Farmacoterapia del disturbo borderline di personalità

Goracci a.[1], Di Volo S.[2], Zanobini V.[3], Fagiolini A.[4]

1 Dirigente medico, Dipartimento di Medicina Molecolare e delle Sviluppo, Università degli Studi di Siena

2,3 Medico in formazione specialistica in Psichiatria, Dipartimento di Medicina Molecolare e delle Sviluppo, Università degli Studi di Siena

4 Direttore Dipartimento Interaziendale Salute Mentale, Dipartimento di Medicina Molecolare e delle Sviluppo, Università degli Studi di Siena

inviato il 28.4.2015 rivisto il 16.5.2015 accettato il 10.6.2015

RIASSUNTO

Attraverso una breve analisi storica dell'evoluzione del disturbo borderline di personalità e delle sue basi neurofisiopatologiche, congiuntamente ad una revisione della letteratura scientifica su questo tema e delle linee guida attualmente disponibili , abbiamo analizzato i principi attivi , suddivisi per classi farmacologiche, a disposizione del clinico, per affrontare questo disturbo. L'insieme dei lavori analizzati, sottolinea il crescente interesse per il trattamento farmacologico del DBP che deve essere considerato come un valido strumento di integrazione alle strategie psicoterapeutiche, fino a qualche anno fa ritenute l'unica possibilità di trattamento per questi pazienti.

INTRODUZIONE

CENNI STORICI

Il termine borderline iniziò ad essere utilizzato in psichiatria alla fine del '900. Tra i primi autori che si avvicinarono al concetto di borderline ricordiamo nel1884 Huges (1)e nel 1890 Rosse (2), quest'ultimo parlò esplicitamente di "Border insanity" per definire pazienti che oscillavano rapidamente fra normalità e follia. Agli inizi del '900 Kraepelin (3) descriveva forme attenuate di dementia praecox e di psicosi maniaco depressiva descrivendo i temperamenti associati a questi disturbi e anticipando in qualche modo le ricerche della nosografia attuale. Alla fine degli anni ' 30, soprattutto nella psichiatria nordamericana l'espressione borderline iniziava ad essere familiare ma ancora in riferimento ai casi limite fra nevrosi e psicosi e alla loro analizzabilità in psicoterapia. Agli inizi degli anni '40 il termine "borderline" divenne ancora più popolare fra gli psicoanalisti americani grazie al lavoro di Adolph Stern (4) che propose una prima caratterizzazione clinica del disturbo. Successivamente negli anni '60, Grinker (5) con le sue ricerche fornì un importante contributo nel definire il disturbo borderline come un'entità diagnostica autonoma. La dizione "borderline pesonality organisation" (6) fu invece introdotta da Otto Kernberg per fare riferimento ad un caratteristico modo di funzionare e di comportarsi che rifletteva un'organizzazione del sè disturbata. Kernerg stabilisce tre criteri diagnostici non di tipo descrittivo comportamentale ma di tipo psicodinamico: presenza di diffusione di identità, esame di realtà conservato e meccanismi di difesa primitivi.

Gunderson e Singer nel 1975 perfezionarono il lavoro di Grinker contribuendo a definire in maniera fenomenologica e descrittiva i confini del disturbo borderline di personalità stabilendo sei criteri diagnostici: basso rendimento lavorativo, impulsività (abuso di sostanze, promiscuità),gesti auto lesivi di tipo manipolatorio, brevi o lievi episodi psicotici, buon livello di socializzazione anche se disturbato da un disturbo dell'identità con identificazioni con gli altri rapide e fluttuanti, disturbi nei rapporti intimi con prevalenza dei sentimenti di rabbia sul calore emotivo (7).

Dai criteri di Gunderson e Singer derivano sostanzialmente i criteri diagnostici per il disturbo borderline di personalità che fu introdotto nel 1980 dall'American Psychiatric Association fra i disturbi dell'asse II del DSM III (8).

Anche nelle successive revisioni del DSM è prevalsa l'idea di una collocazione autonoma del disturbo borderline di personalità, caratterizzata da un approccio descrittivo profondamente diverso da quello sindromico usato in precedenza(9).

Nel DSM V scompare la valutazione multiassiale e i disturbi di personalità vengono collocati insieme agli altri disturbi mentali precedentemente classificati come disturbi di asse I. Nella stesura del DSM V (10) l 'American Psychiatric Association ha comunque preferito mantenere un assetto categoriale piuttosto che passare ad un approccio dimensionale che, sembrava, nelle fasi iniziali di progettazione, avrebbe dovuto rivoluzionare il manuale diagnostico. Tuttavia un orientamento per dimensioni psicopatologiche è possibile ritrovarlo nel nuovo DSM proprio nel contesto dei disturbi di personalità. Con questo modello alternativo, benché ancora incompleto, il nuovo manuale sembra avviarsi verso un sistema classificativo dimensionale che sembra essere più vicino alla prassi clinica e meno fuorviante nella scelta sei trattamenti sia psicoterapici che psicofarmacologici.

Il Disturbo Borderline di personalità ha una prevalenza nella popolazione generale compresa fra lo 0,5 e il 2,7% in base a studi epidemiologici che hanno utilizzato i criteri nosografici del DSM III e del DSM IV (11). Tali valori salgono al 10% nei pazienti psichiatrici ambulatoriali e al 20% nei pazienti psichiatrici ricoverati (12). Una percentuale compresa fra l'8 e il 10% dei pazienti affetti da BPD vanno incontro a suicidio (13).Fino all' 84% dei pazienti presenta comportamenti suicidari (14). Con i criteri proposti dal DSM IV è raro che il disturbo borderline di personalità possa presentarsi come disturbo isolato senza presentarsi in codiagnosi con disturbi dell'Asse I. Dalla descrizione clinica del disturbo borderline presente nel DSM sono esclusi infatti tutta una serie di sintomi che invece si presentano con elevata frequenza in questo disturbo e danno luogo a quadri clinici mutevoli e polimorfi che per essere presi in considerazione rendono necessario il ricorso al concetto di comorbilità (15).

