego poznania w JP [25–27], chociaż zdecydowana większość badań wskazuje na ich obecność, jednak o mniejszym nasileniu [22, 28, 29], i utrzymywanie się tych deficytów pomimo remisji objawów i znormalizowania wagi ciała [23]. Interesujące są wysunięte z przeglądu badań i metaanaliz wnioski mówiące o tym, że brak nasilenia sztywności poznawczej u chorych na JP jest skutkiem głodzenia i przewlekłego przebiegu choroby [20]. Jednak argumentem wskazującym, że deficyty społecznego poznania mają charakter cechy, jest ich stabilność podczas choroby [30] oraz występowanie rodzinne, np. u zdrowych siostr pacjentek z JP [31].

Simon Baron-Cohen i wsp. [32] w grupie 66 pacjentek z JP w wieku 12–18 lat w porównaniu z 1 600-osobową grupą kontrolną zdrowych dziewcząt wykazali, iż pacjentki z JP mają ponadprzeciętną liczbę cech charakterystycznych dla autyzmu. Dodatkowo zaobserwowali, że poziom empatii był u nich poniżej przeciętnej. Jest to profil podobny do obserwowanego w autyzmie. Podobne wyniki badań uzyskał zespół badawczy Kate Tchanturii z Instytutu Psychiatrii w Londynie [23], który ocenił 66 pacjentek z JP i 66-osobową grupę osób zdrowych przy użyciu krótkiego kwestionariusza Autism Spectrum Quotient (AQ-10). Na dziesięć ocenianych zadań grupa pacjentek różniła się istotnie statystycznie od grupy kontrolnej w siedmiu z nich. Ponadto w grupie osób chorych poziom cech autystycznych korelował z nasileniem lęku, depresji i obniżoną zdolnością utrzymywania bliskich relacji z ludźmi [23]. Oznaczać to może, że obydwa zaburzenia mają wspólne cechy u samego podłoża. Owe cechy mogą być uważane za endofenotypowe.

Endofenotyp

W psychiatrii endofenotypem określa się zespół objawów klinicznych, opisujący daną jednostkę chorobową. Zakłada się przy tym, że jednostka ta ma biologiczne (genetyczne) podłoże. W przypadku JP i ZA badanie relacji pomiędzy zespołami objawów a genami okazało się bardzo trudne. Zaczęto więc poszukiwać takich wyodrębnionych cech czy procesów biochemicznych, które nie są prostym klinicznym objawem, a zarazem w sposób bezpośredni związane są z genezą opisywanych chorób.

Poza wcześniej wymienionymi podobieństwami, zarówno osoby z JP, jak i osoby z ZA przejawiają wspólne style poznawcze, charakteryzujące się przewagą analizy nad syntezą, skupieniem na szczegółach, trudnością z dostrzeżeniem całości obrazu, jak również sztywnością myślenia ujawniającą się małą elastycznością zachowania [33]. Dodatkowo u chorych na anoreksję i autyzm występuje podobna struktura i rozkład funkcji mózgu w regionach odpowiedzialnych za społeczną percepcję [34].

Ze względu na wystąpienie w obu zespołach wspólnej cechy – zaburzenia poznania społecznego, które jest związane z działaniem układu hormonalnego oksytocyna–wazopresyna, dalsza eksploracja genetycznego podłoża syntezy, sekrecji, recepcji i degradacji tych hormonów wydaje się zasadna.

Oksytocyna i wazopresyna – peptydy prospołeczne

Oksytocyna (OT) to cykliczny hormon peptydowy, neuroprzebieżnik wytwarzany w jądrze przykomorowym, a magazynowany w tylnym płacie przysadki. Podstawowe funkcje oksytocyny to: wpływ na skurcze mięśni macicy podczas akcji porodowej oraz uczestnictwo w akcji płciowym i zapłodnieniu (powoduje skurcze macicy podczas orgazmu, które ułatwiają transport nasienia do jajowodów), a także wpływ na wydzielanie mleka z gruczołów mlekowych oraz obkurczanie macicy bezpośrednio po porodzie. Wazopresyna (AVP) to także hormon peptydowy wytwarzany przez podwzgórze, magazynowany i wydzielany przez tylny płat przysadki mózgowej. Produkcja AVP może być sprowokowana przez bodźce wysyłane z ośrodkowego układu nerwowego informujące o stresie lub bólu. Wazopresyna oddziałuje na kanałki nerkowe, dzięki czemu zwiększa się odzyskiwanie w nich wody oraz jonów sodu traconych wraz z moczem – wazopresyna zagęszcza mocz. Dodatkowo wazopresyna obkurcza naczynia krwionośne.

