

Antidepressivi nel trattamento del disturbo borderline di personalità: revisione dei dati di letteratura

Antidepressants in the treatment of borderline personality disorder: a review of literature data

S. Bellino, P. Bozzatello,
A. Blandamura, F. Bogetto

Servizio per i Disturbi di Personalità, Struttura Complessa di Psichiatria, 1^a Direzione Universitaria, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

Summary

Background

Borderline personality disorder (BPD) is a pervasive pattern of instability of interpersonal relationships, affects and identity, as well as poorly controlled impulsivity.

BPD causes serious distress and impairment in social, occupational and role functioning, and it is associated with high rates of self-destructive behaviors and suicide.

The American Psychiatric Association (APA) treatment guidelines indicate the use of pharmacotherapy to manage state symptoms during periods of acute exacerbations and trait vulnerability, while psychotherapy is required to attain lasting improvements in patients' personality and overall functioning.

Three symptom dimensions are the main targets for pharmacotherapy of borderline personality disorder: affective dysregulation, impulsive-behavioral dyscontrol and cognitive-perceptual symptoms.

APA guidelines recommend choosing antidepressant agents, in particular, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), and mood stabilizers to treat affective dysregulation and impulsive-behavioral dyscontrol; low-dose antipsychotics are suggested for cognitive-perceptual symptoms.

Two psychotherapeutic approaches have been shown in randomized controlled trials to be efficacious, i.e., psychodynamic therapy and dialectical behavior therapy. Cognitive, interpersonal, and support psychotherapies have also been considered.

Objective

This review aims to report and discuss data from clinical trials, reviews and

meta-analyses concerning efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of borderline personality disorder (Tables I, II).

Methods

Clinical trials, reviews and meta-analyses of antidepressants in patients with borderline personality disorder were identified through careful searches in MedLine and other sources.

Results

Investigations that considered controlled trials of antidepressant agents mainly focused on SSRIs.

These drugs, mainly fluoxetine and fluvoxamine, are indicated as first-line treatments for affective instability (depression, anxiety, and outbursts of anger) and impulsive dyscontrol (impulsive aggression, self-mutilation, and self-damaging behaviors). SSRIs present lower incidence and milder severity of adverse effects than tricyclic antidepressants (TCAs) and MAOIs. Risk of toxicity is also lower.

Available controlled studies indicate that MAOIs can be useful in treating borderline personality disorder with main effects on symptoms of atypical depression, anger and impulsivity, but the risk of adverse effects and the difficulties with adherence to required dietary restrictions constitute limitations to their use in clinical practice.

TCAs are second-choice drugs in treatment of BPD; these agents can produce effects on mood instability and irritability control, but available results are limited. Clinical experience suggests that TCAs may sometimes be indicated for patients with comorbid severe depressive disorders. However, their risk for toxicity and potential lethality in overdose support the preferential use of SSRIs or related antidepressants.

Key words

Borderline personality disorder • Antidepressants • Pharmacotherapy • SSRI • Treatment guidelines

Corrispondenza:

Silvio Bellino, Servizio per i Disturbi di Personalità, SCU di Psichiatria1, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino, via Cherasco 11, 10126 Torino, Italia • Tel. 0116634848 • Fax 011673473 • E-mail: silvio.bellino@unito.it.

Although more clinical trials are needed, initial data concerning reuptake inhibitors of serotonin and noradrenaline (SNRIs) (duloxetine and venlafaxine) are promising. These antidepressants have been found to be efficacious in reducing impulsivity, anger, affective instability, anxiety, and suicidality.

Conclusions

Many antidepressive agents with differ-

ent mechanism of actions have been evaluated in the treatment of patients with borderline personality disorder. However, a part of available studies suffer from serious methodological limitations. Further controlled trials vs. placebo or active agents are required, including larger samples and using longer durations of treatments, in order to confirm current indications for pharmacotherapy of patients with BPD.

Il trattamento del disturbo borderline di personalità

Il disturbo borderline di personalità (DBP) è definito come un modello pervasivo di instabilità delle relazioni interpersonali, degli affetti e dell'immagine di sé ed è caratterizzato da una marcata impulsività¹. I tassi di prevalenza che emergono dalle indagini epidemiologiche sono molto elevati: la prevalenza lifetime è stimata fino all'1,4% nell'ambito della popolazione generale², ma tale valore sale fino al 10% circa tra i pazienti psichiatrici seguiti ambulatorialmente e fino al 20% se si considerano i pazienti ricoverati; il DBP è inoltre il disturbo di personalità più frequentemente rappresentato tra i pazienti con diagnosi di Asse II (tra il 30 e il 60% della popolazione con disturbi di personalità)³⁻⁵. Nel 75% dei casi i soggetti interessati sono donne giovani-adulte senza particolari differenze rispetto all'etnia o allo stato socio-economico⁶⁻⁸. L'elevata prevalenza, la necessità di terapie a lungo termine (fino a 10 anni)⁹ e la gravità delle manifestazioni cliniche e della compromissione funzionale fanno sì che questo disturbo costituisca da sempre una difficile sfida per il clinico e comporti un dispendio rilevante di risorse sanitarie^{10,11}.

Studi sulla familiarità hanno evidenziato che il disturbo è cinque volte più frequente tra i parenti di primo grado dei pazienti rispetto alla popolazione generale². Nelle famiglie dei borderline si è riscontrata una maggiore prevalenza di disturbo da abuso di sostanze e depressione, ma non di schizofrenia. Il rilevamento di gravi traumi, abusi o altri agenti stressanti durante l'infanzia di questi pazienti¹²⁻¹⁵ induce alcuni Autori a considerare la familiarità del disturbo più in un'ottica ambientale che strettamente genetica.

Il DBP si caratterizza per il riscontro di alti tassi di comorbidità con disturbi di Asse I e Asse II. L'as-

sociazione più frequente riguarda i disturbi dell'umore. Il tasso di comorbidità lifetime in gruppi di pazienti con DBP è compreso fra il 53 e l'86% per la depressione maggiore e arriva al 25% nel caso dei disturbi bipolari¹⁶⁻²¹.

L'interpretazione della frequente comorbidità riscontrata nei pazienti con DBP ha determinato l'esigenza di proporre modelli adeguati per definire la relazione psicopatologica che sottende queste associazioni cliniche. Una delle ipotesi che è stata proposta per spiegare la comorbidità molto frequente con i disturbi dell'umore e alcune analogie cliniche tra DBP e disturbi bipolari è quella che considera il disturbo borderline come uno degli elementi dello spettro bipolare^{22,23}.

Il disturbo borderline e quello bipolare II sono in effetti così simili, per alcuni aspetti descrittivi, che molti autori li considerano derivanti da una matrice comune²⁴⁻²⁸. Secondo Zanarini (1998)¹⁶, circa il 10% dei pazienti borderline ospedalizzati presenta comorbidità con il disturbo bipolare II. Tale percentuale aumenta fino al 32% nello studio di Deltito (2001)²⁹, al 44% includendo i temperamenti bipolari e fino al 69% se si considera l'ipomania farmacoindotta. L'impulsività e la labilità umorale sono due caratteristiche che sottendono un comune temperamento, ossia una disposizione geneticamente determinata^{22,24,30}. Inoltre anche la rabbia inappropriata, la ricorrente tendenza al suicidio e l'instabilità relazionale sono manifestazioni comuni al disturbo borderline e a quello bipolare. Le differenze fondamentali riguardano altre manifestazioni psicopatologiche: nei pazienti con DBP c'è una maggiore sensibilità all'ostilità e alle separazioni, accompagnata da un'immagine di sé come "persona cattiva"; nei pazienti bipolari II/ciclotimici caratteristica è "l'insensibilità relazionale" e un'immagine "grandiosa" di sé.

Il DBP si distingue per essere l'unico disturbo di

personalità per cui l'*American Psychiatric Association* ha redatto delle linee guida specifiche per il trattamento^{31 32}, sostenendo l'opportunità di privilegiare la scelta di una terapia combinata, che comprenda un approccio psicoterapico associato ad uno farmacoterapico. La psicoterapia del paziente borderline si pone l'obiettivo di rimodellarne l'assetto personologico e migliorarne il funzionamento globale, intervenendo su fattori psichici e interpersonali conflittuali quali il disturbo dell'identità, i sentimenti cronici di vuoto, le paure abbandoniche e l'instabilità relazionale.

