

## REVISIÓN

# APEGO, NEUROBIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA DEL TRASTORNO DE PERSONALIDAD LÍMITE

(Rev GPU 2012; 8; 4: 443-452)

Simón Guendelman<sup>1</sup>, Viviana Miño<sup>2</sup> y Loreto Garay<sup>3</sup>

El Trastorno de Personalidad Límite (TPL), a la luz de la investigación de los factores de riesgo psicosociales y de sus correlatos neurobiológicos, es considerado en la actualidad como un trastorno de origen multi-factorial. Estos hallazgos son concordantes con la teoría del apego, la cual considera que la calidad del vínculo de apego temprano tiene un impacto medible en el desarrollo psicológico saludable o patológico de los infantes y luego un impacto en la salud mental en la adultez. A partir de las concepciones modernas que integran la teoría del apego, la psicología y las neurociencias del desarrollo, se piensa que un apego alterado de tipo inseguro, al igual que las situaciones traumáticas, tendría un efecto en el desarrollo psicobiológico de los infantes, sobre todo en sus capacidades de regulación afectiva y de mentalización. Justamente, las alteraciones en la mentalización y la desregulación afectiva son características centrales de la psicopatología del TPL, las cuales concuerdan con las disfunciones cognitivas y las alteraciones neuroimagenológicas propias de este grupo de pacientes.

## INTRODUCCIÓN

La Teoría del Apego busca explicar los orígenes de la vida psicológica en los vínculos tempranos. Desarrollada por John Bowlby (1969), se concibe el apego como un sistema primario de vinculación afectiva entre un bebé y un adulto, que busca asegurar la adaptación y el desarrollo psicobiológico de los infantes (1). En este sentido organiza las conductas innatas de éste (por ej: búsqueda de proximidad, sonrisa, aferramiento) que a

su vez determinan una respuesta recíproca del cuidador (por ej: tocar, sostener, tranquilizar). Es así como durante los primeros meses de vida se va generando un sistema diádico de interacciones de tipo no-verbales, entre la conducta de vinculación del infante y la conducta de maternaje de la madre o cuidador principal. Mary Ainsworth (1970) describió que en las relaciones de apego la respuesta del cuidador cumpliría un rol de organizar el psiquismo del infante a partir de lo que llamó la *respuesta sensible* (2). Esto ocurriría gracias a

<sup>1</sup> Médico-Psiquiatra, Santiago de Chile. Dirección: Vasco de Gama 4820, depto. 1004, Santiago de Chile. Correo: simon.guendelman@gmail.com

<sup>2</sup> Residente Psiquiatría Adulto, Depto. Psiquiatría Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago de Chile.

<sup>3</sup> Médico cirujano, Hospital Psiquiátrico El Peral. Santiago de Chile.

la incapacidad del bebé de regular sus estados afectivos, además de carecer de habilidades verbales, siendo entonces la madre (o el padre) quien con su respuesta (principalmente no verbal) regula interactivamente el estado afectivo del bebé (3-4), transformándose así la respuesta materna en un organizador del mundo interno del bebé.

Entonces, a partir de este sistema diádico de interacción y regulación y de las experiencias con su cuidador principal (o figura de apego) el infante va generando un sistema de representaciones internas, denominado por Bowlby *modelo operativo interno* (MOI) (1). Por esto se entiende al conjunto de representaciones o mapas cognitivos, sobre sí mismo y los otros, que le permiten al sujeto organizar la experiencia emocional, cognitiva y la conducta adaptativa (5). El MOI se va formando a partir de la historia de interacciones madre-hijo, a partir de la predictibilidad y del tipo de respuesta que la madre ofrece.

Mary Ainsworth (1978), desde el paradigma de la Situación Extraña, situación de laboratorio que incluye distintas fases de separación y encuentro entre el infante y su cuidador principal, observó niños de 18 meses de vida y según cómo respondían afectiva y conductualmente clasificó a los niños en distintos tipos de apego: seguro, evitativo y resistente/ambivalente (2). Más tarde, utilizando el mismo paradigma de investigación, Main y Solomon describieron el tipo desorganizado (6). El apego seguro correspondería a un estilo de apego sano, siendo el apego inseguro un patrón alterado, que a su vez tendría 3 categorías: evitativo, ambivalente y desorganizado (2-6). Estas categorías son las que tradicionalmente se utilizan para describir las conductas de apego en infantes, además de constituirse como constructos, desde un punto de vista conductual e interaccional (7). Así, Bowlby propuso que los MOI del self y los otros, que se forman a partir del apego temprano, proveen prototipos para las relaciones interpersonales posteriores y se estima que éstos serían relativamente estables en el tiempo (8), gracias, entre otras cosas, a que funcionan fuera de la conciencia (9).

Posteriormente, George, Kaplan y Main (1985) desarrollaron la Entrevista de Apego Adulto (AAI adult attachment interview) con la cual se evalúan las historias y narrativas de las experiencias de la infancia con las figuras de apego principales (10). A partir de ésta se describen los siguientes tipos de apego adulto: seguro/autónomo, inseguro/rechazante, inseguro/preocupado, y el tipo no-resuelto (desorganizado) con respecto al abuso o el trauma. Desde este paradigma se estaría definiendo el apego como un modelo representacional y, por tanto, factible de medir en adultos (7).

Así, existen estudios que han mostrado la estabilidad en el tiempo del estilo de apego oscilando entre un 68-75% de correspondencia entre la clasificación de apego en el infante y el adulto (11). Según esto, se podría pensar que existiría equivalencia entre los tipos de apego que M. Ainsworth describió en infantes, con los tipos de apego que se describen en la adultez. Según todo lo anterior, las experiencias y conductas de apego con la figura de apego principal en los primeros años de vida servirá como prototipo de las relaciones interpersonales futuras, debido a que existiría una continuidad con el modelo de representaciones internas que se encuentra en la adultez.

