

Artigo de Posicionamento da Academia de Transtornos Alimentares (AED)

Transtornos Alimentares são Doenças Mentais Graves

Kelly L. Klump¹, Ph.D., Cynthia M. Bulik², Ph.D., Walter H. Kaye³, M.D., Janet Treasure⁴,
M.D., and Edward Tyson⁵, M.D.

¹Department of Psychology, Michigan State University, East Lansing, MI USA

²Departments of Psychiatry and Nutrition, School of Medicine, University of North Carolina at
Chapel Hill, Chapel Hill, NC USA

³Department of Psychiatry, University of California at San Diego, La Jolla, CA USA

⁴South London and Maudsley NHS Trust, Department of Psychiatry, Guys, Kings, and St.
Thomas Medical School, London, UK

⁵Department of Kinesiology and Health Education, University of Texas at Austin, Austin, TX
USA

Correspondência

Kelly L. Klump, Ph.D.
Associate Professor
Department of Psychology
Michigan State University
107B Psychology Building
East Lansing, MI 48824-1116
PH: 517-432-9861

FAX: 517-432-2476
E-mail: klump@msu.edu

Posicionamento

A Academia de Transtornos Alimentares (AED) considera que a anorexia nervosa e a bulimia nervosa, juntamente com suas variantes, constituem transtornos mentais graves, biologicamente mediados, que requerem o mesmo nível e extensão de cuidados em saúde de outros transtornos considerados como tais, por exemplo, a esquizofrenia, o transtorno bipolar, e o transtorno obsessivo-compulsivo. Abaixo, defendemos essa posição baseados em dados científicos que sustentam, com razoável grau de certeza médica, de que se tratam de transtornos significativamente herdáveis (geneticamente mediados); são influenciados por alterações no funcionamento cerebral; limitam significativamente a função cognitiva, julgamento e estabilidade emocional; e restringem as atividades da vida das pessoas afetadas por essas doenças. Assim, a recusa ou restrição em prover tratamento necessário e suficiente para recuperar as sérias consequências de saúde e risco de vida são indefensáveis e devem ser vigorosamente combatidas.

Comentário

Visão Geral

Os transtornos alimentares ainda não são considerados transtornos mentais graves em alguns estados e países. Nos Estados Unidos, a falha em reconhecer a gravidade dos transtornos alimentares resultou em uma séria crise nos cuidados em saúde que afetou as pessoas portadoras desses transtornos e seus familiares. Até 2007, as leis de alguns estados (por ex, Nova Jersey, Illinois) ainda excluía os transtornos alimentares de serem considerados “transtornos mentais

graves” (TMG), “transtornos mentais biologicamente mediados” (TMBM), e, em crianças, “distúrbios emocionais sérios” (DES). As potenciais consequências dessa exclusão são significativas, uma vez que essas categorias podem ser utilizadas por seguradoras de saúde para determinar quais transtornos psiquiátricos serão incluídos e quais serão excluídos de suas coberturas, por razões arbitrárias e erráticas. Infelizmente, não há uma definição aceita para estas categorias e não há legislação federal que defina tais termos (1). Por exemplo, a Administração dos Serviços em Saúde Mental e Abuso de Substâncias da Saúde dos Estados Unidos (SAMSHA) define o TMG como um transtorno mental diagnosticado e encontrado em pessoas com 18 anos ou mais de duração tão longa e severa que seriamente interfere com a capacidade do portador do transtorno de executar as atividades importantes da vida. Para pessoas abaixo de 18 anos, SAMSHA reserva o termo DES, no qual é definido como um transtorno mental diagnosticado e encontrado em pessoas desde o nascimento até os 18 anos , que é tão grave e de longa duração que seriamente interfere com o funcionamento na família, escola, comunidade, e outras atividades importantes da vida (<http://mentalhealth.samhsa.gov/features/hp2010/terminology.asp>). Por fim, em alguns estados (por ex, Nova Jersey) TMBM é definido como uma condição que a ciência atual afirma ser causada por um transtorno neurobiológico do cérebro, que significativamente limita a função cognitiva, o julgamento, a estabilidade emocional e, limita as atividades da vida da pessoa portadora do transtorno.

Devido à falta de consenso em relação a essas definições, alguns estados e companhias de seguro ficaram livres para desenvolver seus próprios critérios, resultando na realidade anômala dos transtornos alimentares serem excluídos de cobertura médica em algumas áreas do país, mas não em outras.

O debate sobre a gravidade dos transtornos alimentares não se restringe aos Estados Unidos. Na Inglaterra, Golderberg & Gournay (1999) mostram que a maioria dos transtornos alimentares são vistos como casos mais leves de “somatização de estresse”. Em outras partes do mundo, os transtornos alimentares são algumas vezes ignorados (por ex, bulimia nervosa (BN) na Romênia (2); e/ou recebem apoio político e financeiro insuficiente para os centros de tratamento (por ex, Noruega)(3).

