Un approccio dimensionale al disturbo di personalità borderline

A dimensional approach to borderline personality disorder

B. Dell'Osso, G. Camuri, H. Berlin*, M. Serati, A.C. Altamura

Dipartimento di Psichiatria, Università di Milano, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano; * Departiment of Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine, One Gustave L. Levy Place, New York

Key words

Borderline Personality disorder (BPD) • Comorbidity • Neuropsychobiology • Dimensions

Summary

Background

Borderline Personality Disorder (BPD) is one of the most prevalent personality disorders affecting approximately 1-2% of the general population in the U.S., with an incidence up to 20% in psychiatric settings. Complex interactions between genetic, neurobiological and environmental factors are involved in the pathogenesis of BPD, resulting in core dimensional symptoms such as emotional dysregulation, impulse dyscontrol, aggression, cognitive dysfunctions and dissociative states. Comorbidity with other mental disorders is frequent in BPD, particularly for mood and anxiety disorders, psychotic spectrum disorders, other personality disorders and substance abuse/dependence. Suicidal ideation is frequently experienced by BPD subjects as well, and almost 10% of affected patients who have committed suicide by adulthood. As a consequence, BPD patients are high utilizers of health care resources and the correct clinical management of this disorder represents a challenge for psychiatrists. The aim of the present review is to provide a dimensional approach to BPD with specific emphasis to neuropsychological and biological findings in BPD and their relation to clinical aspects such as comorbidity patterns and treatment issues.

Methods

Review of existing literature, through search of relevant papers in the major medical and psychological data bases.

Results

Neurobiological studies have shown that symptoms and behaviors of BPD are partly associated with alterations in basic neurocognitive processes, involving glutamatergic, dopaminergic and serotoninergic systems. In addition, neuroimaging studies in BPD patients indicated differences in the volume and activity of specific brain regions related to emotion and impulse control, such as the prefrontal cortex, cingulate cortex, amygdala and hippocampus (Table I). As for other mental disorders, genetic vulnerability and environmental factors play a critical role for the development of these neuropsychobiological alterations and, ultimately, to the development of BPD. Nevertheless, a multiple concomitant involvement of different neurobiological circuits in BPD is supposed to produce specific cognitive dysfunctions and results in heterogeneous symptom dimensions that may be targeted with specific treatment interventions including different forms of psychotherapy and the combination of pharmacological agents.

Conclusion

In the light of the complex neuropsychobiological aspects underlying the pathophysiology of BPD, a dimensional approach including the use of different spectrum models and a comprehensive investigation of the main comorbidity patterns and symptom dimensions, seems not only of academic interest but, particularly, of great clinical importance in order to orient clinicians to the most appropriate treatment choice (Table III).

Corrispondenza:
dott. Bernardo Dell'Osso, Dipartimento di Psichiatria, Università di Milano, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, via Francesco Sforza 35, 20122, Milano, Italia • Tel. +39 02 55035994 • Fax +39 02 50320310 • E-mail: bernardo.dellosso@policlinico.mi.it

Introduzione

Il disturbo di personalità borderline (BPD) è una condizione frequente e invalidante, attualmente inclusa tra i disturbi di personalità di asse II, cluster B, dal DSM IV-TR [1].

Il BPD è una sindrome multidimensionale caratterizzata da sintomi eterogenei, che includono oscillazioni dell'umore, impulsività e autolesionismo, relazioni instabili e deficit cognitivi, ognuno dei quali sottende verosimilmente specifiche alterazioni neurobiologiche e neuropsicologiche [2].

Un recente studio epidemiologico americano riporta che la prevalenza nel corso della vita del BPD è stimata attorno al 5,9%, senza particolari differenze tra uomini e donne, e con una maggiore prevalenza nei giovani e negli adulti separati/divorziati/vedovi e negli individui con un basso reddito e un basso livello d'istruzione [3].

Nonostante il BPD sia considerato una condizione cronica, gran parte dei pazienti tende a migliorare nel tempo, e la maggioranza di essi riacquista un normale funzionamento attorno all'età di 40 anni [4]. Infatti i risultati dal NIMH *Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study* indicano che a 2 anni dalla diagnosi di BPD, solo il 44% dei pazienti soddisfa ancora i criteri della diagnosi originale [5].

Come per la maggior parte dei disturbi mentali, l'eziologia del BPD è multifattoriale, con il coinvolgimento di fattori biologici, psicologici e socioambientali nello sviluppo della patologia. Facendo inoltre riferimento all'eterogeneità sintomatologica del BPD e alla frequente comorbidità con altri disturbi psichiatrici, il BPD è stato incorporato in diversi modelli dimensionali basati sulla presenza di alterazioni a livello neurobiologico, neuropsicologico e sulla presenza di specifici *patterns* di comorbidità e risposta ai trattamenti.

Lo scopo del presente lavoro è fornire una revisione aggiornata e completa dei più recenti dati neurobiologici, neuropsicologici e clinici sul BPD, ponendo un'attenzione particolare alla comorbidità, ai modelli dimensionali e alle relative implicazioni del trattamento.

Anomalie neurobiologiche del BPD

Una comprensione migliore dei meccanismi neurobiologici alla base del BPD permette di aprire nuove strade alla terapia, oltre che di modificare il decorso clinico e la risposta alle attuali terapie di una condizione disabilitante e difficile da trattare [6].

Le basi neurobiologiche del BPD sono supportate dalla documentata presenza di alterazioni a livello del sistema serotoninergico, dalla suscettibilità genetica, da anomalie cerebrali e da disfunzioni cognitive presenti nei pazienti affetti da BPD [7].

Essendo il decorso clinico del BPD piuttosto eterogeneo, è possibile che vi siano differenti alterazioni neurobiologiche alla base delle diverse dimensioni sintomatologiche e può essere per questo importante suddividere i pazienti con BPD in sottotipi caratterizzati da uno specifico fenotipo clinico, in modo da identificare coloro che presentino un più alto rischio di condotte autolesive, caratteristici *patterns* di comorbidità ed abuso di sostanze, rischio suicidario e una probabile comune risposta a determinate terapie [8].

Uno studio condotto da Paris et al. [9] ha verificato l'ipotesi presentata in origine da Siever e Davis [10], secondo la quale le principali dimensioni sintomatologiche del BPD sono correlate a due maggiori disfunzioni neurobiologiche: l'impulsività associata ad una bassa attività serotoninergica centrale e l'instabilità affettiva ad una bassa attività noradrenergica. I risultati dello studio sembrerebbero aver supportato esclusivamente la prima ipotesi.

Studi genetici sul BPD sono invece ancora in fase iniziale. L'ereditabilità del disturbo sarebbe significativa, come suggerito dalla concordanza del 35% tra gemelli monozigoti e del 7% tra i dizigoti [11]. Ulteriori evidenze provano come alcuni sintomi centrali del BPD, tra cui l'impulsività e l'aggressività, possano essere altamente ereditabili [12 13]. I geni apparsi da tempo correlati al BPD sono quelli coinvolti nel sistema serotoninergico. È stato studiato che il polimorfismo genetico della regione del trasportatore della 5-HT (5-HTTLPR) presenta due alleli, uno corto e uno lungo; Retz et al. [14] hanno riportato in un recente studio un'associazione tra la presenza dell'allele corto e lo sviluppo di comportamenti violenti.

Lyons-Ruth et al. [15] hanno evidenziato un'associazione tra l'allele corto del 5HTTLPR e i tratti borderline e antisociali di giovani adulti, indicando che quelli con più basso status socioeconomico e con l'allele corto del 5HTTLPR siano più suscettibili a sviluppare tratti antisociali o borderline.

