

Neurobiologija graničnoga poremećaja ličnosti

Veronika Idžojić

Filozofski fakultet u Zagrebu

Odsjek za psihologiju

ORCID: 0000-0001-5311-0789

Sažetak

Granični poremećaj ličnosti (u daljnjem tekstu: GPL) pripada dramatičnoj skupini poremećaja ličnosti, a karakteriziraju ga emocionalna disregulacija, impulzivnost, autodestruktivna ponašanja te nestabilni interpersonalni odnosi u kojima je osoba izrazito osjetljiva na objektivne ili zamišljene znakove napuštanja. Cilj ovoga rada jest cjelovit pregled i sinteza neurobiologije GPL-a. U neurobiološkoj pozadini navedenih simptoma mogu se naći smanjeni volumen amigdala i hipokampusa te disfunkcija frontolimbickoga sustava, odnosno poremećaj hiperaktivnosti limbičkoga sustava u neugodnim situacijama koju kontrolira prefrontalni režanj – što zbog njegove hipoaktivnosti, a što zbog smanjene povezanosti tih dvaju područja. Postoje i nalazi abnormalne funkcije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (što rezultira doživljavanjem veće svakodnevnine razine napetosti i većim oprezom od potencijalnih prijetnji), endogenoga opioidnog sustava (preniska bazalna razina endogenih opioida i/ili smanjena osjetljivost endorfinskih receptora) te serotonergičkoga sustava (koji ima ulogu u impulzivnom ponašanju i reguliranju raspoloženja). Srećom, kvalitetna terapija, posebice dijalektička bihevioralna terapija, pokazuje moguće smanjenje simptoma, koje je vidljivo i na neuralnoj razini, što potvrđuje plastičnost ljudskoga mozga te tako daje nadu i alate osobama s GPL-om za uspješnije funkcioniranje i suočavanje sa svakodnevnim problemima.

Ključne riječi: granični poremećaj ličnosti, emocionalna disregulacija, endogeni opioidni sustav, frontolimbicka disfunkcija, neurobiologija

Uvod

Našu kompletnu psihičku strukturu – svakodnevno funkcioniranje, ponašanje i doživljavanje, odnosno relativno stabilne karakteristike koje nas čine međusobno različitima, ali i sličnima, te unutarnji mehanizmi koji utječu na našu prilagodbu u okolini – jednom riječju zovemo ličnost (Kljaić, 2005; Larsen i Buss, 2005). Kada osoba ima trajne, pervazivne i neadaptivne obrasce doživljavanja i ponašanja koji odudaraju od kulturalnih očekivanja njene sredine, govorimo o poremećajima ličnosti (Američka psihijatrijska udruga, 2014). Ove osobe doživljavaju patnju, ali tu patnju pripisuju vanjskim uzrocima te zato rijetko traže pomoć. No, zbog njihovih neprilagođenih i, u nekim slučajevima, agresivnih ponašanja, katkad više od njih samih, pate njima bliske osobe (Begić, 2021). Američka psihijatrijska udruga (2014) dijeli poremećaje ličnosti u tri skupine: sklop A (ekscentrični – paranoidni, shizoidni i shizotipni poremećaj ličnosti), B (dramatični – antisocijalni, granični, histrionski i narcistički poremećaj ličnosti) i C (anksiozni – izbjegavajući, ovisni i opsesivno-kompulzivni poremećaj ličnosti). Granični poremećaj ličnosti prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (Svjetska zdravstvena organizacija, 2012), naziva se emocionalno nestabilna ličnost, a osim toga, poznat je i često rabljen engleski termin *borderline*, kojim se prvi koristi Stern (1938) kako bi opisao pacijente na granici između neuroze i psihoze (shizofrenije). Međutim, današnji konstrukt ima drugačiju konotaciju.

Dijagnoza GPL-a postavlja se, prema petom izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje- DSM-5 (Američka psihijatrijska udruga, 2014), u slučaju kada osoba zadovoljava najmanje pet od sljedećih devet kriterija: mahniti napori kako bi se izbjeglo stvarno ili zamišljeno napuštanje, nestabilni i snažni interpersonalni odnosi koji fluktuiraju između ekstrema idealiziranja i podcjenjivanja, nestabilna slika o sebi, impulzivna ponašanja koja su potencijalno štetna za osobu u najmanje dvama područjima (npr. seks, zloraba psihoaktivnih tvari, prejedanje i slično), ponavljano suicidalno ili samoozljeđujuće ponašanje, afektivna nestabilnost (intenzivne reakcije, razdražljivost, izmjene raspoloženja), kroničan osjećaj praznine, neprimjereni intenzivni osjećaji ljutnje ili teško kontroliranje bijesa te teški disocijativni simptomi vezani uz stres ili prolazne paranoidne ideje.

Aviram i sur. (2006) u svome radu kritiziraju stigmatizaciju pacijenata s GPL-om koje terapeuti nerijetko opisuju „teškima“, „zahtjevnima“, „manipulativnima“. Uz to, navode da pacijenti pružaju otpor u liječenju. Takvo mišljenje o pacijentima zasigurno utječe na sam pristup i uloženi trud terapeuta te može imati negativne posljedice, poput samoispunjavajućega proročanstva. Na primjer, pacijent ima izljev bijesa, prijeti samoubojstvom, a terapeut to može shvatiti kao manipulaciju ili odbijanje pomoći te se distancirati, što pacijent može doživjeti kao napuštanje te burno reagirati samoozljeđivanjem i/ili napuštanjem terapije, a time i potvrditi terapeutova stereotipna razmišljanja. Autori uočavaju da je jedan od razloga različitih reakcija terapeuta na raznovrsne

poremećaje percepcija njihova biokemijskoga određenja, to jest, u slučaju GPL-a, percepcije da te osobe mogu kontrolirati svoje ponašanje i volju jer nemaju odgovarajuću biokemijsku podlogu. Smatraju da bi se stigmatizacija mogla smanjiti širim shvaćanjem da su emocionalni poremećaji poput GPL-a legitimne bolesti s ozbiljnim posljedicama. Istraživanja u području neurobiologije ovoga poremećaja zasigurno su korak prema njegovu boljem razumijevanju i destigmatizaciji, a samim time i kvalitetnijem tretmanu.

Epidemiologija

Procjenjuje se da oko 1 % opće populacije zadovoljava kriterije za dijagnosticiranje GPL-a, a da je među psihijatrijskim bolesnicima njegova prevalencija 12 % u ambulantnoj skrbi te 22 % u bolnički liječenih psihijatrijskih bolesnika (Ellison i sur., 2018). Taj broj u nekim istraživanjima raste čak do 55 % ako se promatra zatvorsku populaciju (Ellison i sur., 2018). Procjenjuje se da su 75 % dijagnosticiranih osoba žene (Američka psihijatrijska udruga, 2014), što bi moglo biti djelomično i posljedica toga da češće od muškaraca traže stručnu pomoć (Paris, 2008; Coid i sur., 2006).

Poremećaj se javlja češće u Afroamerikanaca i sjevernoameričkih domorodaca te malo rjeđe u azijskoj populaciji u SAD-u (Tomko i sur., 2014). Komorbiditeti su vrlo česta pojava – u 85 % također je dijagnosticiran neki od poremećaja iz anksioznoga spektra, 83 % poremećaj raspoloženja (često se pojavljuje istodobno s depresivnim ili bipolarnim poremećajem) te je u 78 % pacijenata zabilježena ovisnost o alkoholu ili psihoaktivnim tvarima (Tomko i sur., 2014). Pagura i sur. (2010) izvještavaju kako je u 30 % osoba s GPL-om jednom u životu dijagnosticiran i posttraumatski stresni poremećaj (PTSP). Prema provedenoj metaanalizi (Porter i sur., 2020) te osobe imaju 13 puta veću vjerojatnost prijavljivanja nepovoljnih okolnosti u djetinjstvu u odnosu na populaciju neurotipičnih osoba, a vrlo često su to emocionalno, fizičko i seksualno zlostavljanje ili zanemarivanje.

