

¹Hospital Psiquiátrico El Peral,
Santiago de Chile.

²PROVISAM, Santiago de Chile.

Recibido el 5 de septiembre de
2012, aceptado el 7 de marzo
de 2013.

Correspondencia a:
Simón Guendelman
Del Inca 4446, Depto. 804,
Santiago de Chile.
simon.guendelman@gmail.com

Neurobiología del trastorno de personalidad límite

SIMÓN GUENDELMAN, LORETO GARAY¹, VIVIANA MIÑO²

Neurobiology of borderline personality disorder

Borderline personality disorder (BPD) is highly prevalent and associated with significant dysfunctional behavior and suicide risk. The association with psychosocial factors is well established, however its neurobiology is not fully unraveled. According with the revised studies, subjects with BPD have structural and functional brain alterations, particularly in areas involved in affective and cognitive regulation and control of impulses. These alterations allow us to understand the psychopathology of this disorder and partly explain its pathogenesis.

(Rev Med Chile 2014; 142: 204-210)

Key words: Borderline personality disorder; emotional disturbances; Neurobiology.

El trastorno de personalidad límite (TPL) es una condición psiquiátrica seria y compleja, caracterizada por alteraciones en distintos aspectos psicológicos: desregulación crónica de los afectos, inestabilidad de la auto-imagen y de la identidad, inestabilidad en las relaciones interpersonales y pobre control de los impulsos¹. Un estudio realizado en población general en Estados Unidos de Norteamérica estimó que la prevalencia en vida del TPL es de 6%, siendo en hombres 5,6% y en mujeres 6,2%. Esta condición se asocia a considerable discapacidad y co-morbilidades psiquiátricas, siendo las más frecuentes: los trastornos del ánimo (17,2%), los trastornos de ansiedad (14,8%) y los trastornos por consumo de sustancias (9,5%)². En relación a la etiopatogenia del TPL, estudios longitudinales han permitido determinar la importante influencia de los factores psicosociales, como: diversas formas de disfunción familiar³ y violencia intra-familiar⁴, alteraciones particulares en la comunicación madre-hijo⁵ y el abuso sexual⁶. En este artículo presentamos una revisión no sistemática de la literatura sobre la neurobiología del TPL, utilizando la base de datos PubMed, se realizaron búsquedas en inglés utilizando los siguientes términos: *neurobiology,*

borderline personality disorder, affect dysregulation. Buscando integrar coherentemente investigaciones que han caracterizado este trastorno a partir de los determinantes genéticos, alteraciones neuroquímicas, disfunciones neuropsicológicas y correlatos neuro-anatómicos y neuro-funcionales. Estos hallazgos permitirían concebir de forma inicial una fisiopatología particular para este trastorno.

Hallazgos neurobiológicos

Los estudios genéticos en TPL han estimado la heredabilidad de este trastorno, mostrando una concordancia de 35% en gemelos monocigóticos y de 7% en dizigóticos⁷. Debido a la multiplicidad de aspectos psicopatológicos y funciones cognitivas involucradas, los estudios genéticos han investigado la asociación entre ciertos genes y rasgos dimensionales de este trastorno (por ej. impulsividad) como forma de entender el impacto de las variantes genéticas en la conducta humana. Individuos portadores de polimorfismos genéticos de la enzima MAO-A (monoamino oxidasa A, enzima metabolizadora de neurotransmisores como norepinefrina, dopamina, serotonina) que

eran abusados en la infancia, tenían una mayor probabilidad de presentar comportamientos criminales y trastorno de personalidad anti-social, si tenían una expresión deficiente de esta enzima⁸. Otros estudios han investigado la influencia del polimorfismo funcional de la región promotora del transportador de serotonina (PPTS) en modular el efecto de los eventos vitales estresantes en la infancia. En dos estudios longitudinales en poblaciones sanas (Caspi utilizó una muestra de 1.037 niños y Kendler de 549), aquellos sujetos que eran expuestos a eventos vitales estresantes en su niñez y que portaban uno o dos alelos cortos (de 14 repeticiones) del PPTS, aumentaban proporcionalmente el riesgo de padecer un trastorno depresivo, trastorno de ansiedad, impulsividad o conducta suicida a lo largo de su vida⁹⁻¹⁰.