Uno studio recente ha cercato di valutare se il polimorfismo funzionale del gene C-1019 G del recet-

tore 5-idrossitriptamina (1A) (5-HTR(1A)) fosse associato a modificazioni dell'amigdala nei pazienti con BPD, indicando un possibile coinvolgimento di questa struttura nella biopatogenesi del BPD [16].
Riguardo alle anomalie strutturali e funzionali del BPD, studi di neuroimaging hanno evidenziato diverse disfunzioni di specifiche aree cerebrali quali quella fronto-limbica, che sembra mediare numerosi sintomi del BPD. La regione fronto-limbica comprende il giro cingolato anteriore, la corteccia orbito-frontale e prefrontale dorso-laterale, l'ippocampo e l'amigdala. Alcuni sintomi caratteristici del BPD, in particolare, sono associati ad un disfunzionamento dell'amigdala e del sistema limbico, i quali controllano le emozioni, la rabbia, la paura e le reazioni impulsive. È stato riportato come l'ippocampo e l'amigdala dei pazienti con BPD siano più piccoli del 16% rispetto ai controlli, suggerendo che un'esperienza traumatica possa avere portato a tali cambiamenti neuro-anatomici [17]. Nel complesso, questi dati confermano che nel BPD, a differenza del PTSD, non è ridotto solo il volume dell'ippocampo, ma anche quello dell'amigdala.
Tebartz van Elst et al. [18] hanno provato ad analizzare la relazione intercorrente tra la diminuzione del volume dell'amigdala ed eventuali alterazioni neurochimiche della stessa, utilizzando una metodica di MRI morfometrica e spettroscopica, e hanno trovato una significativa riduzione del volume dell'amigdala nei pazienti con BPD e un aumento della concentrazione di creatina nell'amigdala di sinistra dei pazienti con BPD, ipotizzando quindi una connessione tra la perdita di volume, la psicopatologia e alcune alterazioni neurochimiche.
Un altro interessante riscontro nei pazienti con BPD è il ridotto volume ippocampale, come indicato da alcuni studi volumetrici con RM [19]. Tuttavia, non è ancora noto con certezza se il volume ridotto sia dovuto ad un'aumentata attività stress-correlata dei sistemi neurobiologici (per esempio dell'HPA) o se sia geneticamente determinato [20]. È ormai confermato che la diminuzione del volume dell'ippocampo non sia specifica del BPD, poiché si riscontra anche in soggetti con PTSD cronico, così come in pazienti affetti da depressione maggiore, soprattutto se l'anamnesi è positiva per abusi durante l'infanzia [19]. Questa diminuzione di volume può essere la conseguenza di uno stress cronico, di disfunzioni dell'asse HPA, dell'ipercortisolemia e degli effetti neurotossici del cortisolo sui neuroni dell'ippocampo e di una riduzione dei fattori neurotrofici [21].
Si suppone che una disfunzione del sistema dopaminergico possa essere associata ad alcuni sintomi del BPD. La dopamina ha infatti un ruolo importante nei tre sintomi centrali del BPD: la disregolazione emotiva, l'impulsività e i deficit cognitivo-percettivi, ipotesi indirettamente supportata dall'efficacia di alcuni antipsicotici tipici e atipici nel BPD. Inoltre, si suppone che una iperattività dopaminergica sia correlata all'iperattività dell'amigdala, con conseguente compromissione della regolazione emozionale [22].
Diversi sintomi e disfunzioni del BPD, quali la dissociazione, la possibile presenza di sintomi psicotici, le alterazioni della nocicezione, possono essere determinati da una disregolazione della trasmissione glutammatergica, e potrebbero rispondere positivamente a un trattamento con agonisti puri/parziali dei recettori NMDA, con miglioramento della memoria, dell'apprendimento e dei processi cognitivi [23].
Studi con PET hanno evidenziato nei pazienti con BPD un ipometabolismo del glucosio in varie aree cerebrali, tra cui la corteccia prefrontale (corteccia frontale dorso-laterale), il sistema limbico (corteccia del cingolo anteriore) rispetto ai controlli sani. Questi dati suggeriscono che il disturbo borderline possa essere il risultato di un'insufficiente regolazione della corteccia prefrontale sul sistema limbico [24]. È stata inoltre osservata una diminuzione della ricaptazione del glucosio nella corteccia orbito-frontale (OFC) mediale che potrebbe essere associata al comportamento impulsivo [25].
Le principali alterazioni neurobiologiche riportate sono riassunte nella Tabella I.

Aspetti neuropsicologici del BPD

Nei pazienti con BPD si riscontrano con una certa frequenza deficit cognitivi e percettivi, deficit mnesici, dell'attenzione, del linguaggio e delle funzioni esecutive [26-28]. Sono state inoltre riportate in questi pazienti alcune anomalie neuropsichiatriche, quali lievi segni neurologici (sottili anomalie all'esame neurologico) e la presenza di uno specifico disfunzionamento correlato in determinati test neuropsicologici (NP) [29-32]. È stata riscontrata una prevalenza dei segni neurologici nell'emisoma sinistro (suggerendo un coinvolgimento dell'emisfero destro) ed una probabile associazione con

TABELLA I.
Principali dati neurobiologici riscontrati in pazienti con BPD. *Major neurobiological findings in patients with BPD.*

Studi	Alterazioni	Possibili correlati clinici
Neurotrasmettitoriali	Deficit 5-HT [9] Deficit NA [9] Iperattività DA [22] Disregolazione glutammatergica [23]	Impulsività Instabilità affettiva Disregolazione emotiva, impulsività, deficit cognitivo-percettivi Dissociazione, sintomi psicotici, alterazioni nocicettive
Neuroimaging strutturale (MRI) e funzionale (PET, SPECT, fMRI)	RM: ridotto volume ippocampo e amigdala [17] Aumento concentrazione di creatina nell'amigdala sx [18] PET: ipometabolismo glucosio nella corteccia frontale dorso-laterale e nella corteccia del cingolo anteriore [24] Insufficiente regolazione della corteccia prefrontale sul sistema limbico [24] PET: dimuinuita ricaptazione glucosio nella OFC [25]	Impulsività

la presenza di alterazioni delle funzioni esecutive del lobo frontale [31]. I primi studi neuro-comportamentali sostenevano un'associazione tra BPD e disfunzioni cerebrali acquisite o dello sviluppo (prefrontali e temporo-limbiche in particolare), tali da ipotizzare che le alterazioni cognitive fossero in parte causate da fattori organici [33-41].
In una review di 14 studi NP su pazienti con BPD [42] è stato osservato come il 71% degli studi evidenziasse delle disfunzioni in un ampio range di dimensioni cognitive. I pazienti con BPD presentano deficit di memoria verbale e non (visiva), della percezione visiva, della velocità visuo-motoria, della ripetizione e di diversi ambiti cognitivi che riguardano operazioni associative [43-47], di funzioni visuo-spaziali, dell' attenzione [44 48-51], del riconoscimento delle emozioni [52], e disfunzioni cognitive a livello della programmazione, flessibilità cognitiva, capacità di prendere decisioni [53].
Recenti studi NP sul BPD che hanno utilizzato test a più ampio spettro rispetto ai precedenti hanno identificato in modo più specifico alcuni deficit neurocognitivi. Numerosi studi evidenziano che i pazienti con BPD presentano disfunzioni esecutive, o meglio inibitorie (quando esaminati al test Go-NOgo), verosimilmente dovute alla presenza di anomalie a livello prefrontale [51 53-56]. Probabilmente come conseguenza della loro instabilità emotiva, i pazienti BPD hanno rivelato difficoltà a sopprimere attivamente informazioni superflue quando di natura avversa [57]. Questi pazienti inoltre commettono un maggior numero di errori di inibizione rispetto ai controlli sani in alcune prove (*anti-saccade task*), in contrapposizione alla loro predisposizione generale alle risposte impulsive, come misurato dagli sbagli anticipatori [58]. Berlin et al. [59] hanno trovato in pazienti con BPD una relazione tra l'impulsività e un senso soggettivo del tempo più rapido e tra altri sintomi e disfunzioni della OFC. Questo studio riflette come i diversi sintomi del disturbo borderline possano essere separati tra loro e perciò attribuiti a differenti deficit cognitivi, così come a diversi sistemi cerebrali.
Nonostante la variabilità degli studi clinici, si pensa che i deficit cognitivi dei pazienti con BPD riflettano disfunzioni prefrontali e temporo-limbiche [60], che a loro volta condizionano l'impulsività, la disregolazione affettiva e i deficit cognitivi sociali che caratterizzano il BPD [37 39]. Per esempio, diversi autori hanno trovato che i pazienti con BPD presentano rispetto ai controlli sani deficit della memoria visiva/non verbale [48 61], delle funzioni esecutive,

soprattutto in ambito non verbale [48 53 61], e nelle funzioni visuo-spaziali [46 49 51 61]. Monarch et al. hanno visto che, sempre in confronto ai controlli sani e in relazione al ruolo della corteccia frontale subcorticale e delle regioni temporo-limbiche, i pazienti con BPD avevano deficit dell' attenzione-vigilanza, della comprensione delle parole e della memoria [42].

In una recente review di 29 studi NP sul BPD [62], più dell'80% di questi riportano un danno in uno o più domini cognitivi, indipendentemente dalla presenza di depressione, in seguito a deficit dell'OFC e della corteccia prefrontale dorso-laterale, generali o specifici. In una meta-analisi di 10 studi NP [63] i pazienti con BPD rispondevano a tutte le dimensioni cognitive testate (attenzione, flessibilità emotiva, programmazione, apprendimento, velocità processuale e abilità visuo-spaziali) mostrando una maggiore compromissione rispetto ai controlli sani, soprattutto a livello delle funzioni non verbali, facendo ipotizzare un maggior coinvolgimento dell'emisfero destro.