L'approccio farmacoterapico al trattamento del disturbo borderline si basa sull'evidenza che alcune dimensioni di personalità dei pazienti con DBP sembrano essere mediate da una disfunzione neurotrasmettitoriale e risultano pertanto responsive al trattamento farmacologico^{33 34}.

La farmacoterapia è indirizzata ai sintomi di stato che pongono la patologia borderline in rapporto allo spettro dei disturbi dell'umore e in misura minore a quello dei disturbi psicotici ed è inoltre rivolta al trattamento della complessa e variegata comorbilità di Asse I³⁵⁻³⁹ che caratterizza la grande maggioranza dei pazienti con DBP.

In accordo col modello dimensionale le linee guida dell'*American Psychiatry Association*^{31 32} propongono un algoritmo per ogni cluster sintomatologico nucleare della patologia borderline. Nell'algoritmo che riguarda i sintomi da disregolazione affettiva, che comprendono labilità affettiva, ipersensibilità al rifiuto, disforia, rabbia immotivata e depressione, si raccomanda l'uso di antidepressivi, in particolare gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), gli inibitori del reuptake di serotonina e noradrenalina (SNRI) e, come farmaci di seconda scelta, gli inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO). Qualora l'efficacia dell'antidepressivo sia parziale o nulla, è suggerita l'aggiunta di un neurolettico tradizionale o di un antipsicotico di seconda generazione a basse dosi, soprattutto in caso di evidenti comportamenti impulsivi, quali rabbia pronunciata o grave discontrollo comportamentale. Se invece prevale l'ansia, si può associare la benzodiazepina clonazepam, il cui impiego è però limitato dal rischio di abuso e dipendenza. Altro trattamento di seconda scelta o di potenziamento è rappresentato dagli stabilizzatori dell'umore, come il carbonato di litio, la carbamazepina e l'acido valproico.

I sintomi da discontrollo impulsivo-comporta-

mentale che si manifestano con rabbia, accessi d'ira, comportamenti auto ed eteroaggressivi sono espressioni di un'impulsività aggressiva che numerosi studi hanno correlato a un deficit della trasmissione serotoninergica a livello della corteccia prefrontale⁴⁰⁻⁴³. Non sorprende quindi che anche nel caso del trattamento di questi sintomi, siano indicati come farmaci di prima scelta gli SSRI, in particolare la fluoxetina ad un dosaggio di 20-80 mg/die o la sertralina ad un dosaggio di 100-200 mg/die, eventualmente in associazione ad un antipsicotico di nuova generazione. Anche per il trattamento di questa dimensione sintomatologica può essere preso in considerazione l'impiego degli IMAO o degli stabilizzatori dell'umore (litio carbonato, carbamazepina, sodio valproato), qualora gli antidepressivi serotoninergici selettivi non abbiano dato i risultati sperati.

La dimensione dei sintomi cognitivo-percettivi, che si manifesta in genere in situazioni di stress con vissuti di derealizzazione, depersonalizzazione, illusioni, idee di riferimento e ideazione paranoide, viene trattata in prima battuta con antipsicotici tipici e atipici a basso dosaggio, quali perfenazina (4-12 mg/die), trifluoperazina (2-6 mg/die), aloperidolo (1-4 mg/die), olanzapina (2,5-10 mg/die) o risperidone (1-4 mg/die). Tale approccio farmacologico ha effetti relativamente rapidi sui sintomi che possono alterare le funzioni della percezione e del pensiero. Se la risposta agli antipsicotici a basse dosi è inferiore all'attesa dopo 4-6 settimane la dose deve essere incrementata fino al dosaggio comunemente adottato per i disturbi di Asse I. Dosi più elevate di farmaci antipsicotici possono essere necessarie anche quando si verificano episodi psicotici brevi, che sono frequenti nel decorso del DBP.

Il presente articolo è una revisione critica dei dati disponibili in letteratura circa l'efficacia e la tollerabilità dei farmaci antidepressivi nel trattamento del DBP.

Il ruolo degli antidepressivi nel disturbo borderline di personalità (Tabb. I, II)

I farmaci antidepressivi sono indicati sia per controllare i sintomi da instabilità affettiva, quali umore depresso e labilità emotiva, sia per ridurre l'impulsività tipica di questi pazienti, che si manifesta con rabbia, ostilità o comportamenti autolesivi. Le linee guida, sulla base dei dati della letteratura, raccomandano gli SSRI come farmaci di prima

scelta, data la loro efficacia terapeutica e la loro minore tossicità in confronto alle altre classi di antidepressivi, quali gli IMAO e i triciclici (TCA).

Gli inibitori delle monoaminossidasi

Gli IMAO bloccano l'inattivazione delle amine biogene (noradrenalina, serotonina, dopamina e tiramina) da parte dell'enzima monoaminossidasi (MAO) e quindi aumentano la quantità di trasmettitori disponibili per il rilascio sinaptico. Esistono due isoforme enzimatiche: MAO-A e MAO-B; l'inibizione della MAO-A risulta la più importante per gli effetti terapeutici antidepressivi di questi farmaci.

Gli IMAO non vengono abitualmente usati come agenti di prima scelta, a causa del rischio di gravi eventi avversi come le crisi ipertensive e la sindrome serotoninergica. Le crisi ipertensive sono dovute all'inattivazione delle monoaminossidasi intestinali che provvedono al metabolismo della tiramina e possono essere evitate eliminando dalla dieta dei pazienti in trattamento farmaci o alimenti contenenti elevate concentrazioni di tiramina. La

sindrome serotoninergica è dovuta all'associazione di farmaci serotoninergici, come gli SSRI con gli IMAO, e può causare una reazione ipermetabolica potenzialmente fatale. Considerata l'impulsività dei pazienti borderline, è utile informarli con particolare attenzione circa il rischio di gravi conseguenze mediche derivanti dalla mancata aderenza alle restrizioni dietetiche, i sintomi delle crisi ipertensive e fornire loro un piano terapeutico di emergenza in caso di crisi ipertensiva.

In letteratura sono presenti tre studi controllati con placebo⁴⁴⁻⁴⁶, che hanno valutato l'efficacia degli inibitori delle monoaminossidasi nel trattamento a breve termine di pazienti con DBP.

Cowdry e Gardner⁴⁴ hanno condotto uno studio di cross-over in doppio cieco vs. placebo di 6 settimane su un gruppo di 16 pazienti con DBP e comorbilità con disforia isteroide. In questo studio è stata valutata l'efficacia della tranilcipromina, della trifluoperazina, dell'alprazolam e della carbamazepina vs. placebo. La tranilcipromina ad un dosaggio di 40 mg/die è risultata efficace nel ridur-

TABELLA I.

Studi in doppio-cieco sull'impiego degli antidepressivi IMAO e TCA nel trattamento del disturbo borderline di personalità. *Double-blind controlled trials of IMAO and TCA antidepressants in the treatment of borderline personality disorder.*

Farmaci e Autori	Tipo di studio	N. di pazienti	Durata	Risultati studi
IMAO				
Tranilcipromina (40 mg/die) Cowdry e Gardner ⁴⁴	dc, co (alprazolam, trifluoperazina, carbamazepina)	16	6	↓ rabbia e ostilità ↓ depressione ↓ impulsività e condotte suicide vs. placebo
Fenzina Soloff et al. ⁴⁶	co, cp (aloperidolo)	108	5	↓ rabbia e ostilità vs. placebo
Fenzina (60 mg/die) Parson et al. ⁴⁵	(imipramina)			Miglioramento della sintomatologia globale
Fenzina (90 mg/die) Cornelius et al. ⁴⁶		54	16	Miglioramento di depressione e irritabilità
TCA				
Amitriptilina (149 mg/die) Soloff et al. ⁴⁹	dc, cp (aloperidolo)	90	5	↓ depressione e ostilità ↑ autocontrollo vs. placebo
Desipramina (162,5 mg/die) Links et al. ⁵⁰	co, cp (litio)	10	6	Non differenze significative tra farmaco e placebo

co = crossover; dc = doppio-cieco; cp = controllato con placebo.

re sintomi, quali depressione, rabbia, sensibilità al rifiuto e anedonia; questo farmaco riduce inoltre l'impulsività e le idee parasuicidarie mentre il suo effetto sarebbe minore sul controllo comportamentale, anche se il miglioramento in questo ambito è risultato comunque statisticamente significativo. L'efficacia della fenelzina (60 mg/die) rispetto all'imipramina (200 mg/die) è stata dimostrata in uno studio di Parsons⁴⁵, condotto su un gruppo di pazienti ambulatoriali con DBP e depressione atipica in comorbidità. Un miglioramento della sintomatologia globale è stato messo in evidenza nel 92% dei pazienti trattati con fenelzina, in confronto al 35% dei pazienti in trattamento con imipramina. Un successivo lavoro di Soloff⁴⁶ è stato condotto su un gruppo di pazienti ricoverati con DBP e comorbidità per depressione maggiore (53%), disforia isteroide (44%) o depressione atipica (46%); la presenza di un disturbo depressivo maggiore non costituiva un criterio di selezione del campione.