Por su parte, al evaluar directamente a un grupo de pacientes con TPL, se estimó que más de 60% tenía al menos una copia del alelo corto del PPTS, pero no todos los portadores del alelo corto tenía diagnóstico de TPL¹¹. Otro grupo de investigadores, a partir de una población de pacientes con trastorno de la conducta alimentaria, determinó que el alelo corto del PPTS se asoció fuertemente con diagnóstico de TPL e impulsividad en general¹². Otro estudio en pacientes con TPL determinó que los portadores del receptor de serotonina tipo 1B, particularmente el haplotipo 161, tenían una sobrerrepresentación del alelo 196A del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF = *brain derived neurotrophic factor*), proteína que tiene un rol central en mediar procesos de neuroplasticidad¹³. El alelo 196A del BDNF determina una sustitución de valina por metionina en la posición 66, lo cual a su vez determina una menor secreción del BDNF¹⁵. Wagner y cols observaron en mujeres con TPL expuestas a abuso sexual en la infancia, un rol modulador-protector del polimorfismo del BDNF de la posición 66 Val/Val. Estas pacientes tenían una menor tendencia a la agresión impulsiva, hallazgos que se contradecirían con otros estudios en relación a la vulnerabilidad otorgada por la variante Val 66 Val del BDNF^{15,16}. A pesar que los hallazgos no son concluyentes, pacientes con TPL pueden haber nacido con tendencias genéticas para sistemas cerebrales deficientes en regular impulsos y afectos, lo cual explicaría gran parte de la vulnerabilidad biológica para desarrollar este trastorno¹⁶.

Tomando en cuenta el modelo de Siever y

David, existiría una correspondencia entre dimensiones sintomáticas y determinados sistemas de neurotransmisión, lo cual a su vez tendría una correspondencia con trastornos psiquiátricos propiamente tales. En relación a las dimensiones sintomáticas predominantes en el TPL, la desregulación del afecto y el descontrol de los impulsos, éstas se relacionarían a una alteración en la transmisión colinérgica, noradrenérgica y serotoninérgica; por su parte, las alteraciones perceptuales y estados psicóticos transitorios se correlacionarían con una alteración en la transmisión dopaminérgica¹⁷. Por otra parte, tomando en cuenta los fenómenos psicopatológicos y las funciones cognitivas involucradas, otros autores han propuesto un rol central a las alteraciones en la transmisión de glutamato, del receptor tipo NMDA (N-metil-D-aspartato). Este receptor está involucrado en los mecanismos de neuroplasticidad, proceso de cambio en la estructura sináptica dependiente de la experiencia. Este sistema de neurotransmisión jugaría un rol central en modular la actividad de diversas áreas del sistema límbico (hipocampo, amígdala, corteza cingulada anterior) y corteza pre-frontal, que darían cuenta de diversos fenómenos propios del TPL, como alteraciones cognitivas (déficit de memoria, atención, cognición social), perceptuales, alteraciones psicóticas, desregulación emocional y de los impulsos¹⁸. Últimamente, se ha propuesto que los neuropéptidos endógenos (opioides, oxitocina, vasopresina) también podrían jugar un rol en la patogenia del TPL, debido a su conocida función en regular la conducta social y de afiliación¹⁹⁻²⁰. Strathearn y cols pudieron determinar que mujeres con estilo de apego inseguro, un rasgo dimensional altamente prevalente en TPL, tenían menores niveles de oxitocina y menor activación del estriado ventral (área crucial del sistema de recompensas), cuando eran expuestas a fotos de sus hijos²⁰.

Los estudios de imagenología cerebral en TPL han utilizado distintas técnicas. Utilizando resonancia magnética (RM) no-funcional, y excluyendo los pacientes con comorbilidades psiquiátricas y otros trastornos de personalidad, los pacientes con TPL presentaban un lóbulo frontal significativamente más pequeño en 6,2%. Debido a las funciones de esta región, daría cuenta de los síntomas de impulsividad y defectos cognitivos²¹. Otros autores, utilizando la misma técnica de RM, encontraron diferencias significativas en ambos hipocampos, izquierdo y derecho (15,7-15,8%)

y en ambas amígdalas izquierda y derecha (7,9-7,5%). Interesantemente, la media del volumen del hipocampo se correlacionaba negativamente con la duración del abuso de la infancia²². Otro estudio observó mayor concentración de sustancia gris en amígdala derecha y menor concentración de ésta en la región sub-genua izquierda, áreas directamente involucradas en la respuesta y regulación de estados afectivos²³. Otros autores han confirmado la disminución bilateral del volumen del hipocampo y la amígdala²⁴⁻²⁵⁻²⁶⁻²⁷, además de reducciones significativas en el volumen de la corteza orbito-frontal izquierda (COF) (24%) y la corteza cingulada anterior (CCA) derecha (26%)²⁷.

