

Jolanta Rabe-Jabłońska, Agnieszka Pawełczyk

## Rola czynników biologicznych w etiopatogenezie zaburzeń osobowości typu borderline

Role of biological factors in etiopathogenesis of borderline personality disorder

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych, I Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Correspondence to: Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych I Katedry Psychiatrii UM w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: jabl@csk.umed.lodz.pl

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

Osobowość chwiejna emocjonalnie, typ borderline (osobowość borderline) występuje u 1-2% osób z populacji ogólnej, przy czym 75% tej grupy stanowią kobiety. Podobnie jak większość innych zaburzeń psychicznych, osobowość borderline jest wynikiem działania kombinacji czynników biologicznych, społecznych i psychologicznych. Przedmiotem tej pracy jest przegląd aktualnej wiedzy na temat biologicznych uwarunkowań osobowości borderline. Większość badaczy uważa, że te zaburzenia osobowości mają uwarunkowania genetyczne, a przedmiotem dziedziczenia są pewne cechy temperamentu: dysregulacja, impulsywność oraz hipersensytywność. Być może dziedziczny jest także defekt w zakresie układu serotonergicznego, endogenego układu opioidowego i/lub układu dopaminergicznego związanego z układem nagrody. Dysfunkcja endogenego układu opioidowego postrzegana jest ostatnio przez wielu badaczy jako integralna składowa osobowości borderline. Istnieje obecnie wiele dowodów, że dysfunkcja endogenego układu opioidowego oraz układu nagrody może wyjaśniać większość objawów osobowości borderline, które są nieświadomą próbą stymulacji niewydolnych układów. W ten sposób u osób z osobowością borderline tłumaczy się obecność np. ryzykownych zachowań seksualnych, niestabilnych relacji interpersonalnych, niezdolności do odroczenia nagrody. Spostrzeżenia te mogą w przyszłości stanowić istotną wskazówkę do poszukiwania bardziej skutecznej farmakoterapii pacjentów z osobowością borderline. Niewykluczone, że opisane dysfunkcje mogą zmniejszać się u niektórych pacjentów wraz z upływem czasu. Wskazują na to wyniki dużych badań prospektywnych, wykazujących istotne ustąpienie objawów i poprawę funkcjonowania większości pacjentów z osobowością borderline po co najmniej kilku latach.

**Słowa kluczowe:** zaburzenia osobowości, typ borderline, kryteria rozpoznawania, etiologia, czynniki biologiczne, endogeny układ opioidowy

### Summary

Emotionally labile personality of borderline type (borderline personality) occurs in 1-2% of individuals from general population; 75% of this group are women. Similarly to most of the other mental disorders, the borderline personality results from a combination of biological, social and psychological factors. The subject of this study is a survey of the current knowledge on biological factors of borderline personality. Most researchers are of the opinion that these personality disorders are determined genetically, with such inherited temperamental traits as: dysregulation, impulsivity, and hypersensitivity. Perhaps hereditary is also a defect within the serotonergic system, endogenous opioid system and/or dopaminergic system related to the reward system. Many researchers have recently perceived the dysfunction of endogenous opioid system as an integral component of borderline personality. There is now a lot of evidence showing that this dysfunction as well as that of the reward system may account for most of the borderline personality symptoms which constitute an involuntary attempt of stimulating the inefficient systems.

This is how e.g. the presence of reckless sexual behaviours, unstable interpersonal relationships and inability to delay the reward in borderline personality is accounted for. Such observations may in the future constitute an important indication for seeking a more effective pharmacotherapy for patients with borderline personality. It is possible that in some patients the described dysfunctions may be alleviated with time. This is implied by the results of comprehensive prospective studies which show a significant regression of symptoms and improvement in functioning of most patients with borderline personality after at least several years.

**Key words:** personality disorders, borderline, diagnostic criteria, aetiology, biological factors, endogenous opioid system

## WPROWADZENIE

W wyniku obserwacji klinicznych przeprowadzonych jeszcze w latach 30. ubiegłego stulecia oraz badań naukowych dokonanych w latach 70. psychiatrzy scharakteryzowali grupę pacjentów z zaburzeniami zwanymi *borderline*. Termin *borderline* został wprowadzony, ponieważ pierwotnie zaburzenie to postrzegano jako atypowy wariant innych diagnoz (graniczący z innymi diagnozami). Początkowo uważano, że cechami wyróżniającymi osoby z tym rozpoznaniem są intensywne emocje, działania autodestrukcyjne i burzliwe interpersonalne relacje. Oficjalnie rozpoznanie to wprowadzono dopiero w 1980 roku – do trzeciej wersji DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).