Fenelzina si è mostrata efficace su rabbia e ostilità autovalutate, ma non aveva un'efficacia specifica su depressione atipica o disforia isteroide, se confrontata con placebo o aloperidolo, mentre ha dato risultati positivi su rabbia e ostilità autovalutate se il farmaco veniva assunto ad un dosaggio di 90 mg/die per 16 settimane.

Questi tre studi riguardanti il trattamento in fase acuta di pazienti borderline avevano una durata di 5-6 settimane. Un lavoro sul trattamento di mantenimento (follow-up a 16 settimane) condotto sui pazienti che avevano risposto in acuto alla somministrazione di fenelzina⁴⁶ ha mostrato che, rispetto al placebo, un modesto miglioramento di depressione e irritabilità perdurava anche oltre le 5 settimane.

Triciclici

La maggior parte degli antidepressivi TCA inibisce la ricaptazione di noradrenalina, serotonina e, in

TABELLA II.

Studi in doppio-cieco sull'impiego degli antidepressivi SSRI e SNRI nel trattamento del disturbo borderline di personalità. *Double-blind controlled trials of SSRI and SNRI antidepressants in the treatment of borderline personality disorder.*

Farmaci e Autori	Tipo di studio	N. di pazienti	Durata	Risultati studi
SSRI				
Fluoxetine (20-60 mg/die) Coccaro e Kavoussi ⁶⁴	dc, cp	40	10	↓ irritabilità e aggressività vs. placebo
(80 mg/die) Markovitz ⁵⁵	dc, cp	17	8-12	↓ ansia e depressione ↓ sintomi globali vs. placebo
(20-60 mg/die) Salzman et al. ⁶³	dc, cp	27	12	↓ rabbia e ostilità ↓ depressione ↑ funzionalità globale vs. placebo
Fluvoxamina Rinne et al. ⁶⁵	cp	38	12	↓ instabilità affettiva vs. placebo
Fluoxetina Zanarini et al. ⁶⁷	cp (olanzapina, terapia combinata)	45	8	↓ sintomi correlati al DBP
SNRI				
Venlafaxina (200-400 mg/die) Markovitz e Wagner ⁷⁷	sa	45	> 12	↓ sintomatologia globale ↑ sintomi impulsivo-comportamentali ↑ sintomi somatici
Duloxetina (60 mg/die) Bellino et al. ⁹²	sa	18	12	↓ sintomatologia globale ↓ sintomatologia depressiva ↑ sintomatologia correlata al DBP

sa = studio in aperto; cp = controllato con placebo dc = doppio-cieco.

grado minore, dopamina. Inoltre, i TCA bloccano i recettori colinergici muscarinici, i recettori istaminici H1 e i recettori adrenergici $\alpha 1$. Mentre l'inibizione della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina spiega la loro azione terapeutica, si ritiene che le altre proprietà farmacologiche siano all'origine dei loro effetti collaterali.

Dal punto di vista delle azioni terapeutiche i TCA agiscono essenzialmente come modulatori allosterici negativi del processo di ricaptazione del neurotrasmettitore. Quando questi antidepressivi si legano a un sito allosterico adiacente al trasportatore del neurotrasmettitore (noradrenalina o serotonina) fanno in modo che questo non sia più capace di legarsi, inibendone la ricaptazione sinaptica. Pertanto, la noradrenalina e la serotonina non possono più essere riportate all'interno del neurone presinaptico.

La tossicità in sovradosaggio, incluso il rischio di morte, suggerisce la cautela nella somministrazione a pazienti ad alto rischio suicidiario. In pazienti con alterazioni della conduzione cardiaca si possono verificare aritmie fatali.

Per alcuni pazienti con DBP, il trattamento con amitriptilina è stato associato ad aumento dei comportamenti aggressivi e disinibizione dei comportamenti impulsivi^{47 48}.

L'efficacia degli antidepressivi TCA (amitriptilina, imipramina e desipramina) è stata valutata in studi in doppio cieco controllati con placebo, condotti su pazienti ospedalizzati e ambulatoriali con diagnosi di DBP. Soloff et al.⁴⁹ hanno condotto uno studio di durata di 5 settimane su un gruppo di 90 pazienti ricoverati con diagnosi di DBP confrontando l'efficacia dell'amitriptilina rispetto all'alo-peridolo e al placebo.

L'amitriptilina, ad un dosaggio medio di 149 mg/die, è risultata più efficace del placebo su alcuni sintomi associati alla depressione, sulla riduzione dell'ostilità indiretta e sul miglioramento dell'autocontrollo rispetto al placebo. È interessante notare che amitriptilina migliora non tanto i sintomi nucleari della depressione della Scala di Hamilton per la depressione, ma piuttosto i sette item associati, quali oscillazioni diurne, de-personalizzazione, sintomi paranoidei, sintomi ossessivo-compulsivi, sentimenti di mancanza di aiuto, di perdita della speranza o di significato. I pazienti con depressione maggiore non presentavano maggiori tassi di risposta all'amitriptilina. La presenza di sintomi schizotipici o paranoidei

è risultata invece associata a una ridotta risposta al trattamento.

L'efficacia dell'imipramina, ad un dosaggio di 200 mg/die, è stata confrontata con quella della fenelzina⁴⁵: la percentuale dei pazienti responder alla terapia è stato nettamente superiore con la fenelzina (il 92% vs. il 35% dei pazienti in trattamento con imipramina). La presenza di sintomi riconducibili al DBP è risultata predittiva di una risposta globale negativa a imipramina, ma positiva a fenelzina.

In uno studio di cross-over di dimensioni limitate condotto da Links⁵⁰ per 6 settimane su un gruppo di 10 pazienti ambulatoriali con DBP e comorbilità di Asse I per disturbi dell'umore, la desipramina (ad un dosaggio medio di 162,5 mg/die) è stata messa a confronto con il carbonato di litio (ad un dosaggio medio di 985,7 mg/die) e con il placebo. La desipramina non è risultata più efficace in termini di riduzione della sintomatologia depressiva, della rabbia e dei sintomi suicidiari auto- ed eterovalutati dopo 3 e 6 settimane, rispetto ai controlli.

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina

Dalla fine degli anni '80, il rilevamento nel DBP di una ridotta attività serotoninergica centrale correlabile alla deflessione timica e all'impulsività aggressiva ha fornito un razionale all'impiego di questa classe di farmaci antidepressivi⁵¹⁻⁵³. Gli SSRI inibiscono la ricaptazione presinaptica della serotonina aumentandone la concentrazione nello spazio sinaptico. Questa classe di farmaci incrementa inizialmente la serotonina a livello dello spazio sinaptico e, in seguito, determina una down regulation e una desensibilizzazione degli autorecettori presinaptici.

Gli antidepressivi serotoninergici presentano un profilo di tollerabilità favorevole, se confrontato con quello dei tradizionali antidepressivi TCA, eterociclici e IMAO. Sono inoltre caratterizzati da un ridotto rischio di tossicità in sovradosaggio. Tuttavia le segnalazioni di una sindrome indotta da eccessiva stimolazione del sistema serotoninergico sono state numerose. Questa condizione insorge più frequentemente in pazienti trattati contemporaneamente con due o più farmaci serotoninergici (es. fluoxetina associata a un IMAO). Tuttavia, può verificarsi anche in pazienti trattati con SSRI in monoterapia.