É essencial, então, para uma política de saúde adequada, que os governos tenham informações precisas dos transtornos alimentares como TMBMs, TMGs e DESs. Em nosso papel como a maior organização internacional de cientistas e especialistas clínicos em transtornos alimentares, a AED revisou a literatura científica que atesta que os transtornos alimentares são transtornos mentais graves. Apesar de as definições dessas três categorias enfatizarem a limitação funcional e biológica, consideramos que a definição de TMBM é a mais explícita e, então, utilizamos essa definição para avaliar o status dos transtornos alimentares:

“ Uma condição que a ciência médica atual afirma ser causada por um transtorno neurobiológico do cérebro, a qual prejudica significativamente a função cognitiva, o julgamento, e a estabilidade emocional, e limita as atividades da vida da pessoa portadora da doença.”

Nós utilizamos o padrão legal nos Estados Unidos de considerar “um grau razoável de certeza médica ou científica” (isto é, mais possivelmente sim do que não) ao avaliar se os transtornos alimentares se encaixam na definição de TMBM, da mesma forma que outros transtornos psiquiátricos são considerados como tais (TMBM).

Nós avaliamos essa definição em relação a AN, BN, e TANE (transtorno alimentar não especificado). Estudos empíricos de TANE ainda são escassos, comparados com AN e BN, em virtude de sua não inclusão nos sistemas de classificação. No entanto, o número de pesquisas com TANE na última década aumentou em resposta ao reconhecimento destas condições como sérias e debilitantes. Desta forma, revisamos os dados de TANE quando disponíveis e sugerimos aos leitores acompanhar o progresso da literatura empírica, sendo provável que evidências adicionais que apoiem a AN, BN e TANE como formas graves de transtornos mentais se acumulem.

Dados Genéticos e Neurobiológicos

A herdabilidade dos transtornos alimentares é semelhante a de outros transtornos psiquiátricos (por ex, esquizofrenia, transtorno bipolar, depressão e TOC) os quais são considerados TMBMs. Estudos com gêmeos estimam que 50-83% da variância na AN, BN e transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP) são devidos a fatores genéticos. Tais estudos incluíram indivíduos que preenchiam todos os critérios para AN, BN e TANE (especificamente transtorno da compulsão alimentar periódica - TCAP) e também participantes com quadros atípicos (que não preenchiam todos os critérios para AN, BN e TCAP) (4-10). Pesquisas de genética molecular começaram a identificar regiões cromossômicas e genes que podem contribuir para a vulnerabilidade genética. Áreas nos cromossomos 1, 4 e 10 podem conter os genes de risco para AN e/ou BN(11) (12, 13), e genes implicados na serotonina (14) (15), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (15-17), e sistema opióide podem contribuir para o risco de AN (14) Apesar dos achados de genética molecular serem menos substanciais para a BN (15) e mais limitados ainda para o TANE, sabe-se que a serotonina e o fator

neurotrófico derivado do cérebro estão implicados na ingesta alimentar e também em traços de personalidade de ansiedade, os quais são comuns em indivíduos com transtornos alimentares (ver “Funcionamento Emocional e Cognitivo” abaixo). Desta forma, a vulnerabilidade genética para os transtornos alimentares pode estar ligada a esses sistemas.

.Quando desnutridos e emaciados, indivíduos com AN apresentam alterações da estrutura(18, 19), metabolismo (20) (21), e neuroquímica do cérebro (22). Alterações semelhantes também foram observadas na BN (23), onde estudos de imagem cerebral mostraram “atrofia” (24) e alteração do metabolismo cerebral (22, 25). Além disso, na AN e BN, existem profundas alterações da serotonina cerebral (26, 27), dos sistemas de neuropeptídeos (22), e do neurocircuito cerebral (19, 25, 28, 29), que frequentemente persistem depois da recuperação da doença. Tais alterações envolvem circuitos cerebrais que sabidamente modulam o apetite, humor, função cognitiva, controle de impulsos, metabolismo energético, e sistema hormonal e autonômico (32). É importante ressaltar, porém, que essas alterações cerebrais não podem ser detectadas em testes de laboratório convencionais ou medidas no sangue, pois tais testes não avaliam diretamente a função cerebral.

O papel da biologia nos transtornos alimentares tem sido ratificado pelos modelos animais. Estes modelos examinam os componentes comportamentais destes transtornos, já que a validade de face para os aspectos cognitivos (por ex, medo de engordar, preocupações com o peso) são difíceis de reproduzir em espécies não humanas. Mesmo assim, há dados que mostram comportamento alimentar anormal em espécies diversas como roedores, suínos e primatas (33). Por exemplo, fenótipos de anorexia (tais como ingesta alimentar reduzida, perda significativa de peso e altos níveis de atividade física) foram observados em roedores que 1) são expostos a estresse precoce, 2) sofrem restrição alimentar intermitente e têm acesso `a roda de

atividade; e/ou 3) são portadores de mutações autossômicas recessivas ou genes nocauteados (34, 35).. Alguns desses efeitos anoréxicos aparecem somente depois de exposição `a restrição alimentar, um fenômeno que mimetiza a dieta inicial nos transtornos alimentares. Além disso, episódios de compulsão alimentar (isto é, consumo de alimentos palatáveis em grande quantidade em um período curto de tempo) têm sido observados em roedores nas mesmas condições que aumentam o risco de compulsão alimentar em humanos (isto é, restrição alimentar, estresse) (36-40). Uma descoberta nova e relevante é a identificação de um subgrupo de camundongos fêmeas que são mais suscetíveis `a compulsão alimentar e que são naturalmente inclinadas a ter compulsão alimentar sem as manipulações experimentais (41). Este modelo animal com roedores apresenta validade de face substancial na medida em que espelha as diferenças individuais em humanos no que tange ao comportamento de compulsão alimentar, possivelmente refletindo diferenças de ris genético e/ou neurobiológico.