En cuanto a los estudios con resonancia magnética funcional (RMF), un grupo de 15 pacientes con TPL al ser expuestos a imágenes con expresiones de emociones neutras o negativas, presentaron hiperreactividad de la amígdala izquierda; correlación que tendía a aumentar al asociarse el diagnóstico de trastorno por estrés post-traumático (TEPT)²⁸. Otro estudio al comparar pacientes con TPL con y sin TEPT, demostró que las pacientes con TPL y con TEPT tenían una menor activación de la corteza órbito-frontal (COF) y otras áreas de Broca relacionadas con trauma²⁹. Völlm y cols compararon pacientes con TPL y trastorno de personalidad anti-social (TPA) en RMF durante tareas de control inhibitorio. Ambos grupos de pacientes, durante la tarea de inhibición conductual, mostraron una extensa activación bilateral del giro frontal superior, medio e inferior, incluyendo la corteza cingulada anterior (CCA); comparados con los controles, quienes mostraban activación principalmente de la corteza dorso-lateral derecha y COF izquierda³⁰. Otro grupo de investigadores, utilizando paradigmas de inducción de miedo y rabia durante una resonancia magnética funcional (RMF) en pacientes con TPL, observaron una respuesta exagerada de la amígdala derecha y mayor desactivación de la CCA sub-genua rostral bilateral durante el miedo, y una respuesta inversa durante la rabia³¹. Otro estudio en pacientes con TPL expuestas a imágenes aversivas, encontró un aumento significativo en los niveles de activación en la amígdala bilateralmente y una sobre-activación en áreas medial e ínfero-lateral de corteza frontal³². Estos hallazgos muestran una clara disfuncionalidad de los circuitos cortico-subcorticales durante el procesamiento afectivo en pacientes con TPL³³.

Goethals y cols, utilizando técnica de tomografía por emisión de positrón único (SPECT), encontraron en pacientes con TPL y TPA una reducción en el flujo cerebral regional en la corteza temporal lateral derecha, y la corteza pre-frontal polar y ventro-lateral derecha³⁴. Esto podría correlacionarse con alteraciones en funciones de regulación afectiva, propias del hemisferio derecho. Otro estudio en TPL con el método de SPECT, utilizando el radio-marcador ADAM (2-2-dimethylamino-methyl-phenyl-thio) que se une selectivamente al transportador de serotonina SERT (*Serotonin Transporter*), observó una disminución significativa en la intensidad de la señal, demostrando esto una disfunción serotoninérgica en estos pacientes, lo cual podría corresponder a uno de los mecanismos subyacente a la impulsividad y desregulación afectiva propia del TPL³⁵.

A partir de los cambios neurobiológicos estructurales y funcionales, estos pacientes presentarían una serie de alteraciones en distintos dominios de funciones cognitivas. Posner y cols encontraron en pacientes con TPL alteraciones en el rendimiento en tareas de control ejecutivo, a su vez, estas alteraciones se relacionaban con una mayor emocionalidad negativa³⁶. Otros estudios han destacado alteraciones sutiles en la percepción visuo-espacial y en tareas de aprendizaje espacial, lo cual se expresaría en una inadecuada capacidad de distinguir entre información relevante e irrelevante. Estas alteraciones se correlacionarían con disfunciones en el procesamiento del lóbulo parietal³⁷⁻³⁸. Ruocco realizó un meta-análisis de las alteraciones neuropsicológicas en TPL, destacando disfunciones cognitivas en diversos dominios: atención; memoria de trabajo, memoria semántica y episódica, memoria procedural (incluyendo habilidades sociales, condicionamiento al miedo y habituación); sistemas ejecutivos (planificación, resolución de conflictos, adaptación a cambios ambientales); y en dominios de cognición social (reconocimiento emocional, interpretación de las emociones, mentalización)³⁹. Otros investigadores han observado un mayor índice de amnesia anterógrada en respuesta a estímulos negativos, efecto que no se producía ante estímulos positivos. Esto sugiere una hipo-función del hipocampo e hiper-respuesta de la amígdala ante estímulos negativos, concordante con los hallazgos en neuro-imágenes, y podría corresponder al sustrato neuro-cognitivo de desregulación emocional y de los síntomas