### KRYTERIA ROZPOZNAWANIA

Kryteria diagnostyczne zaburzeń psychicznych DSM-IV-TR, czwarte wydanie – powszechnie stosowany podręcznik do diagnozowania zaburzeń psychicznych – definiują zaburzenie osobowości typu *borderline* (na osi II, wiązka B)<sup>(1)</sup>. Szerzący się wzorec brak stabilności relacji interpersonalnych, obrazu siebie i afektów, a także wyraźnej impulsywności, zaczynający się od wczesnego wieku dojrzałego i występujący w różnych kontekstach, charakteryzuje pięć (lub więcej) spośród następujących cech:

1. gorączkowe wysiłki uniknięcia rzeczywistego lub wymaganego odrzucenia (uwaga: cecha ta nie obejmuje zachowań samobójczych ani samouszkodzeń, zawartych w kryterium 5.);
2. niestabilne i intensywne związki interpersonalne, charakteryzujące się wahaniem między ekstremalnie silną idealizacją a dewaluacją;
3. zaburzenia tożsamości: wyraźnie i uporczywie niestabilny obraz samego siebie lub poczucia własnego ja;
4. impulsywność w co najmniej dwóch sferach, które są potencjalnie autodestrukcyjne (np. ryzykowny seks, nadmierne wydawanie pieniędzy, zaburzenia odżywienia, kompulsywne jedzenie, nadużywanie substancji, lekkomyślne prowadzenie pojazdów);
5. nawracające zachowania, gesty lub groźby samobójcze albo działania o charakterze samouszkodzeń, np. okaleczenia, naruszanie gojących się blizn lub otarcia naskórka;

## INTRODUCTION

Owing to clinical observations made in the 30s of the previous century and the research dating back to the 70s, psychiatrists characterized a group of patients with borderline disorders. The *borderline* term was introduced because originally this disorder was perceived as atypical variant of other diagnoses (bordering on other diagnoses). Initially, patients with such diagnosis were thought to have such distinctive features as intense emotions, auto-destructive activities and violent interpersonal relations. Officially, this diagnosis was introduced as late as in 1980 – to the third version of DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).

### DIAGNOSTIC CRITERIA

The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV-TR), a widely used manual for diagnosing mental disorders, defines *borderline personality disorder* (in Axis II Cluster B)<sup>(1)</sup>.

A pervasive pattern of instability of interpersonal relationships, self-image and affects as well as marked impulsivity, beginning by early adulthood and present in a variety of contexts, as indicated by five (or more) of the following:

1. frantic efforts to avoid real or imagined abandonment (note: do not include suicidal or self-injuring behaviour covered in criterion 5);
2. pattern of unstable and intense interpersonal relationships characterized by alternating between extremes of idealization and devaluation;
3. identity disturbance: markedly and persistently unstable self-image or sense of self;
4. impulsivity in at least two areas that are potentially self-damaging (e.g. promiscuous sex, excessive spending, eating disorders, binge eating, substance abuse, reckless driving);
5. recurrent suicidal behaviour, gestures, threats or self-injuring behaviour such as cutting, interfering with the healing of scars or picking at oneself (excoriation);
6. affective instability due to a marked reactivity of mood (e.g. intense episodic dysphoria, irritability or anxiety usually lasting a few hours and only rarely more than a few days);

6. niestabilność emocjonalna spowodowana wyraźnymi wahaniami nastroju (np. poważnym epizodycznym głębokim obniżeniem nastroju, dysforią, drażliwością lub lękiem trwającymi zazwyczaj kilka godzin, rzadko dłużej niż kilka dni);
7. chroniczne uczucie pustki;
8. niestosowny, intensywny gniew lub trudności z kontrolowaniem gniewu (np. częste okazywanie złości, stały gniew, powtarzające się bójk);
9. przelotne, związane ze stresem, myśli paranoiczne, urojenia lub poważne symptomy dysocjacyjne.

Według DSM-IV diagnoza określonego zaburzenia osobowości musi również spełniać ogólne kryteria takich zaburzeń. ICD-10 Światowej Organizacji Zdrowia określa zaburzenie pojęciowo podobne do zaburzenia osobowości typu borderline, tj. zaburzenie osobowości chwiejnej emocjonalnie (F60.3), wyróżniając jej dwa niżej opisane podtypy<sup>(2)</sup>:

• **F60.30 – typ impulsywny**

Należy stwierdzić u pacjenta występowanie co najmniej trzech spośród następujących cech:

1. wyraźna tendencja do nieoczekiwanych działań bez zważania na konsekwencje;
2. wyraźna tendencja do kłótni i wchodzenia w konflikty z innymi, szczególnie jeżeli impulsywne działania zostały pokrzyżowane lub skrytykowane;
3. tendencja do wybuchów gniewu lub gwałtowności, połączona z niezdolnością do kontrolowania wynikającego z tego gwałtownego zachowania;
4. trudność utrzymania jakiegokolwiek kierunku działań, który nie wiąże się z natychmiastową nagrodą;
5. niestabilny i kapryśny (impulsywny, zmienny) nastrój.

• **F60.31 – typ borderline**

Aby rozpoznać typ borderline, muszą wystąpić co najmniej trzy spośród cech wymienionych dla typu impulsywnego (F60.30) oraz co najmniej dwie spośród cech podanych poniżej:

1. zaburzenia i niepewność co do obrazu samego siebie oraz celów i wewnętrznych preferencji;
2. tendencja do wikłania się w intensywne i niestabilne związki, prowadzące często do kryzysów emocjonalnych;
3. nadmierne wysiłki uniknięcia porzucenia;
4. powtarzające się groźby lub działania o charakterze autoagresywnym;
5. chroniczne uczucie pustki;
6. okazywanie zachowań impulsywnych, np. za szybka jazda samochodem lub nadużywanie substancji psychoaktywnych.

