

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Ribinio asmenybės sutrikimo neurobiologija
Neurobiology of Borderline Personality Disorder

Rūta Gruodė VI kursas, 12 gr.

Klinikinės medicinos institutas
Psichiatrijos klinika

Darbo vadovas
Klinikos vadovas

doc. dr. Rima Viliūnienė
prof. dr. Sigita Lesinskienė

2022-05-19

El.pašto adresas: rt.gruode@gmail.com

SANTRAUKA

Ribiniam asmenybės sutrikimui būdingas emocijų nepastovumas, ryškus funkcionavimo, ypač tarpasmeninio, sutrikimas, nuoseklios savasties nebuvimas, dažni komorbidiniai susirgimai, savižala bei padidėjusi suicido rizika. Šiuo metu pagalbos galimybės asmenims, turintiems šį sutrikimą, yra labai ribotos, nes trūksta platesnio šio sutrikimo suvokimo, detalesnio etiologijos ir patogenezės išaiškinimo. Šio sutrikimo analizė iš psichodinaminės perspektyvos yra paplitusi gana plačiai ir šių duomenų turima nemažai. Biologiniai ribinio asmenybės sutrikimo aspektai pradėti tirti sąlyginai neseniai ir tokių tyrimų gausa nėra didelė, tačiau iš atliktų tyrimų rezultatų galima susidaryti išsamesnį ribinio asmenybės sutrikimo vystymosi, jo eigos paveikslą, galimai ieškoti naujų efektyvių pagalbos šiems pacientams būdų. Šiame darbe yra apžvelgiami neurobiologiniai ribinio asmenybės sutrikimo aspektai: radiologiniai, genetiniai bei endokrinologiniai. Radiologiniais tyrimais buvo nustatyti tam tikrų galvos smegenų struktūrų dydžio bei jų aktyvumo pokyčiai esant ribiniam asmenybės sutrikimui; genetiniai tyrimai patvirtino šio sutrikimo paveldimumą, tačiau nepaneigė jo daugiaveiksnės etiologijos; tiriant tam tikrus ribinį asmenybės sutrikimą turinčių pacientų hormonus taip pat buvo rasti šiam sutrikimui būdingi pokyčiai.

RAKTINIAI ŽODŽIAI

Ribinis asmenybės sutrikimas, neurobiologija, emocijų disreguliacija, impulsyvumas, savižala, savižudybė, neuroradiologija, radiologija, genetika, endokrinologija.

SUMMARY

Borderline personality disorder is characterized by emotional instability, significant impairment of interpersonal functioning, lack of a coherent sense of identity, it often has other psychiatric comorbidities and increased risk of self-harm and suicide. At the moment the ability to help these patients is limited because of the lack of deeper insight into this disorder - more detailed knowledge of its etiology and pathogenesis. Psychodynamic approach to this disorder is quite common, therefore there is enough information from this point of view. Physiological aspects of borderline personality disorder, on the contrary, were started being investigated not so long ago and there are still not many studies that analyze them. However, the results that have already been found help us get a better and more detailed picture of the development and the course of borderline personality disorder. In this review there will be presented the neurobiological (radiologic, genetic and endocrinologic)

aspects of borderline personality disorder. In neuroradiologic studies there were detected some changes of certain brain structures and their activity; some genetic studies have confirmed the inheritable component of this disorder, although the multifactorial etiology was not denied; analysis of hormones of patients with borderline personality disorder showed some hormonal changes as well.

KEYWORDS

Borderline personality disorder, neurobiology, emotional dysregulation, impulsivity, self-harm, suicide, neuroradiology, radiology, genetics, endocrinology.

IVADAS

Ribinis asmenybės sutrikimas yra vienas iš asmenybės sutrikimų, kuriam būdingi nestabilūs tarpasmeniniai santykiai, sutrikęs savasties suvokimas ir stiprios emocinės reakcijos. Pirmąkart terminas „ribinis“ buvo pavartotas amerikiečių psichoanalitiko Adolph Stern (1879-1958), juo buvo apibūdinami pacientai, turintys tiek neurotinių, tiek psichotinių bruožų. 1949 m. Margaret Mahler šiuo terminu apibūdino ir vaikus, kurie sunkiai toleravo frustraciją, kuriems buvo būdingos į neurotines panašios gynybos ir kurie prastai emociškai separavosi nuo mamų. 1975 m. Otto F. Kernberg detaliai aprašė ribinę asmenybės organizaciją (*borderline personality organization*, BPO), jos pradžia psichoanalitikas įžvelgė jau kūdikystėje, pirmomis apraiškomis laikė kūdikio negebėjimą integruoti savo teigiamų ir neigiamų patirčių, dėl įgimtos agresijos, per stipraus nerimo ar pavojingų ankstyvų patirčių (1).

Pastaraisiais dešimtmečiais minėtų mokslininkų darbas yra tęsiamas ir pildomas ne tik iš psichoanalitinės perspektyvos, bet ir pritaikant modernius tyrimo metodus, bandant rasti su šiuo sutrikimu susijusius biologinius pokyčius. Per kelis dešimtmečius buvo padaryta didelė pažanga, nuo teorinio psichoanalitinio koncepto, kuris kėlė abejonių daugeliui psichiatrų iki plačiai pripažintos klinikinės diagnozės; nuo menkinančios etiketės nemėgstamiems pacientams iki dėmesingai apibrėžtos diagnostinės kategorijos; nuo jokių sisteminių studijų nenagrinėjimos temos iki vieno intensyviausiai tiriamo asmenybės sutrikimo – diagnostikos, epidemiologijos, genetikos, vystymosi psichologijos, biologinių koreliacijų, patopsichologijos ir gydymo atžvilgiu – ir, svarbiausia, nuo beviltiškos prognozės iki daug vilties teikiančios, kuriai yra pritaikyti keli įrodymais pagrįsti gydymo metodai. Be teigiamų aspektų, vis dar išlieka ir daug neatsakytų klausimų apie šį sutrikimą bei tam tikras profesinis nusiteikimas prieš šią diagnozę ir stigma pacientų atžvilgiu, visa tai lėtina atradimus šioje srityje (2).

Anksčiau buvo skiriama daugiau dėmesio šio sutrikimo psichoanalitiniais, psichosocialiniams aspektams. Pastaruoju metu atliekama vis daugiau tyrimų, nagrinėjančių biologinius, fiziologinius ribinio asmenybės sutrikimo mechanizmus, susijusius su asmenų pažeidžiamumu turėti šį sutrikimą bei jo vystymosi eiga. Šioje apžvalgoje pateiksiu literatūroje aprašytus neurobiologinius ribinio asmenybės sutrikimo aspektus: radiologinius, genetinius bei endokrinologinius radinius, ribinį asmenybės sutrikimą (RAS) turinčių asmenų organizmo pokyčius.

LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Literatūros apžvalgoje daugiausia nagrinėti mokslinių straipsnių, parašytų 2000-2020 metais duomenys. Atskaitos tašku naudota Perez-Rodriguez, M. M. et al (2018). *The Neurobiology of Borderline Personality Disorder. Psychiatric Clinics of North America*, 41(4), 633–650 apžvalga, kurioje apžvelgti šaltiniai iki 2017 metų. Siekiant susisteminti naujausius atradimus ribinio asmenybės sutrikimo neurobiologinio aspekto tema, šiame darbe ieškota 2000–2020 m. publikuotų (naudoti duomenys ir iš 5 seniau publikuotų) recenzuotų viso teksto mokslinių straipsnių, apžvelgiančių skirtingus ribinio asmenybės sutrikimo neurobiologinius aspektus. Moksliniai straipsniai rinkti iš „PubMed“ duomenų bazės, kaip iš plataus biomedicininės literatūros šaltinio. Paieškai naudoti pagrindiniai raktažodžiai - „borderline personality disorder“, jie naudoti derinant su kitais raktažodžiais („borderline personality disorder neurobiology“, „borderline personality disorder radiology“, „borderline personality disorder neuroimaging“, „borderline personality disorder attachment“, „borderline personality disorder genetics“, „borderline personality disorder endocrinology“, „borderline personality disorder oxytocin“). Apžvalgai pasirinkti tiksliausiai temą atitikę straipsniai.

REZULTATAI

Ribinis asmenybės sutrikimas

Ribinis asmenybės sutrikimas yra psichikos sutrikimas, kuriam būdingas didelis savižudybių dažnis, įvairaus sunkumo funkcionavimo sutrikimas, dažni komorbidiniai psichikos sutrikimai, nuolatinis pagalbos poreikis ir reikalingos didelės sveikatos priežiūros sistemos išlaidos. Mirtingumo dažnis nuo savižudybės tarp RAS turinčių asmenų yra 8-10%, tai yra 50 kartų didesnis nei bendros populiacijos. Nors dalies turinčių RAS psichosocialinis funkcionavimas yra normalus (25,9%), didžioji dalis praranda šį funkcionavimo lygį laikui bėgant ir iš naujo įgūdžių nebeįgyja.

Ribinis asmenybės sutrikimas yra mažiau stabilios eigos nei kiti asmenybės sutrikimai, dėl to neretai apibūdinamas kaip „stabiliai nestabilus“. Afekciniai sutrikimai (pyktis, nerimas, depresija) ir tarpasmeninio bendravimo sunkumai (paliktumo baimė, priklausomybė nuo kito asmens) pasitaiko dažniausiai ir išlieka stabilūs gyvenimo eigoje, o impulsyvūs simptomai (savižudiškas, save žalojantis elgesys) yra retesni ir labiau kinta gydant.

RAS pacientai dažnai turi komorbidinių psichikos sutrikimų, dažniausiai: nuotaikos sutrikimų, nerimo sutrikimą, sutrikimus, susijusius su piktnaudžiavimu įvairiomis psichotropinėmis medžiagomis. Vyrams su RAS būdingesnis psichotropinių medžiagų vartojimas, o moterims – valgymo sutrikimai. Potrauminis streso sutrikimas nustatytas net 39,2% asmenų, turinčių RAS, kartais yra svarstoma, ar RAS nėra kompleksinė potrauminio streso sutrikimo forma (3).