In conclusione, questi dati supportano l'esistenza di una disfunzione fronto-temporale, prevalentemente confinata all'emisfero destro, alla base dei deficit osservati nei test NP compiuti dai pazienti con BPD (per esempio delle funzioni esecutive non verbali e della memoria visiva) [48 61 63 64]. Tale dato è confermato anche da studi di neuroimaging del BPD che documentano la presenza di anomalie strutturali e funzionali del circuito fronto-limbico, che coinvolge sia l'OFC che l'amigdala, e che sono probabilmente alla base di alcuni sintomi [65 66].

Disfunzioni prefrontali

Numerosi studi NP sostengono che i deficit primari dei pazienti con BPD, come quelli nelle funzioni esecutive, tra cui la difficoltà a decidere e la tendenza a prendere decisioni rischiose e la difficoltà a programmare [53 67-69], riflettano una disfunzione della corteccia frontale e orbito-frontale [31 39 40 43 51 53]. La difficoltà che hanno i pazienti con BPD in ambito decisionale potrebbe associarsi sia alle caratteristiche comportamentali di affettività sregolata e/o impulsività, e potrebbe trovare un correlato biologico nel disfunzionamento e nella riduzione del volume dell'OFC o dell'amigdala [7 25 70-73]. Il modello "frontale" dei deficit cognitivi, ritrovato nei pazienti con BPD, si riscontra anche nei sintomi cognitivi e fisiologici osservati nei pazienti con lesioni della OFC[74] e in alcuni aspetti comportamentali d'impulsività che definiscono il BPD [31].

Berlin et al. [7] hanno trovato che i pazienti con BPD hanno deficit NP simili a quelli di pazienti con lesioni della OFC; tale dato implica che i sintomi centrali del BPD, in particolare l'impulsività, essendo simili alle conseguenze di un danno a livello della OFC, siano dovute a una disfunzione di questa regione (diminuzione del volume o dell'attività); altri sintomi invece, quali la forte emozionalità e altri aspetti personologici (nevrosi, introversione, scarso insight) sarebbero da correlarsi ad altre aree cerebrali. I pazienti con BPD, a differenza di quelli con lesioni della OFC, possono avere uno squilibrio neurochimico o un'iperattività dell'amigdala [75], che influenzerebbe la loro emozionalità e i loro disturbi di personalità. La OFC ha estese connessioni con l'amigdala e ha un ruolo nel correggere/modulare le risposte emotive e comportamentali [76-80] e nel guidare le decisioni e le risposte adattative selezionate dall'associazione stimolo-rinforzo[7]. In un sottogruppo di pazienti con BPD possono presentarsi un'aumentata attività limbica, una diminuita funzione della OFC e del circuito frontolimbico [39].

Disfunzione temporolimbica

I test NP hanno mostrato anche un alterato pattern neuro-cognitivo tra i pazienti con BPD, che implica il coinvolgimento dei lobi temporali [46 49 51]. Sono stati infatti riportati deficit della memoria uditiva e visiva, della discriminazione e del filtro visivo [46]. I pazienti con epilessia del lobo temporale evidenzierebbero un quadro simile ai test che valutano la memoria verbale e non [81-85]. È interessante notare come i criteri diagnostici per il BPD richiamino le classiche descrizioni della sindrome comportamentale interictale (per esempio la personalità del lobo temporale) [86]. I deficit di performance dei pazienti con BPD ai test sensitivi per le disfunzioni del lobo temporale (test di memoria verbale e non) farebbero pensare all'ipotesi che un sottogruppo di pazienti con BPD possa avere un disturbo epilettico non diagnosticato alla base (per esempio un'epilessia temporo-limbica) [87], sebbene siano necessarie ulteriori conferme a questa ipotesi.

Una disfunzione temporo-limbica è evidenziata da ulteriori studi che riportano deficit nel riconoscimento delle emozioni facciali e della consapevolezza emotiva nei pazienti con BPD rispetto ai con-

trolli [88 89]. I pazienti con BPD inoltre, rispondono più intensamente alle emozioni negative [88], e riconoscono in modo più accurato dei controlli le espressioni facciali di paura, ad indicare verosimilmente un condizionamento verso questo stato [52]. Secondo studi di imaging cerebrale questa predisposizione negativa attribuibile ai pazienti con BPD, potrebbe spiegarsi in una maggior responsività dell'amigdala alle emozioni facciali [72].
Infine i test NP effettuati in pazienti con BPD riportano un deficit delle capacità visuo-spaziali (funzione localizzata nel lobo parietale inferiore [90]), e l'effetto sul dominio visuo-spaziale ritrovato in un lavoro di metanalisi [63] suggeriscono la presenza di anomalie a livello del lobo parietale [91-95.] Questa regione cerebrale potrebbe essere disfunzionale nei pazienti con allucinazioni di diversa natura [90].
Le principali anomalie neuropsicologiche riportate nei pazienti con BPD sono riassunte nella Tabella II.

Comorbidità e modelli dimensionali del BPD

La complessità dei dati neurobiologici e neurochimici riportati in pazienti con BPD riflette l'etereogeneità clinica del disturbo e la frequente comorbidità con altri disturbi psichiatrici.
L'analisi dei *patterns* di comorbidità nel BPD richiede alcune considerazioni epidemiologiche preliminari e una classificazione dei principali modelli dimensionali che possono includere il BPD.
Johnson et al. [96] nel *Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study* hanno indagato la relazione tra genere e comorbidità nel BPD e hanno trovato che le donne presentano più spesso una comorbidità con PTSD cronico, con disturbi alimentari, con disturbi d'identità che rientrano nei criteri del BPD, mentre gli uomini con abuso di sostanze e disturbi di personalità schizotipici, narcisistici o antisociali.
Un altro studio recente ha confrontato negli uomini e nelle donne la gravità dei sintomi, la frequenza e la comorbidità psichiatrica, la qualità della vita e l'utilizzo delle strutture sanitarie e ha trovato importanti differenze. Le donne sarebbero più frequentemente affette da disturbi d'ansia (in particolare il disturbo d'ansia generalizzato), da disturbi somatoformi e da disturbi di personalità istrionica. Il disturbo di personalità antisociale sarebbe invece più comune negli uomini. Le donne hanno un comportamento che presenta più lati depressivi, ansiosi, ossessivo-compulsivi, disfunzioni cognitive e affettività negativa; più spesso inoltre soddisfano il criterio della "paranoia-dissociazione" del BPD. Le donne in aggiunta presenterebbero sintomi emotivi più severi, un peggior disfunzionamento sociale e funzionale rispetto agli uomini [97].
Asnaani et al. [98], utilizzando il numero di criteri

TABELLA II.
Dati di interesse neuropsicologico nei pazienti con BPD. *Neuropsychological findings in patients with BPD.*

Anomalie neuropsicologiche
Difunzioni in un ampio range di domini cognitivi [42]
Disfunzioni esecutive, deficit cognitivi, percettivi, mnesici, dell'attenzione,del linguaggio [26 28]
Disfunzioni della percezione visiva, della velocità visuo-motoria, della ripetizione, delle operazioni associative [43 47]
Maggiori errori di inibizione rispetto ai controlli al test GO-No-GO [51 53 56] e all'anti-saccade test [58]
Difficoltà a sopprimere informazioni di natura avversa [57]
Senso soggettivo del tempo più rapido [59]
Alterato pattern neuro-cognitivo con deficit della memoria uditiva e visiva, della discriminazione e del filtro visivo [46], deficit di riconoscimento delle emozioni facciali e deficit di consapevolezza emotiva, correlati a una disfunzione temporolimbica [88 89]
Deficit funzioni esecutive, quali programmazione e decisioni [53 67 69] e impulsività correlati a deficit dell'OFC e della corteccia prefrontale [7]
Maggior responsività alle espressioni facciali di paura correlata a una disfunzione dell'amigdala [72 88 89]
Deficit capacità visuo-spaziali e allucinazioni di diversa natura correlati a una disfunzione del lobo parietale [90 91 95]