Zabrinjavajući je nalaz da 73 % osoba s GPL-om tijekom života pokuša počiniti samoubojstvo, a u prosjeku to učine tri puta (Soloff i sur., 1994). U deset godina dugom longitudinalnom istraživanju, Yen i sur. (2021) zaključili su da su, od svih kriterija za dijagnozu GPL-a, poremećaj identiteta, mahniti napori izbjegavanja napuštanja i kroničan osjećaj praznine najznačajnije povezani s pokušajima samoubojstva.

Etiologija i genetika

Opće je prihvaćeno stajalište da ne postoji samo jedan uzročnik GPL-a, već da se radi o složenoj interakciji nekolicine čimbenika u njegovoj pozadini (Lieb i sur., 2004). Jedan od najpoznatijih modela etiologije GPL-a biosocijalna je teorija psihologinje Linehan iz 1993. godine, koju je kasnije proširila s kolegama Crowel i Beauchaineom (2009). Prema toj teoriji, u razvoj GPL-a u pojedinca uključene su biološke komponente (genetske, strukturalne i neurokemijske disfunkcije) i okolinski rizični čimbenici (zanemarivanje, fizičko, emocionalno ili seksualno zlostavljanje). U skladu s time impulzivnost i urođena visoka emocionalna osjetljivost ključne su djetetove karakteristike, koje zajedno s nepodržavajućom okolinom dovode do pervazivne emocionalne disregulacije. Emocionalna disregulacija obrazac je emocionalnih iskustava i izražavanja koji ometaju ponašanje usmjereno prema cilju (Beauchaine i Gatzke-Kopp, 2012). Važno je napomenuti da okolina ne mora nužno biti zlostavljajuća: ključno je to da se pojedinac sa svojim karakteristikama ne uklapa u tu okolinu, a ona mu opetovano ne validira emocije i emocionalne reakcije. Ove karakteristike djeteta biološki su potkovane čimbenicima poput genetske predisponiranosti, frontolimbicke i serotonergičke disfunkcije. Emocionalna disregulacija pak utječe na kompletan kognitivni stil u njihovu daljnjem razvoju (iskrivljeno procesiranje informacija, nemogućnost organiziranja ciljeva neovisnih o afektu i nemogućnost kontroliranja ponašanja koja ovise o afektu), što utječe na socijalni (izolacija, problemi s vršnjacima), kognitivni (niska samoeфикаsnost, mržnja samoga sebe, beznađe), emocionalni (ljutnja, sram, tuga) i bihevioralni (izbjegavanje, povlačenje, autodestruktivni postupci) aspekt života pojedinca te se ponavlja i potkrepljuje (Crowel i sur., 2009).

Brüne (2016) predlaže evucijsku teoriju GPL-a u sklopu teorije životne povijesti. Prema teoriji životne povijesti pojedinac će, ovisno o tome što mu je adaptivno, uložiti trenutno dostupnu energiju drugačije, u svrhu reprodukcije i somatskoga rasta. Tako postoji „brža” i „sporija” strategija koju osoba može razviti na temelju iskustava iz ranoga djetinjstva, kojom procjenjuje trenutnu i buduću dostupnost resursa. Prema ovom modelu, djeca koja odrastaju u nepodržavajućoj, gruboj i kaotičnoj okolini vjerojatnije će razviti unutarnju reprezentaciju vanjskoga svijeta u kojemu su resursi nepredvidivo dostupni, što će potaknuti razvoj „brže” strategije, odnosno brže sazrijevanje i ranije upuštanje u seksualne aktivnosti. Opisane će se osobe zato češće ponašati impulzivno, imati nesigurne obrasce privrženosti, više seksualnih partnera i općenito će se češće upuštanje u rizične situacije, a opisani obrasci i česta loša iskustva u djetinjstvu dio su kliničke slike GPL-a (Brüne, 2016).

Što se tiče genetske podloge, dosadašnja istraživanja ukazuju na postojanje znača-

jne genetske komponente ovoga poremećaja (Amad i sur., 2014). Morbiditet GPL-a u bliskih rođaka dijagnosticiranih osoba jest 11,5 %, što je mnogo više nego u općoj populaciji (Nigg i Goldsmith, 1994), a Distel i sur. (2008) pomoću studija blizanaca iz Belgije, Nizozemske i Australije izračunali su da se 42 % varijance u GPL-u može pripisati genetskim čimbenicima, što znači da jedinstveni okolinski utjecaji objašnjavaju ostalih 58 % varijance. U postojećoj literaturi gen koji kodira serotoninski prijenosnik (5-HTT) povezuje se s disfunkcionalnim ponašanjima, poput impulzivnosti (Cha i sur., 2018) i suicidalnosti (Lee i sur., 2015; Bondy i sur., 2000), često viđenima u osoba s GPL-om. Ni i sur. (2006) te Pascual i sur. (2007) u svojim istraživanjima upućuju na povezanost toga gena s GPL-om.

Neuralna oslikavanja

Do sada su amigdala, hipokampus, cingularni korteks i dijelovi prefrontalnoga korteksa strukture mozga najčešće dovedene u vezu s GPL-om. Amigdala, hipokampus i anteriorni cingularni korteks (ACK) dio su limbičkoga sustava te utječu na emocionalna stanja, učenje i pamćenje (Tadinac i Hromatko, 2012). Prema Niedtfeld i sur. (2013), postoji visoka negativna povezanost volumena amigdala i dorzalnog ACK-a s ozbiljnosti simptoma GPL-a, to jest, što su ta područja bila veća, to su osobe s GPL-om imale manje izražene znakove poremećaja. Što se volumena hipokampusa tiče, on je u negativnoj korelaciji s agresivnim crtama, odnosno, što je hipokampus manji, to su izraženija agresivna ponašanja (Zetsche i sur., 2007; Sala i sur., 2011).

Stoga činjenica da su najrobusniji nalazi u ovome području istraživanja smanjeni volumen hipokampusa i amigdala nije iznenađujuća (Brambilla i sur., 2004; Schmahl i Bremner, 2006; Tebartz van Elst i sur., 2007; Soloff i sur., 2008; Nunes i sur., 2009; Hall i sur., 2010; Rodrigues i sur., 2011; Ruocco i sur., 2012; Niedtfeld i sur., 2013; Schulze i sur., 2016). Tako su, na primjer, Schmahl i sur. (2003) pomoću MR snimaka izmjerili da pacijenti s GPL-om imaju u prosjeku 21,9 % manji volumen amigdala i 13,1 % manji volumen hipokampusa nego osobe iz kontrolne skupine, no Ruocco i sur. (2012) ipak metaanalizom dolaze do podataka da je prosječno smanjenje hipokampusa 11 %, a amigdala 13 %. Tebartz van Elst i sur. (2003), uz to, pronalaze i smanjeni volumen lijevoga orbitofrontalnog (OFK) i desnog ACK-a u osoba s GPL-om, a Soloff i sur. (2008) smanjenje sive tvari ventralnoga cingularnog girusa. New i sur. (2007) pak nisu pronašli razlike u volumenu amigdala, kao niti Kuhlmann i sur. (2013). Oni pronalaze više sive tvari hipotalamusa u osoba s GPL-om nego u kontrolne skupine, a volumen hipotalamusa bio je u visokoj pozitivnoj korelaciji s poviješću traumatskih iskustava pacijenata. Nedosljednost u rezultatima istraživanja potencijalno proizlazi iz malih uzoraka, uzimanja psihofarmaka te čestih i raznolikih komorbiditeta među pacijentima.