W ICD-10 zostały wymienione także ogólne kryteria zaburzeń osobowości.

Osobowość chwiejna emocjonalnie, typ borderline (osobowość borderline) występuje u 1-2% osób z populacji ogólnej, przy czym 75% tej grupy stanowią kobiety. Około 19% pacjentów szpitali psychiatrycznych i 11% ambulatoryjnych spełnia kryteria tego rozpoznania<sup>(3)</sup>. Wielu badaczy uważa, że mimo dużego postępu wiedzy o tym zaburzeniu diagnoza osobowości borderline jest stawiana zbyt rzadko.

7. chronic feelings of emptiness;
8. inappropriate anger or difficulty controlling anger (e.g. frequent displays of temper, constant anger, recurrent physical fights);
9. transient, stress-related paranoid ideation, delusions or severe dissociative symptoms.

It is a requirement of DSM-IV that a diagnosis of any specific personality disorder also satisfies a set of general personality disorder criteria.

The World Health Organization's ICD-10 defines a conceptually similar disorder to borderline personality disorder called (F60.3) emotionally unstable personality disorder. It has two subtypes described below<sup>(2)</sup>:

• **F60.30 – impulsive type**

At least three of the following must be present, one of which must be:

1. marked tendency to act unexpectedly and without consideration of the consequences;
2. marked tendency to engage in quarrelsome behaviour and to have conflicts with others, especially when impulsive acts are thwarted or criticized;
3. liability to outbursts of anger or violence, with inability to control the resulting behavioural explosions;
4. difficulty in maintaining any course of action that offers no immediate reward;
5. unstable and capricious (impulsive, whimsical) mood.

• **F60.31 – borderline type**

At least three of the symptoms mentioned in F60.30 – impulsive type must be present (see above), with at least two of the following in addition:

1. disturbances in and uncertainty about self-image, aims and internal preferences;
2. liability to become involved in intense and unstable relationships, often leading to emotional crises;
3. excessive efforts to avoid abandonment;
4. recurrent threats or acts of self-harm;
5. chronic feelings of emptiness;
6. demonstrates impulsive behaviour, e.g. speeding, substance abuse.

The ICD-10 also describes some general criteria that define what is considered a personality disorder.

Emotionally labile personality of borderline type (borderline personality) occurs in 1-2% of persons from the general population; women constitute 75% of this group. Approximately 19% of psychiatric hospitals patients and 11% of outpatients meet the criteria of this diagnosis<sup>(3)</sup>. Many researchers are of the opinion that despite a high progress in the knowledge about this disorder, the borderline personality diagnosis is posed too seldom.

## AETIOLOGY

It is a common opinion that borderline personality, similarly to most of the other mental disorders, results from the effects of a combination of biological, social and psy-

## ETIOLOGIA

Powszechnie uważa się, że osobowość borderline, podobnie jak większość innych zaburzeń psychicznych, jest wynikiem działania kombinacji czynników biologicznych, społecznych i psychologicznych<sup>(4-7)</sup>. Przedmiotem tej pracy jest jedynie przegląd aktualnej wiedzy na temat biologicznych uwarunkowań osobowości borderline, a szczególnie roli endogennego układu opioidowego w ich patogenezie.

## CZYNNIKI GENETYCZNE

Torgersen i wsp. (2000) wykazali w badaniu bliźniąt, że 69% wariacji osobowości borderline może mieć uwarunkowanie genetyczne, podobnie jak w chorobie afektywnej dwubiegunowej<sup>(8)</sup>. Większość badaczy uważa, że przedmiotem dziedziczenia są pewne cechy temperamentu, np. dysregulacja emocjonalna, impulsywność, hipersensytywność oraz najprawdopodobniej defekt w zakresie endogennego układu opioidowego i/lub układu nagrody.

## CZYNNIKI NEUROANATOMICZNE

Schmahl i Bremner (2006) dokonali przeglądu badań neuroobrazowych u osób z osobowością borderline<sup>(9)</sup>. Stwierdzano nieprawidłową aktywność okolic mózgu (hipokampa, jądra migdałowatego, kory przedniej obręczy i grzbietowo-bocznej kory przedczołowej) związanych z regulacją procesów emocjonalnych. Udowodniono również, że objętość tych okolic i podstawowy poziom ich metabolizmu były zmniejszone. Bandelow i wsp. (2010) uznali jednak, że wyniki te są niepewne, ponieważ wszystkie osoby badane przyjmowały rozmaite leki psychotropowe (leki antydepresyjne, antypsychotyczne, nasenne, normotymiczne), a tego typu farmakoterapia może zmieniać aktywność niektórych struktur OUN<sup>(10)</sup>.