del BPD per attribuire una gravità al disturbo, hanno trovato che i pazienti con un numero maggiore di criteri presentavano anche una storia di abuso di sostanze, comportamenti suicidari e un più alto tasso di comorbidità con disturbi di Asse II.
Approssimativamente il 10% dei pazienti con BPD commette suicidio, con un picco di comportamento suicidario attorno all'età di 20 anni e del suicidio dopo i 30 anni, soprattutto nei pazienti resistenti al trattamento [4]. I predittori clinici di rischio suicidario nel BPD sembrano cambiare nel tempo: da un lato la comorbidità con disturbo depressivo maggiore sembrerebbe influenzare il rischio di suicidio a breve termine, dall'altro un difficile inserimento sociale potrebbe aumentarne il rischio a lungo termine [99].
Zanarini et al. [100] hanno provato a caratterizzare il decorso di 24 sintomi del BPD in termini di remissione. La prevalenza dei cinque sintomi centrali declinerebbe rapidamente: pensieri psicotici, autolesività, tentativi di suicidio in ricerca di aiuto, regressione al trattamento e problemi controtransferali. Al contrario, sentimenti di depressione, rabbia, solitudine/vuoto sarebbero più stabili.
Uno studio di follow-up volto ad indagare se l'impulsività o altri sintomi del BPD fossero stabili in un periodo di 7 anni, ha riportato che l'impulsività era costante nel tempo; per questo motivo un trattamento di tale sintomo poteva influire sul decorso a lungo termine del BPD [101].
Il BPD ha un'alta percentuale di comorbidità, non solo con altri disturbi di Asse I e II, ma anche con patologie non psichiatriche. Ad esempio, Frankenburg et al. [102] hanno visto che i pazienti con BPD non in remissione avevano più spesso degli altri una condizione di "*syndrome-like*" (fatica cronica, fibromialgia o sindrome dell'articolazione temporo-mandibolare), oppure un'anamnesi positiva per obesità, osteoartrite, diabete, ipertensione, lombalgia o incontinenza urinaria. Inoltre avevano più spesso degli altri un'anamnesi positiva per almeno un trattamento d'urgenza, almeno un'ospedalizzazione o entrambe. Di conseguenza si può concludere che il fallimento della remissione del BDP possa associarsi ad un rischio più alto di sofferenza per condizioni fisiche croniche, determinanti un abbassamento della qualità della vita e un utilizzo maggiore dei servizi medici. Gli autori hanno identificato 4 fattori di rischio significativi: il PTSD cronico, l'assenza di esercizio, una storia familiare di obesità e una storia recente di politerapia psicofarmacologica, sottolineando come l'obesità sia una condizione comune nei pazienti borderline, associata a diverse condizioni mediche croniche.
Non è sorprendente osservare un'alta frequenza di comorbidità nel BPD, se si pone attenzione alle caratteristiche principali del disturbo. I sintomi centrali, accanto agli aspetti di comorbidità, hanno permesso di concettualizzare il BPD all'interno di diversi modelli dimensionali. Il risultato di uno studio di Skodol [103] sostiene l'uso clinico dei modelli dimensionali nei disturbi di personalità del DSM-IV. Kass et al. [104] hanno inoltre sottolineato come l'utilizzo di dimensioni diverse nei disturbi di personalità fornisca informazioni clinicamente più rilevanti riguardo ai tratti di personalità maladattativi, in confronto all'uso di modelli categoriali. È ormai noto infatti che gran parte dei pazienti con disturbi di personalità abbiano tratti clinici che non superano la soglia per fare diagnosi. I modelli dimensionali sono uno strumento clinico aggiuntivo per misurare il funzionamento dei pazienti rispetto a quello dei controlli, e perciò assumono particolare importanza nel riconoscimento di alcuni aspetti dei disturbi di personalità. Sempre da un punto di vista dimensionale, gli individui che possiedono lo stesso genotipo possono esprimere forme più lievi del disturbo clinico, collocandosi all'interno di un ampio spettro di tratti tra loro correlati.
Numerosi autori hanno associato le caratteristiche centrali del BPD ad aspetti neurobiologici, neurofisiologici e alla risposta al trattamento, ed hanno incluso il BPD in diversi modelli dimensionali, nei quali i disturbi di riferimento più comuni sarebbero l'abuso/dipendenza da sostanze, i disturbi del controllo degli impulsi e i disturbi affettivi. In aggiunta è stato ipotizzato che il BPD rientri nei disturbi correlati ai traumi, con riferimento al PTSD, includendo anche i disturbi dell'umore e i disturbi dissociativi [105].
In riferimento all' inclusione del BPD nello spettro dei disturbi caratterizzati da dipendenza, McGlashan [106] nel *Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study* ha ritrovato una frequente associazione tra abuso di sostanze ed alcool e BPD; questo è uno dei dati riportati più spesso nella letteratura sulla comorbidità con Asse I/II [10]. In particolare l'abuso di sostanze si accompagna al fallimento di raggiungere la remissione nel BPD [107]. Le conseguenze della comorbidità tra queste due condizioni psichiatriche sono state studiate da Links [108], con

lo scopo di verificare la valenza prognostica dell'abuso di sostanze. I pazienti con BPD e abuso di sostanze erano infatti differenti da quelli con solo BPD, solo abuso, o ai controlli sani, dato che mostravano più pensieri e comportamenti autolesivi e suicidari. Probandi con diagnosi iniziale di BPD e comorbidità con abuso di sostanze avevano un rischio doppio di ricevere una diagnosi di BDP a lungo temine, rispetto ai soli affetti da BPD.
Data la loro frequente associazione, è stata suggerita un'inclusione del BPD e dei disturbi del controllo degli impulsi (ICDs) nell'ampio spettro dei disturbi ossessivo-compulsivi (OCSDs), all'interno dei quali ogni disturbo può collocarsi in un *continuum* di diverse condizioni sulla base dei sintomi specifici; per esempio, per quanto riguarda l'asse "evitamento del pericolo/ricerca dei rischi" caratterizzato da un'alterata valutazione dei potenziali danni, da un lato il disturbo ossessivo compulsivo rappresenta una condizione che sopravvaluta i danni potenziali, dall'altro il BPD sarebbe collocabile all'estremo opposto, con una sottovalutazione dei rischi e con la ricerca impulsiva di rischi superflui [109].
Il modello dello spettro affettivo sembra uno dei migliori per l' inclusione del BPD. In uno studio recente di Berrocal et al. [110] sono state osservate nei pazienti con BPD fluttuazioni sottosoglia dell'umore, tali, tuttavia, da non soddisfare i criteri del DSM-IV per alcun disturbo affettivo, oscillazioni dei livelli d'energia, della cognitività, sia sul versante depressivo, che su quello contropolare dei disturbi dell'umore. Specifici aspetti cognitivi inoltre possono permettere di distinguere i pazienti con BPD da quelli con depressione unipolare, essendo la fenomenologia timica nel BPD più simile a quella del disturbo bipolare (DB). Numerosi studi e autori hanno analizzato la relazione tra BPD e disturbo bipolare, riportando risultati differenti. Benazzi [111] ha ipotizzato che il BPD potesse essere il risultato di due diverse dimensioni: un'instabilità emotiva associata al DB di II tipo e un'impulsività non correlata al DB II. In generale, si può dire che questi risultati ed altri provenienti da studi sulla relazione tra il BPD e i disturbi bipolari [112 113] non siano ancora sufficienti per spiegare l'esatta natura di questa associazione.
Più recentemente, New et al. [6] hanno proposto l'inclusione del BPD nello spettro dei disturbi dell'umore, vista la disregolazione affettiva dei sintomi del BPD, la comorbidità e familiarità positiva per disturbo depressivo maggiore (DDM). Quando BPD e DDM coesistono nello stesso paziente, possono comunque avere decorsi indipendenti, nonostante più spesso i miglioramenti del DDM predicano un andamento analogo del BPD. I clinici dovrebbero perciò considerare come un adeguato trattamento del DDM possa essere seguito da una risposta positiva anche del BPD [114].
Zanarini et al. [115] hanno poi osservato che la dimensione cognitiva o simil-psicotica (pensieri paranoidei, allucinazioni e depersonalizzazione) sia la più utile per discriminare il BPD dagli altri disturbi di Asse II.
Dopo aver esaminato la complessa relazione tra BPD e altri disturbi alla luce di una prospettiva dimensionale, occorre sottolineare che la classificazione del BPD attraverso diversi modelli dimensionali non significa che questi siano tra loro incompatibili e, piuttosto, potrebbe suggerire la presenza di sottogruppi distinti tra i pazienti con BPD. Inoltre questa divisione in sottogruppi potrebbe essere importante per impostare trattamenti specifici per pazienti con simili caratteristiche fenotipiche, con profili di comorbidità analoghi e con simili risposte al trattamento. Questa identificazione di sottotipi diversi di pazienti con BPD che condividono caratteristiche fenomenologiche e cliniche, potrebbe portare a una comprensione migliore e ad un utilizzo più mirato e razionale dei farmaci.
I principali modelli dimensionali utilizzati nella classificazione del BPD sono riportati nella Tabella III.