Ustalono, że oba hormony, OT i AVP, poza wpływem na wiele funkcji biologicznych, w tym reprodukcję, mają także wpływ na regulację zachowań społecznych wielu gatunków ssaków. Udowodniono, że zachowania społeczne ludzi podlegają tym samym regulacjom. Bardzo interesujących danych dostarczyły badania skutków donosowych inhalacji oksytocyną. Podany w ten sposób hormon podnosi u osób poddanych inhalacji poziom wzajemnego zaufania [35], a także usprawnia procesy ToM i empatii [36], wzmacnia społeczną identyfikację z grupą [37], wpływa na poprawę komunikacji pomiędzy partnerami [38], redukuje poziom hormonów stresu u osób, które doświadczyły w dzieciństwie wczesnej separacji od rodziców [39]. Poziom oksytocyny w organizmie ma także wpływ na siłę przywiązania do rodziców [40]. Z innych badań wynika, że poziom oksytocyny w ślinie jest pozytywnie związany z wrodzonym wzrokiem za opiekunem oraz negatywnie związany z przeżywanym stresem oraz objawami depresyjnymi [41]. Chociaż badania nad donosowymi inhalacjami wazopresyną należą do nielicznych, to udało się wykazać, że oddziałują one w odmienny sposób na mężczyzn i kobiety. U mężczyzn podana wazopresyna obniża zaufanie do obcych twarzy mężczyzn eksponowanych na fotografiach, zaś u kobiet powoduje efekt przeciwny, podnosi zaufanie do obcych twarzy kobiet prezentowanych na fotografiach [42, 43]. U pacjentów z ZA podanie oksytocyny poprawia rozpozna-

wanie emocji na ludzkiej twarzy. Dodatkowo po podaniu tego hormonu w badaniu z zastosowaniem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego zaobserwowano wzrost reaktywności ciała migdałowatego i obszarów korowych [44].

Badane geny

Ze względu na wpływ oksytocyny i wazopresyny na zachowania społeczne w wielu ośrodkach naukowych prowadzone są prace, których celem jest badanie polimorficznych sekwencji różnych genów, w powiązaniu ze zmianami w zachowaniach badanych osób. Próbuje się znaleźć zależność wystąpienia fenotypowej cechy od haplotypu polimorfizmów w genach kodujących białka szlaku przepływu informacji.

Z badań Yirmiya i wsp. [45] wynika, iż istnieje korelacja między objawami autyzmu a haplotypem wybranych sekwencji mikrosatelitarnych receptora AVP (*AVPR1a*). Insel i wsp. [46] wykazali, iż długość sekwencji mikrosatelitarnych obszaru promotorowego genu *AVPR1a* ma wpływ na poziom syntezy receptora AVP w mózgu, a w konsekwencji na zachowania społeczne.

Działanie obu hormonów, oksytocyny i wazopresyny, zależy przede wszystkim od: miejsca i czasu ich syntezy, sposobu ich uwalniania, ilości i lokalizacji receptorów, do których docierają, oraz szybkości degradacji obu hormonów. Z tego powodu należy szukać różnic w obrębie sekwencji genów, od których zależą powyższe procesy. Może pozwoli to na znalezienie zależności zmian zachowań społecznych od polimorficznych sekwencji nukleotydowych wybranych genów.

