

Osobowość borderline – od psychoanalizy do epigenetyki. Biologiczne podłoże więzi

Borderline personality – from psychoanalysis to epigenetics. Biological basis of attachment

Małgorzata Juraś-Darowny¹, Dominik Strzelecki², Monika Talarowska¹

¹Institut Psychologii, Wydział Nauk o Wychowaniu

²Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Summary

In terms of object relations theory, borderline personality disorder (BPD) is characterized by a structural abnormality of identity, conflicting representations of self and others, and disorganization of attachment – a construct rooted in an individual's early experiences and central to the relationships established later in life.

A special role in the formation of attachment style is attributed to the relationship with the caregiver and to difficult experiences or traumas from early developmental stages. These experiences not only provide the psychological basis for the development of an insecure attachment style, but also leave a biological mark in the body in the form of epigenetic modifications.

Although research on epigenetic modifications in BPD is scarce, a growing body of evidence supports the importance of oxytocin – the “social peptide” underlying attachment – in the etiology of BPD. We believe that the study of epigenetic modifications that affect the action of oxytocin in the BPD clinical population will provide a better understanding of the basis and process of development of the disorder, as well as provide a therapeutic direction to work effectively in the major areas of BPD.

Słowa kluczowe: zaburzenie osobowości borderline, epigenetyka, oksytocyna

Key words: borderline personality disorder, epigenetics, oxytocin

Wprowadzenie

Z uwagi na wzrastające rozpowszechnienie, wysokie ryzyko samobójstw i częste współwystępowanie symptomów innych zaburzeń [1–4], zaburzenia osobowości borderline (*borderline personality disorder*, BPD) stanowią obecnie przedmiot licznych badań naukowych zgłębiających ich etiologię i przebieg, zyskując tym samym

miano „osobowości naszych czasów” [5]. Klasyfikacja DSM-5 włącza BPD do wiązki B zaburzeń osobowości, których wspólnym przejawem jest nadmierna emocjonalność, teatralność i brak stabilności zachowania [6]. Kryteria wymieniane przez DSM-5 wskazują na dwojaką (strukturalną i funkcjonalną) naturę symptomów BPD – z jednej strony zaburzenie ujawnia się w patologicznych cechach osobowości, z drugiej w upośledzeniu jej funkcjonowania [7].

Obserwowane jest ono głównie w obszarze funkcjonowania „ja”: osoby z BPD nie posiadają spójnego, zintegrowanego pojęcia „ja”, wskutek czego niestabilna pozostaje również ich samoocena, poczucie tożsamości, system wartości, czy wyznaczone przez nie cele [8]. Wynikający z tego brak ugruntowania uniemożliwia skuteczne radzenie sobie z doświadczanymi negatywnymi emocjami, nie pozwala na rozwinięcie adekwatnego poczucia odpowiedzialności czy samokrytycyzmu [9, 10], a jednocześnie skutkuje podatnością na przelotne stany psychotyczne i depresyjne [11].

Dotknięte deficytami pozostaje również funkcjonowanie interpersonalne: osoby z BPD wykazują mniejszą zdolność do rozpoznania uczuć i potrzeb innych przy równoczesnej istotnie wyższej wrażliwości i podatności na zranienie [9]. Bliskich postrzegają przez pryzmat własnych potrzeb interpersonalnych, często diametralnie zmieniając opinię na ich temat – w jednej chwili dokonując ich skrajnej idealizacji, w drugiej oskarżając o zdradę i zaniedbania [12, 13]. Wpływa to na charakter relacji intymnych, które naznaczone są intensywnością i zmiennością, nieufnością i konfliktami, a także nadmiernym zaangażowaniem przechodzącym w wycofanie pod wpływem lęku przed opuszczeniem [13–15]. Doświadczania opisanych stanów odzwierciedlają korowe cechy osobowości obserwowane w BPD: negatywną emocjonalność, trudność w kontroli impulsów oraz tendencję do zachowań opozycyjnych [16].

Osoby z BPD bardzo często doświadczają także nieproporcjonalnej do zdarzeń czy okoliczności intensywności i labilności emocji, w tym poczucia niepokoju i obywatelskiego lęku przed rozłąką [9, 10]. Wysoka niepewność w sytuacji samotności skutkuje zależnością i brakiem tolerancji na ten stan [12], co z kolei wzmaga depresyjność skoncentrowaną wokół poczucia wstydu, bycia nieszczęśliwym, żalonym i bezwartościowym [9, 10]. Z kolei ograniczenia w zakresie emocjonalnej kontroli prowadzą do nasilonej impulsywności oraz skłonności do podejmowania ryzyka ukierunkowanego głównie na natychmiastowe zaspokajanie potrzeb [17]. Opisywana emocjonalność jest przy tym napiętnowana uporczywie utrzymującym się uczuciem złości i irytacji, nawet w odpowiedzi na bodźce o pozornie małym znaczeniu [9, 10].

Teorie relacji z obiektem a struktura i funkcjonowanie osób z BPD

W celu lepszego zrozumienia objawów składających się na obraz kliniczny zaburzenia oraz leżących u ich podstaw mechanizmów, podejmuje się próby umieszczenia ich w kontekście teorii psychologicznych. Ze względu na dominujące w obrazie klinicznym BPD objawy z obszaru pojęcia „ja” oraz percepcji i wzorców relacji interpersonalnych, adekwatne zdaje się odwołanie do psychodynamicznej teorii relacji z obiektem, która ujmuje w swoich założeniach zarówno proces rozwoju zinternalizowanych reprezentacji *self* i obiektu, jak i wyłanianie się ego i superego.

Kernberg [18, 19] w swoich pracach wyróżnił trzy poziomy organizacji osobowości – psychotyczny, borderline i neurotyczny. Choć nie są one równoznaczne z zaburzeniami osobowości, późniejsze prace Kernberga [20] umiejscawiają je w kontekście patologii osobowości, dzieląc organizację borderline na organizację borderline wyższego poziomu (obejmującą osobowość zależną, histrioniczną i unikającą) oraz borderline niższego poziomu (obejmującą osobowość paranoiczną, schizoidalną, schizotypową, borderline i antyspołeczną). Zgodnie z przytaczaną teorią, poziom organizacji osobowości (a jednocześnie głębokości patologii) jest w dużej mierze zależny od poziomu integracji struktur psychicznych, którego wyraz stanowią zauważane objawy [21].

Nieprawidłowości w zakresie integracji pozytywnych i negatywnych reprezentacji *self* i obiektu oraz łączących je relacji prowadzą do rozszczepienia – mechanizmu, wskutek którego osoby z BPD oscylują często między dewaluacją i idealizacją rzutowaną zarówno na siebie, jak i na otoczenie zewnętrzne [12].