Hipoteza frontolimbicke disfunkcije

Osim navedenih limbičkih struktura, u regulaciju emocija uključena su i dorzolateralna i ventralna područja prefrontalnoga korteksa te inzula (Etkin i sur., 2015; Ochsner i Gross, 2014). Osobe koje imaju problema s reguliranjem emocija nemaju razvijenu sposobnost suzdržavanja od reagiranja na provokativne emocionalne podražaje (Eskander i sur., 2020), te često preintenzivno ili previše dugotrajno doživljavaju neugodne emocije (poput tuge, bijesa i tjeskobe), čime se gubi njihova adaptivna funkcija (Beauchaine i Gatzke-Kopp, 2012). Stručnjaci smatraju kako je taj problem jedna od temeljnih odrednica GPL-a koja utječe na nekolicinu ozbiljnih disfunkcionalnih obrazaca ponašanja (Linehan, 1993; Tragesser i sur., 2007; Southward i Cheavens, 2018).

Prefrontalni korteks takozvanim procesima „odozgo prema dolje“ kontrolira i inhibira amigdale i ostale strukture limbičkoga sustava. Ovaj filogenetski mlađi dio mozga zadužen je za analizu kompletne situacije, uključivanje cijeloga konteksta kada se odlučuje o reakciji i interpretaciji nekoga događaja (New i sur., 2007). Na primjer, oštećenje OFK-a iskazuje se raznolikim disfunkcijama u socio-emocionalnom funkcioniranju, kao što su povećano agresivno ponašanje i smanjena inhibicija, društveno neprikladno ponašanje i donošenje odluka, smanjeni uvid i poteškoće u zaključivanju o mentalnim stanjima drugih te oštećeno prepoznavanje emocionalnih izraza (Szczepanski i Knight, 2014). Nadalje, Sala i sur. (2011) pronašli su visoku negativnu korelaciju volumena sive tvari dorzolateralnoga prefrontalnog korteksa (DLPFK) i impulzivnosti osoba s GLP-om.

New i sur. (2007) uočili su smanjenu funkcionalnu povezanost PFK-a i amigdala u pacijenata s GPL-om u usporedbi sa zdravom skupinom, a osim smanjenoga volumena amigdala, u osoba s GPL-om ta struktura ne pokazuje normalnu mogućnost habituacije (Hazlett i sur., 2012; Koenigsberg i sur., 2014). To znači da se njena aktivacija prilikom ponovljene ili produljene izloženosti emocionalno nabijenom podražaju ne smanjuje. Ovi nalazi zajedno ukazuju na frontolimbicku disfunkciju osoba s GPL-om, odnosno nepotpunu kontrolu frontalnih dijelova nad hiperaktivnosti amigdala u situaciji negativne stimulacije.

Dodatni nalaz koji ide u prilog toj hipotezi istraživanje je Soloffa i sur. (2014), koji su ispitali povezanost stupnja letalnosti pokušaja samoubojstva osoba s GPL-om i volumena sive tvari pomoću MR-a. Osobe su bile podijeljene u dvije skupine ovisno o rezultatu na skali procjene smrtnosti (engl. *Lethality Rating Scale* (0-10), prema Soloffu i sur., 2014): oni s rezultatom 4 ili više pripadali su skupini visoke smrtnosti pokušaja

samoubojstva, a oni s nižim rezultatom pripadali su skupini niske smrtnosti. Rezultati na toj skali u negativnoj su korelaciji s volumenom sive tvari raznih područja mozga. Viši stupnjevi smrtnosti statistički su značajno povezani sa smanjenim volumenom sive tvari u više frontalnih, temporalnih i limbičkih područja.

Strukturalne i metaboličke disfunkcije, točnije hipometabolizam, pronalaze se u impulzivnih osoba s GPL-om u prefrontalnom korteksu. Zajedno s već spomenutom frontolimbikom disfunkcijom, prefrontalni hipometabolizam u tih osoba dodatno utječe na njihovo disfunkcionalno reagiranje i doživljavanje (impulzivno, agresivno ili emocionalno preintenzivno). Najznačajnije opisane disfunkcije vidljive su u OFK-u (Berlin i sur., 2005; Wolf i sur., 2012; Schulz i sur., 2013). Bertsch i sur. (2013) istraživali su neuralne strukturalne razlike između antisocijalnih prijestupnika s GPL-om i onih koji imaju izražene psihopatske osobine te kontrolne, zdrave skupine. Prijestupnici s GPL-om imaju manji volumen OFK-a, ventromedijalnoga PFK-a i Broadmannova područja 38 (engl. *temporal pole*) – područja uključenog u socio-emocionalno procesiranje, među ostalim i interpretaciju tuđih motiva.

Kunert i sur. (2003) baterijom neuropsiholoških testova (za inteligenciju, pažnju, planiranje, učenje i pamćenje) ispitali su frontalnu disfunkciju kognitivne obrade informacija i nisu pronašli značajne razlike u rezultatima između osoba s GPL-om i kontrolne skupine, no pronašli su umjerene do visoke negativne korelacije između impulzivnosti i različitih kognitivnih uradaka – što su sudionici bili impulzivniji, to su imali lošije rezultate na testovima inteligencije, pažnje, planiranja, učenja i pamćenja. Za konkluzivnije spoznaje o kognitivnim procesima osoba koje pate od GPL-a potrebno je provesti više istraživanja u tome području.

U istraživanju Ruoccoa i sur. (2021) sudjelovali su i članovi obitelji osoba s GPL-om (dvije skupine – osobe koje imaju povijest psihičkih poremećaja i one koje ih nemaju). Rezultati očekivano potvrđuju smanjenu aktivnost prefrontalnoga korteksa u zadatku inhibicije u skupini s GPL-om u usporedbi s njihovim rođacima i s kontrolnom skupinom. Iako se očekivalo da će članovi obitelji osoba s GPL-om imati povećanu aktivaciju PFK-a od pacijenata i malo manju od kontrolne skupine, ta hipoteza nije potvrđena. Iznenađujuće, ova skupina imala je najveću aktivaciju PFK-a (ponajviše osobe s poviješću poremećaja), a autori nude više interpretacija za tu pojavu, među kojima je i ta da se radi o mogućem mehanizmu neuropsihološke kompenzacije zato što je aktivacija povećana, a uradak u zadatku inhibicije nije značajno bolji ili lošiji od kontrolne skupine.