Em suma, os dados da pesquisa empírica deixam claro que AN, BN, e TANE são condições herdáveis nas quais a contribuição dos fatores genéticos é semelhante a observada para outras doenças consideradas biológicas (por exemplo, esquizofrenia, transtorno do humor bipolar, TOC, depressão maior recorrente) (42-49). Apesar de ser verdade que a identificação dos alelos de risco (variantes genéticas) ainda requer investigações adicionais, o mesmo acontece para outros TMBMs (como o TOC, por ex (43)). Anormalidades neurobiológicas estão claramente presentes na AN e BN durante a fase ativa da doença, e alguns aspectos da anatomia e/ou neuroquímica cerebral alteradas podem persistir após a recuperação. No momento, estudos prospectivos de longo prazo que avaliem os fatores de risco neurobiológicos ainda estão por ser realizados, apesar da presença de alterações neurobiológicas em familiares não afetados de indivíduos com BN (50) sugerir que estas disfunções biológicas podem contribuir para o início

da doença. Por fim, a observação de fenótipos de comportamento alimentar alterados em não primatas sugere uma base biológica para muitas das características desses transtornos.

Funcionamento Cognitivo e Emocional

Os transtornos alimentares estão associados a déficits no funcionamento cognitivo e emocional como destacado na definição de TMBM. Indivíduos com AN e BN exibem dificuldades no funcionamento executivo [por exemplo, dificuldades com “*set shifting*” (ou alternância cognitiva)] (51) e uma dificuldade na integração contextual (por exemplo, entender a essência de um problema ou o panorama geral de uma questão) (52-54). Indivíduos com BN também exibem um padrão desinibido de resposta, particularmente no contexto de emoções negativas (mais característico da BN(55, 56)), enquanto que indivíduos com AN apresentam capacidade reduzida de tomar decisões (57, 58) e cognição social limitada (59). Esses déficits são ainda mais pronunciados na fase aguda da doença e interferem significativamente com o julgamento e as relações interpessoais. Em particular, podem causar um impacto no progresso da terapia psicológica na AN, tornando o engajamento no tratamento e a cooperação em direção à mudança mais difíceis (60, 61). Alguns déficits (tais como a alternância cognitiva) podem estar presentes mesmo depois da recuperação da AN e em familiares que não apresentam a doença (62).

Os prejuízos no funcionamento emocional são evidentes na psicopatologia das comorbidades. As comorbidades psiquiátricas mais comuns na AN incluem depressão maior, e transtornos de ansiedade (incluindo, mas não limitados a TOC, transtorno de ansiedade social, e transtorno de ansiedade generalizada (63-67). Os transtornos de ansiedade em geral precedem a AN (64, 68), e a depressão e ansiedade podem persistir após a recuperação (69-71).. Condições

comórbidas comuns na BN incluem transtornos de ansiedade(63)(66,67,72,73), depressão maior 63,66,67,72,74,75), distímia(75), transtornos de uso de substâncias (67,74,76-78), e transtornos de personalidade (66,67,78). Aproximadamente 80% dos indivíduos com AN e BN são diagnosticados com outro transtorno psiquiátrico em algum momento de suas vidas (78). O perfil de comorbidade do TANE demonstrou ser comparável ou até exceder o da BN (79, 80).

Assim como as alterações genéticas/neurobiológicas, déficits substanciais no funcionamento cognitivo e emocional estão presentes em indivíduos com transtornos alimentares. Tais déficits são semelhantes aos observados nos transtornos de humor (81) e transtornos de ansiedade (82), e estão associados com seus fatores de risco genéticos e biológicos próprios (46, 83).

Limitações das Atividades da Vida

De acordo com as definições de TMBM, TMG e DES, um transtorno mental sério limita as “atividades da vida” dos indivíduos portadores da condição. Dados de pesquisa extensos documentam as várias formas nas quais os transtornos alimentares se encaixam nesse critério. Indivíduos com AN e BN avaliam sua qualidade de vida como sendo baixa (84). O ajustamento social tende a ser limitado (85), as habilidades de comunicação social são pobres (59) e as redes de apoio social são pequenas (86). O funcionamento vocacional e educacional em indivíduos com AN e BN é menor do que o esperado, com faltas ao trabalho e escola (por ex, somente 5.5 meses do ano na escola em um período de dois anos) (87-89). O ajustamento social tende a permanecer prejudicado mesmo depois da recuperação de BN (85,90), enfatizando o alto custo dos transtornos alimentares para os indivíduos que tiveram a doença. Este custo se estende além do indivíduo, atingindo a família e a sociedade como um todo. Mulheres com AN apresentam