Epidemiologiniais tyrimais JAV nustatyta, jog ribinio asmenybės sutrikimo paplitimas tarp suaugusių yra tarp 0,5% ir 5,9% bendroje populiacijoje (4). Klinikinėse populiacijose ribinis asmenybės sutrikimas yra dažniausias asmenybės sutrikimas, jo dažnis - 10% tarp ambulatorinių psichiatrinių pacientų ir 15% - 25% tarp stacionariai gydomų psichiatrinių pacientų. Neklinikinės imties tyrimuose buvo nustatytas didelis ribinio asmenybės paplitimo dažnis (5,9%), o tai rodo, jog šį sutrikimą turintys asmenys dažnai nesikreipia pagalbos. Nustatyta, jog pirminės sveikatos priežiūros paslaugomis ribinį sutrikimą turintys asmenys naudojami 4 kartus dažniau nei bendra populiacija, taigi, šie individai yra dažni bendrosios medicinos paslaugų vartotojai (3).

Suteikti adekvačią pagalbą šios būklės asmenims yra itin sunku, tai lemia nepakankamai geras šio sutrikimo suvokimas, būklės heterogeniškumas bei sunkumai, išskylantys pacientui bei terapeutui gydymo metu, mezgant kontaktą ir formuojant darbinį aljansą. Pastaraisiais metais atliktų tyrimų atradimai leido patobulinti šių sunkiai gydomų pacientų terapiją ir galimai palengvinti dalies pacientų sutrikimo eigą.

Radiologiniai ribinio asmenybės sutrikimo aspektai

Pastaruosius porą dešimtmečių sparčiai augo tyrimų, analizuojančių neurobiologinių pokyčių įtaką RAS, gausa. Kartu su genetiniais RAS tyrimais ir neuroendokrinologinio RAS aspekto tyrimais, itin stipriai pažengė ir neuroradiologiniai tyrimai, aiškinantis šio sunkaus lėtinio sutrikimo neurobiologinį pagrindą. Neurovaizdiniai tyrimai pastaruoju metu tapo vieni svarbiausių tiriant neurobiologinį ribinio asmenybės sutrikimo pagrindą. Studijos, taikant

struktūrinius ir funkcinius neuroradiologinius tyrimus, atskleidė skirtingų galvos smegenų sričių, siejamų su ribinio asmenybės sutrikimo simptomatika, disfunkciją.

Radiologiškai tiriant šį sutrikimą turinčius asmenis yra taikomi keli skirtingi metodai: limbinių ir prefrontalinių sričių volumetrija, tam tikrų galvos smegenų sričių funkciniai radiologiniai tyrimai, serotoninerginės transmisijos tyrimai.

Frontolimbinio neuroninio tinklo disfunkcija lemia didžiąją dalį ribinio asmenybės sutrikimo simptomų. Sutrikęs emocijų reguliavimas yra laikomas ribinės simptomatikos pagrindu ir apima daugumą ar net visus šiam sutrikimui būdingus simptomus, tokius kaip savęs nuvertinimas, sutrikę tarpasmeniniai santykiai, savižala. Įvairūs tyrimai parodė, jog limbinė bei prefrontalinė sritys atlieka svarbiausią vaidmenį emocijų reguliavime, todėl, daroma išvada, jog būtent frontolimbinės sistemos disfunkcija lemia emocijų disreguliaciją ir kitus susijusius RAS simptomus. Turint šią informaciją, struktūriniai ir funkciniai neuroradiologiniai tyrimai buvo atliekami sutelkiant dėmesį būtent į šias galvos smegenų sritis. Šioje dalyje bus apžvelgti tyrimų pavyzdžiai bei rezultatai, gauti juos atliekant.

Volumetrija ir spektroskopija

Pirmieji neuroradiologiniai ribinio asmenybės sutrikimo tyrimai buvo atlikti XX a. 9-ajame dešimtmetyje, naudojant kompiuterinę tomografiją. Panašiai kaip ir tiriant šizofrenija sergančius asmenis, buvo vertinamas bendras galvos smegenų tūris bei skilvelių dydis. Viename iš tyrimų buvo tiriami 31 RAS sergantys asmenys ir 28 sveiki tiriamieji, vertintas skilvelių/galvos smegenų tūrio santykis, trečiojo skilvelio dydis, frontalinės skilties atrofijos požymiai. Tačiau priešingai nei šizofrenijos atveju, skilvelių padidėjimas ar skilvelių/galvos smegenų tūrio santykio pokytis RAS pacientams nebuvo nustatytas, nebuvo rasta reikšmingų pokyčių lyginant su kontroline grupe (5). Atliekant magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimą buvo nustatytas vienas svarbiausių neurobiologinių atradimų, susijusių su ribiniu asmenybės sutrikimu – hipokampo tūrio sumažėjimas. Ribinį asmenybės sutrikimą turinčių pacientų hipokampo sumažėjimas lyginant su sveikais tiriamaisiais siekia nuo 14% iki 23% (6). Sunku diferencijuoti, ar hipokampo dydžio pokyčius lemia vien RAS patologija, nes hipokampo sumažėjimas būdingas ir potrauminiam streso sutrikimui (PTSS), o šių dviejų sutrikimų komorbidiskumas itin dažnas (7). Atlikta meta analizė parodė, jog vienpusis hipokampo tūrio sumažėjimas RAS pacientams gali būti aiškinamas komorbidisku PTSS, tačiau hipokampo tūrio sumažėjimas ir kairėje, ir dešinėje suaugusiems RAS pacientams lyginant su sveikais, galimai reiškia, jog tai yra susiję būtent su RAS.

Tęsiant MRT tyrimus pacientams, sergantiems RAS, nustatytas ir kitos galvos smegenų struktūros, susijusios su RAS simptomatika, - migdolinio kūno (*amygdala*) - sumažėjimas. Migdolinis kūnas atlieka svarbų vaidmenį emocijų apdorojime, ypač neigiamo afekto, o to sutrikimas yra vienas ašinių RAS simptomų (8). Migdolinio kūno sumažėjimo priežastys nėra visiškai aiškios, tačiau tai galimai sukelia aplinkos veiksniai (ankstyvame amžiuje patirtas stresas) bei genetinis polinkis. Pažymėtina, jog postnataliniu periodu vyksta esminis migdolinio kūno ir su juo susijusios limbinės grandies vystymasis, todėl ankstyvame amžiuje patiriamas stresas gali šį procesą sutrikdyti (9).

Buvo atliktas dar vienas tyrimas nustatyti ribinį asmenybės sutrikimą turinčių pacientų minėtų smegenų struktūrų (hipokampo bei migdolinio kūno) pokyčių koreliaciją su vaikystėje patirtu smurtu. Nustatytas ryškesnis hipokampo sumažėjimas vaikams, vaikystėje patyrusiems smurtą. Šio tyrimo autoriai pateikė išvadą, jog ankstyvos trauminės patirtys galimai atlieka svarbų vaidmenį vystantis hipokampo atrofijai (10).

Funkcinė neuroradiologija

Funkciniai neuroradiologiniai tyrimai yra svarbus įrankis tiriant ribinį asmenybės sutrikimą turinčių pacientų emocijų apdorojimą. Emocinis nestabilumas, būdingas šiam sutrikimui, siejamas su susilpnėjusia prefrontalinės žievės reguliacine funkcija (orbitofrontalinės žievės, priekinės juostinės žievės (*anterior cingulate cortex*, ACC)), bei padidėjusiu migdolinio kūno (*amygdala*) ir salos (*insula*) aktyvumu emocinio stimuliavimo metu (11). Taip pat, kai kurie tyrimai parodė, kad RAS pacientams būdingas sutrikęs migdolinio kūno slopinimas, tai reiškia, jog migdolinis kūnas negeba susilpninti nervinio atsako, kai neigiami dirgikliai sukeliami pakartotinai (12). Tyrimo metu sukeliant pakartotiną neigiamą stimuliaciją, migdolinio kūno aktyvumas RAS pacientams didėjo, o sveikiems tiriamiesiems – mažėjo. Ši slopinimo stoka kliniškai koreliuoja su aukštesniu nerimo lygiu, agresija ir emociniu labilumu (13).

RAS pacientams, lyginant su kontroliniais tiriamaisiais, nustatyta stipresnė kairiojo migdolinio kūno sąveika su dorsolateraline prefrontaline žieve ir ventraline dryžuotojo kūno dalimi, tai galimai yra sutrikusios reguliacijos kontrolės mechanizmas. Migdolinio kūno aktyvumas ir slopinimas yra vilčių teikiantis biožymuo stebint gydymo atsaką, tai iliustravo *Goodman* ir kolegų atliktas dialektinės elgesio terapijos (DET) tyrimas (14). RAS pacientams, kuriems buvo taikoma DET be medikamentinio gydymo, buvo atliktas fMRT prieš pradedant taikyti DET ir po 12 mėnesių DET taikymo, rezultatai buvo lyginami su sveikų tiriamųjų kontroline grupe. Tyrimo dalyviams buvo rodomi nemalonūs, neutralūs ir malonūs

paveikslėliai (kiekvienas po du kartus). RAS pacientams po gydymo DET buvo stebėtas migdolinio kūno aktyvumo sumažėjimas matant visų trijų tipų paveikslėlius, ryškesnis aktyvumo mažėjimas fiksuotas kairiajame pusrutulyje ir būtent rodant paveikslėlį pakartotinai. Sustiprėjęs migdolinio kūno slopinimas pakartotinai matant nemalonus vaizdus koreliavo su pagerėjusia bendra emocijų reguliacija, matuojama Emocijų reguliavimo sunkumo skale (*Difficulty in Emotion Regulation (DERS)*).

Šis atradimas atskleidė, jog migdolinio kūno hiperaktyvumas, kuris lemia RAS būdingą emocinę disreguliaciją, yra DET taikinyš. Ši informacija pagrindžia jau žinomą dialektinės elgesio terapijos taikymo naudą pacientams, turintiems ribinį asmenybės sutrikimą.