## NEUROTRANSMITERY

### UKŁAD SEROTONINERGICZNY

Ustalono, że u pacjentów z osobowością borderline poziom metabolitu serotoniny – 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym jest wyraźnie zmniejszony<sup>(11)</sup>. Choć nie ma na to bezpośrednich dowodów, zjawisko to może tłumaczyć takie objawy związane z dysfunkcją układu serotonergicznego występujące w osobowości borderline, jak zaburzenia uwagi i kontroli zachowania<sup>(12)</sup>.

### UKŁAD DOPAMINERGICZNY

Niektóre objawy osobowości borderline wyjaśnia dysfunkcja w okolicach mózgu mediowanych przez dopaminę. Wiadomo, że dopamina zwiększa wrażliwość osób

chological factors<sup>(4-7)</sup>. The subject of this study is only a survey of the current knowledge about biological conditions of borderline personality, especially the role of endogenous opioid system in their pathogenesis.

## GENETIC FACTORS

Torgersen et al. (2000) demonstrated in examination of twins that 69% of the borderline personality variance might be determined genetically, similarly as in the bipolar affective disease<sup>(8)</sup>. According to most researchers, the objects of inheritance are certain temperamental traits, e.g. emotional dysregulation, impulsivity, hypersensitivity and most probably a defect in the endogenous opioid system and/or reward system.

## NEUROANATOMICAL FACTORS

Schmahl and Bremner (2006) reviewed neuroimaging studies in patients with borderline personality<sup>(9)</sup>. An abnormal activity of the brain regions (hippocampus, amygdaloid nucleus, anterior cingulum cortex and dorsolateral prefrontal cortex) connected with regulation of emotional processes was found. It has been also proven that the volume of these regions and the basic level of their metabolism were diminished. However, according to Bandelow et al. (2010), these results are uncertain, because all the patients took various psychotropic drugs (antidepressants, antipsychotics, soporific drugs and mood stabilizers), and such pharmacotherapy may change the activity of certain structures of the CNS<sup>(10)</sup>.

## NEUROTRANSMITTERS

### SEROTONERGIC SYSTEM

It has been established that in patients with borderline personality the level of serotonin – 5-HIAA metabolite in cerebrospinal fluid is evidently reduced<sup>(11)</sup>. Although there is no direct evidence about that, this phenomenon may account for such symptoms associated with dysfunction of serotonergic system, occurring in borderline personality, as disorders of attention and behaviour control<sup>(12)</sup>.

### DOPAMINERGIC SYSTEM

Certain symptoms of borderline personality are accounted for by the dysfunction in the brain regions mediated by dopamine. Admittedly, dopamine increases sensitivity to a possible reward. Dopaminergic dysfunction may be a cause of impulses regulation deficiency which is common in borderline personality. Moreover, antipsychotics, inhibiting dopaminergic receptors, change also sensitivity to reward and therefore are sometimes effective in the treatment of certain symptoms of these personality disorders<sup>(13)</sup>.

na możliwą nagrodę. Dysfunkcja dopaminergiczna może być przyczyną powszechnego w osobowości borderline deficytu regulacji impulsów. Co więcej, leki przeciwpsychotyczne, blokujące receptory dopaminergiczne, zmieniają również wrażliwość na nagrodę i dlatego bywają skuteczne w leczeniu niektórych objawów tych zaburzeń osobowości<sup>(13)</sup>.

### ENDOGENNY UKŁAD OPIOIDOWY

Dysfunkcja endogennego układu opioidowego (EUO) postrzegana jest ostatnio przez wielu badaczy jako integralna składowa osobowości borderline. EUO składa się z trzech klas neurotransmiterów: beta-endorfin, enkefalin i dynorfin<sup>(10)</sup>. Opioidy te działają przez trzy kategorie receptorów, zwanych: mu, delta i kappa.

Beta-endorfiny są syntetyzowane w szyszynce, podwzgórze i jądrze pasma samotnego. Udowodniono, że neurotransmitery te są wydzielane podczas ostrego stresu i zmniejszają odczuwanie bólu oraz wyzwalają euforię<sup>(14)</sup>.

EUO jest ściśle związany z układem nagrody (UN) – obwodem w OUN, który podtrzymuje uczucie przyjemności.

UN, zwany czasem mezolimbicznym układem nagrody, wywodzi się z pola nakrywki brzusznej, wydziela dopaminę i ma projekcję do jądra wstępującego. Układ ten podtrzymuje zarówno pierwotną nagrodę (związaną z przeżyciem – pokarm, woda i seks), jak i wtórną, która może sprzyjać pierwotnej nagrodzie – pieniądze, dotyk, szacunek i uwaga<sup>(15,16)</sup>. Z badań wynika, że stymulacja jądra wstępującego zmniejsza anhedonię u depresyjnych pacjentów<sup>(17)</sup>. Wyniki wielu badań potwierdziły związek pomiędzy EUO a UN. Neurony aktywowane przez beta-endorfiny kończą się w nakrywce brzusznej i jądrze wstępującym. Udowodniono, że opioidy zmniejszają wydzielanie GABA, prowadząc w końcu do zwiększonej produkcji dopaminy<sup>(18)</sup>. Z badań eksperymentalnych wynika, że podanie dopaminy do jądra wstępującego podwyższa poziom beta-endorfin<sup>(14)</sup>.