Markovitz et al.^{54 55} hanno riscontrato che alcuni pazienti con DBP rispondono solo ad alti dosaggi

di SSRI (es. fluoxetina 140-200 mg/die e sertralina 200-600 mg/die). Un suggerimento precauzionale sull'uso degli SSRI è proposto da Teicher et al.⁵⁶, che hanno evidenziato un numero limitato di pazienti in cui la fluoxetina sembra aggravare l'ideazione suicidiaria. Tuttavia, occorre considerare che i lavori presenti in letteratura riguardanti il tasso di suicidi tra i soggetti che assumono la fluoxetina non hanno indicato un rischio aumentato di comportamenti suicidiari rispetto a coloro che sono in terapia con altri antidepressivi⁵⁷⁻⁵⁸. Studi controllati più ampi hanno confermato che il rischio di suicidio tra i pazienti depressi trattati con fluoxetina o altri antidepressivi è ridotto rispetto ai pazienti depressi che non assumono terapia.

Dopo i primi lavori in aperto⁵⁹⁻⁶², diversi studi in doppio cieco controllati con placebo hanno contribuito a fornire un supporto empirico all'impiego di questa classe farmacologica nel trattamento dei pazienti borderline^{55 63-65}. Case report iniziali e studi in aperto e in doppio cieco condotti su campioni di dimensioni limitate con fluoxetina, fluvoxamina e sertralina hanno indicato un effetto significativo sui sintomi riconducibili all'instabilità affettiva, al discontrollo impulsivo-comportamentale e in misura minore alle alterazioni cognitive-percettive dei pazienti borderline, con secondario miglioramento del funzionamento globale^{54 55 59 60 62-65}.

L'aggressività, l'irritabilità, l'umore depresso e le condotte autolesionistiche hanno risposto a fluoxetina (fino a 80 mg/die), fluvoxamina (150 mg/die) e sertralina (fino a 200 mg/die) in trial di 8-12 settimane⁵⁵. Un risultato inatteso in alcuni di questi studi clinici è stato il rapido miglioramento del comportamento impulsivo, che si è spesso realizzato già nella prima settimana di trattamento, e la rapida ricomparsa dell'impulsività in seguito all'interruzione del trattamento o alla mancanza di aderenza.

L'efficacia di SSRI e SNRI sul comportamento impulsivo si è rivelato indipendente dagli effetti su depressione e ansia e dalla presenza o meno di un disturbo depressivo maggiore in comorbidità⁶⁴.

Nello studio condotto da Markovitz⁵⁵, l'uso di sertralina a dosi più elevate e per un tempo prolungato di 24 settimane anziché di 12, come avviene in altri trial, ha permesso di ottenere una risposta significativa al trattamento nel 50% dei non-responder.

Alcuni studi hanno messo in evidenza come il miglioramento dell'impulsività si verifici in breve tempo dall'inizio del trattamento e non sembri

collegato con la riduzione della sintomatologia ansiosa o depressiva.

Alcuni Autori sostengono che la mancanza di risposta ad un SSRI non è da interpretare come un indice di resistenza a tutti gli SSRI⁶⁶ e ritengono che sia importante cambiare farmaco, se non si ottengono risultati, scegliendo un'altra molecola appartenente alla stessa classe; infatti alcuni pazienti che non hanno risposto alla fluoxetina ad un dosaggio di 80 mg/die hanno poi avuto una riduzione della sintomatologia con l'utilizzo della sertralina ad un dosaggio di 100-200 mg/die⁵⁵.

In caso di mancata risposta ad un SSRI può anche essere sufficiente aumentare le dosi del farmaco senza modificare molecola o protrarre il trattamento per un periodo di tempo più lungo⁵⁵.

In letteratura sono presenti attualmente quattro lavori in doppio cieco sull'impiego di questa categoria farmacologica nel trattamento del DBP.

Markovitz⁵⁵ ha condotto uno studio su un gruppo di 17 pazienti con DBP e con un'elevata comorbidità con disturbi dell'umore (disturbo depressivo maggiore in 10 pazienti, disturbo bipolare in 6 pazienti), disturbi d'ansia e somatizzazioni (es. cefalea, sindrome del colon irritabile). Questo studio ha messo in evidenza una riduzione della sintomatologia depressiva, della sintomatologia ansiosa e globale e delle ideazioni parasuicidiarie nei pazienti trattati per 8-12 settimane con fluoxetina a dosaggi elevati (fino a 80 mg/die), in confronto ai pazienti trattati con placebo.

Salzman⁶³ ha confrontato in doppio cieco per 12 settimane 27 pazienti con DBP con un funzionamento relativamente alto (punteggio medio della *Global Assessment Scale* di 74) la fluoxetina (ad un dosaggio di 20-60 mg/die) con il placebo. Erano esclusi i pazienti che presentavano disturbi di Asse I o II in comorbidità, con recenti tentativi suicidiari o condotte autolesive, abuso di sostanze o gravi comportamenti aggressivi attuali, permettendo così di testare l'efficacia del trattamento in pazienti borderline "puri". Dei 22 pazienti che hanno completato lo studio, i 13 trattati con fluoxetina hanno riportato un miglioramento del funzionamento globale con una riduzione significativa dei sintomi di rabbia e depressione, in confronto con i 9 soggetti trattati con placebo. Una diminuzione degli accessi di rabbia si è dimostrata indipendente dal miglioramento della sintomatologia depressiva.

L'efficacia della fluoxetina (ad un dosaggio di 20-60 mg/die) è stata valutata in uno studio in doppio

cieco da Coccaro e Kavoussi⁶⁴ su un gruppo di 40 soggetti con sintomi gravi di impulsività e aggressività, correlati a un disturbo di personalità e riconducibili in almeno un terzo dei casi ad un DBP. Da questo studio erano stati esclusi soggetti che presentavano un disturbo depressivo maggiore o un disturbo bipolare, anche se il campione presentava alti tassi di comorbidità con disturbo distimico o disturbo depressivo non altrimenti specificato, disturbi d'ansia e abuso di alcol o sostanze. La fluoxetina è risultata efficace nel ridurre l'aggressività nei pazienti dopo 10 settimane di trattamento, mentre la sintomatologia globale è migliorata già dopo 4 settimane e l'irritabilità dopo 6. Analogamente a quanto osservato nello studio di Salzman⁶³, gli Autori hanno riscontrato che gli effetti sull'aggressività e l'irritabilità non risultavano correlati al miglioramento dei sintomi di ansia o depressione.

Nello studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo di Rinne⁶⁵, è stata valutata l'efficacia della fluvoxamina (ad un dosaggio medio di 166 mg/die) su un campione di 38 donne con DBP. Per 6 settimane 20 donne hanno ricevuto fluvoxamina, 18 placebo; quindi all'intero gruppo di 38 pazienti con DBP è stata somministrata fluvoxamina per altre 6 settimane. I risultati hanno evidenziato una significativa riduzione nella ricorrenza di oscillazioni timiche repentine, indipendentemente dalla comorbidità con specifici disturbi d'ansia o affettivi. Non è stato riportato un miglioramento per quanto riguarda la rabbia e l'impulsività: questo è probabilmente dovuto ad un sottodosaggio iniziale del farmaco (150 mg/die per le prime dieci settimane) e al genere del campione, in cui questi aspetti sintomatologici sono in media meno rappresentati.

Nel 2003 Zanarini⁶⁷ ha condotto un trial clinico randomizzato in doppio cieco della durata di 8 settimane su 45 donne con DBP (secondo i criteri del DSM-IV), in assenza di comorbidità per disturbo depressivo maggiore, per valutare l'efficacia e la tollerabilità della fluoxetina, dell'olanzapina e della combinazione dei due farmaci. Il 93,3% del campione ha portato a termine lo studio. L'utilizzo dell'olanzapina in monoterapia e della terapia combinata (olanzapina e fluoxetina) ha dato risultati migliori sul controllo della disforia cronica e dell'aggressività impulsiva, anche se la fluoxetina in monoterapia sembra comunque in grado di ridurre questi sintomi legati alla patologia borderline.