Serotoninerginės sistemos vaizdinis tyrimas

Impulsyvi agresija yra svarbus ribinio asmenybės sutrikimo bruožas, tačiau apie jos neurobiologinį pagrindą turima mažai informacijos. Yra žinoma, jog sumažėjęs serotoninerginis aktyvumas yra susijęs su impulsyvia agresija. Tiriant organizmo metabolizmą ir atsaką į tam tikras farmakologines medžiagas, pvz. hormoninį atsaką į fenfluraminą, kuris didina serotoninerginį aktyvumą, pacientų, turinčių asmenybės sutrikimą su impulsyvia agresija hormoninis atsakas buvo sutrikęs (15). Tačiau neuroanatominė lokalizacija, kurios pokyčiai lemia serotoninerginę disfunkciją, nėra tiksliai žinoma. Preklinikinių ir žmogaus neuroanatomijos studijų rezultatai rodo, jog agresijos inhibicinę funkciją atlieka orbitofrontalinė žievė ir priekinė juostinė žievė. Taikant FDG-PET su serotoninerginiais agentais, tokiais kaip fenfluraminas ir *meta*-chlorofenilpiperazinas (*m*-CPP), gali būti vertinama serotoninerginės sistemos funkcija ir ieškoma galvos smegenų dalies, kurioje ši funkcija sutrikusi.

Viename tyrime atliekant FDG-PET su fenfluramino mėginiu, buvo tiriami šeši pacientai (keturi vyrai, dvi moterys), atitinkantys impulsyvios agresijos sutrikimo (*impulsive aggressive disorder*) kriterijus, keturi iš jų taip pat atitiko ir RAS kriterijus (16). Impulsyvių-agresyvių pacientų smegenų aktyvumas po fenfluramino skyrimo lyginant su placebo buvo ženkliai mažesnis ventralinėje medialinėje frontalinėje srityje, dešiniame viduriniame ir kairiame viršutiniame juostiniame vingyje, kairioje lateralinėje orbitalinėje ir dešinėje dorsolateralinėje prefrontalinėje žievėje. Šie rezultatai buvo pakartotinai gauti ir kitame tyrime su penkiais RAS pacientais ir aštuoniais sveikais tiriamaisiais (17). Šiame tyrime sumažėjęs aktyvumas kaip atsakas į fenfluraminą lyginant su placebo buvo nustatytas dešinėje medialinėje ir orbitalinėje prefrontalinėje žievėje, kairiame viduriniame ir viršutiniame smilkininiame vingyje, kairėje parietalinėje skiltyje, kairiajame uodeguotame branduolyje. Šiame tyrime taip pat buvo

nustatytas skirtumas didelėse prefrontalinės žievės srityse, būtent sumažėjęs aktyvumas dešinėje priekinėje frontalinėje skiltyje, 10 ir 11 Brodmano srityse abipus ir dešinėje saloje lyginant RAS pacientus su kontrole.

Taikant PET tiriant atsaką į meta-chlorofenilpiperaziną (*m*-CPP), kuris veikia kaip serotonino receptorių antagonistas (18), buvo tirti 12 asmenybės sutrikimą turinčių asmenų (7 vyrai, 5 moterys su impulsyvia agresija, 8-iems iš jų buvo diagnozuotas RAS) ir 12 sveikų asmenų. Skirtingai nei sveikiems tiriamiesiems, pacientams su impulsyvia agresija, kaip atsakas į *m*-CPP, nebuvo būdinga aktyvacija kairėje priekinėje medialinėje orbitalinėje žievėje. Priekinis juostinis vingis, įprastai aktyvuojamas *m*-CPP, tiriamiesiems pacientams deaktyvavosi, o užpakalinis juostinis vingis – atvirkščiai – pacientams buvo aktyvuotas, o sveikiems tiriamiesiems deaktyvuotas (3).

Vėliau atliktoje panašioje studijoje buvo tiriami 27 RAS pacientai (abiejų lyčių) ir 23 sveiki asmenys (19). Iki *m*-CPP skyrimo RAS sergančių vyrų su išreikšta fizine agresija aktyvumas frontalinėje žievėje ir juostiniame vingyje buvo mažesnis palyginus su RAS sergančiais vyrais su išreikšta verbaline agresija bei su kontroline grupe. RAS pacientų, kuriems būdinga fizinė agresija, bei kuriems būdinga verbalinė agresija, smegenų aktyvumas skyrėsi. Skyrus *m*-CPP, visų RAS sergančių vyrų, bet ne moterų, aktyvumas frontalinėje žievėje ir kairajame juostiniame vingyje buvo sumažėjęs lyginant su kontroline grupe. Taigi, tyrimai su farmakologiniais mėginiais su fenfluraminu ir su *m*-CPP atskleidė serotonerginę disfunkciją prefrontalinėje žievėje ir priekinėje juostinėje žievėje, tačiau yra ženklūs skirtumai tarp vyrų ir moterų, sergančių RAS su impulsyvia agresija, vyrams būdingas sumažėjęs prefrontalinis aktyvumas, koreliuojantis su agresija.

Išvados

Struktūrinių neuroradiologinių tyrimų rezultatai aiškiai rodo, jog suaugusiųjų, turinčių RAS, migdolinio kūno ir hipokampo dydis yra mažesnis. Hipokampo sumažėjimas stebimas ir tyrimuose, kuriuose RAS buvo tiriamas kartu su PTSS, tačiau migdolinio kūno sumažėjimas atskiria RAS nuo PTSS, nes PTSS migdolinio kūno sumažėjimas nėra būdingas. Funkciniai neurovaizdiniai tyrimai atskleidė ryšio tarp smegenų sričių disfunkciją, kuri lemia didžiąją dalį ar netgi visą RAS simptomatiką. Vienas reikšmingų atradimų – sutrikęs migdolinio kūno slopinimas RAS pacientams patiriant pakartotinę neigiamą stimuliaciją. FDG-PET tyrimai atskleidė sutrikusią serotonerginę neurotransmisiją, kuri siejama su RAS pacientų impulsyvia agresija.

Genetiniai ribinio asmenybės sutrikimo aspektai

Yra nustatyta, jog RAS turi daugiaveiksę etiologiją, kuri yra genetinių ir aplinkos veiksnių sąveikos rezultatas. Atsižvelgiant į dvynių ir šeimų tyrimuose nustatytą vidutinį aukšto laipsnio RAS paveldimumą, genetinių rizikos veiksnių vaidmuo RAS genezėje yra nekvestionuojamas (20). Tačiau šiuo metu turimas RAS genetinės struktūros suvokimas yra labai ribotas. Genetika gali nutiesti kelią naujų gydymo taikinių identifikavimui ir prevencinių bei ligą modifikuojančių gydymo metodų atradimui, šiuo metu esanti genetinių duomenų stoka tampa pagrindine kliūtimi tokių reikalingų modernių galimybių vystymuisi.

Pirmieji ribinio asmenybės sutrikimo genetiniai tyrimai buvo atliekami tiriant tik šeimas, tačiau taikant tokį metodą, genetiniai veiksniai nebuvo atskirti nuo aplinkos veiksnių. Tiek remiantis psichosocialinės ribinio asmenybės sutrikimo etiologijos teorija, tiek genetinės etiologijos teorija, ši patologija yra būdinga tų pačių šeimų nariams, todėl šeimos narių tyrimas nėra informatyvus šių veiksnių įtakos diferenciacijai. Tam, kad aplinkos veiksniai būtų atskirti nuo genetinių veiksnių, turi būti atliekami įvairių asmenų arba dvynių tyrimai.

Dvynių tyrimai

Buvo atliktas nedidelės apimties dvynių tyrimas su 25 probandais su RAS. Dalyvavo septynios poros monozygotinių (MZ) dvynių ir 18 dizigotinių (DZ) dvynių porų. Nebuvo nei vienos monozygotinių dvynių poros, kurios abu dvyniai sirgtų RAS, ir buvo dvi dizigotinių dvynių poros, kurių abu dvyniai sirgo RAS (11%) (21). Kiek vėliau atliktame norvegų dvynių tyrime dalyvavo 221 dvynių poros – 92 monozygotinių, 129 dizigotinių (22). Šiame tyrime „neabejotinas“ RAS reiškė, jog tiriamasis atitiko reikiamą kriterijų skaičių, „plačiau“ RAS buvo laikomi atvejai, atitinkantys vienu ar dviem mažiau kriterijų. „Neabejotinas“ RAS buvo nustatytas 35% monozygotinių dvynių porų ir 7% dizigotinių dvynių porų. „Platus“ RAS buvo nustatytas 38% MZ, 11% DZ. Po šio didesnės imties dvynių tyrimo buvo padaryta išvada, jog genetinis komponentas ribinio asmenybės sutrikimo vystymesi yra reikšmingas.

Dvynių tyrimai yra naudingi siekiant diferencijuoti genetinių ir aplinkos veiksnių įtaką tam tikram reiškiniui. Tam kad būtų specifiškai nustatyta fenotipo variabilumo, nulemta genetinių veiksnių, dalis, dvynių tyrimuose vertinamas atitikimo dažnio skirtumas tarp monozygotinių ir dizigotinių dvynių. Konkordantiškumo (atitikimo) dažniu (angl. concordance rate) laikoma dalis dvynių porų, kuriose abu asmenys turi tam tikrą bruožą, šiuo atveju ribinį asmenybės sutrikimą (23). Be to, aplinkos veiksniai gali būti skirstomi į bendrus, t.y. tuos,

kurie veikia visus šeimos narius, ir individualius, kurie yra unikalūs kiekvienam individui šeimoje (24).

Išplėstiniai dvynių tyrimai

Dvynių tyrimų formatas gali būti išplėstas įtraukiant tėvus, brolius/seseris ir monozigotinių (MZ) ir dizigotinių (DZ) dvynių palikuonis, kad būtų ištirta kultūrinė transmisija, G x E (genetinių veiksnių įtaka jautrumui aplinkos veiksniam) ir genų-aplinkos koreliacija (22). Kadangi visuose tyrimuose, kurių imtis siekė kelis tūkstančius tiriamųjų, ribiniai bruožai buvo vertinami naudojant savianalizės klausimynus, todėl, kalbant apie jų rezultatus, „ribinių asmenybės bruožų“ termino vartojimas yra tinkamesnis nei „ribinio asmenybės sutrikimo“.