disociativos en pacientes con TPL⁴⁰. Por su parte, Williams y cols, utilizando electro-encefalografía (EEG) de alta potencia, encontraron en pacientes con TPL una mayor latencia en la fase posterior y una reducción en la sincronía de fase gamma en el hemisferio derecho, ambos fenómenos se relacionaron con síntomas cognitivos e impulsividad⁴¹. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que en TPL las alteraciones en la integración de “alto-orden” y la regulación de la información, pueden tener consecuencias relacionadas con fenómenos cognitivos y emocionales.

En cuanto a los estudios sobre cognición social en pacientes con TPL, Fertuck y cols utilizaron la prueba de lectura de la mente en la mirada (RME: *reading the mind in the eyes*), encontrando mejores resultados en TPL versus los controles, tanto en caras con expresiones positivas, negativas y neutras⁴². Otros investigadores utilizando el paradigma de *morphing* (transformación), que consiste en una serie de caras que expresan distintas emociones desde neutro en intensidad creciente, encontraron que las pacientes con TPL fueron más sensibles en reconocer más tempranamente y con mayor precisión las emociones faciales⁴³. Estos mejores resultados reflejarían una hipervigilancia emocional, posiblemente a que desde la infancia han debido adaptarse al trauma psicológico, por medio de monitorear y predecir los cambios en el estado emocional de otros.

Últimamente, el estudio de las habilidades de empatía ha cobrado importancia como forma de complementar el estudio de los procesos de cognición social y conducta interpersonal. Se entiende por empatía a un conjunto de procesos interrelacionados que permiten tanto saber que está pensando o sintiendo la otra persona, y cómo responder adecuadamente ante la experiencia del otro⁴⁴. Actualmente, se reconoce que la empatía estaría compuesta por dos procesos, uno de tipo afectivo, que involucra procesos de “intercambio” afectivo y la preocupación empática por los otros, y otro de tipo cognitivo, que involucra procesos de toma de perspectiva del otro y de la teoría de la mente (ToM)⁴⁵⁻⁴⁶. Harari y cols utilizando un paradigma que permite disociar la empatía cognitiva de la afectiva, encontraron que las pacientes con TPL tenían niveles más altos de empatía afectiva que cognitiva, mientras el grupo de controles se comportó justamente de manera inversa⁴⁷. Dziobek y cols evaluaron los correlatos

neurales (con RMF) de la empatía y cognición social, utilizando el test de empatía multifacético (MET: *Multi-faceted Empathy Test*) que permite disociar la empatía cognitiva y afectiva. Las pacientes con TPL mostraron déficit en el rendimiento de ambos tipos de empatía. Durante las pruebas de empatía cognitiva, las pacientes mostraron una menor actividad cerebral en giro y sulcus temporal superior izquierdo (GTS/STS); y, durante las pruebas de empatía afectiva, las pacientes mostraron una mayor actividad en la corteza insular central derecha. Según los autores, estas alteraciones representarían mediadores patofisiológicos de los déficit en empatía y cognición social, como la excesiva hipervigilancia emocional, y el bajo rendimiento en la empatía afectiva y cognitiva, que pudiesen estar a la base de la inestabilidad en las relaciones interpersonales propias de esta condición⁴⁸.

Discusión

Al igual que otros trastornos psiquiátricos, la etiopatogenia del TPL es compleja, en tanto no es posible explicar su desarrollo en términos mono-causales, por ejemplo: un solo gen no logra explicar todas las alteraciones estructurales cerebrales, o bien una alteración en una determinada región cerebral no logra explicar todos los síntomas⁵¹. Si bien la heredabilidad es baja⁷, los polimorfismos genéticos involucrados en sistemas de neurotransmisión (como el de serotonina), determinarían rasgos que confieren vulnerabilidad para el desarrollo de este trastorno⁹⁻¹⁰. Debido a la diversidad de las manifestaciones psicopatológicas, más sistemas de neurotransmisión deben estar involucrados, por ejemplo el glutamato y su receptor NMDA en fenómenos de aprendizaje y neuroplasticidad¹⁸. Actualmente, y a partir de los hallazgos en TPL, se reconoce que el trauma psicológico o social produciría cambios en ciertas áreas del cerebro, gracias a mecanismos epigenéticos y fenómenos de neuroplasticidad del cerebro social⁵². En este sentido, a partir de alteraciones morfo-funcionales de determinadas áreas cerebrales, a su vez involucradas en funciones cognitivas, afectivas y de cognición social, podemos entender las distintas manifestaciones psicopatológicas del TPL. Recientemente, Ruocco y cols realizaron una revisión y meta-análisis de estudios de resonancia