Gli studi in letteratura riguardanti le strategie di mantenimento con questi farmaci sono tuttora limitati, sebbene siano disponibili alcuni dati che evidenziano un miglioramento continuativo nel tempo dell'aggressività impulsiva e delle condotte autolesionistiche con la prosecuzione del trattamento e la rapida riacutizzazione dei sintomi con la sua interruzione^{53 59}. La durata del trattamento di mantenimento è stabilita attraverso il giudizio del terapeuta sulla base del quadro clinico del paziente e della sua tolleranza agli agenti terapeutici somministrati.

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina e della noradrenalina

Gli SNRI sono farmaci che combinano le azioni sia degli SSRI, sia degli inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina (NRI). Gli SNRI presentano alcuni vantaggi terapeutici rispetto agli SSRI in quanto aggiungono il blocco della ricaptazione della noradrenalina (NA), e in misura minore della dopamina (DA), all'inibizione della ricaptazione della 5-HT. Tale meccanismo può portare a una sinergia farmacologica tra questi due sistemi neurotrasmettitoriali, incrementando l'efficacia di questa classe di antidepressivi. I farmaci con azione duale, come la venlafaxina e la duloxetina, sembrano avere una maggiore efficacia sulla sintomatologia incrementando la dose, rispetto ad altre classi di antidepressivi, che dimostrano una piccola differenza di efficacia a dosi più elevate. Dal momento che l'azione noradrenergica (e dopaminergica) della venlafaxina è maggiore alle dosi più alte, ciò suggerisce che vi sia un'efficacia crescente via via che il secondo meccanismo diviene attivo (ovvero il "potenziamento" noradrenergico).

La duloxetina è un farmaco caratterizzato da un effetto più bilanciato della venlafaxina sui due sistemi neurotrasmettitoriali della serotonina e della noradrenalina.

Le linee guida^{31 32} propongono oltre all'utilizzo degli SSRI anche l'impiego degli SNRI, in particolare della venlafaxina, come trattamento di prima scelta per il controllo dei sintomi dovuti al discontrollo impulsivo-comportamentale e alla sregolazione affettiva.

Il rationale dell'utilizzo della venlafaxina nei pazienti con DBP si basa su alcuni studi neurobiologici che hanno evidenziato come il disturbo borderline e l'impulsività siano associati ad anomalie

dei sistemi serotoninergico e noradrenergico⁶⁸⁻⁷². Anche ricerche genetiche riconoscono un ruolo fondamentale al gene codificante il trasportatore della serotonina, al gene per il recettore della serotonina 5 HT2A e al gene codificante la monoamminossidasi A nello sviluppo di questo disturbo di personalità⁷³⁻⁷⁶.

L'utilizzo della venlafaxina è risultato efficace nella pratica clinica nella riduzione della sintomatologia ansiosa, della rabbia, dell'aggressività e sul controllo dei comportamenti parasuicidari.

In letteratura esiste un solo studio in aperto pubblicato sull'efficacia della venlafaxina nel trattamento del DBP: è stato condotto da Markovitz e Wagner nel 1995⁷⁷ su un gruppo di 45 pazienti con diagnosi di DBP trattati con venlafaxina ad un dosaggio di 200-400 mg/die per un periodo della durata di 12 settimane. 39 pazienti (l'86,7% dei pazienti arruolati) hanno portato a termine lo studio. Per quanto riguarda i risultati nei pazienti trattati è stata messa in evidenza una riduzione della sintomatologia globale, un maggior controllo dei sintomi impulsivo-comportamentali (compresi i comportamenti autolesivi) e un miglioramento dei sintomi somatici (valutato con la scala HSCL-90). È emerso che questo farmaco è ben tollerato dalla maggior parte dei pazienti, essendo infatti minimi gli effetti collaterali evidenziati nei pazienti trattati; in particolare la disfunzione sessuale, che è l'effetto collaterale a lungo termine più frequente nei pazienti trattati con SSRI, è presente solo nell'8% dei pazienti in terapia con venlafaxina⁷⁷.

I risultati incoraggianti ottenuti con l'utilizzo della venlafaxina e i dati presenti in letteratura, che sottolineano la frequente associazione⁷⁸ tra il DBP e i sintomi somatici, hanno indotto a valutare l'efficacia anche dell'SNRI duloxetina in pazienti con DBP (questo farmaco ha effetti positivi sui sintomi somatici e dolorosi associati ai disturbi psichici)⁷⁹. L'efficacia di questo farmaco è stata in precedenza studiata nel trattamento del disturbo depressivo maggiore⁸⁰⁻⁸⁴, del disturbo d'ansia generalizzato⁸⁵⁻⁸⁸ e della fibromialgia⁸⁹⁻⁹¹, ad un dosaggio di 60-120 mg/die.

Il nostro gruppo⁹² ha valutato in uno studio in aperto l'efficacia della duloxetina nel trattamento dei pazienti con DBP. Sono stati arruolati 18 pazienti con diagnosi di DBP, che sono stati trattati con duloxetina ad un dosaggio di 60 mg/die per 12 settimane.

I risultati sottolineano l'efficacia della duloxetina

nel ridurre la sintomatologia globale e la sintomatologia depressiva, come evidenziato dalla riduzione del punteggio ottenuto alla CGI-S e alla HAM-D, e nel migliorare la sintomatologia correlata al DBP, in particolare i fattori "impulsività", "rabbia" e "instabilità affettiva". Una differenza statisticamente significativa a favore della duloxetina è stata messa in evidenza anche nel trattamento dei sintomi somatici, della funzionalità socio-lavorativa e del grado di autonomia dei pazienti.

Conclusioni

In base ai risultati degli studi disponibili, gli SSRI sono attualmente considerati farmaci di prima scelta per il trattamento dei sintomi affettivi in pazienti con DBP. In particolare si sono rivelati utili per il controllo della labilità dell'umore^{54 63 65}, della rabbia⁶³ e dei sintomi ansiosi^{63 64}. Questa classe farmacologica è indicata anche per la riduzione dei sintomi impulsivo-comportamentali, in particolare per l'aggressività verbale e indiretta⁶⁴, e determina un miglioramento significativo della sintomatologia globale^{54 63 64}.

Il trattamento con SSRI si caratterizza per un ampio spettro d'azione e per la notevole maneggevolezza dei farmaci, che hanno contenuti effetti collaterali e margini di sicurezza relativamente ampi. L'azione antidepressiva dovrebbe manifestarsi entro circa 4 settimane dall'inizio del trattamento, mentre quella anti-impulsiva si evidenzerebbe già dopo pochi giorni.

L'utilizzo degli IMAO è limitato a causa di importanti effetti collaterali e delle restrizioni dietetiche che la loro assunzione impone. Nonostante ciò non mancano evidenze a sostegno della loro efficacia, in particolare per il trattamento dei sintomi affettivi, dell'ostilità e dell'impulsività correlati al DBP. Risultano inoltre efficaci nel trattamento della depressione atipica e della rabbia. Questi effetti sembrano essere indipendenti dalla presenza di una diagnosi concomitante di disturbo dell'umore⁴⁶ anche se, secondo i dati riportati da Cowdry e Gardner⁴⁴, i pazienti con una storia pregressa di depressione maggiore o disturbo bipolare di tipo II ottengono una migliore risposta agli IMAO.

A causa dei risultati non ottimali sul DBP, del potenziale rischio di sovradosaggio e dei numerosi effetti avversi anche a dosi terapeutiche⁴⁷, i TCA sono considerati farmaci di seconda scelta per questo disturbo. Questa classe di antidepressivi trova

indicazione per il trattamento dell'instabilità affettiva, agendo soprattutto sulla deflessione timica, sulla labilità emotiva e sul controllo dell'irritabilità.

Gli SNRI sono farmaci promettenti perché associano ad una buona tollerabilità l'efficacia sulla sintomatologia globale e depressiva, anche se i dati disponibili sono attualmente limitati. In particolare, l'utilizzo della venlafaxina ⁷⁶ è risultato efficace nella pratica clinica nella riduzione della sintomatologia ansiosa, della rabbia, dell'aggressività e sul controllo dei comportamenti parasuicidari. La duloxetina, invece, esercita un ruolo significativo nei soggetti con un'impulsività marcata, con instabilità affettiva e con sintomi somatici importanti ⁹². La buona tollerabilità di questo farmaco potrebbe contribuire a migliorare la compliance dei pazienti con DBP, che richiedono una terapia cronica e manifestano spesso una bassa aderenza al trattamento.