Stresna reakcija – HPA os

Os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (engl. *hypothalamic–pituitary–adrenal axis*, HPA os), jedan je od najbitnijih neuroendokrinih sustava, koji kontrolira našu reakciju na stres (Smith i Vale, 2006). Metaanaliza Drewsa i sur. (2019) jasno ukazuje na abnormalnu funkciju toga sustava u osoba s GPL-om. Zanimljiva je činjenica da se može uočiti povećano kontinuirano lučenje kortizola, međutim, u situacijama psihosocijalnoga stresa, lučenje toga hormona značajno je smanjeno. Povećano kontinuirano lučenje kortizola sugerira da osobe s GPL-om doživljavaju veće svakodnevne razine napetosti te da su više na oprezu od potencijalnih prijetnji (Drews i sur., 2019). Jedna od postojećih hipotezi jest da zlostavljanje i zanemarivanje u djetinjstvu (duže visoko stresno razdoblje) dovodi do sagorijevanja HPA osi, što se kasnije može očitovati kao hipokortizolizam u stresnim situacijama (Danese i McEwen, 2012). Prolongirano stresno razdoblje, odnosno izloženost glukokortikoidima (ključnim hormonima koji reguliraju jačinu i trajanje aktivacije HPA osi) povezano je s atrofijom hipokampusa (Sapolsky, 2000). Thomas i sur. (2019) povlače paralelu takva obrasca aktivacije HPA osi sa sličnim nalazima kod PTSP-a. Autori uočavaju kako se dijelovi kliničke slike kompleksnoga PTSP-a, poput čestih interpersonalnih konflikata i emocionalne disregulacije, preklapaju s onima kod GPL-a. Navode kako se čini da je značajna razlika između tih dvaju poremećaja dob u kojoj osoba doživi traumatski događaj. Traume u ranijem djetinjstvu povećat će vjerojatnost dijagnoze GPL-a, a one kasnije PTSP-a. Tim usporedbama dovodi se u pitanje sama klasifikacija GPL-a među poremećaje ličnosti. Zanimljiv je nalaz Cohena i sur. (2016) da dozom hidrokortizona (kortikosteroida koji potiskuje HPA os) postoji mogućnost prevencije PTSP-a. Naime, ukoliko se hidrokortizon primijeni neposredno nakon izlaganja i prije konsolidacije traumatskoga sjećanja, utoliko će potaknuti bolju sinaptičku plastičnost i pomoći vraćanju sustava u homeostazu (Cohen i sur., 2016). Potrebno je još istraživanja o toj temi kako bi se rezultati potvrdili, a bilo bi, naravno, korisno proširiti ju i u kontekstu GPL-a.

Serotonin i estrogen

Poznato je da serotonin ima važnu ulogu u impulzivno agresivnom ponašanju (Glick, 2015) i reguliranju raspoloženja (Jenkins i sur., 2016), no osim povezanosti GPL-a s genom koji kodira serotoninški prijenosnik, raznovrsna istraživanja aktivnosti serotonergičkoga sustava ne ukazuju na jasnu povezanost ovog neurotransmitera i GPL-a. Primjerice, Gurvits i sur. (2000) u svome preglednom radu o disfunkciji neurotransmitera u pacijenata s GPL-om navode nekoliko istraživanja mjerenja koncentracije serotoninškoga (5-HT) metabolita, 5-hidroksiindolactene kiseline u cerebrospinalnoj

tekućini, koja je statistički niža u nasilnih prijestupnika. Ta istraživanja ne uključuju osobe kojima je dijagnosticiran GPL, već samo one koje iskazuju impulzivno i agresivno ponašanje. U istraživanjima s osobama s GPL-om, nisu pronađene značajne razlike u koncentracijama ovog metabolita između pacijenata i kontrolne skupine (Gardner i sur., 1990; Chotai i sur., 1998). Liječenje selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) značajno utječe na smanjenje depresivnih i anksioznih simptoma GPL-a, no minimalno utječe na impulzivnu agresivnost (Ripoll, 2013). Novija istraživanja promjene u vezivanju 5-HT_{2A} receptora, 5-HT transportera i sinteze ipak ukazuju na važnu ulogu serotonergičkoga sustava u simptomatologiji GPL-a (Karas i sur., 2021).

DeSoto i sur. (2003) u trima su istraživanjima pronašli povezanost razine estrogena i jačine simptoma GPL-a: žene koje uzimaju estrogen u obliku oralnih kontraceptiva te općenito žene u vrijeme menstrualnoga ciklusa kada razine estrogena rastu, pokazuju ili izvještavaju o češćim simptomima. Povišene razine estrogena smanjuju broj 5-HT_{1A} receptora i povećavaju broj 5-HT₂ receptora (DeSoto, 2007). Carhart-Harris i Nutt (2017) predlažu hipotezu da je pasivno suočavanje, odnosno toleriranje stresa posredovano 5-HT_{1A} receptorima, a da je aktivno suočavanje sa stresom posredovano 5-HT_{2A} receptorima, te spominju kako je upravo takav obrazac aktivnosti/razina serotonergičkih receptora povezan s agresivnim i impulzivnim ponašanjem te povećanjem anksioznosti. To bi značilo da se za vrijeme povišenih razina estrogena mogu uočiti smanjena tolerancija stresnih situacija i češći pokušaji aktivnoga suočavanja sa stresom. U pojedinaca koji nisu naučili adaptivne načine suočavanja to razdoblje može biti kontraproduktivno i visoko konfliktno, odnosno predviđa češće obrasce ponašanja koji pripadaju simptomatologiji GPL-a (Carhart-Harris i Nutt, 2017). Ta modulacija dovodi u pitanje sva dosadašnja istraživanja i nalaze o GPL-u, pogotovo istraživanja serotonergičkog sustava, jer bi nekontroliranje razine estrogena kao varijable (odnosno dijela menstrualnoga ciklusa) u istraživanjima mogla potencijalno poništiti stvarne razlike u odgovoru na serotonin i rezultirati zaključkom da serotonin nema bitnu ulogu u ovome poremećaju.

Endogena opioidna teorija

Postoje tri vrste opioidnih receptora – receptori μ -, κ - i δ - na koje se vežu endogeni ligandi enkefalini, β -endorfini i dinorfini koji čine naš endogeni opioidni sustav. Najbitnija je funkcija toga sustava analgezija, no druge funkcije uključuju smanjenu svjesnost, osjećaj euforije, stimulaciju imunostoga sustava te kardiovaskularnu kontrolu (Dhawan i sur., 1996; Akil i sur., 1984). Endorfini se luče tijekom ugodnih aktivnosti i doživljaja, poput fizičke bliskosti te seksualnih aktivnosti (Esch i Stefano, 2005), ali

i tijekom stresnih situacija (Akil i sur., 1984). S druge strane, stimulacija κ -opioidnih receptora povezuje se s problemima depersonalizacije, derealizacije, osjećaja straha i intenzivne nelagode te nekontroliranih neugodnih misli (Hambusch i sur., 2009).

Bandelow i sur. (2010) predlažu endogenu opioidnu teoriju graničnoga poremećaja ličnosti, koja na temelju dosadašnjih dokaza pronalazi uzrok neurobioloških promjena GPL-a u disregulaciji endogenoga opioidnog sustava. Autori razmatraju različite načine manifestiranja disregulacije – preniska bazalna razina endogenih opioida, smanjena osjetljivost endorfinskih receptora ili hiperaktivnost posredovana κ -receptorima za vrijeme stresnih stanja. Uočavaju kako se mnogi simptomi i disfunkcionalni obrasci ponašanja često uočeni u osoba s GPL-om mogu povezati s problemima toga sustava. Naime, smatra se da su β -endorfini ključni u procesu formiranja socijalnih veza. Uočeno je da je uznemirenost zbog odvajanja vrlo vjerojatno potencirana smanjenom koncentracijom endorfina, s obzirom na to da se može ublažiti morfijem i pojačati opioidnim antagonistom naloksonom (Panksepp i sur., 1978). Ti nalazi mogu se lako povezati s intenzivnim strahom od napuštanja i poremećenom interpersonalnom privrženosti, koje karakteriziraju GPL. Nadalje, česta i rizična seksualna ponašanja, traženje pažnje (engl. *acting out*), ovisnosti o drogama te samoozljeđivanje mogu se interpretirati kao pokušaj stimuliranja endogenoga opioidnog sustava i njemu blisko povezanoga dopaminergičkog sustava nagrađivanja osoba s GPL-om (Bandelow i sur., 2010). Zanimljivi su podaci da osobe koje pate od ovoga poremećaja imaju povišen prag boli, no neuralni odgovor osjetilnoga doživljaja te boli normalan je ili čak povišen (Schmahl i sur., 2004; Bohus i sur., 2000). Podaci istraživanja tolerancije na bol kod ovoga poremećaja ukazuju na bitnu ulogu njena trajanja. Naime, veća se tolerancija na bol vidi u akutnim slučajevima, poput samoozljeđivanja i izlaganja intenzivnoj toplini ili hladnoći u istraživanjima, no u slučaju endogene kronične boli ona se manje tolerira nego u kontrolne skupine (Sansone i Sansone, 2007). Postoje mnoge pretpostavke koje pokušavaju objasniti ovaj paradoks. Veća tolerancija akutne boli objašnjava se endogenom opioidnom teorijom i disocijacijom, a intolerancija na kroničnu bol mogla bi biti

