

# *I følelsernes vold*



*– et teoretisk speciale om det neurale grundlag for  
antisocial og borderline personlighedsforstyrrelse*

Specialets omfang er på **159.682 anslag** inklusiv mellemrum svarende til **66,5 normalsider**

---

**Udarbejdet af:** Maria Høj Larsen

**Aflevering:** Marts 2010

**Vejleder:** Anders Gade

**Institut for Psykologi**

**Københavns Universitet**

## **Abstract**

Borderline personality disorder (BPD) is more common among women and antisocial personality disorder (ASPD) is more common among men. This has led some authors to suggest, that the two disorders reflect multifinal outcomes of the same underlying psychopathology. The assertion is based on several overlapping symptoms and features, including trait impulsivity, affective instability and aggressiveness. The definitions of the personality disorders in the DSM-IV are characterized by extensive diagnostic overlap, heterogeneity within the diagnoses and strikingly high comorbidity in relation to both other personality disorders and severe clinical syndromes on axis-I. This seriously questions the validity of this diagnostic category. In an attempt to reach a fuller understanding of the pathogenesis of BPD and ASPD, this thesis examines neural correlates of trait impulsivity, affective instability and aggressiveness by reviewing representative neuropsychological and neurobiological research.

The affective instability that characterizes BPD is possibly linked to hyperresponsivity of the amygdala which combined with dysfunctional prefrontal “top-down” control makes it a *hyper-arousal-dyscontrol syndrome*. These same mechanisms seem to apply to the reactive aggression of ASPD-patients. However, it is necessary to subdivide the group of ASPD-patients into non-psychopathic ASPD-patients showing reactive aggression and psychopaths, who in addition to reactive aggression also display instrumental aggression. The instrumental aggression is possibly linked to hyporesponsivity of the amygdala which combined with a dysfunctional prefrontal circuit compromise the ability to recognize facial affect and experience empathy. There is, however, a subgroup of psychopaths who manage to stay “successful” showing both normal prefrontal function and autonomic stress reactivity. It is suggested that future research examines the function of the insula in these patients, since the insula has been shown to play an important role in representing somatic states in self and others.

Finally, the etiology of ASPD and BPD is discussed in a developmental psychopathological perspective. BPD patients have strikingly high rates of abuse and/or neglect in their childhood and neurobiological similarities between posttraumatic stress disorder and BPD are discussed. Furthermore, research points to environmental factors as central to the development of hyperresponsivity as opposed to hyporesponsivity, which presumably has a stronger genetic component.

## Indholdsfortegnelse

<b>1. Indledning</b>	<b>s. 4</b>
1.1. Problemformulering	s. 6
1.2. Afgrænsning	s. 6
1.3. Opbygning	s. 7
<b>2. Specialets videnskabssteoretiske fundament</b>	<b>s. 9</b>
2.1. Sjæl-legeme-problematikken	s. 10
2.2. Overvejelser om cerebral lokalisation	s. 11
2.3. En neuropsykiatrisk forståelsesramme	s. 12
2.4. Et udviklingspsykopatologisk perspektiv	s. 13
<b>3. ASPD og BPD – baggrund og generel karakteristik</b>	<b>s. 15</b>
3.1. Personlighedsforstyrrelsernes udviklingshistorie	s. 15
3.1.1. Hippokrates og den biologiske forankring	s. 16
3.1.2. Sindslidelser uden vrangforestillinger i det 19. århundrede	s. 17
3.1.3. Udkrystallisering af <i>personlighedspatologi</i>	s. 18
3.1.4. Fra DSM til DSM-IV-TR	s. 19
3.2. Personlighedsforstyrrelserne i DSM-IV	s. 20
3.2.1. Diagnostiske kriterier	s. 22
3.2.2. Epidemiologi	s. 23
3.2.3. Komorbiditet	s. 24
3.3. Antisocial personlighedsforstyrrelse	s. 27
3.3.1. Psykopati	s. 28
3.4. Borderline personlighedsforstyrrelse	s. 28
3.5. Kernesymptomer ved ASPD og BPD	s. 29
<b>4. Centrale cerebrale strukturer</b>	<b>s. 30</b>
4.1. Præfrontal hjerneskade og personlighedsændringer – <i>Phineas Gage</i> og <i>EVR</i>	s. 30
4.2. Præfrontale strukturer	s. 32
4.3. Dorsolaterale præfrontale strukturer vs. orbitofrontale strukturer	s. 32
4.4. Anterior cingulate cortex vs. posteriore orbitofrontale cortex	s. 33
4.5. Insula	s. 35
4.6. Amygdala	s. 35
4.7. Strukturelle og funktionelle forandringer hos ASPD og BPD patienter	s. 36
<b>5. Neuropsykologiske dysfunktioner og neurale korrelater ved ASPD og BPD</b>	<b>s. 37</b>
5.1. Forringet eksekutiv funktion	s. 39
5.2. Impulsivitet og kompromitteret beslutningstagning	s. 41

5.2.1. Iowa Gambling Task og hypotesen om somatiske markører	s. 41
5.2.2. ASPD og BPD patienters præstation i Iowa Gambling Task	s. 43
5.2.3. Impulsivitet og defekt reversal indlæring	s. 44
5.2.4. Følsomhed over for belønning og straf	s. 45
5.3. Sammenfatning	s. 46
<b>6. Forstyrrelser i neurotransmittersystemer og det neuroendokrine system</b>	<b>s. 47</b>
6.1. Serotonin	s. 47
6.2. Dopamin	s. 48
6.3. Cortisol og testosteron	s. 49
<b>7. Diskussion af et integreret perspektiv på det neurale grundlag for ASPD og BPD</b>	<b>s. 51</b>
7.1. BPD og hyperresponsivitet	s. 51
7.2. ASPD og aggression	s. 53
7.2.1. Ikke-psykopatiske ASPD patienter - <i>reaktiv aggression</i>	s. 54
7.2.2. Psykopati – <i>reaktiv og instrumental aggression</i>	s. 56
7.2.3. Succesrige psykopater – <i>instrumental aggression</i>	s. 57
7.2.4. Evne til genkendelse af emotionelle ansigtsudtryk og empati	s. 57
7.3. Sammenfatning	s. 58
<b>8. Et udviklingspsykopatologisk perspektiv på ASPD og BPD</b>	<b>s. 61</b>
<b>9. Konklusion</b>	<b>s. 65</b>
<b>10. Litteraturliste</b>	<b>s. 67</b>

*”Til de personlighedsforstyrrede hører vinterbadere, militærnægtere og råkostpisere”*  
(Reiter, 1946)

## **1. Indledning**

Mennesker med en normalt fungerende personlighed er gennemgående rimeligt stabile, forudsigelige og realitetstilpassede i deres adfærd, reaktioner og samspil med andre, ligesom deres oplevelse af sig selv og omverdenen, deres tænkning og følelsesmæssige tilstand er nogenlunde konsistent. Omvendt er forstyrrelser i personligheden forbundet med tilsyneladende irrationel og uforudsigelig adfærd, ustabilitet, dysfunktioner i tænkningen og betydelige affektive svingninger. Man taler om personlighedsforstyrrelser, når et individs personlighedsfunktion og adfærd, set i forhold til dets omgivelser, gennemgående og over længere tid er utilpasset, uflexibel, konfliktfyldt og præget af mangelfuld afstemning med den almindeligt anerkendte udlægning af virkeligheden og alderssvarende forventninger (Jørgensen, 2006).

Ud over at kunne give anledning til aggressiv, selvdestruktiv og suicidal adfærd er især de sværere personlighedsforstyrrelser forbundet med betydelige indskrænkninger i personens generelle funktion med medfølgende underpræstation og arbejdsløshed. Derudover kan egenomsorgen nedsættes i en sådan grad, at det på længere sigt kan være medvirkende årsag til fysiske sygdomme og massive sociale problemer (Jørgensen, 2006). Torgersen et al. (2001) har i en omfattende epidemiologisk undersøgelse af personlighedsforstyrrelser rapporteret en prævalens på 13,4 % i den almene befolkning, og sammenholdes dette med de mulige alvorlige konsekvenser, understreges tydeligt emnets udbredelse og relevans.

Den høje prævalens af personlighedsforstyrrelser kan imidlertid også være udtryk for en problematisk diagnosticeringspraksis. Grundlæggerne af DSM fremhævede, at man i mangel på kendskab til årsagsfaktorer til de fleste psykiske lidelser måtte basere diagnostik på nøjagtig psykopatologisk beskrivelse frem for spekulative teorier (Rosenberg, 2009). Denne tendens trænger stadig igennem i de nyeste udgaver af diagnosesystemerne – hhv. DSM-IV-TR og ICD-10 - trods massive fremskridt i forskningen særligt inden for den neuropsykiatriske disciplin.

Jeg mener, at den ateoretiske deskriptive diagnostik i DSM, som grundlæggende bygger på et kulturelt betinget statistisk normalitetsbegreb, kan være problematisk, hvilket jeg har ønsket at antyde med specialets indledende citat. Der er afgjort en række praktiske fordele forbundet med de kategoriale diagnosesystemer, såsom et fælles udgangspunkt for klinikers kommunikation om patienter og deres problemstillinger, men pragmatiske begrundelser understøtter imidlertid ikke i sig selv diagnosesystemernes validitet. Hvis man, som i de etablerede diagnosesystemer, alene fokuserer på ”teoriløse” vurderinger af adfærdsmønstre, forstår man ikke *kernen* i personlighedsforstyrrelserne. Yderligere kompromitterende for personlighedsforstyrrelserne som diagnostisk distinkte kategorier er den påfaldende høje komorbiditet, der rapporteres om på tværs af de forskellige personlighedsforstyrrelser. Stuart et al. (1998) har i en omfattende analyse af psykiatriske og ambulante patienter ved 4 forskellige klinikker (n=1116) fundet, at mere end 80 % af de diagnosticerede personlighedsforstyrrede havde fået mere end én personlighedsdiagnose, og at næsten 10 % af de medvirkende patienter havde fået mindst fire forskellige personlighedsdiagnoser.

Den høje komorbiditet på tværs af de forskellige personlighedsforstyrrelser åbner for en række spørgsmål, dels om diagnosesystemernes validitet – om de enkelte personlighedsforstyrrelser er tilstrækkeligt præcist afgrænset i forhold til hinanden, og om hvorvidt det er meningsfuldt at operere med så mange forskellige personlighedsforstyrrelser – dels om, hvordan de forskellige personlighedsforstyrrelser eventuelt er kausalt forbundet med hinanden (Jørgensen, 2006). Ud over den høje komorbiditet på tværs af personlighedsforstyrrelser er der en tilsvarende væsentlig komorbiditet med akse I-tilstandene. Det er muligt at komorbiditeten mellem akse I og akse II-lidelser skyldes, at de grundlæggende bygger på den samme neurobiologiske diatese eller sårbarhed. Eksempelvis er der åbenlyse ligheder mellem de excentriske forstyrrelser i gruppe A og det skizofrene spektrum af sindslidelser, hvor især skizoid personlighedsforstyrrelse lægger sig op af de negative symptomer ved skizofreni, mens skizotypal personlighedsforstyrrelse minder om de positive symptomer dog uden de direkte psykotiske episoder. På samme måde relaterer de ængstelige forstyrrelser i gruppe C sig tydeligvis til angstlidelserne, hvor det eksempelvis kan være vanskeligt at skelne mellem undvigende personlighedsforstyrrelse og social fobi. De dramatiske forstyrrelser i gruppe B er præget af affektiv ustabilitet, som kan minde om de affektive akse I-lidelser. Antisocial (ASPD) og borderline personlighedsforstyrrelse (BPD) synes imidlertid at skille sig ud ved at være præget af problematisk impuls kontrol, som udmønter sig i en konfronterende aggressiv adfærd, der afføder massive interpersonelle vanskeligheder og gør disse forstyrrelser til

de mest omkostningsfulde samfundsmæssigt set i form af betragtelige belastninger på hhv. rets- og sundhedssystemet.

Hensigten med dette speciale er på baggrund af en historisk analyse af personlighedsopatologiens udviklingshistorie samt en kritisk gennemgang af dens nuværende status at udlede centrale symptomer på tværs af BPD og ASPD og derpå undersøge, hvordan et integreret neuropsykologisk og udviklingspsykopatologisk perspektiv kan belyse patogenetiske sammenhænge ved disse personlighedsforstyrrelser. Mere specifikt tages udgangspunkt i følgende problemformulering:

### **1.1 Problemformulering**

- *Hvilke symptomer karakteriserer personlighedsforstyrrelserne ASPD og BPD, og hvilke neuropsykologiske og neurobiologiske mekanismer kan ligge til grund herfor i et udviklingspsykopatologisk perspektiv?*

Såfremt det antages, at den nuværende kategorisering af forstyrrelserne knytter an til egentlige valide, *eksisterende* konstruktioner, og man udelukkende ønsker at identificere personlighedsforstyrrede individer på baggrund heraf, så kunne diagnosesystemernes beskrivelser siges at være tilstrækkelige. Men ved i et udviklingspsykopatologisk perspektiv at undersøge, hvilke neuropsykologiske dysfunktioner der kan ligge bag personlighedsforstyrrelserne, giver det efterfølgende mulighed for en skarpere afgrænsning mellem sygdomsfænomener og normale biologiske eller kulturelle variationer. På baggrund heraf vil man ydermere have mulighed for en opkvalificering af behandlingstilbuddene med målretning af terapien mod mere specifikke kognitive og affektive vanskeligheder, ligesom det udviklingspsykopatologiske perspektiv muliggør identifikation af u hensigtsmæssige udviklingsbaner og dermed tidligere indgriben.

### **1.2 Afgrænsning**

Der vil overvejende blive taget udgangspunkt i DSM-IV klassifikationen af personlighedsforstyrrelserne – herunder i særdeleshed ASPD og BPD - eftersom dette diagnosesystem er bredest repræsenteret i den forskningslitteratur, der anvendes i specialet. Personlighedsforstyrrelser som diagnostisk kategori har en række svagheder, som Klonsky påpeger i sin kritiske artikel fra 2000 – *”The problem is that, as a rule, the DSM diagnostic categories were*

*not discovered through empirical research. Rather, they were hypothesized by psychiatrists and psychologist, put into writing, and then subjected to limited revision when psychometric investigations revealed extensive problems in reliability and validity” (Klonsky, 2000, s. 1616). I særdeleshed kritiseres klassifikation af personlighedsforstyrrelserne på akse II for at være præget af - “extensive diagnostic overlap, limited evidence of validity and generally poor empirical support” (Ibid.), hvilket underbygges senere i kapitel 3. Ifølge Klonsky udgør DSM-IV klassifikation af personlighedsforstyrrelser således et yderst skrøbeligt fundament for den videre forskning – “..it directs scientists to conduct research on, and practitioners to put their trust in, diagnostic labels that may or may not map onto valid constructs that exists in nature” (Klonsky, 2000, s. 1620).*

Det betvivles ikke, at vanskeligheder i personlighedsfunktion kan opleves som plagsomme af individet selv og dets omverden i en sådan grad, at man kan tale om *personlighedspatologi*. Kritikken af personlighedsforstyrrelsesdiagnosen, som uddybes senere i specialet, betyder imidlertid, at udspecificeringen af og betegnelserne for de enkelte personlighedsforstyrrelser mister betydning, hvis man ønsker en dyberegående forståelse af de centrale dysfunktionelle neuropsykologiske mekanismer. Det er imidlertid vanskeligt helt at afskrive diagnosesystemernes – og i særdeleshed DSM-IV’s - klassifikation af personlighedsforstyrrelserne, eftersom de tjener som fælles udgangspunkt for den eksisterende forskningslitteratur om emnet. Velvidende at diagnosesystemernes definitioner af personlighedsforstyrrelserne har begrænset *æghedsværdi* tages således udgangspunkt i dels en analyse af personlighedspatologiens udviklingshistorie som begreb og dels i de adfærdsbeskrivelser, som er indeholdt i DSM-IV’s diagnosekriterier. Det skal imidlertid understreges, at selvom historiske og kritiske analyser af personlighedsforstyrrelserne som konstruktion anses for nødvendige skridt i opbygningen af et solidt udgangspunkt, udgøres omdrejningspunktet i specialet stadig af en interesse for de neuropsykologiske mekanismer, som relaterer sig til forstyrrelser i personlighedsfunktion.

### **1.3 Opbygning**

Specialet er disponeret således, at der indledningsvis i kapitel 2, med udgangspunkt i videnskabsteoretiske overvejelser om sjæl-legeme-problematikken og cerebral lokalisation, argumenteres for integrationen af den neuropsykiatriske disciplin med et udviklingspsykopatologisk



perspektiv på personlighedsforstyrrelserne. Dette har til formål at tydeliggøre, hvilket videnskabsteoretisk fundament samt hvilken patologiforståelse specialet bygger på.

I kapitel 3 redegøres for personlighedspatologiens udviklingshistorie fra de tidligste skriftlige kilder til udviklingen af diagnosesystemet DSM og dennes beskrivelser af personlighedsforstyrrelserne. Derudover redegøres overordnet for den nuværende kategorisering af personlighedsforstyrrelser samt mere specifikt for diagnostiske kriterier, epidemiologi og komorbiditet, hvilket diskuteres kritisk i relation til reliabiliteten og validiteten af personlighedsforstyrrelsesdiagnosen som konstruktion. Dette har til sammen til formål at udlede *kernesymptomer* ved personlighedspatologi samt tydeliggøre behovet for en mere neurobiologisk funderet forståelse af disse. Med dette in mente gives en karakteristik af personlighedsforstyrrelserne ASPD (herunder også psykopati) og BPD og deres fænomenologiske udtryk. Afslutningsvis præsenteres vanskeligheder i affektregulering, impuls kontrol og aggressionsforvaltning, som er de centrale kernesymptomer, der vil udgøre omdrejningspunktet for den følgende neuropsykologiske og neurobiologiske undersøgelse.

Med udgangspunkt i studier af personlighedsforandringer hos patienter med præfrontale læsioner – eksemplificeret ved patienterne EVR og Phineas Gage - redegøres i kapitel 4 for cerebrale strukturer, som vurderes relevante for forståelsen af det neurale grundlag for kernesymptomerne ved ASPD og BPD. Disse centrale strukturer udgøres af dorsolateral præfrontal cortex, orbitofrontale cortex, anterior cingulate cortex, insula samt amygdala. Afslutningsvis i dette kapitel redegøres for billeddannelsesstudier, som har fundet strukturelle og funktionelle forandringer i disse strukturer hos patienter med ASPD og BPD sammenlignet med kontrolgrupper.

I kapitel 5 præsenteres og diskuteres repræsentative neuropsykologiske undersøgelser af patienter med ASPD og BPD. De neuropsykologiske studier, der er vurderet som relevante, indeholder bl.a. undersøgelser af eksekutiv funktion, adfærdsmonitorering samt beslutningstagning hos patientgrupper med ASPD og BPD sammenlignet med kontrolgrupper. Undersøgelser med Iowa Gambling Task og teorien om de somatiske markører har i dette kapitel en fremtrædende rolle, idet de sættes i relation til ASPD og BPD patienters impulsivitet.

I kapitel 6 diskuteres ASPD og BPD patienters impulsive og aggressive adfærdsmønstre i relation til forstyrrelser i de serotonerge og dopaminerge neurotransmittersystemer samt i relation til neuroendokrine forstyrrelser i hormonerne cortisol og testosteron.

I kapitel 7 diskuteres på baggrund af ovenstående muligheden for et integreret perspektiv på det neurale grundlag for BPD og ASPD. Hyperresponsivitet diskuteres som karakteristisk for BPD patienternes patologiske adfærdsmønstre, mens varierende former for aggressivitet karakteriserer den meget differentierede gruppe af ASPD patienter, som kan opdeles i hhv. ikke-psykopatiske ASPD patienter, succesrige psykopater samt psykopater uden succes. I kapitlets sidste afsnit sammenfattes og diskuteres hovedpunkterne i et kritisk perspektiv dels i relation til den eksisterende forskning på området og dels i relation til specialets videnskabsteoretiske udgangspunkt og forståelse af diagnosesystemerne som konstruktioner. Afslutningsvis diskuteres muligheden for, hvorvidt dysfunktion i insula spiller en eventuel, men endnu overset rolle i vanskelighederne relateret til emotionalitet, empati og beslutningstagning, som karakteriserer det patologiske adfærdsmønstre ved ASPD og BPD.

I kapitel 8 diskuteres BPD og ASPD i et udviklingspsykopatologisk perspektiv med det formål at belyse mulige ætiologiske sammenhænge i patogenesen ved ASPD og BPD, inden trådene afslutningsvis samles i konklusionen i kapitel 9.

## **2. Specialets videnskabsteoretiske fundament**

Før jeg begiver mig videre ud i kritiske refleksioner over den nuværende forståelse af personlighedsforstyrrelserne i diagnosesystemerne samt neuropsykologisk funderede alternativer, er det nødvendigt at tydeliggøre, hvilke videnskabsteoretiske grundantagelser der arbejdes ud fra for at styrke specialets samlede argumentation. Efter en kort gennemgang af ontologisk og epistemologisk ståsted vil jeg placere specialet i de klassiske diskussioner om sjæl-legeme-problematikken og cerebral lokalisation for dernæst at vende mig først mod neuropsykiatrien og senere udviklingspsykopatologien som komplementære tværdisciplinære videnskaber, der tilsammen udgør specialets teoretiske forståelsesramme.

Begrebet ontologi dækker over teorier om verdens eksistens. En forskers ontologi er den verdensopfattelse, som han eller hun har, f.eks. om der findes en virkelighed uafhængigt af sociale konstruktioner. Det er derfor vigtigt at kende en forskers ontologi, når man skal vurdere den pågældendes arbejde i en videnskabelig kontekst. Epistemologi er til gengæld teori om viden; når vi kender en forskers epistemologi ved vi, hvordan han eller hun mener, at viden kan opnås, og hvilken viden det er muligt at opnå. De to begreber er afgørende for videnskabsteorien, da det netop er et samspil mellem disse begreber, der definerer, hvilken videnskabsteori der gøres brug af, og som til dels er bestemmende for den videnskabelige metode (Buch-Hansen & Nielsen, 2007).

Eftersom problemformuleringens sigte er en undersøgelse af det neurale grundlag for personlighedsforstyrrelserne, er det en forudsætning at der findes en *virkelighed* som umiddelbart kan erkendes. Således tilskriver jeg mig grundlæggende realismen, hvor det som udgangspunkt tages for givet, at der eksisterer en bevidsthedsuafhængig omverden, og at videnskaben kan nå frem til – i hvert fald tilnærmelsesvis – sande beskrivelser af denne (Christensen, 2003; Andersen et al., 2006). Som det imidlertid antydes allerede i indledningen betvivles det, hvorvidt personlighedsforstyrrelserne, som de defineres i diagnosesystemerne, udgør egentlige valide og eksisterende kategorier, eller om de blot er sproglige konstruktioner, der mangler videnskabelig evidens<sup>1</sup>. Uden at forråde realismen som grundantagelse er det altså muligt, at visse fænomener er fejldefinerede med dertil knyttede fejlagtige sproglige konstruktioner, og således er speciallets undersøgelse af neurale korrelater rettet mod symptomerne bag personlighedsforstyrrelserne, som antages at have ægthedsværdi. Med denne antagelse om neurale korrelater bag symptomer/psykiske processer åbnes for en central diskussion inden for neuropsykologien om forholdet mellem sjælen og legemet, som tog sin begyndelse med René Descartes (1596-1650).

