

Hjärnan ger fördjupad förståelse för personlighetssyndrom

KAN PÅVERKA FRAMTIDA DIAGNOSSÄTTNING OCH BEHANDLINGAR

Personlighetssyndrom har ofta varit svåra att förstå, identifiera och bemästra inom kliniken, bland annat eftersom det finns en gråzon dels mellan normalvarianter och det som är patologiskt/dysfunktionellt, dels mellan dessa tillstånd och andra psykiatriska tillstånd. Moderna modeller för hur hjärnan bearbetar information och hjärnavbildningsstudier håller dock på att förändra synen på personlighetssyndrom. I den här artikeln ges ett exempel på hur personlighetssyndrom som innefattar emotionell instabilitet kan förstås utifrån ett informationsbearbetningsperspektiv, hjärnforskning och vår kunskap om ADHD.

Vikten av att förstå hjärnfunktioner

De senaste åren har uttrycket »RDoC« ofta förekommit i medier och diskuterats flitigt på psykiatriska kongresser. Det var den statliga forskningsorganisationen för mental hälsa i USA, NIMH (National Institute of Mental Health), som för ett par år sedan introducerade begreppet och satsningen med namnet Research Domain Criteria (RDoC). Satsningen utgick ifrån ett ifrågasättande av huruvida den kategoriska diagnosen har en potential att vetenskapligt förklara psykisk problematik [1, 2]. Man menade att den kategoriska diagnosen definierad enligt DSM eller ICD [3, 4] bygger mer på tradition än på biologi och inkluderar alltför heterogena tillstånd.

För att verkligen förstå vilka biologiska mekanismer som ligger till grund för psykisk problematik behöver man utgå från hur normala hjärnfunktioner (och underliggande genetik/miljö) resulterar i beteende samt studera vilka konsekvenserna för beteende och välb-

Predrag Petrović,
docent, institutionen
för klinisk neurovetenskap,
Karolinska institutet, Stockholm
● predrag.petrovic@ki.se

finnande blir om dessa funktioner fallerar. Man har även betonat vikten av att förstå hur beteenden och underliggande hjärnfunktioner varierar i normalpopulation eftersom extremerna i variationen kan skapa eller bidra till psykisk sjuklighet. Många symtom som man ser bland patienter - såsom oro, irritabilitet och impulsivitet - finns nämligen också bland friska individer i olika grad men förekommer oftare och är många gånger starkare hos patienter med psykisk problematik. Skillnaden mellan det som kan klassas som ett normalt beteende och psykiatrisk problematik är per definition funktionsstörning - individen kan på grund av sina symtom inte arbeta eller ha normala sociala relationer, eller utgör en direkt fara för sig själv eller andra.

NIMH arbetar aktivt med att definiera olika funktioner och beteenden som är grundläggande och kan studeras biologiskt. RDoC-begreppet utesluter inte den kategoriska diagnosen, utan bör ses som ett komplement som möjliggör en djupare förståelse av vilka mekanismer som skapar och upprätthåller psykiatriska tillstånd. Dessutom skapar RDoC förutsättningar för att på längre sikt förändra diagnoserna så att de bättre speglar den underliggande biologin och därmed även möjliggör mer specifika behandlingar i framtiden. Samtidigt blir RDoC inte bättre än den underliggande kunskapen om hur basala processer i hjärnan skapar beteende, och även om det sker en snabb utveckling av modern hjärnavbildningsteknik och -analys saknar vi fortfarande mycket kunskap om hur dessa biologiska system fungerar normalt.