Terapija

Gartlehner i sur. (2021) napravili su meta-analizu efikasnosti korištenih psihofarmaka pri tretmanu GPL-a. Pronašli su istraživanja na samo devet od 87 poznatih psihofarmaka korištenih u kliničkoj praksi, a ukupni su dokazi o njihovoj djelotvornosti ograničeni. Antikonvulzivi su se pokazali korisni u smanjenju simptoma agresije, ljutnje i emocionalne labilnosti, dok su antipsihotici općenito poboljšali kliničku sliku bez velikih učinaka na ozbiljnost pojedinih simptoma GPL-a. Ripollo (2013), čija je analiza u skladu s tim nalazima, dodaje kako antidepresivi imaju manje učinke na simptome GPL-a, ali su korisni kod komorbidnih poremećaja raspoloženja i anksioznosti. Navedeni auto-

ri zaključuju kako se niti jedan lijek do sada nije pokazao značajnim u liječenju GPL-a u cjelini, nego da se farmakoterapija treba prilagoditi specifičnoj situaciji i simptomima određene osobe.

Što se tiče psihoterapije, najučinkovitija se do sada pokazala dijalektička bihevioralna terapija (DBT), koju je osmislila Marsha Linehan, koja je i sama patila od ovoga poremećaja (Carey, 2011). U ovoj vrsti terapije pokušava se pomoći pacijentima da usavrše važne vještine: toleranciju na nevolju, *mindfulness*, regulaciju emocija i međuljudsku učinkovitost (Linehan, 2015). Iskric i Barkley-Levenson (2021) analizirali su postojeća istraživanja o učinku DBT-a na neurobiologiju GPL-a. Postoje dokazi o smanjenju hiperaktivnosti amigdala, reduciranoj pobuđenosti ACK-a te čak i povećanju volumena sive tvari toga područja (Mancke i sur., 2018, prema Iskric i Barkley-Levenson, 2021). Navedeni nalazi u smjeru neuroplastičnosti i psihoterapijskoga učinka smanjenja simptoma GPL-a daju nadu osobama s tom dijagnozom te pridonose smanjenju stigme ovog kompleksnog poremećaja.

Zaključak

Iz pregleda ovoga područja vidljive su jasne strukturalne i funkcionalne neuralne razlike između osoba s GPL-om i zdravih pojedinaca. Smanjeni volumen amigdala i hipokampusa, disfunkcija frontolimbickoga, endogenoga opioidnog i serotonergičkoga sustava te HPA osi ukazuju na neurobiološku osnovu ovog poremećaja. Srećom, razvoj tehnologija i mjernih instrumenata omogućuje preciznije i bolje zaključke koji pomažu da bolje razumijemo postupke, kognicije i emocije osoba koje od njega pate. Dakako, bolje razumijevanje podloge GPL-a pomaže u smanjenju stigme te razvitku kvalitetnijih i učinkovitijih tretmana.

Evolucijska perspektiva omogućuje novo i drugačije obrazloženje dosadašnjih neurobioloških nalaza GPL-a. Brüne (2016) kritizira već uvriježeno stajalište da je sve što odstupa od prosjeka deficit, odnosno argumentira da se na istražene razlike ne bi trebalo gledati kao da su „oštećenje” mozga, nego svojevrsna prilagodba na nepovoljna rana iskustva. Takve prilagodbe vrlo su disfunkcionalne u sigurnoj okolini, ali možda bi bile korisne za funkcioniranje pojedinca u nepredvidivoj i opasnijoj okolini. Stoga je važno da terapeut i osoba s dijagnozom GPL-a znaju da kvalitetna terapija, posebice DBT, može dovesti do značajnih promjena na neuralnoj razini te adaptivnijih načina funkcioniranja i suočavanja sa svakodnevnim problemima.

Potrebno je naglasiti kako je velika većina istraživanja u ovome području provedena na vrlo malim uzorcima, što zasigurno utječe na smanjenu mogućnost generalizacije zaključka u populaciji. Problem u zaključivanju česti su komorbiditeti osoba s GPL-om te činjenica da osobe koje pate od GPL-a nerijetko uzimaju raznovrsne psihofarmake.

Osim toga, manji je broj istraživanja proveden na muškarcima. Nadalje, neka su se istraživanja radila na adolescentima mlađima od 18 godina te, iako je dijagnoza GPL-a dozvoljena za maloljetnike, ipak treba uzeti u obzir činjenicu da se mozak, pogotovo prefrontalni korteks, u toj dobi još razvija, što može utjecati na javljanje simptoma sličnih GPL-u. Na kraju, potreban je i oprez što se tiče spolnih razlika i činjenice da u žena fluktuacije razine estrogena utječu na serotonergički sustav, a preko njega na impulzivnost i afektivnu nestabilnost. Zato bi u budućim istraživanjima, osim prikupljanja većega uzorka, trebalo uzeti u obzir u kojem su dijelu ciklusa bile žene kada se radilo mjerenje te bi bilo poželjno više puta tijekom mjeseca vršiti mjerenja kako bi se utvrdilo kakvi su simptomi i neurobiološke razlike tijekom ciklusa.