Opzioni di trattamento del BPD

Trattamento farmacologico

La capacità che hanno determinati farmaci di migliorare specifici sintomi in alcuni pazienti con BPD e la mancanza di efficacia in altri pazienti, supporta ulteriormente l'utilità di una divisione in sottogruppi e suggerisce una scelta farmacologica basata sui sintomi e sulla comorbidità di ogni singolo paziente. Numerosi sintomi centrali del BPD possono essere identificati come target del trattamento: tra questi i sintomi impulsivi, i comportamenti compulsivi, le oscillazioni timiche e i sintomi di dipendenza.
Un'adeguata scelta farmacologica dovrebbe prendere in considerazione quali sono i sintomi domi-

TABELLA III.
Principali modelli dimensionali proposti nel BPD. *Major dimensional models proposed for BPD.*

Modello dimensionale	Disturbi psichiatrici di riferimento
Addictive Spectrum Disorders [106]	Disturbi da uso di sostanze
Spettro dei disturbi dell'umore	Disturbo depressivo maggiore [6] Disturbo bipolare [110] Disturbo bipolare di II tipo [111]
Spettro dei disturbi ossessivo-compulsivi	Disturbo ossessivo compulsivo [109] Disturbi del controllo degli impulsi [109]
Spettro dei disturbi correlati a traumi [105]	PTSD Disturbi dissociativi

nanti e i disturbi in comorbidità, poiché il trattamento dovrebbe mirare alla risoluzione di tutti i più significativi sintomi nel singolo paziente.
Le linee guida dell'*American Psychiatry Association* (APA) sostengono l'uso degli SSRIs come prima linea di trattamento per la gestione dei sintomi affettivi (labilità, rabbia immotivata, episodi depressivi, eccessi di ira) e considerano questi farmaci capaci di ridurre la gravità della sintomatologia generale, dell'aggressività e dell'instabilità emotiva dei pazienti con BPD [116].
La dimensione impulsiva responsabile delle condotte potenzialmente dannose per il soggetto e per gli altri (intossicazione farmacologica, lesioni fisiche, aggressività), dell'abuso di sostanze e del comportamento bulimico, sembrerebbe determinata da una disfunzione serotoninergica: infatti bassi livelli di questo neurotrasmettitore sono stati associati a una maggiore impulsività [9]. Per il discontrollo degli impulsi, le linee guida dell'APA consigliano ancora gli SSRIs come prima opzione terapeutica e gli antipsicotici a basso dosaggio come seconda scelta. Un fallimento di entrambi potrebbe suggerire l'utilizzo degli IMAO.
Recentemente, Abraham e Calabrese [117] hanno suggerito l'opportunità di uno switch dagli antidepressivi agli stabilizzanti dell'umore/anticonvulsivanti e antipsicotici atipici nel BPD. In particolare, gli anticonvulsivanti sarebbero più efficaci nel trattare l'instabilità affettiva; tra questi, il valproato ha mostrato la capacità di migliorare i sintomi affettivi dei pazienti con BPD in diversi studi clinici [118 119].
Un altro anticonvulsivante, la lamotrigina, è risultato efficace e sicuro sia nel trattamento a breve che a lungo termine dei pazienti con BPD particolarmente aggressivi [120]. Anche la carbamazepina potrebbe ridurre i comportamenti aggressivi e impulsivi dei pazienti con BPD [121] e ha mostrato un' efficacia potenziale nel trattamento dell'instabilità affettiva. Il topiramato, molto efficace nella dipendenza da alcool e da cocaina, nel gioco d'azzardo patologico e in alcuni disturbi dell'alimentazione, potrebbe risultare una valida alternativa per il trattamento dei disturbi di personalità in cui prevale l'impulsività, come nel BPD [122].
Nel complesso, gli studi condotti con gli stabilizzanti dell'umore nel BPD indicano che questi farmaci sono particolarmente utili, essendo capaci di trattare sia i comportamenti impulsivi che la labilità affettiva; poiché questi due aspetti possono essere correlati, è lecito aspettarsi che un miglioramento di uno di questi possa portare a un miglioramento anche dell'altro e quindi della condizione generale.
Recentemente sono stati somministrati antipsicotici atipici con risultati positivi in pazienti con BPD [123].
In accordo alle linee guida APA, gli antipsicotici sono raccomandati per i pazienti con BPD che presentano sintomi cognitivi e percettivi, rabbia acuta, ostilità e condotte autolesive.
Tra gli antipsicotici atipici, lo ziprasidone è stato valutato in studi controllati in doppio cieco contro placebo nei pazienti con BPD, senza mostrare effetti significativi [124].
Pochi sono i dati disponibili sull'utilizzo di quetiapina nel BPD. Van den Eynde et al. [125] hanno recentemente analizzato in uno studio in aperto di 12 settimane gli effetti della quetiapina sull'impulsività e sull'ampio spettro di sintomi affettivi del BPD, suggerendo come questo sia un farmaco efficace nel trattamento del BPD.
I risultati riportati da Zanarini et al. [126] sul confron-

to tra la combinazione di olanzapina-fluoxetina (O-FC) *vs*. fluoxetina e olanzapina in monoterapia sono di interesse particolare. Nonostante non fosse presente un gruppo in placebo e i pazienti di entrambi i gruppi tendessero a migliorare, sia olanzapina che O-FC si mostravano superiori alla sola fluoxetina. L'olanzapina era comunque superiore all' O-FC nel trattamento dei sintomi depressivi.
Un recente studio pilota ha valutato l'efficacia e la tollerabilità del risperidone nei pazienti affetti da BPD, avvalendosi di un'intervista autosomministrata per indagare i risultati del trattamento, la *Borderline Disorder Rating Scale*. Il risperidone, dopo 8 settimane ad un dosaggio di 1,8 mg/die, portava ad un miglioramento globale e delle singole dimensioni del BPD [127].
Uno dei problemi maggiori del trattamento del BPD può essere la scarsa compliance, a seguito dell'impulsività di numerosi pazienti. Un ulteriore studio ha valutato l'utilizzo di una preparazione intramuscolo di risperidone, per un periodo di sei mesi, in un campione di pazienti BPD refrattari a precedenti trattamenti, mostrando un miglioramento significativo dal punto di vista clinico e funzionale, oltre ad una buona tollerabilità [128].
Sono stati inoltre riportati risultati promettenti in seguito ad una terapia innovativa con acidi grassi omega-3 nei pazienti affetti da BPD. La scelta di questa terapia si basa sul fatto che la somministrazione di acido eicosapentaenioico (EPA), un composto strutturale delle membrane neuronali, e dell'acido docosaexaenoico (DHA) che è coinvolto nell'attività neuronale, potrebbero migliorare il funzionamento cerebrale [129]. Un precedente studio clinico in doppio-cieco ha inoltre suggerito che il trattamento con acidi grassi potrebbe migliorare l'aggressività delle donne affette da BPD [130].
Una ricerca precedente ha visto che l'alterazione del sistema degli oppioidi endogeni potrebbe contribuire ai sintomi dissociativi dei pazienti con BPD e con PTSD e che questi sintomi potrebbero rispondere al trattamento con antagonisti oppioidi. In accordo a questa ipotesi, numerosi casi riportati e studi in aperto hanno trovato che il naloxone e il naltrexone erano utili per trattare i comportamenti autolesivi e i sintomi dissociativi nei disturbi dello sviluppo e nei disturbi di personalità, incluso il BPD [131 132].

Interventi di psicoterapia

Numerose linee guida e diversi autori indicano la psicoterapia come trattamento primario o comunque centrale per il BPD e la psicofarmacologica come un importante aiuto nel trattamento di diversi sintomi. Binks et al. [133] hanno osservato come molti dei problemi frequentemente riportati dai pazienti con BPD possano essere efficacemente trattati con terapie di tipo comportamentale. Secondo l'esperienza clinica, la presenza di alcune caratteristiche comuni tra i pazienti permette di indirizzare gli psicoterapeuti verso il tipo di terapia più adeguato. Gli obiettivi prioritari includono la costruzione di una forte alleanza terapeutica e il monitoraggio dei comportamenti auto-distruttivi e suicidari. Alcuni autori hanno stabilito una scala di priorità da considerare nel trattamento del BPD (ad esempio la necessità di focalizzarsi in prima istanza sui comportamenti suicidari). Inoltre il supporto e la valutazione della situazione familiare e socio-lavorativa del paziente borderline possono prevenire le condotte suicidarie e possono essere considerate il target principale del trattamento a lungo-termine [99].
Altri validi interventi presuppongono un'attenta comprensione delle sofferenze del paziente e dei suoi vissuti, ed implicano la necessità di fare assumere al paziente la responsabilità delle proprie azioni. Poiché i pazienti con BPD possono presentare un ampio spettro di resistenze e debolezze, un aspetto fondamentale per una terapia efficace è la flessibilità. Altre componenti per un trattamento adeguato dei pazienti con BPD includono la gestione dei sentimenti (sia del paziente che del terapeuta), la promozione di una riflessione più che di azioni impulsive, la riduzione della tendenza del paziente a provocare separazioni, e la limitazione dei comportamenti autodistruttivi.
Studi clinici randomizzati e controllati sugli effetti della psicoterapia nel BPD indicherebbero l'efficacia di diverse forme d'intervento. Sono considerati efficaci soprattutto due approcci psicoterapeutici per questo disturbo: la terapia psicoanalitica/psicodinamica e la terapia cognitivo-comportamentale. Dal punto di vista esplorativo per esempio, gli scopi della psicoterapia psicodinamica in un paziente borderline sono di aumentare il grado di consapevolezza nei pazienti con meno insight, migliorare la stabilità affettiva e il grado di resistenza agli agiti impulsivi, promuovendo un funzionamento più riflessivo [116].
Studi controllati e randomizzati hanno indicato la terapia cognitivo-comportamentale come particolarmente efficace nel trattare i sintomi dei pazienti borderline in comorbidità con abuso di sostanze [134]

suggerendo inoltre come nei pazienti con BPD e abuso di sostanze occorra focalizzarsi con attenzione sulle condotte d'abuso.