maiores taxas de complicações na gravidez quando comparadas com mulheres sem transtornos alimentares(91), e seus filhos podem apresentar problemas emocionais e nutricionais (92). Os cuidadores de indivíduos com AN e BN apresentam altos níveis de estresse psicológico (93,94). Por fim, os transtornos resultam em significativo custo econômico e uso dos serviços de saúde. Um estudo recente sobre internações hospitalares para doença psiquiátrica em adultos na Inglaterra apontou que os transtornos alimentares apresentam a mais alta proporção de internações de todos os transtornos psiquiátricos, com uma duração maior que 90 dias (26.8%) e a maior duração média de estada no hospital (36 dias)(95) Mais leitos hospitalares psiquiátricos de crianças e adolescentes são ocupados por jovens com transtornos alimentares do que qualquer outro grupo diagnóstico (em torno de 20% dos pacientes internados) (96). Nos Estados Unidos, indivíduos com transtornos alimentares têm a maior taxa de utilização de serviços de saúde comparados com outras doenças mentais, incluindo depressão (97). Altas taxas de utilização de serviços de saúde tendem a ser semelhantes entre os países (por exemplo, na Inglaterra – ver (87) e tipos de transtornos alimentares (por exemplo, AN, BN e TANE).

As complicações médicas representam os graves prejuízos que afetam os indivíduos com transtornos alimentares. Os transtornos alimentares possuem as mais altas taxas de complicações médicas do que qualquer outro transtorno .psiquiátrico (98) As complicações médicas incluem perda de cabelo, retardo do crescimento, osteoporose, perda do esmalte dentário, sangramento gastrointestinal, parada do funcionamento do intestino, desidratação, desequilíbrio hidroeletrólítico, hipopotasemia, hiponatremia e parada cardíaca (23,98) O grau e o tipo de consequência médica relacionam-se com o tipo de comportamento alimentar alterado (por exemplo, jejum, vômito auto-induzido, episódio de compulsão alimentar, uso de xarope de ipeca,

etc) e sua gravidade (98), e indivíduos com AN tendem a apresentar um número maior dessas complicações.

As complicações médicas podem e levam à morte em alguns casos. A taxa de mortalidade padronizada na AN é a maior entre todos os transtornos psiquiátricos (99-106), 12 vezes maior do que a taxa de mortalidade anual por todas as causas entre as mulheres de 15-24 anos de idade (106-107). As taxas de mortalidade da BN e TANE são mais difíceis de determinar, parcialmente devido ao relativo alto grau de migração entre os diagnósticos, de TANE e BN para AN e vice-versa.(108) No entanto, estimativas atuais sugerem que a taxa de mortalidade na BN pode não ser elevada ou somente discretamente elevada (99,103,109). Por outro lado, a mortalidade do TANE pode ser tão alta quanto a observada para AN.(102) O risco aumentado de morte nos transtornos alimentares são frequentemente devidos às complicações médicas descritas acima (98,109) ou por suicídio (100,110).

Em suma, os transtornos alimentares estão associados com os mais altos graus de prejuízo médico e social do que qualquer outro transtorno psiquiátrico. Estas doenças acarretam custos significativos para o indivíduo, seus familiares e a sociedade em geral. De fato, as atividades da vida daqueles que são portadores de transtornos alimentares estão significativamente prejudicadas, até o ponto, em alguns casos, da ocorrência de morte prematura

Conclusões

Nossa revisão indica que, dentro de um grau razoável de certeza médica e científica, a AN e BN se encaixam nas definições aceitas de categorias de TMBM, TMG e DES, baseadas nas evidências dos estudos de herdabilidade, associação com anormalidades neurobiológicas significativas, déficits cognitivos e emocionais e falta de habilidades sociais e médicas. Além

disso, à luz das evidências que atestam a gravidade e os significativos custos pessoais do TANE, espera-se que estudos futuros confirmem seu status de TMBM, TMG e DES também.

Assim como outros TMBM, a etiologia dos transtornos alimentares é multifatorial e inclui uma combinação de vulnerabilidades genéticas, biológicas e de temperamento que interagem com as circunstâncias ambientais para aumentar o risco.. No entanto, a falta de reconhecimento da gravidade dos transtornos alimentares tem implicações globais no status destes transtornos. Nos Estados Unidos, os transtornos alimentares devem ser designados como TMBM, TMG e DES e receber cobertura de saúde e fundos para pesquisa em pé de igualdade com outras doenças médicas e transtornos psiquiátricos categorizados como formas graves de doença mental. Em outras regiões do mundo, os transtornos alimentares deveriam ser reconhecidos como formas graves de doença mental, merecendo reconhecimento nacional e verbas para o seu tratamento. Mudanças nessas designações e práticas irão garantir acesso a tratamento e recursos equânimes para todas as formas de transtornos mentais graves.

Agradecimentos

Queremos agradecer ao Conselho Diretor da AED, aos membros da AED, e Michael Strober, Ph.D. (editor do *International Journal of Eating Disorders*) pela revisão cuidadosa deste artigo de posicionamento.