Distel ir kolegės atliko kelis išplėstinius dvynių tyrimus su didele tiriamųjų dvynių kohorta. Be duomenų apie MZ ir DZ dvynius, šie autoriai rinko informaciją apie tiriamųjų dvynių brolius/seseris, sutuoktinius, ir tėvus. Šie tyrimai parodė, jog ribinių asmenybės bruožų panašumas tarp biologinių giminių gali būti siejamas su genetiniais veiksniais ir kultūrinis perdavimas iš tėvų palikuonims nėra reikšmingas (25). Nors šeimų, dvynių ir įvaikintų asmenų studijų rezultatai užtikrintai rodo, jog RAS savybės yra paveldimos, specifiniai genetiniai RAS žymenys išlieka nenustatyti. Panašiai kaip ir daugumos psichiatrinių sutrikimų atveju, RAS yra laikomas turinčiu daugiaveiksę etiologiją, joje stebima genetinio polinkio ir aplinkos veiksnių sąveika. Dabar turima labai nedaug žinių apie genetinį RAS aspektą, o tai tampa kritine kliūtimi RAS gydymo ir prevencijos metodų vystymui. Genetiniai tyrimai gali padėti identifikuoti naujus gydymo taikinius, atrasti prevencinius ir ligos eigą modifikuojančius gydymo būdus, kurių šiuo metu nėra. Jau yra atlikta tyrimų, analizuojančių ribiniam asmenybės sutrikimui būdingų bruožų genetiką, taikant skirtingas metodologijas: genų kandidatų asociacijos tyrimai, viso genomo asociacijos tyrimai (genome-wide association study [GWAS]), geno-aplinkos sąveikos tyrimai, epigenetinių modifikacijų tyrimai.

Pirmieji ribinio asmenybės sutrikimo genetiniai tyrimai buvo genų kandidatų asociaciniai tyrimai. Tačiau daugelio jų tiriamųjų imtis buvo maža, jų teigiami rezultatai nebuvo patvirtinti atlikus meta analizes. Dauguma genų kandidatų asociacinių tyrimų telkė dėmesį į serotonerginės, dopaminerginės, noradrenerginės sistemų genus, nes šios sistemos siejamos su RAS simptomatika. Tik keliuose tyrimuose buvo tiriami kiti genai, tokie kaip koduojantys

smegenų neurotrofinį faktorių, vazopresino receptorių 1A, nuo įtampos priklausomo Na kanalo IX tipo alfa subvienetą.

Serotonino sistema

Triptofano hidroksilazės genas

Serotoninas (5-hidroksitriptaminas, 5-HT) yra neurotransmiteris, dalyvaujantis daugelyje neurobiheivioristinių procesų: pažinimo, suvokimo, emocinių būsenų kaitos, impulsyvaus elgesio ir kt., 5-HT yra sintetinamas per du etapus iš aminorūgšties triptofano, veikiant fermentui triptofano hidroksilazei. Triptofano hidroksilazė 1 (TPH1) yra atsakinga už periferinio 5-HT sintezę, o triptofano hidroksilazė 2 (TPH2) yra specifiška neuronams ir kontroliuoja centrinio 5-HT sintezę (26).

Viename atvejo - kontrolės tipo tyrime buvo palygintos 98 moterys anamnezėje neturinčios psichikos sutrikimų su 95 suicidinėmis pacientėmis, turinčiomis ribinio asmenybės sutrikimo diagnozę (27). Buvo tiriami TPH1 geno šeši vieno nukleotido polimorfizmai (VNP). Nebuvo atrasta nei vieno atskiro VNP asociacijos su RAS, tačiau RAS tiriamųjų grupėje nustatyta keliais haplotipais daugiau. Šešių VNP haplotipas („ACGCCG“) kontrolinėje tiriamųjų grupėje nebuvo nustatytas, o RAS pacientų grupėje sudarė apie ketvirtadalį visų haplotipų (corrected $p < 10^{-5}$). Svarbiausios asociacijos apėmė geno sritį tarp promotoriaus ir trečio introno. Autoriai padarė išvadą, jog TPH1 genas susijęs su padidėjusia suicido riziką turinčiomis RAS pacientėmis.

Pagal šį darbą ta pati mokslininkų grupė naudodama Iowa Gambling Task (IGT, psichologinė užduotis, kurią atliekant simuliuojamas realių gyvenimo sprendimų priėmimas) tyrė RAS pacienčių socialinių sprendimų priėmimą ir ryšį tarp sutrikusio sprendimų priėmimo ir TPH1 geno (28). 42 RAS pacientės su suicido bandymu anamezėje buvo genotipuotos kartu su 30 kontrolinių tiriamųjų ir buvo skaičiuotas ACGCCG haplotipo dažnis. RAS grupės IGT rezultatai buvo ženkliai žemesni, o tai reiškia sutrikusį sprendimų priėmimą. Taip pat, TPH1 ACGCCG haplotipo dažnis buvo žymiai didesnis RAS pacienčių su sutrikusiu sprendimų priėmimu grupėje nei RAS pacienčių, pasiekusių normalų IGT rezultatą. Nustatyta, jog sutrikęs sprendimų priėmimas yra neuropsichologinis suicidinio elgesio rizikos veiksnys. Šie rezultatai rodo, jog sutrikęs RAS pacientų sprendimų priėmimas gali būti siejamas su serotonino disfunkcija ir gali būti susijęs su savižudišku elgesiu.

Kad išsiaiškintų TPH1 polimorfizmų sąsają su RAS ir padidėjusia savižudiško elgesio rizika, Wilson su bendraautoriais genotipavo 100 RAS pacientų ir 101 sveikų kontrolinių

tiriamųjų (29). Buvo tiriamas A218C polimorfizmas (rs1800532) TPH1 geno 7 introne bei vertinamas tiriamųjų impulsyvumas ir priešiškus. TPH1 polimorfizmai anksčiau buvo susieti su savižudišku elgesiu (30). Wilson su bendraautorais tyrime A alelis (AA/AC genotipai) RAS pacientų grupėje buvo žymiai dažnesnis ir TPH1 heterozigotoms (AC) nustatyta didžiausia RAS rizika ($p=0,03$). Šioje pacientų grupėje suicido bandymų sąsaja su genotipu nebuvo nustatyta. Šie rezultatai rodo, jog TPH1 geno A alelio A218C polimorfizmas galimai yra susijęs su RAS, tačiau ne su suicidiniu elgesiu šioje tirtoje grupėje. (28) Tokie patys rezultatai gauti ir vėliau atliktame tyrime su 398 nuotaikos sutrikimus turinčiais pacientais. Pacientai su RAS diagnoze ($n=98$) turėjo didesnę tikimybę būti rizikingo alelio (A alelio) nešiotojais nei ne RAS pacientai (31).

Kita mokslininkų grupė ištyrė 27 polimorfizmus septyniuose serotonino genuose 113 europidų su RAS ir kontrolinę grupę, tačiau asociacijos su TPH1 ir RAS genais nebuvo nustatyta (32). Meta analizės duomenys taip pat nenustatė statistiškai reikšmingos asociacijos taro TPH1 žymenų ir RAS.

TPH2 genas RAS grupėje yra tirtas itin mažai. Nuo TPH2 geno atradimo, TPH2 geno variantų asociacija buvo nustatyta 113 europidų RAS pacientų (33). Naudojant 15 VNP, apimančių 106-kb sritį aplink TPH2, buvo nustatytas „rizikos“ haplotipas, siejamas su nerimu, depresija ir suicidiniu elgesiu. Jis taip pat buvo susietas su RAS, išanalizavus 103 sveikos kontrolės pacientus ir 251 pacientą, turintį asmenybės sutrikimą (109 iš jų RAS). Tiriamiesiems su rizikos haplotipu taip pat nustatyti didesnė agresija ir emocinis labilumas bei labiau išreikštas savižudiškas elgesys.

Serotonino receptoriaus genai

Serotonino 2A receptoriaus genas (HTR2A) galimai yra RAS genas kandidatas. Yra rasta nemažai įrodymų, jog šis genas turi svarbią sąsają su savižudišku, impulsyviu elgesiu ir emociniu labilumu (34).

Tam, kad būtų nustatyta asociacija tarp HTR2A ir RAS, buvo genotipuoti keturi polimorfizmai: (rs6313 (T102C), rs4941573, rs2296972, ir rs6314 (His452Tyr)) 111 europidų RAS pacientų ir 287 europidų kontrolinė grupė. Buvo nustatyta, jog HTR2A genas yra susijęs su asmenybės/charakterio savybėmis, bet ne su ribiniu asmenybės sutrikimu *per se* (35).

Viename tyrime, kuriame dalyvavo 113 europidai RAS pacientai ir tiek pat kontrolinės grupės asmenų, buvo analizuoti 27 polimorfizmai 7 serotonino genuose, rezultatai parodė, jog yra asociacija tarp RAS ir HTR2C geno. Tačiau HTR1A, HTR1B, HTR1D, ir HTR3A genų asociacijos su RAS nustatyta nebuvo, nei genotipo, nei alelio ar haplotipo aspektu. Buvo

nustatyta reikšminga koreliacija tarp HTR2C ir TPH2. Pacientai su HTR2C rs6318 G/G genotipu dažniau turėjo TPH2 rs2171363 C/T genotipą nei kontrolinė grupė (31).

Derinant genetinius tyrimus su galvos smegenų vaizdiniais tyrimais, buvo genotipuotas HTR1A genas 25 pacientams ir 25 kontroliniams tiriamiesiems. Alelinio pasiskirstymo skirtumų tarp šių grupių nustatyta nebuvo, tačiau po to atlikus galvos smegenų MRT nustatyta, jog asmenų, turinčių G alelį (G/C, G/G), migdolinio kūno tūris yra ženkliai mažesnis, nei asmenų, turinčių homozigotinį C/C genotipą (36). Šis atradimas susieja jau aptartus ribinį asmenybės sutrikimą turinčių pacientų neuroradiologinių tyrimų radinius su nustatytais jiems būdingais genetiniais pokyčiais.