Conclusione

Gli studi neurobiologici e neuropsicologici nel BPD hanno contribuito a delineare in modo più accurato le specifiche alterazioni dei circuiti cerebrali alla base del disturbo e risultanti nei sintomi principali del BPD. Rimane però estremamente difficile integrare le diverse acquisizioni neurobiologiche con la pratica clinica mediante un modello omogeneo categoriale e l'utilizzo di modelli dimensionali può permettere una più accurata analisi dei principali fenotipi clinici e dei *patterns* di comorbidità orientando il clinico nella scelta terapeutica più adeguata.

Bibliografia

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn., text revision (DSM-IV-TR)*. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000.
2. Paris J. *The nature of BPD: multiple dimensions, multiple symptoms, but one category*. J Personal Disord 2007;21:457-73.
3. Grant BF, Chou SP, Goldstein RB, Huang B, Stinson FS, Saha TD, et al. *Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV BPD: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*. J Clin Psychiatry 2008;69:533-45.
4. Paris J. *Chronic suicidality among patients with BPD*. Psychiatr Serv 2002;53:738-42.
5. Grilo CM, Shea MT, Sanislow CA, Skodol AE, Gunderson JG, Stout RL, et al. *Two-year stability and change of schizotypal, borderline, avoidant, and obsessive-compulsive personality disorders*. J Consult Clin Psychol 2004;72:767-75.
6. New AS, Triebwasser J, Charney DS. *The case for shifting borderline personality disorder to axis I*. Biol Psychiatry 2008 (in press).
7. Berlin HA, Rolls ET, Iversen SD. *BPD, impulsivity, and the OFC*. Am J Psychiatry 2005;162:2360-73.
8. Lieb K, Zanarini MC, Schmahl C, Linehan MM, Bohus M. *Borderline personality disorder*. Lancet 2004;364:453-61.
9. Paris J, Zweig-Frank H, Kin NM, Schwartz G, Steiger H, Nair NP. *Neurobiological correlates of diagnosis and underlying traits in patients with BPD compared with normal controls*. Psychiatry Res 2004;121:239-52.
10. Siever LJ, Davis KL. A *psychobiological perspective on the personality disorders*. Am J Psychiatry 1991;148:1647-58.
11. Torgersen S. *Genetic and nosological aspects of schizotypal and BPDs: a twin study*. Arch Gen Psychiatry 1984;41:546-54.
12. Coccaro EF, Bergeman CS, McClearn GE. *Heritability of irritable impulsiveness: a study of twins reared together and apart*. Psychiatry Res 1993;48:229-42.
13. Coccaro EF, Bergeman CS, Kavoussi RJ. Heritability *of aggression and irritability: a twin study of the Buss-Durkee aggression scales in adult male subjects*. Biol Psychiatry 1997;41:273-84.
14. Retz W, Retz-Junginger P, Supprian T. *Association of serotonin transporter promoter gene polymorphism with violence: relation with personality disorders, impulsivity, and childhood ADHD psychopathology*. Behav Sci Law 2004;22:415-25.
15. Lyons-Ruth K, Holmes BM, Sasvari-Szekely 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.
16. Zetzsche T, Preuss UW, Bondy B, Frodl T, Zill P, Schmitt G, et al. *5-HT1A receptor gene C-1019 G polymorphism and amygdala volume in BPD*. Genes Brain Behav 2008;7:306-13.
17. Driessen M, Herrmann J, Stahl K, Zwaan M, Meier S, Hill A, et al. *Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization*. Arch Gen Psychiatry 2000;57:1115-22.
18. Tebartz van Elst L, Ludaescher P, Thiel T, Büchert M, Hesslinger B, Bohus M, et al. *Evidence of disturbed amygdalar energy metabolism in patients with borderline personality disorder*. Neurosci Lett 2007;417:36-41.
19. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Southwick SM, McGlashan T, Nazeer A, et al. *MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder*. Am J Psychiatry 2003;160:924-32.
20. Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, et al. *Smaller hippocampal volume predicts pathological vulnerability to psychological trauma*. Nat Neurosci 2002;5:1242-7.
21. Sapolsky RM. *The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death*. Biol Psychiatry 2000;48:755-65.

22 Friedel RO. *Dopamine dysfunction in BPD: a hypothesis*. Neuropsychopharmacology 2004;29:1029-39.

23 Grosjean B, Tsai G. *NMDA neurotransmission as a critical mediator of BPD*. J Psychiatry Neurosci 2007;32:103-15.

24 De la Fuente JM, Goldman S, Stanus E, Vizuete C, Morlán I, Bobes J, et al. *Brain glucose metabolism in BPD*. J Psychiatr Res 1997;31:531-41.

25 Soloff PH, Meltzer CC, Becker C, Greer PJ, Kelly TM, Constantine D. *Impulsivity and prefrontal hypometabolism in BPD*. Psychiatry Res 2003;123:153-63.

26 Kernberg OF, Dulz B, Sachsse U. *Handbuch der Borderline-Störungen*. Stuttgart: Schattauer 2000.

27 Sternbach SE, Judd PH, Sabo AN, McGlashan T, Gunderson JG. *Cognitive and perceptual distortions in borderline personality disorder and schizotypal personality disorder in a vignette sample*. Compr Psychiatry 1992;33:186-9.

28 Zanarini MC, Gunderson JG, Frankenburg FR. *Cognitive features of borderline personality disorder*. Am J Psychiatry 1990;147:57-63.

29 Gardner D, Lucas PB, Cowdry RW. *Soft sign neurological abnormalities in borderline personality disorder and normal control subjects*. J Nerv Ment Dis 1987; 175:177-80.

30 Quitkin F, Rifkin A, Klein DF. *Neurologic soft signs in schizophrenia and character disorders. Organicity in schizophrenia with premorbid asociality and emotionally unstable character disorders*. Arch Gen Psychiatry 1976;33:845-53.

31 Stein DJ, Hollander E, Cohen L, Frenkel M, Saoud JB, DeCaria C, et al. *Neuropsychiatric impairment in impulsive personality disorders*. Psychiatry Res 1993;48:257-66.

32 van Reekum R, Conway CA, Gansler D, White R, Bachman DL. *Neurobehavioral study of borderline personality disorder*. J Psychiatry Neurosci 1993;18:121-9.

33 Andrulonis PA, Glueck BC, Stroebel CF, Vogel NG, Shapiro AL, Aldridge DM. *Organic brain dysfunction and the borderline syndrome*. Psychiatr Clin North Am 1981;4:47-66.

34 Andrulonis PA, Glueck BC, Stroebel CF, Vogel NG. *Borderline personality subcategories*. J Nerv Ment Dis 1982;170:670-9.

35 Andrulonis PA, Vogel NG. *Comparison of borderline personality subcategories to schizophrenic and affective disorders*. Br J Psychiatry 1984;144:358-63.

36 Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT. *Frontal lobe contributions to theory of mind*. J Cogn Neurosci 1998;10:640-56.

37 Streeter CC, Van Reekum R, Shorr RI, Bachman DL. *Prior head injury in male veterans with borderline personality disorder*. J Nerv Ment Dis 1995;183:577-581.

38 Travers C, King R. *An investigation of organic factors in the neuropsychological functioning of patients with borderline personality disorder*. J Personal Disord 2005;19:1-18.

39 Van Reekum R. *Acquired and developmental brain dysfunction in borderline personality disorder*. Can J Psychiatry 1993;38(Suppl 1):S4-10.