Barbano i Cador<sup>(19)</sup> założyli, że dopamina może zwiększać gotowość do odpowiedzi związanej z nagrodą. Dopamina przygotowuje mózg do odpowiedzi, co jest konieczne do ochrony odczuwania nagrody, natomiast opioidy mogą podtrzymywać doświadczenie przyjemności.

Bandelow i wsp.<sup>(10)</sup> przypuszczają, że dysfunkcja EUO podtrzymuje symptomy osobowości borderline. Zjawisko to występuje między innymi wtedy, gdy receptory endorfinowe mają obniżoną wrażliwość. Poziom endogennych opioidów, takich jak beta-endorfiny, jest zmniejszony. Nadmierna aktywacja receptorów może być skojarzona z pojawieniem się depersonalizacji i innych negatywnych stanów obserwowanych u pacjentów z tym zaburzeniem. Nie ma na to dowodów naukowych, choć hipotezy są interesujące. Wiadomo, że pacjenci z tymi zaburzeniami osobowości nie poszukują antagonistów dopaminergicznych,

### ENDOGENOUS OPIOID SYSTEM

Dysfunction of endogenous opioid system (EOS) has recently been perceived by many researchers as an integral component of borderline personality. The EOS consists of three classes of neurotransmitters: beta-endorphins, enkephalins and dynorphins<sup>(10)</sup>. These opioids act through three categories of receptors known as: mu, delta and kappa.

Beta-endorphins are synthesized in pineal body, hypothalamus and nucleus of the solitary tract. It has been demonstrated that these neurotransmitters are secreted during acute stress; they alleviate pain and release euphoria<sup>(14)</sup>.

EOS is strictly associated with the reward system (RS) – circuit in the CNS, which sustains the feeling of pleasure. The reward system (RS), otherwise referred to as the mesolimbic system of reward, is derived from abdominal tegmentum area, secretes dopamine and has projections to ascending nucleus. This system sustains both the primary reward (connected with survival – food, water and sex) and secondary reward which may support the primary reward: money, touch, respect and attention<sup>(15,16)</sup>. The studies indicate that stimulation of ascending nucleus diminishes anhedonia in depressed patients<sup>(17)</sup>.

The results of many studies confirmed the correlation between the EOS and RS. Neurons activated by beta-endorphins end in abdominal tegmentum and ascending nucleus. It has been proven that opioids reduce the secretion of GABA, finally causing an increased production of dopamine<sup>(18)</sup>. Experimental studies demonstrate that dopamine supplied to ascending nucleus enhances the level of beta-endorphins<sup>(14)</sup>.

Barbano and Cador<sup>(19)</sup> assumed that dopamine may increase one's readiness to a reward-related reply. Dopamine prepares the brain to the reply, which is necessary for protection of the reward sensation, whereas opioids may sustain the experienced pleasure.

Bandelow et al.<sup>(10)</sup> assume that the EOS dysfunction sustains the borderline personality symptoms. This phenomenon occurs among other when endorphin receptors exhibit decreased sensitivity. The level of endogenous opioids, such as beta-endorphins, is decreased. An excessive activation of receptors may be associated with the occurrence of depersonalization and other negative states observed in patients with this disorder. There is no scientific evidence about it, although the hypotheses are interesting. Admittedly, patients with these disorders do not search for dopaminergic antagonists but "desire" opioids which improve their general feeling, which is a direct evidence of their EOS dysfunction. Bandelow et al. indicate that many symptoms of borderline personality may result from EOS receptors activation or restoring (increasing) the endorphins level to normal concentration<sup>(10)</sup>. The authors assume that the EOS dysfunction sustains difficulties in the development of constant interpersonal relations because, as has been demonstrated, beta-endorphins are indispensable for correct

ale „požadają” opioidów, które poprawiają ich samopoczucie, co jest pośrednim dowodem na obecność u nich dysfunkcji EUO.

Bandelow i wsp. wykazali, że wiele objawów osobowości borderline może być wynikiem aktywizacji receptorów EUO lub przywrócenia (zwiększenia) poziomu endorfin do normalnego stężenia<sup>(10)</sup>. Autorzy zakładają, że dysfunkcja EUO podtrzymuje trudności w powstaniu stałych relacji interpersonalnych, ponieważ, jak wykazano, beta-endorfiny są niezbędne do powstania prawidłowych społecznych więzi<sup>(20,21)</sup>. Stwierdzono również, że lęk separacyjny może być wynikiem zmniejszenia poziomu endogennych endorfin, a opioidy zmniejszają jego manifestację<sup>(22)</sup>.