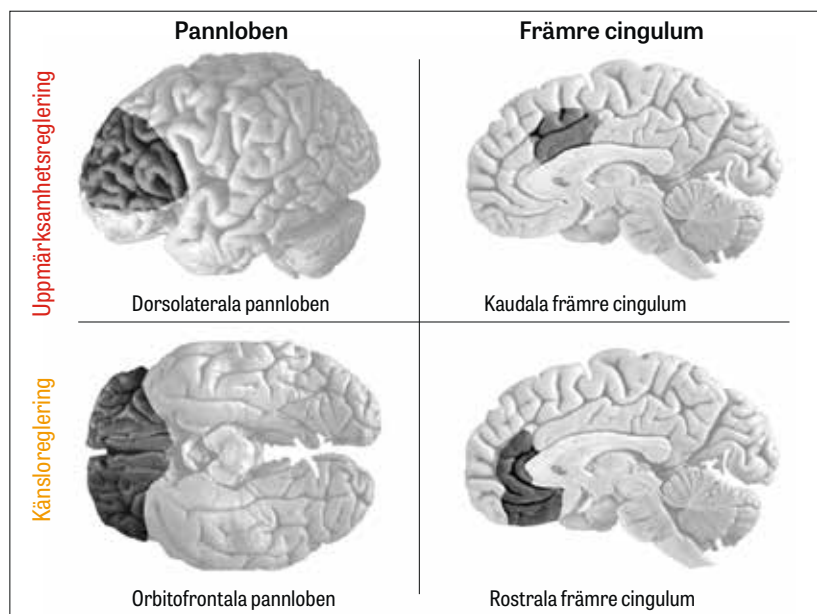
Symtom finns även i normalpopulationen

RDoC-synsättet är väl lämpat för att vi bättre ska förstå personlighetssyndrom just eftersom dessa är associerade till olika personlighetskomponenter. Men utgår man utifrån RDoC framstår det också som skillnaden mellan en del personlighetssyndrom och andra psykiska tillstånd inte är så stor. Huvudsymtomen i ett flertal psykiatriska tillstånd innefattande både personlighetssyndrom [5, 6] och andra psykiatriska tillstånd [7-9] finns även i normalpopulation, och dess grad av problematik (mätt i frekvens och styrka) följer ofta en normal- eller seminormalfördelningskurva.

Exempel på psykiatriska kategoriska diagnoser där huvudsymtomen följer en normalfördelning i befolkningen är neuropsykiatriska tillstånd som autism [9] och ADHD [7, 8]. Dessa »symtom« kan därför sägas utgöra del av en personlighet ända tills de blir så pass extrema att individerna får en funktionsstörning och därmed ett kliniskt relevant tillstånd [10, 11]. På dessa grunder kan också den strikta uppdelningen i person-

HUVUDBUDSKAP

- Både ADHD och tillstånd med emotionell instabilitet såsom emotionellt instabil och antisocial personlighetsstörning kan förklaras av en försämrad reglering av hjärnans informationsbearbetning.
- Vid ADHD tycks det föreliggande försämrade icke-emotionella uppmärksamhetsprocesser och vid emotionell instabilitet tycks det föreliggande en försämrad emotionell reglering.
- Områden i pannloben, främre cingulum, basala ganglierna och specifika neuromodulatoriska system såsom dopaminsystemet tycks vara dysfunktionella både vid ADHD och emotionell instabilitet.
- Ett dimensionellt synsätt beskriver dessa tillstånd bättre än kategoriska diagnoser.



Figur 1. De hjärnområden som diskuteras i texten visas i bilden. Bilden överst till vänster avbildar hjärnan från sidan. Bilden längst ned till vänster avbildar hjärnan underifrån. Bilderna till höger avbildar hjärnan från mitten.

lighetssyndrom och neuropsykiatriska tillstånd ifrågasätts.

Underliggande mekanismer

Om man, i stället för att utgå utifrån en ansamling av observerade symtom (som vid traditionella kategoriska psykiatriska diagnoser), studerar de underliggande mekanismerna kan man kategorisera tillstånden annorlunda. Framför allt är kopplingen mellan ADHD och en del personlighetssyndrom såsom emotionellt instabil personlighetsstörning (EIPS; synonymt med borderline-personlighetsstörning enligt DSM-5) och antisocial personlighetsstörning (ASPS; synonymt med antisocial personlighetssyndrom enligt DSM-5) intressant. Det gemensamma för alla dessa tillstånd är att hjärnans förmåga att reglera information är försämrade [10, 11]. ADHD utgör en gruppering av olika symtom som innefattar uppmärksamhetsstörning, impulsivitet och hyperaktivitet, där alla komponenter är en konsekvens av försämrade reglering. På ett neuropsykiatriskt plan är förmågan att reglera icke-emotionell information, såsom exekutiva funktioner, försämrade vid ADHD [12, 13].

Vid instabil personlighetsstörning och antisocial personlighetsstörning är förmågan att reglera känslprocesser och emotionella beteenden försämrade, och kliniskt karakteriseras tillstånden av en emotionell instabilitet [10]. Vid instabil personlighetsstörning ses snabba känslsvängningar som inkluderar affekter, självbild och mellanmänniska relationer. Ofta ses en emotionell impulsivitet och ett självska-bebeteende. En stor majoritet försöker utföra självmord och upp till var tionde patient dör i suicid. Flera av dessa symtom förekommer även bland patienter med antisocial personlighetsstörning, men där är inslaget av aggressivitet och utåtagerande våld som drabbar tredje part påtagligt. Många av dessa symtom