## TRASTORNO DE PERSONALIDAD LÍMITE Y FACTORES ETIOLÓGICOS

El Trastorno de Personalidad Límite (TPL) es una alteración psiquiátrica seria y compleja, caracterizada por una inestabilidad en la regulación de los afectos, la autoimagen (self), las relaciones interpersonales y el control de impulsos (12). Grant *et al.* (2008) estimaron en población general que la prevalencia en vida del TPL es de 6% en EE.UU., siendo en hombres 5,6% y en mujeres 6,2%. Esta condición se asocia a considerable discapacidad y disfuncionalidad, especialmente en mujeres, estimándose que generalmente presentan menores ingresos y nivel educacional. La co-morbilidad más frecuente son los trastornos del ánimo (17,2%), los trastornos de ansiedad (14,8%) y los trastornos por consumo de sustancias (9,5%), siendo los trastornos de personalidad narcisista y esquizotípico los que mayor correlación presentan con TPL (13).

## FACTORES PSICOSOCIALES EN TRASTORNO DE PERSONALIDAD LÍMITE

Diversos estudios han relacionado alteraciones psicosociales de diversos tipos en las familias de origen con el desarrollo del TPL. En general, las familias de los pacientes con TPL se caracterizan por presentar baja cohesión y alta inestabilidad (Feldman, 1995) (14). Por su parte, estudios retrospectivos han proporcionado evidencia de alteraciones de la crianza y el vínculo paterno en historia de la niñez y el posterior TPL. (15-16). Johnson *et al.* (2006), en un estudio longitudinal de 593 familias, demostraron que existía un riesgo aumentado para desarrollar trastorno de personalidad en los hogares en que predominaban distintos tipos de problemas parentales de crianza. Más específicamente, bajos niveles de afectividad y conductas agresivas de parte de ambos padres, se asociaron significativamente con el

desarrollo posterior de TPL y otros trastornos de personalidad, como el antisocial y el paranoide (17). Otro estudio longitudinal realizado por Lyons-Ruth *et al.* (2005) demostró una correlación significativa entre las disrupciones de la comunicación materna (medida al año de vida) con síntomas de TPL a los 18 años. Dentro de las disrupciones de comunicación se encontraban el comportamiento atemorizante, la falta de sintonía afectiva y la inversión de roles. Notablemente, el retraimiento materno inapropiado en relación al infante fue el predictor más fuerte de síntomas de TPL a los 18 años (18).

Por su parte, abundante literatura ha confirmado la asociación entre la incidencia de trauma temprano y anomalías extremas de las interacciones madre/padre-infante con el desarrollo de TPL. En una revisión de la literatura, Levy (2005) encontró en pacientes con TPL que entre el 37 a 64% había sufrido de experiencias de separación traumática de uno o de los dos padres en la niñez (19). Por su parte, el abuso sexual en la infancia es considerado un factor etiológico central por su altísima prevalencia (40 a 60%) en este grupo de pacientes (Battle *et al.* 2004) (20). McLean y Gallop (2003) han reconocido patrones característicos de maltrato que se asociarían con TPL: severidad del abuso, edad de inicio, número y tipos de abuso, la cercanía con el abusador, y el número de parientes involucrados (21).

### ESTUDIOS EN APEGO Y EN TRASTORNO DE PERSONALIDAD LÍMITE

Diversos estudios tanto transversales como longitudinales han investigado y demostrado la asociación entre alteraciones de los tipos de apego en adultos y trastorno de la personalidad límite, o bien dimensiones de este trastorno (22). Se estima que entre los pacientes con TPL existiría un claro predominio del apego inseguro, presentando sólo un 6-8% de éstos un apego de tipo seguro (23). Dos estudios longitudinales que siguieron a niños desde la infancia hasta la adultez temprana encontraron una asociación entre apego inseguro medido entre el año y los dos años, y sintomatología de TPL en seguimientos a 20 años (Lyons-Ruth *et al.*, 2005; Sroufe *et al.*, 2005) (18-24). Particularmente interesante fue el estudio de Lyons-Ruth *et al.* (2005) según el cual, las disrupciones maternas de la comunicación afectiva en la primera infancia, podían predecir en el 40% de los casos sintomatología de TPL en la adultez, siendo el retraimiento materno el mejor predictor (18).

En cuanto a los estudios de asociación de corte transversal, existen distintos estudios que han utilizado

a su vez diferentes instrumentos para medir los estilos de apego en adultos. En pacientes con diagnóstico de TPL y utilizando la entrevista de apego adulto (AAI), al menos 9 estudios han demostrado un predominio de apego tipo no-resuelto o desorganizado, siendo el tipo ambivalente o preocupado el siguiente en frecuencia (Agrawal *et al.*, 2004; Levy, 2005). (19-22). Por su parte, existen más de 10 estudios que han utilizado escalas autoadministradas para evaluar las representaciones de apego en este grupo de pacientes, siendo el evitativo o rechazante y el ambivalente o preocupado los más frecuentes (Agrawal *et al.*, 2004; Levy, 2005) (19-22). Agrawal *et al.* (2004) sostienen que a partir de estos estudios se puede concluir que el apego inseguro sería un marcador fenotípico de vulnerabilidad para desarrollar TPL.