W systemie regulacji działania oksytocyny i wazopresyny biorą udział następujące geny:

- gen *OXT* (położony w cytogenetycznym prążku 20p13) odpowiadający za syntezę prekursorowego białka, z którego powstają dojrzała oksytocyna i neurofizyna I – peptyd konieczny do wewnątrzaksonalnego transportu dojrzałego hormonu,
- gen *AVP* (położony w sąsiedztwie genu *OXT*, tj. w tym samym prążku 20p13) odpowiadający za syntezę prekursorowego białka, z którego powstają dojrzała wazopresyna i neurofizyna II – peptyd potrzebny do wewnątrzaksonalnego transportu dojrzałego hormonu oraz glikopeptyd kopeptyna,
- gen *CD38* (położony w prążku 4p15) odpowiadający za syntezę hydrolazy cyklicznego ADP, od której zależne jest uwalnianie oksytocyny w mózgu,
- gen *OXTR* (położony w prążku 3p25) odpowiadający za syntezę receptora oksytocyny,
- gen *AVPR1A* (położony w prążku 12q14-q15) odpowiedzialny za syntezę receptora wazopresyny,
- gen *LNPEP* (położony w prążku 5q15) odpowiadający za syntezę leucylo-/cystynyloaminopeptydazy, rozkładającej hormony peptydowe, w tym oksytocynę i wazopresynę.

Od aktywności powyższych genów zależy ilość wydzielanych do krwiobiegu obu omawianych hormonów, czas i miejsce ich pojawienia się oraz moc wywołwanego skutku, m.in. profilu zachowań społecznych (społecznego poznania). W obrębie każdego genu istnieje bardzo wiele polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (single nucleo-

tide polymorphism – SNP), jednak tylko nieliczne wydają się korelować z określonymi fenotypami i te zostały wybrane do dalszych badań. W obrębie genu *OXT* wybrano SNP – rs6133010 w obszarze promotorowym [47], w genie *AVP* – rs2740204 [48], w genie *CD38* – rs6449197 i rs3796863 położone w intronach [49], w genie *OXTR* – rs2254298 i rs53576 w intronach [50], w genie *LNPEP* – rs4869317 w intronie [51].

Badania prowadzone nad komunikacją i regulacją zachowań społecznych u ssaków z udziałem neuropeptydów OT i AVP wskazały, iż oba te hormony mogą być zaangażowane w ograniczonym zakresie w przepływ neurotransmiterów lub przekaźnictwo międzysynaptyczne i przez to tylko częściowo przyczyniać się do ryzyka wystąpienia zaburzeń ze spektrum autyzmu, w tym ZA [52], stąd potrzeba dalszych badań polimorfizmu genów zaangażowanych w proces neurotransmisji u osób dotkniętych ZA i JP.

Badania wykonywane na obecnym etapie wiedzy sprowadzają się do poszukiwania haplotypu lub haplotypów, które są podłożem predyspozycji do wystąpienia zaburzeń społecznych. Bezpośrednim podłożem zaburzeń są najprawdopodobniej zmiany (a może tylko wahania) w obrębie hormonalnego układu oksytocyna–wazopresyna, te z kolei wynikają z poziomu ekspresji genów, których produktami są hormony i ich receptory, a także białka wpływające na poziom sekrecji i degradacji hormonów. Ekspresja poszczególnych genów zależy od systemu regulacji ich działania, na co muszą mieć wpływ czynniki środowiskowe. Przed nami jeszcze daleka droga do zrozumienia wszystkich zależności pomiędzy poziomem genetycznym, poziomem hormonalnym, poziomem intelektualnym i czynnikami środowiskowymi. Jednak poznanie prawidłowości, które muszą wiązać sekwencję nukleotydową z mierzalnymi objawami fenotypowymi przybliży nas do zrozumienia całego procesu chorobowego. W dalszej konsekwencji poznanie neurobiologicznych mechanizmów łączących zmienność genetyczną z efektami fenotypowymi pozwoli w przyszłości na podjęcie prób farmakologicznego leczenia osób dotkniętych ZA i JP. Być może pozwoli także na wykorzystanie wyników w rehabilitacji poznania społecznego u osób z ZA i JP, a może pozwoli zapobiegać pojawieniu się choroby u osób genetycznie predysponowanych do wystąpienia choroby.