La rilevanza dei dati finora esposti sull'efficacia degli antidepressivi nel DBP è sensibilmente limitata dalle conclusioni poco favorevoli a cui sono pervenute due recenti metanalisi.

La prima è stata condotta da Nosè ⁹³ e include 20 articoli che comprendono 22 studi randomizzati controllati, tra cui 8 lavori valutano l'efficacia degli antipsicotici, 7 degli antidepressivi e 7 degli stabilizzatori dell'umore.

Gli antidepressivi sono risultati efficaci nel ridurre l'instabilità affettiva e la rabbia, ma non modificano l'impulsività e l'aggressività, l'instabilità delle relazioni interpersonali, le condotte suicidarie e il funzionamento globale di questi pazienti.

Tali autori non riportano differenze significative tra la farmacoterapia e il placebo per quanto riguarda la compliance terapeutica (numero di drop-out) e concludono che la terapia farmacologica offre benefici modesti nel trattamento dei sintomi nucleari di questo disturbo di personalità.

La review condotta da Binks et al. e pubblicata sulla *Cochrane Database of Systematic Reviews* nel 2008 ⁹⁴, mette in evidenza come gli studi di buona qualità sull'utilizzo degli antidepressivi nel DBP siano pochi e con scarsa potenza statistica, quindi con rischio di errore di tipo I e con alta probabilità di reporting bias, dovuto anche alla scelta di utilizzare scale valutative differenti.

Dal confronto di TCA e SSRI con placebo emerge che gli antidepressivi non risultano più efficaci in termini di miglioramento della sintomatologia globale. Si è evidenziata una maggiore efficacia degli

SSRI sulla sintomatologia depressiva e sul controllo della rabbia.

I risultati di queste metanalisi sollevano il problema dei gravi limiti metodologici dei trial clinici finora condotti e pongono i ricercatori di fronte all'esigenza di realizzare studi in grado di correggere questi limiti. Sarebbe quindi necessario realizzare trial clinici randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo o con principi attivi, che valutino l'efficacia dei trattamenti in modo attendibile e che siano condotti per un periodo di tempo adeguato (oltre le 12 settimane). Sarebbe inoltre importante selezionare campioni di pazienti più numerosi per non incorrere in errori statistici di tipo II e includere nel campione pazienti di entrambi i generi, per verificare le eventuali differenze relative alla sintomatologia e alla risposta ai trattamenti. In letteratura, infatti, gli studi sono spesso condotti su soggetti appartenenti a un solo genere, di solito quello femminile, e questo crea incertezze sulla possibilità di estendere i risultati anche all'altro sesso.

Il confronto tra i dati pubblicati è ostacolato anche dai cambiamenti che sono intervenuti nei criteri di classificazione e dall'adozione di strumenti di valutazione molto eterogenei (interviste semistrutturate e scale di autovalutazione). Si pone l'esigenza di adottare strumenti di valutazione più specifici e validati per i pazienti con disturbi di personalità, che tengano in considerazione anche le modificazioni repentine di alcuni aspetti del quadro clinico dei soggetti con disturbo borderline, quali la labilità emotiva e la sovrapposizione di brevi episodi psicotici.

L'alta comorbilità tra i disturbi di Asse II rende difficile delineare pazienti con disturbi di personalità puri per effettuare trial farmacologici. Per questo alcuni studi non considerano i disturbi di personalità come categorie, ma si focalizzano sui sintomi caratteristici dei differenti cluster come la presenza di impulsività, instabilità affettiva o sintomi simil-psicotici.

L'esclusione in molti trial clinici della comorbilità di Asse I, condizione molto frequente nei pazienti con disturbi di personalità, limita il campionamento a soggetti con sintomi depressivi e d'ansia lievi, che non rispecchiano fedelmente le caratteristiche dei pazienti trattati nella pratica clinica. Sarebbe quindi opportuno non escludere pazienti con questi aspetti psicopatologici, ma tenerne conto come variabili in campioni sufficientemente numerosi da permettere di distinguere gli effetti farmacologici sui sintomi cardine dei disturbi di personalità

dagli effetti sulla sintomatologia legata ai disturbi concomitanti di Asse I.

La gravità della sintomatologia borderline può inoltre subire delle variazioni nell'arco della vita del paziente, che per alcuni sintomi possono anche essere piuttosto rapide, com'è il caso delle fluttuazioni timiche. Per questa ragione i risultati degli studi a breve termine devono essere interpretati con cautela, in quanto un miglioramento del quadro clinico può anche essere dato da una riduzione spontanea della gravità di alcuni sintomi.

Un ulteriore problema per quanto riguarda gli studi sui disturbi di personalità è il frequente abbandono del trial da parte di una quota importante di pazienti (fino al 30-40%), dovuto alla scarsa compliance di questi soggetti e all'instabilità della relazione terapeutica. Tale elemento influenza i risultati sull'efficacia delle terapie. Se vengono considerati solo i soggetti che hanno completato il trial i risultati sono più favorevoli di quanto non sarebbero se tutti i pazienti reclutati al baseline fossero inclusi. Per questa ragione sarebbe importante eseguire un'analisi dei risultati con il metodo intention-to-treat, che considera anche i drop-out e corregge questo fattore di distorsione.

Sebbene alcuni autori mettano in luce la frequente comorbidità tra DBP e disturbi dell'umore e altri inseriscano addirittura questo disturbo di personalità all'interno dello spettro dei disturbi bipolari²⁴⁻²⁸, allo stato attuale non è possibile trarre conclusioni in merito alla possibilità di comparsa di ipomania farmacoindotta in pazienti con DBP per l'insufficienza dei dati empirici disponibili su questo argomento. Sarebbe quindi opportuno ampliare la ricerca in questo ambito con studi di follow-up che stimino il rischio di un viraggio del tono timico nei pazienti borderline.

Come emerge dalle osservazioni finora compiute, la ricerca clinica sulla farmacoterapia antidepressiva del DBP è un campo aperto a futuri sviluppi e alla possibilità di una revisione anche radicale dell'attuale impostazione clinica. Poter disporre di dati che provengono da ricerche metodologicamente corrette permetterebbe di sviluppare delle linee guida affidabili, che superino i suggerimenti piuttosto generici di quelle attuali e forniscano indicazioni attendibili su scelta del farmaco, dose e durata dei trattamenti, indicazione dei fattori predittivi di risposta, procedimenti da applicare negli interventi combinati con le psicoterapie.

Bibliografia

- 1 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000.
- 2 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*. Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.
- 3 Ellison JM, Blum NR, Barsky AJ. *Frequent repeaters in a psychiatric emergency service*. Hosp Community Psychiatry 1989;40:958-60.
- 4 Reich J, Yates W, Nduaguba M. *Prevalence of DSM-III personality disorders in the community*. Soc Psychiatr Epidemiol 1989;24:12-6.
- 5 Widiger TA, Weissman MM. *Epidemiology of borderline personality disorder*. Hosp Community Psychiatry 1991;42:1015-21.
- 6 Skodol AE, Bender DS. *Why are women diagnosed borderline more than men?* Psychiatr Q 2003;74:349-60.
- 7 Johnson DM, Shea MT, Yen S, Battle CL, Zlotnick C, Sanislow CA, et al. *Gender differences in borderline personality disorder: findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders study*. Compr Psychiatry 2003;44:284-92.
- 8 Gunderson JG, Zanarini MC, Kisiel CL. *Borderline personality disorder: a review of data on DSM-III-R descriptions*. J Pers Dis 1991;5:340-52.
- 9 Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Reich DB, Silk KR. *Psychosocial functioning of borderline patients and Axis II comparison subjects followed prospectively for six years*. J Personal Disorder 2005;19:19-29.
- 10 Oumaya M, Friedman S, Pham A, Abou Abdallah T, Guelfi JD, Rouillon F. *Borderline personality disorder, self-mutilation and suicide: literature review*. Encephale 2008;34:452-8.
- 11 Zaheer J, Links PS, Liu E. *Assessment and emergency management of suicidality in personality disorders*. Psychiatr Clin North Am 2008;31:527-43.
- 12 Gunderson JG, Sabo AN. *The phenomenological and conceptual interface between borderline personality disorder and PTSD*. Am J Psychiatry 1993;150:19-27.
- 13 Brodsky BS, Cloitre M, Duelt RA. *Relationship of dissociation to self-mutilation and childhood abuse in borderline personality disorder*. Am J Psychiatry 1995;152:1788-92.
- 14 Zanarini MC, Dubo ED, Lewis RE, Williams AA. *Childhood antecedents of self destructiveness in borderline personality disorder*. Can J Psychiatry 1997;42:63-9.
- 15 Shea MT, Zlotnick C, Dolan R, Warshaw MG, Philips KA, Brown P, et al. *Personality disorders, history of*