Rozszczepienie w BPD zdaje się być zakorzenione w fiksacji na fazie separacji-indywiduacji, w której następuje integracja reprezentacji *self* oddzielnego od reprezentacji matki [22], włącznie z towarzyszącymi im, pozytywnym i negatywnym afektem [23]. Wyraźne rozróżnienie pomiędzy reprezentacjami pozytywnymi a negatywnymi utrwała się jako mechanizm chroniący obiekt postrzegany jako satysfakcjonujący przed odczuwanym względem niego rozczarowaniem, gniewem czy nienawiścią [21]. Jako taki, dobry obiekt zostaje zatem ocalony przed całkowitym zniechęceniem [12], a relacja z nim podtrzymana.

Zgodnie z teorią Mahler [22], w prawidłowym procesie rozwoju faza separacji-indywiduacji poprzedza fazę stałości obiektu, w której reprezentacja obiektu – cenionego już nie tylko przez wzgląd na zaspokajane przez niego potrzeby, ale również pomimo jego negatywnych aspektów – zostaje utrwalona w psychice dziecka tak, że może ono funkcjonować samodzielnie, a jednocześnie przywoływać uwewnętrzniony obraz opiekuna np. w celu ukojenia. Bez rozwiniętej stałości obiektu, dziecko w sytuacji rozłąki boi się, że opiekun odszedł już na zawsze [12]. Wzorzec ten utrzymuje się również w późniejszym życiu. Oczekiwanie odrzucenia ze strony ważnej osoby lub jej niedostępności, wzmacnia negatywną reprezentację siebie jako niemożliwego do pokochania oraz innych jako odrzucających [24]. Z jednej strony, pacjenci z BPD pozostają zatem pod wpływem skrajnie pozytywnych i negatywnych reprezentacji – doświadczają labilnych stanów emocjonalnych, wkraczają w związki pełne chaosu, angażują się w impulsywne autodestruktywne zachowania oraz często nie są w stanie zrozumieć zachowania innych [21]. Z drugiej strony, towarzyszy im nieustanny, obezwładniający lęk przed rozłąką i porzuceniem [12], naznaczający wszelkie relacje brakiem bezpieczeństwa, niepewnością, niestabilnością i poszukiwaniem zaspokojenia własnych potrzeb. W konsekwencji, pacjenci z BPD nie potrafią funkcjonować w ramach społecznych interakcji wymagających zaufania, współpracy i pozyskiwania społecznej akceptacji [25].

Choć na obraz kliniczny BPD składają się objawy obserwowane w wielu wymiarach funkcjonowania [26], mogą być one w istocie zakorzenione właśnie w nieprawidłowym różnicowaniu i integrowaniu obrazu siebie i innych – pozytywnej i negatywnej reprezentacji *self* i obiektu. Według zespołu Kernberga [27] brak równowagi emo-

cjonalnej charakterystyczny dla BPD może być objawem wtórnym do niestabilnego poczucia *self* i sprzecznych reprezentacji obiektu. Internalizacja relacji z obiektem w okresie wczesnego dzieciństwa stanowi bowiem fundament nie tylko dla później ewoluujących struktur psychicznych, ale również dla nieświadomych konfliktów [28]. Struktury diad relacji *self* i obiektu stanowią raczej odzwierciedlenie subiektywnych doświadczeń rozwojowych niż ich rzetelny obraz, jednak to właśnie one pełnią funkcję nadrzędną, organizując motywację i zachowanie na późniejszych etapach życia [21]. Tym samym, brak integracji pozytywnych i negatywnych aspektów wczesnych relacji z obiektem będzie wyznaczał ton dla relacji nawiązywanych również w życiu dorosłym, często nadając im intensywny, burzliwy i chaotyczny charakter właściwy dla BPD. Mimo emocjonalnej natury obserwowanych przy tym objawów, znamieną jest towarzysząca im aktywacja odpowiednich, uzasadniających ich pojawienie się treści poznawczych [21, 29].

Teoria przywiązania Johna Bowlby'ego

Z omawianych ujęć wyłania się obraz BPD pojmowanego jako strukturalna nieprawidłowość tożsamości z ubogimi i sprzecznymi reprezentacjami siebie i innych oraz z towarzyszącą znaczną dezorganizacją przywiązania [30]. Relacja z obiektem pozostaje nacechowana skrajnością, sprzecznością i nieustannym poczuciem zagrożenia porzuceniem. Charakterystyka ta składa się na specyficzny wzorec przywiązania opisywanego przez Johna Bowlby'ego [31].

Szukając ram dla zrozumienia zaburzeń osobowości – ich rozwoju i utrzymania – Lyddon i Sherry [29] opisują pozabezpieczne style przywiązania charakterystyczne dla poszczególnych jednostek diagnostycznych. Styl przywiązania specyficzny dla BPD nacechowany jest brakiem stabilności i dynamicznym przechodzeniem pomiędzy pozostałymi pozabezpiecznymi stylami przywiązania [29]. Nie posiadający stałego wzorca przywiązania pacjenci z BPD, pozostając pod silnym wpływem czynników zewnętrznych, mogą prezentować się jako chwiejni, wzbudzający niechęć, impulsywni, wysoce emocjonalni, bezradni czy odczuwający wewnętrzną pustkę [29].

W zależności od przyjmowanej przez badaczy koncepcji, BPD wiązane jest z wieloma stylami przywiązania – stylem lękowym, lękowo-zaabsorbowanym, zaabsorbowanym, unikającym, lekceważącym. Niezależnie od przyjętej terminologii znamieny zdaje się w każdym z tych przypadków – pozabezpieczny charakter więzi [32–36].

Warto wspomnieć, że w badaniu przeprowadzonym przez Levy'ego i wsp. [32], poszczególne style przywiązania odpowiadały różnym obszarom objawów BPD – styl lękowy wiązał się z brakiem stałego poczucia tożsamości (na poziomie trendu), styl zaabsorbowany z obawami i reakcjami dotyczącymi rzeczywistego lub wyobrażonego porzucenia, a styl unikowy z odczuwaną złością.

Choć pozabezpieczny styl przywiązania przyjmuje różne formy, wszystkie z nich są nasilone wśród pacjentów BPD w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną [37]. Być może chwiejność w BPD wykracza poza emocjonalność, skutkując także oscylacją pomiędzy pozabezpiecznymi stanami przywiązania i odpowiadającymi im objawami. Uwidaczniający się w ten sposób brak stałego wzorca przywiązania jest odzwierciedle-

niem wielu niekompatybilnych reprezentacji relacji z obiektem, powstałych na skutek sprzecznych doświadczeń okresu wczesnodziecięcych [38, 39].