Literatura

- Akil, H., Watson, S. J., Young, E., Lewis, M. E., Khachaturian, H. i Walker, J. M. (1984). Endogenous opioids: biology and function. *Annual review of neuroscience*, 7, 223–255. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.07.030184.001255>
- Amad, A., Ramoz, N., Thomas, P., Jardri, R. i Gorwood, P. (2014). Genetics of borderline personality disorder: systematic review and proposal of an integrative model. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 40, 6–19. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.01.003>
- Američka psihijatrijska udruga. (2014). *Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje* (5. izdanje). Naklada Slap.
- Aviram, R. B., Brodsky, B. S. i Stanley, B. (2006). Borderline Personality Disorder, Stigma, and Treatment Implications. *Harvard Review of Psychiatry*, 14(5), 249–256. <https://doi.org/10.1080/10673220600975121>
- Bandelow, B., Schmahl, C., Falkai, P. i Wedekind, D. (2010). Borderline personality disorder: A dysregulation of the endogenous opioid system? *Psychological Review*, 117(2), 623–636. <https://doi.org/10.1037/a0018095>
- Beauchaine, T. P. i Gatzke-Kopp, L. M. (2012). Instantiating the multiple levels of analysis perspective in a program of study on externalizing behavior. *Development and psychopathology*, 24(3), 1003–1018. <https://doi.org/10.1017/S0954579412000508>
- Begić, D. (2021). *Psihopatologija*. Medicinska naklada.
- Berlin, H. A., Rolls, E. T. i Iversen, S. D. (2005). Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex. *The American journal of psychiatry*, 162(12), 2360–2373. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.12.2360>
- Bertsch, K., Grothe, M., Prehn, K., Vohs, K., Berger, C., Hauenstein, K., Keiper, P., Domes, G., Teipel, S. i Herpertz, S. C. (2013). Brain volumes differ between diagnostic groups of violent criminal offenders. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 263(7), 593–606. <https://doi.org/10.1007/s00406-013-0391-6>
- Bohus, M., Limberger, M., Ebner, U., Glocker, F. X., Schwarz, B., Wernz, M. i Lieb, K. (2000). Pain perception during self-reported distress and calmness in patients with borderline personality disorder and self-mutilating behavior. *Psychiatry research*, 95(3), 251–260. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(00\)00179-7](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(00)00179-7)
- Bondy, B., Erfurth, A., de Jonge, S., Krüger, M. i Meyer, H. (2000). Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide. *Molecular psychiatry*, 5(2), 193–195. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000678>
- Brambilla, P., Soloff, P. H., Sala, M., Nicoletti, M. A., Keshavan, M. S. i Soares, J. C. (2004). Anatomical MRI study of borderline personality disorder patients. *Psychiatry research*, 131(2), 125–133. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.04.003>
- Brüne, M. (2016). Borderline Personality Disorder: Why 'fast and furious'? *Evolution, medicine, and public health*, 2016(1), 52–66. <https://doi.org/10.1093/emph/eow002>
- Carey, B. (2011, lipanj 23). *Expert on Mental Illness Reveals Her Own Fight*. The New York Times. <https://www.nytimes.com/2011/06/23/health/23lives.html>
- Carhart-Harris, R. L. i Nutt, D. J. (2017). Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 31(9), 1091–1120. <https://doi.org/10.1177/0269881117725915>
- Cha, J., Guffanti, G., Gingrich, J., Talati, A., Wickramaratne, P., Weissman, M. i Posner, J. (2018). Effects of Serotonin Transporter Gene Variation on Impulsivity Mediated by Default Mode Network: A Family Study of Depression. *Cerebral cortex*, 28(6), 1911–1921. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx097>
- Chotai, J., Kullgren, G. i Asberg, M. (1998). CSF monoamine metabolites in relation to the diagnostic interview for borderline patients (DIB). *Neuropsychobiology*, 38(4), 207–212. <https://doi.org/10.1159/00026542>
- Cohen, H., Kaplan, Z. i Zohar, J. (2016). [Can post-traumatic stress disorder be prevented with glucocorticoids?]. *Harefuah*, 155(12), 757–761.
- Coid, J., Yang, M., Tyrer, P., Roberts, A. i Ullrich, S. (2006). Prevalence and correlates of personality disorder in Great Britain. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 188, 423–431. <https://doi.org/10.1192/bjp.188.5.423>
- Crowell, S. E., Beauchaine, T. P. i Linehan, M. M. (2009). A biosocial developmental model of borderline personality: Elaborating and extending Linehan's theory. *Psychological bulletin*, 135(3), 495–510. <https://doi.org/10.1037/a0015616>
- Danese, A. i McEwen, B. S. (2012). Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiology & behavior*, 106(1), 29–39. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.08.019>
- DeSoto, M. C. (2007). Borderline Personality Disorder, Gender and Serotonin: Does Estrogen Play a Role?. U M. T. Czerbska (Ur.), *Psychoneuroendocrinology Research Trends* (str. 149–160). Nova Science Publishers. ISBN 978-1-60021-665-7.
- DeSoto, M. C., Geary, D. C., Hoard, M. K., Sheldon, M. S. i Cooper, L. (2003). Estrogen fluctuations, oral contraceptives and borderline personality. *Psychoneuroendocrinology*, 28(6), 751–766. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(02\)00068-2](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(02)00068-2)
- Dhawan, B. N., Cesselin, F., Raghuraj, R., Reisine, T., Bradley, P. B., Portoghese, P. S. i Hamon, M. (1996). International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacological reviews*, 48(4), 567–592.
- Distel, M. A., Trull, T. J., Derom, C. A., Thiery, E. W., Grimmer, M. A., Martin, N. G., Willemsen, G. i Boomsma, D. I. (2008). Heritability of borderline personality disorder features is similar across three countries. *Psychological medicine*, 38(9), 1219–1229. <https://doi.org/10.1017/S0033291707002024>
- Drews, E., Fertuck, E. A., Koenig, J., Kaess, M. i Arntz, A. (2019). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning in borderline personality disorder: A meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 96, 316–334. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.11.008>
- Ellison, W. D., Rosenstein, L. K., Morgan, T. A. i Zimmerman, M. (2018). Community and Clinical Epidemiology of Borderline Personality Disorder. *The Psychiatric clinics of North America*, 41(4), 561–573. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.07.008>
- Esch, T. i Stefano, G. B. (2005). The Neurobiology of Love. *Neuroendocrinology letters*, 26(3), 175–192.
- Eskander, N., Emamy, M., Saad-Omer, S. M., Khan, F. i Jahan, N. (2020). The Impact of Impulsivity and Emotional Dysregulation on Comorbid Bipolar Disorder and Borderline Personality Disorder. *Cureus*, 12(8), e9581. <https://doi.org/10.7759/cureus.9581>
- Etkin, A., Büchel, C. i Gross, J. J. (2015). The neural bases of emotion regulation. *Nature reviews: Neuroscience*, 16(11), 693–700. <https://doi.org/10.1038/nrn4044>
- Gardner, D. L., Lucas, P. B. i Cowdry, R. W. (1990). CSF metabolites in borderline personality disorder compared with normal controls. *Biological psychiatry*, 28(3), 247–254. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(90\)90580-u](https://doi.org/10.1016/0006-3223(90)90580-u)
- Gartlehner, G., Crotty, K., Kennedy, S., Edlund, M. J., Ali, R., Siddiqui, M., Fortman, R., Wines, R., Persad, E. i Viswanathan, M. (2021). Pharmacological Treatments for Borderline Personality Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS drugs*, 35(10), 1053–1067. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00855-4>
- Glick, A. R. (2015). The role of serotonin in impulsive aggression, suicide, and homicide in adolescents and adults: a literature review. *International journal of adolescent medicine and health*, 27(2), 143–150. <https://doi.org/10.1515/ijamh-2015-5005>
- Gurvits, I. G., Koenigsberg, H. W. i Siever, L. J. (2000). Neurotransmitter dysfunction in patients with borderline personality disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 23(1), 27–40. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(05\)70141-6](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70141-6)
- Hall, J., Olabi, B., Lawrie, S.M. i McIntosh, A.M. (2010). Hippocampal and amygdala volumes in borderline personality disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Personality*, 4, 172–179. <https://doi.org/10.1002/pmh.128>
- Hamsch, B., Landgraf, R., Czibere, L. i Touma, C. (2009). Genetic transmission of behavior and its neuroendocrine correlates. U D.W. Pfaff, A.P. Arnold, A.M. Etgen, S.E. Fahrbach i R.T. Rubin (Ur.), *Hormones, brain and behavior (Second Edition)*. (str. 2633–2673). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-008088783-8.00084-X>.
- Hazlett, E. A., Zhang, J., New, A. S., Zelmanova, Y., Goldstein, K. E., Haznedar, M. M., Meyer-son, D., Goodman, M., Siever, L. J. i Chu, K. W. (2012). Potentiated amygdala response to repeated emotional pictures in borderline personality disorder. *Biological psychiatry*, 72(6), 448–456. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.03.027>
- Iskric, A. i Barkley-Levenson, E. (2021). Neural Changes in Borderline Personality Disorder After Dialectical Behavior Therapy—A Review. *Frontiers in psychiatry*, 12, 772081. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.772081>
- Jenkins, T. A., Nguyen, J. C., Polglaze, K. E. i Bertrand, P. P. (2016). Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients*, 8(1), 56. <https://doi.org/10.3390/nu8010056>
- Karas, K. H., Baharikhoo, P. i Kolla, N. J. (2021). Borderline personality disorder and its symptom clusters: A review of positron emission tomography and single photon emission computed tomography studies. *Psychiatry research. Neuroimaging*, 316, 111357. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.111357>
- Kljaić, S. (2005). Ličnost. U B. Petz (Ur.), *Psihologijski rječnik* (str. 217–219). Naklada Slap.
- Koenigsberg, H. W., Denny, B. T., Fan, J., Liu, X., Guerrieri, S., Mayson, S. J., Rimsky, L., New, A. S.,