### NEUROBIOLOGÍA DEL TRASTORNO DE PERSONALIDAD LÍMITE

En cuanto a los estudios genéticos en TPL, Torgersen *et al.* (2000) han estimado la heredabilidad de este trastorno, mostrando una concordancia en gemelos monocigóticos de 35% y de 7% en dicigóticos (25). Por su parte, debido a la naturaleza del trastorno y a la multiplicidad de síntomas psicopatológicos, es aceptado que un gran número de genes estarían involucrados en la patogénesis de esta condición. En este sentido los estudios genéticos se han centrado en rasgos dimensionales de este trastorno como la impulsividad y otros como la desregulación emocional o de la atención, utilizándose a veces referentes genéticos de otros trastornos que tienen similitudes en su sintomatología. Caspi *et al.* han demostrado que los individuos portadores de ciertos polimorfismos genéticos resultantes en la deficiente expresión de la enzima MAO-A (monoaminoxidasa A, enzima metabolizadora de neurotransmisores como norepinefrina, dopamina, serotonina), que eran abusados en la infancia, tenían una significativa mayor probabilidad de presentar comportamientos criminales y trastorno de personalidad antisocial, que aquellos infantes que habían sido abusados pero tenían un nivel de expresión normal de la enzima (26). Caspi (2003) y Kendler (2004) han investigado la influencia del polimorfismo funcional de la región promotora del transportador de serotonina (PPT5'HT) en modular el efecto de los eventos vitales estresantes en la infancia. Ambos investigadores realizaron estudios longitudinales de seguimiento de poblaciones sanas (Caspi utilizó una muestra de 1.037 niños y Kendler de 549), demostrando que aquellos sujetos que eran expuestos a eventos vitales estresantes en su niñez y que portaban uno o

dos alelos cortos (de 14 repeticiones) del PPT5'HT, aumentaban proporcionalmente el riesgo de padecer un trastorno depresivo, trastorno de ansiedad, impulsividad y/o conducta suicida (27).

Por su parte, Steiger *et al.* evaluaron a un grupo de pacientes con TPL, y encontraron que la mayoría tenía al menos una copia del alelo corto de PPT5'HT, pero no todos los portadores del alelo corto tenía diagnóstico de TPL (28). A su vez, Goodman *et al.*, a partir de una población de pacientes con trastorno de la conducta alimentaria, encontraron que el alelo corto de PPT5'HT se asoció fuertemente con TPL e impulsividad en general (29).

Respecto a alteraciones en los sistemas de neurotransmisión, no hay estudios concluyentes en TPL. Tomando en cuenta el modelo de Siever y David (1991), según el cual existiría una correspondencia entre dimensiones sintomáticas y determinados sistemas de neurotransmisión, esto a su vez tendría una correspondencia con determinados trastornos psiquiátricos propiamente tales. En particular, y tomando en cuenta las dimensiones sintomáticas predominantes en el TPL, la desregulación del afecto y el descontrol de los impulsos se relacionarían con 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 dopaminérgica (30). Más recientemente, Grosjean y Tsai (2007) han propuesto que las alteraciones en la transmisión de glutamato, del receptor tipo NMDA, jugarían un rol central en las distintas manifestaciones sintomatológicas del TPL. A partir de una revisión tanto de los fenómenos psicopatológicos, funciones cognitivas y las áreas cerebrales involucrados en éstos, describen que el receptor de NMDA (central en diversos procesos de neuroplasticidad) jugaría un rol central en modular diversas áreas del sistema límbico y prefrontal (corteza prefrontal, hipocampo, amígdala, cíngulo anterior) 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 impulsos (31). Así, últimamente, autores como Stanley y Siever (2010) y Strathearn *et al.* (2009) han propuesto que los neuropéptidos endógenos (opioides, oxitocina, vasopresina) también podrían jugar un rol en la patogenia del TPL debido a su función en regular la conducta social y de afiliación (32-33). Particularmente interesante, Strathearn *et al.*, pudieron determinar que el estilo de apego seguro o inseguro en mujeres adultas podía predecir los niveles de oxitocina y la activación del estriado ventral (área crucial del

sistema de recompensas), cuando eran expuestas a fotos de sus hijos en el primer año de vida (33).

En cuanto a los estudios neuroanatómicos en TPL, diversos investigadores han encontrado alteraciones utilizando distintas técnicas de imagenología cerebral. En uno de los primeros estudios con resonancia magnética (RM) no-funcional, Lyoo *et al.* (1998) evaluaron a pacientes con TPL, excluyendo a todos aquellos con comorbilidades del eje I y eje II, comparados con los controles, y demostraron que los pacientes con TPL tenían 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 cognitivos (34). Driessen *et al.* (2000), 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%), al compararlos con controles. Interesantemente, la media del volumen del hipocampo se correlacionaba negativamente con la duración del abuso en la infancia (36). Otros autores han confirmado la disminución bilateral del volumen del hipocampo y la amígdala (Brambilla *et al.* 2004; Schmahl *et al.* 2003) (36-45). Por su parte, Tebarzt van Elst *et al.*, también encontraron diferencias significativas en el volumen del hipocampo y la amígdala bilateralmente; además encontraron reducciones significativas en el volumen de la corteza órbito-frontal izquierda (COF) (24%) y la corteza cingulada anterior derecha (26%) (38).

Se han utilizado distintas técnicas en los estudios con imagenología funcional. En cuanto a los estudios con Resonancia Magnética Funcional (RMF), Donegan *et al.* (2003) al evaluar a 15 pacientes con TPL, bajo un paradigma de reconocimiento de emociones, encontraron una hiperreactividad de la amígdala izquierda al exponer a los pacientes a caras con expresión de emociones neutras o negativas. Correlación que tendía a aumentar al asociarse el diagnóstico de Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT) (39). Driesen *et al.* (2004), al comparar pacientes con TPL con y sin TEPT, encontraron que las pacientes con TPL y con TEPT tenían una menor activación de la COF y otras áreas de Broca relacionadas con trauma (40). Por su parte Völlm *et al.* (2004), comparó pacientes con TPL, Trastorno de Personalidad Antisocial (TPA) y controles en tareas de control inhibitorio durante RMF. En ambos grupos de pacientes encontraron una activación más extensa de la corteza prefrontal y temporal; así, durante la tarea de inhibición los pacientes mostraron una activación bilateral y extensa del giro frontal superior, medio e inferior, incluyendo el cíngulo anterior. Durante la tarea de inhibición los controles mostraban activación

principalmente de la corteza dorso-lateral derecha y COF izquierda (41).