Z kolei w badaniach przeprowadzonych na próbie nastolatków, reprezentacja relacji z obiektem w BPD obejmowała nie tylko bardziej wrogi obraz opiekuna, ale również odznaczała się większym stopniem złożoności niż w przypadku zdrowych rówieśników i innych grup klinicznych [40]. Autorzy sugerują przy tym, że reprezentacje w BPD mogą być zniekształcone – płytkie i jednowymiarowe, nadmiernie złożone, wraz z towarzyszącą im zmiennością afektu [40].

Źródła pozabezpiecznych stylów przywiązania w BPD

Brak stałego wzorca przywiązania ujawniający się w zdezorganizowanym stylu przywiązania pozwala odróżnić BPD nie tylko od zdrowych grup kontrolnych, ale również od innych grup klinicznych [36, 40, 41]. Badania analizujące przywiązanie w BPD wymieniają jako charakteryzujące je elementy między innymi: brak dostępności figury przywiązania, wycofanie, któremu towarzyszą gniew, kompulsywne poszukiwanie opieki [42], niższe poczucie sprawczości [43], nadmierna zależność przy jednoczesnej obecności cech aspołecznych [44], wrażliwość na porzucenie i samotność [45], dezorganizacja więzi w okresie od 12 do 24 m. ż., matczyzna wrogość, rozmycie granic, rozpad rodziny (odejście ojca) stres rodzinny i często nierozwiązane doświadczenia straty lub traumy [34]. Przesłanki te sugerują, że BPD i jego objawy należałoby rozpatrywać w kontekście trudnych doświadczeń bądź traum z wczesnych etapów rozwojowych.

Według teorii Bowlby’ego to właśnie pierwszy rok życia jest kluczowy dla budowania więzi emocjonalnej pomiędzy dzieckiem a matką [46]. Cechy BPD związane są z samym pozabezpiecznym stylem przywiązania oraz innymi znaczącymi czynnikami zakorzenionymi w tym okresie – z percepcją matki jako niedbającej [47], dezorganizacją relacji z obydwójgiem rodziców, brakiem bezpieczeństwa w relacji z ojcem czy niewykształceniem więzi z matką [47, 48].

Rola opiekunów dla prawidłowego rozwoju potomstwa jest szczególnie istotna. Transmisja zachowań pomiędzy matką a jej dzieckiem obserwowana jest bowiem nie tylko wśród ludzi, ale także wśród innych naczelnych [49], wskazując tym samym na jej pierwotny i naturalny charakter. Znaczenie mają przy tym zarówno zachowania opiekuńcze [50], jak i doświadczenia prenatalne: depresyjny lub lękowy nastrój matki wpływa na noworodka – jego rozwój, reakcję na stres, a także ekspresję jego genomu [51].

Biologiczne podłoże więzi – rola mechanizmów epigenetycznych

Charakter biologicznych predyspozycji (ang. *biological embedding*) determinujących różne trajektorie późniejszego rozwoju, a powiązanych prawdopodobnie ze stylem rodzicielskim i wczesnymi trudnymi doświadczeniami, zauważalny jest już w trzecim miesiącu życia [52].

Jego kształtowanie na wczesnych etapach życia zachodzi między innymi na drodze mechanizmów epigenetycznych. Są one wyrazem dynamicznej adaptacji młodego

organizmu do napotykanych w środowisku warunków, adaptacji obejmującej zmiany w ekspresji poszczególnych genów bez naruszania samej sekwencji DNA [53]. Zmiany te w sposób długotrwały oddziałują na somatyczne i psychiczne aspekty zdrowia [54].

Modyfikacje epigenetyczne analizowane są głównie jako skutek doświadczeń indywidualnych jednostki [55, 56–57], jednak najnowsze odkrycia sugerują, że mogą być one przekazywane potomstwu na drodze transmisji międzypokoleniowej [58]. Omawiane modyfikacje ujawniają się w trzech mechanizmach epigenetycznych: metylacji DNA [59–61], ekspresji miRNA (microRNA) [62–65] oraz w modyfikacji białek histonowych [66–68].

Choć modyfikacje epigenetyczne związane z diagnozą bądź objawami BPD pozostają obszarem wymagającym dalszych, szerzej zakrojonych badań, do tej pory naukowcom udało się wyodrębnić kilka często obserwowanych zmian. Najbardziej spójne wyniki dotyczą zmian w obrębie metylacji dwóch genów: genu kodującego receptor glikokortykoidowy (NR3C1) [69–72] oraz genu kodującego białko BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*, neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego) [73–76].

W przypadku NR3C1, zwiększona metylacja genu wiązana jest nie tylko z objawami BPD w grupach klinicznych [69, 71–72, 77], ale również z doświadczanymi przez pacjentów w dzieciństwie zaniedbaniami i nadużyciami [71, 77]. Ekspresja genu NR3C1 wpływa między innymi na regulację działania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, HPA) i hormonalnej reakcji stresowej, a jego epigenetyczne zmiany obserwowane są w przypadku stresu doświadczanego na wczesnych etapach życia między innymi wskutek narażenia na wykorzystanie czy zaniedbanie ze strony opiekuna [78–81]. Dodatkowo, badania przeprowadzone w grupie doświadczającej subklinicznych objawów BPD ujawniły relację pomiędzy tendencją do ujawnienia się psychopatologii BPD a podwyższoną metylacją genu kodującego receptor glikokortykoidowy. Jednocześnie zauważono efekt addytywny traumy wczesnodziecięcej (ang. *childhood maltreatment*) oraz modyfikacji epigenetycznych jako predyktorów rozwoju objawów BPD [82]. Znaczenie NR3C1 w etiologii BPD podkreślają także badania z udziałem grup nieklinicznych. Już neonatalny poziom metylacji NR3C1 okazuje się kluczowym czynnikiem związanym z późniejszym rozwojem społeczno-emocjonalnym noworodka [83], co również wskazuje na powiązania pomiędzy mechanizmami epigenetycznymi a wczesnymi relacjami interpersonalnymi. Co więcej, wśród zdrowych dorosłych podwyższona metylacja NR3C1 została powiązana z tendencją do unikania bliskości wskazując na potencjalne znaczenie działania osi HPA i regulacyjnej roli stresu społecznego dla kształtowania stylu przywiązania oraz modyfikacji epigenetycznych jako jego biomarkerów [84].