Wnioski

Wyniki dotychczasowych badań nie dają zadowalającej odpowiedzi na pytanie, czy wymienione zaburzenia są cechą endofenotypową, czy stanem w epizodzie chorobowym, aczkolwiek znacząca ich ilość wskazuje na stały charakter deficytów niezależny od dynamiki choroby.

Niewątpliwie przyszłe prace badające genetyczne podłoże i charakter deficytów w percepcji emocji powinny obejmować większą liczbę badanych osób w różnych stadiach choroby (badanie wczesnych zachorowań w okresie dzieciństwa) i mieć longitudinalny charakter pozwalający na ocenę, czy deficyty społecznego poznania mają charakter cechy czy stanu chorobowego. Badania te powinny dotyczyć poziomu ekspresji poszczególnych genów mierzonego poziomem poszczególnych mRNA. Ponadto wprowadzenie do badań krewnych pierwszego stopnia pozwoliłoby na lepsze zrozumienie złożonej natury endofenotypów społecznego poznania w JP i ZA.

Piśmiennictwo

1. Kucharska-Pietura K, Nikolaou V, Masiak M, Treasure J. *The recognition of emotion in the faces and voice of anorexia nervosa*. Int. J. Eat. Disord. 2004; 35(1): 42–47.
2. Haxby J, Hoffman E, Gobbini M. *The distributed neural system for face perception*. Trends Cogn. Sci. 2000; 4(6): 223–233.
3. Adolphs R. *The neurobiology of social cognition*. Curr. Opin. Neurobiol. 2001; 11: 231–239.
4. Brüne M. *“Theory of mind” in schizophrenia: a review of the literature*. Schizophr. Bull. 2005; 31(1): 21–42.
5. Adolphs R, Skuse D. *Special issue of Social Cognitive and Affective Neuroscience (December, 2006) genetic, comparative and cognitive studies of social behavior*. Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 2006; 1(3): 163–164.
6. Ehlers S, Gillberg C. *The epidemiology of Asperger syndrome. A total population study*. J. Child Psychol. Psychiatry 1993; 34(8): 1327–1350.
7. Bennett TA, Szatmari P, Bryson S, Duku E, Vaccarella L, Tuff L. *Theory of mind, language and adaptive functioning in ASD: a neuroconstructivist perspective*. J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2013; 22(1): 13–19.
8. Williams D, Boucher J, Lind S, Jarrold C. *Time-based and event-based memory in autism spectrum disorder: the roles of executive function and theory of mind, and time-estimation*. J. Autism Dev. Disord. 2013; 43(7): 1555–1567.
9. Torralva T, Gleichgerrcht E, Roca M, Ibanez A, Marengo V, Rattazzi A. i wsp. *Impaired theory of mind but intact decision-making in Asperger syndrome: implications for the relationship between these cognitive domains*. Psychiatry Res. 2013; 205(3): 282–284.
10. Tine M, Lucariello J. *Unique theory of mind differentiation in children with autism and Asperger syndrome*. Autism Res. Treat. 2012; 2012: 505393.
11. Nagar Shimoni H, Weizman A, Yoran RH, Raviv A. *Theory of mind, severity of autistic symptoms and parental correlates in children and adolescents with Asperger syndrome*. Psychiatry Res. 2012; 197(1–2): 85–89.
12. Best CS, Moffat VJ, Power MJ, Owens DG, Johnstone EC. *The boundaries of the cognitive phenotype of autism: theory of mind, central coherence and ambiguous figure perception in young people with autistic traits*. J. Autism Dev. Disord. 2008; 38(5): 840–847.
13. Gillberg C. *A guide to Asperger Syndrome*. Cambridge: Cambridge University Press; 2002.
14. Keski-Rahkonen A, Hoek HW, Susser ES, Linna MS, Sihvola E, Raevuori A. i wsp. *Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community*. Am. J. Psychiatry 2007; 164(8): 1259–1265.
15. Dmítrzak-Węglarz M. *Genetyka jadłowstrętu psychicznego — istniejący stan wiedzy i perspektywy przyszłych badań*. Psychiatria 2010; 7(6): 203–226.
16. Bulik CM, Reba L, Siega-Riz AM, Reichborn-Kjennerud T. *Anorexia nervosa: definition, epidemiology, and cycle of risk*. Int. J. Eat. Disord. 2005; 37(supl.): S2–S9; discussion S20–S21.
17. Russell TA, Schmidt U, Doherty L, Young V, Tchanturia K. *Aspects of social cognition in anorexia nervosa: affective and cognitive theory of mind*. Psychiatry Res. 2009; 168(3): 181–185.
18. Gillberg C, Råstam M. *Do some cases of anorexia nervosa reflect underlying autistic-like conditions?* Behav. Neurol. 1992; 5(1): 27–32.
19. Treasure J. *Coherence and other autistic spectrum traits and eating disorders: building from mechanism to treatment. The Brigit Olsson lecture*. Nord. J. Psychiatry 2013; 67(1): 38–42.