Taip pat buvo genotipuoti keturi geno, koduojančio HTR1B receptorių, polimorfizmai (VNP) 161 europidų RAS pacientų ir 156 kontrolinių tiriamųjų. Nebuvo nustatyta jokio reikšmingo skirtumo tarp grupių, nei genotipų, nei haplotipų pasiskirstyme (37).

Serotonino transporterio genas

Genas, koduojantis serotonino transporterį (5-HTT ar SLC6A4) yra laikomas genu kandidatu, susijusiu su daugeliu psichiatrinių sutrikimų. Šio geno polimorfizmai siejami su savižudybėmis, impulsyvumu, priklausomybėmis ir emociniu labilumu (38).

Pirmame sąsajos tarp RAS ir serotonino transporterio geno tyrime buvo tirti 89 europidai RAS pacientai ir 269 sveiki kontroliniai tiriamieji. Jiems buvo genotipuoti trijų tipų polimorfizmai su serotonino transporteriu susijusia promotoriaus sritimi (5-HTTLPR) : įvairuojančio ilgio kartotinių sekų polimorfizmai, trumpų ir ilgų kartotinių sekų aleliai, vieno nukleotido polimorfizmai (A/G aleliai) geno LPG srityje, ir įvairuojančio ilgio kartotinių sekų polimorfizmai antrame introne. Buvo nustatyti reikšmingi įvairuojančio ilgio kartotinių sekų žymenų alelių dažnio ir haplotipo dažnių skirtumai tarp pacientų ir kontrolinės grupės. RAS pacientams nustatytas aukštesnis 10-ies pasikartojimų žymens ir S-10 haplotipo dažnis ir žemesnis 12-os pasikartojimų alelio ir L_A-12 haplotipo dažnis lyginant su kontroline grupe (39). Kituose atliktuose tyrimuose šie rezultatai nebuvo atkartoti, todėl laikytina, jog sąsajos tarp RAS ir 5-HTT nėra (40).

Monoaminoksidazės A genas

Skirtingi geno, koduojančio monoaminoksidazę A (MAOA), kurio produktas dalyvauja serotonino ir norepinefrino skaidyme, polimorfizmai yra siejami su agresyviu elgesiu ir impulsyvumu (41). 111 RAS pacientų ir 289 kontroliniams tiriamiesiems buvo genotipuoti 2 MAOA geno žymenys: reikšmingi įvairuojančio ilgio kartotinių sekų promotoriuje ir rs6323

(T941G) vieno nukleotido polimorfizmo 8 egzone. Didelio aktyvumo reikšmingi įvairuojančio ilgio kartotinių sekų aleliai RAS pacientams buvo nustatyti dažniau (42).

Dopaminerginė sistema

Yra įrodymų, jog dopaminerginės sistemos funkcijos sutrikimas yra susijęs su ribiniu asmenybės sutrikimu. Pavyzdžiui, gyvūnų ir žmonių tyrimai atskleidė, jog dopaminerginiai takai atlieka svarbų vaidmenį keliose ribinio asmenybės sutrikimo dimensijose: emocinės informacijos apdorojime, impulsų kontrolėje, kognityviniuose procesuose (43). Taip pat, antipsichotiniai vaistai, kurių taikinytis yra būtent dopaminerginiai receptoriai, efektyviai mažina pagrindinius ribinio asmenybės sutrikimo simptomus (44). Tačiau buvo atlikta labai mažai tyrimų, vertinančių šį genetinį aspektą.

Joyce su bendraautorais tyrė 334 depresija sergančius pacientus iš dviejų klinikinių tyrimų. Tarp jų kiekviename tyrime atitinkamai buvo 22 ir 21 RAS pacientai. Abiejose grupėse nustatyta reikšminga asociacija tarp dopamino transporterio geno (DAT1) 9-ių pasikartojimų alelio ir ribinio asmenybės sutrikimo (45).

Katechol-O-metiltransferazės (COMT) genas

Baltymas, koduojamas COMT geno, yra fermentas, katabolizuojantis dopaminą. Šio geno rs4680 VNP yra *missense* mutacija, dėl kurios aminorūgštis valinas keičiasi į metioniną, o šis pokytis tiesiogiai keičia fermento aktyvumą. Tirtieji su Val-Val genotipu turi keturis kartus didesnę fermento aktyvumą nei tie, kurių genotipas yra Met-Met (46). COMT Val158Met/rs4680 VNP buvo genotipuotas 161 RAS pacientams ir 156 kontroliniams tiriamiesiems. RAS pacientams Met-Met genotipas buvo nustatytas ženkliai dažniau nei kontrolinei grupei. Šis genotipas dažniau stebėtas tiems RAS pacientams, kurie turėjo bent vieną 5-HTTLPR S alelį, tai atskleidė tikimybę, jog dopaminerginė ir serotoninerinė neurotransmisija sąveikauja vystantis RAS (47).

Tirozinhidroksilazė (TH) yra fermentas, dalyvaujantis katecholaminų sintezėje ir L-tirozino vertime į L-DOPA. TH Val81Met variantas buvo genotipuotas 156 europidams RAS pacientams ir 152 sveikiems kontrolinės grupės tiriamiesiems. Buvo nustatyta, jog Met/Met genotipas RAS pacientų grupėje yra šiek tiek dažnesnis. Tačiau atlikus tolimesnę duomenų analizę šis skirtumas nepasirodė pakankamai reikšmingas (47).

Kiti genai

Smegenų neurotrofinis faktorius (*Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF)) yra trofinis faktorius, dalyvaujantis smegenų neurogenezėje, sinaptogenezėje ir serotonino reguliacijoje (48). Kai kurie BDNF geno VNP yra susiję su keliais psichiatriniais sutrikimais (49). Funkcinis G196A SNP (valino pakeitimas metioninu 66 kodone; rs6265) buvo genotipuotas 161 RAS pacientui ir 156 kontroliniams tiriamiesiems, tačiau reikšmingo pasiskirstymo tarp grupių nustatyta nebuvo (50).

10 SCNA9 geno, koduojančio natrio kanalus hipokampe, polimorfizmą buvo palyginta tarp 161 RAS paciento ir 156 kontrolinių tiriamųjų, nebuvo nustatyta reikšmingos šių polimorfizmų sąsajos su RAS (51).

Oksitocinas ir vazopresinas atlieka svarbų vaidmenį prieraišumo ir su juo susijusio elgesio reguliacijoje, šis aspektas yra pakitęs esant RAS, kai atstūmimas ar netektis dažnai tampa impulsyvų, savižudišką ar save žalojančią elgesį provokuojančiu dirgikliu (52). Arginino vazopresino receptorių 1A, koduojamas AVPR1A geno, yra susijęs su prieraišumu, o jo neuropeptidas galimai yra susijęs su tarpasmeniniais RAS aspektais. Mikrosatelitinis AVPR1A geno polimorfizmas buvo išanalizuotas 161 RAS pacientui ir 157 pagal amžių ir lytį atitinkantiems kontroliniams tiriamiesiems, tačiau asociacijų nustatyta nebuvo (53).

Epigenetiniai tyrimai

Epigenetika yra sąlyginai nauja sritis, atvėrusi galimybę ieškoti aplinkos sąlygų sukeltų genų raiškos pokyčių. Epigenetinės modifikacijos daro įtaką genų raiškai per DNR metilinimą, histonų remodeliavimą, nekoduojančios RNR užtildymą (54). Keliose studijose buvo tirti RAS epigenetinių modifikacijų modeliai. Kai kuriose buvo nustatytos DNR metilinimo pakitimai, sietini su RAS ir vaikystėje patirtos nepriežiūros laipsniu. Vieno iš tyrimų rezultatai rodo, jog metilinimo būseną gali būti keičiama taikant psichoterapiją RAS pacientams (55).

Išvados

Remiantis turimomis žiniomis apie ribinį asmenybės sutrikimą bei atliktais genetiniais tyrimais, akivaizdu, jog šio sutrikimo etiologija yra daugiaveiksnė. Nepaisant tvirto žinojimo, jog RAS turi paveldimą komponentą, konkrečių specifinių rizikos genų ar molekulinų mechanizmų nustatyti kol kas nepavyksta. Tai yra paskata atlikti platesnius, geriau finansuojamus RAS pacientų genetinius tyrimus. RAS genetinių tyrimų tobulinimas yra kritiškai svarbus žingsnis link naujų vaistų taikinių identifikavimo ir ligą modifikuojančių

terapijų, nukreiptų į esminius RAS patopsichologijos bruožus, išvystymo, to pastaruoju metu labai trūksta. Kiti genetinių tyrimų tipai, tokie kaip išsami sekoskaita panaudojant pluripotentinės kamieninės ląstelės, *postmortem* galvos smegenų tyrimai, kurie kol kas nebuvo pritaikyti tiriant RAS, galimai padėtų atskleisti tikslesnį neurobiologinį šio sutrikimo pagrindą.

Endokrinologiniai ribinio asmenybės sutrikimo aspektai

Impulsyvumas ir emocijų disreguliacija yra jau dešimtmečius žinomi pagrindiniai ribinio asmenybės sutrikimo bruožai. Tačiau kai kurie specialistai kaip pagrindinį šio sutrikimo bruožą įvardija tarpasmeninį jautrumą, išprovokuojantį kitus šiam sutrikimui būdingus simptomus – impulsyvumą, afektinę disreguliaciją. Yra manoma, jog tarpasmeninis jautrumas gali būti susijęs su neuropeptidine disreguliacija – anomalijomis opioidų, oksitocino, vazopresino sistemose (52).