magnética sumando más de 200 pacientes con TPL, controlando las comorbilidades psiquiátricas y los psicofármacos, concluyen que el hallazgo más frecuente de encontrar es la disminución bilateral en el volumen de la amígdala y el hipocampo, rasgo que constituiría un endofenotipo candidato para este trastorno⁵³. Sin embargo, la falta de estudios longitudinales con neuro-imágenes en este grupo de pacientes, dificulta la correcta ponderación de las alteraciones cerebrales en la patogénesis de esta condición.

Autores como Peter Fonagy y Allan Shore han planteado modelos bio-psico-sociales complejos, basados en las co-determinación de los eventos sociales (traumáticos) adversos en la infancia temprana, el desarrollo psicológico y el neuro-desarrollo de áreas cerebrales críticas. Fonagy plantea que el elemento central que subyace a la psicopatología del TPL es una alteración en las habilidades de mentalización, proceso mental por el cual un individuo interpreta (implícita y explícitamente) las acciones propias y de los otros, como propias de significado a partir de estados mentales intencionales, por ej.: deseos, motivos, emociones, deseos, necesidades⁴⁹. Para ambos autores, a partir de una vulnerabilidad biológica, y los distintos tipos de trauma en la infancia temprana, se afectaría el desarrollo psico-biológico de las habilidades de regulación cognitiva, afectiva y de empatía, dando como resultado una alteración en la mentalización y así el subsecuente fenotipo vulnerable para desarrollar TPL propiamente tal⁵⁰⁻⁵¹.

Conclusiones

Los estudios sobre neurobiología y correlatos cerebrales, tanto estructurales como funcionales en TPL, permiten entender las manifestaciones psicopatológicas características (desregulación afectiva, cognitiva, interpersonal, impulsividad), pero tienen limitaciones debido a diseños de corte transversal y la gran heterogeneidad en la co-morbilidad de este trastorno. Tomando en cuenta la evidencia disponible en neurobiología, no es posible concebir la etiopatogenia del TPL como resultado meramente de la herencia genética, particularmente las áreas cerebrales afectadas son especialmente sensibles al estrés y al trauma. Es sabido que ciertos genes proveen riesgo y vulnerabilidad ante eventos traumáticos, y no se

correlacionan con síntomas en forma directa. Integrando la evidencia de los factores psicosociales, y de la investigación en neurociencias, se puede comprender la etiopatogenia del TPL como el resultado de un proceso dinámico y multifactorial, determinado por el inter-juego de factores tanto genéticos como ambientales.

Referencias

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª ed, text rev. Washington DC, USA: American Psychiatric Publishing Inc; 1994.
2. Grant BF, Chou SP, Goldstein RB, Huang B, Stinson FS, Saha TD, et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: Results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2000; 69 (4): 533-45.
3. Feldman RB, Zelkowitz P, Weiss M, Vogel J, Heyman M, Paris J. A comparison of the families of mothers with borderline and nonborderline personality disorders. *Compr Psychiatry* 1995; 36: 157-63.
4. MacLean LM, Gallop R. Implications of childhood sexual abuse for adult borderline personality disorder and complex posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160 (2): 369-71.
5. Lyons-Ruth K, Yellin C, Melnick S, Atwood G. Expanding the concept of unresolved mental status: hostile/helpless states of mind on the Adult Attachment Interview are associated with disrupted mother-infant communication and infant disorganization. *Dev Psychopathol* 2005; 17 (1): 1-23.
6. Battle CL, Shea MT, Johnson DM, Yen S, Zlotnick C, Zanarini MC, et al. Childhood maltreatment associated with adult personality disorders: findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorder Study. *J Pers Disord* 2004; 18 (2): 193-211.
7. Torgersen S, Lygren S, Oien PA, Skre I, Onstad S, Edvardsen J, et al. A twin study of personality disorders. *Compr Psychiatry* 2000; 41: 416-25.
8. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002; 297: 851-4.
9. Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, Prescott CA, Riley B. The Interaction of Stressful Life Events and a Serotonin Transporter Polymorphism in the Prediction of Episodes of Major Depression: A Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 529-35.
10. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Har-