W przypadku BDNF, wśród pacjentów BPD wykryto zwiększoną metylację genu oraz towarzyszącą jej obniżoną produkcję białka BDNF [75, 76], przy czym wraz z natężeniem doświadczeń związanych z traumą wczesnodziecięcą (ang. *childhood maltreatment*) odpowiednio wzrastał poziom metylacji [75]. Epigenetyczne modyfikacje BDNF często towarzyszą trudnościom napotykanym na wczesnych etapach życia [85–87]. Badania oparte na modelu zwierzęcym obrazują rolę BDNF nie tylko dla najwcześniejszych, ale również dla późniejszych okresów rozwoju (myszy wy-

chowywane w bogatym i stymulującym środowisku mają nie tylko ogółem lepiej rozwinięte kompetencje społeczne, ale jednocześnie wyższą plastyczność mózgu w dorosłości, u której podstaw leży BDNF) [88, 89]. Ekspresja BDNF wśród młodych szczurów zdaje się przy tym pozostawać pod wpływem negatywnych doświadczeń z dzieciństwa, w tym związanej z poziomem białka BDNF deprywacji matczynej [87] oraz związanej z podwyższoną metylacją genu BDNF awersyjnego rodzicielstwa [89]. Zaobserwowano także, że podwyższona metylacja BDNF może być przekazywana potomstwu przez szczury-matki [86]. Tym samym, międzypokoleniowa transmisja zachowań rodzicielskich może odbywać się nie tylko na płaszczyźnie behawioralnej, ale również biologicznej – pozostawiając epigenetyczny ślad negatywnych doświadczeń przekazywany potomstwu przez matkę [86].

Pojedyncze badania donoszą o powiązaniach BPD z epigenetycznymi zmianami metylacji również innych genów: APBA2 (1.08 *fold*), APBA3 (1.08 *fold*), GATA4 (1.1 *fold*), KCNQ1 (1.54 *fold*), MCF2 (1.10 *fold*), NINJ2 (1.17 *fold*), TAAR5 (1.05 *fold*) [89], 5-HT2A (1.24 *fold*), MAOA (1.05 *fold*), MAOB (1.08 *fold*), S-COMT [69], PRIMA1, czy zmniejszonej metylacji rDNA w regionie 51ETS [91].

Na uwagę zasługują także badania Arranz i wsp. [92] uwzględniające różnice międzyplciowe w kontekście BPD i mechanizmów epigenetycznych, według których obniżona metylacja na chromosomie X (PQBP1, ZNF41, RPL10, cg07810091, cg24395855) i chromosomie 6 (TAP2) może być jednym z czynników tłumaczących częstsze występowanie BPD wśród kobiet. Co więcej, poziom tych zmian był zależny od natężenia doświadczeń traumy dziecięcej [92]. Zmiany epigenetyczne istotnie częściej obecne były w genach związanych z regulacją poziomu estrogenu, procesami neurogenezy oraz z różnicowaniem komórek [92]. Choć modyfikacje epigenetyczne stanowiły czynnik różnicujący grupę kontrolną od grupy BPD, kiedy za kryterium podziału grup przyjęto doświadczenia traumatycznych zdarzeń w okresie dziecięcym nie wykazano podobnych różnic [92]. Wyniki te podkreślają szczególne znaczenie wczesnych etapów życia dla powstawania modyfikacji epigenetycznych.

Stanowią one zatem biologiczny ślad doświadczeń, które mogą wpływać na funkcjonowanie człowieka, nawet mimo upływu wielu lat. Jednak ten wspomniany biologiczny charakter nie wydaje się równoznaczny z nieodwracalnością. Dynamiczna adaptacja organizmu do zmieniających się warunków otoczenia obserwowana jest w zmianach epigenetycznych zachodzących podczas procesu psychoterapii. Wśród pacjentów BPD poddawanych terapii dialektyczno behawioralnej (*dialectical behavior therapy*, DBT) zauważono obniżenie metylacji BDNF po 4 tygodniach procesu [75] i 12 interwencjach psychoterapeutycznych [76]. Przyniesione wyniki ukazują nie tylko efekt zastosowanych metod terapeutycznych mierzalny na poziomie biologicznym, ale również możliwości odwracania zmian epigenetycznych zakorzenionych w najwcześniejszych etapach życia.

Dalsze kierunki badań – rola oksytocyny w kształtowaniu więzi

Badania modyfikacji epigenetycznych zdają się potwierdzać fundamentalne znaczenie wczesnych doświadczeń oraz wykształconego w ich skutek stylu przywiązania

dla późniejszego rozwoju osobowości BPD. Tym samym styl przywiązania stanowi jeden z predyktorów odpowiedzi pacjentów z BPD na terapię, a zarazem główny cel podejmowanych interwencji [93]. Jako zaburzenie, u którego podstaw leży funkcjonowanie systemu przywiązania i afiliacji, BPD może wiązać się również ze zmianami w zakresie regulujących go neuropeptydów, w tym oksytocyny [95]. Jest ona neurohormonem peptydowym wytwarzanym w podwzgórzcu, a jej aktywność ma fundamentalne znaczenie dla formowania więzi społecznych – uczestniczy w kształtowaniu więzi między matką a dzieckiem [95], a jej działanie pozostaje zależne od wczesnych doświadczeń np. poprzez zmniejszoną w następstwie traumy wczesnodziecięcej ekspresję genu jej receptora (OXTR) utrzymującą się w życiu dorosłym [94]. Mimo braku badań odnoszących się do grupy klinicznej BPD, epigenetyczne modyfikacje genu OXTR ujawniają się między innymi w obszarze przetwarzania emocji wśród noworodków [97] oraz kształtowania stylu przywiązania, w tym z unikaniem przywiązania wśród młodych dorosłych [84, 98].

Wśród pacjentów BPD zauważono znacząco niższe poziomy stężenia oksytocyny w porównaniu z osobami zdrowymi [99–102]. Ponadto, w przypadku BPD zdeorganizowany styl przywiązania powiązany jest z niższym poziomem oksytocyny w porównaniu ze stylami bezpiecznymi [99]. Podczas gdy wśród osób zdrowych, styl przywiązania nie różnicował poziomu oksytocyny, wśród BPD jej poziom był istotnie wyższy w przypadku stylu lękowo-unikającego w porównaniu ze stylem lękowo-ambivalentnym [99]. Z kolei polimorfizm genu OXTR zdaje się przewidywać podatność jednostki na niekorzystne działanie środowiska rodzinnego [102, 104]. W przypadku obecności allelu A nasilenie symptomów BPD było silniejsze przy negatywnych warunkach rodzinnych, a słabsze przy pozytywnych, podczas gdy w przypadku homozygoty recesywnej nasilenie objawów nie zależało od jakości rodzinnego życia [103]. Inne badania donoszą, że pacjenci BPD posiadający allel A oceniali poziom doświadczanego bólu emocjonalnego jako silniejszy w porównaniu z pozostałymi, ujawniając większą wrażliwość na skutki traumy wczesnodziecięcej i jej konsekwencji dla empatii przejawianej w późniejszym życiu [103].