Dysfunkcja EUO zmniejsza także zdolność osobników do koordynacji działania połączeń między nakrywką brzuszną i różnymi obszarami kory mózgowej, powodując w konsekwencji wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia stanu „rozdarcia” (*splitting*). Jest to stan typowy dla pacjentów z osobowością borderline, charakteryzujący się ciągłą zmianą postawy emocjonalnej wobec innych osób, od bardzo przyjaznej do wrogiej. Jest to szczególnie wyraźne, gdy pacjent obdarza inną osobę miłością. W takim stanie wzrasta aktywacja nakrywki brzusznej, prawdopodobnie podtrzymując pozytywną ocenę partnera. Gdy miłość się kończy, aktywacja kory prowadzi do powstania krytycznego lub surowego osądu<sup>(23)</sup>. Jeśli te dwa obszary OUN nie współpracują u danej osoby właściwie, odczuwa ona raz miłość, raz nienawiść (rozdarcie).

Dysfunkcja EUO wyjaśnia także ryzykowne seksualne interakcje, charakterystyczne dla osobowości borderline<sup>(10)</sup>. Takie działania prowadzą bowiem do stymulacji mezo- limbicznego systemu dopaminergicznego, zwiększenia wydzielania dopaminy, oksytocyny oraz endorfin. Ryzykowną aktywność seksualną, typową dla tych pacjentów, można interpretować jako próbę aktywacji EUO i związanych z nim obwodów neuronalnych. Podobnie poszukiwanie uwagi ze strony otoczenia, manifestujące się często napadami złości, kiedy pacjent jej nie dostaje, również może być próbą aktywacji tego układu.

Dysfunkcja EUO wyjaśnia ponadto profil stanów nastroju charakterystycznych dla osób z osobowością borderline, w tym depresyjnych objawów, przeplecionych przemijającymi stanami euforii. Objawy depresji, szczególnie uczucie pustki, mogą wiązać się z ograniczoną wrażliwością receptorów opioidowych, a nadaktywność receptorów kappa z anhedonią. W wyniku nietolerancji tych stanów pojawia się nieświadome dążenie do wyzwolenia się z ich objawów, powodujące duży wzrost stężeń opioidów, wyzwalający euforię<sup>(10)</sup>.

Wiele objawów obserwowanych u pacjentów z osobowością borderline wynika z ich niezdolności do odroczenia przeżywania nagrody, np. nadużywanie substancji psychoaktywnych, alkoholu, brak trwałości w studiowaniu, pracy. Zjawisko to wyzwala potrzebę szybkiego wzrostu poziomu opioidów poprzez uruchomienie aktywności

social attachment<sup>(20,21)</sup>. Furthermore, it was found out that separation anxiety could result from a decreased level of endogenous endorphins, and opioids decrease its manifestation<sup>(22)</sup>.

The EOS dysfunction decreases also individuals' ability to coordinate the effects of junctions between abdominal tegmentum and various regions of cerebral cortex, consequently causing an increase in the probability of appearance of the splitting state. This state is typical of the patients with borderline personality, characterized by a continual change in emotional attitude towards other people, from very friendly to hostile. This is particularly visible when the patient loves somebody. In such state the abdominal tegmentum's activation is increased, probably sustaining a positive assessment of the partner. When love is ending, the cortex activation leads to a critical or severe evaluation<sup>(23)</sup>. If these two regions of the CNS do not cooperate properly in a given person, her/his feelings change from love to hatred (splitting). The EOS dysfunction accounts also for reckless sexual interactions characteristic of borderline personality<sup>(10)</sup>; after all such activities lead to stimulation of mesolimbic dopaminergic system, increased secretion of dopamine, oxytocin and endorphins. The reckless sexual activity, typical of these patients, may be interpreted as an attempt to activate the EOS and associated neuronal circuits. Similarly, searching for other people's attention, often manifested by anger manifestations when the patient does not receive it, may also be an attempt to activate this system.

The EOS dysfunction accounts also for the profile of moods characteristic of people with borderline personality, including depressive symptoms interwoven with transient euphoric states. Symptoms of depression, especially the feeling of emptiness, may be associated with a limited sensitivity of opioid receptors, whereas hyperactivity of kappa receptors – with anhedonia. In result of intolerance of such states, an unconscious aspiration occurs for releasing oneself from their symptoms, causing a high increase in opioids concentrations, releasing euphoria<sup>(10)</sup>.

Many symptoms observed in patients with borderline personality result from their inability to delay experiencing the reward, e.g. abuse of psychoactive substances, alcohol, lack of persistence in continuing education or work. This phenomenon releases the demand for a fast increase in the level of opioids by launching the immediately rewarded activities. The studies indicate that the patients with this disorder frequently use the following psychoactive substances: cocaine, heroin, amphetamine, alcohol, nicotine and cannabis derivatives. These substances have one mutual property: they cause an increase in dopaminergic transmission in ascending nucleus<sup>(24)</sup>.

The studies confirmed that oral administration of a high dose of naltrexone (opioid antagonist) is associated with a lower number of self-mutilations, very often made by patients with borderline personality, especially women.

natychmiast nagradzanych. Z badań wynika, że substancje psychoaktywne często przyjmowane przez pacjentów z tym zaburzeniem to przede wszystkim: kokaina, heroina, amfetamina, alkohol, nikotyna i pochodne konopi indyjskich. Mają one wspólną istotną cechę – powodują wzrost transmisji dopaminergicznej w jądrze wstępującym<sup>(24)</sup>.