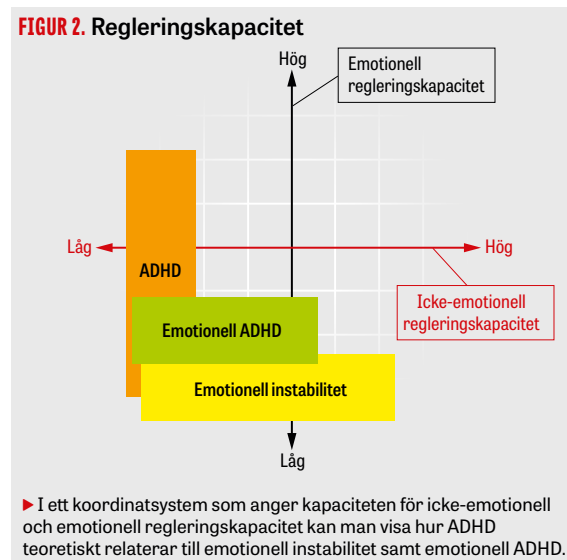
kan direkt förklaras med en bristande emotionell reglering [10, 11].

Både reglering av icke-emotionella processer (såsom uppmärksamhetsreglering) och reglering av känslprocesser är beroende av pannlobens funktioner, som interagerar med djupa hjärnstrukturer och uppåtgående neuromodulatoriska system [10]. Systemen är liknande men inte helt överlappande (Figur 1). Samtidigt arbetar de ofta tillsammans då många processer består av både en icke-emotionell och en emotionell komponent. Man kan tänka sig att olika individer har olika kapacitet i dessa två regleringssystem (Figur 2).

Områden i hjärnan och vad de kan ha för betydelse

Hjärnavbildningsstudier har visat att regioner i yttre pannloben och bakre främre cingulum, se Figur 1, som är viktiga vid exekutiva funktioner, har en försämrade utmognad och försämrade funktion vid ADHD [14-17]. Dessa områden arbetar tillsammans med basala ganglierna och specifika neuromodulatoriska system såsom dopamin- och noradrenalin-systemet för att reglera informationsbearbetningen effektivt, och även dessa system är underfungerande vid ADHD [10, 18]. Dopaminet tycks ha en avgörande roll för vår uppmärksamhetsreglering, och det är möjligt att ett försämrade dopaminsystem är grundproblematiken vid ADHD, medan effekterna på pannlobsnivå är sekundära [10, 19].

På samma sätt tycks områden i pannloben som är viktiga vid känslreglering, såsom rostrala främre cingulum och orbitofrontala pannloben, Figur 1, ha en minskad hjärnvolymer [20-22] och försämrade funktion [23, 24] vid tillstånd med emotionell instabilitet såsom instabil och antisocial personlighetsstörning. Till exempel har man visat att patienter med instabil personlighetsstörning är sämre på emotionell uppmärksamhetsreglering och då aktiverar rostrala främre cingulum mindre än friska kontrollpersoner [24]. På ett liknande sätt aktiverar patienter med emotionell instabilitet orbitofrontala pannloben mindre och emotionella processer i insula och amygdala mer än hos friska då de får till uppgift att reglera ned den



emotionella innebörden i en bild [23]. Fynden tyder på att pannlobens känsloreglerande system är dysfunktionella vid instabil personlighetsstörning och att känslsystemen därför är överaktiva. Neuromodulatoriska system som är dysfunktionella vid ADHD, såsom dopaminsystemet, är också av stor vikt vid emotionella processer. Deras betydelse vid emotionell reglering och emotionell instabilitet är ännu ej visad även om det finns initiala fynd som talar för detta [10].

Diagnoser överlappar varandra

Vi har således två liknande parallella system som reglerar icke-emotionell uppmärksamhet och känslprocesser i hjärnan. Medan det förstnämnda fungerar sämre vid ADHD fungerar de sistnämnda sämre vid personlighetssyndrom, innefattande emotionell instabilitet såsom instabil och antisocial personlighetsstörning. Dessutom föreligger en ovanligt stor komorbiditet mellan dessa diagnoser, och de delar ett flertal genotyper [10,11] vilket talar för att de är mekanistiskt relaterade till varandra. Men även hos patienter med endast en diagnos föreligger en koppling mellan förmågan att reglera icke-emotionella processer och känslprocesser. Man har till exempel noterat att en del patienter med ADHD har mer problem med emotionella test (till exempel så kallad »delay discounting«) än exekutiva funktioner och beskrivit detta tillstånd som en form av emotionell ADHD [25]. Dessa fynd avspeglas i kliniken, där man kan påvisa att en del patienter med ADHD som inte uppfyller kriterierna för någon diagnos innefattande emotionell instabilitet ändå har kliniskt signifikanta problem med känsloreglering [26].