- rington H, et al. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science* 2003; 301: 386-9.
11. Steiger H, Jooper R, Israël M, Young SN, Ng Ying Kin NM, Gauvin L, et al. The 5HTTLPR polymorphism, psychopathologic symptoms, and platelet [3H-] paroxetine binding in bulimic syndromes. *Int J Eat Disord* 2005; 37: 57-60.
 12. Goodman M, New A, Siever L. Trauma, genes, and the neurobiology of personality disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1032: 104-16.
 13. Tadić A, Elsäßer A, Victor A, von Cube R, Başkaya O, Wagner S, et al. Association analysis of serotonin receptor 1B (HTR1B) and brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms in borderline personality disorder. *J Neural Transm* 2009; 116: 1185-8.
 14. Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: An historical overview and future directions. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 64 (4): 341-57.
 15. Wagner S, Başkaya O, Dahmen N, Lieb K, Tadić A. Modulatory role of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on the effects of serious life events on impulsive aggression in borderline personality disorder. *Genes Brain Behav* 2010; 9 (1): 97-102.
 16. Pally R. The Neurobiology of Borderline Personality Disorder: The Synergy of "Nature and Nurture". *Journal of Psychiatric Practice* 2002; 8: 133-42.
 17. Siever LJ, David KL. A Psycho Biological Perspective on the Personality Disorders. *Am J Psychiatry* 1991; 148 (12): 1647-58.
 18. Grosjean B, Tsai GE. NMDA neurotransmission as a critical mediator of borderline personality disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2007; 32: 103-15.
 19. Stanley B, Siever LJ. The Interpersonal Dimension of Borderline Personality Disorder: Toward a Neuropeptide Model. *Am J Psychiatry* 2010; 167 (1): 24-39.
 20. Strathearn L, Fonagy P, Amico J, Montague PR. Adult Attachment Predicts Maternal Brain and Oxytocin Response to Infant Cues. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34 (13): 2655-66.
 21. Lyoo IK, Han MH, Cho DY. A brain MRI study in subjects with borderline personality disorder. *J Affect Disord* 1998; 50: 235-43.
 22. Driessen M, Herrmann J, Stahl K, Zwaan M, Meier S, Hill A, et al. Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 1115-22.
 23. Minzenberg M, Fan J, New A, Tang C, Siever L. Frontolimbic structural changes in borderline personality disorder; *J Psychiatr Res*. 2008 July; 42 (9): 727-33.
 24. Brambilla P, Soloff PH, Sala M, Nicoletti MA, Keshavan MS, Soares JC. Anatomical MRI study of borderline personality disorder patients. *Psychiatry Res* 2004; 131:125-33.
 25. Schmahl C, Berne K, Krause A, Kleindienst N, Valerius G, Vermetten E, et al. Hippocampus and amygdala volumes in patients with borderline personality disorder with or without posttraumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34 (4): 289-95.
 26. Schmahl CG, Elzinga BM, Vermetten E, Sanislow C, McGlashan TH, Bremner JD. Neural correlates of memories of abandonment in women with and without borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 142-51.
 27. Tebartz van Elst L, Hesslinger B, Thiel T, Geiger E, Haegele K, Lemieux L, et al. Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 163-71.
 28. Donegan NH, Sanislow CA, Blumberg HP, Fulbright RK, Lacadie C, Skudlarski P, et al. Amygdala hyperre-activity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1284-93.
 29. Driessen M, Beblo T, Mertens M, Piefke M, Rullkoetter N, Silva-Saavedra A, et al. Posttraumatic stress disorder and fMRI activation patterns of traumatic memory in patients with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 603-11.
 30. Völlm B, Richardson P, Stirling J, Elliott R, Dolan M, Chaudhry I, et al. Neurobiological substrates of anti-social and borderline personality disorder: preliminary results of a functional fMRI study. *Crim Behav Ment Health* 2004; 14 (1): 39-54.
 31. Minzenberg M, Fan J, New A, Tang C, Siever. Frontolimbic dysfunction in response to facial emotion in borderline personality disorder: an event-related fMRI study; *Psychiatry Res* 2007; 155 (3): 231-43.
 32. Herpertz SC, Dietrich TM, Wenning B, Krings T, Erb-erich SG, Willmes K, et al. Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 292-8.
 33. Schore AN. Effect of Early Relational Trauma on Affect Regulation: The Development of Borderline and Antisocial Personality Disorders and a Predisposition to Violence. In: Schore AN, autor. *Affect dysregulation and disorders of the self*. New York: W.W. Norton; 2003, p. 266-306.
 34. Goethals I, Audenaert K, Jacobs F, Van den Eynde F, Bernagie K, Kolindou A, et al. Brain perfusion SPECT