- trauma, and posttraumatic stress in subjects with anxiety disorders. *Compr Psychiatry* 2000;41:315-25.
- 16 Zanarini MC, Frankenburg FR, Dubo ED, Sickel AE, Trikha A, Levin A, Reynolds V. *Axis I comorbidity of borderline personality disorder*. *Am J Psychiatry* 1998;155:1733-9.
- 17 Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Reich DB, Silk KR. *Axis I comorbidity in patients with borderline personality disorder: 6-years follow-up and prediction of time to remission*. *Am J Psychiatry* 2004;161:2108-14.
- 18 Comtois KA, Cowley DS, Dunner DL, Roy-Byrne PP. *Relationship between borderline personality disorder and Axis I diagnosis in severity of depression and anxiety*. *J Clin Psychiatry* 1999;60:752-8.
- 19 Zimmerman M, Mattia JI. *Axis I diagnostic comorbidity and borderline personality disorder*. *Compr Psychiatry* 1999;40:245-52.
- 20 Zlotnick C, Johnson DM, Yen S, Battle CL, Sanislow CA, Skodol AE, et al. *Clinical features and impairment in women with borderline personality disorder (BPD) with posttraumatic stress disorder (PTSD), BPD without PTSD, and other personality disorders with PTSD*. *J Nerv Ment Dis* 2003;191:706-13.
- 21 Conklin CZ, Bradley R, Westen D. *Affect regulation in borderline personality disorder*. *J Nerv Ment Dis* 2006;194:69-77.
- 22 Akiskal HS. *Subaffective disorders: dysthymic, cyclothymic, and bipolar II disorders in the borderline realm*. *Psychiatr Clin North Am* 1981;4:25-46.
- 23 Blacker D, Tsuang MT. *Contested boundaries of bipolar disorder and the limits of categorical diagnosis in psychiatry*. *Am J Psychiatry* 1992;149:1473-83.
- 24 Skodol AE, Stout RL, McGlashan TH, Grilo CM, Gunderson JG, Shea MT, et al. *Co-occurrence of mood and personality disorders: a report from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study (CLPS)*. *Depress Anxiety* 1999;10:175-82.
- 25 Perugi G, Akiskal HS. *The soft bipolar spectrum re-defined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related conditions*. *Psychiatr Clin North Am* 2002;25:713-37.
- 26 Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF. *Bipolar II with and without cyclothymic temperament: "dark" and "sunny" expressions of soft bipolarity*. *J Affect Disord* 2003;73:49-57.
- 27 Perugi G, Toni C, Traverso MC, Akiskal HS. *The role of cyclothymia in atypical depression: toward a data-based reconceptualization of the borderline-bipolar II connection*. *J Affect Disord* 2003;73:87-98.
- 28 Benazzi F. *Borderline personality-bipolar spectrum relationship*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:68-74.
- 29 Deltito J, Martin L, Riefkhol J, Austria B, Kissilenko A, Corless C, Morse P. *Do patients with borderline personality disorder belong to the bipolar spectrum?* *J Affect Disord* 2001;67:221-8.
- 30 Silverman JM, Pinkham L, Horvath TB, Coccaro EF, Klar H, Scheer S, et al. *Affective and impulsive personality disorder traits in the relatives of patients with borderline personality disorder*. *Am J Psychiatry* 1991;148:1378-85.
- 31 American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder*. *Am J Psychiatry* 2001;158:1-52.
- 32 Oldam JM. *Guideline Watch 2005. Practice Guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder*. Arlington, VA: American Psychiatric Association 2005.
- 33 Siever LJ, Davis KL. *A psychobiological perspective on the personality disorders*. *Am J Psychiatry* 1991;148:1647-58.
- 34 Siever L, Trestman RL. *The serotonin system and aggressive personality disorder*. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8(Suppl 2):33-9.
- 35 Zanarini MC, Frankenburg FR, Dubo ED, Sickel AE, Trikha A, Levin A, et al. *Axis I comorbidity of borderline personality disorder*. *Am J Psychiatry* 1998;30:149-56.
- 36 Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Reich DB, Silk KR. *Axis I comorbidity in patients with borderline personality disorder: 6-years follow-up and prediction of time to remission*. *Am J Psychiatry* 2004;161:2108-114.
- 37 Comtois KA, Cowley DS, Dunner DL, Roy-Byrne PP. *Relationship between borderline personality disorder and Axis I diagnosis in severity of depression and anxiety*. *J Clin Psychiatry* 1999;60:752-8.
- 38 Zimmerman M, Mattia JI. *Axis I diagnostic comorbidity and borderline personality disorder*. *Compr Psychiatry* 1999;40:245-52.
- 39 Zittel Conklin C, Western D. *Borderline personality disorder in clinical practice*. *Am J Psychiatry* 2005;162:867-75.
- 40 Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, Jimerson DC, Klein WJ, Bunney WE, et al. *Aggression, suicide and serotonin: relationships to CSF amine metabolites*. *Am J Psychiatry* 1982;139:741-6.
- 41 Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB. *Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders: correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior*. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:587-99.
- 42 Raine A, Sheard C, Reynolds GP, Lencz T. *Pre-frontal structural and functional deficits associated with individual differences in schizotypal personality*. *Schizophr Res* 1992;7:237-47.
- 43 Weinberger DR. *A connectionist approach to the prefrontal cortex*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993;5:241-53.