20. Lang K, Stahl D, Espie J, Treasure J, Tchanturia K. *Set shifting in children and adolescents with anorexia nervosa: An exploratory systematic review and meta-analysis*. Int. J. Eat. Disord. 2014; 47(4): 394–399.
21. Oldershaw A, Hambrook D, Tchanturia K, Treasure J, Schmidt U. *Emotional theory of mind and emotional awareness in recovered anorexia nervosa patients*. Psychosom. Med. 2010; 72(1): 73–79.
22. Tchanturia K, Davies H, Harrison A, Fox JR, Treasure J, Schmidt U. *Altered social hedonic processing in eating disorders*. Int. J. Eat. Disord. 2012; 45(8): 962–969.
23. Tchanturia K, Smith E, Weineck F, Fidanboylyu E, Kern N, Treasure J. i wsp. *Exploring autistic traits in anorexia: a clinical study*. Mol. Autism 2013; 4(1): 44.
24. Harrison A, Tchanturia K, Naumann U, Treasure J. *Social emotional functioning and cognitive styles in eating disorders*. Br. J. Clin. Psychol. 2012; 51(3): 261–279.
25. Adenzato M, Todisco P, Ardito RB. *Social cognition in anorexia nervosa: evidence of preserved theory of mind and impaired emotional functioning*. PLoS One 2012; 7(8): e44414.
26. Kessler H, Schwarze M, Filipic S, Traue HC, von Wietersheim J. *Alexithymia and facial emotion recognition in patients with eating disorders*. Int. J. Eat. Disord. 2006; 39: 245–251.
27. Renwick B, Dejong H, Kenyon M, Samarawickrema N, Loomes R, Watson C. i wsp. *Social perception in people with eating disorders*. Eur. Psychiatry 2013; 28(7): 436–441.
28. Davies H, Schmidt U, Tchanturia K. *Emotional facial expression in women recovered from anorexia nervosa*. BMC Psychiatry 2013; 13(1): 291.
29. Morris R, Bramham J, Smith E, Tchanturia K. *Empathy and social functioning in anorexia nervosa before and after recovery*. Cogn. Neuropsychiatry 2014; 19(1): 47–57.
30. Holliday J, Tchanturia K, Landau S, Collier D, Treasure J. *Is impaired set-shifting an endophenotype of anorexia nervosa?* Am. J. Psychiatry 2005; 162(12): 2269–2275.
31. Roberts ME, Tchanturia K, Treasure JL. *Is attention to detail a similarly strong candidate endophenotype for anorexia nervosa and bulimia nervosa?* World J. Biol. Psychiatry 2013; 14(6): 452–463.
32. Baron-Cohen S, Jaffa T, Davies S, Auyeung B, Allison C, Wheelwright S. *Do girls with anorexia nervosa have elevated autistic traits?* Mol. Autism 2013; 4(1): 24.
33. Zucker NL, Losh M, Bulik CM, LaBar KS, Piven J, Pelphery KA. *Anorexia nervosa and autism spectrum disorders: guided investigation of social cognitive endophenotypes*. Psychol. Bull. 2007; 133(6): 976–1006.
34. Fonville L, Lao-Kaim NP, Giampietro V, Van den Eynde F, Davies H, Lounes N. i wsp. *Evaluation of enhanced attention to local detail in anorexia nervosa using the embedded figures test: an FMRI study*. PLoS One 2013; 14; 8(5): e63964.
35. Walum H, Westberg L, Henningsson S, Neiderhiser JM, Reiss D, Igl W. i wsp. *Genetic variation in the vasopressin receptor 1a gene (AVPR1A) associates with pair-bonding behavior in humans*. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2008; 105(37): 14153–14156.
36. Domes G, Heinrichs M, Gläscher J, Büchel C, Braus DF, Herpertz SC. *Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence*. Biol. Psychiatry 2007; 62(10): 1187–1190.
37. Savaskan E, Ehrhardt R, Schulz A, Walter M, Schächinger H. *Post-learning intranasal oxytocin modulates human memory for facial identity*. Psychoneuroendocrinology 2008; 33(3): 368–374.
38. Ditzen B, Hoppmann C, Klumb P. *Positive couple interactions and daily cortisol: on the stress-protecting role of intimacy*. Psychosom. Med. 2008; 70(8): 883–889.