Il disturbo depressivo maggiore presenta la percentuale di prevalenza maggiore, rispetto agli altri disturbi di Asse I, nei pazienti con disturbo borderline di personalità. Le percentuali variano nei diversi studi clinici effettuati e oscillano fra il 61.0% (16)e l' 82.8% (17). Seguono il Disturbo da attacchi di panico e il disturbo da abuso di sostanze. La comorbidità di disturbi dell'umore e di abuso di sostanze sono i fattori di rischio più rilevanti per le condotte suicidarie (18).

Alte percentuali di prevalenza sono rappresentate anche dai disturbi della condotta alimentare e dal disturbo distimico. Seguono la Fobia semplice, il disturbo ossessivo compulsivo e il disturbo bipolare con un massimo di prevalenza del 20,3%(16).

Fra le comorbilità analizzate ha una rilevanza clinica e psicopatologica notevole quella con il disturbo bipolare. Negli anni 90 numerosi autori hanno suggerito una relazione fra disturbo borderline di personalità e disturbi dello spettro bipolare, fino a ipotizzare di includere le manifestazioni del disturbo borderline di personalità fra

quelle proprie dello spettro bipolare (19,20,21).

EZIOLOGIA e FISIOPATOLOGIA DEL DBP

L'eziopatogenesi del DBP è complessa e per molti versi rimane ancora sconosciuta. E' un disturbo multifattoriale in cui sono implicati fattori genetici, neuropsicologici e neurobiologici. Solo per una maggiore attinenza a questo lavoro accenneremo ai fattori neurobiologici alla base del disturbo che sono in grado di fornire indicazioni su un impiego razionale della terapia psicofarmacologica nel trattamento di questo disturbo.

La regolazione degli stati emotivi è uno dei punti cardine del DBP e come noto i sistemi di neurotrasmissione sono implicati nella regolazione degli impulsi, dell'aggressività e dell'affettività. Alcuni studi hanno mostrato una relazione fra fisiopatologia del disturbo borderline di personalità e un'iperattività della neurotrasmissione dopaminergica e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene soprattutto per quanto riguarda la vulnerabilità al disturbo e lo stress imprinting (22). Pazienti borderline, così come altri individui con storia clinica di lunga esposizione a fattori stressanti, hanno mostrato un iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (23).

Anche la neurotrasmissione serotoninergica sembra essere implicata nella fisiopatologia del DBP. La concentrazione di serotonina ha una relazione inversa con i livelli di aggressività. Ridotti livelli di serotonina possono ridurre le capacità individuali di controllare impulsi distruttivi con un meccansimo che rimane ancora incerto. Ridotte risposte mediate dai recettori 5HT 1A sono state osservate in donne con DBP e storia di abuso nell'infanzia a suggerire la possibilità che certi stimoli ambientali possano modificare la neurotrasmissione serotononiergica (24). A conferma, lo studio di Figueroa e Silk ha proposto un modello in cui è dimostrata un' interazione fra eventi traumatici e una sottostante predisposizione ad una disfunzionalità nella trasmissione serotoninergica (25).

Per quanto riguarda la trasmissione dopaminergica, Friedel ha proposto che disfunzioni della trasmissione dopaminergica possano essere implicate nella genesi delle tre dimensioni principali del DBP: disregolazione dell'emotività, impulsività e alterazioni cognitive (26).

Inoltre, recentemente è stato ipotizzato il possibile ruolo della neurotrasmissione NMDA mediata fra le alterazioni neurobiologiche alla base del DBP. Tale ipotesi è stata avanzata tenendo in considerazione l'importanza che ha il glutammato nel neurosviluppo, nella plasticità sinaptica, nell'apprendimento e nella memoria; tutti fenomeni potenzialmente rilevanti nella vulnerabilità e nella fisiopatologia del DBP (27).

Ciascuna dimensione psicopatologica del disturbo borderline di personalità presenta alterazioni funzionali di specifiche di aree cerebrali e specifici sistemi di neurotrasmissione.

La disregolazione emotiva presenta come aree critiche dsifunzionali i lobi frontali, la corteccia cingolata, le regioni limbiche e l'amigdala e i neurotrasmettitori implicando i sistemi neurotrasmettitoriali dopaminergici,noradrenergici, serotoninergici e glutammatergici.

Le disfunzioni cognitive oltre ad alterazioni funzionali nell'amigdala e nella corteccia cingolata presentano alterazioni anche a livello dell'ippocampo. I neurotrasmettitori implicati sono gli stessi.

Studi di neuroimaging hanno inoltre dimostrato la presenza di volumi ridotti di amigdala e ippocampo nei pazienti affetti da DBP rispetto ai controlli sani (28). Stimoli stressanti come la mancanza di adeguate cure e attenzioni in periodi critici per il neurosviluppo determinano un'iperattività dell'asse ipotalamp-ipofisi-surrene e un'attivazione della neurotrasmissione glutamaergica. Sia i glucocorticoidi che il glutammato hanno un'azione tossica sui neuroni dell'ippocampo (29).Inoltre la mancanza di stimoli ambientali è in grado di determinare una riduzione della densità sinaptica e del volume in aree cerebrali ricche in recettori del glutammato.