## 2.1. Sjæl-legeme-problematikken

Problemet om forholdet mellem bevidsthedsfænomener og den fysiske verden fik sin klassiske formulering af den franske filosof og matematiker René Descartes. Ifølge Descartes består verden af to grundlæggende typer substanser. Den første er ”almindelig materie”, hvis essentielle karaktertræk er identiske med dens fysiske egenskaber, dens højde, længde og bredde og den plads i rummet, den udfylder. Descartes fandt imidlertid ingen plads til den menneskelige bevidsthed i

---

<sup>1</sup> Der argumenteres yderligere for utilstrækkeligheden ved diagnosesystemernes definition af personlighedsforstyrrelserne i kapitel 3.

denne type fysisk materie. I stedet hævdede han, at der eksisterer en anden type materie uden rumlig ustrækning, hvis essentielle træk er dens tænkende aktivitet (Overgaard, 2007). Denne ontologiske dualisme, hvor der skarpt skelnes mellem krop og sjæl, er gang på gang tilbagevist over flere hundrede år og i den postcartesianske æra opfattes sjælen/bevidstheden/psyken grundlæggende som aktivitet i hjernen (Gabbard, 2005). I specialet anlægges som udgangspunkt en reduktiv materialistisk (monistisk) position, hvor bevidsthedstilstande anskues som egenskaber ved vores centralnervesystem, og psykologiske og neurobiologiske processer afspejler således blot forskellige aspekter af hjernens funktion. Der er ikke nødvendigvis tale om isolerede neurale hændelser, men der kan også være tale om komplekse interaktioner mellem forskellige dele af hjernen (Andersen et al., 2006), hvilket åbner for diskussionen om cerebral lokalisation.

## 2.2. Overvejelser om cerebral lokalisation

Diskussionen om, hvorvidt og i givet fald i hvilket omfang forskellige psykiske funktioner kan lokaliseres til specifikke hjerneområder, tog sin begyndelse i midten af 1800-tallet med hhv. Flourens som fortaler for en funktionelt ækvivalent hjerne – *equipotentialismen* – og Broca, der som repræsentant for et lokalisationistisk synspunkt beskrev en sammenhæng mellem sprogproduktion og et område placeret posterior og inferior i den venstre frontale gyrus (Gerlach & Starrfelt, 2007).

Det er åbenlyst, at udgangspunktet for specialet og for neuropsykologien som helhed nødvendigvis må tilslutte sig en vis lokalisationisme. Således tages afsæt i det man kan kalde *modularitetshypotesen*, hvor det antages, at forskellige adskilte moduler udfører forskellige kognitive processer samt at disse moduler er lokaliseret i specifikke hjerneområder eller strukturer. Dette er et afgørende princip for neuropsykologien, da det betyder, at hjerneskade kan ødelægge et eller nogle få moduler, mens andre forbliver intakte. Det er imidlertid centralt at understrege at symptomlokalisering *ikke* nødvendigvis er det samme som funktionslokalisering, og neurale netværk synes vigtigere i kortlægningen af hjernens funktionelle organisering end neurale strukturer. Således anlægges i specialet med inspiration fra Mundale (2002) ”*a multi-local conception of localization*”, hvor komplekse funktioner ikke kan begrænses til bestemte strukturer/områder, men derimod opstår i samlede netværk og systemer som arbejder sammen om den givne funktion.

Hjernens kompleksitet gør det nødvendigt at beskrive dysfunktioner på meget forskellige niveauer lige fra det molekylære til det sociale niveau. Uagtet en grundlæggende monistisk opfattelse af sjæl-legeme-problemet vil jeg således i overensstemmelse med Rosenberg (2009) tilføje et humanistisk menneskesyn, der accepterer de neurobiologiske betingelser for bevidstheden, men samtidig argumenterer for, at bevidsthed ikke kan reduceres til *ren* biologi. Dette sker med tanken om emergens, der defineres af Andersen et al. (2006) som opdukken af egenskaber ved en helhed, som ikke kan forklares ud fra de enkelte deles egenskaber – dvs. opdukken af et højere-ordens fænomen som ikke kan forudsiges eller forklares ud fra det lavere niveau, hvorfra det har sin oprindelse. En tanke kan fx siges at være et emergent fænomen i forhold til de nerveceller, der er tankens fysiske bærer.

Det vil med andre ord sige, at selvom bevidstheden nok er betinget af hjernens neurobiologi, kan bevidsthedsfænomener ikke udtømmende reduceres hertil – ”*Emergensbegrebet afspejler en bottom up-opfattelse af bevidsthedens afhængighed af biologiske processer af tiltagende kompleksitet fra gen-niveau. Men samtidig er der en top-down-afhængighed for det psyko-biologiske system, der er under stadig påvirkning af symbolformidlet interaktion med det omgivende samfund, dvs. sociale processer i bred forstand*” (Rosenberg, 2009, s. 23f). Som følge heraf er det nødvendigt at benytte forskellige videnskabelige beskrivelsesniveauer fra gen til bevidsthed og at fokusere på samspillet mellem individ og miljø, og således vil jeg i det følgende integrere et neuropsykiatrisk perspektiv med et udviklingspsykopatologisk perspektiv i undersøgelsen af personlighedsforstyrrelser.

### **2.3. Et neuropsykiatrisk perspektiv**

Som Gabbard (2005) pointerer, synes der generelt at være en tendens til at fokusere på *enten* biologiske forhold (ex. hjerneaktivitet og gener) – *eller* mere psykosociale forhold, når psykisk patologi såsom personlighedsforstyrrelser undersøges og diskuteres. Denne polarisering, hvor krop og psyke anskues som separate entiteter, er både problematisk og hæmmende for den videre forskning – ”*Genetic influences, as they apply to individual differences in the liability to show particular behaviors, are strong and pervasive but rarely determinative. Similarly, psychosocial stressors, such as interpersonal trauma, have profound effects of a biological nature by changing the functioning of the brain*” (Gabbard, 2005, s. 648).

For at nå frem til en dybere forståelse af ætiologien bag psykisk patologi mener jeg, at man må bevæge sig væk fra en tendens til ensidigt at fokusere på enten biologiske eller psykologiske faktorer og i stedet forsøge at integrere neurobiologiske og udviklingspsykopatologiske perspektiver i en helhedsforståelse. Det arvemæssige potentiale kan kun realiseres i det omfang, miljøet gør det muligt, idet udvikling udgør ”..en erfaringsbaseret påvirkning af genetisk potentiale, og genetisk programmerede medfødte strukturelle systemer behøver særlige indput fra omgivelserne” (Shore, 2006, s. 168). Neuropsykiatrien<sup>2</sup>, som den beskrives af Rosenberg (2009), baseres netop på en *menneskeopfattelse*, der ser det enkelte menneske i samspil med omgivelserne og med centralnervesystemets integritet som en fundamental forudsætning herfor. Uden en velfungerende hjerne kompromitteres de specifikke menneskelige bevidsthedsfænomener såsom oplevelse af personlig identitet, evne til selvrefleksion, rationel handlen og moralsk ansvarlighed.

Det er vigtigt at understrege, at moderne neuropsykiatri ikke forsøger at reducere bevidsthedsfænomener til hjernefunktion, men tværtimod forsøger gennem det neuropsykologiske begrebsapparat at give videnskabelige analyser heraf på forskellige niveauer – *fra gen til fænomenologi* (Rosenberg, 2009). Således kan personligheden og personlighedsforstyrrelserne ikke forstås fyldestgørende, hvis man tager afsæt i teorier, der alene fokuserer på processer og mekanismer i det afgrænsede enkeltindivid løsrevet fra den aktuelle relationelle og sociokulturelle kontekst. Personligheden er et udtryk for et produkt af både personens fortidige og nutidige samspil med andre (Jørgensen, 2006), og udviklingspsykopatologien tilbyder netop det dynamiske dannelsesperspektiv, som jeg mener kan fuldende specialets teoretiske rammeforståelse.

#### **2.4. Et udviklingspsykopatologisk perspektiv**

Udviklingspsykopatologien opstod i 1970'erne inden for børne- og ungdomspsykiatrien som en kritik af den klassiske sygdomsmodel, der ligger implicit i diagnosesystemerne – og den særlige begrænsning denne udgør på netop børneområdet. Dvs. psykiske lidelser kan ikke bare ses som et fastfrosset statisk symptombillede og manifestation af en tilstand endogen i barnet. Psykiske

---

<sup>2</sup> Neuropsykiatri er en tværvideenskabelig disciplin, der udforsker psykiske lidelser fra molekyle til socialt individ baseret på hjernevidenskabers forståelse af hjernefunktioner, dvs. såvel psykologiske som neurobiologiske forhold (Rosenberg, 2009, s. 19).

lidelser bør altid ses i et udviklingsmæssigt perspektiv idet menneskelig udvikling ansues i et livslangt perspektiv ud fra en bio-psyko-social model, hvor både miljø (socialt niveau), medfødte dispositioner (fænotype/psykologisk niveau) og genetik (genotype/biologisk niveau) har betydning for udvikling af psykopatologi (Sameroff, 2000).

Vil man nå frem til en dyberegående forståelse af personlighedsforstyrrelsernes kerne og ætiologi, må man altså ud fra det udviklingspsykopatologiske perspektiv bevæge sig væk den tidligere fremherskende tendens til ensidigt at fokusere på enten biologiske eller psykologiske faktorer og forsøge at integrere neurobiologiske og psykologiske perspektiver til en helhedsforståelse af personlighedsforstyrrelserne. Udviklingen af alvorlig psykopatologi vil altid være et resultat af et komplekst samspil mellem på den ene side medfødte dispositioner og personlighedstræk (temperament) og på den anden side mødet med verden.

Denne forståelsesramme peger således på, at de psykiske problemer, der kan følge af dysfunktioner i de tidlige samspil med primære omsorgspersoner, ikke alene skal forstås med henvisning til, at dysfunktioner i tidlige samspil kan give anledning til patologiske mønstre i personens samspil med andre og belastende forestillinger om selvet og omverdenen. Problemer i de tidlige relationer kan også medføre fejludvikling og alvorlige langvarige og i visse tilfælde kroniske dysfunktioner i hjernen – problemer, som har afgørende betydning for, hvordan personen fungerer i sin dagligdag og i mellemmenneskelige relationer, og dermed også for nogle af de vanskeligheder, man ser hos mennesker med personlighedsforstyrrelser (Jørgensen, 2006).

Ligesom genetiske dispositioner og neurobiologiske (dys)funktioner kun bør ses som prædisponerende, bør også den miljømæssige påvirkning ansues sådan, og den centrale teoretiske baggrundsforståelse er således, at individet indtræder i relationer med en særlig geno- og fænotype, som medierer og medieres af omgivelserne *både* på et psykologisk og neurobiologisk niveau. Dermed præges interaktioner af dynamisk bidirektionalitet, og ætiologiske sammenhænge ses som medierende og probalistiske uden at vejen fra genotype til fænotype vil kunne kortlægges direkte, idet kroppen og psyken anses for uadskillelige komponenter, som indgår i et komplekst samspil med hinanden og med omverdenen. Men selvom miljøfaktorer altid vil influere på den konkrete fænotypiske udfoldelse af individets genetiske og biologiske grundlag, har genetiske og biologiske faktorer også selvstændig betydning (Jørgensen, 2006). Det er således her specialet vil tage sit

udgangspunkt. Muligheden for hvorledes genetiske faktorer i samspil med miljømæssige faktorer og i særdeles traumer i form af eksempelvis omsorgssvigt og overgreb kan have betydning for udvikling af personlighedspatologi diskuteres i et udviklingspsykopatologisk perspektiv i specialets kapitel 8.

### **3. Personlighedsforstyrrelser – baggrund og karakteristik**

#### **3.1. Personlighedsforstyrrelsernes udviklingshistorie**

At beskrive mennesker på baggrund af deres karaktermæssige dispositioner er et fænomen, der er lige så gammelt som medicinens historie (Perris & Perris, 2000), og adfærdsmønstre svarende til det, vi i dag benævner personlighedsforstyrrelser, har været kendt i årtusinder (Berrios, 1993).

*”Both DSM-III-R and ICD-10 accounts of personality disorder can best be described as palimpsests whose earlier European text has been hidden by recent layers of ”empirical” varnish; to read off the original meanings, the clinician must scratch the surface away and be mindful of the rich French and German conceptual tradition of thinking on character and personality from which recent scripts have emerged”* (Berrios, 1993, s. 14).

De nuværende definitioner af personlighedsforstyrrelserne i diagnosesystemerne beskrives af Berrios (1993) som *”informational composites”*, som er baseret på tre empirisk funderede informationskilder bestående af rapporteringer om direkte subjektive oplevelser, selvbiografiske fremstillinger samt andres fortællinger, hvor reliabiliteten er afhængig af, i hvor høj grad informationerne konvergerer. Ved ukritisk at antage at personlighedsforstyrrelser med deres nuværende definitioner er korrekte sproglige refleksioner af virkelige ”genstande”, er det muligt, at informationer om patologisk adfærd tilpasses de eksisterende diagnosekategorier frem for, at disse modificeres. Man bliver så at sige forudindtaget og begrænset i sit perspektiv af de forhåndsdefinerede kategorier, således at informationerne ses gennem en forhåndsstruktur frem for gennem informanternes egen forståelse og perspektiv.

Berrios (1993) skriver – *”.. it still remains unclear to the clinician which of the obscurities besetting the concept of personality are manmade and which are inherent to it”* (s. 14). I stedet for



ensidigt at fokusere på de nuværende diagnosesystemers definition af personlighedsforstyrrelser, hvis validitet og reliabilitet kan problematiseres, vil jeg således i det nedenstående belyse den historiske udvikling af personlighedsforstyrrelsesbegrebet som konstruktion fra den antikke græske forståelse til de nyeste versioner af DSM og ICD. Formålet hermed er at kunne uddrage en række essentielle symptomer, der uanset diagnostisk prædikat opleves som problematisk i en given tid og kultur, og som dermed må formodes at have neurobiologiske korrelater.

### 3.1.1. Hippokrates og den biologiske forankring

”Ever since humans developed written language, they have been writing about abnormal behavior” (Nolen-Hoeksema, 2007, s. 11). Således kan man finde gamle kinesiske tekster om medicin dateret helt tilbage til 2674 f.Kr., som beskriver, hvorledes ubalancer i en persons negative kræfter (yin) og positive kræfter (yang) kan resultere i *excited insanity* ”The person suffering from excited insanity initially feels sad..., he then becomes grandiose, feeling that he is very smart and noble, talking and scolding day and night, singing, behaving strangely...” (Tseng, 1973, p. 570; Nolen-Hoeksema, 2007, s. 12). Samme affektive ustabilitet beskrives også i papyrus fra det gamle Egypten, hvor årsagen hertil forankres kropsligt, idet man antog symptomerne udsprang af en ”vandrende livmoder”. Heraf opstod begrebet *hysteri* (fra det græske ord hysteria, som betyder livmoder), om end dets betydning er noget modificeret i dag (Ibid.) Hippokrates (ca. 460-377 f.Kr.), som ofte anses for medicinens fader, argumenterede som en af de første for, at unormal adfærd er som en hver anden sygdom i kroppen. Ifølge ham består kroppen af fire kardinalvæsker (*humores*) og det er ubalancer heri, som forårsager abnorm adfærd såsom mani og melankoli. Ca. 500 år senere forbandt Galenos disse fire kropsvæsker med fire temperamenter således, at hvis én af de fire væsker dominerer, udviser personen det tilsvarende karakteristika. De fire kardinalvæsker og dertil hørende temperamenter og karakteristika er som følger:

Kardinalvæske	Temperament	Karakteristika
Slim	Flegmatisk	Sløv, uemotionel
Blod	Sangvinsk	Glad
Gul galde	Kolerisk	Temperamentsfuld, fyrig
Sort galde	Melankolsk	trist

(Hergenhahn, 2005, s. 37)

Forestillingerne om, at vores temperament udspringer af kroppens funktioner, har ikke ændret sig. Med begrebet temperament opfatter vi i dag det ufravigelige, dybt forankrede særkende ved personen, som udspringer af medfødte dispositioner og således er biologisk forankret (Simonsen, 2008). Tendensen til forsøg på beskrivelse og forklaring af variationer i adfærd er flere tusinder år gammel, men med Hippokrates får forklaringerne på individuelle forskelle en biologisk basis, og Galenos udvidelse kan vel beskrives som den første rudimentære personlighedsteori – ”*The theory of temperaments provided the modern notion of disorder of personality with the crucial princip that psychological types are determined by an organic substratum*” (Berrios, 1993, s. 16). Gennemgående for de tidligste skriftlige kilders beskrivelse af forstyrret adfærd er endvidere fokus på affektiv ustabilitet.

### 3.1.2. Sindslidelser uden vrangforestillinger i det 19. århundrede

Det egentlige begreb om personlighedspatologi opstod først i det 19. århundrede i den psykiatriske litteratur. Dette sker som følge af, at psykologiske definitioner af begreberne karakter og personlighed udvikles, at selvet anskues som en mental funktion, samt et behov for beskrivelse af sindssygdom uden vrangforestillinger (Berrios, 1993)<sup>3</sup>. Den franske psykiater Pinel beskrev i 1809 en række patienter under betegnelserne *manie sans délire* og *folie raisonnante*, som af López-Ibor (2006) oversættes til ”*mental disease without symptoms of mental disease*” og ”*sane insanity*” (s. 140). Gennemgående for disse patientbeskrivelser er, at de er karakteriseret ved sindslidelse uden vrangforestillinger samt dominerende symptomer, som inkluderer manglende impuls kontrol, forstyrret affekt (*facultés affectives lésées*) samt aggression og voldelig adfærd (Berrios, 1993; López-Ibor, 2006). Det sekundære kildemateriale vanskeliggør analyser af symptomerne bag betegnelserne, men det er vigtigt at understrege, at Pinel beskrev depression og angst med andre diagnoser.

Pritchard beskriver i 1836 tilsvarende patienter med sindslidelser uden vrangforestillinger med begrebet *moral insanity* – ”*In this form of moral derangement the disordered condition of the mind displays itself in a want of self-government, in continual excitement, an unusual expression of strong feelings... a female modest and circumspect becomes violent and abrupt in her manners, loquacious, impetuous, talks loudly and abusively.*” (Berrios, 1993, s. 20). Coolidge & Segal (1998) mener, at Pritchard beskriver den nuværende definition af antisocial personlighedsforstyrrelse, mens

---

<sup>3</sup> Udviklingshistorien for disse begreber er beskrevet i Berrios (1993), men er vurderet irrelevant for det samlede speciale.

andre afviser dette blankt (Berrios, 1993; Livesley, 2001). Der synes dog ikke at herske tvivl om, at både Pinel og Pritchard beskrev symptomer som bredt kan relateres til de nuværende personlighedsforstyrrelsesdiagnoser BPD og ASPD karakteriseret af vanskeligheder i affektregulering, impulsivitetskontrol og aggressionsforvaltning.

### 3.1.3. Udkrystallisering af *personligheds*patologi

Det er først med Schneiders "*Psychopathic Personalities*" i 1923, at *personlighedsforstyrrelser* som en distinkt nosologisk enhed udkrystalliseres (Livesley, 2001). Betegnelsen *psychopathic* må ikke forveksles med antisocial personlighedsforstyrrelse. Schneider (1950) skriver selv om dette – "*Some psychopathic personalities may act in an antisocial manner but... this is secondary to the psychopathy*" (Livesley, 2001, s. 5). Denne distinktion, hvor psykopati anskues som en underliggende diagnose til ASPD, udbygges senere i afsnit 3.3.

Schneider vælger en afgørende konceptuel distinktion mellem afvigende og forstyrret personlighed. Afvigende personlighed anses blot som en ekstrem variant af det normale og ikke nødvendigvis forbundet med dysfunktion og handicap. Undergruppen af afvigende personligheder som er forstyrrede benævnes *psykopatiske personligheder*, og defineres af Schneider som personer – "*who themselves suffer, or make society suffer, on account of their abnormality*" (Berrios, 1993, s. 22). Således foregriber Schneider på mange måder de nuværende akse-II forstyrrelser. For det første anså han ikke personlighedspatologi som forløber for mere alvorlig psykisk sygdom, men som koeksisterende entiteter. For det andet antog han, at personlighedspatologi udvikles i barndommen og fortsætter ind i voksenalderen. For det tredje beskrev han 10 forskellige psykopatologiske personligheder, hvoraf flere synes klare inspirationskilder til de nuværende kategoriseringer – bl.a.:

- Følelsesmæssig labil personlighed → borderline personlighedsforstyrrelse
- Følelseskold personlighed → antisocial personlighedsforstyrrelse

Således skaber Schneider en konceptuel klarhed over feltet, ligesom han åbner for den stadig yderst aktuelle debat om en kategorial versus dimensional forståelse af personlighedspatologi, idet han anskuer de forstyrrede personligheder som ekstreme variationer af det normale, men stadig opstiller distinkte kategorier til at skelne patologisk fra non-patologisk variation.

#### 3.1.4. Fra DSM til DSM-IV

Schneiders arbejde influerer tydeligvis på udformningen af den første udgave af DSM, som publiceres i 1952, og personlighedsforstyrrelser udgør nu en officiel separat diagnostisk entitet (Coolidge & Segal, 1998). Personlighedsforstyrrelserne udgør en af syv store diagnosekategorier og er opdelt videre i tre underkategorier. Den første gruppe, som indeholder de mest gennemgribende forstyrrelser, benævnes *cardinal personality types* og indeholder de utilstrækkelige, skizoide, bipolare (cyclothymic) og paranoide personligheder. Den anden gruppe indeholder fire *personality trait disturbances*, som er karakteriseret af emotionel ubalance under stress og udgøres af hhv. emotionelt-ustabil, passiv-aggressiv og kompulsiv personlighed samt en uspecificeret gruppe. Den tredje og sidste gruppe er karakteriseret af, at deres forstyrrelse primært relaterer sig til det omgivende samfund og benævnes *sociopathic personality disturbances* med undergrupperne antisocial, dyssocial, seksuelt afvigende samt misbrugsforstyrrelser (Coolidge & Segal, 1998).

Den officielle kategorisering af personlighedsforstyrrelser i denne første version af DSM udgør et kæmpe fremskridt samt et godt udgangspunkt for diagnosens videreudvikling. Der indtages dog et ateoretisk perspektiv og meget få supplerende sætninger udbygger og beskriver de enkelte forstyrrelser, som bygger på et spinkelt empirisk grundlag og mangler validitet i selve konstruktionen. Værd at bemærke er dog påbegyndelse af traditionen for den kategoriale diagnosticering af personlighedsforstyrrelser samt begyndende skelnen mellem mere vedvarende robuste personlighedstræk, som ikke responderer på terapi, og de mere reaktive former, som er ustabile under stress.

DSM-II publiceres i 1968 og indeholder 10 store kategorier med psykiske lidelser, hvor sektion fem benævnes "*Personality Disorders and Certain other Non-psychotic Mental Disorders*". Disse er karakteriseret af et gennemgribende utilpasset livslangt adfærdsmønster, som er kvalitativt forskelligt fra psykose og neurose, og som oftest er genkendeligt allerede i puberteten eller tidligere (Coolidge & Segal, 1998). Syv af de specifikke personlighedsforstyrrelser forbliver uændret (paranoid, bipolar, skizoid, (obsessiv) kompulsiv, antisocial, passiv-aggressiv og utilstrækkelig), mens 3 nye forstyrrelser tilføjes (eksplosiv, astenisk og hysterisk). Emotionelt ustabil, dyssocial, seksuelt afvigende og misbrugsrelateret forstyrrelse udgår. Trods bibeholdelsen af den kategoriale forståelse mangler uddybende beskrivelser og specifikke kriterier stadig. En central tilføjelse er dog, at forstyrrelserne opstår og udvikles tidligt i livet.

DSM udvikles massivt med implementeringen af det multiaksiale system i DSM-III (1980) - herunder i særdeleshed personlighedsforstyrrelserne, som tildeles en særskilt akse (II) for at markere gyldigheden af denne kategori samt forskelligheden fra de store kliniske syndromer på akse I. Klinikere tvinges nu til at vurdere patienter for en eventuel personlighedsforstyrrelse ved hjælp af en udbygget liste af kriterier for hver kategori. Et specifikt antal opfyldte kriterier berettiger til diagnosticering af de enkelte personlighedsforstyrrelser, og cementeringen af den kategoriale forståelse af personlighedsforstyrrelser som diskret fra det normale er endegyldig. Akse II opdeles endvidere i følgende 3 grupper af personlighedsforstyrrelser:

- *Odd/eccentric* (paranoid, skizoid og skizotypal)
- *Dramatic/emotional/erratic* (histrionisk, narcissistisk, antisocial og borderline)
- *Anxious/fearful* (avoidant, dependent, kompulsiv og passiv-aggressiv)

Ud over flytning af passiv-aggressiv personlighedsforstyrrelse til appendikset og tilføjelsen af obsessiv til kompulsiv personlighedsforstyrrelse, er ingen nævneværdige ændringer foretaget fra DSM-III til DSM-IV (Coolidge & Segal, 1998). Det er vanskeligt at sige noget generelt om, hvorledes forståelsen af personlighedsforstyrrelserne udvikles med DSM udgaverne, eftersom ganske få beskrivelser af symptomer og adfærd er udspecificeret og dermed tilgængelige i de tidlige versioner. Det er muligt, at dette er en medvirkende årsag til personlighedsforstyrrelsernes kontroversielle status som diagnose og generelt svage reliabilitet og validitet, som diskuteres fortløbende i dette kapitel (jf. også afsnit 1.2).