Referências

1. Bye L, Partridge J. State level classifications of serious mental illness: A case for a more uniform standard. *Journal of Health and Social Policy* 2004;19(2):1-30.
2. Joja O. Eating disorders across Europe: History and current state of treatment for eating disorders in Romania. *European Eating Disorders Review* 2001;9:374-380.
3. Skarderud F, Rosenvinge JH. Eating disorders across Europe: The history of eating disorders in Norway. *European Eating Disorders Review* 2001;9:217-228.
4. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F, Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen NL. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Archives of General Psychiatry* 2006;63(3):305-312.
5. Bulik CM, Sullivan PF, Kendler KS. Heritability of binge-eating and broadly-defined bulimia nervosa. *Biological Psychiatry* 1998;44:1210-1218.
6. Javaras KN, Laird NM, Reichborn-Kjennerud T, Bulik CM, Pope HGJ, Hudson JI. Familiality and heritability of binge eating disorder: Results of a case-control family study and a twin study. *International Journal of Eating Disorders* in press.
7. Kendler KS, MacLean C, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. The genetic epidemiology of bulimia nervosa. *American Journal of Psychiatry* 1991;148:1627-1635.

8. Klump KL, Miller KB, Keel PK, McGue M, Iacono WG. Genetic and environmental influences on anorexia nervosa syndromes in a population-based twin sample. *Psychological Medicine* 2001;31:737-740.
9. Wade TD, Bulik CM, Neale M, Kendler KS. Anorexia nervosa and major depression: An examination of shared genetic and environmental risk factors. *American Journal of Psychiatry* 2000;157:469-471.
10. Reichborn-Kjennerud T, Bulik CM, Tambs K, Harris JR. Genetic and environmental influences on binge eating in the absence of compensatory behaviors: A population-based twin study. *International Journal of Eating Disorders* 2004;31(3):307-314.
11. Bacanu S-A, Bulik CM, Klump KL, Fichter MM, Halmi KA, Keel PK, et al. Linkage analysis of anorexia and bulimia nervosa cohorts using selected behavioral phenotypes as quantitative traits or covariates. *American Journal of Medical Genetics - B - Neuropsychiatric Genetics* 2005;139:61-68.
12. Devlin B, Bacanu S-A, Klump KL, Berrettini W, Bergen A, Goldman D, et al. Linkage analysis of anorexia nervosa incorporating behavioral covariates. *Human Molecular Genetics* 2002;11(6):689-696.
13. Grice DE, Halmi KA, Fichter MM, Treasure JT, Kaplan AS, Magistretti PJ, et al. Evidence for a susceptibility gene for anorexia nervosa on chromosome 1. *Human Molecular Genetics* 2002;11:689-696.
14. Bergen AW, van den Bree MBM, Yeager M, Welch R, Ganjei K, Haque JK, et al. Candidate genes for anorexia nervosa in the 1p33-36 linkage region: serotonin 1D and delta opioid receptor loci display significant association to anorexia nervosa. *Molecular Psychiatry* 2003;8:397-406.

15. Klump KL, Culbert KM. Molecular genetic studies of eating disorders: Current status and future directions. *Current Directions in Psychological Science* 2007;16:37-41.
16. Ribases M, Gratacos M, Fernandez-Aranda F, Bellodi L, Boni C, Anderluh M, et al. Association of BDNF with anorexia, bulimia and age of onset of weight loss in six European populations. *Human Molecular Genetics* 2004;13:1205-1212.
17. Ribases M, Gratacos M, Fernandez-Aranda F, Bellodi L, Boni C, Anderluh M, et al. Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body mass index: a family-based association study of eight European populations. *European Journal of Human Genetics* 2005;13:428-434.
18. Kerem NC, Katzman DK. Brain structure and function in adolescents with anorexia nervosa. *Adolescent Medicine* 2003;14(1):109-118.
19. Muhlau M, Gaser C, Ilg R, Conrad B, Leibl C, Cebulla MH, et al. Gray matter decreases of the anterior cingulate cortex in anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry* 2007;164:1850-1857.
20. Katzman DK. Medical complications in adolescents with anorexia nervosa: A review of the literature. *International Journal of Eating Disorders* 2005;37((S1)):S52-S59.
21. Mehler PS, Gray MC, Schulte M. Medical complications of anorexia nervosa. *Journal of Women's Health* 1997;6(5):533-541.
22. Kaye WH, Strober M, Jimerson D, editors. *The Neurobiology of Eating Disorders*. New York: Oxford Press; in press.
23. Mitchell JE, Specker S, de Zwaan M. Comorbidity and medical complications of bulimia nervosa. *Journal of Clinical Psychiatry* 1991;52(suppl):13-20.

24. Krieg JC, Lauer C, Pirke KM. Structural brain abnormalities in patients with bulimia nervosa. *Psychiatry Research* 1989;27:39-48.
25. Uher R, Brammer MJ, Murphy T, Campbell IC, Ng VW, Williams SCR, et al. Recovery and chronicity in anorexia nervosa: Brain activity associated with differential outcomes. . *Biological Psychiatry* 2003;54:934-942.
26. Kaye WH, Frank GK, Bailer UF, Henry SE, Meltzer CC, Price JD, et al. Serotonin alterations in anorexia and bulimia nervosa: New insights from imaging studies. *Physiology and Behavior* 2005;85:73-81.
27. Steiger H, Richardson J, Israel M, Ng Ying Kin N, Mansour S, Parent A. Reduced density of platelet binding sites for [3H-]paroxetine in remitted bulimic women. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:1028-1032.
28. Wagner A, Aizenstein H, Venkatraman V, Fudge J, May JC, Bailer UF, et al. Altered reward processing after recovery from anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry* 2007;164:1842-1849.
29. Wagner A, Aizenstein H, Mazurkewicz L, Fudge J, Frank GK, Putnam K, et al. Altered insula response to taste stimuli in individuals recovered from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:513-523.
30. Kaye WH, Frank GK, Meltzer CC, J.C. P, McConaha C, Crossan PJ, et al. Altered serotonin 2A receptor activity after recovery from bulimia nervosa. *American Journal of Psychiatry* 2001;158:1152-1155.
31. Kaye WH, Strober M, Klump KL, editors. *Serotonin neuronal function in anorexia and bulimia nervosa*. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2002.