Disfunzioni a carico dell'amigdala sono state proposte come base della disregolazione emotiva in parte grazie al ruolo dell'amigdala nella formazione della memoria legata alle esperienze stressanti (30). Jhonson e altri hanno proposto che, nell'amigdala laterale, i recettori per i glucocorticoidi possono avere un ruolo nel modulare la plasticità sinaptica correlata con la paura e la memoria emozionale (31). Sperimentalmente è stato dimostrato che pazienti affetti da DBP presentano significative attivazioni dell'amigdala durante la visione di immagini emotivamente significative (30).

L'impulsività vede implicati i lobi, frontali la corteccia cingolata e le regioni limbiche. Fra i neurotrasmettitori implicati abbiamo, dopamina, noradrenalina, serotonina e glutammato.

I sintomi dissociativi e le transitorie alterazioni nell'esame di realtà trovano la loro base neurobiologica in disfunzioni a carico di corteccia cingolata, talamo, e corteccia temporo-parietale. in particolare si tratterebbe di una alterazione disfunzionale della connettività cortico-talamica che è prevalentemente mediata dal glutammato. L'altro sistema neurotrasmettitoriale coinvolto è quello dopaminergico. Il fatto che NMDA antagonisti possano mimare i sintomi dissociativi suggerisce conferma che una disfunzione della trasmissione glutammatergica possa essere alla base dei sintomi dissociativi nei pazienti con DBP (32).

Concludendo sugli aspetti eziopatogenetici e fisiopatologici del disturbo borderline di personalità siamo dire che ci sono evidenze che una storia clinica di ripetuti maltrattementi, come quella della quasi totalità dei pazienti borderline, è in grado di determinare alterazioni del neurosviluppo e della plasticità neuronale tali da determinare alterazioni morfofunzionali e neurotrasmettoriali in aree del sistema nervoso centrale implicate nella genesi dei sintomi core di tale disturbo.

MATERIALI E METODI

Abbiamo effettuato una revisione della letterutara scientifica citata in Pubmed utilizzando come parametri di ricerca i seguenti termini: borderline personality disorder, pharmacotherapy, antipsychotics, mood stabilisers, anticonvulsivants, antidepressants e benzodiazepines. Abbiamo preso in considerazione i lavori dal 1970 ad oggi. I dati emersi sono stati poi valutati sulla base delle più recenti linee guida della FDA e dell' APA.

RISULTATI

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL BPD: CONSIDERAZIONI GENERALI

Non esistono farmaci approvati dall'FDA per il trattamento del BPD ed in letteratura sono presenti dati molto limitati circa l'efficacia di un singolo farmaco nel ridurre globalmente la severità del disturbo stesso. Per tale motivo spesso il trattamento di soggetti affetti da BPD si basa su un approccio dimensionale e si avvale di polifarmacoterapia in cui ciascun farmaco è utilizzato per migliorare uno o più dei sintomi "core" del disturbo stesso ovvero discontrollo degli impulsi, alterazioni cognitivo-percettive, ed instabilità affettiva e viene prescritto solitamente off-label.

Secondo le linee guida dell'APA (13) la diagnosi viene posta sulla base dei criteri contenuti nel DSM IV, tuttavia le caratteristiche di questo disturbo così eterogeneo possono essere concettualizzate come un raggruppamento di dimensioni psicopatologiche quali disregolazione affettiva, discontrollo degli impulsi e alterazione delle funzioni cognitive e della percezione. Questo approccio dimensionale, presentato nelle linee guida dell' American Psychiatric Association è di fondamentale importanza per l'individuazione di segni e sintomi aggredibili con la terapia psicofarmacologica. Le suddette linee guida individuano come trattamento di prima scelta per il DPB la psicoterapia associata a trattamenti psicofarmacologici mirati, nonostante che la FDA non abbia approvato nessun farmaco specificatamente per questo disturbo. L'approccio farmacologico al trattamento del DBP è basato sull'evidenza che alcune dimensioni personologiche sono strettamente legate ad alterazioni della neurotrasmissione in determinati circuiti neuronali e pertanto sensibili al trattamento farmacologico. Quest'ultimo è indicato sia nelle fasi acute sia nei periodi intercritici come intervento sui tratti di vulnerabilità. Il trattamento farmacologico dei disturbi di personalità è sintomo specifico, diretto verso specifiche dimensioni comportamentali che risultano condivise dai disturbi di Asse I e come in questi, responsivi al trattamento. Per ciascuna classe di sintomi l'APA raccomanda specifiche strategie di trattamento farmacologico.

- Trattamento dei sintomi legati alla disregolazione affettiva: clinicamente i pazienti borderline possono presentare labilità emotiva, ipersensibilità al rifiuto, sia, impulsività, self-mutilation, rabbia, umore depresso e impoverimento del funzionamento globale. Per questi sintomi sono raccomandati gli SSRI (fluoxetina e sertralina) e antidepressivi affini come venlafaxina (SNRI) che hanno mostrato efficacia in più di due trials clinici. In caso di parziale o mancata risposta è consigliato passare ad un altro SSRI o alla venlafaxina. Studi clinici effettuati sui triciclici non hanno mostrato risultati significativi. Qualora la disregolazione affettiva sia espressa in termini di ansia gli SSRI possono non essere sufficienti nel controllo dei sintomi e può essere necessaria l'aggiunta di benzodiazepine. L'utilizzo di queste molecole può essere controverso a causa del rischio di abuso e dipendenza. Fra queste la maggiormente consigliata è il Clonazepam, una benzodiazepina a lunga emivita. Se l'aspetto prevalente del quadro clinico è la rabbia insieme agli altri sintomi affettivi gli SSRI rimangono il trattamento di prima scelta; sulla rabbia in particolare viene indicata la fluoxetina indipendentemente dalla sua efficacia sull'umore depresso. Infatti l'effetto terapeutico su rabbia e impulsività compare più precocemente di quello antidepressivo. Tuttavia in caso di gravi alterazioni del comportamento viene consigliata l'aggiunta di neurolettici a basse dosi. Fra i farmaci di seconda scelta troviamo gli IMAO e gli stabilizzanti dell'umore, questi possono essere utilizzati anche come augmentation. Litio carbonato e Carbamazepina hanno indicazione nel controllo della rabbia, dell'impulsività e della suicidalità. Il Litio ha efficacia anche nel controllo delle oscillazioni timiche e della labilità emotiva nei pazienti borderline. L'acido valproico è invece indicato nel controllo dell'irritabilità, dell'ansia, dell'agitazione e dei comportamenti aggressivi.