Opioidinė sistema

Randama vis daugiau įrodymų, grindžiančių ribinio asmenybės sutrikimo disreguliacijos teoriją, kurioje teigiama, jog žemi baziniai opioidų lygiai ir kompensacinis μ -opioidinių receptorių hiperjautrumas atlieka esminį vaidmenį RAS pasireiškinge. Dalis pagrindinių RAS simptomų, tokių kaip lėtinė disforija, gerovės (*wellbeing*) jausmo stoka, vidinės tuštumos pojūtis yra žemo bazinio opioidų lygio išraiška. Pakartotinė nesusidurinė savižala galimai sukelia opioidų lygio padidėjimą iškart po šių veiksmų. Asmenims su B klasterio asmenybės sutrikimais (ribinis, narcizinis, antisocialus, histrioninis) ir savižala anamnezėje buvo nustatytos žemos β -endorfino ir met-enkefalino koncentracijos likvoro (56). Kita vertus, tiriant RAS pacientus, buvo pastebėta, jog naltreksonas, opioidų antagonistas, sumažina šio nesusidurinio savižalos atvejų pasikartojimą. Šis rezultatas galimai gaunamas dėl opioidinių receptorių blokados, dėl kurios savižala nebesukelia apdovanojimo efekto (57).

Naujesni tyrimai rodo, jog, panašiai kaip ir fizinis skausmas, intrapsichinis skausmas, kuris yra vienas pagrindinių RAS simptomų, yra kontroliuojamas opioidinės sistemos ir jo genezėje dalyvauja tos pačios neuronų jungtys, kaip ir fizinio skausmo (58). Endogeninė opiatų sistema, per μ -opioidinius receptorius, dalyvauja emociniame ir stresiniame atsake. Taikant gyvūnų modelius nustatyta, jog opioidinė disfunkcija yra susijusi su prieraišaus elgesio deficitu ir nerimastingumu (58,59). Žmonių organizme be geriau žinomo opioidinės sistemos vaidmens

moduliuojant sensorinius ir afektinius skausmo aspektus ši sistema taip pat dalyvauja tiek normalioje, tiek patologinėje emocijų reguliacijoje (60,61).

Nors požiūris, jog fizinis ir emocinis skausmas turi bendrus fiziologinius mechanizmus yra gerai žinomas, naujesnių tyrimų duomenys rodo, jog socialinio atstūmimo skausmą ir fizinį skausmą taip pat reguliuoja bendri neuroniniai substratai (57,62,63).

Empirinių įrodymų, palaikančių endogeninių opiatų disfunkcijos teoriją esant RAS, skaičius atliekant tyrimus auga. β -endorfinas, kuris yra endogeninis opioidinis peptidas, išskiriamas esant stresui ir adrenokortikotropinis hormonas (kortikotropinas), pagrindinis streso atsako hormonas, turi bendrą prekursorių. β -endorfinai yra atsakingi už skausmo sumažinimą stresinėse situacijose, kad padėtų individui išgyventi (65). Įdomu tai, jog ribinį asmenybės sutrikimą turintiems asmenims stebimas padidėjęs skausmo slenkstis esant ūmiems skausminiams dirgikliams (66), tačiau jų lėtinio skausmo toleravimas yra prastesnis nei bendros populiacijos ir jie dažniau vartoja receptinius opioidinius analgetikus, yra dažniau gydomi ambulatorinėse sveikatos priežiūros įstaigose (67). Vieni įtikinamiausių empirinių duomenų, pagrindžiančių opiatų aktyvumo anomaliją esant RAS, buvo gauti atliekant PET vaizdavimo tyrimą, naudojant μ -opiatų ligandą, [^{11}C]karfentanilį, kurio metu buvo tiriamas jo jungimasis galvos smegenų žievėje, RAS pacientams esant neutralios ir liūdnos emocijų būsenų (68). Neutralioje būsenoje, daugiau jungimosi RAS subjektams stebėta prefrontalinės žievės srityse, apdovanojimo centre (sutelktiniame branduolyje, *nc. accumbens*) ir migdoliniame kūne; μ -opiatų jungimasis prefrontalinėje žievėje neigiamai koreliavo su neurotiškumo lygiu RAS struktūroje. Indukuojant liūdesį, RAS subjektams buvo stebima stipresnė su μ -opioidų receptoriais susijusi neurotransmisija, lyginant su kontrole. Tyrėjai didesnę bazinį μ -opiatų receptorių prieinamumą interpretavo kaip galimą endogeniškai cirkuliuojančių opiatų deficito įrodymą.

Opioidinės sistemos genetiniai tyrimai

Genetinių tyrimų rezultatai rodo, jog μ -opioidinių receptorių genas yra susijęs su prieraišumo anomalijomis ir RAS. Primatų μ -opioidinių receptorių geno polimorfizmai (OPRM177G) yra siejami su stipresniu prieraišumu ir išsiskyrimo nerimu ankstyvos naujagimystės etape (59). Neseniai atlikti tyrimai pademonstravo μ -opioidinių receptorių genų vaidmenį mažinant socialinio atstūmimo efektą esant depresijai, o tai gali paaiškinti sunkią RAS individų reakciją į tarpasmeninį atstūmimą (69). Šie duomenys, nors ir preliminarai,

didina tikimybę, jog genetinė opioidinių receptorių įvairovė gali daryti įtaką afektiniam stabilumui, prierašumui ir savasties sampratos vientisumui (koherentiškumui).

Oksitocinas

Tarpasmeninių santykių disfunkcija yra vienas iš RAS bruožų, kuris dažnai pateikiamas kaip esminis šio sutrikimo struktūroje (52). Vienas pagrindinių individo socialinių santykių endokrininių reguliatorių yra oksitocinas, kuris atlieka esminį vaidmenį ryšius palaikančiame elgesyje (*affiliation behaviour*), tokiuose kaip romantiniai santykiai bei rūpinimasis palikuonimis (70).

Esant ribiniam asmenybės sutrikimui yra stebima oksitocino disreguliacija ir tai galima paaiškina šiems pacientams būdingą tarpasmeninį hiperjautrumą (71). Moterų, turinčių ribinį asmenybės sutrikimą, oksitocino koncentracija kraujyje yra žemesnė lyginant su kontroline grupe, ypač kartu esant nesaugiam dezorganizuotam prierašumo tipui (72). Oksitocino koncentracija neigiamai koreliuoja su vaikystėje patirtomis traumomis (72). Taip pat, RAS turintiems asmenims būdingas oksitocino koncentracijos plazmoje sumažėjimas patyrus socialinį atstūmimą (73).

Oksitocino anomalijos RAS pacientams kliniškai pasireiškia klaidingu socialinių ženklų interpretavimu, pasitikėjimo įgijimo bei prierašumo problemomis (52). Atrandama vis daugiau įrodymų, jog RAS individai turi stipriai išreikštą polinkį klaidingai atpažinti veide išreiškiamas emocijas, jie per dažnai linkę emocijas interpretuoti kaip neigiamas, dažniausiai – kaip pyktį (74). Ribinį asmenybės sutrikimą turintys asmenys taip pat linkę vengiančiai reaguoti į piktus veidus, tai koreliuoja su jų vaikystėje patirtomis traumomis ir sumažėja paskyrus intranazalinio oksitocino (75).

Galvos smegenų vaizdiniai tyrimai rodo padidėjusią ir ilgesnę migdolinio kūno bei priekinės salos aktyvaciją, kaip atsaką į neigiamus emocinius stimulus (76). Klinikiniai tyrimai rodo, jog moterims su RAS būdinga stipresnė ir greitesnė pirminė fiksacija į pikto veido akis kartu su padidėjusiu migdolinio kūno aktyvumu, kaip atsaku į piktus veidus, šie rodikliai normalizuojasi po intranazalinio oksitocino paskyrimo (72).

Yra nustatyta, jog RAS turintys individai lyginant su sveikais savanoriais, yra labiau linkę kitų asmenų veidus matyti kaip nepatikimus (77). Įdomu tai, jog oksitocino administravimas intranazaliai sveikiems asmenims ženkliai padidina pasitikėjimo kitais jausmą (78). Tačiau RAS pacientams – atvirkščiai, oksitocino administravimas pasitikėjimą kitais žmonėmis sumažina, tai yra susiję su vaikystėje patirtais neigiamais išgyvenimais (79). Neverbalinio komunikavimo tyrimuose, sveikiems individams oksitocinas sustiprino ryšius

palaikantį elgesį, tačiau RAS pacientams - ne. Šie atradimai rodo, jog oksitocino poveikis turi būti vertinamas kartu įvertinant ir vaikystės patirčių bei prierašumo bruožų kontekstą ir gali turėti prieštarinę poveikį esant RAS. Socialinėje sferoje oksitocinas gali veikti „prosocialiai“ – kai socialinė aplinka ir jos ženklai vertinami kaip saugūs, tačiau interpretuojant šiuos aplinkos aspektus kaip nesaugius, oksitocinas gali paskatinti dar gynybiškesnes emocijas ir elgesį (80).

Yra žinoma, jog oksitocinas mažina stresinę atsaką. Klinikiniuose tyrimuose intranazalinio oksitocino paskyrimas paskatina pozityvų bendravimą ir sumažina kortizolio lygį po konfliktų ir kitų stresinių socialinių situacijų asmenims su sutrikusia emocijų reguliacija (81). Esant RAS, oksitocinas ženkiai sumažina su stresu susijusią disforiją, taip pat ir kortizolio lygį (82). Neurovaizdiniais tyrimais pakartotinai nustatoma, jog migdolinio kūno atsakas į emocinius stimulus paskyrus oksitociną yra sumažinimas, tai, tikėtina, yra sumažėjusio neužtikrintumo interpretuojant emocinius stimulus pasekmė (83).

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Šioje apžvalgoje pateikti tyrimų rezultatai buvo gauti tyrėjams žvelgiant į ribinį asmenybės sutrikimą iš skirtingų perspektyvų, telkiant dėmesį į skirtingus šio sutrikimo aspektus, todėl pateikti duomenys nėra nuoseklūs, tačiau jie padeda susidaryti šiuo metu turimos informacijos apie ribinio asmenybės sutrikimo neurobiologiją bendrą vaizdą.