### 3.2. Personlighedsforstyrrelserne i DSM-IV

Forstyrrelser i personligheden defineres tilnærmelsesvist ens i hhv. World Health Organization's *International Classification of Diseases - ICD-10* (1992) – og i American Psychiatric Association's *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-IV-TR* (2000)<sup>4</sup>. Nævneværdige forskelle er som følger:

- Skizotypi i ICD-10 stemmer overens med DSM-IV skizotypal personlighedsforstyrrelse, men er inkluderet i det skizofrene spektrum.

---

<sup>4</sup> Den nyeste udgave af DSM – *DSM-IV-TR* (2000) – har kun ændringer i baggrundsinformationen omkring diagnosekategorierne og ikke i de specifikke diagnoser, hvorfor der i det følgende henvises til DSM-IV (1994)

- DSM-IV narcissistisk personlighedsforstyrrelse er ikke inkluderet i ICD-10.
- Nogle forstyrrelser har forskellige benævnelser:
  - o (DSM-IV) Borderline – (ICD-10) Emotionelt ustabil
  - o (DSM-IV) Antisocial – (ICD-10) Dyssocial
  - o (DSM-IV) Undvigende – (ICD-10) Ængstelig/evasiv

I DSM-IV skelnes mellem 10 specifikke personlighedsforstyrrelser, som på basis af en række deskriptive fællestræk er inddelt i 3 grupper: De excentriske personlighedsforstyrrelser præget af dårlig realitetstilpasning i gruppe A omfattende de skizoide, skizotypale og paranoide personlighedsforstyrrelser. De dramatiske personlighedsforstyrrelser præget af emotionel og stemningsmæssig ustabilitet i gruppe B, der inkluderer borderline-, narcissistisk, histrionisk og antisocial personlighedsforstyrrelse. Og de ængstelige personlighedsforstyrrelser præget af anxiøse symptomer i gruppe C, som omfatter de evasive (avoidant), dependente og obsessiv-kompulsive personlighedsforstyrrelser. Dertil kommer diagnosen uspecificeret personlighedsforstyrrelse, som dækker over personer der enten opfylder de generelle kriterier for personlighedsforstyrrelserne uden at opfylde kriterierne for en af de specifikke personlighedsforstyrrelser, eller som opfylder kriterierne for en personlighedsforstyrrelse, der ikke aktuelt er inkluderet i diagnosesystemet (f.eks. den depressive og den passiv-aggressive personlighedsforstyrrelse).

Som udgangspunkt er de kategoriale diagnosesystemer baseret på en række grundantagelser med rødder i en medicinsk patologiopfattelse: (1) at man kan trække klare grænser mellem det normale og det unormale, (2) at de diagnostiske kategorier er velafgrænsede størrelser, og (3) at de diagnostiske kategorier er mere eller mindre præcise afspejlinger af naturligt forekommende og klart afgrænsede kategorier af psykiske lidelser og forstyrrelser (Jørgensen, 2006). Det antages med Foucaults (1962) ord, at den psykiske sygdom ”.. er en *essens, en specifik enhed, man kan identificere via de symptomer, der er udtryk for den*” og som ”*desuden er til stede bag symptomerne og i en vis forstand uafhængig af dem*” (Ibid.). Endvidere tager diagnosesystemernes definitioner af *forstyrrelser* og det *unormale* udgangspunkt i til dels implicite og i en vis udstrækning socialt konstruerede forestillinger om normalitet og psykisk sundhed – ”*Den præcise afgrænsning af de enkelte diagnostiske kategorier og grænsedragningen mellem det normale og det unormale eller patologiske er altså ikke ”objektiv”, men i en vis udstrækning baseret på faglige*

(men kun i visse tilfælde substantielt underbyggede) skøn, og er i den forstand delvis arbitrære” (Jørgensen, 2006, s. 85).

Den multiaksiale udbygning af diagnosesystemet har sammen med bedre beskrivelser i kriterierne øget reliabiliteten markant, men som Coolidge & Segal (1998, s. 596) skriver – ”*Poor diagnostic reliability has always been the bane of personality disorder assessment, and although agreement rates are high as ever they are still modest at best*”. Således udgør personlighedsforstyrrelserne en af de mere problematiske og kontroversielle diagnosekategorier i DSM, og undersøgelser blandt klinikere viser, at der hersker størst utilfredshed med netop denne gruppe diagnoser (Maser et al., 1991).

### 3.2.1. Diagnostiske kriterier i DSM-IV

Personlighedsforstyrrelserne placeres fra DSM-III (1980) særskilt fra andre psykiske lidelser på akse II og anskues i et kategorialt perspektiv som kvalitativt distinkte kliniske syndromer, således at specifikke inklusions- og eksklusionskriterier afgør, hvorvidt en patients symptommønster er tilstrækkelig tæt på en given diagnosekategori til at stille diagnosen. Den generelle definition af personlighedsforstyrrelser, som knytter an til hver af de 10 specifikke personlighedsforstyrrelser I DMS-IV lyder: ” *A Personality Disorder is an enduring pattern of inner experience and behavior that deviates markedly from the expectations of the individual’s culture, is pervasive and inflexible, has an onset in adolescence or early adulthood, is stable over time, and leads to distress or impairment*”. Det gennemgribende maladaptive adfærdsmønster manifesterer sig inden for mindst to af følgende 4 områder: *kognition* (dvs. måder at opfatte og fortolke sig selv, andre mennesker og begivenheder på), *affektivitet* (dvs. omfang, intensitet, labilitet og tilpassethed af emotionelle reaktioner), *interpersonel funktion* samt *impulskontrol*, og kan ikke forklares bedre som en manifestation eller konsekvens af anden psykisk lidelse, ligesom det ikke skyldes direkte fysiologiske effekter af misbrug eller generelle medicinske tilstande såsom hovedtraume<sup>5</sup>. Når personlighedsfunktion vurderes, må individets etniske, kulturelle og sociale baggrund overvejes nøje, ligesom personens aktuelle livssituation må medtænkes for at adskille vedvarende træk fra mere forbigående tilstande, såsom reaktioner på dødsfald osv. (DSM-IV, 1994). Det er

---

<sup>5</sup> ICD-10 har en diagnose for organisk personlighedsforstyrrelse, hvor patologiske personlighedstræk er en følge af hjerneorganisk lidelse. Der optræder altså en klar ændring af individets præmorbid personlighedstræk som følge af hjernesygdom, -skade eller -dysfunktion (Dahl, 2009).

bemærkelsesværdigt, at det normative aspekt – afvigelse fra kulturelle normer – eksplicit indgår i definitionen af tilstandene.

Diagnosekriterierne kan imidlertid kritiseres for ikke at indeholde tilstrækkelig dækning for det maladaptive adfærdsmønster, som den personlighedsforstyrrede patient typisk udviser. Dette kommer til udtryk med diagnosen uspecificeret personlighedsforstyrrelse, som anvendes når klinikere vurderer, at en personlighedsforstyrrelse er til stede, som ikke kan beskrives adækvat med en af de ti specifikke personlighedsforstyrrelser i DSM. Omkring 10 % af alle psykiatriske patienter tilhører denne kategori (Verheul & Widiger, 2004). Den utilstrækkelige dækning af personlighedsforstyrrelser underbygges af undersøgelser som viser, at *"the majority of patients with personality pathology significant enough to warrant clinical psychotherapeutic attention (60,6 %) are currently undiagnosable on axis II"* (Westen & Arkowitz-Westen, 1998, s. 1769).

Yderligere problematisk for validiteten af personlighedsforstyrrelser som konstruktion er den store heterogenitet inden for de specifikke personlighedsforstyrrelser, som hyppigt forefindes, idet patienter med samme personlighedsdiagnose kan variere betydeligt i symptommmønster. Eksempelvis behøver to personer med en borderline-diagnose i princippet kun at have *et* diagnostisk kriterium til fælles, ligesom man kan opfylde de diagnostiske kriterier for borderline-personlighedsforstyrrelsen på ikke mindre end 256 forskellige måder, hvilket må siges at undergrave ideen om, at patienter med borderline-diagnose skulle udgøre en homogen og velafgrænset gruppe (Jørgensen, 2006).

### 3.2.2. Epidemiologi

I kontrast til symptomtilstandene på akse I er der gennemført relativt få epidemiologiske studier af personlighedsforstyrrelserne, og prævalensen heraf var næsten ukendt i almenbefolkningen op igennem starten af 1990'erne (Lenzenweger, 2008). Således bygger prævalensestimaterne i DSM manualerne i realiteten på *"informed speculation"* eller såkaldte *"guess-timates"* (Ibid.) til trods for at forstyrrelserne resulterer i gennemgribende svækkelser i funktionsniveau og at denne patientgruppe er yderst ressourcekrævende for sundhedssystemet. Torgersen et al.(2001) gennemførte en omfattende epidemiologisk undersøgelse af personlighedsforstyrrelser i Oslo med en repræsentativ gruppe fra almenbefolkningen bestående af 2053 voksne i alderen 18-65 år. De fandt af prævalensen af personlighedsforstyrrelser generelt var 13,1 % - 14,6 % blandt kvinder og



13,7 % blandt mænd. Derudover fandt man, at mænd hyppigere diagnosticeres som skizoide og passiv-aggressive, mens kvinder oftere diagnosticeres med histrionisk, borderline og dependent personlighedsforstyrrelse. Det er således muligt, at der eksisterer reelle kønsforskelle i hvorledes dysfunktionel personlighedsfunktion kommer til udtryk. Blandt deltagere i undersøgelsen med en personlighedsforstyrrelse fandt man en middelværdi af antal personlighedsdiagnoser på 1,48, og der er således en klar tendens til flere samtidige personlighedsforstyrrelser.

Tilnærmelsesvis tilsvarende fund er gjort i lignende studier gennemført i USA og Storbritannien, som sammenstilles i Lenzenwegers oversigtsartikel fra 2008. På tværs af 6 studier (inkl. Torgersen et al. 2001), som alle anvender strukturerede interviews i en ikke-klinisk befolkningsgruppe, udregnes den gennemsnitlige prævalens for personlighedsforstyrrelser til 11,39 %. Der er imidlertid store variationer i hyppigheden for de enkelte personlighedsforstyrrelser samt for de 3 grupperinger af forstyrrelserne i hhv. gruppe A, B og C. Således underbygges personlighedsforstyrrelserne som helhed som diagnostisk kategori, mens reliabiliteten for de enkelte forstyrrelser er noget mere tvivlsom.

### 3.2.3. Komorbiditet

Når man taler om komorbiditet, opererer man typisk med den implicite forudsætning, at der er grundlag for at tale om velafgrænsede psykiske forstyrrelser, som i visse tilfælde forekommer sammen (Jørgensen, 2006). Som udgangspunkt adskiller personlighedsforstyrrelserne sig fra akse I-tilstandene ved, at de udvikles tidligt i livet, og at de har et relativt stabilt og kronisk forløb. Dertil kommer, at de som oftest er ego-syntone i den forstand, at de problematiske oplevelses- og adfærdsmønstre opleves som en integreret del af personens grundlæggende opfattelse af sig selv og sin identitet, og personen søger derfor sjældent direkte hjælp for sin personlighedsforstyrrelse, men normalt for komorbide lidelser eller ledsagefænomener som angst, depression, misbrug eller skadevoldende adfærd (Dahl, 2009). Ud over den tendens til flere samtidigt forekommende personlighedsforstyrrelser, som tidligere er nævnt, er der en klar tendens til høj komorbiditet med akse I-tilstandene. Zimmerman et al. (2008) har undersøgt forekomsten af personlighedsforstyrrelser blandt psykiatriske patientgrupper og fundet, at op mod halvdelen samtidig med deres symptomtilstand præsenterer en personlighedsforstyrrelse.

De diagnostiske systemers definitioner af personlighedsforstyrrelserne bygger på den implicite antagelse, at symptomtilstande ikke influerer afgørende på den konkrete vurdering af patientens personlighedsfunktion, hvilket næppe er hensigtsmæssigt og i en del tilfælde direkte forkert (Jørgensen, 2006). Det er muligt, at en prædisposition eller sårbarhed i form af en personlighedsforstyrrelse i visse tilfælde kan betragtes som en forløber eller risikofaktor for anden psykisk lidelse. I andre tilfælde kan en personlighedsforstyrrelse betragtes som en komplikation eller et restfænomen ved en mere akut sindslidelse. En yderligere årsag til, at akse I- og akse II-lidelser og tilstande ofte forekommer samtidigt, kunne være, at forekomsten af en akse I-lidelse gør habituelle adfærdsdispositioner mere fremtrædende (Perris & Perris, 2000).

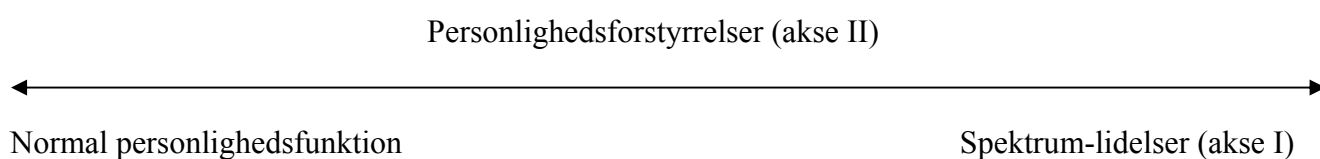
Som beskrevet er både DSM og ICD såkaldte polytetiske systemer, hvor et specifikt antal opfyldte kriterier udgør det diagnostiske grundlag. Eftersom de anvendte *cut-off-points* i afgrænsningen af det patologiske fra det normale mangler underbygning (Widiger & Simonsen, 2006), må de i princippet betragtes som udtryk for sociale eller faglige konventioner. Der er således ingen garanti for, at de definerede grænser afspejler grænser i den objektive virkelighed, hvilket understøttes af den påfaldende høje komorbiditet på tværs af personlighedsforstyrrelserne (Jørgensen, 2006). Formålet med DSM om at guide klinikere til udvælgelse af korrekt diagnose med dertil hørende specifik behandlingsstrategi imødekommes altså ikke, eftersom patienter hyppigt opfylder kriterier for flere samtidige personlighedsforstyrrelser, og patienternes maladaptive personlighedsfunktion synes således ikke tilstrækkeligt beskrevet af en enkelt diagnostisk kategori (Widiger & Simonsen, 2006). Denne høje komorbiditet beskrives af Tyrer (2001, s. 82) som *"the nosologist's nightmare"* – *"Comorbidity demonstrates that the boundaries between the disorders that are found to be comorbid are unclear or may not even be identifiable and that the clinical value of the disorder is compromised as a consequence"*.

Ovenstående problemer kan relateres til diskussionen af, hvorvidt personlighedsforstyrrelserne bør anskues som distinkte sygdomskategorier, der er kvalitativt forskellige fra normal personlighedsfunktion, eller blot som kvantitative ekstreme variationer, som det foreslås af fortalere for en mere dimensional forståelse af personlighedspatologi (Widiger et al. 2006).

Diagnosesystemerne har valgt et gennemgående kategorialt perspektiv på patologi, og flere af de operationelle kriterier, som skal være opfyldt for en given diagnose, drejer sig således udelukkende om forekomst eller ej af visse adfærdsdispositioner (fx kriterium 7 ved narcissistisk

personlighedsforstyrrelse: *mangler empati: er utilbøjelig til at være opmærksom på eller identificere sig med andres følelser og behov*). Der er imidlertid påfaldende inkonsistens i systemerne, idet adskillige kriterier forudsætter en dimensional stillingtagen (fx kriterium 4 ved skizoid personlighedsforstyrrelse: *finder sjældent nogen glæde ved tilværelsen*).

Sammenfattende fremstår kriterierne som vage beskrivelser af adfærd, som kræver vidtgående fortolkninger fra både patient og klinikers side, og som mange 'normalt' fungerende mennesker i øvrigt vil kunne genkende i sig selv i større eller mindre grad. Således synes personlighedsforstyrrelserne at udgøre en noget diffus størrelse som i teorien (dvs. DSM's definition af personlighedsforstyrrelserne som udgangspunkt) opfattes distinkt afgrænset fra alvorligere patologi på akse I såvel som fra normalitet, men som i praksis i form af abnorme karaktermæssige dispositioner (dvs. DSM's operationaliseringer i form af diagnosekriterierne) befinder sig et sted på nedenstående kontinuum:



Med det multiaksiale diagnosesystem antages det implicit, at symptomidelserne på akse I er mere eller mindre forbigående symptomtilstande – nogle tilstande, patienten *har* (state) – hvorimod personlighedsforstyrrelserne kan relateres til mere varige personlighedstræk eller karakterologiske elementer – noget der definerer, hvem patienten *er* (trait). I praksis er det imidlertid næppe holdbart at skelne så skarpt mellem mere forbigående tilstande og mere varige personlighedstræk, bl.a. fordi forbigående tilstande altid vil have rødder i og være kausalt forbundet med mere varige træk (Jørgensen, 2006). Således er såvel den normale personlighed som personlighedsafvigelse under betydelig genetisk indflydelse med arvelighedsskøn på 40-60 % (Rosenberg, 2009). Selvom den multiaksiale udbygning af diagnosesystemet umiddelbart revolutionerede forståelsen af personlighedsforstyrrelserne og så at sige tvang klinikere til stillingtagen om tilstedeværelse af mulig personlighedsforstyrrelse i diagnosticeringsprocessen, så var det et tveægget sværd, der samtidig gav denne type lidelse særstatus som ”psykologisk” problematik, der ikke i samme grad blev anset for biologisk forankret som akse I-tilstandene.

### 3.3. Anti-social personlighedsforstyrrelse (ASPD)

Centralt for ASPD er en gennemgående ringeagt for og overskridelse af normer og andres rettigheder, som opstår i barndommen eller tidlig ungdom og fortsætter i voksenalderen. For at stille diagnosen skal personen være fyldt 18 år samt have oplevet symptomer på adfærdsforstyrrelse før 15-års alderen. Kendetegnende for denne forstyrrelse er en lav frustrations- og aggressionstærskel, social uansvarlighed, impulsiv adfærd samt uforsigtighed med egen eller andres personlige sikkerhed. Personer med ASPD udviser/føler ikke skyld og optræder ofte manipulerende og bedragerisk med ønske om at imødekomme egne behov. Disse personer forekommer uberørt af andres følelser, har en udtalt tilbøjelighed til at bebrejde andre og er ofte ude af stand til at forblive i varige forhold (DSM-IV, 1994).

Denne personlighedsforstyrrelse kan være forbundet med andre lidelser såsom angst, depression, misbrugsrelaterede problematikker, ludomani og andre forstyrrelser i forbindelse med impuls kontrol. Familiestudier og adoptions- og tvillingeundersøgelser peger alle i retning af en klar genetisk disposition, idet fx adopterede børn minder mere om deres biologiske forældre end adoptivforældrene, hvilket vidner om et prædisponerende neurobiologisk grundlag for denne forstyrrelse<sup>6</sup>. Omkring en tredjedel af personer med ASPD har oplevet opmærksomhedssvigt og/eller hyperaktivitet som børn. Prævalensen i den almene befolkning er estimeret til 1 % for kvinder og 3 % for mænd (DSM-IV, 1994). Flere steder beskrives ASPD-patienter som notorisk resistente over for terapi – ”*Virtually all methods of treatment with antisocial patients are likely to fail*” (Paris, 1997). Men selvom forstyrrelsen antages at være kronisk, synes der alligevel at forekomme en vis symptombedring med alderen, idet særligt den udtalte impulsivitet synes at brænde ud (Ibid.).

Undersøgelser viser at op imod 50 % af fængselsindsatte opfylder kriterierne for ASPD, og denne lidelse er således yderst omkostningsfuld samfundsmæssigt set (Singleton et al., 1998 IN: Dolan & Park, 2002). Det er værd at bemærke, at undersøgelser af fængselsindsatte med ASPD viser, at når den kriminelle adfærd hos denne type patienter forhindres enten ved indlæggelse eller indsættelse,

---

<sup>6</sup> Det er muligt, at der er forskel i hvorledes og med hvilken styrke neurobiologisk sårbarhed og miljømæssige faktorer spiller ind ved ASPD sammenlignet med undergruppen psykopater, hvilket vil blive diskuteret i specialets perspektivering i kapitel 9.

skifter adfærdsmønstret mere i retning af *borderline*, idet de typisk bliver mere depressive og selvdestruktive (Paris, 1997).

### 3.3.1. Psykopati

Psykopati indgår ikke som diagnose i DSM-IV, men den mest udbredte definition samt operationalisering heraf er udarbejdet af Hare (2005) i form af *Psychopathy Checklist Revised* (PCL-R). Psykopati må ikke forveksles med ASPD, men snarere ses som en undergruppe af antisocial personlighedsforstyrrelse, og psykopati forekommer således hos 15 - 20 % af de fængselsindsatte (Ibid.). Den primære forskel er, at mens aggressionen hos den ikke-psykopatiske antisociale typisk er reaktiv og emotionelt ladet, så præges det psykopatiske adfærdsmønster i tillæg hertil af en mere instrumentel, planlagt og målrettet aggression, som er kold og proaktiv (Blair et al., 2006). Psykopater synes endvidere at mangle følelser som skyld, empati og anger og udviser typisk et adfærdsmønster præget af impulsivitet og voldelig adfærd. De kan ofte fremstå charmerende og manipulerende, men samtidig have store vanskeligheder med regulering af affekter (Glenn & Raine, 2008).

Der er en tendens til, at man i forskningslitteraturen behandler ASPD og psykopati som samme diagnose til trods for en fundamental forskellighed i aggressionsudtrykket. Således er mange undersøgelser gennemført af ASPD uden at patientgruppen er screenet for psykopati, hvilket må formodes at svække resultaternes styrke betragteligt. Jeg vil i det følgende anvende sådan forskning med forsigtighed, idet jeg anskuer ASPD og psykopati som i en vis udstrækning forbundne men stadig væsentligt forskellige diagnoser.

### **3.4. Borderline personlighedsforstyrrelse (BPD)**

Centralt for BPD er et gennemgribende mønster præget af problematisk impulsregulering samt ustabilitet i interpersonelle forhold, selvbillede og affekt, som opstår i barndommen eller tidlig ungdom og fortsætter i voksenalderen. Kendetegnene for denne forstyrrelse er desuden selvskadende- og suicidaladfærd samt upassende og svært kontrollerbar vrede. Fysisk og seksuel misbrug, omsorgssvigt og tidligt forældretab eller separation optræder hyppigt i anamnesen hos borderlinepatienter. Komorbidity med denne personlighedsforstyrrelse optræder desuden typisk affektive lidelser, misbrugslidelser, PTSD samt spiseforstyrrelser – herunder i særdeleshed bulimi,

som ligeledes karakteriseres af vanskeligheder i impuls kontrol. Prævalensen i den almene befolkning er estimeret til 2 % med en overrepræsentation af kvinder på 75 %. Ligesom ved ASPD er der en betragtelig arvelighedskomponent, idet der er fem gang større risiko for overførsel af BPD fra forældre til barn sammenlignet med almenbefolkningen (DSM-IV, 1994).

Til trods for den implicite antagelse om kronicitet i begrebet om personlighedsforstyrrelser er der i lighed med ASPD en tendens til at symptomerne - herunder især impulsiviteten - fortager sig med tiden, til trods for at også disse patienter fremstår umiddelbart uimodtagelige over for terapeutisk indsats (Paris, 1997). Således har Zanarini et al. (2006) fundet, at helt op imod 75 % af borderlinepatienterne ikke længere opfylder diagnosekriterierne efter 6 år. Det er imidlertid karakteristisk for BPD, at patienterne trods bedring i personlighedsforstyrrelsen stadig lider af affektive forstyrrelser adskillige år senere, og det er således muligt, at bedringen i adfærden og de mere akutte symptomer reflekterer anvendelse af mere hensigtsmæssige coping-strategier i forvaltningen af underliggende dysfunktionelle træk. Den tilsyneladende symptombedring kan imidlertid også være en konsekvens af upålidelige diagnosekriterier, og eftersom BPD-patienter udgør en uforholdsmæssig stor procentdel af patientgruppen i psykiatrisk regi og således er en af de mere omkostningsfulde lidelser for sundhedssystemet (Bohus et al., 2004), understreges behovet for en dybere forståelse for de tilgrundliggende cerebrale dysfunktioner.