-Trattamento dei sintomi legati al discontrollo degli impulsi: gli SSRI sono il trattamento di scelta anche per questo gruppo di sintomi in particolare per l'impulsività come sopradescritto. La durata del trattamento dopo la remissione della fase acuta deve essere valutata in base alle condizioni cliniche e all'eventuale esposizione ad venti stressanti. Qualora il trattamento, invece sia stato indirizzato a tratti di vulnerabilità la durata della terapia non può essere predeterminata. Se il discontrollo egli impulsi è di entità tale da mettere a rischio la sicurezza del paziente occorre aggiungere neurolettici a basse dosi. L'effetto dell'antipsicotico, soprattutto se somministrato per via parenterale, è rapido e fornisce un immediato controllo dell'escalation aggresiva. Fra gli stabilizzanti dell'umore, il litio carbonato aumenta l'efficacia del trattamento con SSRI e risulta attivo, anche da solo, nel controllo dei sintomi impulsivo-aggressivi. La carbamazepina si è mostrata efficace nel ridurre l'impulsività e l'aggressività nei pazienti borderline che presentano disforia. Il valproato è consigiato in adolescenti con comportamenti aggressivi.

-Trattamento dei sintomi psicotici: pazienti affetti da disturbo borderline di personalità, possono, specialmente nelle fasi acute, presentare sintomi quali ideazione di riferimento, ideazione paranoidea, depersonalizzazione, derealizzazione e dispercezioni. Il trattamento di scelta è rappresentato dagli antipsicotici a basse dosi. Quando questi sintomi sono prevalentemente secondari a disreglazione affettiva il trattamento deve essere integrato con gli SSRI. Fra i tipici vengono segnalati aloperidolo, perfenazina,tioriazina,flupentixolo,loxapina,clorpromazina e trifluoperazina. Fra gli atipici clozapina, olanzapina e risperidone.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL DISTURBO BORDERLINE: STUDI CLINICI

Negli ultimi anni sempre più studi clinici sono stati effettuati al fine di meglio interpretare il ruolo della farmacoterapia nel DBP; tuttavia ancora non si dispone di dati sufficientemente chiari, soprattutto per la difficoltà di effettuare studi controllati su pazienti che, a causa delle caratteristiche proprie del disturbo da cui sono affetti, spesso non presentano adeguate caratteristiche di compliance al trattamento farmacologico. L'obiettivo del nostro studio è quello di valutare l'efficacia terapeutica dei farmaci indicati dalle linee guida per il trattamento del BPD e confrontarla con i dati presenti in letteratura. Abbiamo per questo condotto una ricerca individuando le recenti revisioni della letteratura a riguardo. Di seguito riportiamo I principali risultati degli studi clinici suddivisi per classe farmacologica.

ANTIPSICOTICI

L'utilizzo degli antipsicotici nel trattamento di soggetti con BPD è supportato da alcune evidenze neurobiologiche.

Sono state riscontrate nel liquido cerebrospinale di soggetti affetti da BPD alte concentrazioni di acido omovanilico (metabolita della dopamina) (33); tale dato sembra correlare positivamente anche con polimorfismi nei recettori dopaminergici riscontrati in soggetti con eventi traumatici o attaccamento disorganizzato (34). Nonostante i substrati neurobiologici dell'attaccamento insicuro e disorganizzato rimangano ancora non del tutto chiari, i sintomi psicotici transitori e l'impulsività ad essi correlati presenti nei soggetti affetti da BPD giustificano l'utilizzo di tale classe farmacologica in questi pazienti.

La trasmissione dopaminergica inoltre, gioca un ruolo chiave nei processi cognitivi, della gratificazione e nell'impulsività a seconda che coinvolga recettori D1 o D2 e secondo un'attivazione tonica o fasica.

I primi trials clinici condotti su neurolettici nel trattamento del BPD riguardano antipsicotici tipici ed hanno dimostrato un'efficacia versus placebo dell'aloperidolo nel ridurre l'irritabilità e del flucopentixolo decanoato nel ridurre il rischio suicidario (35,36).

Gli antipsicotici atipici vengono utilizzati molto più frequentemente grazie alla migliore efficacia terapeutica dovuta all'attività serotoninergica e noradrenergica nonché alla maggiore tollerabilità dovuta alla differente attività di blocco dei recettori dopaminergici D2 rispetto ai neurolettici classici.

Tra gli antipsicotici atipici i risultati migliori in termini di efficacia terapeutica e tollerabilità si evidenziano con aripiprazolo e olanzapina entrambi associati a netto miglioramento di instabilità affettiva, impulsività, sintomi psicotici, difficoltà interpersonali (37,38,39,40).