32. Phillips MD, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. . *Biological Psychiatry* 2003;54:504-514.
33. Owen JB, Treasure J, Collier DA. *Animal Models - Disorders of Eating Behaviour and Body Composition*. New York: Springer; 2001.
34. Kas MJ, Van Elburg AA, Van Engeland H, Adan RA. Refinement of behavioural traits in animals for the genetic dissection of eating disorders. . *European Journal of Pharmacology* 2003;480:13-20.
35. Siegfried Z, Berry EM, Hao S, Avraham Y. Animal models in the investigation of anorexia. *Physiology & Behavior* 2003;29:39-45.
36. Boggiano MM, Chandler PC, Viana JB, Oswald KD, Maldonado CR, Wauford PK. Combined dieting and stress evoke exaggerated response to opioid in binge-eating rats. *Behavioral Neuroscience* 2005;5:1207-1214.
37. Corwin RL. Bingeing in rats: A model of intermittent excessive behavior? *Appetite* 2006;46:11-15.
38. Corwin RL, Buda-Levin A. Behavioral models of binge-type eating. *Physiology & Behavior* 2004;82:123-130.
39. Hagan MM, Wauford PK, Chandler PC, Jarrett LA, Rybak RJ, Blackburn K. A new animal model of binge eating: Key synergistic role of past caloric restriction and stress. *Physiology and Behavior* 2002;77:45-54.
40. Hancock SD, Menard JL, Olmstead MC. Variations in maternal care influence vulnerability to stress-induced binge eating in female rats. *Physiology & Behavior* 2005;85:430-439.

41. Boggiano MM, Artiga AI, Pritchett CE, Chandler-Laney PC, Smith ML, Eldridge AJ. High intake of palatable food predicts binge-eating independent of susceptibility to obesity: An animal model of lean vs. obese binge-eating and obesity with and without binge-eating. *International Journal of Obesity* 2007;31:1357-1367.
42. Edvardsen J, Torgersen S, Røysamb E, Lygren S, Skre I, Onstad S, et al. Heritability of bipolar spectrum disorders. Unity or heterogeneity? *Journal of Affective Disorders* 2008;106(3):229-240.
43. Grados M, Wilcox HC. Genetics of obsessive-compulsive disorder: a research update. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2007;7(8):967-980.
44. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry* 2001;158(10):1568-1578.
45. Jonnal AH, Gardner CO, Prescott CA, Kendler KS. Obsessive and compulsive symptoms in a general population sample of female twins. *American Journal of Medical Genetics* 2000;96(6):791-796.
46. Kendler KS, Walters EE, Neale MC, Kessler R, Heath A, Eaves L. The structure of genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. *Archives of General Psychiatry* 1995;52:374-383.
47. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *American Journal of Psychiatry* 2006;163(1):109-114.
48. Maletic V, Robinson M, Oakes T, Ivengar S, Ball SG, Russell J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *International Journal of Clinical Practice*. 2007;61(12):2030-2040.

49. Newberg AR, Catapano LA, Zarate CA, Manji HK. Neurobiology of bipolar disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2008;8(1):93-110.
50. Steiger H, Gauvin L, Joober R, Israel M, Ng Ying Kin N, Bruce KR, et al. Intrafamilial correspondence on platelet [3H-] paroxetine-binding indices in bulimic probands and their unaffected first-degree relatives. . *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:1785-1792.
51. Roberts ME, Tchanturia K, Stahl D, Southgate L, Treasure J. A systematic review and meta-analysis of set-shifting ability in eating disorders. *Psychological Medicine* 2007;37(8):1075-1084.
52. Lopez C, Tchanturia K, Stahl D, Booth R, Holliday J, Treasure J. An examination of the concept of central coherence in women with anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* in press.
53. Lopez C, Tchanturia K, Stahl D, Treasure J. Central coherence in women with bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* in press.
54. Southgate L, Tchanturia K, Treasure J. Information processing bias in anorexia nervosa. *Psychiatry Research* 2008;Epub ahead of print.
55. Bruce KR, Koerner NM, Steiger H, Young SN. Laxative misuse and behavioural disinhibition in bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 2002;33:92-97.
56. Rosval L, Steiger H, Bruce KR, Israel M, Richardson J, Aubut M. Impulsivity in women with eating disorders: Problem of response inhibition, planning, or attention? *International Journal of Eating Disorders* 2006;39(7):590-593.
57. Cavedini P, Bassi T, Ubbiali A, Casolari A, Giordani S, Zorzi C, et al. Neuropsychological investigation of decision-making in anorexia nervosa. *Psychiatry Research* 2004;127(3):259-266.