### **3.5. Kernesymptomer ved ASPD og BPD**

Flere faktorer peger i retning af, at ASPD og BPD i virkeligheden ikke er to separate diagnoser, men snarere udgør to forskellige aspekter eller udtryk af samme underliggende psykopatologi (Paris, 1997). Hypotesen bygger blandt andet på den iagttagelse, at der synes at være en tilsvarende skæv kønsfordeling med en overvægt af kvinder med BPD og af mænd med ASPD, hvilket ifølge Paris (1997) gør dem til "*mirror image disorders*". Karakteristisk for begge forstyrrelser er desuden vanskeligheder med impulsivitet og mangelfuld inhibitions kontrol, som hos mænd afføder udadrettet aggressiv adfærd, mens det hos kvinder skulle medføre mere internaliserende selvdestruktiv adfærd. Forstyrrelserne er yderligere sammenfaldende, idet man både ved BPD og ASPD ofte ser dysfunktionelle familieforhold i barndommen, uimodtagelighed over for terapi samt en gradvis udbrænding af impulsivitet med alderen med gradvist tiltagende depressive symptomer (Paris, 1997). Således er det muligt, at de to forstyrrelser beskrives bedre som en kønsneutral

konstruktion baseret på vanskeligheder i affektregulering og impulsivitet som underliggende træk frem for på det adfærdsmæssige udtryk, som de afføder.

Jeg vil i det følgende arbejde videre med problematisk affektregulering og impulsivitetskontrol som centrale symptomer for begge forstyrrelser. Hos den antisociale manifesterer dette sig i et aggressivt udadreagerende adfærdsmønster, mens det hos borderlinepatienten kan give anledning til både ud- og indadrettet aggressivitet. Jeg vil i det følgende undersøge neuropsykologiske og neurobiologiske korrelater til og sammenhænge mellem problemer i evnerne til *affektregulering*, *impulsivitetskontrol* og *aggressionsforvaltning*. Disse vanskeligheder er tilsammen udvalgt som særligt kendetegnende kernesymptomer ved ASPD og BPD, og jeg afgrænser mig dermed fra yderligere undersøgelse og diskussion af andre typiske symptomer som eksempelvis selvdestruktiv adfærd, velvidende at disse symptomer ligeledes er med til at tegne de personlighedsforstyrredes patologiske adfærdsmønstre.

## 4. Centrale cerebrale strukturer

Hjernen er ”organet for personligheden”, og skader, sygdom eller udviklingsforstyrrelser i hjernen kan dermed være årsagsfaktorer ved personlighedsforstyrrelser (Dahl, 2009).

*”Individual differences in temperament along dimensions of affect regulation, impulse control, cognitive organization, modulation of anxiety, and social information processing may contribute to the unique characterological constellation of each individual and, in extreme cases, to a psychopathological picture that may emerge as a personality disorder”* (Siever & Weinstein, 2009, s. 363). Således vil jeg i det følgende beskrive placering, funktion og forbindelser for de cerebrale strukturer, som jeg anser for centrale i forståelsen af affektregulering, impulsivitet og aggression. Jeg mener, at grundlæggende kendskab hertil er en forudsætning for kvalificeret tolkning og forståelse af de repræsentative neuropsykologiske samt strukturelle og funktionelle billeddannende studier af BPD og ASPD patienter, som følger i de næste kapitler.

### 4.1. Præfrontal hjerneskade og personlighedsændringer – *Phineas Gage* og *EVR*

Studier af patienter med skade i PFC og af patienter med ASPD og BPD – herunder hjernescanningsstudier – viser en klar sammenhæng mellem disse forstyrrelser og præfrontal

dysfunktion. DSM-IV skelner eksplicit mellem personlighedsforstyrrelserne på akse II og forstyrrelser i personlighedsfunktion som følge af medicinske tilstande såsom hovedtraume. Men jeg mener alligevel, at de klassiske patientberetninger om Phineas Gage og EVR, som begge led af erhvervet præfrontal skade og efterfølgende personlighedsændringer, udgør et godt retningsgivende udgangspunkt for det videre fokus på neurale korrelater til ASPD og BPD.

Jernbanearbejderen Phineas Gage overlevede på mirakuløs vis en arbejdsulykke i 1848, hvor mediale dele af PFC blev gennemboret af en jernstang. Han havde imidlertid ændret sig radikalt fra at være ligevægtig, klog og vedholdende til ifølge venner ikke længere at være sig selv. Hans nye fremtoning var præget af ustabilitet og hensynsløshed, ligesom han var blevet vægelsindet og hurtig til at opgive planer (Gazzaniga et al., 2002). Tilsvarende ændringer i personlighedsdefinerende stabile handlemønstre og adfærdsformer kendetegner på lignende vis patientberetningen om regnskabschefen EVR, der efter bortoperationen af en frontal tumor var radikalt forandret. Karakteristisk for EVR var en påfaldende uoverensstemmelse mellem tilsyneladende intakt intellektuel funktion og en samtidig markant forringelse af dagligt funktionsniveau præget af ubeslutsomhed, planlægnings- og organiseringsvanskeligheder. Hjernescanninger viste, at læsionens placering begrænsede sig til præfrontale dele af frontal cortex – mere specifikt var orbitofrontale cortex væk bilateralt, mens dorsolaterale cortex var forblevet intakt (Damasio, 1994).

Til trods for bibeholdelsen af intellekt og rationalitet ændres personligheden hos patienter med skade i OFC altså væsentligt – ”*damage to the OFC might rob a person of their very soul*” (Dolan, 2007, s. 7). Personlighedsændringerne efter skade i PFC (især OFC og ventromediale dele af PFC som overlapper) karakteriseres typisk af affektiv affladning, mangelfuld evne til at lære af fejl/straf samt manglende evne til forudsigelse af en given adfærds fremtidige konsekvenser (Dolan, 2007). Disse ligheder mellem denne patientgruppe og psykopati har givet anledning til betegnelsen *erhvervet sociopati* (Damasio, 1994) – dog er disse patienter typisk uden psykopatens aggressive tendenser. BPD patienter og gruppen af ikke-psykopatiske ASPD patienter er også sammenlignelige hermed. De adskiller sig dog væsentlig på den affektive dimension, idet de snarere synes præget af hyperresponsivitet end affektiv affladning. Med udgangspunkt i PFC’s formodede rolle i personlighedsfunktion, vil jeg i det følgende redegøre for neuroanatomiske forhold og funktionelle netværk vedrørende DLPFC, OFC, ACC, insula samt amygdala.



## 4.2. Præfrontale strukturer

Frontal cortex udgør omkring 1/3 af den menneskelige cerebrale cortex og afgrænses fra parital cortex af sulcus centralis og fra temporal cortex af den laterale fissure. Frontalcortex kan groft opdeles i motorisk cortex, præmotorisk cortex og præfrontal cortex (PFC) (Gazzaniga et al., 2002). PFC hører til de dele, der er senest udviklet fylogenetisk og repræsenterer måske derfor de ”højeste” kognitive funktioner (Fuster, 2001). Billeddannelsesstudier antyder, at PFC først er fuldt modnet ved adolescensen (Ibid.). Denne sene ontogenetiske udvikling af PFC berettiger et udviklingspsykopatologisk perspektiv der medtager miljøfaktorer i den patogenetiske forståelse af hhv. ASPD og BPD, såfremt præfrontal dysfunktion bekræftes hos disse patienter.

Hos primater kan PFC opdeles i dorsolaterale cortex (DLPFC), inferior ventrale cortex – også kaldet orbitofrontale cortex (OFC) - samt medial frontale cortex (MPFC) (Kolb & Whishaw, 2003). Det er vanskeligt at beskrive distinkt afgrænsede strukturer grundet uklarhed om de funktionelle afgrænsninger, hvilket også afspejles i litteraturens brug af forskellige betegnelser for samme områder. Eksempelvis medtages den anteriore cingulate cortex (ACC) visse steder som en del af PFC (mere specifikt posteriore del af MPFC) på grund af dens rolle i styringsfunktioner, som normalt tilskrives præfrontale strukturer. Dette sker på trods af, at den har en ældre fylogenetisk oprindelse samt ikke har den seks-lagede struktur som de øvrige neocortikale områder (Gazzaniga et al., 2002; Barbas, 2007). Den mediale del af OFC overlapper endvidere med ventromediale cortex (VMPFC), ligesom VMPFC i væsentligt omfang udgøres af rostrale dele af ACC (Blair, 2008). For at forblive tro mod de anvendte kilder og undgå fejlfortolkninger, vil jeg i det følgende anvende strukturbetegnelser, som de fremgår af kildematerialet. Funktionerne knyttet til PFC er afhængig af dens forbindelse til en række andre cerebrale strukturer – *”None of its cognitive functions can be understood if taken out of a broad connectionist context”* (Fuster, 2001, s. 319), og jeg vil således løbende forsøge at redegøre for funktionelle netværk, der vurderes relevante for den samlede afhandlings forståelse.

## 4.3. Dorsolaterale præfrontale cortex vs. orbitofrontale cortex

PFC kan groft opdeles i en nedre orbitofrontal del (OFC) og en øvre dorsolateral del (DLPFC). Mere specifikt befinder DLPFC sig på den frontale cortex laterale flade anteriort for præmotoriske

cortex, mens OFC befinder sig på den frontale cortex ventrale flade og strækker sig posteriort til limbiske strukturer, hvortil der er tætte forbindelser (Gazzaniga et al., 2002). Den fylogenetiske oprindelse for disse strukturer kan spores i cellearkitektoniske forskelle. Først og fremmest udgøres DLPFC af veldefineret granulær cortex i seks lag, mens OFC ikke har nået denne grad af definition/kompleksitet. De mest posteriore dele af OFC (pOFC) er agranulære, mens de mere rostrale laterale dele af OFC har opnået moderat granularitet (Zald, 2007). Derudover er DLPFC karakteriseret af en høj neuronal tæthed samt en høj procentdel af feedforward projektioner, som udspringer i overfladiske lag og projicerer til de dybere lag i cortex. I kontrast hertil indeholder OFC langt færre neuroner, ligesom OFC har flere feedback projektioner udspringende i de dybe cortikale lag forløbende til mere overfladiske lag med henblik på at modificere informationsbearbejdningen i tidligere stadier (Ibid.).

DLPFC forbindes traditionelt med mediering af styringsfunktioner såsom evne til at planlægge og kontrollere adfærd samt arbejdshukommelse (Ibid.). Den forskellige grad i granularitet samt anatomiske forskelle i forbindelser gør imidlertid OFC til en meget heterogen struktur og en videre opdeling er derfor hensigtsmæssig. Mens de mere granulære anteriore og laterale dele af OFC har tætte forbindelser til DLPFC, er de agranulære posteriore dele mere "limbiske" (Barbas, 2007). Amygdala har forbindelse til adskillige dele af PFC, men forbindelserne med hhv. posteriore mediale dele af PFC (ACC) og pOFC er de stærkeste og der vil således blive gjort rede for disse strukturer i det følgende afsnit.

#### **4.4. Anteriore cingulate cortex vs. posteriore orbitofrontale cortex**

Både ACC og OFC er traditionelt blevet forbundet med beslutningstagning guidet af reinforcement samt emotion og social adfærd, men deres respektive bidrag adskiller sig væsentligt (Rushworth et al., 2007). Et overblik over hhv. OFC og ACCs respektive placering og forbindelse med øvrige cortikale og subcortikale strukturer kan muligvis forklare dette. Den posteriore OFC (pOFC), som medialt overlapper med VMPFC, har bidirektionelle forbindelser til samtlige sensoriske modaliteter, hvoraf forbindelser til olfaktoriske områder er særligt prominente. Helt centralt er dog pOFC's forbindelser med amygdala, som gennem forbindelser til hypothalamus kan regulere aktivitet i det autonome nervesystem – dvs. *emotionel arousal* (Barbas, 2007). *"The direct projections from sensory association cortices to orbitofrontal cortex may provide an overview of*

*the content of the external environment, and the indirect sensory input through the amygdala may provide the emotional context necessary to interpret the significance of events” (Barbas, 2007, s. 22).*

OFC er endvidere forbundet med entorhinal cortex, som aktiverer hippocampus i den mediale del af temporal cortex. Det er muligt, at det er gennem disse projektioner, at information vedrørende stimuli emotionelle signifikans huskes. Mere specifikt foreslås det, at OFC syntetiserer multimodale input fra sensoriske cortex med signaler fra amygdala og videresender denne information til entorhinal cortex med henblik på at lagre motivationsmæssigt relevant information i langtidshukommelsen (Barbas, 2007). Patienter med OFC skade har typisk problemer med at associere objekter/stimuli med belønning. Dette sker muligvis på baggrund af, at dysfunktion i OFC medfører dissociation mellem emotionel kontekst og sensorisk, kognitiv og hukommelsesmæssigt indhold, hvilket forringer evnen til at fortolke begivenheder og guide adfærden (Barbas, 2007). Dette kommer særligt til udtryk i kompromitteret evne til at vende et adfærdsmønster, som har ændret sig fra positiv til negativ belønning, også kaldet *reversal indlæring*.

ACC ligger placeret posterior i MPFC (Barbas, 2007) og de rostrale dele har gradvis overgang til - og medtages således også af nogle forfattere i - VMPFC (Blair, 2008). Sammenlignet med OFC modtager ACC ikke i samme grad input fra sensoriske cortex, men har imidlertid stærkere projektioner til hypothalamus, som fungerer som center for den overordnede styring af det autonome nervesystem. Ifølge Barbas (2007) kan en mulig forståelse af arbejdsdelingen mellem OFC og ACC baseres på de beskrevne forskelligheder i funktionelle forbindelser. Med robuste forbindelser med sensorisk cortex samt amygdala, er det muligt, at OFC fungerer som *opfanger* af sensorisk information vedrørende emotioner. I modsætning hertil fungerer de posteriore dele af MPFC (ACC) med deres omfattende forbindelser til autonome strukturer såsom hypothalamus muligvis som *igangsættere* af emotionel arousal og er dermed centrale for emotionsregulering. Således synes ACC i høj grad impliceret i generering af forandringer i autonom arousal, mens OFC spiller en rolle i fortolkning af denne i lyset af kontekst samt i guidning af adfærd på baggrund heraf. Forståelsen af, hvorledes kropslige fornemmelser bliver til emotioner som kan guide adfærd kræver dog også inddragelse af insula, som er en cortical struktur placeret i lateralfuren mellem temporal og frontal cortex.

#### 4.5. Insula

Det autonome nervesystem regulerer kropslige interne funktioner såsom hjertefrekvens, vejrtrækning og kirtelsekretion. Under indflydelse af præfrontale og limbiske strukturer (i særdeleshed ACC og amygdala), er det et samspil mellem medulla, pons og hypothalamus som understøtter iværksættelsen af autonomt respons afstemt efter den adfærdsmæssige udfordring individet står over for (Critchley, 2005). Afferent information fra kroppen – også kaldet interoceptiv information) er imidlertid nødvendig for en koordineret regulering af funktionerne og opretholdelse af homeostasis. Denne informationsstrøm menes via hypothalamus at projicere til viscerosensoriske cortex i insula, hvor kroppens interoceptive tilstand genrepræsenteres og bliver bevidstgjort (Craig, 2002). Denne interoceptive genrepræsentation i insula menes ifølge Craig (2002) at bidrage til evnen til at opfatte selvet som en fysisk og separat entitet – dvs. selvbevidstheden – *”The functional imaging data strongly support the integral role of the right anterior insula in the feelings we perceive that are the basis of our perceptions of our selves, and therefore of consciousness”* (Craig, 2002, s. 663).

Ifølge Craig (2002) kan ACC på baggrund af dens rolle i autonom og emotionel regulering også betegnes som limbisk *motorisk* cortex, mens insula også kan beskrives som limbisk *sensorisk* cortex, og det er i samspillet mellem de to at emotioner opstår – *”Activation of the ACC is associated with motivation, and activation of the insula is associated with feeling, which together form an emotion”* (Craig, 2002, s. 662). Insula er videre forbundet med OFC, hvor der tilskrives positiv/negativ værdi i relation til kontekst ligesom repræsentationer lagres til senere brug.

#### 4.6. Amygdala

Ud over ovenstående cortikale områder indgår der i det neurobiologiske grundlag for vanskeligheder i emotionsregulering, impulsivitet og aggression også vigtige strukturer i det limbiske system, især amygdala, som menes at spille en central rolle for angst. Dyrestudier har peget på, at amygdala er en central struktur for frygtbetningning, idet der ved læsioner i amygdala ikke forekommer frygtbetningning (LeDoux, 2000).

En væsentlig mængde dyrestudier understøtter amygdalas rolle i genereringen af autonom arousal i relation til emotionelle stimuli, især af den truende slags (Critchley, 2005). Under normale omstændigheder samarbejder amygdala med dele af PFC, som korrigerer de umiddelbare subkortikale fysiologiske responser på stimuli, der indledningsvist iværksættes. LeDoux (2000) taler om to ruter i bearbejdningen af emotionelle stimuli. 1) En hurtig subcortikal rute, hvor sensorisk information om et stimulus går via thalamus direkte til amygdala, som aktiverer det autonome nervesystem og klargør kroppen til *fight* eller *flight*. 2) En langsommere cortical rute hvor sensorisk information går via thalamus, hvorefter amygdala korrigerer det autonome svar (jf. afsnit 4.2. for en mere detaljeret gennemgang af funktionelle forbindelser med amygdala og pOFC.). Gennem den tætte forbindelse mellem frontale områder, især OFC, og amygdala kan man tale om et særligt system, der varetager den emotionelle regulering af bevidsthedsindhold – *”It is possible that the robust and bidirectional interaction of the amygdala with the orbitofrontal cortex may be necessary for the conscious appreciation of the emotional significance of the environment”* (Barbas, 2007, 22).

#### **4.7. Strukturelle og funktionelle forandringer hos ASPD og BPD patienter**

Jeg vil i dette afsnit redegøre for strukturelle og funktionelle billeddannelsesstudier af personer med BPD og ASPD – herunder også psykopati. Det skal understreges, at litteraturen er meget broget med varierende undersøgelsesresultater, og forskningen har snarere evnet at pege på mulige dysfunktionelle områder i hjernen end konkrete specifikke forstyrrelser. Derfor skal nedenstående blot opfattes som en introduktion af mulige dysfunktionelle cerebrale strukturer, idet de omtalte fund i væsentlig omfang blive diskuteret mere specifikt i relation til emotionalitet, impulsivitet og aggression i kapitel 7.

Hazzlett et al. (2005) har fundet morfologiske ændringer i frontal cortex hos BPD patienter i form af signifikant volumenreduktion i hhv. venstre OFC og højre ACC. Ligeledes er der fundet signifikant reduktion af grå substans i præfrontale områder – i særdeleshed OFC - hos personer med antisocial personlighedsforstyrrelse sammenlignet med både normale og psykiatriske kontrolgrupper (Glenn & Raine, 2008). Der er imidlertid en bemærkelsesværdig høj komorbiditet mellem ASPD og alkoholisme, som man ikke har korrigeret for i ovenstående, og som kan have væsentlig betydning for resultaterne om reduceret præfrontal volumen.

Yang et al. (2005) har taget højde for dette i deres billeddannelsesstudier af 16 psykopater uden succes (hvor succes er defineret som undgåelse af afsløring af forbrydelse), 13 succesrige psykopater samt en normal kontrolgruppe. Denne undersøgelse viste, at psykopater uden succes havde en volumenreduktion på 23 % i grå substans sammenlignet med kontrolgruppen, mens gruppen af succesfulde psykopater ikke adskilte sig signifikant fra kontrolgruppen. Dette fund er yderst interessant i diskussionen af det neurale grundlag for det patologiske aggressive adfærdsmønster, som karakteriserer psykopati, og vil således blive genoptaget i kapitel 7.

Der er konsistent evidens for funktionelle ændringer i frontallapsaktivitet ved BPD, idet 4 uafhængige PET-studier har fundet hypoaktivitet i hhv. OFC og ACC (McCloskey, Phan & Coccaro, 2005). Ligeledes er der påvist funktionelle ændringer i aktiveringsmønster i frontal cortex hos individer med ASPD, der bearbejder emotionelle stimuli. Mere specifikt har funktionelle billeddannelsesstudier af psykopater vist reduceret aktivitet i OFC ved frygtbetingning samt i forbindelse med et socialt interaktivt spil (Glenn & Raine, 2008).

McCloskey, Phan & Coccaro (2005) har foretaget en metaanalyse af billeddannelsesstudier af BPD patienter og har fundet 16 % volumenreduktion i hippocampus og 8 % volumenreduktion i amygdala sammenlignet med kontrolgruppe. Dertil kommer, at BPD patienter udviser øget bilateral amygdala aktivitet i forbindelse med ubehagelige emotionelle billeder, og der synes således at være evidens for dysregulering af limbiske strukturer. Billeddannelsesstudier af ASPD patienter viser ligeledes morfologiske såvel som funktionelle forandringer i limbiske strukturer. Mere specifikt har man fundet nedsat volumen i amygdala hos psykopater samt asymmetrier i hippocampus hos psykopater uden succes (Glenn & Raine, 2008). Adskillige funktionelle billeddannelsesstudier af psykopater har endvidere fundet reduceret aktivitet i amygdala i forbindelse med bearbejdning af emotionelle stimuli, frygtbetingning, et socialt interaktivt spil samt ved en affektgenkendelsesopgave (Ibid.).

## **5. Neuropsykologiske dysfunktioner og neurale korrelater**

På baggrund af foregående kapitels forståelse af cerebrale strukturers forskellige funktioner samt observationer af strukturelle og funktionelle forandringer ved BPD og ASPD, er det interessant at undersøge, hvilke mulige kognitive vanskeligheder disse patientgrupper oplever. Som tidligere

beskrevet er det en gammel klinisk iagttagelse, at hjerneskader i frontale regioner kan føre til personlighedsafvigelse (jf. afsnit 4.1.), og neuropsykologiske undersøgelser af patienter med BPD og ASPD tyder kraftigt på dysfunktion i præfrontale cortex (PFC).

Ruocco (2005) har foretaget en metaanalyse af 10 undersøgelser, som sammenligner BPD patienter med kontrolgrupper på en række neuropsykologiske tests omfattende 6 kognitive domæner: opmærksomhed, kognitiv fleksibilitet, læring og hukommelse, planlægning, hastig bearbejdning (*speeded processing*) samt visuospatiale evner. Generelt set præsterer BPD patienter markant ringere end kontrolgrupperne og demonstrerer således dysfunktion inden for en række kognitive domæner, hvoraf signifikante forskelle inden for opmærksomhed, kognitiv fleksibilitet og hastig bearbejdning peger på præfrontal dysfunktion ved BPD. Ifølge Ruocco (2005) stemmer disse resultater overens med en Jacksoniansk model, hvor de karakteristiske symptomer ved BPD skyldes afbrudte forbindelser mellem den præfrontale cortex og andre cerebrale områder som er involveret i højere kognitive funktioner. Modellen forudsiger globale kognitive forringelser i stedet for diskrete lokaliserede dysfunktioner, således at en kaskade af neuropsykologiske forringelser er til stede ved BPD muligvis som resultatet af "*experience-mediated disruption of prefrontal circuitry*" (Ruocco, 2005, s. 197). Hermed menes, at modningen af præfrontale netværk muligvis kan afbrydes/svækkes som konsekvens af traumatiske oplevelser/tidlig skade.