In particolare, per quanto riguarda aripiprazolo, i buoni risultati nella riduzione di impulsività e aggressività sono associati all'azione sinergica di agonismo parziale sui recettori D2 e 5HT1A e di antagonismo sui 5HT2A. Per quanto riguarda olanzapina uno studio su 11 pazienti affetti da BPD in comorbidità con distimia della durata di 8 settimane ha dimostrato l'efficacia di olanzapina nel significativo miglioramento in tutte le scale di valutazione (SCL-90; BPRS, GAF, BIS 11; BDHI); il miglioramento riguardava soprattutto i sintomi psicotici, la depressione, la sensibilità al rifiuto, la rabbia e l'ostilità (41).

Per quanto riguarda ziprasidone, nonostante il favorevole profilo recettoriale noradrenergico e serotoninergico, gli studi condotti versus placebo non hanno dimostrato efficacia nel miglioramento dei sintomi nei pazienti BPD (42). Per quanto riguarda risperidone, in letteratura sono presenti solo alcuni case reports che hanno evidenziato effetti benefici su aggressività, umore e astenia (43,44). Per quanto riguarda la clozapina, da una recente review di Beri A. e Boydell J (45) si evince che non esistono studi RCT in letteratura che ne testino l'efficacia in soggetti affetti da BPD ma solo case reports e case series. I risultati di tali studi mostrano un'efficacia di clozapina nella gravità sintomatologica globale, nella riduzione dei sintomi psicotici, dell'impulsività, dei gesti autolesivi e nel numero di giorni di ospedalizzazione. Non sono del tutto chiari i meccanismi tramite cui clozapina eserciti tali effetti benefici, secondo gli autori essi sarebbero comunque mediati dalla vasta gamma di affinità recettoriale del farmaco che include recettori domaninergici D1,D2,D4,5HT e serotoninergici 5HT6. E' inoltre importante sottolineare come diversi studi presenti in letteratura dimostrino un efficacia di clozapina nel ridurre craving ed abuso di alcolici in soggetti schizofrenici, dato di particolare interesse per il suo utilizzo nei soggetti con BPD vista l'elevata comorbidità tra BPD e disturbi da uso di sostanze (46). Inoltre, l'utilizzo di clozapina sembra essere associato a una riduzione del rischio suicidario (47).

Non esistono in letteratura studi che abbiano studiato nel lungo termine potenziali rischi versus benefici nel trattamento con antipsicotici atipici nel disturbo borderline. Sicuramente, un rischio ben documentato è quello metabolico associato al trattamento con olanzapina (48,49,50,51).Tale rischio sembra particolarmente importante, data anche l'elevata comorbidità di BPD con disturbi della condotta alimentare (quali ad esempio Binge Eating Disorder) ed obesità (52,53).

STABILIZZATORI DELL'UMORE

L'estrema instabilità affettiva del soggetto affetto da BPD ha come manifestazione fenotipica oscillazioni dell'umore sovrapponibili a quelle che si osservano nei soggetti affetti da disturbo bipolare, nonostante le differenze nella patogenesi di tale fenomenica (54). Per tale motivo gli stabilizzatori dell'umore sono frequentemente utilizzati per il controllo dei sintomi affettivi, dell'impulsività e dell'aggressività nei soggetti affetti da DBP.

Nonostante alcuni studi dimostrino l'efficacia di Litio Carbonato in tali pazienti, il rischio associato alla scarsa compliance dei pazienti con BPD e l'alta tossicità di tale farmaco ne hanno limitato notevolmente l'utilizzo (55,56).

Anche per quanto riguarda la carbamazepina, nonostante l'iniziale miglioramento ottenuto nel ridurre il discontrollo degli impulsi, il suo utilizzo a lungo termine sembra essere associato con il peggioramento dei sintomi depressivi dei soggetti affetti da BPD (57,58).

Tra gli stabilizzatori dell'umore i farmaci che offrono miglior profilo in termini di efficacia e tollerabilità sono acido valproico, lamotrigina e topiramato.

L'utilizzo dell'acido valproico è associato a un netto miglioramento dell'aggressività e, seppur in misura minore, dell'instabilità dell'umore (59).

Studi condotti con lamotrigina versus placebo dimostrano la netta superiorità di questa nel miglioramento di aggressività, impulsività e sintomi affettivi (60,61).

Infine il trattamento con topiramato è associato a notevole miglioramento di irritabiità e funzionamento interpersonale (62), tuttavia il suo effetto anoressizzante data l'elevata comorbidità tra BPD e disturbi della condotta alimentare ne può limitare l'utilizzo in tale categoria di pazienti. Un ulteriore limite all'utilizzo di topiramato è rappresentato dal potenziale effetto negativo sui processi cognitivi che può influire negativamente sull'efficacia di interventi psicoterapici.

ANTIDEPRESSIVI

Gli antidepressivi sono ampiamenti utilizzati nella pratica clinica per migliorare i sintomi depressivi e d'ansia spesso presenti nei soggetti con BPD. Nonostante le linee guida dell'APA (2001) li individuino come trattamento di prima scelta, recenti studi clinici ne hanno dimostrato un'efficacia limitata nel trattamento dei sintomi core del BPD.

I primi farmaci ad essere testati sono stati gli IMAO che hanno dimostrato buoni risultati in termini di miglioramento dei sintomi depressivi e dell' impulsività per fenelzina (63) e dei sintomi affettivi e funzionamento interpersonale per tranilcipromina. Il loro utilizzo tuttavia, rimane molto limitato dal basso profilo di tollerabilità e dall'alto rischio di effetti avversi (i.e rischio ipertensivo con cibi contenenti tiramina).

Per quanto riguarda gli SSRI, risultati positivi sono emersi da studi RCT con fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina.

In particolare, fluoxetina sembra essere associata miglioramento dei sintomi affettivi, dell'irritabilità e dell'aggressività (64,65,66,67,68,69).

Fluovoxamina è associata a miglioramento dell'instabilità affettiva (70) e paroxetina alla riduzione di rischio suicidario seppur non sembra migliorare significativamente i sintomi depressivi (71).