- Goodman, M. i Siever, L. J. (2014). The neural correlates of anomalous habituation to negative emotional pictures in borderline and avoidant personality disorder patients. *The American journal of psychiatry*, 171(1), 82–90. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13070852>
- Kuhlmann, A., Bertsch, K., Schmidinger, I., Thomann, P. A. i Herpertz, S. C. (2013). Morphometric differences in central stress-regulating structures between women with and without borderline personality disorder. *Journal of psychiatry i neuroscience : JPN*, 38(2), 129–137. <https://doi.org/10.1503/jpn.120039>
- Kunert, H. J., Druecke, H. W., Sass, H. i Herpertz, S. C. (2003). Frontal lobe dysfunctions in borderline personality disorder? Neuropsychological findings. *Journal of personality disorders*, 17(6), 497–509. <https://doi.org/10.1521/pe.17.6.497.25354>
- Larsen, R. J. i Buss, D. M. (2005). *Psilogija ličnosti*. Naklada Slap.
- Lee, H. Y., Hong, J. P., Hwang, J. A., Lee, H. J., Yoon, H. K., Lee, B. H. i Kim, Y. K. (2015). Possible Association between Serotonin Transporter Gene Polymorphism and Suicide Behavior in Major Depressive Disorder. *Psychiatry investigation*, 12(1), 136–141. <https://doi.org/10.4306/pi.2015.12.1.136>
- Lieb, K., Zanarini, M. C., Schmahl, C., Linehan, M. M., i Bohus, M. (2004). Borderline personality disorder. *Lancet (London, England)*, 364(9432), 453–461. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16770-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16770-6)
- Linehan, M. M. (1993). *Cognitive-behavioral treatment of borderline personality disorder*. The Guilford Press.
- Linehan, M. M. (2015). *DBT skills training manual* (2. izdanje). The Guilford Press.
- New, A. S., Hazlett, E. A., Buchsbaum, M. S., Goodman, M., Mitelman, S. A., Newmark, R., Trisdorfer, R., Haznedar, M. M., Koenigsberg, H. W., Flory, J. i Siever, L. J. (2007). Amygdala-prefrontal disconnection in borderline personality disorder. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 32(7), 1629–1640. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301283>
- Ni, X., Chan, K., Bulgin, N., Sicard, T., Bismil, R., McMain, S. i Kennedy, J. L. (2006). Association between serotonin transporter gene and borderline personality disorder. *Journal of psychiatric research*, 40(5), 448–453. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.03.010>
- Niedtfeld, I., Schulze, L., Krause-Utz, A., Demirakca, T., Bohus, M. i Schmahl, C. (2013). Voxel-based morphometry in women with borderline personality disorder with and without comorbid posttraumatic stress disorder. *PLoS one*, 8(6), e65824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065824>
- Nigg, J. T. i Goldsmith, H. H. (1994). Genetics of personality disorders: perspectives from personality and psychopathology research. *Psychological bulletin*, 115(3), 346–380. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.115.3.346>
- Nunes, P.M., Wenzel, A., Borges, K.T., Porto, C.R., Caminha, R.M. i de Oliveira, I.R. (2009). Volumes of the hippocampus and amygdala in patients with borderline personality disorder: A meta-analysis. *Journal of Personality Disorders*, 23(4), 333–345. <https://doi.org/10.1521/pe.2009.23.4.333>
- Ochsner, K. N. i Gross, J. J. (2014). The neural bases of emotion and emotion regulation: A valuation perspective. U J. J. Gross (Ur.), *Handbook of emotion regulation* (str. 23–42). The Guilford Press.
- Pagura, J., Stein, M. B., Bolton, J. M., Cox, B. J., Grant, B. i Sareen, J. (2010). Comorbidity of borderline personality disorder and posttraumatic stress disorder in the U.S. population. *Journal of psychiatric research*, 44(16), 1190–1198. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.04.016>
- Panksepp, J., Herman, B., Conner, R., Bishop, P. i Scott, J. P. (1978). The biology of social attachments: opiates alleviate separation distress. *Biological psychiatry*, 13(5), 607–618.
- Paris, J. (2008). *Treatment of Borderline Personality Disorder: A Guide to Evidence Based Practice*. The Guilford Press.
- Pascual, J. C., Soler, J., Baiget, M., Cortés, A., Menoyo, A., Barrachina, J., Ropero, M., Gomà, M., Alvarez, E. i Perez, V. (2007). Association between the serotonin transporter gene and personality traits in borderline personality disorder patients evaluated with Zuckerman-Zuhman Personality Questionnaire (ZKPQ). *Actas españolas de psiquiatria*, 35(6), 382–386.
- Porter, C., Palmier-Claus, J., Branitsky, A., Mansell, W., Warwick, H. i Varese, F. (2020). Childhood adversity and borderline personality disorder: a meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 141(1), 6–20. <https://doi.org/10.1111/acps.13118>
- Ripoll, L. H. (2013). Psychopharmacologic treatment of borderline personality disorder. *Dialogues in clinical neuroscience*, 15(2), 213–224. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2013.15.2/ripoll>
- Rodrigues, E., Wenzel, A., Ribeiro, M. P., Quarantini, L. C., Miranda-Scippa, A., de Sena, E. P. i de Oliveira, I. R. (2011). Hippocampal volume in borderline personality disorder with and without comorbid posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 26(7), 452–456. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.07.005>
- Ruocco, A. C., Amirthavasagam, S. i Zakzanis, K. K. (2012). Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 201(3), 245–252. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2012.02.012>
- Ruocco, A. C., Rodrigo, A. H., Lam, J., Ledochowski, J., Chang, J., Wright, L. i McMain, S. F. (2021). Neurophysiological biomarkers of response inhibition and the familial risk for borderline personality disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 111, 110115. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110115>
- Sala, M., Caverzasi, E., Lazzaretti, M., Morandotti, N., De Vidovich, G., Marraffini, E., Gambini, F., Isola, M., De Bona, M., Rambaldelli, G., d'Allio, G., Barale, F., Zappoli, F. i Brambilla, P. (2011). Dorsolateral prefrontal cortex and hippocampus sustain impulsivity and aggressiveness in borderline personality disorder. *Journal of affective disorders*, 131(1-3), 417–421. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.036>
- Sansone, R. A. i Sansone, L. A. (2007). Borderline personality and the pain paradox. *Psychiatry (Edgmont)*, 4(4), 40–46.
- Sapolsky, R. M. (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of general psychiatry*, 57(10), 925–935. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.10.925>
- Saxe, R. (2006). Uniquely human social cognition. *Current opinion in neurobiology*, 16(2), 235–239. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.03.001>
- Schmahl, C. G., Vermetten, E., Elzinga, B. M. i Bremner, J. D. (2003). Magnetic resonance imaging of hippocampal and amygdala volume in women with childhood abuse and borderline personality disorder. *Psychiatry research*, 122(3), 193–198. [https://doi.org/10.1016/s0925-4927\(03\)00023-4](https://doi.org/10.1016/s0925-4927(03)00023-4)
- Schmahl, C., Greffrath, W., Baumgärtner, U., Schlereth, T., Magerl, W., Philipsen, A., Lieb, K., Bohus, M. i Treede, R. D. (2004). Differential nociceptive deficits in patients with borderline personality disorder and self-injurious behavior: laser-evoked potentials, spatial discrimination of noxious stimuli, and pain ratings. *Pain*, 110(1-2), 470–479. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.04.035>
- Schmahl, C. i Bremner, J. D. (2006). Neuroimaging in borderline personality disorder. *Journal of psychiatric research*, 40(5), 419–427. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.08.011>
- Schulz, S. C., Camchong, J., Romine, A., Schlesinger, A., Kuskowski, M., Pardo, J. V., Cullen, K. R. i Lim, K. O. (2013). An exploratory study of the relationship of symptom domains and diagnostic severity to PET scan imaging in borderline personality disorder. *Psychiatry research*, 214(2), 161–168. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2013.05.007>
- Schulze, L., Schmahl, C. i Niedtfeld, I. (2016). Neural Correlates of Disturbed Emotion Processing in Borderline Personality Disorder: A Multimodal Meta-Analysis. *Biological psychiatry*, 79(2), 97–106. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.027>
- Smith, S. M. i Vale, W. W. (2006). The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues in clinical neuroscience*, 8(4), 383–395. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.4/ssmith>
- Soloff, P. H., Lis, J. A., Kelly, T., Cornelius, J. i Ulrich, R. (1994). Risk factors for suicidal behavior in borderline personality disorder. *The American journal of psychiatry*, 151(9), 1316–1323. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.9.1316>
- Soloff, P. H., Meltzer, C. C., Becker, C., Greer, P. J. i Constantine, D. (2005). Gender differences in a fenfluramine-activated FDG PET study of borderline personality disorder. *Psychiatry research*, 138(3), 183–195. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2005.02.008>
- Soloff, P., Nutche, J., Goradia, D. i Diwadkar, V. (2008). Structural brain abnormalities in borderline personality disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry research*, 164(3), 223–236. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2008.02.003>
- Soloff, P., White, R. i Diwadkar, V. A. (2014). Impulsivity, aggression and brain structure in high and low lethality suicide attempters with borderline personality disorder. *Psychiatry research*, 222(3), 131–139. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2014.02.006>
- Southward, M. W. i Cheavens, J. S. (2018). Identifying core deficits in a dimensional model of Borderline Personality Disorder features: A network analysis. *Clinical psychological science : a journal of the Association for Psychological Science*, 6(5), 685–703. <https://doi.org/10.1177/2167702618769560>
- Stern, A. (1938). Psychoanalytic Investigation of and Therapy in the Border Line Group of Neuroses. *The Psychoanalytic Quarterly*, 7(4), 467–489. <https://doi.org/10.1080/21674086.1938.1192>