40 van Reekum R, Links PS, Finlayson MA, Boyle M, Boiago I, Ostrander LA, et al. *Repeat neurobehavioral study of borderline personality disorder*. J Psychiatry Neurosci 1996;21:13-20.

41 van Reekum R, Links PS, Mitton MJ, Fedorov C, Patrick J. *Impulsivity, defensive functioning, and borderline personality disorder*. Can J Psychiatry 1996;41:81-84.

42 Monarch ES, Saykin AJ, Flashman LA. *Neuropsychological impairment in borderline personality disorder*. Psychiatr Clin North Am 2004;27:67-82.

43 Burgess JW. *Cognitive information processing in borderline personality disorder*. Jefferson Journal of Psychiatry 1990;:34-49.

44 Burgess JW. *Neurocognitive impairment in dramatic personalities: histrionic, narcissistic, borderline, and antisocial disorders*. Psychiatry Res 1992;42:283-90.

45 Kirkpatrick T, Joyce E, Milton J, Duggan C, Tyrer P, Rogers RD. *Altered memory and affective instability in prisoners assessed for dangerous and severe personality disorder*. Br J Psychiatry 2007;(Suppl 49): s20-6.

46 O'Leary KM, Brouwers P, Gardner DL, Cowdry RW. *Neuropsychological testing of patients with borderline personality disorder*. Am J Psychiatry 1991;148:106-11.

47 Stevens A, Burkhardt M, Hautzinger M, Schwarz J, Unckel C. *Borderline personality disorder: impaired visual perception and working memory*. Psychiatry Res 2004;125:257-67.

48 Dinn WM, Harris CL, Aycicegi A, Greene PB, Kirkley SM, Reilly C. *Neurocognitive function in borderline personality disorder*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004;28:329-41.

49 Judd PH, Ruff RM. *Neuropsychological dysfunction in borderline personality disorder*. J Personal Disord 1993;7:275-84.

50 Posner MI, Rothbart MK, Vizueta N, Levy KN, Evans DE, Thomas KM, et al. *Attentional mechanisms of borderline personality disorder*. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:16366-70.

51 Swirsky-Sacchetti T, Gorton G, Samuel S, Sobel R, Genetta-Wadley A, Burleigh B. *Neuropsychological function in borderline personality disorder*. J Clin Psychol 1993;49:385-96.

52 Wagner AW, Linehan MM. *Facial expression recognition ability among women with borderline personality disorder: implications for emotion regulation?* J Personal Disord 1999;13:329-44.

53 Bazanis E, Rogers RD, Dowson JH, Taylor P, Meux C, Staley C, et al. *Neurocognitive deficits in decision-making and planning of patients with DSM-III-R borderline personality disorder*. Psychol Med 2002;32:1395-405.

54 Berlin HA, Rolls ET. *Time perception, impulsivity, emotionality, and personality in self-harming borderline personality disorder patients*. J Personal Disord 2004;18:358-78.

55 Nigg JT, Silk KR, Stavro G, Miller T. *Disinhibition and borderline personality disorder*. Dev Psychopathol 2005;17:1129-49.

56 Rentrop M, Backenstrass M, Jaentsch B, Kaiser S, Roth A, Unger J, et al. *Response inhibition in borderline personality disorder: performance in a Go/Nogo task*. Psychopathology 2008;41:50-7.

57 Domes G, Winter B, Schnell K, Vohs K, Fast K, Herpertz SC. *The influence of emotions on inhibitory functioning in borderline personality disorder*. Psychol Med 2006;36:1163-72.

58 Grootens KP, van Luijtelaar G, Buitelaar JK, van der Laan A, Hummelen JW, Verkes RJ. *Inhibition errors in borderline personality disorder with psychotic-like symptoms*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008;32:267-73.

59 Berlin HA, Rolls ET, Kischka U. *Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in patients with OFC lesions*. Brain 2004;127:1108-26.

60 Sprock J, Rader TJ, Kendall JP, Yoder CY. *Neuropsychological functioning in patients with borderline personality disorder*. J Clin Psychol 2000;56:1587-600.

61 Beblo T, Saavedra AS, Mensebach C, Lange W, Markowitsch HJ, Rau H, et al. *Deficits in visual functions and neuropsychological inconsistency in borderline personality disorder*. Psychiatry Res 2006;145:127-35.

62 LeGris J, van Reekum R. *The neuropsychological correlates of borderline personality disorder and suicidal behaviour*. Can J Psychiatry 2006;51:131-42.

63 Ruocco AC. *The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review*. Psychiatry Res 2005;137:191-202.

64 Niederhofer H. *Left-handedness in a sample of nine patients with borderline personality disorder*. Percept Mot Skills 2004;99:849-52.

65 Schmahl C, Bremner JD. *Neuroimaging in borderline personality disorder*. J Psychiatr Res 2006;40:419-27.

66 Brendel GR, Stern E, Silbersweig DA. *Defining the neurocircuitry of borderline personality disorder: functional neuroimaging approaches*. Dev Psychopathol 2005;17:1197-206.

67 Haaland VO, Landro NI. *Decision making as measured with the Iowa Gambling Task in patients with borderline personality disorder*. J Int Neuropsychol Soc 2007;13:699-703.

68 Kirkpatrick T, Joyce E, Milton J, Duggan C, Tyrer P, Rogers RD. *Altered emotional decision-making in prisoners with borderline personality disorder*. J Personal Disord 2007;21:243-26.

69 Lenzenweger MF, Clarkin JF, Fertuck EA, Kernberg OF. *Executive neurocognitive functioning and neurobehavioral systems indicators in borderline personality disorder: a preliminary study*. J Personal Disord 2004;18:421-38.

70 Bechara A, Damasio H, Damasio AR, Lee GP. *Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making*. J Neurosci 1999;19:5473-81.

71 Damasio AR. *The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1996;351:1413-20.

72 Donegan NH, Sanislow CA, Blumberg HP, Fulbright RK, Lacadie C, Skudlarski P, et al. *Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation*. Biol Psychiatry 2003;54:1284-93.

73 Tebartz van Elst L, Hesslinger B, Thiel T, Geiger E, Haegele K, Lemieux L, et al. *Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: a volumetric magnetic resonance imaging study*. Biol Psychiatry 2003;54:163-71.

74 Cummings JL. *Clinical neuropsychiatry*. Orlando, FL: Grune & Stratton 1985.

75 Herpertz SC, Dietrich TM, Wenning B, Krings T, Erberich SG, Willmes K, et al. *Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study*. Biol Psychiatry 2001;50:292-8.

76 Drevets WC. *Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia*. Annu Rev Med 1998;49:341-61.

77 Hornak J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, O'Doherty J, Bullock PR, et al. *Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cin-*

gulate cortices. Brain 2003;126:1691-12.

78 Hornak J, O'Doherty J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, Bullock PR, et al. *Reward-related reversal learning after surgical excisions in orbito-frontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans*. J Cogn Neurosci 2004;16:463-78.

79 Hornak J, Rolls ET, Wade D. *Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioural changes following ventral frontal lobe damage*. Neuropsychologia 1996;34:247-61.

80 Rolls ET, Hornak J, Wade D, McGrath J. *Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:1518-24.

81 Abrahams S, Morris RG, Polkey CE, Jarosz JM, Cox TC, Graves M, et al. *Hippocampal involvement in spatial and working memory: a structural MRI analysis of patients with unilateral mesial temporal lobe sclerosis*. Brain Cogn 1999;41:39-65.

82 Baxendale SA, Thompson PJ, Van Paesschen W. *A test of spatial memory and its clinical utility in the pre-surgical investigation of temporal lobe epilepsy patients*. Neuropsychologia 1998;36:591-602.

83 Falk MC, Cole LC, Glosser G. *Pseudoword and real word memory in unilateral temporal lobe epilepsy*. J Clin Exp Neuropsychol 2002;24:327-34.

84 Helmstaedter C, Pohl C, Hufnagel A, Elger CE. *Visual learning deficits in nonresected patients with right temporal lobe epilepsy*. Cortex 1991;27:547-55.

85 Wegesin DJ, Nelson CA. *Effects of inter-item lag on recognition memory in seizure patients preceding temporal lobe resection: evidence from event-related potentials*. Int J Psychophysiol 2000;37:243-55.

86 Bear DM, Freeman, R., Greenberg, M. *Behavioral alterations in temporal lobe epilepsy*. In: Blumer D, editor. *Psychiatric aspects of epilepsy*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1984, pp. 197-227.

87 Harris CL, Dinn WM, Marcinkiewicz JA. *Partial seizure-like symptoms in borderline personality disorder*. Epilepsy Behav 2002;3:433-8.

88 Levine D, Marziali E, Hood J. *Emotion processing in borderline personality disorders*. J Nerv Ment Dis 1997;185:240-6.