La sertralina infine è risultata efficace nel ridurre irritabilità ed aggressività, a partire dalla seconda settimana, in uno studio in aperto condotto su 11 soggetti con disturbo di personalità, di cui 8 con DBP (72).

BENZODIAZEPINE

L'utilizzo delle benzodiazepine in soggetti con BPD è generalmente sconsigliato sia per l'elevato potenziale di dipendenza sia per il peggioramento associato in termini di impulsività e rischio suicidario (73).

NUOVI APPROCCI FARMACOLOGICI

Recenti acquisizioni hanno mostrato un importante ruolo della trasmissione glutammatergica nella genesi di impulsività, difficoltà nel funzionamento interpersonale e sintomi cognitivi nel BPD (74) e del sistema degli endocannabinoidi nell'impulsività, rischio suicidario , instabilità affettiva e sintomi psicotici (75,76,77) probabilmente grazie alla modulazione sul sistema dopaminergico. Inoltre, sostanze attive sui recettori CB sembrano interferire con la fissazione di memorie traumatiche . Tuttavia tali acquisizioni rimangono ancora teoretiche e non ci sono ancora studi disponibili a riguardo.

CONCLUSIONI

Il trattamento farmacologico del disturbo borderline di personalità segue principalmente un approccio di tipo dimensionale, trovando il suo razionale nei modelli psicobiologici dei disturbi di personalità e nel modello neurobiocomportamentistico del temperamento. L'approccio dimensionale organizzato su specifiche dimensioni sintomatologiche nucleari, piuttosto che su una specifica diagnosi, sembra avere una maggiore utilità nella scelta e nel monitoraggio della terapia farmacologica ed è stato adottato anche nelle line guida dell'American Psychiatric Association, che ha distinto tre dimensioni fondamentali su cui indirizzare l'impiego degli agenti farmacoterapici a disposizione: alterazioni cognitivo-percettive, instabilità affettiva, impulsività- aggressività. Tuttavia, il crescente numero di studi clinici presenti in letteratura sembra aggiungere evidenze importanti alle raccomandazioni presenti nelle linee guida suddette.

In particolare, quanto riguarda le difficoltà interpersonali ed il controllo dell' impulsività i migliori risultati si osservano con acido valproico, topiramato ed aripiprazolo.

Riguardo l'ideazione suicidaria la terapia farmacologica sembra avere scarsi effetti, il miglior controllo circa i comportamenti suicidari sembra essere dimostrato con flucopentixolo decanoato ed olanzapina.

La stessa olanzapina, insieme con fluvoxamina e lamotrigina è associata a effetti benefici sull'instabilità affettiva. Circa i comportamenti di aggressività e rabbia hanno mostrato risultati positivi gli antipsicotici di seconda generazione come olanzapina ed aripiprazolo e gli stabilizzatori dell'umore quali acido valproico, lamotrigina e topiramato, tra gli SSRI l'unico farmaco ad aver dimostrato effetti discreti è la fluoxetina. Anche per quanto riguarda i sintomi cognitivi e psicotici gli unici farmaci ad aver riportato effetti benefici sono olanzapina ed aripiprazolo.

Per concludere, l'insieme degli studi descritti, sottolinea il crescente interesse per il trattamento farmacologico del DBP che deve essere considerato come un valido strumento di integrazione alle strategie psicoterapeutiche, fino a qualche anno fa ritenute l'unica possibilità di trattamento per questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Hughes CH. Moral (affective) insanity: psychosensory insanity. Alienist Neurologist. 1884; 5: "296-315".
2. Rosse IC. Clinical evidence of border insanity. J. Nerv. Ment. Dis. 1890;17: "669-683".
3. Kraepelin E. Dementia praecox and paraphrenia. (Tranlated by RM Barclay). Edinburgh: ES Livington; 1919.
4. Stern A. Psychoanalytic investigation and therapy in the borderline group of neurosis. Psychoanal. Q. 1938; 7: "467-489".
5. Grinker RR, Werble B, Dyre RC. The borderline syndrome. New York: Basic Books; 1969.
6. Kernberg OF. Borderline personality organization. j. Am. Psychoanal. Ass. 1967; 15: "641- 685".
7. Gunderson JG., Singer JT. Defining borderline patient. Am. J. Psychiatry. 1975; 132: "1-10".
8. Migone P. Evoluzione storica del concetto di "borderline". Il Ruolo Terapeutico. 1990; 55: "30-34".
9. Bellino S et al. Psicopatologia dell'impulsività e disturbo borderline di personalità. Noos. 2003; 2: "125-145".
10. American Psychiatric Association. DSM 5, Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Quinta Edizione. Milano: Raffaele Cortina Editore; 2014.
11. Samuel J. Personality Disorders epidemiology and public health issues. Int Rev Psychiatry. 2011; 23(3): "223-233".
12. Sarteschi P, Ma ggini M. Manuale di Psichiatria. Bologna: Edizioni SBM;1982.
13. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. Am. J. Psychiatry. 2001;150(10 suppl): "1-52".
14. Soloff PH, Lynch KG, Kelly TM. Childhood abuse as a risk factor for suicidal behavior in borderline personality disoredr. J. Pers. Disord. 2002; 16: "201-14".
15. Bellino S, Patria L, Di Lorenzo R, Zanon C, Paradiso E, Bogetto F. Disturbi Depressivi e Disturbo Borderline di Personalità: un confronto clinico con altre codiagnosi di Asse II.Poster presentato al 9° Congresso della Società Italiana di Psichiatria Biologica; 2002 Ottobre
16. Zimmerman M, Mattia JI. Axis I diagnostic comorbidity and borderline personality disorder. Am. J. Psychiatry. 1999; 40: "245-52".
17. Zanarini MC, Frankenburg FR, Dubo ED et al. Axis I comorbidity of borderline personality disorder. Am. J. Psychiatry.1998; 30: "149-56".
18. Balck DW, Blum N, Pfohl B,Hale N. Suicidal behavior in borderline personality disorder: prevalence, risk factors, prediction, and prevention. J. Pers. Disord. 2004; 18: "226-39".
19. Levitt AJ, Joffe RT, Ennis J, MacDonald C et al. The prevalence of Cyclothymia in borderline personality disorder. J. Clin. Psychiatry. 1990; 51: "335-9".
20. Akiskal HS. The temperamental borders of affective disorders. Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 1994; 379: "32-7".
21. Perugi G, Akiskal HS, Lattanzi L, et al. The high prevalence of "soft" bipolar (II) features in atypical depression. Compr. Psychiatry. 1998; 39: "63-71".
22. Gurvisl G, Koenigsberg HV, Siever LJ. Neurotrasmitter dysfunction in patient with borderline personality disorder. Psyciatr. Clin. North. Am. 2000; 23: "27-40".
23. Rinne T, de Kloet ER, Wouters L, et al. Hyperresponsiveness of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to combined dexamethasone /corticotropin-releasing hormone challenge in female borderline personality disorder subjects with a history of sustained childhood abuse. Biol. Psychiatry. 2002; 52: "1102-12".
24. Rinne T, Westenberg HG, den Boer JA et al. Serotoninergic blunting to meta-Chlorophenilpiperazine highly correlates with sustained childhood abuse in impulsive and autoaggressive female borderline patients. Biol. Psychiatry. 2000; 47: "548-556".