W badaniach stwierdzono, że doustne podanie dużej dawki naltreksonu (antagonisty opioidowego) wiąże się z mniejszą liczbą samouszkodzeń, bardzo często dokonywanych przez pacjentów z osobowością borderline, szczególnie kobiety.

U większości ludzi samouszkodzenia pod postacią cięcia ciała powodują ból. U osób z osobowością borderline działania te mogą wyzwalać euforię, prawdopodobnie dlatego, że zwiększa się wówczas poziom endorfin. Naltrekson zapobiega zwiększeniu wydzielania endorfin i w ten sposób zmniejsza chęć powtarzania samouszkodzeń, co wykazano na przykład u osób upośledzonych umysłowo<sup>(25)</sup>.

Niektórzy badacze uważają, że opisywane u ponad 50% pacjentów z osobowością borderline zaburzenia jedzenia są również skutkiem dysfunkcji EUO<sup>(26)</sup>. Zgodnie z tą koncepcją napadowe objadanie się (*binge eating*) i jadłowstręt psychiczny, będący formą deprywacji lub bólu, są specyficznymi próbami stymulowania UN lub EUO. Hipoteza ta opiera się na wynikach badań, w których wykazano, że głodzenie się powoduje u ludzi zdrowych wzrost beta-endorfin<sup>(27)</sup>. Wiele badań wykazuje również, że dysfunkcja EUO towarzyszy zaburzeniom jedzenia<sup>(10)</sup>. Bandelow i wsp. twierdzą, że agresja osób z osobowością borderline jest także nieświadomą próbą stymulacji EUO. Przekonanie to wynika z badań wykazujących, że agresja związana z walką o przeżycie zwiększa produkcję beta-endorfin<sup>(10)</sup>.

Spostrzeżenia dotyczące dysfunkcji EUO i UN są istotną wskazówką do poszukiwania bardziej skutecznej farmakoterapii pacjentów z osobowością borderline, ale też po części tłumaczą, dlaczego leki przeciwpsychotyczne czy działające na układ serotoninergiczny przynoszą u niektórych pacjentów z tym zaburzeniem poprawę w zakresie pewnych objawów.

Niewykluczone, że dysfunkcja EU i UN zmniejsza się u niektórych pacjentów wraz z upływem czasu. Wskazują na to wyniki dwóch dużych badań prospektywnych, podsumowanych ostatnio, w których stwierdzono istotne ustąpienie objawów i poprawę funkcjonowania większości pacjentów z osobowością borderline po co najmniej kilku latach<sup>(28-31)</sup>.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Wyd. IV, American Psychiatric Association, Washington 1994.
2. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. IPiN, Kraków-Warszawa 1997.

In most people, self-mutilations in the form of cutting the body induce pain. Such activities in people with borderline personality may release euphoria, probably because the level of endorphins is induced then. Naltrexone prevents an increase in secretion of endorphins and thereby reduces the inclination to repeat self-mutilations, as has been demonstrated in mentally retarded patients<sup>(25)</sup>.

Some researchers state that the eating disorders described in over 50% of patients with borderline personality also result from the dysfunction of EOS<sup>(26)</sup>. Pursuant to this concept, binge eating and anorexia nervosa, being a form of deprivation or pain, are specific attempts of stimulating the RS or EOS. This hypothesis is based on the results of studies which showed that starving oneself causes an increase in beta-endorphins in healthy people<sup>(27)</sup>. Moreover, many studies indicate that the EOS dysfunction is concomitant with eating disorders<sup>(10)</sup>.

Bandelow et al. state that aggression of people with borderline personality is also an attempt to stimulate EOS. This conviction results from the studies which indicate that aggression associated with the fight for survival increases the production of beta-endorphins<sup>(10)</sup>.

Observations related to dysfunction of EOS and RS are an important indication to search for a more effective pharmacotherapy for patients with borderline personality, but they also partly explain why antipsychotics or the drugs which affect serotonergic system cause in some patients with this disorder an improvement within certain symptoms.

It is possible that the dysfunction of EOS and RS in some patients is decreased with time. This is indicated by the results of two extensive prospective studies, summed up recently, which show a significant regression of symptoms and improvement of the functioning of most of the patients with borderline personality after at least several years<sup>(28-31)</sup>.