58. Tchanturia K, Liao PC, Uher R, Lawrence N, Treasure J, Campbell IC. An investigation of decision making in anorexia nervosa using the Iowa Gambling Task and skin conductance measurements. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2007;13(4):635-641.
59. Zucker N, Losh M, Bulik CM, LaBar KS, Piven J, Pelphrey KA. Anorexia nervosa and autism spectrum disorders: Guided investigation of social cognitive endophenotypes. *Psychological Bulletin* 2007;133(6):976-1006.
60. Cavedini P, Zorzi C, Bassi T, Gorini A, Baraldi C, Ubbiali A, et al. Decision-making functioning as a predictor of treatment outcome in anorexia nervosa. *Psychiatry Research* 2006;145:179-187.
61. Southgate L, Tchanturia K, Treasure J. Building a model of the aetiology of eating disorders by translating experimental neuroscience into clinical practice. *Journal of Mental Health* 2005;14(6):553-566.
62. Holliday J, Tchanturia K, Landau S, Collier D, Treasure J. Is impaired set shifting an endophenotype of anorexia nervosa? . *American Journal of Psychiatry* 2005;162(12):2269-2275.
63. Braun DL, Sunday SR, Halmi KA. Psychiatric comorbidity in patients with eating disorders. *Psychological Medicine* 1994;24:859-867.
64. Bulik CM, Sullivan PF, Fear J, Joyce P. Eating disorders and antecedent anxiety disorders: A controlled study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1997;96:101-107.
65. Halmi KA, Sunday SR, Klump KL, Strober M, Leckman J, Fichter M, et al. Obsessions and compulsions in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 2003;33(3):308-329.

66. Herzog DB, Keller MB, Sacks NR, Yeh CJ, Lavori PW. Psychiatric comorbidity in treatment-seeking anorexics and bulimics. *Journal of the American Academy for Child and Adolescent Psychiatry*. 1992;31(5):810-818.
67. Lilenfeld LR, Kaye WH, Greeno CG, Merikangas KR, Plotnicov K, Pollice C, et al. A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: psychiatric disorders in first-degree relatives and effects of proband comorbidity. *Archives of General Psychiatry* 1998;55(7):603-610.
68. Deep A, Nagy L, Weltzin T, Rao R, Kaye WH. Premorbid onset of psychopathology in long-term recovered anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 1995;17:291-298.
69. Pollice C, Kaye WH, Greeno CG, Weltzin T. Relationship of depression, anxiety, and obsessionality to state of illness in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 1997;21(4):367-376.
70. Srinivasagam NM, Kaye WH, Plotnicov KH, Greeno C, Weltzin TE, Rao R. Persistent perfectionism, symmetry, and exactness after long-term recovery from anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry* 1995;152:1630-1634.
71. von Ranson KM, Kaye WH, Weltzin T, Rao R, Matsunaga H. Obsessive-compulsive disorder symptoms before and after recovery from bulimia nervosa. *American Journal of Psychiatry* 1999;156(11):1703-1708.
72. Brewerton TD, Lydiard RB, herzog DB, Brotman AW, O'Neil PM, Ballenger JC. Comorbidity of axis I psychiatric disorders in bulimia nervosa. *Journal of Clinical Psychiatry* 1995;56(2):77-80.

73. Keel PK, Wolfe BE, Liddle RA, De Young KP, Jimerson DC. Co-morbidity and disorder-related distress and impairment in purging disorder. *Psychological Medicine* in press.
74. Bushnell JA, Wells JE, McKenzie JM, Hornblow AR, Oakley-Browne MA, Joyce PR. Bulimia comorbidity in the general population and in the clinic. *Psychological Medicine* 1994;24(3):605-611.
75. Perez M, Joiner TE, Lewinsohn PM. Is major depressive disorder or dysthymia more strongly associated with bulimia nervosa? *International Journal of Eating Disorders* 2004;36:55-61.
76. Bulik CM, Sullivan PF, Carter FA, Joyce PR. Lifetime comorbidity of alcohol dependence in women with bulimia nervosa. . *Addictive Behaviors* 1997;22:437-446.
77. Bulik CM, Klump KL, Thornton L, Kaplan AS, Devlin B, fichter MM, et al. Alcohol use disorder comorbidity in eating disorders: A multicenter study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004;65(7):1000-1006.
78. Fichter M, Quadflieg N. Six-year course of bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 1997;22(4):361-384.
79. Grilo CM, Pagano ME, Silkodol AE, Sanislow CA, McGlashon TH, Gunderson JG, et al. Natural course of bulimia nervosa and eating disorder not otherwise specified: 5-year prospective study of remissions, relapses, and the effects of personality disorder psychopathology. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007;68(5):738-746.
80. Schmidt U, Lee S, Perkins S, Eisler I, Treasure J, Beecham J, et al. Do adolescents with eating disorder not otherwise specified or full-syndrome bulimia nervosa differ in clinical severity, comorbidity, risk factors, risk factors, treatment outcome, or cost? *International Journal of Eating Disorders* 2008;Epub ahead of print.