Neuroradiologiniais tyrimais buvo nustatyti tiek struktūriniai, tiek funkciniai ribinį asmenybės sutrikimą turinčių pacientų galvos smegenų pokyčiai. Šių tyrimų taikymas, konkrečių galvos smegenų sričių, susijusių su ribiniu asmenybės sutrikimu, identifikavimas, gali būti pravartus ne tik naujų gydymo metodų kūrimui, bet ir esamų (pvz. dialektinės elgesio terapijos) efekto vertinimui. Genetiniais ribinį asmenybės sutrikimą turinčių asmenų tyrimais nustatyta, jog nepaisant svarbaus aplinkos veiksnių ir ankstyvų patirčių vaidmens etiologijoje, šis sutrikimas turi paveldimą komponentą, ne mažiau reikšmingą nei daugelis kitų psichikos sutrikimų. Atsižvelgiant į su ribiniu asmenybės sutrikimu susijusias neurotransmiterių sistemas, buvo identifikuoti ir šio sutrikimo genezėje svarbų vaidmenį atliekantys genai - genai kandidatai. Taip pat, remiantis žiniomis apie tam tikrų hormonų biologines funkcijas ir tų funkcijų sutrikimus ribinio asmenybės sutrikimo struktūroje (prieraišumas, tarpasmeniniai santykiai; skausmo slenkstis), buvo nustatyti ryškūs oksitocino bei opioidinės sistemos pokyčiai ribinį asmenybės sutrikimą turinčių pacientų organizme.

Palyginus su kai kuriais kitais psichikos sutrikimais, ribinis asmenybės sutrikimas nėra gerai ištirtas ir apie jį trūksta dar daug informacijos. Didesnės apimties tyrimams trukdo šio sutrikimo heterogeniškumas, lankstesnės diagnostinės ribos, taip pat neretai ir neigiamas šių pacientų nusiteikimas gydymo atžvilgiu bei dažnas stigmatizuojantis požiūris į juos. Išsamesni ribinio asmenybės sutrikimo tyrimai atvertų naujų galimybių padėti šią sunkią patologiją turintiems pacientams, palaipsniui leistų užtikrinti grėsmingų būklių prevenciją, taikyti individualų bei konkrečius taikinius turintį gydymą, lengvintų šio sutrikimo eigą, kartu mažintų sveikatos priežiūros sistemos, psichikos sveikatos specialistų bei pacientų artimųjų našta.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Giulio P. Borderline personality disorder: Definition, differential diagnosis, clinical contexts, and therapeutic approaches. *Ann Psychiatry Treat.* 2020 Aug 11;043–56.
2. Kernberg OF, Michels R. Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry.* 2009 May;166(5):505–8.
3. Leichsenring F, Leibing E, Kruse J, New AS, Leweke F. Borderline personality disorder. *The Lancet.* 2011 Jan;377(9759):74–84.
4. Stanley B, Perez-Rodriguez MM, Labouliere C, Roose S. A Neuroscience-Oriented Research Approach to Borderline Personality Disorder. *J Personal Disord.* 2018 Dec;32(6):784–822.
5. Lucas PB, Gardner DL, Cowdry RW, Pickar D. Cerebral structure in borderline personality disorder. *Psychiatry Res.* 1989 Feb;27(2):111–5.
6. Schmahl C, Bremner J. Neuroimaging in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res.* 2006 Aug;40(5):419–27.
7. Scheiderer EM, Wood PK, Trull TJ. The comorbidity of borderline personality disorder and posttraumatic stress disorder: revisiting the prevalence and associations in a general population sample. *Borderline Personal Disord Emot Dysregulation.* 2015 Dec;2(1):11.
8. Silbersweig D, Clarkin JF, Goldstein M, Kernberg OF, Tuescher O, Levy KN, et al. Failure of Frontolimbic Inhibitory Function in the Context of Negative Emotion in Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry.* 2007 Dec 1;164(12):1832–41.
9. Tottenham N. A review of adversity, the amygdala and the hippocampus: a

- consideration of developmental timing. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2009 [cited 2022 Apr 23]; Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/neuro.09.068.2009/abstract>
10. Brambilla P, Soloff PH, Sala M, Nicoletti MA, Keshavan MS, Soares JC. Anatomical MRI study of borderline personality disorder patients. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2004 Jul;131(2):125–33.
 11. Minzenberg MJ, Fan J, New AS, Tang CY, Siever LJ. Frontolimbic structural changes in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*. 2008 Jul;42(9):727–33.
 12. Koenigsberg HW, Denny BT, Fan J, Liu X, Guerreri S, Mayson SJ, et al. The Neural Correlates of Anomalous Habituation to Negative Emotional Pictures in Borderline and Avoidant Personality Disorder Patients. *Am J Psychiatry*. 2014 Jan;171(1):82–90.
 13. Hazlett EA, Zhang J, New AS, Zelmanova Y, Goldstein KE, Haznedar MM, et al. Potentiated Amygdala Response to Repeated Emotional Pictures in Borderline Personality Disorder. *Biol Psychiatry*. 2012 Sep;72(6):448–56.
 14. Goodman M, Carpenter D, Tang CY, Goldstein KE, Avedon J, Fernandez N, et al. Dialectical behavior therapy alters emotion regulation and amygdala activity in patients with borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*. 2014 Oct;57:108–16.
 15. Coccaro EF. Serotonergic Studies in Patients With Affective and Personality Disorders: Correlates With Suicidal and Impulsive Aggressive Behavior. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Jul 1;46(7):587.
 16. Siever L. d,l-fenfluramine Response in Impulsive Personality Disorder Assessed with [18F]fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Neuropsychopharmacology*. 1999 May;20(5):413–23.
 17. Soloff PH, Meltzer CC, Greer PJ, Constantine D, Kelly TM. A fenfluramine-activated FDG-PET study of borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*. 2000 Mar;47(6):540–7.
 18. New AS, Hazlett EA, Buchsbaum MS, Goodman M, Reynolds D, Mitropoulou V, et al. Blunted Prefrontal Cortical 18Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Response to Meta-Chlorophenylpiperazine in Impulsive Aggression. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Jul 1;59(7):621.
 19. Goodman M, New A. Impulsive aggression in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2000 Feb;2(1):56–61.
 20. Skodol AE, Siever LJ, Livesley WJ, Gunderson JG, Pfohl B, Widiger TA. The borderline diagnosis II: biology, genetics, and clinical course. *Biol Psychiatry*. 2002 Jun;51(12):951–63.
 21. Torgersen S. Genetic and Nosological Aspects of Schizotypal and Borderline

- Personality Disorders: A Twin Study. *Arch Gen Psychiatry*. 1984 Jun 1;41(6):546.
22. Torgersen S, Lygren S, Øien PA, Skre I, Onstad S, Edvardsen J, et al. A twin study of personality disorders. *Compr Psychiatry*. 2000 Nov;41(6):416–25.
 23. Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L. Classical twin studies and beyond. *Nat Rev Genet*. 2002 Nov;3(11):872–82.
 24. van Dongen J, Slagboom PE, Draisma HHM, Martin NG, Boomsma DI. The continuing value of twin studies in the omics era. *Nat Rev Genet*. 2012 Sep;13(9):640–53.
 25. Distel MA, Rebollo-Mesa I, Willemsen G, Derom CA, Trull TJ, Martin NG, et al. Familial Resemblance of Borderline Personality Disorder Features: Genetic or Cultural Transmission? Aulchenko YS, editor. *PLoS ONE*. 2009 Apr 24;4(4):e5334.
 26. Savelieva KV, Zhao S, Pogorelov VM, Rajan I, Yang Q, Cullinan E, et al. Genetic Disruption of Both Tryptophan Hydroxylase Genes Dramatically Reduces Serotonin and Affects Behavior in Models Sensitive to Antidepressants. Bartolomucci A, editor. *PLoS ONE*. 2008 Oct 15;3(10):e3301.
 27. Zaboli G, Gizatullin R, Nilsson Å, Wilczek A, Jönsson EG, Ahnemark E, et al. Tryptophan Hydroxylase-1 Gene Variants Associate with a Group of Suicidal Borderline Women. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Sep;31(9):1982–90.
 28. Maurex L, Zaboli G, Wiens S, Åsberg M, Leopardi R, Öhman A. Emotionally controlled decision-making and a gene variant related to serotonin synthesis in women with borderline personality disorder. *Scand J Psychol*. 2009 Feb;50(1):5–10.
 29. Wilson ST, Stanley B, Brent DA, Oquendo MA, Huang Y yu, Mann JJ. The tryptophan hydroxylase-1 A218C polymorphism is associated with diagnosis, but not suicidal behavior, in borderline personality disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009 Mar 5;150B(2):202–8.
 30. Bellivier F, Chaste P, Malafosse A. Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior: A meta-analysis. *Am J Med Genet*. 2004 Jan 1;124B(1):87–91.
 31. Wilson ST, Stanley B, Brent DA, Oquendo MA, Huang Y yu, Haghighi F, et al. Interaction between tryptophan hydroxylase I polymorphisms and childhood abuse is associated with increased risk for borderline personality disorder in adulthood. *Psychiatr Genet*. 2012 Feb;22(1):15–24.
 32. Ni X, Chan D, Chan K, McMain S, Kennedy JL. Serotonin genes and gene–gene interactions in borderline personality disorder in a matched case-control study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Feb;33(1):128–33.