Herpetz *et al.* (2001), utilizando RMF y la respuesta BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) en pacientes con TPL expuestas a imágenes aversivas, encontró un aumento significativo en los niveles de oxigenación en la amígdala bilateralmente, y una sobreactivación en áreas medial e inferolateral de corteza frontal (42). Utilizando técnica de Tomografía por Emisión de Positrón Unico (SPECT), Goethals *et al.* encontraron en pacientes con TPL y TPA una reducción en el flujo cerebral regional en la corteza temporal lateral derecha, y en la corteza prefrontal polar y ventro-lateral derecha (43). Esto se correlacionaría con las funciones regulatorias alteradas en estos trastornos, propias del hemisferio derecho.

En general, se entiende que a partir de las alteraciones neurobiológicas estructurales y funcionales en pacientes con TPL se manifiesta una serie de alteraciones en las funciones neuropsicológicas. Posner *et al.* (1990) encontraron alteraciones en el control ejecutivo, en pruebas de ejecución continua tipo go/no-go, que se relacionó con mayor emocionalidad negativa (44). Otros estudios han destacado alteraciones sutiles en la percepción visuo-espacial y de aprendizaje en TPL, 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 parietal (45). Ruocco (2005) realizó un meta-análisis de las alteraciones neuropsicológicas en TPL, destacando disfunciones cognitivas en diferentes 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) (46).

Por su parte, Williams *et al.* (2006) utilizando electroencefalografía (EEG) de alta potencia, han encontrado 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 impulsividad (47). Estos hallazgos proveen soporte a la hipótesis de que las alteraciones en la integración de “alto-orden” y la regulación de la información, en TPL, puede tener consecuencias relacionadas con fenómenos cognitivos y emocionales.

En cuanto a los estudios sobre Cognición Social en pacientes con TPL, Fertuck *et al.* (2009) utilizaron la prueba de lectura de la mente en la mirada (RME: rea-

ding the mind the eyes) comparando 30 pacientes con TPL con controles sanos, y encontraron significativamente mejores resultados en TPL, tanto en caras con expresiones positivas, negativas y neutras. Estos mejores resultados podrían reflejar una mayor hipervigilancia, resultando en una mayor precisión. Los autores explican estos resultados, aludiendo a que los pacientes con TPL se han adaptado al trauma desde la infancia por medio de monitorear y predecir momento a momento los cambios en el estado emocional de otros para poder sobrevivir (48). Lynch *et al.* (2006) compararon pacientes con TPL y controles utilizando el paradigma de “morphing” (transformación), que consiste en una serie de caras que expresan distintas emociones desde neutro a intensidad creciente. Las pacientes con TPL fueron más sensibles que los controles en reconocer más tempranamente y con mayor precisión las emociones faciales. Esto sería una expresión de la alta sensibilidad emocional de estas pacientes (49).

Por su parte, últimamente el estudio de las habilidades de empatía ha cobrado importancia de manera de complementar el estudio de los procesos de cognición social y conducta interpersonal. Si bien es un concepto amplio, se entiende por empatía a un conjunto de procesos interrelacionados que permiten tanto saber qué está pensando o sintiendo la otra persona, como responder adecuadamente ante la experiencia del otro (50). 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 uno de tipo cognitivo, que involucra procesos de toma de perspectiva del otro y de la Teoría de la Mente (ToM) (51). Harari *et al.* (2010) utilizaron un paradigma que permite disociar la empatía cognitiva de la afectiva, y compararon un grupo de pacientes con TPL y controles, encontrando que las pacientes tenían niveles más altos de empatía afectiva que cognitiva, y el grupo de controles se comportó justamente de manera inversa, sugiriendo que existiría una disfunción en la capacidades de empatía en estos pacientes (52). Recientemente, Dziobek *et al.* (2011) realizaron un estudio con más de 50 pacientes con TPL y controles, evaluando los correlatos neurales de la empatía y cognición social. Utilizando el test de empatía multifacético (MET: Multi-faceted Empathy Test), que permite disociar los rendimientos de la empatía cognitiva y afectiva, se realizaron RMF de los pacientes y controles. Las pacientes con TPL mostraron déficit en ambos tipos de empatía. Durante las pruebas de empatía cognitiva los pacientes con TPL mostraron una significativa menor actividad cerebral en giro y sulcus temporal superior izquierdo (GTS/STS);

durante las pruebas de empatía afectiva los pacientes mostraron una significativa mayor actividad en la corteza insular central derecha. Los autores concluyen que las alteraciones funcionales en el GTS/STS y la corteza insular derecha representan mediadores patofisiológicos de las alteraciones en empatía en estas pacientes, como las dificultades en inferir los estados mentales en otros, y la excesiva sensibilidad o inestabilidad emocional interpersonal (53).

### MODELO ETIOPATOGÉNICO: APEGO Y NEUROBIOLOGÍA EN TRASTORNO DE PERSONALIDAD LÍMITE

Numerosos estudios han vinculado las alteraciones en las conductas de apego en la infancia y problemas en la competencia social y psicopatología en general (18-22-54-55). Así, para entender cómo las alteraciones en los vínculos de apego temprano modulan el potencial genético en la aparición de psicopatología infantil y adulta, debemos incorporar algunas nociones de la psicología y neurociencias del desarrollo.