89 Minzenberg MJ, Poole JH, Vinogradov S. *Social-emotion recognition in borderline personality disorder*. Compr Psychiatry 2006;47:468-74.

90 Swinton M. *The role of the parietal lobe in borderline personality disorder*. Med Hypotheses 2003;60:263-7.

91 Aleman A, Schutter DJ, Ramsey NF, van Honk J, Kessels RP, Hoogduin JM, et al. *Functional anatomy of top-down visuospatial processing in the human brain: evidence from rTMS*. Brain Res Cogn Brain Res 2002;14:300-2.

92 Fincham JM, Carter CS, van Veen V, Stenger VA, Anderson JR. *Neural mechanisms of planning: a computational analysis using event-related fMRI*. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:3346-51.

93 Jacobs R, Anderson V. *Planning and problem solving skills following focal frontal brain lesions in childhood: analysis using the Tower of London*. Child Neuropsychol 2002;8:93-106.

94 Newman SD, Carpenter PA, Varma S, Just MA. *Frontal and parietal participation in problem solving in the Tower of London: fMRI and computational modeling of planning and high-level perception*. Neuropsychologia 2003;41:1668-82.

95 Zago L, Tzourio-Mazoyer N. *Distinguishing visuospatial working memory and complex mental calculation areas within the parietal lobes*. Neurosci Lett 2002;331:45-9.

96 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.

97 McCormick B, Blum N, Hansel R, Franklin JA, St. John D, Pfohl B, et al. *Relationship of sex to symptom severity, psychiatric comorbidity, and health care utilization in 163 subjects with borderline personality disorder*. Compr Psychiatry 2007;48:406-12.

98 Asnaani A, Chelminski I, Young D, Zimmerman M. *Heterogeneity of borderline personality disorder: do the number of criteria met make a difference?* J Personal Disord 2007;21:615-25.

99 Soloff PH, Fabio A. *Prospective predictors of suicide attempts in BPD at one, two, and two-to-five year follow-up*. J Personal Disord 2008;22:123-34.

100 Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, Silk KR, Hudson JI, McSweeney LB. *The subsyndromal phenomenology of borderline personality disorder: a 10-year follow-up study*. Am J Psychiatry 2007;164:929-35.

101 Links PS, Heslegrave R, van Reekum R. *Impulsivity: core aspect of borderline personality disorder*. J Personal Disord 1999;13:1-9.

102 Frankenburg FR, Zanarini MC. *The association between borderline personality disorder and chronic medical illnesses, poor health-related lifestyle choices, and costly forms of health care utilization*. J Clin Psychiatry 2004;65:1660-5.

103 Skodol AE, Oldham JM, Bender DS, Dyck IR, Stout RL, Morey LC et al. *Dimensional representations of DSM-IV personality disorders: relationships to functional impairment*. Am J Psychiatry 2005;162:1919-25.

[104] Kass F, Skodol AE, Charles E, Spitzer RL, Williams JB. *Scaled ratings of DSM-III personality disorders*. Am J Psychiatry 1985;142:627-30.

[105] Bremner JD. *Does Stress damage the brain?* New York: Norton 2002.

[106] McGlashan TH, Grilo CM, Skodol AE, Gunderson JG, Shea MT, Morey LC, et al. *The Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study: baseline Axis I/II and II/II diagnostic co-occurrence*. Acta Psychiatr Scand 2000;102:256-64.

[107] Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Reich DB, Silk KR. *Axis I comorbidity in patients with borderline personality disorder: 6-year follow-up and prediction of time to remission*. Am J Psychiatry 2004;161:2108-14.

[108] Links PS, Heslegrave RJ, Mitton JE, van Reekum R, Patrick J. *Borderline personality disorder and substance abuse: consequences of comorbidity*. Can J Psychiatry 1995;40:9-14.

[109] Hollander E. *Managing aggressive behavior in patients with obsessive-compulsive disorder and borderline personality disorder*. J Clin Psychiatry 1999;60(Suppl 15):38-44.

[110] Berrocal C, Ruiz Moreno MA, Rando MA, Benvenuti A, Cassano GB. *Borderline personality disorder and mood spectrum*. Psychiatry Res 2008;159:300-7.

[111] Benazzi F. *Borderline personality-bipolar spectrum relationship*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006;30:68-74.

[112] Deltito J, Martin L, Riefkohl J, Austria B, Kissilenko A, Corless C et al. *Do patients with borderline personality disorder belong to the bipolar spectrum?* J Affect Disord 2001;67:221-8.

[113] Perugi G, Akiskal HS. *The soft bipolar spectrum redefined: 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.

[114] Gunderson JG, Morey LC, Stout RL, Skodol AE, Shea MT, McGlashan TH, et al. *Major depressive disorder and borderline personality disorder revisited: longitudinal interactions*. J Clin Psychiatry 2004;65:1049-56.

[115] Zanarini MC, Gunderson JG, Frankenburg FR, Chauncey DL. *The revised diagnostic interview for borderlines: discriminating BPD from other axis II disorders*. J Personal Disord 1998;3:10-8.

[116] American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder*. Am J Psychiatry 2001;158:1-52.

[117] Abraham P.F, Calabrese J. *Evidenced-based pharmacologic treatment of borderline personality disorder: A shift from SSRIs to anticonvulsants and atypical antipsychotics?* J Affect Disord 2008 (in press).

[118] Hollander E, Swann AC, Coccaro EF, Jiang P, Smith TB. *Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex* vs. *placebo response in borderline personality disorder*. Am J Psychiatry 2005;162:621-4.

[119] Simeon D, Baker B, Chaplin W, Braun A, Hollander E. *An open-label trial of divalproex extended-release in the treatment of borderline personality disorder*. CNS Spectr 2007;12:439-43.

[120] Leiberich P, Nickel MK, Tritt K, Pedrosa Gil F. *Lamotrigine treatment of aggression in female borderline patients, part II: an 18-month follow-up*. J Psychopharmacol 2008 (in press).

[121] Cowdry RW, Gardner DL. *Pharmacotherapy of borderline personality disorder. Alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranylcypromine*. Arch Gen Psychiatry 1988;45:111-9.

[122] Nickel MK, Loew TH. *Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients, part II: 18-month follow-up*. Eur Psychiatry 2008;23:115-7.

[123] Mobascher A, Mobascher J, Schmahl C, Malevani J. *Treatment of borderline personality disorder with atypical antipsychotic drugs*. Nervenarzt 2007;78:1003-13.

[124] Pascual C, Soler J, Puigdemont D, Pérez-Egea R, Tiana T, Alvarez E, et al. *Ziprasidone in the treatment of borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled, randomized study*. J Clin Psychiatry 2008;69:603-8.

[125] Van den Eynde F, Senturk V, Naudts K, Vogels C, Bernagie K, Thas O, et al. *Efficacy of quetiapine for impulsivity and affective symptoms in borderline personality disorder*. J Clin Psychopharmacol 2008;28:147-55.

[126] Zanarini MC, Frankenburg FR, Parachini 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.

[127] Friedel RO, Jackson WT, Huston CS, May RS, Kirby NL, Stoves A. *Risperidone treatment of borderline personality disorder assessed by a borderline personality disorder-specific outcome measure: a pilot study*. J Clin Psychopharmacol 2008;28:345-7.

[128] M. Díaz-Marsá M, Galian A, Montes R, Fernández R, Arza JJ, López-Ibor J, et al. *Long-acting injectable risperidone in treatment resistant borderline personality disorder. A small series report*. Actas Esp Psiquiatr 2008;36:70-4.

[129] Peet M, Stokes C. *Omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders*. Drugs 2005;65:1051-9.

[130] Zanarini MC, Frankenburg FR. *Omega-3 Fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study*. Am J Psychiatry 2003;160:167-9.

[131] Bohus MJ, Landwehrmeyer GB, Stiglmayr CE, Limberger MF, Böhme R, Schmahl CG. *Naltrexone in the treatment of dissociative symptoms in patients with borderline personality disorder: an open-label trial*. J Clin Psychiatry 1999;60:598-603.

[132] Schmahl C, Stiglmayr C, Böhme R, Bohus M. *Treatment of dissociative symptoms in borderline patients with naltrexone*. Nervenarzt 1999;70:262-4.

[133] Binks CA, Fenton M, McCarthy L, Lee T, Adams CE, Duggan C. *Psychological therapies for people with borderline personality disorder (review)*. The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2008;Issue 2.

[134] van den Bosch LM, Verheul R, Schippers GM, van den Brink W. *Dialectical Behavior Therapy of borderline patients with and without substance use problems. Implementation and long-term effects*. Addict Behav 2002;27:911-23.