25. Figueroa E, Silk KR. Biological implications of childhood sexual abuse in borderline personality disorder. J. Personal Disord. 1997; 11: “71-92”.
26. Friedel RO. Dopamine dysfunction in borderline personality disorder: a hypothesis. Neuropsychopharmacology. 2004; 29: ”1029-39”.
27. Grosjean B, Tsai GE. Neurotrasmissions as a critical mediator of borderline personality disorder. J. Psychiatry Neurosci. 2007; 32 (2): “103-105”.
28. Driessen M, Herrmann J, Stahl K, 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”.
29. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. Arch Gen Psychiatry 2000;57: “925-35”.
30. Donegan NH, Sanislow CA, Blumberg HP, et al. Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. Biol Psychiatry 2003; 54: “1284-93”.
31. Johnson LR, Farb C, Morrison JH, et al. Localization of glucocorticoid receptors at postsynaptic membranes in the lateral amygdala. Neuroscience. 2005;136: “289-99”.
32. Zanarini MC, Ruser T, Frankenburg FR, et al. The dissociative experiences of borderline patients. Compr Psychiatry 2000; 41: “223-7”.
33. Ripoll LH, Triebwasser J, Siever LJ. Evidence-based pharmacotherapy for personality disorders. Int J Neuropsychopharmacol. 2011;15: ”1-32”.
34. Steele H, Siever LJ. An attachment perspective on borderline personal- ity disorder:advances in gene-environment considerations. Curr Psychiatry Rep. 2010;12: ”61-67”.
35. Goldberg SC, Schulz SC, Schulz PM, Resnick RJ, Hamer RM, Friedel RO. Borderline and schizotypal personality disorders treated with low-dose thiothixene vs. placebo. Arch Gen Psychiatry. 1986;43: ”680-686”.
36. Soloff PH, George A, Nathan RS, Schulz PM, Ulrich RF, Perel JM. Amitryptiline and haloperidol in unstable and schizotypal borderline disorders. Psychopharmacol Bull. 1986;22: ”177-182”.
37. Zanarini MC, Frankenburg FR, Parachini EA. A preliminary, randomized trial of fluoxetine, olanzapine, and the olanzapine-fluoxetine combination in women with borderline personality disorder. J Clin Psychiatry. 2004;7: ”903- 907”.
38. Bogenschutz MP, Nurnberg PH. Olanzapine versus placebo in the treat- ment of borderline personality disorder. J Clin Psychiatry. 2004;65:”104-109”.
39. Nickel MK, Loew TH, Pedrosa Gil F. Aripiprazole in treatment of bor- derline patients, part II:an 18-month follow-up. Psychopharmacology. 2007;191: ”1023-1026”.
40. Nickel MK, Muehlbacher M, Nickel C, et al. Aripiprazole in the treat- ment of patients with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry. 2006;163: ”833-838”.
41. Schulz SC, Camlin KL, Berry SA, Jesberger JA: Olanzapine safety and efficacy in patients with borderline personality disor- der and comorbid dysthymia. Biol. Psychiatry. 1999, 46: “1429-1435”.
42. Pascual JC, Soler J, Puigdemont D, et al. Ziprasidone in the treatment of borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled, ran- domized study. J Clin Psychiatry.2008;69: “603-608”.
43. Szigethy EM, Schulz SC: Risperidone in comorbid borderline personality disorder and dysthymia. J Clin Psychopharmacol. 1997, 17: “326-327”.
44. Khousam HR, Donnelly NJ: Remission of self-mutilation in a patient with borderline personality disorder during risperidone therapy. J Nerv Ment Dis. 1997, 195: “348-349”.
45. Beri A., Boydell J. Clozapine in borderline personality disorder: a review of the evidence. Ann Clin Psych. 2014; 26 (2):”139-144”.
46. Green AL, Zimmet SV, Strous RD, et al. Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia; do patients with schizophrenia have a reward-deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine? Harv Rev Psychiatry. 1999;6: “287-296”.
47. Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. Schizophr Res. 2005;73: “139-145”.
48. Soler J, Pascual JC, Campins J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of dialectical behavior therapy plus olanzapine for borderline per- sonality disorder. Am J Psychiatry. 2005;162: “1221-1224”.
49. Schulz SC, Zanarini MC, Bateman A, et al. Olanzapine for the treat- ment of borderline personality disorder:variable dose 12 week randomised double-blind placebo-controlled study. Br J Psychiatry. 2008;193: “485- 492”.
50. Zanarini MC, Schulz SC, Detke HC, et al. A dose comparison of olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: a 12 week ran- domized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry. 2011;72: ”1353-1362”.
51. Zanarini MC, Schulz SC, Detke HC, et al. Open-label treatment with olanzapine for patients with borderline personality disorder. J Clin Psychopharmacol. 2012;32: “398-402”.
52. Zanarini MC, Reichman CA, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice G. The course of eating disorders in patients with borderline personality dis- order: a 10-year follow-up study. Int J Eat Disord. 2010;43: “226-232”.
53. Frankenburg FR, Zanarini MC. Obesity and obesity-related illnesses in borderline patients. J Personal Disord. 2006;20: “71-80”.
54. Bolton S, Gunderson JG. Distinguishing borderline personality disorder from bipolar disorder: differential diagnosis and implications. Am J Psychiatry. 1996;153: “1202-1207”.
55. Rifkin A, Quitkin F, Carrillo C, Blumberg AG, Klein DF. Lithium carbon- ate in emotionally unstable character disorder. Arch Gen Psychiatry. 1972;27: “519-523”.
56. Links PS, Steiner M, Boiago I, Irwin D. Lithium therapy for borderline patients: preliminary findings. J Personal Disord. 1990;4:”173-181”.
57. Gardner DL, Cowdry RW. Development of melancholia during carba- mazepine treatment in borderline personality disorder. J Clin Psychopharmacol. 1986;6: “236-239”.
58. Gardner DL, Cowdry RW. Positive effects of carbamazepine on behavioral dyscontrol in borderline personality disorder. Am J Psychiatry. 1986;143: “519-522”.
59. Hollander E, Swann AC, Coccaro EF, et al. Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex vs. placebo response in borderline person- ality disorder. Am J Psychiatry. 2005;162: “621-624”.
60. Tritt K, Nickel C, Lahmann C, et al. Lamotrigine treatment of aggres- sion in female borderline patients: a randomized, double-blind, placebo- controlled