De acuerdo con los estudios etológicos en humanos, aves y mamíferos, los infantes luego de nacer deben coordinar una serie de conductas de vinculación, las cuales son manifestación de una capacidad de coordinación neural básica que permite disponer de éstas desde el momento del nacimiento (56). Estas conductas deben entenderse como parte de un proceso de comunicación, que en los humanos al inicio es esencialmente no-verbal. Es finalmente un contacto polisensorial entre el infante y su madre, que incluye al menos las dimensiones visual/facial, tono y ritmo vocal, postura corporal y gestos (57). Desde el punto de vista del bebé, éste experimenta distintos estados psicofisiológicos, los cuales reflejan su grado de activación y necesidades. Los infantes carecen de la capacidad para regular estos estados, siendo, por tanto, la madre (o el padre) quien a su vez con su conducta y comunicación polisensorial/no-verbal, a través de una sincronización y transacción afectiva, regula interactivamente el estado afectivo del bebé. A esto se le ha denominado *Respuesta Sensible* (3-4-57).

De acuerdo con las neurociencias del desarrollo, en el hemisferio derecho del cerebro recaería una serie de funciones vitales dentro de los primeros años de vida, a saber: comunicación no-verbal, regulación de estados afectivos y fisiológicos (57-58-59), control de funciones vitales que apoyan la supervivencia y la regulación del estrés (60). Por su parte, en los primeros 3 años de vida ocurren hitos centrales de la maduración del cerebro derecho: maduración de la corteza orbito-frontal (61),

mielinización del cuerpo caloso (62), establecimiento de los ritmos circadianos y ritmicidad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) entre otros (63). Según Allan Shore, estos tres primeros años de vida serían un periodo crítico en que el cerebro derecho inmaduro va siendo moldeado por el cerebro derecho maduro de la madre, a través de procesos de regulación afectiva interactiva (57). Así este modelamiento determina estrategias de autorregulación afectiva, dando forma así a las conductas de apego (seguro/inseguro) que podrán observarse en el infante (61-64).

Mary Ainsworth (1978) describió que al interior de las relaciones de apego la respuesta del cuidador cumple un rol central, al organizar el psiquismo del infante a partir de la *respuesta sensible* (2). Estudiando a las madres de los niños que presentaban apego seguro vio que había dos características centrales que de buena forma predecían el patrón de apego seguro: la disponibilidad de la figura de apego (en cuanto presencia o ausencia) y la sensibilidad (en cuanto al tipo de respuesta). En la actualidad Megan Gunnar ha demostrado una asociación entre el apego inseguro y alteraciones en el eje HHA, determinando que las cualidades de atención, sensibilidad y responsividad en los cuidadores predecían un apego seguro y un eje HHA normal (65-66). Así, a partir de las experiencias de apego temprano y la modulación del cerebro derecho se van formando las representaciones de apego internas o MOI enunciados por Bowlby, los cuales a su vez son básicos en el establecimiento de las capacidades de autorregulación afectiva, proceso que a su vez es central en el desarrollo de lo que Peter Fonagy denominó *Mentalización* (3-67).

Bateman y Fonagy definen mentalización como el 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 ejemplo deseos, motivos, emociones y necesidades (68). Para Fonagy la capacidad de mentalizar se desarrolla a partir de la primera infancia en adelante dependiendo de las experiencias tempranas, los patrones de apego seguro, el desarrollo cognitivo y las estrategias de regulación afectiva. Todos estos procesos a su vez son inter-dependientes y alteraciones en uno de ellos podrían favorecer alteraciones en la mentalización. Por su parte, característica de la psicopatología del TPL son las distorsiones cognitivas, alteración en la capacidad de interpretar la intención de los otros, desregulación afectiva, desregulación del self (poco integrado y no autónomo), alteraciones en el comportamiento interpersonal y conductas de autoagresiones y para-suicida. De esta manera el TPL podría entenderse como resultado de una falla en el

modelamiento del cerebro derecho y el desarrollo de la mentalización asociado a experiencias traumáticas (3-61-67-70).

Mary Main investigó cómo los patrones de apego de la infancia temprana y la consecuente formación de los MOI se podían investigar como modelos de apego en adultos a través de Entrevista de Apego en Adultos (10). Observó que las personas que poseían un patrón de apego seguro tenían realmente *un solo* modelo de trabajo (71). Así, el “modelo de trabajo único”, propio del apego seguro, logra integrar distintas representaciones del self y los otros, con coherencia, continuidad y flexibilidad. Esto concuerda con la patogénesis del TPL, en la cual el apego inseguro determina la formación de múltiples modelos de trabajo interno, representaciones no integradas del self y los otros, perdiéndose el sentido global del self como agente (72). A partir de estos procesos, que organizan implícitamente la experiencia, surgen las alteraciones en la auto-imagen, identidad y autonomía propias de este trastorno (3-70).

## DISCUSIÓN

### Vínculos de apego y ambiente social

De acuerdo con el modelo de la psicología del desarrollo, existe una interacción transaccional y dinámica entre múltiples factores, todo lo cual favorecerá, a lo largo del desarrollo, la emergencia de un trastorno. Tanto el desarrollo psicológico como el psicopatológico están en cierta forma regidos por los principios de multifinalidad y equifinalidad (72). Por multifinalidad se entiende un factor etiológico determinado que puede producir diferentes efectos. Por ejemplo, la influencia del polimorfismo funcional de la región promotora del transportador de serotonina (PPT5'HT) que confiere susceptibilidad al trauma (Caspi, 2003; Kendler, 2004). Mientras que por equifinalidad se entiende que una variedad de factores puede conducir a un resultado similar; por ejemplo, la etiopatogenia del TPL (69-70). Peter Fonagy *et al.*, describen el desarrollo psicológico y psicopatológico particularmente para TPL como un Modelo de Retroalimentación Biosocial del Reflejo Afectivo, en el cual existe una *transacción constante* entre los factores biológico-temperamentales con los factores afectivos-sociales-interpersonales de su ambiente. En este modelo la capacidad del cuidador (madre o padre) de reflejar y mentalizar la afectividad del infante es determinante en el desarrollo de las habilidades emocionales, el autocontrol y la mentalización del niño (69).