Podsumowanie

Rola oksytocyny w BPD – zaburzeniu osobowości skoncentrowanym wokół dysfunkcji w obszarze więzi – może sięgać wczesnych doświadczeń w relacji z opiekunem, stanowiących podłoże dla rozwinięcia zaburzenia. Ich biologiczne ślady w postaci epigenetycznych modyfikacji ekspresji niektórych genów, mogą ujawnić się również w zakresie ekspresji genu receptora oksytocyny (OXTR). Badania skoncentrowane na potencjalnych zmianach epigenetycznych w zakresie działania oksytocyny w BPD stanowiłyby kierunek szczególnie ważny ze względu na jej potencjał leczniczy. Zaobserwowano, że nawet jednorazowe donosowe podanie oksytocyny w grupie BPD może normalizować niektóre aspekty dysfunkcji interpersonalnych [105], wzmacniać empatię emocjonalną oraz potrzebę relacji (ang. *approach motivation*) już po pierwszej podanej dawce [106]. Oksytocyna pomaga również w regulacji emocji [107], zmniejsza poziom wycofania społecznego i redukuje poziom stresu [108], a także zmniejsza

wrażliwość na skomplikowane sytuacje społeczne poprzez regulację aktywności ciała migdałowatego i wyspy [109].

Biorąc pod uwagę podatność modyfikacji epigenetycznych na interwencje terapeutyczne, badania w zakresie mechanizmów wpływających na działanie oksytocyny – „socjalnego peptydu” leżącego u podstaw przywiązania – mogą wskazać kierunek terapeutyczny pozwalający na skuteczną pracę w najważniejszych obszarach BPD takich jak niestały, zdeorganizowany wzorzec przywiązania, wynikające z niego zaangażowanie w niestabilne, intensywne związki, którym towarzyszy nieustanny lęk przed porzuceniem, czy niespójne reprezentacje siebie i innych. Jednocześnie mogą one dostarczyć biologicznych dowodów skuteczności podejść terapeutycznych zyskujących popularność w pracy z zaburzeniami osobowości, takimi jak terapia schematów [108, 109], stanowiąc klucz do zrozumienia zarówno podłoża patologii, jak i efektywności konkretnych interwencji.

Piśmiennictwo

1. Lieb K, Zanarini MC, Schmahl C, Linehan MM, Bohus M. *Borderline personality disorder*. Lancet 2004; 364(9432): 453–461.
2. Oldham JM. *Borderline personality disorder comes of age*. Am. J. Psychiatry. 2009; 166(5): 509–511.
3. Skodol AE, Gunderson JG, Pfohl B, Widiger TA, Livesley WJ, Siever LJ. *The borderline diagnosis I: psychopathology, comorbidity, and personality structure*. Biol. Psychiatry 2002; 51(12): 936–950.
4. Leichsenring F, Leibing E, Kruse J, New AS, Leweke F. *Borderline personality disorder*. Lancet 2011; 3177(9759): 74–84.
5. Broadbear JH, Dwyer J, Bugeja L, Rao S. *Coroners' investigations of suicide in Australia: The hidden toll of borderline personality disorder*. J. Psychiatr. Res. 2020; 129: 241–249.
6. Chapman J, Jamil RT, Fleisher C. *Borderline personality disorder*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
7. Denning DM, Newlands RT, Gonzales A, Benuto LT. *Borderline personality disorder symptoms in a community sample of sexually and gender diverse adults*. J. Pers. Disord. 2022; 36(6): 701–716.
8. ten Have M, Verheul R, Kaasenbrood A, van Dorsselaer S, Tuithof M, Kleinjan M i wsp. *Prevalence rates of borderline personality disorder symptoms: a study based on the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2*. BMC Psychiatry 2016; 16(1): 249.
9. Bertele N, Talmon A, Gross JJ, Schmahl C, Schmitz M, Niedtfeld I. *Childhood maltreatment and borderline personality disorder: the mediating role of difficulties with emotion regulation*. J. Pers. Disord. 2022; 36(3): 264–276.
10. Gratz KL, Kiel EJ, Mann AJD, Tull MT. *The prospective relation between borderline personality disorder symptoms and suicide risk: The mediating roles of emotion regulation difficulties and perceived burdensomeness*. J. Affect. Disord. 2022; 313: 186–195.
11. Merrett Z, Castle DJ, Thomas N, Toh WL, Beatson J, Broadbear i wsp. *Comparison of the phenomenology of hallucination and delusion characteristics in people diagnosed with borderline personality disorder and schizophrenia*. J. Pers. Disord. 2022; 36(4): 413–430.

12. Millon T, Grossman S, Millon C, Meagher S, Ramnath R. *Personality disorders in modern life*. Second Edition. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2004.
13. de Meulemeester C, Lowyck B, Vermote R, Verhaest Y, Luyten P. *Mentalizing and interpersonal problems in borderline personality disorder: The mediating role of identity diffusion*. *Psychiatry Res.* 2017; 258: 141–144.
14. Fitzpatrick S, Liebman RE, Monson CM. *The borderline interpersonal-affective systems (BIAS) model: Extending understanding of the interpersonal context of borderline personality disorder*. *Clin. Psychol. Rev.* 2021; 84: 101983.
15. Skaug E, Czajkowski NO, Waaktaar T, Torgersen S. *Childhood trauma and borderline personality disorder traits: A discordant twin study*. *J. Psychopathol. Clin. Sci.* 2022; 131(4): 365–374.
16. *American Psychiatric Association. DSM-5, Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*, Fifth edition. 2013.
17. Lawrence KA, Allen JS, Chanen AM. *Impulsivity in borderline personality disorder: reward-based decision-making and its relationship to emotional distress*. *J. Pers. Disord.* 2010; 24(6): 785–799.
18. Kernberg OF. *Object relations theory and clinical psychoanalysis*. New York: Jason Aronson; 1976.
19. Kernberg OF. *Borderline personality disorder and borderline personality organization: psychopathology and psychotherapy*. W: Magnavita JJ, red. *Handbook of personality disorders: theory and practice*. New Jersey: John Wiley & Sons Inc.; 2004, s. 92–119.
20. Kernberg OF, Caligor E. *A psychoanalytic theory of personality disorders*. W: Lenzenweger MF, Clarkin JF, red. *Major theories of personality disorder*, wyd. 2. New York: Guilford Press; 2005, s. 114–156.
21. Clarkin JF, Lenzenweger MF, Yeomans F, Levy KN, Kernberg OF. *An object relations model of borderline pathology*. *J. Pers. Disord.* 2007; 21(5): 474–499.
22. Mahler M, Pine F, Bergman A. *The psychological birth of the human infant: symbiosis and individuation*. New York: Basic Books; 1975.
23. Jacobson E. *Depression: comparative studies of normal, neurotic, and psychotic conditions*. New York: International Universities Press; 1971.
24. Clarkin JF, Posner M. *Defining the mechanisms of borderline personality disorder*. *Psychopathology* 2005; 38(2): 56–63.
25. Clarkin JF, de Panfilis C. *Developing conceptualization of borderline personality disorder*. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2013; 201(2): 88–93.
26. Paris J. *The nature of borderline personality disorder: multiple dimensions, multiple symptoms, but one category*. *J. Pers. Disord.* 2007; 21(5): 457–473.
27. Levy KN, Meehan KB, Kelly KM, Reynoso JS, Weber M, Clarkin JF i wsp. *Change in attachment patterns and reflective function in a randomized control trial of transference-focused psychotherapy for borderline personality disorder*. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2006; 74(6): 1027–1040.
28. Kernberg OF. *Contemporary controversies in psychoanalytic theory, techniques, and their applications*. New Haven: Yale University Press; 2004.
29. Lyddon WJ, Sherry A. *Developmental personality styles: an attachment theory conceptualization of personality disorders*. *J. Couns. Dev.* 2001; 79(4): 405–414.
30. Clarkin JF. *Conceptualization and treatment of personality disorders*. *Psychother. Res.* 2006; 16(1): 1–11.