study. J Psychopharmacol. 2005;19: “287-291”.
61. Reich DB, Zanarini MC, Bieri KA. A preliminary study of lamotrigine in the treatment of affective instability in borderline personality disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2009;24: “270-275”.
62. Loew TH, Nickel MK, Muehlbacher M, et al. Topiramate treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-con- trolled study. J Clin Psychopharmacol. 2006;26: “61-66”.
63. Soloff PH, Cornelius J, George A, Nathan S, Perel JM, Ulrich RF. Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder. Arch Gen Psychiatry. 1993;50: “377-385”.
64. Norden MJ: Fluoxetine in borderline personality disorder. Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1989, 13,: “885-893”.
65. Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, Ulrich RF: Fluoxetine trial in borderline personality disorder. Psychopharmacol Bull. 1990, 26: “151-154”.
66. Markovitz PJ, Calabrese JR, Schulz SC, Meltzer HY: Fluoxetine in the treatment of borderline personality disorder. American Journal of Psychiatry. 1991, 148: “1064-1067”.
67. Coccaro EF, Astill JL, Herbert JL, Schut AG: Fluoxetine treatment of impulsive aggression in DSM-III-R personality disorder patients. J Clin Psychopharmacol. 1990, 10: “ 373- 375”.
68. Salzman C, Wolfson AN, Schatzberg A, Looper J, Henke R, Albanese M, Schwartz J, Miyawaki E: Effect of fluoxetine on Anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. J Clin Psychopharmacol, 1995, 15: “23- 29”.
69. Coccaro EF, Kavoussi RJ: Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. Arch Gen Psychiatry, 1997, 54: “1081-1088”.
70. Rinne T, van den Brink W, Wouters L, van Dyck R. SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized-placebo controlled, clinical trial for female patients with borderline personality disorder. Am J Psych, 2002 Dec;159(12): ”2048-54”.
71. Verkes RJ, Van der Mast RC, Kerkhof JFM, Fekkes D, Hengeveld MW, Tuyn JP, Van Kempen GM: Platelet serotonin, monoamine oxidase activity, and paroxetine binding related to impulsive suicide attempts and borderline personality disorder. Biol Psychiatry. 1998, 43: “740-746”.
72. Kavoussi RJ, Liu J, Coccaro EF: An open trial of sertraline in borderline personality disordered patients with impulsive aggression. J Clin Psychiatry. 1994, 55: “137-1412”.
73. Cowdry RW, Gardner DL: Pharmacotherapy of borderline per- sonality disorder: alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine and tranylcipromine. Arch Gen Psychiatry, 1988, 45: “111-119”.
74. Grosjean B, Tsai GE. NMDA neurotransmission as a critical mediator of borderline personality disorder. J Psychiatry Neurosci. 2007;32: “103-115”.
75. Pattij T, Vanderschuren LJ. The neuropharmacology of impulsive behaviour. Trends Pharmacol Sci. 2008;29: “192-199”.
76. Vinod KY, Hungund BL. Role of the endocannabinoid system in depression and suicide. Trends Pharmacol Sci. 2006;27: “539-545”.
77. Parolaro D, Realini N, Vigano D, Guidali C, Rubino T. The endo- cannabinoid system and psychiatric disorders. Exp Neurol. 2010;224: “3-14”.