De forma que, como hemos visto, en la etiopatogenia del TPL interfiere una multitud de factores. Fac-

tores centrales serían los fenómenos traumáticos en la primera infancia, y también posteriores, como abuso sexual, negligencia y maltrato (19-20-21). Los ambientes familiares suelen ser poco cohesionados, inestables, caóticos, donde generalmente hay graves problemas de crianza (14-15-16). Por su parte, los factores temperamentales también confieren un riesgo importante al aumentar la vulnerabilidad a los eventos traumáticos (27) y esta vulnerabilidad interactúa dinámicamente con los fenómenos psicosociales (73). Interesantemente, estudios longitudinales han demostrado que el estilo afectivo e interaccional también constituye un factor significativo en la patogénesis del TPL. Destacan en esto los bajos niveles de afectividad y conductas agresivas de parte de ambos padres (17), disrupciones de comunicación, comportamiento atemorizante, falta de sintonía afectiva, la inversión de roles y el retraimiento materno inapropiado (18). Numerosos estudios han sido consistentes en encontrar un apego de tipo inseguro en pacientes con TPL (18-23-24).

### Neurobiología social

Los hallazgos respecto a los estilos afectivos e interactivos y los patrones de apego de estos pacientes sumados a las alteraciones neurobiológicas características descritas concuerdan plenamente con el modelo de regulación interactiva y modelamiento de las funciones y estructura del cerebro derecho planteado por Allan Shore (4-57-64). Este autor dice que tanto para el desarrollo psicológico como para las funciones del sistema de apego es necesaria la transformación de la regulación externa (interactiva) en regulación interna (autorregulación), proceso que requiere una maduración experiencia-dependiente en áreas críticas del cerebro. Centrándose en la vital importancia que tiene la experiencia de regulación afectiva diádica, Allan Shore concibe el concepto de Trauma Relacional Temprano (TRT). A diferencia de otros tipos de trauma (como el abandono, el maltrato físico, la negligencia, o el abuso sexual), el TRT es generado por cuidadores abusivos que inducen estados afectivos negativos, que prestan poca protección a situaciones de peligro de sus hijos, emocionalmente inaccesibles, y que en vez de modular la experiencia reaccionan inapropiadamente a las emociones y al estrés de sus hijos. Participan mínima o impredeciblemente en los diferentes procesos de regulación diádica y al no ofrecer ninguna reparación interactiva, el infante perdura bajo intensa afectividad negativa por largo tiempo (61-64). Así, el efecto de las situaciones traumáticas en general y del TRT sería una alteración en la maduración en las estructuras del he-

misferio derecho, sobre todo la COF, el hipocampo y la amígdala, cuya maduración es dependiente de la experiencia, formándose en el contexto de un patrón de apego inseguro y estrategias de autorregulación deficientes. Todo esto determinará estados persistentes de desregulación afectiva y a partir de estos estados, a lo largo del desarrollo, una alteración en la mentalización y la aparición de desórdenes del self, sustento psicopatológico de trastornos como el TPL (61-64). El trauma psicológico, sea éste de diversos tipos, ha demostrado tener efectos claros no sólo sobre el cerebro y el hemisferio derecho, sino también sobre el eje HHA, que perdurarían a lo largo del desarrollo (74-75).

Los estudios de neuroimágenes con RM en TPL han encontrado, coincidentemente, alteraciones en áreas del cerebro particularmente sensibles al estrés y al trauma. Los hallazgos más frecuentes son una reducción bilateral del volumen del hipocampo y la amígdala (35-36-37-76), disminución del volumen de la corteza orbito-frontal izquierda (COF) y la corteza cingulada anterior derecha (38), y también una menor activación durante tareas de regulación de la corteza dorso-lateral derecha y COF izquierda (41). Destaca en el Neuro-SPECT una reducción en el flujo cerebral regional en la corteza temporal lateral derecha y la corteza prefrontal polar y ventro-lateral derecha (43). Todas estas alteraciones cerebrales concuerdan coherentemente, como sustento neurobiológico con las alteraciones en funciones ejecutivas y atencionales (44-46-47) y las alteraciones en cognición social y empatía (*cerebro social*) encontradas en estos pacientes (48-49-52-53). El cerebro social, según Cozolino, involucra justamente estructuras como la COF, cortezas somatosensoriales, insular y cingulada, amígdala, hipocampo e hipotálamo y también incluye sistemas como el de reconocimiento facial y de expresiones faciales y el sistema de resonancia y reflejo afectivo (77). De especial interés son los recientes hallazgos de Dziobek *et al.* en que durante las pruebas de empatía bajo RMf, los pacientes con TPL mostraron una significativa menor respuesta y menor actividad cerebral en giro y sulcus temporal superior izquierdo (GTS/STS) (53). Estas áreas, junto a otras como la COF y sub-áreas de la corteza prefrontal medial, han sido fuertemente vinculadas por otros autores con las redes neurales que subyacen a las habilidades de empatía (reconocimiento de expresiones emocionales en otros) y funciones de la Teoría de la Mente (toma de perspectiva del otro) (78-79).

Las alteraciones en el cerebro social son el correlato correspondiente esperable del trauma (relacional), negligencia afectiva y de la perpetuación de la desregulación cognitiva y afectiva, alterando el desarrollo de

la mentalización y el self. El compromiso de estas áreas del cerebro especialmente sensibles determina un endo-fenotipo altamente vulnerable a padecer el TPL. Por otra parte, dada la plasticidad del cerebro social y su maduración experiencia-dependiente, es posible que este tipo de modelos multifactoriales, transaccionales y dinámicos pueda explicar a partir de una perspectiva del desarrollo otros trastornos psiquiátricos.