3. Widiger T.A., Frances A.J.: Epidemiology, diagnosis, and comorbidity of borderline personality disorder. American Psychiatric Press Review of Psychiatry 1989; Vol 8. Washington, DC: American Psychiatric Press.
4. Bandelow B., Krause J., Wedekind D. i wsp.: Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with borderline personality disorder and healthy controls. Psychiatr. Res. 2005; 134: 169-179.
5. Bierer L.M., Yehuda R., Schmeidler J. i wsp.: Abuse and neglect in childhood: Relationship to personality disorder diagnoses. CNS Spectrums 2003; 8: 737-754.
6. Fossati A., Feeney J.A., Carretta I., Grazioli F.: Modeling the relationships between adult attachment patterns and borderline personality disorder: the role of impulsivity and aggressiveness. J. Soc. Clin. Psychology 2005; 24: 520-537.
7. Goodman M., Yehuda R.: The relationship between psychological trauma and borderline personality disorder. Psychiatr. Ann. 2001; 32: 337-346.
8. Torgersen S., Lygren S., Oien P.A. i wsp.: A twin study of personality disorders. Compreh. Psychiatry 2000; 41: 416-425.
9. Schmahl S., Bremner J.D.: Neuroimaging in borderline personality disorder. J. Psychiatr. Res. 2006; 40: 419-427.

10. Bandelow B., Schmahl C., Falkai P., Wedekind D.: Borderline personality disorder: a dysregulation of the endogenous opioid system? *Psychol. Rev.* 2010; 117: 623-636.
11. New A.S., Goodman M., Triebwasser J., Siever L.J.: Recent advances in the biological study of personality disorders. *Psychiatr. Clin. North America* 2008; 31: 441-461.
12. Fisher H.E., Rich J., Island H.D., Marchalik D.: The second to fourth digit ratio: a measure of two hormonally-based temperament dimensions. *Personality and Individual Differences* 2010; 49: 773-777.
13. Friedel R.O.: Dopamine dysfunction in borderline personality disorder: a hypothesis. *Neuropsychopharmacol.* 2004; 29: 1029-1039.
14. Roth-Deri I., Green-Sadan T., Yadid G.: Beta-endorphin and drug-induced reward and reinforcement. *Prog. Neurobiol.* 2008; 86: 1-21.
15. Knutson B., Adams C.M., Fong G.W., Hommer D.: Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J. Neuroscience* 2001; 21: RC159.
16. Aharon I., Etcoff N., Ariely D. i wsp.: Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioral evidence. *Neuron* 2001; 32: 537-551.
17. Schlaepfer T.E., Cohen M.X., Frick C. i wsp.: Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacol.* 2008; 33: 368-377.
18. De Vries T.J., Shippenberg T.S.: Neural systems underlying opiate addiction. *J. Neurosci.* 2002; 22: 3321-3325.
19. Barbano M.F., Cador M.: Opioids for hedonic experience and dopamine to get ready for it. *Psychopharmacol. (Berlin)* 2007; 191: 497-506.
20. Panksepp J., Herman B., Conner R. i wsp.: The biology of social attachments: opiates alleviate separation distress. *Biol. Psychiatr.* 1978; 13: 607-618.
21. Panksepp J., Herman B.H., Vilberg T. i wsp.: Endogenous opioids and social behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1978; 4: 473-487.
22. Carden S.E., Hernandez N., Hofer M.A.: The isolation and companion comfort responses of 7- and 3-day old rat pups are modulated by drugs active at the opioid receptor. *Behav. Neurosci.* 1996; 110: 324-330.
23. Bartel A., Zeki S.: The neural correlates of maternal and romantic love. *NeuroImage* 2004; 21: 1155-1166.
24. Reneric J.P., Bouvard M.P.: Opioid receptor antagonists in psychiatry, beyond drug addiction. *CNS Drugs* 1998; 10: 365-382.
25. Symons F.J., Thompson A., Rodriguez M.C.: Self-injurious behavior and the efficacy of naltrexone treatment: a quantitative synthesis. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Res. Rev.* 2004; 10: 193-200.
26. Zanarini M.C., Frankenburg F.R., Reich D.B., Fitzmaurice G.: The 10-year course of psychosocial functioning among patients with borderline personality disorder and axis II comparison subjects. *Acta Psychiatr. Scand.* 2010; 122 (2): 103-109.
27. Komaki G., Tamai H., Sumioki H. i wsp.: Plasma beta-endorphin during fasting in man. *Hormone Res.* 1990; 33: 239-243.
28. Gunderson J.G., Stout R.L., McGlashan T.H. i wsp.: Ten-year course of borderline personality disorder: psychopathology and function from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders study. *Arch. Gen. Psychiatry* 2011; 68 (8): 827-837.
29. Zanarini M.C., Frankenburg F.R., Hennen J. i wsp.: The McLean Study of Adult Development (MSAD): Overview and implications of the first six years of prospective follow-up. *J. Pers. Disord.* 2005; 19 (5): 505-523.
30. Zanarini M.C., Frankenburg F.R., Reich D.B., Fitzmaurice G.: Time to attainment of recovery from borderline personality disorder and stability of recovery: a 10-year prospective follow-up study. *Am. J. Psychiatry* 2010; 167 (6): 663-667.
31. Zanarini M.C.: Diagnostic specificity and long-term prospective course of borderline personality disorder. *Psychiatr. Ann.* 2012; 42: 53-58.

## Szanowni Autorzy

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów publikacja artykułu w czasopiśmie „**Psychiatria i Psychologia Kliniczna**” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwia doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.