- 44 Cowdry RW, Gardner DL. *Pharmacotherapy of borderline personality disorder. Alprazolam, carbamazepine, trifluoroperazine and tranlylcypromine*. Arch Gen Psychiatry 1988;45:111-9.
- 45 Parsons D, Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Tricamo E, Harrison W. *Phenelzine, imipramine and placebo in borderline patients meeting criteria for atypical depression*. Psychopharmacol Bull 1989;25:524-34.
- 46 Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, Ulrich RF. *Continuation pharmacotherapy of borderline personality disorder with haloperidol and phenelzine*. Am J Psychiatry 1993;150:1843-8.
- 47 Soloff PH, George A, Nathan RS, Schulz PM, Ulrich RF, Perel JM. *Progress in pharmacotherapy of borderline disorders. A double-blind study of amitriptyline, haloperidol, and placebo*. Arch Gen Psychiatry 1986;43:691-7.
- 48 Soloff PH, George A, Nathan RS, Schulz PM, Perel JM. *Behavioral dyscontrol in borderline patients treated with amitriptyline*. Psychopharmacol Bull 1987;23:177-81.
- 49 Soloff PH, George A, Nathan RS, Schulz PM, Cornelius JR, Herring J, et al. *Amitriptyline vs. haloperidol in borderlines: final outcomes and predictors of response*. J Clin Psychopharmacol 1989;9:238-46.
- 50 Links PS, Steiner M, Boiago I. *Lithium therapy for borderline patients: preliminary findings*. J Clin Psychopharmacol 1990;4:173-81.
- 51 Brown GL, Goodwin FK. *Cerebrospinal fluid correlates of suicide attempts and aggression*. Ann NY Acad Sci 1986;487:175-88.
- 52 Stanley M, Stanley B. *Postmortem evidence for serotonin's role in suicide*. J Clin Psychiatry 1990;51(Suppl):22-8.
- 53 Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Murrer G, Cochrane K, Cooper TB, et al. *Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders: correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior*. Arch Gen Psychiatry 1989;46:587-99.
- 54 Markovitz PJ, Calabrese JR, Schulz SC, Meltzer HY. *Fluoxetine in treatment of borderline and schizotypal personality disorder*. Am J Psychiatry 1991;148:1064-7.
- 55 Markovitz P. *Pharmacotherapy of impulsivity, aggression and related disorder*. In: Hollander E, Stein DJ, editors. *Impulsivity and aggression*. New York: John Wiley and Sons 1995, pp. 263-87.
- 56 Teicher MH, Glod CA, Cole JO. *Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment*. Am J Psychiatry 1990;147:207-10.
- 57 Fava M, Alpert JE, Borus JS, Nierenberg AA, Pava JA, Rosenbaum JF. *Patterns of personality disorder comorbidity in early-onset major depression*. Am J Psychiatry 1996;153:1308-12.
- 58 Mann JJ, Kapur S. *The emergence of suicidal ideation and behavior during antidepressant pharmacotherapy*. Arch Gen Psychiatry 1991;48:1027-33.
- 59 Norden MJ. *Fluoxetine in borderline personality disorder*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1989;13:885-93.
- 60 Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, Ulrich R.F. *Fluoxetine trial in borderline personality disorder*. Psychopharmacol Bull 1990;26:149-52.
- 61 Teicher MH, Glod CA, Colo JO. *Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment*. Am J Psychiatry 1990;147:207-10.
- 62 Kavoussi RJ, Liu J, Coccaro EF. *An open trial of sertraline in personality disordered patients with impulsive aggression*. J Clin Psychiatry 1994;55:137-41.
- 63 Salzman C, Wolfson AN, Schatzberg A, Looper J, Henke R, Albanese M, et al. *Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder*. J Clin Psychopharmacol 1995;15:23-9.
- 64 Coccaro JF, Kavoussi RJ. *Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality – disordered subjects*. Arch Gen Psychiatry 1997;54:1081-8.
- 65 Rinne T, de Kloet ER, Wouters L, Goekoop JG, Derijk RH, van den Brink W. *Hyperresponsiveness of between clinical subtypes of patients with border-hypothalamic-pituitary-adrenal axis to combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone challenge in female borderline personality disorder subjects with a history of sustained childhood abuse*. Biol Psychiatry 2002;52:1102-12.
- 66 Soloff PH. *Algorithms for pharmacological treatment of personality dimensions: symptom-specific treatments for cognitive-perceptual, affective, and impulsive-behavioral dysregulation*. Bull Menninger Clin 1998;62:195-214.
- 67 Zanarini MC, Frankenburg FR, Paranchini EA. *A preliminary randomized trial of fluoxetine, olanzapine, and the olanzapine-fluoxetine combination in women with borderline personality disorder*. J Clin Psychiatry 2004;65:903-7.
- 68 Oquendo MA, Mann JJ. *The biology of impulsivity and suicidality*. Psychiatr Clin North Am 2000;23:11-25.
- 69 Coccaro EF, Lee R, McCloskey M. *Norepinephrine function in personality disorder: plasma free MHPG correlates inversely with life history of aggression*. CNS Spectr 2003;8:731-6.
- 70 Paris J, Zweig-Frank H, Kin NM, Schwartz G, Steiger H, Nain NP. *Neurobiological correlates of diagnosis and underlying traits in patients with borderline personality disorder compared with normal controls*. Psychiatry Res 2004;121:239-52.
- 71 Gollan JK, Lee R, Coccaro EF. *Developmental psychopathology and neurobiology of aggression*. Dev Psychopathol 2005;17:1151-71.

- ⁷² Soloff PH, Price JC, Meltzer CC, Fabio A, Frank GK, Kaye WH. *5HT_{2A} receptor binding is increased in borderline personality disorder*. *Biol Psychiatry* 2007;62:580-7.
- ⁷³ Ni X, Bismil R, Chan K, Sicard T, Bulgin N, McMain S, et al. *Serotonin 2A receptor gene is associated with personality traits, but not to disorder, in patients with borderline personality*. *Neurosci Lett* 2006;408:214-9.
- ⁷⁴ Ni X, Sicard T, Bulgin N, Bismil R, Chan K, McMain S, et al. *Monoamine oxidase a gene is associated with borderline personality disorder*. *Psychiatr Genet* 2007;17:153-7.
- ⁷⁵ Lyons-Ruth K, Holmes BM, Sasvari-Skezely M, Ronai Z, Nemoda Z, Pauls D. *Serotonin transporter polymorphism and borderline or antisocial traits among low-income young adults*. *Psychiatr Genet* 2007;17:339-43.
- ⁷⁶ Pascual JC, Soler J, Baiget M, Cortès A, Menoyo A, Barrachina J, et al. *Associated between the serotonin transporter gene and personality traits in borderline personality disorder patients evaluated with Zuckerman-Zuhlman Personality Questionnaire (ZKPQ)*. *Actas Esp Psiquiatr* 2007;35:382-6.
- ⁷⁷ Markovitz P, Wegner S. *Venlafaxine in the treatment of borderline personality disorder*. *Psychopharmacol Bull* 1995;21:773-7.
- ⁷⁸ Sansone RA, Butler M, Dakroub H, Pole M. *Borderline personality symptomatology and employment disability: a survey among outpatients in an internal medicine clinic*. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006;8:153-7.
- ⁷⁹ Nicolini H, Bakish D, Duenas H, Spann M, Erickson J, Hanberg C, et al. *Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: examination from duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trials*. *Psychol Med* 2009;39:267-76.
- ⁸⁰ Nemeroff CB, Schatzberg AF, Goldstein DJ, Detke MJ, Ly Y, Tran PV. *Duloxetine for the treatment of major depressive disorder*. *Psychopharmacol Bull* 2002;36:106-32.
- ⁸¹ Brecht S, Courteuisse C, Debieuvre C, Croenvein J, Desai D, Raskin J, et al. *Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial*. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1707-16.
- ⁸² Dunner DL, Whitmyer VG, Komstein SG, Meyers AL, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM, et al. *A comparison of initial duloxetine dosing strategies in patients with major depressive disorder*. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1921-30.
- ⁸³ Hudson JI, Perahia DG, Gilaberte I, Wang F, Watkin JG, Detke MJ. *Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: an open-label study*. *BMC Psychiatry* 2007;28:7-43.
- ⁸⁴ Raskin J, Wiltse CG, Dinkell JJ, Walker DJ, Desai D, Katona C. *Safety and tolerability of duloxetine at 60 mg once daily in elderly patients with major depressive disorders*. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:32-8.
- ⁸⁵ Koponen H, Allgulander C, Erickson J, Dunayevich E, Pritchett Y, Detke MJ, et al. *Efficacy of duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: implications for primary care physicians*. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007;9:100-7.
- ⁸⁶ Endicott J, Russell JM, Raskin J, Detke MJ, Erickson J, Ball SG, et al. *Duloxetine treatment for role functioning improvement in generalized anxiety disorder: three independent studies*. *J Clin Psychiatry* 2007;68:518-24.
- ⁸⁷ Hartford J, Kornstein S, Liebowitz M, Pigott T, Russell J, Detke M, et al. *Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and active-controlled trials*. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:167-74.
- ⁸⁸ Rynn M, Russell J, Erickson J, Detke MJ, Ball S, Dinkel J. *Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: a flexible-dose, progressive titration, placebo-controlled trial*. *Depress Anxiety* 2008;24:182-9.
- ⁸⁹ Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder*. *Pain* 2005;119:5-15.
- ⁹⁰ Arnold LM. *Duloxetine and other antidepressant in the treatment of patients with fibromyalgia*. *Pain Med* 2007;8(Suppl 2):863-74.
- ⁹¹ Russell JJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, et al. *Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial*. *Pain* 2008;136:432-44.
- ⁹² Bellino S, Paradiso E, Bozzatello P, Bogetto F. *Efficacy and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with borderline personality disorder: a pilot study*. *J Psychopharmacol* 2008 Nov 21 [Epub ahead of print].
- ⁹³ Nosè M, Cipriani A, Biancosino B, Grassi L, Barbui C. *Efficacy of pharmacotherapy against core traits of borderline personality disorder: meta-analysis of randomized controlled trials*. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:345-53.
- ⁹⁴ Binks CA, Fenton M, McCorthy L, Lee T, Adams CE, Duggan C. *Pharmacological interventions for people with borderline personality disorder*. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD005653.