- in impulsivity-related personality disorders. *Behav Brain Res* 2005; 157: 187-92.
35. Koch W, Schaaff N, Pöpperl G, Mulert C, Juckel G, Reicherzer M, et al. [I-123] ADAM and SPECT in patients with borderline personality disorder and healthy control subjects; *MDJ Psychiatry Neurosci* 2007; 32 (4): 234-40.
 36. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 1990; 13: 25-54.
 37. O'Leary KM. Neuropsychological testing results. *Psychiatr Clin North Am* 2000; 23: 41-60.
 38. O'Leary KM, Brouwers P, Gardner DL, Cowdry RW. Neuropsychological testing of patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 106-11.
 39. Ruocco AC. The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review. *Psychiatry Res* 2005; 137: 191-202.
 40. Hurlmann R, Hawellek B, Maier W, Dolan R. Enhanced emotion-induced amnesia in borderline personality disorder; *Psychol Med* 2007 July; 37 (7): 971-81.
 41. Williams LM, Sidis A, Gordon E, Meares RA. "Missing links" in borderline personality disorder: loss of neural synchrony relates to lack of emotion regulation and impulse control. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31 (3): 181-8.
 42. Fertuck EA, Jekal A, Song I, Wyman B, Morris MC, Wilson ST, et al. Enhanced 'Reading the Mind in the Eyes' in borderline personality disorder compared to healthy controls. *Psychol Med* 2009; 39 (12): 1979-88.
 43. Lynch TR, Rosenthal MZ, Kosson DS, Cheavens JS, Lejuez CW, Blair RJ. Heightened sensitivity to facial expressions of emotion in borderline personality disorder. *Emotion* 2006; 6 (4): 647-55.
 44. Bateson C. These Things Called Empathy: Eight Related but Distinct Phenomena. In: Decety J, Ickes W, editors. *The Social Neuroscience of Empathy*. USA: MIT Press; 2011. p. 3-15.
 45. Davis M. Measuring individual differences in empathy: evidence for a multidimensional approach. *J Pers Soc Psychol* 1983; 44 (1): 113-26.
 46. Decety J, Jackson P. A social-neuroscience perspective on empathy. *Curr Dir Psychol Sci* 2006; 15 (2): 54-8.
 47. Harari H, Shamay-Tsoory SG, Ravid M, Levkovitz Y. Double dissociation between cognitive and affective empathy in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 2010; 175 (3): 277-9.
 48. Dziobek I, Preibler S, Grozdanovic Z, Heuser I, Heekeren HR, Roepke S. Neuronal correlates of altered empathy and social cognition in borderline personality disorder. *Neuroimage* 2011; 57 (2): 539-48.
 49. Bateman A, Fonagy P. Mentalization-based understanding of borderline personality disorder. In: Bateman A, Fonagy P, authors. *Psychotherapy for Borderline Personality Disorder: Mentalization-Based Treatment*. Oxford: Oxford University Press; 2004. p. 55-110.
 50. Fonagy P, Gergeley G, Jurist E, Target M. The Social Biofeedback Theory of Affect-Mirroring: the development of Emotional Self-Awareness and Self-Control in Infancy. In: Fonagy P, Gergeley G, Jurist E, Target M, authors. *Affect Regulation, Mentalization, and the Development of the Self*. New York; Other Press; 2002. p. 145-202.
 51. Kendler K. "A Gene for...": The Nature of Gene Action in Psychiatric Disorders; *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1243-52.
 52. Davidson R, McEwen B. Social influences on neuroplasticity: stress and interventions to promote well-being; *Nat Neurosci* 2012; 15 (5): 689-95.
 53. Ruocco A, Amirthavasagam S, Zakzanis K. Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Psychiatry Res* 2012; 201 (3): 245-52.