- Svjetska zdravstvena organizacija. (2012). *Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema* (10. izdanje). Medicinska naklada.
- Szczepanski, S. M. i Knight, R. T. (2014). Insights into human behavior from lesions to the prefrontal cortex. *Neuron*, 83(5), 1002–1018. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.08.011>
- Tadinac, M. i Hromatko, I. (2012). *Uvod u biološke osnove doživljavanja i ponašanja*. FF-press.
- Tebartz van Elst, L., Hesslinger, B., Thiel, T., Geiger, E., Haegele, K., Lemieux, L., Lieb, K., Bohus, M., Hennig, J. i Ebert, D. (2003). Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Biological psychiatry*, 54(2), 163–171. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01743-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01743-2)
- Tebartz van Elst, L., Ludaescher, P., Thiel, T., Büchert, M., Hesslinger, B., Bohus, M., Rüsche, N., Hennig, J., Ebert, D. i Lieb, K. (2007). Evidence of disturbed amygdalar energy metabolism in patients with borderline personality disorder. *Neuroscience letters*, 417(1), 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.02.071>
- Thomas, N., Gurvich, C. i Kulkarni, J. (2019). Borderline personality disorder, trauma, and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 15, 2601–2612. <https://doi.org/10.2147/NDT.S198804>
- Tomko, R. L., Trull, T. J., Wood, P. K. i Sher, K. J. (2014). Characteristics of borderline personality disorder in a community sample: comorbidity, treatment utilization, and general functioning. *Journal of personality disorders*, 28(5), 734–750. <https://doi.org/10.1521/pepi.2012.26.093>
- Tragesser, S. L., Solhan, M., Schwartz-Mette, R. i Trull, T. J. (2007). The role of affective instability and impulsivity in predicting future BPD features. *Journal of personality disorders*, 21(6), 603–614. <https://doi.org/10.1521/pepi.2007.21.6.603>
- Wolf, R. C., Thomann, P. A., Sambataro, F., Vasic, N., Schmid, M. i Wolf, N. D. (2012). Orbitofrontal cortex and impulsivity in borderline personality disorder: an MRI study of baseline brain perfusion. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 262(8), 677–685. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0303-1>
- Yen, S., Peters, J.R., Nishar, S., Grilo, C. M., Sanislow, C. A., Shea, M. T., Zanarini, M. C., McGlashan, T. H., Morey, L. C. i Skodol, A. E. (2021). Association of Borderline Personality Disorder Criteria With Suicide Attempts: Findings From the Collaborative Longitudinal Study of Personality Disorders Over 10 Years of Follow-up. *JAMA Psychiatry*, 78(2), 187–194. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.3598
- Zetzsche, T., Preuss, U. W., Frodl, T., Schmitt, G., Seifert, D., Münchhausen, E., Tabrizi, S., Leinsinger, G., Born, C., Reiser, M., Möller, H. J. i Meisenzahl, E. M. (2007). Hippocampal volume reduction and history of aggressive behaviour in patients with borderline personality disorder. *Psychiatry research*, 154(2), 157–170. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.05.010>

Abstract

Borderline personality disorder (BPD) belongs to the dramatic group of personality disorders, and is characterized by emotional dysregulation, impulsivity, self-destructive behaviors and unstable interpersonal relationships in which the person is extremely sensitive to objective or imagined signs of abandonment. The goal of this paper is to summarize and review current findings in the field of neurobiology of BPD. The neurobiological background of the mentioned symptoms can be found in the reduced volume of the amygdala and hippocampus and the dysfunction of the frontolimbic system, i.e., the inadequate control of the hyperactivity of the limbic system in unpleasant situations by the prefrontal lobe - either due to the hypoactivity of the PFC or due to the reduced connection of these two areas. There are also findings pointing to the abnormal function of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis (which results in experiencing a higher daily level of tension and greater vigilance against potential threats in these individuals), the endogenous opioid system (too low basal level of endogenous opioids and/or reduced sensitivity of endorphin receptors) and the serotonergic system in BPD (which plays a role in impulsive behaviour and mood regulation). Fortunately, quality therapy, especially dialectical behavioral therapy, has made some progress in possible reduction of symptoms that is also visible at the neural level, which confirms the potential plasticity of the human brain and gives hope and coping skills to people with BPD for more adaptive functioning and dealing with everyday life problems.

Keywords: borderline personality disorder, emotional dysregulation, endogenous opioid system, frontolimbic dysfunction, neurobiology