## CONCLUSIONES

La teoría del apego desde el punto de vista actual es una teoría de la regulación. A partir del apego seguro se forman modelos internos y funciones psico-biológicas que permiten la autorregulación y el correcto desarrollo del self. Centrada tanto en la conducta y regulación permite mayor integración con hallazgos neurobiológicos y psicosociales. Integrando la evidencia de los factores psicosociales, de la investigación en apego y neurociencias se puede comprender la psicopatología del TPL como el resultado de una etiopatogenia multifactorial. La alteración en el desarrollo de la autorregulación y la mentalización son características esenciales que permiten entender la ontogenia y la psicopatología central de este trastorno.

## REFERENCIAS

1. Bowlby J. Formación y pérdida de vínculos afectivos. En: Bowlby J, autor. Vínculos afectivos, formación, desarrollo y pérdida. Madrid: Editorial Morata; 1986. pp. 153-190
2. Ainsworth MDS. Patterns of attachment. In: Ainsworth MDS, Blehar MC, Waters E, Wall S, autores. A psychological study of the Strange Situation. Hillsdale, NJ: Editorial Lawrence Erlbaum; 1978. pp. 20-35
3. Fonagy P, Target M, Gergely G. Attachment and borderline personality disorder. A theory and some evidence. *Psychiatr Clin North Am* 2000; 23: 103-2
4. Schore AN. Attachment and the regulation of the right brain. *Attach Hum Dev* 2000; 2: 23-47
5. Marrone M. Sobre los modelos representacionales. En: Marrone M, autor. La Teoría del Apego: Un Enfoque Actual. Madrid: Editorial Psimática; 2001. pp. 73-85
6. Main M, Solomon J. Discovery of an insecure-disorganized/disoriented attachment pattern: procedures, findings and implications for the classification of behaviour. In: Brazelton TB, Yogman MW, Editors. Affective development in infancy. Norwood, NJ: Ablex Press; 1986. pp. 95-124
7. Lewis M, Feiring C, Rosenthal S. Attachment over Time. *Child Dev* 2000; 71: 707-720
8. Collins N, Read SJ. Representations of attachment: The structure and function of working models, advances in Personal Relationships. In: Bartholomew K, Perelman D, Editors. Attachment Process in Adulthood. Londres: Jessica Kingsley Press; 1994. pp. 53-90
9. Crittenden PM. Internal representational models of attachment relationships. *Infant Mental Health Journal* 1990; 11: 259-277



10. Main M, Kaplan N, Cassidy J. Security in infancy, childhood, and adulthood: A move to the level of representation. In: Bretherton I, Waters E, Editors. *Growing points of attachment theory and research*. Monographs of The Society for Research in Child Development. Chicago: University of Chicago Press; 1985. pp. 66-104
11. Waters E, Merrick S, Treboux D, Crowell J, Albersheim L. Attachment stability in infancy and early adulthood: A 20-year longitudinal study. *Child Dev* 2000; 71: 684-689
12. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>a</sup> ed, text rev.* Washington DC, USA: American Psychiatric Publishing Inc; 1994
13. 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: 533-545
14. Feldman RB, Zerkowitz 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: 157-163
15. Johnson JG, Cohen P, Smailes EM, Skodol AE, Brown J, Oldham JM. Childhood verbal abuse and risk for personality disorders during adolescence and early adulthood. *Compr Psychiatry* 2001; 42: 16-23
16. Russ E, Heim A, Western D. Parental bonding and personality pathology assessed by clinician report. *J Personal Disord* 2003; 17: 522-536
19. Johnson JG, Cohen P, Chen H, Kasen S, Brook JS. Parenting behaviours associated with risk for offspring personality disorder during adulthood. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 579-587
18. 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: 1-23
19. Levy KN. The implications of attachment theory and research for understanding borderline personality disorder: a preliminary study. *Dev Psychopathol* 2005; 17: 959-986
20. 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: 193-211
21. MacLean LM, Gallop R. Implications of childhood sexual abuse for adult borderline personality disorder and complex posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 369-71
22. Agrawal H, Gunderson J, Holmes BM, Lyons-Ruth K. Attachment Studies with Borderline Patients: A Review. *Harv Rev Psychiatry* 2004; 12: 94-104
23. Allen J, Fonagy P, Bateman A. *Borderline Personality Disorder*. In: Allen J, Fonagy P, Bateman A, *autors.* *Mentalizing in Clinical Practice*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2008. pp. 259-91
24. Sroufe A, Egeland B, Carlson EB, Collins A. *Behavioral and Emotional Disturbances*. In: Sroufe A, Egeland B, Carlson EB, Collins A, *autors.* *The Development of the Person: The Minnesota Study of Risk and Adaptation from Birth to Adulthood*. New York: Guilford Press; 2005. pp. 239-64
25. 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
26. 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
27. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, *et al.* Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science* 2003; 301: 386-9
28. 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
29. Goodman M, New A, Siever L. Trauma, genes, and the neurobiology of personality disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1032: 104-16
30. Siever LJ, David KL. A Psycho Biological Perspective on the Personality Disorders. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1647-58
31. Grosjean B, Tsai GE. NMDA neurotransmission as a critical mediator of borderline personality disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2007; 32: 103-15
32. Stanley B, Siever LJ. The Interpersonal Dimension of Borderline Personality Disorder: Toward a Neuropeptide Model. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 24-39
33. Strathearn L, Fonagy P, Amico J, Montague PR. Adult Attachment Predicts Maternal Brain and Oxytocin Response to Infant Cues. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 2655-66
34. Lyoo IK, Han MH, Cho DY. A brain MRI study in subjects with borderline personality disorder. *J Affect Disord* 1998; 50: 235-43
35. 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
36. 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
37. 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
38. 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
39. Donegan NH, Sanislow CA, Blumberg HP, Fulbright RK, Lacadie C, Skudlarski P, *et al.* Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1284-93
40. Driessen M, Beblo T, Mertens M, Piefke M, Rullkoetter N, Silva-Saavedra A, *et al.* Post traumatic stress disorder and fMRI activation patterns of traumatic memory in patients with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 603-11
41. Völlm B, Richardson P, Stirling J, Elliott R, Dolan M, Chaudhry I, *et al.* Neurobiological substrates of antisocial and borderline personality disorder: preliminary results of a functional fMRI study. *Crim Behav Ment Health* 2004; 14: 39-54
42. Herpertz SC, Dietrich TM, Wenning B, Krings T, Erberich SG, Willmes K, *et al.* Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 292-8
43. 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
44. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 1990; 13: 25-54
45. O'Leary KM, Brouwers P, Gardner DL, Cowdry RW. Neuropsychological testing of patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 106-11