Selvom Ruoccos metaanalyse giver et godt overblik over neuropsykologiske dysfunktioner ved BPD, så er der nogle metodemæssige problemer, som skal nævnes. Eksempelvis anvender de enkelte undersøgelser forskellige diagnostiske systemer til at definere BPD, ligesom der anvendes forskellige metoder og instrumenter til at vurdere BPD patologi. Dertil kommer, at der er benyttet forskellige tests til samme kognitive domæne, samt at der ikke er skelnet mellem, hvorvidt patienter i BPD gruppen er i medicinsk/terapeutisk behandling eller ej. Disse forhold bidrager væsentligt til, at den i forvejen meget uhomogene BPD gruppe bliver endnu mere heterogen, og resultaterne bør derfor ses som retningsgivende frem for endegyldige.

Haaland et al. (2009) har gennemført neuropsykologiske undersøgelser af BPD patienter (n=35) sammenlignet med en kontrolgruppe (n=35), hvor de har taget højde for en række af ovenstående metodemæssige problemer. Dette blev gjort ved, at resultaterne blev testet for, hvorvidt grad af patologi, komorbid depression, komorbid PTSD samt behandling med psykofarmaka har betydning.

Jeg vil i det følgende tage udgangspunkt i repræsentative neuropsykologiske undersøgelser af patienter med ASPD og BPD, heriblandt undersøgelsen af Haaland et al. (2009), og se nærmere på, hvilke mere specifikke kognitive dysfunktioner og mulige neurale korrelater der knytter sig til disse patientgruppers impulsive og aggressive adfærdsmønstre.

### **5.1. Forringede eksekutive funktioner**

DLPFC antages traditionelt at mediere de såkaldte *eksekutive funktioner* såsom evnen til at planlægge og inhibere præ-programmeret adfærd. Af relevans er her den neuropsykologiske test Tower of London, som kræver planlægning, hvilket scanningsstudier har bekræftet i særdeleshed involverer DLPFC. En af de mest anvendte neuropsykologiske test til vurdering af eksekutive funktioner er derudover Wisconsin Card Sorting Task (WCST). Opgaven som patienten stilles over for er at sortere en bunke kort, som varierer i farve, form og antal, efter et sorteringsprincip, som er ukendt for patienten, og som ændres efter et vist antal korrekte træk. Patienten modtager vejledning fra undersøgeren i form af tilkendegivelse af, hvorvidt et træk er rigtigt eller forkert. Således skal patienten ikke blot respondere på stimuli, men også bearbejde disse i form af sammenkædning med tidligere træk, hvilket kræver evne til abstrakt tænkning, ræsonnement og strategiskift/kognitiv fleksibilitet (Gade, 1997), ligesom det må formodes at belaste arbejdshukommelsen i en vis grad (Gazzaniga et al., 2002). Patienten EVR (jf. afsnit 4.1.), hvis skade begrænsede sig til OFC efterladende DLPFC intakt, blev bl.a. testet med WCST, hvilket han klarede perfekt (Gade, 1997). Både gruppen af BPD og ASPD patienter synes umiddelbart at vise tegn på præfrontal skade, men det er interessant hvorvidt deres dysfunktioner viser samme specificitet som EVR og lignende patienter.

Som mål for eksekutiv funktion har Haaland et al. (2009) i deres neuropsykologiske undersøgelser af en gruppe BPD patienter bl.a. anvendt WCST og Tower of London, og fundet forringet præstation hos patientgruppen sammenlignet med en rask kontrolgruppe. Disse resultater er som tidligere nævnt korrigeret for eventuelle effekter af komorbiditet og psykofarmaka, hvilket formodentlig styrker validiteten betragteligt. Haaland et al. (2009) undersøgte i tillæg til eksekutiv funktion arbejdshukommelse, opmærksomhed, verbal og non-verbal langtidshukommelse, og fandt meget interessant, at når der korrigeres for intelligens, udviser BPD gruppen kun forringet præstation i eksekutiv funktion samt i mindre grad opmærksomhed. Det skal nævnes, at BPD



patientgruppen havde signifikant lavere intelligenskvotient sammenlignet med kontrolgruppen, og et interessant perspektiv kunne således være at undersøge, hvorvidt dette udgør en årsag *eller* konsekvens i forhold til BPD.

Med udgangspunkt i en hypotese om dysfunktion i både DLPFC og OFC hos patienter med ASPD har Dolan & Park (2002) foretaget neuropsykologisk undersøgelse af 29 mandlige patienter, som opfylder kriterierne for ASPD samt en kontrolgruppe bestående af 20 frivillige mænd. De anvendte The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery - CANTAB<sup>7</sup> - som blandt andet inkluderer Tower of London. Som forventet klarede ASPD gruppen sig væsentligt ringere end kontrolgruppen denne test med signifikant færre løsninger udført med minimum antal træk. ASPD patienterne viste ydermere vanskeligheder i skift opgaveindstilling ved Attentional Set Shifting Task, som ligeledes er en del af CANTAB, og der synes således at tegne sig et billede af dysfunktion i præfrontale netværk, som implicerer DLPFC. Dette kommer yderligere til udtryk i undersøgelser af ASPD patienter, der under udførelsen af Wisconsin Card Sorting Test har en mere udtalt tendens til at perseverere sammenlignet med en kontrolgruppe (Schneider et al., 2000).

Go/No-Go testen kræver en responsproces, hvor der vælges mellem enten at udføre eller inhibere et motorisk respons, og billeddannelsesstudier viser typisk aktivering i DLPFC, i neurale netværk der forbinder DLPFC og VMPFC samt i striatale hjernestrukturer. I overensstemmelse med forventningerne klarede ASPD gruppen sig også her væsentlig ringere end kontrolgruppen med vanskeligheder i inhibitorisk kontrol (Dolan & Park, 2002). Det er bemærkelsesværdigt, at ASPD patienternes vanskeligheder ved ovenstående neuropsykologiske tests svarer til det, man typisk ser hos umedicinerede børn med diagnosen ADHD, eftersom ADHD og *conduct disorder* betragtes som væsentlige risikofaktorer for senere udvikling af ASPD.

Som det fremgår af ovenstående er ASPD konsekvent blevet forbundet med dysfunktion i PFC – i særdeleshed DLPFC. Blair, Newman et al. (2006) har imidlertid fundet, at en gruppe af psykopater i lighed med EVR (jf. afsnit 4.1.) præsterede normalt på en række neuropsykologiske tests af eksekutive funktioner, som traditionelt forbindes med DLPFC – eksempelvis WCST. Samtidig viste gruppen af psykopater eksekutiv dysfunktion i neuropsykologiske tests som traditionelt forbindes med OFC. Derudover har billeddannelsesstudier vist reduceret OFC funktion hos individer med

---

<sup>7</sup> Ud over Tower of London indgår også Attentional Set Shifting Task og Simultaneous and delayed matching to sample i CANTAB. Dolan & Park (2002) testede endvidere ASPD patienterne med Go/No-Go prøven.

psykopati i forbindelse med aversiv betingning (Blair, Newman et al. 2006). Til sammen danner dette baggrund for en hypotese om dysfunktion, som begrænser sig til OFC hos psykopater i modsætning til ASPD, som er karakteriseret af dysfunktion både i OFC og DLPFC.

For yderligere at undersøge OFC dysfunktion hos gruppen af psykopater, har Blair, Newman et al. (2006) sammenlignet præstationer for hhv. psykopater og kontrolgruppe ved udførelsen af (1) *object alternation* (OA), hvor personen skal afstemme sit respons på objekter i relation til skiftende belønning samt (2) *spatial alternation*, hvor personen skal afstemme sit respons på forskellige spatiale lokaliteter i relation til skiftende belønning. Billeddannelsesstudier tyder på, at der under OA er aktivitet i både DLPFC og OFC. Neuropsykologisk litteratur peger imidlertid på at præstationen ved OA kun påvirkes af skade i OFC og ikke DLPFC, og det antages derfor at OA er et sensitivt mål for OFC funktion. I modsætning hertil anvendes SA som pålideligt mål for DLPFC funktion, eftersom billeddannelsesstudier ved SA viser respons i DLPFC men ikke OFC, ligesom kun skade i DLPFC kompromitterer præstation i SA. I overensstemmelse med forventninger fandt Blair, Newman et al. (2006) at gruppen af psykopater præsterede ringere i OA og normalt i SA sammenlignet med kontrolgruppen. Dette tyder umiddelbart på specifik dysfunktion i OFC, mens der er intakt funktion i DLPFC, hvilket står i kontrast til den overordnede gruppe af ASPD patienter, som tilsyneladende har dysfunktion i både DLPFC og OFC.

## **5.2. Impulsivitet og kompromitteret beslutningstagning**

BPD og ASPD patienternes adfærd er som nævnt karakteriseret af vanskeligheder i emotionsregulering, impulsivitetskontrol og aggressivitet, hvilket på forskellig vis kan relateres til emotionelt støttet beslutningstagning. Således vil jeg i det følgende redegøre for teorier om og undersøgelser af emotionel beslutningstagning og impulsivitetskontrol, som det kommer til udtryk hos patienter med BPD og ASPD.

### 5.2.1. Iowa Gambling Task og hypotesen om ”de somatiske markører”

I mange undersøgelser af beslutningstagning, som fx *Wasons card selection*, er der en entydig løsning, som kan udledes logisk på baggrund af tilstrækkeligt foreliggende oplysninger. I modsætning hertil er de tilgængelige oplysninger i mange af hverdagslivets beslutninger utilstrækkelige, og beslutningerne tages derfor typisk på et logisk set mangelfuldt grundlag – man

tager en ”intuitiv” beslutning eller man gør det, som man ”føler” er det rigtige. Bechara (2004) har i samarbejde med Damasio undersøgt denne type af (intuitive) beslutninger systematisk ved hjælp af et specielt designet kortspil (Iowa Gambling Task – IGT), hvor forsøgspersonen kan opnå gevinst eller tab i form af en fiktiv belønning (penge). IGT blev oprindeligt designet til at vurdere impulsiv risiko-adfærd, eftersom den kræver at deltagerne vælger mellem høj øjeblikkelig profit men større tab på sigt versus lavere øjeblikkelig profit, som til gengæld giver en langsigtet gevinst.

Forsøgsparadigmet er udarbejdet på baggrund af observation af, at patienter som EVR (jf. afsnit 4.1.) med skade i VMPFC (inklusiv dele af OFC) har problemer med at træffe beslutninger i det virkelige liv, hvilket står i kontrast til, at de ellers har et normalt kognitivt funktionsniveau. Disse problemer med at træffe beslutninger kommer til udtryk i sociale og personlige sammenhænge, hvor patienterne ofte træffer beslutninger som ikke er i deres egen interesse. Bechara (2004) mener, at disse patienter er uvidende om eller ikke er opmærksomme på de fremtidige konsekvenser af deres handlinger, og refererer til dem som patienter med ”erhvervet sociopati” da de minder om sociopater i deres handlemåde, dog uden aggressive træk. Med IGT forsøges at genskabe en situation som minder om det virkelige liv, hvor man ikke kan være sikker på, hvad resultatet af en handling er, og hvad der forårsager belønning eller straf. Man kan ikke regne sig frem til det, men må i stedet trække på tidligere erfaringer og på den måde træffe den beslutning, der vurderes mest profitabel på sigt.

Ved at teste patienter med skade i VMPFC over for hhv. en kontrolgruppe og en gruppe af patienter med anden hjerneskade, mener Bechara (2004) at kunne sige noget om, hvad der influerer på denne beslutningsproces. Patienter med skade i VMPFC vælger i højere grad kort fra højrisikobunkerne A og B, mens normale og patienter med anden hjerneskade hovedsageligt vælger lavrisikobunkerne C og D. Denne ufølsomhed over for fremtidige konsekvenser formodes at skyldes, at repræsentationerne af de fremtidige konsekvenser ikke bliver markeret med en positiv eller negativ værdi, hvilket har givet anledning til dannelsen af *hypotesen om somatiske markører*.

Hypotesen om de somatiske markører går i store træk ud på, at beslutningstagning er influeret af markeringssignaler, som opstår i en bioregulatorisk proces og kan være både bevidste og ubevidste. Således menes det, at patienter med skade i VMPFC ikke kan kæde somatiske signaler fra det

interne miljø i kroppen og dets intracerebrale repræsentationer sammen med situationer og handlinger og dermed ikke skaber en markør for den pågældende situation, som kan hjælpe med at guide dem i valget af den mest profitable handling (Bechara, 2004). Til at underbygge hypotesen om de somatiske markører har man under udførelsen af IGT undersøgt forsøgspersonernes grad af arousal via målinger af galvanisk hudrespons (GSR), som reflekterer ændringer i hudens elektriske modstand relateret til svedsekretion. Personer uden skade i VMFC har et GSR respons umiddelbart inden de vælger, hvilket især er udtalt ved højrisikobunkerne, mens dette respons helt udebliver hos patienter med skade i VMPFC. Således konkluderer Bechara et al. (2004), at disse patienter ikke får skabt den somatiske markør, som skal give dem et hint om de fremtidige konsekvenser ved en handling.

Jeg mener imidlertid ikke, at den specifikke dysfunktion nødvendigvis er begrænset til VMPFC som Bechara foreslår, men muligvis også kan implicere ACC og insula. ACC, som i væsentligt omfang overlapper med rostrale dele af VMPFC, er tidligere beskrevet som limbisk motorisk cortex (jf. afsnit 4.4. og 4.5.), hvor autonom arousal via forbindelser til amygdala og hypothalamus igangsættes. Dysfunktion i disse strukturer og deres forbindelser kan således potentielt være forbundet med, at en manglende somatisk tilstand – og deraf manglende GSR - som udgangspunkt iværksættes. Insula er tidligere beskrevet som limbisk sensorisk cortex, hvor somatiske tilstande genrepræsenteres og videresendes til OFC, hvor disse tolkes i lyset af kontekst og tilskrives værdi inden de lagres i entorhinal cortex via hippocampus. Det er imidlertid muligt, at dysfunktion i disse strukturer og deres forbindelser kan være forbundet med manglede registrering og afkodning af somatiske repræsentationer, således at kropslige følelser ikke bliver emotionelt ladet og dermed ikke kan guide hverken nutidig eller fremtidig beslutningstagning.

### 5.2.2. ASPD og BPD patienters præstation i Iowa Gambling Task

Det er karakteristisk for såvel ASPD som BPD gruppen, at deres beslutningstagning virker uhensigtsmæssig og impulsiv uden tanke for fremtidige konsekvenser, hvilket er særligt fremtrædende i deres aggressive og til tider selvdestruktive adfærd. Således forekommer det oplagt at undersøge netop disse patientgrupper med IGT. Haaland & Landrø (2007) og Maurex et al. (2009) har begge fundet, at patienter med BPD foretager færre fordelagtige og flere risikofyldte valg ved udførelsen af IGT sammenlignet med en kontrolgruppe. Best et al. (2002) har gennemført

IGT med en gruppe patienter diagnosticeret med impulsive aggressionsvanskeligheder (IED-intermittent explosive disorder), som antageligvis minder om de ikke-psykopatiske ASPD patienter, og har ligeledes fundet forringet præstation hos denne gruppe. Samme tendens til vedvarende ufordelagtige valg er også fundet hos psykopater, som ligeledes vælger fra risikofyldte bunker i lighed med patienter med skade i VMPFC (Van Honk et al., 2002).

Det er muligt at tolke disse resultater ud fra hypotesen om de somatiske markører, således at de vedvarende ufordelagtige valg er en konsekvens af dysfunktion i VMPFC som bevirker, at somatiske markører ikke dannes og anvendes som ”mavefølelser” i beslutningstagningen. Teorien om de somatiske markører udgør dog som nævnt tidligere et begrænset og forenklet forklaringsgrundlag, og det kunne således være interessant at foretage samtidige GSR-målinger af patientgrupperne under udførelsen af IGT. Såfremt det somatiske respons udebliver, kunne dette tyde på mulig dysfunktion i VMPFC, ACC og amygdala, mens et normalt GSR-udslag koblet med forringet præstation kunne tyde på ”fejlprocessering” af det somatiske respons, som både kan relateres til insula og OFC. Men selvom adfærdsmønstret og resultater fra IGT er sammenlignelige mellem ASPD gruppen og gruppen af BPD patienter, så er det muligvis ikke samme bagvedliggende mekanismer. Denne diskussion genoptages i kapitel 7, hvori der diskuteres et integreret neuropsykologisk og neurobiologisk perspektiv på forstyrret emotionsregulering og aggression ved BPD og ASPD – herunder psykopati.

### 5.2.3. Impulsivitet vs. defekt reversal indlæring

Kompromitteret evne til bearbejdning af valgmuligheder/ufordelagtig beslutningstagning er ikke nødvendigvis identisk med impulsivitet, og nogle uddybende definitioner er derfor påkrævede. Beslutningstagning, som det er eksemplificeret i IGT, involverer ifølge Bechara (2004) (1) et dilemma som kræver vurdering af fordele og ulemper ved forskellige valgmuligheder – dvs. svaret er ikke entydigt og ”lige for” samt (2) at udfaldet af en given handling er uvist og uforudsigeligt. Således beskriver Bechara (2004) også kompromitteret beslutningstagning som *kognitiv impulsivitet*. Bechara (2004) mener i modsætning hertil, at impulsivitet relateret til *responsinhibition* involverer (1) en tillært inhibition som ikke kræver vurdering af fordele og ulemper ved forskellige valgmuligheder (2) og at udfaldet af en given handling er sikkert og forudsigeligt. Denne type impulsivitetskontrol kaldes også *motorisk impulsivitet* og kan videre

opdeles i 3 undergrupper. (i) *Non-affektiv motorisk impulsivitet* beskriver den manglende evne til at tilbageholde et *præ-potent* non-affektivt respons, som eksempelvis karakteriserer Stroop-testen. (ii) *Perceptuel impulsivitet* er karakteriseret af svigtende evne til at inhibere en tilbagevendende tanke i arbejdshukommelsen, hvilket eksempelvis kommer til udtryk som perseveration i Wisconsin kortsortering. (iii) *Affektiv motorisk impulsivitet* er karakteriseret ved manglende evne til at inhibere et *præ-potent* respons som er affektivt – eksempelvis et belønnende *præ-potent* respons (Ibid.). Eftersom forsøgspersonerne i IGT typisk belønnes gentagne gange, før de oplever tab ved valg af kort fra en ”dårlig” bunke, er det således muligt, at den forringede præstation hos patientgruppen også kan forklares som defekt responsinhibering – dvs. defekt reversal indlæring i form af svigtende evne til at undertrykke tidligere belønnende responser og flytte opmærksomheden mod de ”gode bunker”

#### 5.2.4. Følsomhed over for belønning og straf

Impulsiviteten, som karakteriserer ASPD og BPD, er også blevet undersøgt som mulig manglende følsomhed over for straf eller følsomhed over for belønning af Völlm et al. (2007). I den forbindelse har man undersøgt neurale korrelater ved belønning og straf hos en gruppe af BPD og ASPD patienter og fundet manglende aktivering i OFC samt reduceret aktivitet i det subcortikale belønningssystem ved positiv reinforcement. Ved opgaver der omhandler tab, udviste patientgruppen ligeledes reduceret signal i OFC – dog mindre udtalt. Grad af impulsivitet hos patientgruppen korrelerede negativt med OFC respons både ved opgaver med indbygget belønning og straf. Völlm et al. (2007) mener dog ikke, at dette nødvendigvis støtter en simpel model, hvor ASPD og BPD er hypersensitive over for belønning og hyposensitive over for straf. Disse resultater underbygger dog dysfunktion i OFC som centralt for de vanskeligheder i fordelagtig beslutningstagning, som man kan observere hos ASPD og BPD.

Det skal dog nævnes, at disse undersøgelsesresultaters validitet kompromitteres betragteligt af, at man har valgt at behandle ASPD og BPD som en samlet patientgruppe. For selvom adfærdsmønstret på mange måder er sammenligneligt, hvilket også kommer til udtryk i IGT og andre opgaver med hhv. belønning og straf, så er det muligt, at de underliggende cortikale og subcortikale aktiveringsmønstre er forskellige, som det er beskrevet tidligere med eksempelvis hypo- og hyperaktivitet i amygdala ved hhv. psykopati og BPD samt ASPD (jf. afsnit 4.7.). Völlm

et al. (2007) har i deres undersøgelse anvendt fMRI scanninger, som måler det såkaldte *blood oxygen level dependent* (BOLD) signal, der afspejler aktive hjerneområders øgede behov for ilttilførsel i relation til bestemte stimuli og funktioner. En eventuel sammenstilling af heterogene patientgrupper kan således i den statistiske analyse af BOLD signaler bevirke, at aktiveringsmønstrene kan udligne hinanden og således hverken oplyse om patientgrupperne hver for sig eller som helhed.

Tendensen til valg fra højrisikobunker i IGT hos BPD og ASPD tolkes af flere som hypersensitivitet over for belønning. Det er imidlertid også muligt, at denne adfærd kan have forbindelse til *nedsat* følsomhed over for belønning, hvilket diskuteres senere i forbindelse med impulsivitet relateret til forstyrrelser i dopaminerge systemer (jf. afsnit 6.2.)

### **5.3. Sammenfatning**

Sammenfattende tyder litteraturen på området på forringet funktion i PFC hos såvel BPD som ASPD patienter, hvilket giver sig til udtryk i gennemgribende vanskeligheder i en række neuropsykologiske test. Mere specifikt har begge patientgrupper vanskeligheder i opgaver som involverer eksekutiv funktion relateret til DLPFC (WCST, Tower of London) samt beslutningstagning relateret til VMPFC og OFC (IGT). Bemærkelsesværdigt for gruppen af psykopater er, at deres vanskeligheder synes at begrænse sig til dysfunktion i inhibitorisk kontrol i form af manglende evne til at undertrykke dominerende (*præpotent*) responser (OA), hvilket bl.a. forbindes med OFC.

Ovenstående bygger på antagelser om hvorledes neurokognitive dysfunktioner, som de kommer til udtryk i diverse neuropsykologiske tests, hænger sammen med mulig dysfunktion i forskellige cerebrale strukturer og netværk. Det er dog vigtigt at understrege, at fundene fra de neuropsykologiske undersøgelser generelt kun er indirekte observationer, og de kan således ikke udgøre endegyldige sandheder om cerebrale strukturers funktionsniveau. Dette skyldes, at selvom udvalgte neuropsykologiske test ikke antyder dysfunktion i eksempelvis DLPFC, er dette ikke nødvendigvis et mål for gennemgående intakt funktion i denne struktur. For at hæve de neuropsykologiske undersøgelser over et hypotetisk niveau er det nødvendigt at kombinere dem

med forskellige billeddannelsesteknikker for at få mere direkte evidens for hhv. de strukturelle og funktionelle cerebrale korrelater knyttet til ASPD og BPD. Et sådan integreret perspektiv på neurale korrelater til det patologiske adfærdsmønster ved BPD og ASPD diskuteres i kapitel 7. Inden da er det dog interessant at kigge på, hvorledes forstyrrelser i neuroendokrine- og neurotransmittersystemer muligvis bidrager til impulsiviteten og aggressionen, som er karakteristisk for BPD og ASPD.

## **6. Forstyrrelser i neurotransmittersystemer og det neuroendokrine system**

### **6.1. Serotonin**

BPD og ASPD er flere steder i litteraturen blevet associeret med ændringer i serotonerg neurotransmission, idet det postuleres, at det er en neurokemisk ubalance i serotoninssystemet, der disponerer til impulsiv og aggressiv adfærd. Eksempelvis har man konsistent fundet, at impulsivitet og aggression er negativt korreleret med serotonin-niveauer i hjernen, således at lave serotonin-niveauer er forbundet med øget impulsivitet og aggression (Coccaro, 1998). Dette er indledningsvist blevet vist med dyreforsøg, hvor eksperimentel reduktion eller forøgelse af 5-HT var associeret med hhv. øget eller nedsat aggression (Ibid.). Efterfølgende har flere undersøgelser vist en klar sammenhæng mellem øget impulsivitet og aggression hos forskellige patientgrupper og reduceret serotoninfunktion målt ved 5-hydroxyindoleacetid syre (5-HIAA). 5-HIAA er den primære 5-HT metabolit i cerebrospinalvæsken (CSF), og det formodes derfor at 5-HIAA målt i CSF reflekterer central omsætning af 5-HT (Ibid.).