31. Bowlby J. *Attachment and loss, vol. 1: Attachment*. New York: Basic Books; 1969.
32. Levy KN, Meehan KB, Weber M, Reynoso J, Clarkin JF. *Attachment and borderline personality disorder: Implications for psychotherapy*. *Psychopathology* 2005; 38(2): 64–74.
33. Fonagy P, Bateman AW. *Mentalizing and borderline personality disorder*. *J. Ment. Health*. 2007; 16(1): 83–101.
34. Barone L. *Developmental protective and risk factors in borderline personality disorder: A study using the Adult Attachment Interview*. *Attach. Hum. Dev.* 2003; 5(1): 64–77.
35. Scott LN, Levy KN, Pincus AL. *Adult attachment, personality traits, and borderline personality disorder features in young adults*. *J. Pers. Disord.* 2009; 23(3): 258–280.
36. Aaronson CJ, Bender DS, Skodol AE, Gunderson JG. *Comparison of attachment styles in borderline personality disorder and obsessive-compulsive personality disorder*. *Psychiatr. Q.* 2006; 77(1): 69–80.
37. Fossati A, Donati D, Donini M, Novella L, Bagnato M, Maffei C. *Temperament, character, and attachment patterns in borderline personality disorder*. *J. Pers. Disord.* 2001; 15(5): 390–402.
38. Bowlby J. *Attachment and loss, vol. 2: Separation: anxiety and anger*. New York: Basic Books; 1973.
39. Lynch M, Cicchetti D. *Patterns of relatedness in maltreated and nonmaltreated children: Connections among multiple representational models*. *Dev. Psychopathol.* 1991; 3(2): 207–226.
40. Westen D, Ludolph P, Lerner H, Ruffins S, Wiss FC. *Object relations in borderline adolescents*. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 1990; 29(3): 338–348.
41. Bo S, Kongerslev M. *Self-reported patterns of impairments in mentalization, attachment, and psychopathology among clinically referred adolescents with and without borderline personality pathology*. *Borderline Personal Disord. Emot. Dysregul.* 2017; 4: 4.
42. Aaronson CJ, Bender DS, Skodol AE, Gunderson JG. *Comparison of attachment styles in borderline personality disorder and obsessive-compulsive personality disorder*. *Psychiatr. Q.* 2006; 77(1): 69–80.
43. Hashworth T, Reis S, Grenyer BFS. *Personal agency in borderline personality disorder: The impact of adult attachment style*. *Front. Psychol.* 2021; 12: 669512.
44. Meyer B, Pilkonis PA, Proietti JM, Heape CL, Egan M. *Attachment styles and personality disorders as predictors of symptom course*. *J. Pers. Disord.* 2001; 15(5): 371–389.
45. Bernheim D, Buchheim A, Domin M, Mentel R, Lotze M. *Neural correlates of attachment representation in patients with borderline personality disorder using a personalized functional magnet resonance imaging task*. *Front. Hum. Neurosci.* 2022; 16: 810417.
46. Chambers J. *The neurobiology of attachment: from infancy to clinical outcomes*. *Psychodyn. Psychiatry.* 2017; 45(4): 542–563.
47. Nickell AD, Waudby CJ, Trull TJ. *Attachment, parental bonding and borderline personality disorder features in young adults*. *J. Pers. Disord.* 2002; 16(2): 148–159.
48. Miljkovitch R, Deborde AS, Bernier A, Corcos M, Speranza M, Pham-Scottet A. *Borderline personality disorder in adolescence as a generalization of disorganized attachment*. *Front. Psychol.* 2018; 9: 1962.
49. Champagne FA. *Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care*. *Front. Neuroendocrinol.* 2008; 29(3): 386–397.
50. Weaver ICG. *Epigenetic effects of glucocorticoids*. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2009; 14(3): 143–150.

51. Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, Grunau R, Misri S, Devlin AM. *Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses*. Epigenetics 2008; 3(2): 97–106.
52. Merrill SM, Gladish N, Fu MP, Moore SR, Konwar C, Giesbrecht GF i wsp. *Associations of peripheral blood DNA methylation and estimated monocyte proportion differences during infancy with toddler attachment style*. Attach. Hum. Dev. 2021; 1–30.
53. Yang JH, Hayano M, Griffin PT, Amorim JA, Bonkowski MS, Apostolides JK i wsp. *Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging*. Cell 2023; 186(2): 305–326.
54. Deryabin PI, Borodkina AV. *Epigenetic clocks provide clues to the mystery of uterine ageing*. Hum. Reprod. Update. 2022; dmac042.
55. Aristizabal MJ, Anreiter I, Halldorsdottir T, Odgers CL, McDade TW, Goldenberg A i wsp. *Biological embedding of experience: A primer on epigenetics*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2020; 117(38): 23261–23269.
56. Joško-Ochojska J. *Traumatyczne przeżycia matki ciężarnej a zdrowie jej dziecka*. Dziecko Krzywdzone: teoria, badania, praktyka 2016; 15(3): 117–129.
57. Joško-Ochojska J. *Epigenetic understanding of pain mechanisms and modern treatment perspectives*. Ból 2019; 20(1): 45–53. DOI: 10.5604/01.3001.0013.4582.
58. Kaneshiro KR, Egelhofer TA, Rechtsteiner A, Cockrum C, Strome S. *Sperm-inherited H3K27me3 epialleles are transmitted transgenerationally in cis*. Proc. Natl. Acad. Sci USA 2022; 119(40): e2209471119.
59. Han LKM, Aghajani M, Clark SL, Chan RF, Hattab MW, Shabalin AA i wsp. *Epigenetic aging in major depressive disorder*. Am. J. Psychiatry 2018; 175(8): 774–782.
60. Kader F, Ghai M, Maharaj L. *The effects of DNA methylation on human psychology*. Behav. Brain Res. 2018; 346: 47–65.
61. Doherty TS, Roth TL. *Epigenetic landscapes of the adversity-exposed*. Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. 2018; 157: 1–19.
62. Tavakolizadeh J, Roshanaei K, Salmaninejad A, Yari R, Nahand JS, Sarkarizi HK i wsp. *MicroRNAs and exosomes in depression: potential diagnostic biomarkers*. J. Cell. Biochem. 2018; 119(5): 3783–3797.
63. Saavedra K, Molina-Márquez A, Saavedra N, Zambrano T, Salazar L. *Epigenetic modifications of major depressive disorder*. Int. J. Mol. Sci. 2016; 17(8): 1279.
64. Narahari A, Hussain M, Sreeram V. *MicroRNAs as biomarkers for psychiatric conditions: a review of current research*. Innov. Clin. Neurosci. 2017; 14(1–2): 53–55.
65. Bobińska K, Szemraj J, Mossakowska-Wójcik J, Gałecki P, Talarowska M. *The significance of microRNAs in the course of rDD*. Pharmacol. Rep. 2017; 69(2): 206–212.
66. Deussing JM, Jakovcevski M. *Histone modifications in major depressive disorder and related rodent models*. Adv. Exp. Med. Biol. 2017; 978: 169–183.
67. Misztak P, Pańczyszyn-Trzewik P, Sowa-Kućma M. *Histone deacetylases (HDACs) as therapeutic target for depressive disorders*. Pharmacol. Rep. 2018; 70(2): 398–408.
68. Chistiakov DA, Bobryshev Y v., Chekhonin VP. *Epigenetic alterations in DNA and histone modifications caused by depression and antidepressant drugs: lessons from the rodent models*. Curr. Pharm. Des. 2017; 23(44): 6828–6840.
69. Dammann G, Teschler S, Haag T, Altmüller F, Tuzcek F, Dammann RH. *Increased DNA methylation of neuropsychiatric genes occurs in borderline personality disorder*. Epigenetics 2011; 6(12): 1454–1462.

70. Martín-Blanco A, Ferrer M, Soler J, Arranz MJ, Vega D, Calvo N i wsp. *The role of hypothalamus-pituitary-adrenal genes and childhood trauma in borderline personality disorder*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2016; 266(4): 307–316.
71. Perroud N, Paoloni-Giacobino A, Prada P, Olié E, Salzman A, Nicastro R i wsp. *Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: A link with the severity and type of trauma*. Transl. Psychiatry. 2011; 1(12): e59.
72. Steiger H, Labonté B, Groleau P, Turecki G, Israel M. *Methylation of the glucocorticoid receptor gene promoter in bulimic women: Associations with borderline personality disorder, suicidality, and exposure to childhood abuse*. Int. J. Eat. Disord. 2013; 46(3): 246–255.
73. Thomas M, Knoblich N, Wallisch A, Glowacz K, Becker-Sadzio J, Gundel F i wsp. *Increased BDNF methylation in saliva, but not blood, of patients with borderline personality disorder*. Clin. Epigenetics 2018; 10(1): 109.
74. Perroud N, Salzman A, Prada P, Nicastro R, Hoeppli ME, Furrer S, Ardu S, Krejci I, Karege F, Malafosse A. *Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene*. Transl. Psychiatry 2013; 3(1): e207.
75. Perroud N, Salzman A, Prada P, Nicastro R, Hoeppli ME, Furrer S, Ardu S, Krejci I, Karege F, Malafosse A. *Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene*. Transl. Psychiatry 2013; 3(1): e207.
76. Thomas M, Knoblich N, Wallisch A, Glowacz K, Becker-Sadzio J, Gundel F, Brückmann C, Nieratschker V. *Increased BDNF methylation in saliva, but not blood, of patients with borderline personality disorder*. Clin. Epigenetics 2018; 10(1): 109.
77. Martín-Blanco A, Ferrer M, Soler J, Salazar J, Vega D, Andión O i wsp. *Association between methylation of the glucocorticoid receptor gene, childhood maltreatment, and clinical severity in borderline personality disorder*. J. Psychiatr. Res. 2014; 57: 34–40.
78. Palma-Gudiel H, Córdova-Palomera A, Leza JC, Fañanás L. *Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation processes as mediators of early adversity in stress-related disorders causality: A critical review*. Neurosci. Biobehav. Rev. 2015; 55: 520–535.
79. Palma-Gudiel H, Córdova-Palomera A, Eixarch E, Deuschle M, Fañanás L. *Maternal psychosocial stress during pregnancy alters the epigenetic signature of the glucocorticoid receptor gene promoter in their offspring: A meta-analysis*. Epigenetics 2015; 10(10): 893–902.
80. Pang YY, Lu RJH, Chen PY. *Behavioral epigenetics: Perspectives based on experience-dependent epigenetic inheritance*. Epigenomes 2019; 3(3): 18.
81. Bockmühl Y, Patchev AV., Madejska A, Hoffmann A, Sousa JC, Sousa N i wsp. *Methylation at the CpG island shore region upregulates Nr3c1 promoter activity after early-life stress*. Epigenetics 2015; 10(3): 247–257.
82. Radtke KM, Schauer M, Gunter HM, Ruf-Leuschner M, Sill J, Meyer A, Elbert T. *Epigenetic modifications of the glucocorticoid receptor gene are associated with the vulnerability to psychopathology in childhood maltreatment*. Transl. Psychiatry 2015, May 26;5(5):e571.
83. Folger AT, Ding L, Ji H, Yolton K, Ammerman RT, van Ginkel JB, Bowers K. *Neonatal NR3C1 methylation and social-emotional development at 6 and 18 months of age*. Front. Behav. Neurosci. 2019; 13: 14.
84. Ein-Dor T, Verbeke WJMI, Mokry M, Vrtička P. *Epigenetic modification of the oxytocin and glucocorticoid receptor genes is linked to attachment avoidance in young adults*. Attach. Hum. Dev. 2018; 20(4): 439–454.
85. Kundakovic M, Gudsnuk K, Herbstman JB, Tang D, Perera FP, Champagne FA. *DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity*. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2015; 112(22): 6807–6813.

86. Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, Sweatt JD. *Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene*. Biol. Psychiatry. 2009; 65(9): 760–769.
87. Branchi I, Francia N, Alleva E. *Epigenetic control of neurobehavioural plasticity: the role of neurotrophins*. Behav. Pharmacol. 2004; 15(5–6): 353–362.
88. Branchi I, D’Andrea I, Fiore M, di Fausto V, Aloe L, Alleva E. *Early social enrichment shapes social behavior and nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor levels in the adult mouse brain*. Biol. Psychiatry. 2006; 60(7): 690–696.
89. Branchi I. *The mouse communal nest: Investigating the epigenetic influences of the early social environment on brain and behavior development*. Neurosci. Biobehav. Rev. 2009; 33(4): 551–559.
90. Duffy HBD, Roth TL. *Increases in Bdnf DNA methylation in the prefrontal cortex following aversive caregiving are reflected in blood tissue*. Front. Hum. Neurosci. 2020; 14: 594244.
91. Teschler S, Gotthardt J, Dammann G, Dammann RH. *Aberrant DNA methylation of rDNA and PRIMA1 in borderline personality disorder*. Int. J. Mol. Sci. 2016; 17(1): 1–11.
92. Arranz MJ, Gallego-Fabrega C, Martín-Blanco A, Soler J, Elices M, Dominguez-Clavé E i wsp. *A genome-wide methylation study reveals X chromosome and childhood trauma methylation alterations associated with borderline personality disorder*. Transl. Psychiatry 2021; 11(1): 5.
93. Woodbridge J, Reis S, Townsend ML, Hobby L, Grenyer BFS. *Searching in the dark: Shining a light on some predictors of non-response to psychotherapy for borderline personality disorder*. PLoS One. 2021; 16(7): e0255055.
94. Stanley B, Siever LJ. *The interpersonal dimension of borderline personality disorder: toward a neuropeptide model*. Am. J. Psychiatry. 2010; 167(1): 24–39.
95. Mah BL, Bakermans-Kranenburg MJ, van IJzendoorn MH, Smith R. *Oxytocin promotes protective behavior in depressed mothers: a pilot study with the enthusiastic stranger paradigm*. Depress. Anxiety. 2015; 32(2): 76–81.
96. Krause S, Boeck C, Gump AM, Rottler E, Schury K, Karabatsiakos A i wsp. *Child maltreatment is associated with a reduction of the oxytocin receptor in peripheral blood mononuclear cells*. Front. Psychol. 2018; 9: 173.
97. Krol KM, Puglia MH, Morris JP, Connelly JJ, Grossmann T. *Epigenetic modification of the oxytocin receptor gene is associated with emotion processing in the infant brain*. Dev. Cogn. Neurosci. 2019; 37: 100648.
98. Ebner NC, Lin T, Muradoglu M, Weir DH, Plasencia GM, Lillard TS i wsp. *Associations between oxytocin receptor gene (OXTR) methylation, plasma oxytocin, and attachment across adulthood*. Int. J. Psychophysiol. 2019; 136: 22–32.
99. Kartal F, Uğur K, Mete B, Demirkol ME, Tamam L. *The relationship between the oxytocin level and rejection sensitivity, childhood traumas, and attachment styles in borderline personality disorder*. Psychiatry Investig. 2022; 19(3): 239–246.
100. Carrasco JL, Buenache E, MacDowell KS, de la Vega I, López-Villatoro JM, Moreno B i wsp. *Decreased oxytocin plasma levels and oxytocin receptor expression in borderline personality disorder*. Acta Psychiatr. Scand. 2020; 142(4): 319–325.
101. Bertsch K, Schmidinger I, Neumann ID, Herpertz SC. *Reduced plasma oxytocin levels in female patients with borderline personality disorder*. Horm. Behav. 2013; 63(3): 424–429.
102. Ebert A, Edel MA, Gilbert P, Brüne M. *Endogenous oxytocin is associated with the experience of compassion and recalled upbringing in Borderline Personality Disorder*. Depress. Anxiety. 2018; 35(1): 50–57.

103. Hammen C, Bower JE, Cole SW, Krueger F, Livesely J. *Oxytocin receptor gene variation and differential susceptibility to family environment in predicting youth borderline symptoms*. J. Pers. Disord. 2015; 29(2): 177–192.
104. Flasbeck V, Moser D, Kumsta R, Brüne M. *The OXTR single-nucleotide polymorphism rs53576 moderates the impact of childhood maltreatment on empathy for social pain in female participants: Evidence for differential susceptibility*. Front. Psychiatry. 2018; 9: 359.
105. Schneider I, Boll S, Volman I, Roelofs K, Spohn A, Herpertz S.C. i wsp. *Oxytocin normalizes approach–avoidance behavior in women with borderline personality disorder*. Front. Psychiatry. 2020; 11: 120.
106. Domes G, Ower N, von Dawans B, Spengler FB, Dziobek I, Bohus M i wsp. *Effects of intranasal oxytocin administration on empathy and approach motivation in women with borderline personality disorder: a randomized controlled trial*. Transl. Psychiatry. 2019; 9(1): 328.
107. Simeon D, Bartz J, Hamilton H, Crystal S, Braun A, Ketay S i wsp. *Oxytocin administration attenuates stress reactivity in borderline personality disorder: A pilot study*. Psychoneuroendocrinology 2011; 36(9): 1418–1421.
108. Brüne M, Ebert A, Kolb M, Tas C, Edel MA, Roser P. *Oxytocin influences avoidant reactions to social threat in adults with borderline personality disorder*. Hum. Psychopharmacol. 2013; 28(6): 552–561.
109. Lischke A, Herpertz SC, Berger C, Domes G, Gamer M. *Divergent effects of oxytocin on (para-)limbic reactivity to emotional and neutral scenes in females with and without borderline personality disorder*. Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 2017; 12(11): 1783–1792.
110. Renner F, van Goor M, Huibers M, Arntz A, Butz B, Bernstein D. *Short-term group schema cognitive-behavioral therapy for young adults with personality disorders and personality disorder features: Associations with changes in symptomatic distress, schemas, schema modes and coping styles*. Behav. Res. Ther. 2013; 51(8): 487–492.
111. Arntz A, Jacob GA, Lee CW, Brand-de Wilde OM, Fassbinder E, Harper RP i wsp. *Effectiveness of predominantly group schema therapy and combined individual and group schema therapy for borderline personality disorder*. JAMA Psychiatry. 2022; 79(4): 287–299.

Finansowanie

Grant nr: B2211802000104.07, „Wczesne nieadaptacyjne schematy oraz wybrane biologiczne korelaty osobowości w grupie osób z diagnozą osobowości borderline”, Uniwersytet Łódzki, Wydział Nauk o Wychowaniu.

Adres: Monika Talarowska
e-mail: monika.talarowska@now.uni.lodz.pl
Otrzymano: 16.02.2023
Zrecenzowano: 16.05.2023

Otrzymano po poprawie: 18.05.2023
Przyjęto do druku: 24.05.2023