39. Meinschmidt G, Heim C. *Sensitivity to intranasal oxytocin in adult men with early parental separation*. Biol. Psychiatry 2007; 61(9): 1109–1111.
40. Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Weller A. *Oxytocin during pregnancy and early postpartum: individual patterns and maternal-fetal attachment*. Peptides 2007; 28(6): 1162–1169.
41. Gordon I, Zagoory-Sharon O, Schneiderman I, Leckman JF, Weller A, Feldman R. *Oxytocin and cortisol in romantically unattached young adults: associations with bonding and psychological distress*. Psychophysiology 2008; 45(3): 349–352.
42. Thompson R, Gupta S, Miller K, Mills S, Orr S. *The effects of vasopressin on human facial responses related to social communication*. Psychoneuroendocrinology 2004; 29(1): 35–48.
43. Thompson RR, George K, Walton JC, Orr SP, Benson J. *Sex-specific influences of vasopressin on human social communication*. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2006; 103(20): 7889–7894.
44. Domes G, Kumbier E, Heinrichs M, Herpertz SC. *Oxytocin promotes facial emotion recognition and amygdala reactivity in adults with Asperger syndrome*. Neuropsychopharmacology 2014; 39(3): 698–706.
45. Yirmiya N, Rosenberg C, Levi S, Salomon S, Shulman C, Nemanov L. i wsp. *Association between the arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) gene and autism in a family-based study: mediation by socialization skills*. Mol. Psychiatry 2006; 11(5): 488–494.
46. Insel TR. *From species differences to individual differences*. Mol. Psychiatry 2006; 11(5): 424.
47. Truedsson M, Carlson J, Simren M, Ohlsson B. *Polymorphism in the oxytocin promoter region in patients with lactase non-persistence is not related to symptoms*. BMC Gastroenterology 2009; 9: 90.
48. Yrigollen CM, Han SS, Kochetkova A, Babitz T, Chang JT, Volkmar FR. i wsp. *Genes controlling affiliative behavior as candidate genes for autism*. Biol. Psychiatry 2008; 63: 911–916.
49. Munesue T, Yokoyama S, Nakamura K, Anitha A, Yamada K, Hayashi K. i wsp. *Two genetic variants of CD38 in subjects with autism spectrum disorder and controls*. Neurosci. Res. 2010; 67(2): 181–191.
50. Wu S, Jia M, Ruan Y, Liu J, Guo Y, Shuang M. i wsp. *Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population*. Biol. Psychiatry 2005; 58: 74–77.
51. Ebstein RP, Knafo A, Mankuta D, Chew SH, Lai PS. *The contributions of oxytocin and vasopressin pathway genes to human behavior*. Horm. Behav. 2012; 61(3): 359–379.
52. Insel TR, O'Brien DJ, Leckman JF. *Oxytocin, vasopressin, and autism: is there a connection?* Biol. Psychiatry 1999; 45(2): 145–157.

Adres: Beata Kasperek-Zimowska
Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Otrzymano: 25.08.2014

Zrecenzowano: 5.10.2014

Otrzymano po poprawie: 2.11.2014

Przyjęto do druku: 4.11.2014