Impulsiv aggression hos patienter med personlighedsforstyrrelser er forbundet med formindskede niveauer af CSF 5-HIAA, begrænsede neuroendokrine responser på serotonerge agonister samt nedsat glukoseforbrug i PFC. Med dette udgangspunkt har Soloff et al. (2000) ved hjælp af PET scanninger fundet, at impulsiv aggression ved BPD er forbundet med mindsket serotonerg responsivitet i især orbitale og mediale områder i PFC ved administration af den serotonerge agonist d,1 fenfluramine (FEN). Således konkluderer de, at reduceret serotonerg funktion i PFC muligvis udgør en biologisk disposition til kompromitteret inhibitorisk kontrol, impulsivitet og impulsiv reaktiv aggression hos patienter med BPD. Dette underbygges videre af studier, som har fundet, at kvindelige BPD-patienter som udviser høj grad af impulsivitet har lavere serotoninaktivitet



sammenlignet med BPD-patienter, som er mindre præget impulsivitet (Carver & Miller, 2006). Tilsvarende har man fundet at mandlige BPD-patienter har lavere serotoninrespons sammenlignet med en kontrolgruppe, og at dette respons hænger sammen med impulsivitet og aggression. Da der i denne undersøgelse blev kontrolleret for impulsivitet, forsvandt sammenhængen mellem serotonin og BPD (Ibid.)

Eftersom tryptophan hydroxylase (TPH) fungerer som begrænsende enzym i biosyntesen af serotonin, er det muligt at varianter af TPH er relateret til patogenetiske begivenheder som resulterer i dysfunktioner i serotoninssystemet. Dette underbygges af Maurex et al. (2009), som har fundet, at forringet præstation i Iowa Gambling Task er relateret til tryptophan hydroxylase-1 (TPH-1), som er en genvariant relateret til serotonin (5-HT), som de tidligere har påvist er specifikt relateret til BPD. Zaboli et al. (2006) understøtter dette yderligere, idet de har fundet specifikke sammenhænge mellem TPH-1 haplotyper og BPD hos suicidale kvinder. Tilsammen underbygger ovenstående undersøgelser en klar negativ korrelation mellem 5-HT og impulsivitet. Men selvom 5-HT systemet er påvist impliceret i ætiologien bag aggressiv impulsivitet, så forbliver de eksakte mekanismer bag denne dysfunktion uafklarede.

## **6.2. Dopamin**

En af de centrale dopaminerge baner i hjernen udgøres af det mesolimbiske netværk, som udspringer i det ventrale tegmentale område og forbindes videre til det limbiske system via nucleus accumbens. Teorier om impulsivitet, som inddrager det mesolimbiske system, bygger på forskning om motivation, læring og stofmisbrug (Beauchaine et al. 2009). Denne forskning har vist, (1) at elektrisk og farmakologisk stimulation af dopaminerge mesolimbiske strukturer er reforcerende; (2) at neural aktivitet øges i mesolimbiske strukturer både ved forventning om belønning, belønningsøgende adfærd samt ved administration af dopamin-agonister; (3) og at dopamin-agonister reducerer og sommetider blokerer de belønnende egenskaber mad, vand og stimulerende stoffer (Ibid.). Hyperaktivitet, impulsivitet og aggression reduceres, når mesolimbisk dopaminaktivitet øges farmakologisk, og det tyder således på, at der er en negativ korrelation mellem mesolimbisk dopaminaktivitet og impulsivitet (Ibid.). Den negative korrelation mellem central dopaminaktivitet og impulsivitet underbygges endvidere af billeddannelsesstudier, der viser reduceret mesolimbisk aktivitet hos børn og unge med ADHD og adfærdsvanskeligheder (conduct

disorder) i forbindelse med belønnende opgaver. Underaktivering af striatal dopamin leder til forøgelse i impulsiv *approach behavior*, hvilket har til formål at forhøje aktiviteten i det mesolimbiske system – ”*reward insensitivity results in increased impulsive responding to upregulate a chronically aversive mood state, the hedonic byproduct of an underactive mesolimbic DA system*” (Beauchaine et al., 2009, s. 749).

Således er det blevet foreslået, at genetiske deficits i belønningssystemer resulterende i ”*reward deficiency syndrome*” muligvis spiller en central rolle ikke bare for de misbrugsrelaterede lidelser, men også for andre tilstande karakteriseret af impulsiv adfærd som eksempelvis ASPD og BPD (Völlm et al., 2007). Begge disse impulsive lidelser er karakteriseret af en høj grad af nyhedssøgende adfærd, som kan fortolkes som reduceret følsomhed over for belønning resulterende i et behov for højere intensitet og frekvens af reinforcement. Dette underbygges af evidens fra genetisk forskning, som har fundet association mellem D2 receptorens A1 allel og antisocial adfærd. Det er påvist, at A1 allelen resulterer i en reduktion af D2 receptorer, hvilket prædisponerer individer til forstyrrelser relateret til nedsat følsomhed over for belønning. Dette understøttes faktisk af Völlm et al. (2007), som hos patientgruppen fandt reduceret aktivering i områder relateret til dopaminerg belønning. Ydermere bidrager dette perspektiv væsentligt til forståelsen af den påfaldende høje komorbiditet mellem ASPD og BPD og misbrugsrelaterede lidelser.

### **6.3. Cortisol og testosteron**

Ifølge Van Honk & Schutter (2006) forårsages de emotionelle vanskeligheder ved psykopati muligvis af ubalance i hormonerne cortisol og testosteron. Cortisol er et glucokortikoid, som frigives ved aktivering af HPA-aksen. Cortisolens rolle er at mobilisere kroppens ressourcer i stressede situationer – deraf det hyppigt anvendte navn *stresshormon*. Det mandlige kønshormon testosteron er produkt af HPG-aksen (hypothalamic-pituitary-gonadal) og er impliceret i bl.a. sensitivitet over for belønning samt frygtreduktion. Noget tyder på, at cortisol og testosteron har en gensidig antagonistisk virkning, idet cortisol undertrykker aktivitet i HPG-aksen og således mindsker testosteron produktionen, mens testosteron har en hæmmende virkning på HPA-aksens aktivitet. Forsøg med injektion af testosteron viser reduktion af frygt, øget respons på vrede ansigter

samt ufordelagtig beslutningstagning ved Iowa Gambling Task med nedsat sensitivitet over for straf.

Med udgangspunkt i at manipulation af balancen mellem cortisol og testosteron medfører signifikante forandringer i et individs beslutningstagning, foreslås det således af Van Honk & Schutter (2006) at lavt cortisolniveau kombineret med høje niveauer af testosteron muligvis medvirker til psykopati. Dette underbygges af undersøgelser, som har fundet negative korrelationer mellem cortisolniveau og psykopatiske træk samt lavere cortisolreaktivitet ved stress hos psykopater (Glenn & Raine, 2008). Ligeledes har man fundet positive korrelationer mellem aggression og testosteron, men en mulig direkte sammenhæng mellem høje testosteronniveauer og psykopati er endnu uafklaret (Ibid.).

Der synes at være reciprokke relationer mellem de beskrevne neurotransmittersystemer og endokrine systemer. Eksempelvis påvirker serotonerg neurotransmission HPA-aksen således, at øget aktivitet i bindingsstederne for serotonin i hypothalamus øger produktionen af cortisol. Man har fundet, at afbrydelse af serotonerg neurotransmission afbryder cortisolens reaktivitet ved en stressinducerende opgave, og det konkluderes derfor at dysregulering af serotonin i hjernen muligvis bidrager til de lave niveauer af cortisol, som man har fundet ved psykopati (Glenn & Raine, 2008). Det er ligeledes muligt, at serotonin interagerer med testosteronniveauer for tilsammen at øge sandsynligheden for voldelig aggression således at lave serotonin-niveauer kombineret med høje testosteronniveauer forstærker hyppighed og intensitet af aggression. Dette bygger på observationer af, at testosteron er stærkere forbundet med dominans end aggression samt at lave serotonin-niveauer er associeret med impulsivitet. Hypotesen er, at forhøjede niveauer af testosteron tilskynder til dominanssøgende adfærd, og når frustration opleves i forsøget på at opnå dominans øger lave serotonin-niveauer sandsynligheden for et aggressivt respons (Glenn & Raine, 2008). Hvorvidt disse spekulationer specifikt kan relateres til personlighedsforstyrrelserne er uafklaret, men det skal afslutningsvis nævnes, at eftersom testosteron er positivt korreleret med aggression og forekommer i større mængder hos mænd, er det muligt, at der her ligger et forklaringsperspektiv på den skæve kønsfordeling ved ASPD – dvs. hvorfor mænd hyppigere udviser et aggressivt adfærdsmønster.

## **7. Diskussion af et integreret perspektiv på det neurale grundlag for BPD og ASPD**

I kontrast til Paris' (1997) anskuelse af BPD og ASPD (herunder også psykopati) som kønsrelaterede udtryk for samme underliggende patologi (jf. afsnit 3.4.), er der både en række ligheder og forskelligheder vedrørende kognitive funktioner samt cerebrale strukturer, der er fundet dysfunktionelle ved hhv. neuropsykologiske undersøgelser og billeddannelsesstudier af disse patientgrupper. Der er fundet strukturelle ændringer i form af reduceret grå substans i PFC (herunder i særdeleshed OFC) ved både ASPD og BPD. Denne volumenreduktion i PFC er særligt udtalt for gruppen af psykopater "uden succes", mens "succesrige" psykopater i modsætning hertil ikke viser tegn på morfologiske forandringer i præfrontale strukturer. Der er ligeledes evidens for subcortikale strukturelle forandringer i form af reduceret volumen i amygdala og hippocampus ved både BPD og ASPD. I overensstemmelse med den neuropsykologiske forskning på området (jf. kap. 5) har funktionelle billeddannelsesstudier endvidere ved både ASPD og BPD fundet hypometabolisme i præfrontale strukturer (i særdeleshed OFC og ACC), som formodes impliceret i eksekutive funktioner, beslutningstagning samt regulering af emotioner. Der er imidlertid afgørende forskelle i patientgruppernes aktiveringsmønster i limbiske strukturer ved emotionelle stimuli med hhv. hyperresponsivitet ved BPD og hyporesponsivitet ved psykopati. Jeg vil i det følgende tage udgangspunkt i denne forskellighed og derpå diskutere, hvorledes neuropsykologiske undersøgelser og funktionelle billeddannelsesstudier kan forstås i et integreret perspektiv på mulige neurale korrelater knyttet til det patologiske adfærdsmønster ved hhv. BPD og ASPD.

### **7.1. BPD og hyperresponsivitet**

Herpertz et al. (2001) har forevist ubehagelige emotionelle billeder for en gruppe BPD patienter og ved samtidig fMRI fundet signifikant forhøjet og mere vedvarende BOLD signal bilateralt i amygdala sammenlignet med en kontrolgruppe. Dette menes at reflektere en tendens hos BPD patienter til oversensitivitet ved emotionelle stimuli og/eller manglende habituering, som forekommer hos normale grupper (Ibid.). Med udgangspunkt heri argumenterer Brendel et al. (2005) for, at det er forstyrrelser i de reciprokke forbindelser mellem limbiske og præfrontale strukturer, som ligger til grund for BPD patienternes kompromitterede emotionsregulering. Mere specifikt foreslås det, at BPD patienters dysfunktion i ACC, som bl.a. med sine inhibitoriske

forbindelser til amygdala medierer udslukning af frygt, kan danne baggrund for disse patienters vanskeligheder med håndtering af angst og andre intense emotioner.

Silbersweig et al. (2007) har undersøgt BPD patienters vanskeligheder med at modulere adfærd i relation til negative emotionelle tilstande ved hjælp af fMRI i forbindelse med en emotionel lingvistisk go/no-go opgave. Patientgruppen præsterede først og fremmest væsentligt ringere end kontrolgruppen, idet de både havde længere reaktionstider og flere fejlhandlinger. Derudover fandt man, at BPD patienterne ved hæmning af adfærd i negative emotionelle kontekster havde nedsat aktivitet i VMPFC (herunder er inkluderet mediale dele af OFC samt ACC) samt øget aktivitet i amygdala, hvilket korrelerede med hhv. nedsat kontrol og øget negativ emotionalitet.

Samme tendens til ”limbisk dominans” underbygges ligeledes af Koenigsberg et al. (2009), som har undersøgt neurale korrelater mere specifikt i forhold til sociale emotioner ved BPD. I denne undersøgelse fandt man bl.a. øget aktivitet i amygdala ved processering af negative sociale billeder hos BPD, mens kontrolgruppen udviste mere aktivitet i insula samt DLPFC. Dette tolkes af Koenigsberg et al. (2009) i lyset af Satpute & Liebermans (2006) sociale kognitionsmodel, som skelner mellem (1) et *refleks*-netværk bestående af amygdala, OFC, dorsale ACC og basalganglier, som leverer et automatisk, hurtigt iværksættende emotionelt respons, og (2) et *refleksivt* netværk bestående af laterale og mediale dele af PFC samt rostrale dele af ACC, som leverer en langsommere mere nuanceret vurdering. Således foreslås det, at BPD patienter trækker mere på det fylogenetiske ældre *refleks*-netværk, hvilket muligvis kan forklare deres hyperresponsivitet og impulsivitet.

Det er bemærkelsesværdigt, at BPD patienterne og kontrolgrupperne i ovenstående undersøgelser af cerebrale aktiveringsmønstre ved negative emotionelle stimuli beskriver den oplevede negative emotionalitet ens til trods for, at man konsistent har fundet øget responsivitet i amygdala hos BPD gruppen. Det er muligt, at dette hænger sammen med den mindskede aktivitet i insula hos BPD gruppen sammenlignet med kontrolgruppen, eftersom insula som limbisk sensorisk cortex er central i genrepræsentationen af autonom arousal inden information herom sendes videre til præfrontal bearbejdning (jf. afsnit 4.6.). Dette kan forsøges tolket i lyset af BPD patienters præstation ved Iowa Gambling Task, der er sammenlignelig med patienter med VMPFC skade, som eksempelvis EVR. For selvom BPD patienterne præsterer i lighed med patienter med VMFC skade på en række

neuropsykologiske tests, er det muligvis ikke de samme neurale mekanismer, der ligger bag (Berlin et al., 2005). EVR og andre med skade i VMPFC er ifølge Damasio (1994) ikke i stand til at danne anticipatorisk frygt for ubehagelige begivenheder i form af somatiske markører (operationaliseret som manglende autonom arousal målt ved GSR), og de kan således ikke bruge *mavefølelser* til at guide beslutningsprocessen. Det er derimod muligt, at BPD patienterne med deres hyperaktive amygdala får iværksat autonom arousal, men at oplevelsen af denne arousal begrænses af utilstrækkelig repræsentation i insula samt manglende tolkning i OFC, som er blevet associeret med både mindsket volumen og aktivitetsniveau hos denne patientgruppe. Dette er dog blot en hypotese, og mange andre faktorer må ligeledes formodes at være impliceret (jf. også 5.2. samt 6.2).

Sammenfattende er det muligt, at BPD patienternes hyperresponsivitet skyldes kompromitteret hæmning og tolkning af overdreven emotionel arousal, som er udløst af hyperaktivitet i amygdala, således at den præfrontale *top-down* kontrol over denne limbiske struktur er undermineret. Denne mindskede præfrontale (kognitive) kontrol kan siges at efterlade BPD patienterne som overemotionelle, hvilket står i diametral modsætning til EVR (jf. afsnit 4.1.), som netop havde intakt evne til rationalisering, men manglede – også efter eget udsagn – en emotionel farvning af sine indtryk. Således kan BPD ifølge Bohus et al. (2004) også beskrives som et "*hyper-arousal-dyscontrol syndrome*".

## **7.2. ASPD og aggression**

Der er fundet konsistent evidens for, at BPD patienter udviser hyperaktivitet i amygdala, hvilket står i kontrast til studier med ASPD patienter udsat for stimuli, der normalt udløser følelser af empati. Hos ASPD gruppen ses ikke samme aktivering i amygdala som hos normale eller hyperaktivitet som hos BPD patienter, men derimod aktivering i andre hjerneområder, der ikke indgår i det neuronale system for emotionel regulering (Rosenberg). Dette kan ifølge Rosenberg (2009) tolkes således, at der hos personer med ASPD sker en kognitiv snarere end en emotionel reaktion. Således menes det at kunne forklare, hvorfor de pågældende har sværere ved at udvise empati, fordi deres oplevelser ikke farves særligt emotionelt (Rosenberg, 2009). I henhold hertil er det fristende at karakterisere BPD patienter som *varme/hyperemotionelle* og ASPD patienter som *kolde* karakteriseret ved mangelfuld emotionel og dermed dominerende kognitiv processering. Dette udgør imidlertid en utilstrækkelig og unuanceret løsning, som eksempelvis ikke forklarer ASPD

patienters aggressive tendenser, som ofte er reaktive svar på opfattede trusler og provokationer. For at undgå oversimplificeringer og uretmæssige generaliseringer, er en differentieret forståelse for aggressionsbegrebet således nødvendig.

Først og fremmest kan aggressionen variere alt efter målet, dvs. er den rettet mod selvet (selvdestruktiv eller suicidal adfærd) eller er den rettet mod andre. Aggression kan også variere i forhold til måden, hvorpå den udføres, dvs. om den er fysisk eller verbal, direkte eller indirekte (Siever, 2008). Den mest relevante distinktion er imidlertid aggressionsformen – dvs. er den et reaktivt svar på trusler eller provokationer eller er den planlagt og proaktiv (Ibid.). Den centrale forskel mellem ASPD og psykopati er som tidligere nævnt, at aggressionen hos den ikke-psykopatiske antisociale er reaktiv, mens den hos psykopaten også kan være mere instrumental, planlagt og målrettet karakteriseret af affektiv afladning uden empati og anger. Med udgangspunkt heri argumenterer Blair et al. (2006) for, at den patogenetiske udvikling af psykopati er fundamentalt forskellig fra ASPD, idet instrumental og reaktiv aggression udgør uafhængige processer på det neurale og kognitive niveau.

Distinktionen mellem reaktiv og instrumental aggression antages i den videre diskussion at være nødvendig til trods for, at en stor del af litteraturen på området behandler aggression som en ensartet konstruktion. Den ofte mangelfulde differentiering af ASPD patienter og aggressionsformer i den eksisterende forskning har vanskeliggjort undersøgelsen af de hertil knyttede neurale korrelater betragteligt. Med fare for at oversimplificere et komplekst forskningsfelt, skal de følgende kategoriseringer derfor forstås som opstillede hypoteser, der har til formål at anskueliggøre mulige neurale korrelater knyttet til de forskellige aggressionsformer og ASPD typer.

### 7.2.1. Ikke-psykopatiske ASPD patienter - reaktiv aggression

Reaktiv aggression er karakteriseret ved forøget autonom arousal og er typisk forbundet med negative emotioner som vrede og frygt. Den reaktive aggression benævnes også impulsiv eller affektiv aggression, og optræder typisk i relation til en oplevet trussel. Når denne trussel er overhængende og farlig er den uplanlagte reaktive aggression et forsvar, som bør ses som en naturlig del af menneskets adfædsrepertoire. Den reaktive aggression bliver imidlertid patologisk, såfremt den er overdrevet og ude af proportion i forhold til den faktiske trussel og emotionelle provokation (Siever, 2008). Ikke-psykopatiske ASPD patienter er karakteriseret af denne

patologiske form for reaktiv aggression. Ifølge Blair et al. (2006) medieres reaktiv aggression af et basalt trusselssystem, som løber fra mediale amygdaloide områder ned til den dorsale del af ”periaqueductal gray” (PAG). Dette system, som reguleres af orbitale, mediale og ventrolaterale dele af PFC, menes at kunne blive hyperresponsivt som følge af traumatiske oplevelser (ex. fysisk eller seksuelt misbrug) og således medføre uforholdsmæssig og utilpasset reaktiv aggression ved trusler (Blair et al, 2006). Ifølge denne teori kan man altså tale om en væsentlig miljømæssig komponent i udviklingen af hyperresponsivitet og reaktiv aggression, hvilket diskuteres mere indgående i specialets perspektivering (jf. kapitel 9).

Denne hyperresponsivitet synes at svare til det, der er beskrevet hos BPD patienter, hvor ubalance i den kortikale/subkortikale regulering medfører utilstrækkelig præfrontal top-down kontrol over limbiske bottom-up drifter (Siever, 2008). Mere specifikt mener Patrick (2009), at der er tale om dysfunktion i ACC samt i mediale dele af OFC, som spiller en central rolle i regulering (dvs. at opretholde, hæmme eller forøge) af emotionelle tilstande, hvilket er foreneligt med de tidligere refererede fund af hhv. reduceret volumen og aktivitet i disse strukturer ved BPD og ASPD (jf. afsnit 4.7.). Således kan man i overensstemmelse med Paris (1997) (jf. afsnit 3.4.) muligvis tale om både BPD og de ikke-psykopatiske ASPD patienter som præget af hyperresponsivitet med øget reaktiv autonom arousal, som afføder impulsiv patologisk reaktiv aggression. Det er muligt, at denne impulsive aggression udtrykkes forskelligt hos de to køn med mere indadrettet (selvskadende adfærd) og passiv aggressivitet hos kvinder med BPD og mere udadrettet direkte aggressivitet hos mænd med ASPD.

GSR undersøgelser af patienter med tendens til patologisk reaktiv aggression viser generelt lavere arousal niveau som udgangspunkt, men væsentligt forstærket autonom reaktivitet ved stressbetonede begivenheder (Patrick, 2009). Selvom det mindskede arousalniveau i hvile umiddelbart synes at stå i kontrast til tendensen til forstærket autonom reaktion, foreslår Patrick (2009) følgende tolkning i lyset af aggressive patienters kompromitterede evne til emotionsregulering – *”Aggression-prone individuals are impaired in conflict detection and/or emotion regulation systems that mediate normal anticipation of events and proactive coping efforts; as a function of this, they exhibit reduced levels of activation until stressors/challenges are actually encountered”* (Patrick, 2009, s. 2551).



### 7.2.2. Psykopater - reaktiv og instrumental aggression

Ifølge Blair et al. (2006) er det udførelsen af instrumental aggression i tillæg til reaktiv aggression, som adskiller psykopaten fra gruppen af ikke-psykopatiske ASPD patienter. Den instrumentale aggression er planlagt og målrettet og udføres uprovokeret og proaktivt uden følelser som vrede, empati og anger, og den kan således betegnes som *kold*. Hvor den impulsive reaktive aggression er karakteriseret af hyperresponsivitet ved oplevede trusler, så mener Blair et al. (2006), at trusselsnetværket (i hvert fald amygdala) hos psykopaten snarere er hyporesponsivt, hvilket giver sig til udtryk i affektiv affladning. Blair (2008) argumenterer for at hyporesponsiviteten og den affektive affladning er forbundet med en stærkere genetisk komponent i udviklingen af psykopati sammenlignet med BPD og ikke-psykopatiske ASPD patienter, hvilket diskuteres mere indgående i specialets perspektivering (jf. kapitel 9).

Ifølge Blair (2007;2008) er dysfunktion i orbitale/ventrolaterale PFC samt i særdeleshed hypoaktivitet i amygdala centralt for psykopati. Den særlige fokus på amygdala skyldes, at psykopater i lighed med patienter med skade i amygdala udviser vanskeligheder med frygtbetingning (Birbaumer et al., 2005), hvilket ikke er tilfældet for patienter med skade i OFC. Dette er bemærkelsesværdigt, eftersom patienter med skade i VMPFC som eksempelvis EVR også betegnes erhvervede sociopater (jf. afsnit 4.1.). Billeddannelsesstudier bekræfter dysfunktion i orbitale/ventrolaterale PFC samt reduceret aktivitet i amygdala hos psykopater i forbindelse med frygtbetingning og emotionel hukommelse. Intakt funktion i disse strukturer er nødvendig for at danne associationer mellem stimulus og forstærkning samt for evnen til at ændre associationer mellem stimulus og respons som en funktion af ændrede belønningsforhold – dvs. reversal læring.

Med udgangspunkt heri foreslås det af Blair et al. (2006), at disse dysfunktioner kompromitterer socialiseringsprocesser, således at børn med psykopatiske træk – herunder affektiv affladning – lærer at det er profitabelt at anvende antisocial adfærd/instrumental aggression til at opnå deres mål. Sammenfattende tyder det således på, at psykopater i tillæg til dysfunktion i OFC viser tegn på reduceret aktivitet i amygdala, og at det er denne hyporesponsivitet, som adskiller gruppen af psykopater fra de hyperresponsive ikke-psykopatiske ASPD-patienter. Blair et al. (2006) mener imidlertid at gruppen af psykopater er homogen, men det er muligt, at også denne gruppe indeholder variationer og subtyper, som ikke bør ignoreres.