46. Ruocco AC. The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review. *Psychiatry Res* 2005; 137: 191-202
47. 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: 181-8
48. 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: 1979-88
49. 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: 647-55
50. 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. pp. 3-15
51. Davis M. Measuring individual differences in empathy: evidence for a multidimensional approach. *J Pers Soc Psychol* 1983; 44: 113-126
52. Harari H, Shamay-Tsoory SG, Ravid M, Levkovitz Y. Double dissociation between cognitive and affective empathy in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 2010; 175: 277-9
53. 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: 539-48
54. Elicker J, Englund M, Sroufe LA. Predicting peer competence and peer relationships in childhood from early parent-child relationships. In: Parke P, Ladd G, editors. *Family-peer relationships: Modes of linkage*. Hillsdale, NJ: Erlbaum publishing; 1992. pp. 77-106
55. Sroufe LA, Egeland, B, Kreutzer T. The fate of early experience following developmental change: Longitudinal approaches to individual adaptation in childhood. *Child Dev* 1990; 61: 1363-1373
56. Hruby R, Hasto J, Minarik P. Attachment in integrative neuroscientific perspective. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32: 111-20
57. Schore AN. Back to basics: Attachment, Affect Regulation, and the Developing Right Brain: Linking Developmental Neuroscience to Pediatrics. *Pediatr Rev* 2005; 26: 204-17
58. Pribram KH. On Brain and Value: utility, preference, play and creativity. In: Pribram KH, editor. *Brain and values: Is a biological science of values possible*. Mahwah, NJ: Erlbaum publishing; 1998. pp. 337-58
59. Schore AN. Structure-Function Relationship of the Orbitofrontal Cortex. In: Schore AN, autor. *Affect regulation and the origin of the self: The neurobiology of emotional development*. Mahwah, NJ: Erlbaum publishing; 1994. p. 34-70
60. Wittling W. The right hemisphere and the human stress response. *Acta Physiol Scand Suppl* 1997; 640: 55-59
61. 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. pp. 266-306
62. Paus T, Collins AC, Leonard B, Zijdenbos A. Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies. *Brain Res Bull* 2001; 54: 255-266
63. Matthews SG. Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 373-380
64. Schore AN. The effects of relational trauma on right brain development, affect regulation, and infant mental health. *Infant Ment Health J* 2001; 22: 201-269
65. Gunnar M, Brodersen L, Nachmias M, Buss K, Rigatuso R. Stress reactivity and attachment security. *Dev Psychobiol* 1996; 29: 10-36
66. Gunnar M. Quality of Early Care and Buffering of Neuroendocrine Stress Reactions: Potential Effects on the Developing Human Brain. *Prev Med* 1998; 27: 208-11
67. Fonagy P, Luyten P, Strathearn L. Borderline personality disorder, mentalization, the neurobiology of attachment. *Infant Ment Health J* 2011; 32: 47-69
68. 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. pp. 55-110
69. 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. pp. 145-202
70. Linehan MM. Borderline Personality Disorder: Concepts, Controversies and Definitions. In: Linehan MM, autor. *Cognitive-behavioural treatment of borderline personality disorder*. New York: Guilford Press; 1993. pp. 3-27
71. Main M. Metacognitive knowledge, metacognitive monitoring, and singular (coherent) vs. Multiple (incoherent) model of attachment: findings and directions for future research. In: Parkes CM, Stevenson-Hinde J, Marris P, editors. *Attachment across the life cycle*. London: Tavistock/Routledge Press; 1991. pp. 127-159
72. Gabbard G. 'Bound in a nutshell': Thoughts on complexity, reductionism, and 'infinite space'. *Int J Psychoanal* 2007; 88: 559-74
73. Cicchetti D, Rogosch FA. Equifinality and multifinality in developmental psychopathology. *Dev Psychopathol* 1996; 8: 597-600
74. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 975-90
75. Heim C, Newport DJ, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 575-81
76. Stein MB, Yehuda R, Koverola C, Hanna C. Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual abuse. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 680-86
77. Schmahl CG, Vermetten E, Elzuga BM, Bremner DJ. Magnetic resonance imaging of hippocampal and amygdala volume in women with childhood abuse and borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 2003; 122: 193-98
78. Cozolino L. The Social Brain: A Thumbnail Sketch. In: Cozolino L, autor. *The Neuroscience of Human Relationships*. NY-London: Norton Press; 2006. pp. 50-65
79. Völlm BA, Taylor AN, Richardson P, Corcoran R, Stirling J, McKie S, *et al.* Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage* 2006; 29: 90-98
80. Schulte-Rüther M, Markowitsch HJ, Fink GR, Pieké M. Mirror neuron and theory of mind mechanism involved in face-to-face interactions: a functional magnetic resonance imaging approach to empathy. *J Cogn Neurosci* 2007; 19: 54-72