81. Taylor Tavares JV, Clark L, Cannon DM, Erickson K, Drevets WC, Sahakian BJ. Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. *Biological Psychiatry* 2007;62(8):917-924.
82. Penades R, Catalan R, Andres S, Salamero M, Gasto C. Executive function and nonverbal memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research* 2005;133(1):81-90.
83. Greenwood TA, Braff DL, Light GA, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, et al. Initial heritability of endophenotypic measures for schizophrenia: The consortium on the genetics of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2007;64(11):1242-1250.
84. de la Rie S, Noordenbos G, Donker M, van Furth E. The patient's view on quality of life and eating disorders. *International Journal of Eating Disorders* 2007;40(1):13-20.
85. Keel PK, Mitchell JE, Miller KB, Davis TL, Crow SJ. Social adjustment over 10 years following diagnosis with bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 2000;27(1):21-28.
86. Tiller JM, Sloane G, Schmidt U, Troop N, Power M, Treasure JL. Social support in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 1997;21(1):31-38.
87. Byford S, Barrett B, Roberts C. Economic value of a randomised controlled trial for anorexia nervosa in adolescents. *British Journal of Psychiatry* 2007;191:436-440.
88. Hay PJ, Mond J. How to 'count the cost' and measure burden? A review of health-related quality of life in people with eating disorders. *Journal of Mental Health* 2005;14(6):539-552.
89. Hjern A, Lindberg L, Lindblad F. Outcome and prognostic factors for adolescent female in-patients with anorexia nervosa: 9- to 14-year follow-up. *British Journal of Psychiatry* 2006;189:428-432.

90. Rorty M, Yager J, Buckwalter JG, Rossotto E. Social support, social adjustment, and recovery status in bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 1999;26(1):1-12.
91. Bulik CM, Sullivan PF, Fear JL, Pickering A, Dawn A, McCullin M. Fertility and reproduction in women with anorexia nervosa: A controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60(2):130-135.
92. Park RJ, Senior R, Stein A. The offspring of mothers with eating disorders. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2003;12 Suppl 1:1110-1119.
93. Treasure J, Murphy T, Szumukler G, Todd G, Gaven K, Joyce J. The experience of caregiving for severe mental illness: A comparison between anorexia nervosa and psychosis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2001;36(7):343-347.
94. Winn S, Perkins S, Walwyn R, Schmidt U, Eisler I, Treasure J, et al. Predictors of mental health problems and negative caregiving experiences in carers of adolescents with bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 2007;40(2):171-178.
95. Thompson A, Shaw M, Harrison G, Ho D, Gunnell D, Verne J. Patterns of hospital admission for adult psychiatric illness in England: analysis of Hospital Episode Statistics data. *British Journal of Psychiatry* 2004;185:334-341.
96. O'Herlihy A, Worrall A, Lelliott P, Jaffa T, Hill P, Banerjee S. Distribution and characteristics of in-patient child and adolescent mental health services in England and Wales. *British Journal of Psychiatry* 2003;183:547-551.
97. Striegel-Moore RH, DeBar L, Wilson GT, Dickerson J, Rosselli F, Perrin N, et al. Health services use in eating disorders. *Psychological Medicine* in press.
98. Mitchell JE, Crow S. Medical complications of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Current Opinions in Psychiatry* 2006;19(4):438-443.

99. Berkman ND, Lohr KN, Bulik CM. Outcomes of eating disorders: A systematic review of the literature. *International Journal of Eating Disorders* 2007;40(4):293-309.
100. Birmingham C, Su J, Hlynsky J, Goldner E, Gao M. The mortality rate from anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 2005;38:143-146.
101. Crow S, Praus B, Thuras P. Mortality from eating disorders - a 5- to 10-year record linkage study. *International Journal of Eating Disorders* 1999;26(1):97-101.
102. Crow S, Mitchell J, Pyle R, Eckert E, Raymond N, Specker S, et al. Mortality from EDNOS. In: *Eating Disorders Research Society Meeting*. Pittsburgh, PA; 2007.
103. Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Current Opinions in Psychiatry* 2006;19(4):389-394.
104. Fichter MM, Quadflieg N, Hedlund S. Twelve-year course and outcome predictors of anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 2006;39(2):87-100.
105. Neumarker KJ. Mortality and sudden death in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 1997;21(3):205-212.
106. Signorini A, De Filippo E, Panico S, De Caprio C, Pasanisi F, Contaldo F. Long-term mortality in anorexia nervosa: A report after an 8-year follow-up study and a review of the most recent literature. *European Journal of Clinical Nutrition* 2007;61(1):119-122.
107. Sullivan PF. Mortality in anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry* 1995;152(7):1073-1074.
108. Tozzi F, Thornton L, Klump KL, Bulik CM, Fichter M, Halmi K, et al. Symptom fluctuation in eating disorders: Correlates of diagnostic crossover. *American Journal of Psychiatry* 2005;162:732-740.

109. Keel PK, Dorer DJ, Eddy KT, Franko DL, Charatan DL, Herzog DB. Predictors of mortality in eating disorders. *Archives of General Psychiatry* 2003;60(2):179-183.
110. Franko DL, Keel PK. Suicuality in eating disorders: occurrence, correlates, and clinical implications. *Clinical Psychology Review* 2006;26(6):769-782.