33. Zhou Z, Roy A, Lipsky R, Kuchipudi K, Zhu G, Taubman J, et al. Haplotype-Based Linkage of Tryptophan Hydroxylase 2 to Suicide Attempt, Major Depression, and Cerebrospinal Fluid 5-Hydroxyindoleacetic Acid in 4 Populations. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Oct 1;62(10):1109.
34. Antonio Drago, Diana De Ronchi. HTR2A Gene Variants and Psychiatric Disorders: A Review of Current Literature and Selection of SNPs for Future Studies. *Curr Med Chem*. 2007 Aug 1;14(19):2053–69.
35. 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 disorder. *Neurosci Lett*. 2006 Nov;408(3):214–9.
36. Zetzsche T, Preuss UW, Bondy B, Frodl T, Zill P, Schmitt G, et al. 5-HT_{1A} receptor gene C –1019 G polymorphism and amygdala volume in borderline personality disorder. *Genes Brain Behav*. 2008 Apr;7(3):306–13.
37. Tadić A, Elsässer A, Victor A, von Cube R, Başkaya Ö, Wagner S, et al. Association analysis of serotonin receptor 1B (HTR1B) and brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms in borderline personality disorder. *J Neural Transm*. 2009 Sep;116(9):1185–8.
38. Gorwood P, Batel P, Adès J, Hamon M, Boni C. Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behavior. *Biol Psychiatry*. 2000 Aug;48(4):259–64.
39. Ni X, Chan K, Bulgin N, Sicard T, Bismil R, Mcmain S, et al. Association between serotonin transporter gene and borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*. 2006 Aug;40(5):448–53.
40. Amad A, Ramoz N, Thomas P, Jardri R, Gorwood P. Genetics of borderline personality disorder: Systematic review and proposal of an integrative model. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Mar;40:6–19.
41. Craig IW, Halton KE. Genetics of human aggressive behaviour. *Hum Genet*. 2009 Jul;126(1):101–13.
42. 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 Jun;17(3):153–7.
43. Friedel RO. Dopamine Dysfunction in Borderline Personality Disorder: A Hypothesis. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Jun;29(6):1029–39.
44. Lieb K, Völm B, Rücker G, Timmer A, Stoffers JM. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. *Br J Psychiatry*. 2010

Jan;196(1):4–12.

45. Joyce PR, McHugh PC, McKenzie JM, Sullivan PF, Mulder RT, Luty SE, et al. A dopamine transporter polymorphism is a risk factor for borderline personality disorder in depressed patients. *Psychol Med*. 2006 Jun;36(6):807–13.
46. Calati R, Porcelli S, Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, De Ronchi D, et al. Catechol-o-methyltransferase gene modulation on suicidal behavior and personality traits: review, meta-analysis and association study. *J Psychiatr Res*. 2011 Mar;45(3):309–21.
47. Tadić A, Elsässer A, Storm N, Baade U, Wagner S, Başkaya Ö, et al. Association analysis between gene variants of the tyrosine hydroxylase and the serotonin transporter in borderline personality disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2010 Jan;11(1):45–58.
48. Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and Serotonin: Role in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Jan;33(1):73–83.
49. Bath KG, Lee FS. Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2006 Mar 1;6(1):79–85.
50. Tadić A, Wagner S, Hoch J, Başkaya Ö, von Cube R, Skaletz C, et al. Gender Differences in Axis I and Axis II Comorbidity in Patients with Borderline Personality Disorder. *Psychopathology*. 2009;42(4):257–63.
51. Tadić A, Baskaya Ö, Victor A, Lieb K, Höppner W, Dahmen N. Association analysis of SCN9A gene variants with borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*. 2008 Dec;43(2):155–63.
52. Stanley B, Siever LJ. The Interpersonal Dimension of Borderline Personality Disorder: Toward a Neuropeptide Model. *Am J Psychiatry*. 2010 Jan;167(1):24–39.
53. Vogel F, Wagner S, Başkaya Ö, Leuenberger B, Mobascher A, Dahmen N, et al. Variable number of tandem repeat polymorphisms of the arginine vasopressin receptor 1A gene and impulsive aggression in patients with borderline personality disorder. *Psychiatr Genet*. 2012 Apr;22(2):105–6.
54. Gescher DM, Kahl KG, Hillemacher T, Frieling H, Kuhn J, Frodl T. Epigenetics in Personality Disorders: Today's Insights. *Front Psychiatry*. 2018 Nov 19;9:579.
55. Perroud N, Salzmann A, Prada P, Nicastro R, Hoeppli ME, Furrer S, et al. Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene. *Transl Psychiatry*. 2013 Jan;3(1):e207–e207.
56. Stanley B, Sher L, Wilson S, Ekman R, Huang Y yu, Mann JJ. Non-suicidal self-injurious behavior, endogenous opioids and monoamine neurotransmitters. *J Affect Disord*. 2010 Jul;124(1–2):134–40.

57. Sonne S, Rubey R, Brady K, Malcolm R, Morris T. Naltrexone Treatment of Self-Injurious Thoughts and Behaviors: J Nerv Ment Dis. 1996 Mar;184(3):192–4.
58. Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD. Does Rejection Hurt? An fMRI Study of Social Exclusion. Science. 2003 Oct 10;302(5643):290–2.
59. Barr CS, Schwandt ML, Lindell SG, Higley JD, Maestripieri D, Goldman D, et al. Variation at the mu-opioid receptor gene (*OPRM1*) influences attachment behavior in infant primates. Proc Natl Acad Sci. 2008 Apr;105(13):5277–81.
60. Moles A, Kieffer BL, D’Amato FR. Deficit in Attachment Behavior in Mice Lacking the μ -Opioid Receptor Gene. Science. 2004 Jun 25;304(5679):1983–6.
61. Kennedy SE, Koeppe RA, Young EA, Zubieta JK. Dysregulation of Endogenous Opioid Emotion Regulation Circuitry in Major Depression in Women. Arch Gen Psychiatry. 2006 Nov 1;63(11):1199.
62. Zubieta JK, Ketter TA, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Young EA, et al. Regulation of Human Affective Responses by Anterior Cingulate and Limbic μ -Opioid Neurotransmission. Arch Gen Psychiatry. 2003 Nov 1;60(11):1145.
63. Eisenberger NI, Jarcho JM, Lieberman MD, Naliboff BD. An experimental study of shared sensitivity to physical pain and social rejection. Pain. 2006 Dec;126(1):132–8.
64. Panksepp J. Feeling the Pain of Social Loss. Science. 2003 Oct 10;302(5643):237–9.
65. Bandelow B, Schmahl C, Falkai P, Wedekind D. Borderline personality disorder: A dysregulation of the endogenous opioid system? Psychol Rev. 2010;117(2):623–36.
66. Schmahl C, Meinzer M, Zeuch A, Fichter M, Cebulla M, Kleindienst N, et al. Pain sensitivity is reduced in borderline personality disorder, but not in posttraumatic stress disorder and bulimia nervosa. World J Biol Psychiatry. 2010 Mar;11(2–2):364–71.
67. Biskin RS, Frankenburg FR, Fitzmaurice GM, Zanarini MC. Pain in patients with borderline personality disorder: Pain in BPD. Personal Ment Health. 2014 Aug;8(3):218–27.
68. Prossin AR, Love TM, Koeppe RA, Zubieta JK, Silk KR. Dysregulation of Regional Endogenous Opioid Function in Borderline Personality Disorder. Am J Psychiatry. 2010 Aug;167(8):925–33.
69. Slavich GM, Tartter MA, Brennan PA, Hammen C. Endogenous opioid system influences depressive reactions to socially painful targeted rejection life events. Psychoneuroendocrinology. 2014 Nov;49:141–9.
70. Grewen KM, Girdler SS, Amico J, Light KC. Effects of Partner Support on Resting Oxytocin, Cortisol, Norepinephrine, and Blood Pressure Before and After Warm Partner Contact. Psychosom Med. 2005 Jul;67(4):531–8.

71. Herpertz SC, Bertsch K. A New Perspective on the Pathophysiology of Borderline Personality Disorder: A Model of the Role of Oxytocin. *Am J Psychiatry*. 2015 Sep;172(9):840–51.
72. Bertsch K, Schmidinger I, Neumann ID, Herpertz SC. Reduced plasma oxytocin levels in female patients with borderline personality disorder. *Horm Behav*. 2013 Mar;63(3):424–9.
73. Jobst A, Sabass L, Palagyi A, Bauriedl-Schmidt C, Mauer MC, Sarubin N, et al. Effects of social exclusion on emotions and oxytocin and cortisol levels in patients with chronic depression. *J Psychiatr Res*. 2015 Jan;60:170–7.
74. Domes G, Czeschnek D, Weidler F, Berger C, Fast K, Herpertz SC. Recognition of Facial Affect in Borderline Personality Disorder. *J Personal Disord*. 2008 Apr;22(2):135–47.
75. Brüne M, Ebert A, Kolb M, Tas C, Edel MA, Roser P. Oxytocin influences avoidant reactions to social threat in adults with borderline personality disorder: OXYTOCIN IN BORDERLINE PERSONALITY DISORDER. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2013 Nov;28(6):552–61.
76. 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 Aug;50(4):292–8.
77. Fertuck EA, Grinband J, Stanley B. Facial trust appraisal negatively biased in borderline personality disorder. *Psychiatry Res*. 2013 May;207(3):195–202.
78. Theodoridou A, Rowe AC, Penton-Voak IS, Rogers PJ. Oxytocin and social perception: Oxytocin increases perceived facial trustworthiness and attractiveness. *Horm Behav*. 2009 Jun;56(1):128–32.
79. Ebert A, Kolb M, Heller J, Edel MA, Roser P, Brüne M. Modulation of interpersonal trust in borderline personality disorder by intranasal oxytocin and childhood trauma. *Soc Neurosci*. 2013 Jul;8(4):305–13.
80. Olf M, Frijling JL, Kubzansky LD, Bradley B, Ellenbogen MA, Cardoso C, et al. The role of oxytocin in social bonding, stress regulation and mental health: An update on the moderating effects of context and interindividual differences. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Sep;38(9):1883–94.
81. Quirin M, Kuhl J, Düsing R. Oxytocin buffers cortisol responses to stress in individuals with impaired emotion regulation abilities. *Psychoneuroendocrinology*. 2011 Jul;36(6):898–904.
82. Simeon D, Bartz J, Hamilton H, Crystal S, Braun A, Ketay S, et al. Oxytocin

administration attenuates stress reactivity in borderline personality disorder: A pilot study. *Psychoneuroendocrinology*. 2011 Oct;36(9):1418–21.

83. Domes G, Heinrichs M, Gläscher J, Büchel C, Braus DF, Herpertz SC. Oxytocin Attenuates Amygdala Responses to Emotional Faces Regardless of Valence. *Biol Psychiatry*. 2007 Nov;62(10):1187–90.