### 7.2.3. "Succesrige" psykopater – *instrumental aggression*

Det kan være hensigtsmæssigt at skelne mellem psykopater med og uden succes, hvor succesen defineres af, hvorvidt personen pågribes og straffes for sine ulovlige handlinger. Der er tidligere henvist (jf. afsnit 4.7.) til billeddannelsesstudier af Yang et al. (2005), som har undersøgt volumen i PFC hos hhv. psykopater med og uden succes samt en kontrolgruppe. Denne undersøgelse viste, at psykopater uden succes havde en volumenreduktion på 23 % i grå substans sammenlignet med kontrolgruppen, mens gruppen af succesrige psykopater ikke adskilte sig signifikant fra kontrolgruppen. Således kan man spekulere i muligheden for, at de succesrige psykopater er i stand til at beherske aggressiviteten med præfrontal top-down kontrol af limbiske drifter, og begrænse sig til velplanlagte og målrettede handlinger, mens psykopater uden succes muligvis pågribes for de mere reaktive og impulsive handlinger.

På baggrund heraf kan man fristes til at konkludere, at de succesrige psykopaters adfærd er karakteriseret af cortical bearbejdning som udelukkende er kognitiv og således *kold* og *instrumental*. Ishikawa et al. (2001) har undersøgt eksekutiv funktion og autonom stress reaktivitet hos samme gruppe af psykopater med og uden succes som Yang et al. (2005). De har meget interessant fundet, at mens psykopater uden succes viser tegn på forringet eksekutiv funktion målt ved Wisconsin kortsortering samt nedsat autonom reaktivitet, så viser de succesrige psykopater bedre eksekutiv funktion samt højere autonom reaktivitet sammenlignet med både psykopaterne uden succes samt en normal kontrolgruppe. Selvom Wisconsin kortsortering er mere rettet mod måling af eksekutiv funktion i DLPFC, kan man ifølge Ishikawa et al. (2001) på baggrund af den høje autonome reaktivitet forsøge at fortolke resultaterne i lyset af teorien om somatiske markører. Således kan man formode at succesrige psykopater præsterer normalt ved Iowa Gambling Task, idet de muligvis er i stand til at forudse og dermed tage højde for fremtidige konsekvenser af deres adfærd såsom mulig tilfangetagelse i forbindelse med kriminalitet. Fremtidig forskning må fastslå, hvorvidt succesrige psykopater præsterer normalt ved IGT og således viser intakt funktion i ventromediale dele af OFC samt intakt evne til reversal indlæring.

### 7.2.4. Genkendelse af emotionelle ansigtsudtryk

Reduceret aktivitet i amygdala kan være af betydning for bearbejdning af emotionelle ansigtsudtryk, som er afgørende for normal social interaktion. Således foreslår Marsh & Blair (2008), at aggression og anden antisocial adfærd muligvis opstår på baggrund af fejlslagen evne til

korrekt opfattelse af sociale cues fra andre mennesker i form af ansigtsudtryk, som kan guide adfærden. Mere specifikt menes lidelsesrelaterede cues, især frygtsomme udtryk, at spille en væsentlig rolle i hæmningen af antisocial aggressiv adfærd, idet disse cues skulle udløse empatifølelser hos individer, som ser dem (Marsh & Blair, 2008). Bearbejdningen af emotionelle ansigtsudtryk menes knyttet til et distribueret netværk af strukturer som inkluderer den occipitaltemporale cortex, ACC, amygdala og VMPFC. Man har imidlertid fundet, at opfattelsen af frygtsomme udtryk i særdeleshed er afhængig af amygdala. Dels viser læsionsstudier specifikke vanskeligheder i genkendelse af frygt relateret til skade i amygdala, og dels har funktionelle billeddannelsesstudier fundet øget aktivitet i amygdala i relation til frygtsomme udtryk sammenlignet med andre emotionelle udtryk (Ibid.).

Marsh & Blair (2008) har foretaget en metaanalyse af 20 studier, som undersøger genkendelse af emotionelle ansigtsudtryk hos ASPD patienter, og har fundet en konsistent sammenhæng mellem antisocial adfærd og kompromitteret evne til genkendelse af frygtsomme ansigtsudtryk. På baggrund heraf formodes det, at den aggressive adfærd opstår, fordi ASPD patienterne ikke formår at reagere adækvat på de lidelsesrelaterede cues og således ikke får følelser af empati og anger, som kan hæmme aggressiviteten. Marsh & Blair (2008) mener, at den svækkede evne til genkendelse af frygtsomme ansigtsudtryk hos ASPD patienter hænger sammen med dysfunktion i amygdala. I metaanalysen har man imidlertid valgt ikke at differentiere mellem ASPD og psykopati, hvilket antageligvis kompromitterer undersøgelsens validitet betragteligt, eftersom psykopaterne jo netop adskiller sig fra de øvrige ASPD patienter ved at have en hypoaktiv amygdala.

### **7.3. Sammenfatning**

Sammenfattende peger den eksisterende litteratur på området på, at dysfunktioner i strukturer og netværk relateret til PFC (ACC, OFC og VMPFC) og i særdeleshed amygdala ligger til grund for det patologiske adfærdsmønster ved BPD og ASPD, som karakteriseres af vanskeligheder i affektregulering, impulsivitetskontrol samt forskellige former for aggressionsudtryk. Davidson et al. (2000) opsummerer den komplekse rolle, som amygdala spiller ved aggression, således: Information vedrørende observation af trusselsrelateret adfærd overbringes til amygdalas laterale nucleus, som projicerer videre til de basale nuclei, hvor information vedrørende social kontekst fra OFC projektioner integreres med perceptuel information. Herfra kan adfærdsmæssige responser

iværksættes via projektioner fra de basale nuclei til forskellige cortikale strukturer og fysiologiske responser kan produceres via projektioner fra de basale nuclei til den centrale nucleus og videre til hypothalamus og hjernestammen. Det er muligt, at for megen aktivering i amygdala – *hyperresponsivitet* - kan medføre uforholdsmæssig overdreven negativ affekt, mens for lidt aktivering i amygdala – *hyporesponsivitet* – kan medføre nedsat følsomhed over for sociale cues som kan regulere emotion. Ifølge Blair (2006) er det netop psykopaternes vedvarende hyporesponsivitet, som adskiller dem fra ikke-psykopatiske ASPD patienter, der som udgangspunkt har nedsat arousal, men som i trusselsrelaterede situationer bliver hyperresponsive i lighed med BPD patienterne.

En simpel opdeling i hhv. *varm* (reaktiv og impulsiv) aggressivitet præget af et hyperresponsivt trusselsnetværk og *kold* (proaktiv og instrumental) aggressivitet præget af et hyporesponsivt netværk kan ikke forklare forskellen på den differentierede gruppe af ASPD patienter. Først og fremmest udviser psykopaterne også reaktiv aggression i tillæg til den instrumentale aggression til trods for den påståede vedvarende hyporesponsivitet. Derudover har undersøgelser af succesrige psykopater, hvis adfærdsmønster formodentlig overvejende præges af instrumental aggression, ikke fundet samme dysfunktioner i autonom reaktivitet og PFC som hos hhv. BPD, ikke-psykopatiske ASPD patienter og psykopater uden succes. Således kan man undre sig over, hvilke mulige neurale dysfunktioner som gemmer sig bag det aggressive adfærdsmønster hos de succesrige psykopater, som tilsyneladende har intakt funktion i såvel PFC som limbiske strukturer.

Den eksisterende forskning forekommer imidlertid meget begrænset af, at den som udgangspunkt er baseret på konstruerede begreber i form af diagnoser, som - i bedste fald - kun tilnærmelsesvist beskriver eksisterende tilstande. Dette kommer til udtryk i en gennemgående tendens til inkonsekvent brug af diagnoserne, således at forskellige diagnosegrupper undersøges under ét, ligesom forskellige diagnoser anvendes på samme gruppe, således at der ikke skelnes mellem eksempelvis ASPD og psykopati. Tilsvarende manglende differentiering gør sig også gældende for begreber som aggression, hvilket til sammen bevirker, at resultater og konklusioner i litteraturen ofte er uklare og uigennemskuelige. I et forsøg på at skabe klarhed over et omfattende forskningsfelt har jeg i ovenstående opstillet en række hypoteser og underkategoriseringer, som kun kan blive så valide som den forskning, de bygger på. Det er muligt at overgangene mellem de forskellige subtyper af ASPD patienter er mere flydende end de distinkte kategoriseringer antyder,

ligesom en hel del fremtidig forskning er nødvendig for at hæve spekulative slutninger over et hypotetisk niveau.

Afslutningsvis skal nævnes, at litteraturen specifikt om personlighedsforstyrrelser er skarpt fokuseret på især dysfunktioner i amygdala og PFC (OFC, VMPFC og ACC), hvilket også afspejles tydeligt i de ovenstående afsnit. Især har Blair et al. (2006) fastholdt amygdalas centrale betydning for psykopati. Kiehl (2006) mener bl.a. på baggrund af, at skade i amygdala ikke i sig selv afføder psykopati, at perspektivet på det neurale grundlag bag psykopati bør udvides til at omfatte en bredere forståelse af dysfunktion i det paralimbiske system. Særlig interessant kunne det være at undersøge, hvilken mulig rolle insula mere specifikt spiller for symptommønstret ved både BPD og ASPD. Insula er tidligere beskrevet som en slags limbisk sensorisk (viscerosensoriske) cortex, hvor kroppens interoceptive tilstand genrepræsenteres og bliver bevidstgjort. I overensstemmelse hermed har man observeret øget aktivitet i insula i forbindelse med høj fysiologisk arousal samt i forbindelse med deklarativ bevidsthed vedrørende forandringer i somatiske tilstande (Singer et al., 2009).

Singer et al. (2009) mener imidlertid at insula spiller en 'dobbeltrølle' som interoceptiv cortex – *"First, the primary mapping of internal states forms the basis for predictions of physiological reactions to emotional stimuli with respect to the self (subjective feeling states). Second, these predictive representations permit the simulation of how the same emotional stimuli feel to others (empathic feeling states)."* (s. 335). Dette underbygges af studier, som konsistent har fundet bilateral aktivering i insula både når smerte opleves på egen krop og når smerte observeres hos andre (Ibid.). Således antages dysfunktion i insula at være forbundet med kompromitteret adgang til egne emotionelle tilstande, hvilket yderligere forårsager forringelser i evne til empatisk indlevelse.

Endvidere er det interessant at insula ifølge Singer et al. (2009) formodentlig spiller en rolle ved usikre beslutningsprocesser. Således har billeddannelsesstudier fundet øget aktivitet i insula i forbindelse med risikofyldte valg (gambling) sammenlignet med sikre valg, samt i opgaver med stigende ustabilitet, kompleksitet og tvetydighed (Ibid.). Mere specifikt foreslås det, at insula ikke kun bearbejder følelser, men også bearbejder risici forbundet med beslutninger og på baggrund heraf spiller en rolle i medieringen af adfærdsmæssige og fysiologiske faktorer relateret til forudsigelse af risiko. Dette underbygges videre af observation af, at patienter med skade i insula

udviser nedsat følsomhed over for risiko samt kompromitteret emotionel intelligens (Ibid.). Med udgangspunkt i insulas funktion i forbindelse med følelser, empati og usikker beslutningstagning mener jeg, at det kunne være interessant for fremtidig forskning at undersøge mere specifikt, hvilken mulig rolle denne struktur og dets forbindelser til øvrige områder spiller for ASPD og BPD patienternes interpersonelle vanskeligheder i affektregulering, impulsivitet og aggression.

## **8. Et udviklingspsykopatologisk perspektiv på ASPD og BPD**

Overordnet set er der væsentlige holdepunkter for, at kernesymptomerne ved ASPD og BPD afspejler dysfunktioner af frontale og limbiske systemer af central betydning for planlægning og styring af adfærd samt emotionel informationsbearbejdning. Udvikling af disse dysfunktionelle områder ses i de fleste neuropsykiatriske teorier i et udviklingsaspekt, dvs. som resultat af uhensigtsmæssigt samspil mellem genetisk-biologiske forhold og belastende miljøfaktorer. En forskningsgruppe under ledelse af Caspi (2002) har illustreret betydningen af biologiske medfødte dispositioner (genotype) for individuelle forskelle i deres undersøgelse af monoamineoxydase A-gen (MAOA) hos børn med dårlig social funktion. MAOA koder for et enzym, som metaboliserer både serotonin og dopamin (jf. også afsnit 6.1. og 6.2.), og i undersøgelsen fandt man, at belastende opvækstvilkår kombineret med polymorfi i MAOA er en sårbarhedsfaktor for udvikling af antisocial adfærd. Således var børn med en genvariation, der medførte lav enzymaktivitet, og som var blevet udsat for belastende opvækstvilkår mere tilbøjelige til at udvikle antisocial adfærd sammenlignet med børn udsat for belastende opvækstvilkår, men som ikke havde arvet genotypen med lav MAOA aktivitet.

Den adfærdsgenetiske forskning af personlighedsforstyrrelserne i DSM har fundet en heritabilitetsfaktor på omkring 0,60, og at den resterende del af variationen kan forklares af såkaldte *non-shared environment*-faktorer (Rosenberg, 2009). En klar distinktion mellem indvirkning fra hhv. genetiske og miljømæssige faktorer er imidlertid umulig, eftersom genetiske faktorer også indvirker på individets samspil med omgivelserne. Således vil genetisk disposition til fx ekstrovert adfærd have indflydelse på de psykosociale udfordringer, den pågældende udsætter sig for: et farefuldt liv eller ukritisk omgang med rusmidler. Det kan udtrykkes på den måde, at den genetiske faktor kan bidrage til udvælgelsen af de miljøfaktorer, det enkelte menneske udsættes for. Selvom adfærdsgenetiske studier finder, at genetiske faktorer spiller en væsentlig rolle for personligheden,

forklarer de dog kun ca. halvdelen af variationen. Således kan der ved ASPD og BPD være forskelle i, i hvilken grad dysfunktionerne i fronto-limbiske systemer er en *følge* af socialt belastende forhold, eller at de derimod *bevirker*, at socialiseringen bliver mangelfuld.

En særlig interessant undersøgelse af Meares et al. (2005) har fundet præfrontal dysfunktion hos patienter med BPD. Denne undersøgelse testede præfrontale systemers koordination og integration i en *auditory stimulus target detection task* ved hjælp af EEG målinger af P3 *event-related brain potentials*. P3 kan opdeles i en tidlig komponent – *P3a* – som relaterer sig til automatisk opmærksomhed afhængig af PFC samt en senere komponent – *P3b* – der relaterer sig til mere målrettede opmærksomheds- og hukommelsesmæssige operationer, som kobles med mere posteriore neurale strukturer. Funktionelle netværk mellem systemerne som producerer P3a og P3b formodes at reflektere koordinerede aktivitet i præfrontale og posteriore cortikale områder. Meares et al. (2005) fandt, at P3 er let forsinket hos BPD patienter samt at BPD patienternes P3a sammenlignet med alderssvarende kontrolindivider er karakteriseret af forstærket amplitude, fejlslagen habituering samt manglende temporal synkronicitet med P3b. Disse uregelmæssigheder menes, ifølge Meares et al. (2005), at indikere en generel fejlslagen koordination mellem kortikale netværk. Yderligere fandt man ved sammenligning af P3 hos individer fra forskellige aldersgrupper, at BPD patienter udviser en P3-profil som modsvarer individer yngre end dem selv, hvilket antageligvis afspejler manglende modning af PFC. Konsekvensen af en skadelig miljøfaktor kan være meget afhængig af tidspunktet den indtræder på under personens opvækst – såkaldte sensitive perioder – og det er muligt at BPD patienternes patologiske adfærdsmønstre kan relateres til manglende modning af præfrontale strukturer og deres forbindelser i en tidlig alder.

Tidlig omsorgssvigt i form af emotionel neglekt, fysiske eller seksuelle overgreb er ifølge Buchheim et al. (2008) en af de mest afgørende psykosociale risikofaktorer i forbindelser med BPD patologi. Dette underbygges af studier som har fundet, at helt op imod 90 % af BPD patienter har været udsat for traumatiske oplevelser såsom overgreb, og at alvorligheden af disse overgreb er relateret til BPD symptomer (Goodman et al., 2004). Således foreslås det af Goodman et al. (2004), at BPD muligvis afspejler en stressbelastningsreaktion – PTSD. Funktionelle billeddannelsesstudier har set på mulige sammenhænge mellem reduceret hippocampusvolumen og PTSD<sup>8</sup>, og det er

---

<sup>8</sup> Hvorvidt reduceret hippocampusvolumen udgør en prædisponerende faktor eller en sårbarhedsfaktor i forbindelse med PTSD diskuteres senere i dette afsnit.

således interessant at man ligeledes har fundet mindsket hippocampusvolumen hos BPD patienter som korrelerer med grad af traumeeksponering og traumesymptomer (Lis et al., 2007, jf. også afsnit 4.7.).

Et fund som nedsat hippocampus volumen er et relativt uspecifikt fund, der også er gjort ved mange andre psykiske lidelser. En mindsket volumen af hippocampus kan være udtryk for en ændret funktion af HPA-aksen (hypothalamus-hypofyse-binyrebark-aksen) og dermed en forstyrrelse af overordnede stressregulerende systemer. Frigivelsen af det såkaldte *stresshormon* kortisol reguleres af HPA-aksen med negativ feedback fra hypofysen, hypothalamus og hippocampus. Den temporale struktur hippocampus, som er af afgørende betydning for den bevidste, selvbiografiske hukommelse, er det område i hjernen, hvor der er den største koncentration af glukokortikoid-receptorer. Disse har til opgave at detektere øget niveau af kortisol og hæmme yderligere sekretion ved at supprimere HPA-aksen. Omfattende dyreeksperimentel forskning, undersøgelser af patienter med Cushings syndrom<sup>9</sup> samt studier af patienter i langvarig glukokortikoid-behandling peger på, at kortisol i høje koncentrationer kan have en neurotoksisk virkning på hippocampus og medføre atrofi. Således kommer der med tiden tab af neuroner og dermed glukokortikoid-receptorer i hippocampus, hvilket medfører dårligere feedback-hæmning af glukokortikoid-sekretionen og yderligere skade på hippocampus, hvorved en ond spiral kaldet *glukokortikoid-kaskaden* er startet (Rosenberg, 2009). Dette er patogenetisk et interessant perspektiv ligesom det kan bruges i forståelsen af komorbide lidelser ved BPD samt livsforløb ved BPD.

Som nævnt har i særdeleshed BPD patienter ofte forekomst af hyppige og svære traumer og belastninger i anamnesen og det er således muligt, at der eksisterer en neurobiologisk relation i dysfunktioner ved hhv. BPD og PTSD. Bremner et al. (1995) har undersøgt hippocampal volumen hos PTSD-ramte krigsveteraner ved hjælp af MRI og fundet en højrehemisfærisk reduktion på 8 % i forhold til kontrolgruppen (Rosenzweig, 2005). Nogle studier peger imidlertid på, at nedsat volumen af hippocampus måske ikke er en følgetilstand, men en disposition til at udvikle PTSD. Således er det muligt, at de observerede morfologiske hippocampale ændringer *ikke* er en konsekvens af traumeeksponering, men snarere er et udtryk for en prædisponerende forstyrret homøostatisk regulation, som gør den eksponerede særligt følsom over for stress. Gilbertson et al. (2002) har undersøgt dette ved hjælp af sammenlignende studier af monozygotiske tvillinger,

---

<sup>9</sup> Cushings sygdom er en forstyrrelse, som skyldes øget sekretion af kortisol fra binyrebarken (Rosenzweig, 2005)



hvoraf den ene var traumeeksponeret (vietnamveteran). I overensstemmelse med tidligere refererede undersøgelser fandt de nedsat hippocampal volumen hos traumeeksponerede veteraner diagnosticeret med PTSD. Det mest interessante var imidlertid, at de utraumatiserede tvillinger havde tilsvarende hippocampal volumen sammenlignet med deres traumeeksponerede PTSD-ramte tvillinger.

Atrofi af hippocampus på grund af traumatiserende oplevelser har været foreslået som en mulig forklaring på tilbøjeligheden til et kronisk forløb, men der er således også mulighed for, at en mindsket hippocampus kan foreligge før PTSD og måske ligefrem disponerer til det. At der kunne være tale om en prædisposition giver mening ud fra det forhold, at kun et mindretal af traumeeksponerede udvikler PTSD. Således har en amerikansk undersøgelse (*The National Comorbidity Survey*) vist, at 60,7 % af et randomiseret udsnit af den voksne befolkning havde været udsat for et traume, men kun 8,2 % af mændene og 20,4 % kvinderne udviklede efterfølgende PTSD (McNally, 2003). Således er det muligt at visse borderline træk er associeret med PTSD uden at de to lidelser er ikke identiske. Det ligger uden for sigtet med dette speciale at redegøre udtømmende for eventuelle ligheder og forskelle mellem BPD og PTSD, ligesom det er umuligt at se på samtlige mulige miljømæssige faktorer, som kan influere på det patologiske adfærdsmønster ved BPD og ASPD. Afslutningsvis vil jeg redegøre for, hvorledes de forskellige vanskeligheder i affektregulering (hyperresponsivitet ved BPD og i en vis grad ikke-psykopatisk ASPD versus hyporesponsivitet ved psykopati) muligvis afspejler forskellige bidrag fra hhv. gener og miljø.

Shore (2006) har arbejdet med udviklingen af affektregulering ud fra følgende antagelse - "*Det tidlige sociale miljø, medieret af den primære omsorgsperson, påvirker direkte den endelige struktur i de kredsløb i barnets hjerne, som er ansvarlige for personens fremtidige socioemotionelle udvikling*" (Shore, 2006, s. 169). Således har interpersonelle affektive erfaringer mere specifikt indvirkning på den tidligere organisering og modning af det limbiske system. Ifølge Shore (2006) udgør tilknytningsrelationen en symbiotisk dyade, hvor den voksnes og barnets homøostatiske systemer er forbundet i en overordnet organisation, der muliggør gensidig regulering af det autonome nervesystem gennem transaktioner mellem moderen og spædbarnet. Således former tilknytningsrelationen direkte modningen af barnets stresshåndteringssystemer, idet barnet under trygge forhold gradvist internaliserer en arbejdsmodel med forventning om, at homøostatiske

forstyrrelser nok skal falde på plads, hvilket gør det muligt for barnet at selvregulere funktioner, som tidligere krævede ekstern regulering (Ibid.).

Det er muligt, at BPD og de ikke-psykopatiske ASPD patienters hyperresponsivitet afspejler svigtende udvikling af evne til selvregulering af *arousal*, hvilket atter kan relateres til de hyppige oplevelser af omsorgssvigt i anamnesen hos denne patientgruppe. På baggrund af at miljømæssige faktorer som eksempelvis traume og omsorgssvigt er associeret med øget responsivitet i amygdala og ikke nedsat responsivitet, som det er tilfældet ved psykopati, argumenterer Blair et al. (2006) imidlertid for, at psykopatens emotionelle dysfunktion er medfødt disposition og altså mere genetisk betinget. Dette skal dog ikke forstås deterministisk, idet sociale tilhørsforhold i høj grad også har prognostisk værdi, således at psykopati blandt lavere sociale lag er hyppigere end blandt de socialt mere velstillede, som så at sige ikke i samme grad har 'behov' for anvendelse af instrumentel aggression for at nå deres mål. Selvom mulige patogenetiske sammenhænge er forsøgt udledt i det ovenstående, skal der afslutningsvis henvises til specialets videnskabsteoretiske baggrundsforståelse (jf. kapitel 2), som netop antager, at individet indtræder i relationer med en særlig geno- og fænotype, som medierer og medieres af omgivelserne *både* på et psykologisk og neurobiologisk niveau.

## 9. Konklusion

Patologisk adfærd præget af affektiv ustabilitet, impulsivitet og aggression har været kendt og beskrevet i årtusinder og synes i høj grad at svare til det, som vi dag benævner personlighedsforstyrrelser - i særdeleshed ASPD og BPD. På baggrund af en overrepræsentation af kvinder med BPD og mænd med ASPD, er det blevet foreslået, at disse lidelser udgør forskellige udtryk af samme underliggende psykopatologi hos de to køn. Med udgangspunkt i en kritik af diagnosesystemernes deskriptive ateoretiske diagnosekategorier, har jeg undersøgt hvilke neuropsykologiske og neurobiologiske mekanismer, der kan ligge til grund for vanskelighederne i affektregulering, impulsivitetskontrol og aggressionsforvaltning, som karakteriserer både BPD og ASPD.

Impulsiviteten og aggressionen som karakteriserer ASPD og BPD er flere steder i litteraturen blevet associeret med forstyrrelser i neurotransmittersystemer. Således har man fundet negative korrelationer mellem serotonerg neurotransmission og impulsivitet og aggression samt mellem mesolimbisk dopaminaktivitet og impulsivitet. Neuroendokrine forstyrrelser er ligeledes blevet associeret med aggression, og det foreslås på baggrund af positive korrelationer mellem testosteron og aggression, at der her ligger et muligt forklaringsperspektiv på den skæve kønsfordeling mellem ASPD og BPD.

Det tyder på, at det er forstyrrelser i præfrontale strukturers "top-down" kontrol og limbiske strukturers "bottom-up" drifter, som ligger til grund for det patologiske adfærdsmønster ved ASPD og BPD. Mens BPD-patienter og de ikke-psykopatiske ASPD-patienter er præget af hyperresponsivitet og reaktiv aggression, synes psykopati i modsætning hertil at være præget af hyporesponsivitet og instrumental aggression. Mens de hyperresponsive patienter reagerer for kraftigt på omgivelserne, er de hyporesponsive patienter ikke i tilstrækkelig grad i stand til at afkode og lade sig guide af andres emotionelle tilstande. Sammenfattende kan man således tale om emotionelle forstyrrelser, der efterlader patienterne i følelsernes vold. Funktionelle billeddannelsesstudier tyder på, at en videre opdeling i hhv. psykopater med og uden succes er hensigtsmæssig, eftersom de succesrige psykopater, som formodentlig er mere kontrollerede, tilsyneladende viser intakt funktion både i PFC samt i det autonome nervesystem. Det foreslås, at fremtidig forskning kunne undersøge disse patientgruppers funktion i insula i relation til empati, eftersom insula spiller en vigtig rolle i repræsentation af somatiske tilstande både hos individet selv og de mennesker, som det iagttager.

BPD-patienter har hyppigt oplevelser af omsorgssvigt eller misbrug i anamnesen. På baggrund af fund af reduceret hippocampal volumen hos denne patientgruppe er det muligt, at der eksisterer visse neurobiologiske ligheder mellem denne forstyrrelse og posttraumatisk belastningsreaktion. Derudover kan belastende opvækstforhold have væsentlig betydning for hyperresponsiviteten, som præger disse patienter. I modsætning hertil er der formodentlig en stærkere genetisk komponent ved psykopaternes hyporesponsivitet. Det skal afslutningsvis nævnes, at den eksisterende forsknings inkonsekvente brug af diagnoser samt manglende differentiering af aggressionsformer til sammen bevirker, at resultater og konklusioner ofte er uklare og uigennemskuelige. Trods denne begrænsning har jeg forsøgt at redegøre for et komplekst forskningsfelt ved at foretage en række underopdelinger, som skal forstås som mulige subtyper velvidende at også disse kan vise sig utilstrækkelige med behov for yderligere differentiering ved fremtidig forskning.

## 10. Litteraturliste

- Andersen, H., Emmeche, C., Norup, M. & Sandøe, P. (2006) Videnskabsteori for de biologiske fag. Biofolia. 2006.
- APA (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Text Revision. 4th ed. 2000, Washington D. C.: American Psychiatric Association.
- Baird, A.A, Veague, H.B. & Rabbitt, C.B. (2005) Developmental Precipitants of Borderline Personality Disorder. *Development and Psychopathology* 17. (1031-1049)
- Barbas, H. (2007) Specialized elements of orbitofrontal cortex in humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2007, 1121, 10-32.
- Beauchaine, T.P., Klein, D.N., Cowl, A.E., Derbridge, C. & Gatzke-Kopp, L. (2009) Multifinality in the development of personality disorders: A Biology x Sex x Environment interaction model of antisocial and borderline traits. *Development and Psychopathology*, 2009, 21, 735-770.
- Bechara, A. (2004) The role of emotion in decision-making: Evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain and Cognition* 55, 30-40.
- Berlin, H.A., Rolls, E.T. & Iversen, S.D. (2005) Borderline Personality Disorder, Impulsivity, and the Orbitofrontal Cortex. *American Journal of Psychiatry*, 162, 2360-2373.
- Berrios, G.E. (1993) European Views on Personality Disorders: A conceptual History. *Comprehensive Psychiatry*, 1993, vol. 34, 1, 14-30.
- Best, M., Williams, M.J. & Coccaro, E.F. (2002) Evidence for a dysfunctional prefrontal circuit in patients with an impulsive aggressive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Vol. 99, 12, 8448-8453.
- Birbaumer, N. et al. (2005) Deficient fear conditioning in psychopathy: a functional magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 62, 799-805.
- Blair R.J.R., Peschardt, K.S., Budhani, S., Mitchell, D.G.V. & Pine, D.S. (2006) The Development of Psychopathy. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47:3/4, 262-275
- Blair, K.S., Newman, C., Mitchell, D.G.V., Richell, R.A., Leonard, A. & Morton, J. Blair, R.J.R. (2006(2)) Differentiating Among Prefrontal Substrates in Psychopathy: Neuropsychological Test Findings. *Neuropsychology*, vol.20, No.2, 153-165.
- Blair, R.J.R. (2007) Dysfunctions of Medial and Lateral Orbitofrontal Cortex in Psychopathy. *Annals of New York Academy of Sciences*, 1121, 461-479.

- Blair, R.J.R. (2008) The amygdale and ventromedial prefrontal cortex: functional contributions and dysfunction in psychopathy. *Philosophical Transactions of the Royal Society in Biological Sciences*, 2008,363, 2557-2565.
- Bohus, M., Schmahl, C. & Lieb, K. (2004) New Developments in the Neurobiology of Borderline Personality Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 6, 43-50.
- Brendel, G.R., Stern, E. & Silbersweig, D.A. (2005) Defining the Neurocircuitry of Borderline Personality Disorder: Functional Neuroimaging Approaches. *Development and Psychopathology* 17. (1197-1206)
- Buch-Hansen, H. & Nielsen, P. (2007) *Kritisk realisme*. 1. udgave. 2 oplag. Samfundslitteratur. Roskilde universitetsforlag. (11-43)
- Buchheim, A., Erk, S., George, C., Kächele, H., Kircher, T., Martius, P., Pokorny, D., Ruchow, M., Spitzer, M., Walter, H. (2008) Neural correlates of attachment trauma in borderline personality disorder: A functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research*, 163, 223-235.
- Carver, C.S. & Miller, C.J. (2006) Relations of serotonin function to personality: Current views and a key methodological issue. *Psychiatry Research*, 2006, 144, 1-15.
- Caspi, A., McClay, T.E. Moffitt, J. Mill, J.I. Martin, W. Craig et al. (2002) Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*. 2002 2, 297 (5582) (851-4)
- Christensen, G. (2003) Psykologiens videnskabsteori – en introduktion. Roskilde Universitets forlag. 2003.
- Coccaro, E. (1998) Neurotransmitter Function in Personality Disorders. (Ed.) Silk, K.R. *Biology of Personality Disorders*, 1-26.
- Coolidge, F.L. & Segal, D.L. (1998) Evolution of personality disorder diagnosis in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *Clinical Psychology Review*, 1998, vol. 18, no. 5, 585-599.
- Craig, A.D. (2002) How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2002, Vol. 3, 655-664.
- Critchley, H.D. (2005) Neural Mechanisms of Autonomic, Affective, and Cognitive Integration. *The Journal of Comparative Neurology*, 2005, 493, 154-166.
- Dahl, A.A. (2009) Personlighedsforstyrrelser og seksuelle afvigelser. Mors, O., Kragh-Sørensen, P. & Parnas, J. (red.) (2009) *Klinisk psykiatri*. (29-76, 531-574)
- Damasio, A.R. (1994) *Descartes'error. Emotion, reason and the human brain*. New York. Putnam.
- Davidson, R.J., Putnam, K.M. & Larson, C.L. (2000) Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation – a possible prelude to violence. *Science*, vol. 289, 5479, 591-601.

- Dolan, M. & Park, I. (2002) The neuropsychology of antisocial personality disorder. *Psychological Medicine*, 2002, 32, 3, 417-427.
- Dolan, R.J. (2007) Keynote address: revaluing the orbital prefrontal cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2007, 1121, 1-9.
- Fuster, J.M. (2001) The Prefrontal Cortex – An Update: Time is of the Essence. *Neuron*, vol. 30, 319-333.
- Gabbard, G.O. (2005) Mind, Brain, and Personality Disorders. *The American Journal of Psychiatry*, Apr. 2005; 162 (648-655)
- Gade, A. (1997) Hjerneprocesser. Kognition og neurovidenskab. 1. udgave, 5. oplag. Frydenlund.
- Gazzaniga, M.S., Ivry, R.B. & Mangun, G.R. (2002) *Cognitive Neuroscience – The Biology of the Mind*. New York: W.W. Norton & Company Inc., 2th ed.
- Gerlach, C. & Starrfelt, R. (2007) Hjernen og psyken. *Klassisk og moderne psykologisk teori*. Hans Reitzels Forlag. 2007. (429-451)
- Glenn, A.L. & Raine, A. (2008) The Neurobiology of Psychopathy. *Psychiatric Clinics of North America*, 31, 463-475.
- Goodman, M, New, A & Siever, L (2004) Trauma, Genes, and the Neurobiology of Personality Disorders. IN: *Annals New York Academy of Sciences* 1032 (104-116)
- Haaland, V.Ø. & Landrø, N.I. (2007) Decision making as measured with the Iowa Gambling Task in patients with borderline personality disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 699-703.
- Haaland, V.Ø., Esperaas, L. & Landrø, N.I. (2009) Selective deficit in executive functioning among patients with borderline personality disorder. *Psychological Medicine*, 39, 1733-1743.
- Halligan, P.W. & David, A.S. (2001) Cognitive Neuropsychiatry: Towards a Scientific Psychopathology. *Nature Reviews Neuroscience*, 2, (209-215)
- Hare, R.D. & Neumann, C. S. (2005) Structural Models of Psychopathy. *Current Psychiatry Reports*, 2005, 7, 57-64.
- Hazlett, E.A., New, A.S., Newmark, R., Haznedar, M.M., Lo, J.N., Speiser, L.J., Chen, A.D., Mitropoulou, V., Minzenberg, M, Siever, L.J, Buchsbaum, M.S. (2005) Reduced anterior and posterior cingulated gray matter in borderline personality disorder. *Society of Biological Psychiatry*, 58, 614-623.
- Hergenhahn, B.R. (2005) An Introduction to the History of Psychology. International student edition (5<sup>th</sup> ed.). Thomson Wadsworth.

- Herpertz, S. C. et al. (2001) Evidence of Abnormal Amygdala Functioning in Borderline Personality Disorder: A Functional MRI Study. *Society of Biological Psychiatry*, 50, 292-298.
- Ishikawa, S.S., Raine, A., Lencz, T., Bihrlé, S. & LaCasse, L. (2001) Autonomic Stress Reactivity and Executive Functions in Successful and Unsuccessful Psychopaths From the Community. *Journal of Abnormal Psychology*, 2001, Vol. 110, 3, 423-432.
- Jørgensen, C.R. (2006) *Personlighedsforstyrrelser – Moderne relationel forståelse og behandling af borderline-lidelser*. Akademisk forlag.
- Kiehl, K.A. (2006) A cognitive neuroscience perspective on psychopathy: Evidence for a paralimbic system dysfunction. *Psychiatry Research*, 2006, 142, 107-128.
- Klonsky, E.D. (2000) The DSM Classification of Personality Disorder: Clinical Wisdom or Empirical Truth? A Response to Alvin R. Mahrer's Problem 11. *Journal of Clinical Psychology*, 2000, 56, 12, 1615-1621.
- Koenigsberg, H.W., Siever, L.J., Lee, H., Pizzarello, S., New, A.S., Goodman, M., Cheng, H., Flory, J. & Prohovnik, I. (2009) Neural correlates of emotion processing in borderline personality disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 172, 192-199.
- Kolb, B. & Whishaw, I.Q. (2003) *Fundamentals of Human Neuropsychology*. (5<sup>th</sup> ed.) Worth Publishers.
- Le Doux (2000) Emotion Circuits in The Brain. *Annual Review of Neuroscience*, 2000, Vol. 23, 155-184.
- Lee, R. (2006) Childhood Trauma and Personality Disorder: Toward a Biological Model. *Current Psychiatry Reports*, 2006, 8 (43-52)
- Lenzenweger, M.F. (2008) Epidemiology of personality disorders. *Psychiatric Clinics of North America*, 2008, 31, 3, 395-403.
- Lis, E., Greenfield, B, Henry, M., Guilé, J.M. & Dougherty, G. (2007) Neuroimaging and genetics of borderline personality disorder: a review. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 2007, 32, 3, 162-173.
- Livesley, W.J. (2001) *Handbook of Personality Disorders*. The Guilford Press, New York.
- Lopez-Ibor, J.J. (2006) A Historical Perspective on Personality Disorder. IN: Widiger, T., Simonsen, E., Sirovatka, P.J. & Regier, D.A. (ed.) (2006) *Dimensional Models of Personality Disorders – Refining the Research Agenda for DSM-V*, 139-142. American Psychiatric Association,
- Marsh, A.A. & Blair, R.J.R. (2008) Deficits in facial affect recognition among antisocial populations: A meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2008, 32, 454-465

- Maser, J.B. Kaelber, C. & Weise, R.E. (1991) International use and attitudes toward DSM-III and DSM-III-R: Growing consensus in psychiatric classification. *Journal of Abnormal Psychology*, 100, 3, 271-279.
- Maurex, L, Zaboli, G. Wiens, S. Åsberg, M, Leopardi, R. & Öhman, A. (2009) Emotionally controlled decision-making and a gene variant related to serotonin synthesis in women with borderline personality disorder. *Scandinavian Journal of Psychology*, 50, 5-10.
- McCloskey, M.S., Luan Phan, K. Coccaro, E.F. (2005) Neuroimaging and Personality Disorders. *Current Psychiatry Reports*, 2005, 7, 65-72.
- McNally (2003) Progress and controversy in the study of posttraumatic stress disorder. *Annual Review of Psychology*, 54, 229-252.
- Mearns, R., Melkonian, D., Gordon, E. & Williams, L. (2005) Distinct pattern of P3a event-related potential in borderline personality disorder. *Clinical Neuroscience and Neuropathology. Neuroreport. Vol. 16, No. 3, 28 februar, 289-293.*
- Megan, B.W. et al. (2004) The Longitudinal Relationship of Personality Traits and Disorders. IN: *Journal of Abnormal Psychology*, vol. 113, No. 2.
- Mors, O., Kragh-Sørensen, P. & Parnas, J. (2009) *Klinisk psykiatri*. (29-76, 531-574)
- Mundale, J. (2002) "Concepts of Localization: Balkanization in the Brain" *Brain and Mind*, vol.3, 1-18.
- New, A.S., Goodman, M., Triebwasser, J. & Siever, L. (2008) Recent Advances in the Biological Study of Personality Disorders. *Psychiatric Clinics of North America*, 31, 441-461.
- Nolen-Hoeksema, S.(2007) *Abnormal psychology*. Fourth Edition. McGraw Hill.
- Oldham, J.M. (2005) Personality Disorders. *The Journal of Lifelong Learning in Psychiatry*, 2005; Vol. III, No.3.
- Oldham & Riba (1998) *Biology of Personality Disorders*.
- Overgaard, M. (2007) Bevidstheden. *Klassisk og moderne psykologisk teori*. Hans Reitzels Forlag. 2007, 383-403.
- Paris, J. (1997) Antisocial and Borderline Personality Disorders: Two Separate Diagnosis or Two Aspects of the Same Psychopathology? *Comprehensive Psychiatry*, 1997, vol. 38, 4, 237-242.
- Patrick, C.J. (2009) Psychophysiological correlates of aggression and violence: an integrative review. *Philosophical Transactions of the Royal Society. Biological Sciences*. 363, 2543-2555.
- Perris, C. & Perris, H. (2000) *Personlighedsforstyrrelser*. Hans Reitzels Forlag.



- Posner, M., I., Rothbart, M.K., Vizueta, N., Levy, K.N., Evans, D.E., Thomas, K.M. & Clarkin, J.F. (2002) Attentional mechanisms of borderline personality disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, December 10, vol.99, no. 25, 16366-16370.
- Rosenberg, R., Jørgensen, P. & Videbech, P. (2009) *Klinisk neuropsykiatri – Fra molekyle til sygdom*. FADL'S forlag. (9-28, 345-366)
- Rosenzweig, M.R., Breedlove, S.M. & Watson, N.V. (2005) “*Biological Psychology – an Introduction to Behavioral and Cognitive Neuroscience*”. Sinauer Associates, Inc. Publishers Sunderland, Massachusetts. 4.ed.
- Ruocco, A.C. (2005) The neuropsychology of borderline personality disorder: A meta-analysis and review. *Psychiatry Research*, 2005, 137, 191-202.
- Rushworth, M.F.S., Behrens, T.E.J., Rudebeck, P.H. & Walton, M.E. (2007) Contrasting roles for cingulate and orbitofrontal cortex in decisions and social behavior. *Trends in Cognitive Sciences*, Vol. 11, No.4., 168-176.
- Sameroff, A.J. (2000). Developmental psychopathology: Concepts and challenges. *Development & Psychopathology*, 12 (297-312)
- Schneider, F., Habel, U., Kessler, C., Posse, S., Grodd, W. & Müller-Gärtner, H.W. (2000). Functional Imaging of Conditioned Aversive Emotional Responses in Antisocial Personality Disorder. *Neuropsychobiology*, 42, 192-201.
- Schore, A.N. (2006) Kommunikation mellem forældre og spædbørn og de neurobiologiske aspekter af den emotionelle udvikling. *Affektregulering i udvikling og psykoterapi*. (red.) Sørensen, J.H. Hans Reitzels Forlag. 166-185.
- Shedler, J. & Westen, D. (2004). Refining Personality Disorders Diagnosis: Integrating Science and Practice. *American Journal of Psychiatry*, 161:8. (1350-1365)
- Siever, L & Weinstein L. N. (2009) The Neurobiology of Personality Disorders: Implications for Psychoanalysis. *Journal of the American Psychoanalytic Association*, 2009; 57; 361.
- Siever, L.J. & Davis, K.L. (1991) A Psychobiological Perspective on the Personality Disorders. *The American Journal of Psychiatry*, Dec. 1991; 148, 12.
- Siever, L.J. (2008) Neurobiology of Aggression and Violence. *American Journal of Psychiatry*, 2008, 165, 429-442.
- Silbersweig, D., Clarkin, J.F., Goldstein, M., Kernberg, O.F., Tuescher, O., Levy, K.N., Brendel, G., Pan, H., Beutel, M., Pavony, M.T., Epstein, J., Lenzenweger, M.F., Thomas, K.M., Posner, M.I. & Stern, E. (2007) *American Journal of Psychiatry*, 164:12, 1832-1841.
- Simonsen, E. (red.) (2008) *Personlighedsforstyrrelser*. Psykiatri Fondens Forlag.

- Singer, T. Chritchley, H.D. & Preusschoff, K. (2009) A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends in Cognitive Sciences*, Vol. 13, No.8, 334-340.
- Soloff, P.H., Meltzer, C.C., Greer, P.J. Constantine D. & Kelly, T.M. (2000) A Fenfluramine-Activated FDG-PET Study of Borderline Personality Disorder. *Society of Biological Psychiatry*, 47, 540-547.
- Stuart, S., Pfohl, B, Battaglia, M, Bellodi, L., Grove, W. & Cadoret, R. (1998) The cooccurrence of DSM-III-R personality disorders. *Journal of Personality Disorders*, 1998, Vol. 12, No. 4, 302-315.
- Tickle, J. J., Heatherton, T. F. & Wittenberg, L. G. (2001). Can Personality Change? Livesley, W. J. (2001). *Handbook of Personality Disorders*. The Guilford Press.
- Torgersen, S., E. Kringle, and V. Cramer (2001) The Prevalence of Personality Disorders in a Community Sample. *Archives of General Psychiatry*, 58 (590-596)
- Tyrer, P. (2001) Personality Disorder. *British Journal of Psychiatry*, 2001; 179, (81-84)
- Van Honk. J & Schutter, D.J. (2006) Unmasking Feigned Sanity: a Neurobiological Model of Emotion Processing in Primary Psychopathy. *Cognitive Neuropsychiatry*, 11 (3), 285-306.
- Van Honk, J., Hermans, E.J., Putman, P., Montagne, B. & Schutter, D.J.L.G. (2002) Defective somatic markers in sub-clinical psychopathy. *Cognitive neuroscience and neuropsychology*, vol.13, no.8, 12 june, 1025-1027.
- Verheul, R. & Widiger, T.A.(2004) A meta-analysis of the prevalence and usage of the personality disorder not otherwise specified (PDNOS) diagnoses. *Journal of Personality Disorder*, 2004, 18, 4, 309-319.
- Völlm, B., Richardson, P., Stirling, J., Elliott, R., Dolan, M., Chaudhry, I., Ben, C.D., McKie, S., Anderson, I. & Deakin, B. (2004) Neurobiological substrates of antisocial and borderline personality disorder: preliminary results of a functional fMRI study. *Criminal Behavior and Mental Health*, 14, 34-54.
- Völlm, B., Richardson, P., McKie, S., Elliot, R., Dolan, M. & Deakin, B. (2007) Neuronal correlates of reward and loss in Cluster B personality disorders: A functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 156, 151-167.
- Westen, D. & Arkowitz-Westen, L. (1998) Limitations of Axis II in diagnosing personality pathology in clinical practice. *American Journal of Psychiatry* 155, 1998 (1767-1771)
- Widiger, T. (2001). Official Classification Systems. Livesley, W. J. (2001). *Handbook of Personality Disorders*. The Guilford Press, New York.
- Widiger, T. & Simonsen, E. (2006) Alternative Dimensional Models of Personality Disorder: Finding a common Ground. IN: Widiger, T., Simonsen, E., Sirovatka, P.J. & Regier, D.A. (ed.) (2006) *Dimensional Models of Personality Disorders – Refining the Research Agenda for DSM-V*. American Psychiatric Association.

Widiger, T., Simonsen, E., Sirovatka, P.J. & Regier, D.A. (ed.) (2006) *Dimensional Models of Personality Disorders – Refining the Research Agenda for DSM-V*. American Psychiatric Association.

Yang, Y., Raine, A., Lencz, T., Birchle, S., LaCasse, L. & Colletti, P. (2005) Volume Reduction in Prefrontal Gray Matter in Unsuccessful Criminal Psychopaths. *Society of Biological Psychiatry*, 2005, 57, 1103-1108.

Zaboli, G., Gizatullin, R., Nilsonne, Å., Wilcek, A., Jönsson, E.G., Ahnemark, E., Åsberg, M. & Leopardi, R. (2006). Tryptophan Hydroxylase-1 Gene Variants Associate with a Group of Suicidal Borderline Women. *Neuropsychopharmacology* 31, 1982-1990.

Zald, D.H. (2007) Orbital Versus Dorsolateral Prefrontal Cortex. Anatomical Insights into Content Versus Process Differentiation Models of the Prefrontal Cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1121, 395-406.

Zanarini, M.C., Frankenburg, F.R., Hennen, J., Reich, D.B. & Silk, K.R. (2006) Prediction of the 10-Year Course of Borderline Personality Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 163, 5, 827-832.

Zimmerman, M, Chelminski , I. & Young D. (2008) The frequency of personality disorders in psychiatric patients. *Psychiatric Clinics of North America*, 2008, 31, 3, 405-420.