Givet den stora överlappningen mellan ADHD och personlighetssyndrom innefattande emotionell instabilitet är det viktigt att samtidigt studera både graden av uppmärksamhetsstörning och emotionell dysreglering i samma studie. Tidigare hjärnavbildningsstudier har inte gjort detta, men det pågår nu forskning där man försöker påvisa vilka hjärnförändringar som är överlappande och vilka som är specifika för uppmärksamhetsstörning respektive emotionell dysreglering.

Den nära mekanistiska relationen mellan ADHD och instabil/antisocial personlighetsstörning tyder på att man långsiktigt bör ifrågasätta den uppdelning som finns i nuvarande diagnossystem, där det ena tillståndet som karakteriseras av bristande informationsreglering definieras som en neuropsykiatrisk störning (ADHD) medan andra definieras som ett personlighetssyndrom (instabil/antisocial personlighetsstörning). I stället kan man tänka sig en två- eller flerdimensionell uppdelning där kapaciteten för icke-emotionell reglering och kapaciteten för emotionell reglering anges på olika axlar (Figur 2). Ett sådant flerdimensionellt koordinatsystem kan beskriva ADHD, instabil och antisocial personlighetsstörning samt även emotionell ADHD i samma modell - och kan dessutom bättre beskriva en patients problematik än enbart en kategorisk diagnos.

Olika diagnoser för män och kvinnor

Det återstår fortfarande flera frågor att besvara vad gäller personlighetssyndrom med emotionell instabilitet. Varför diagnostiseras till exempel fler pojkar och

män med ADHD och antisocial personlighetsstörning medan fler flickor och kvinnor får diagnosen instabil personlighetsstörning? Vad gäller instabil och antisocial personlighetsstörning kan könsskillnaden möjligen förklaras av vilka emotionella processer som inte kan regleras optimalt. Man kan anta att detta beror på att utåtriktad aggressivitet oftare tenderar att förekomma bland män medan ångestsvängningar förekommer i lika stor utsträckning hos båda könen. Själva regleringsproblematiken kan dock vara densamma för instabil och antisocial personlighetsstörning. Detta resonemang gäller dock inte för genuskillnaden vid ADHD, där snedfördelningen tidigare förklarats med att det är svårare att hitta flickor med ADHD eftersom hyperaktivitetskomponenten är mindre.

Exemplen i denna artikel illustrerar hur RDoC och kunskap om hjärnans funktioner kan fördjupa förståelsen av personlighetssyndrom. Kunskapen öppnar därmed också nya dörrar både till framtidens diagnosättning och behandlingsalternativ. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2016;113:D43C

SUMMARY

Neurobiological aspects of personality disorders and emotional instability

ADHD and mental disorders encompassing emotional instability such as emotionally unstable personality disorder and antisocial personality disorder can potentially be explained by a suboptimal regulation of information processing in the brain. ADHD involves suboptimal function of non-emotional attentional regulatory processes and emotional instability involves suboptimal emotional regulation. A network including prefrontal areas, anterior cingulate cortex, basal ganglia and specific neuromodulatory systems such as the dopamine system are dysfunctional in both ADHD and emotional instability. One might suggest that a dimensional view better describes these mental states than categorical diagnoses.

REFERENSER

- Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med.* 2013;11:126.
- Insel T, Cuthbert B, Garvey M, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry.* 2010;167:748-51.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
- International statistical classification of diseases and related health problems (ICD-10). 10th Revision. Geneva: World Health Organization; 2010.
- Petrović P, Ekman CJ, Klahr J, et al. Significant grey matter changes in a region of the orbitofrontal cortex in healthy participants predicts emotional dysregulation. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2016;11(7):1041-9.
- Trull TJ, Widiger TA. Dimensional models of personality: the five-factor model and the DSM-5. *Dialogues Clin Neurosci.* 2013;15:135-46.
- Crosbie J, Arnold P, Paterson A, et al. Response inhibition and ADHD traits: correlates and heritability in a community sample. *J Abnorm Child Psychol.* 2013;41:497-507.
- Das D, Cherbuin N, Butterworth P, et al. A population-based study of attention deficit/hyperactivity disorder symptoms and associated impairment in middle-aged adults. *PLoS One.* 2012;7:e31500.
- Ruzich E, Allison C, Smith P, et al. Measuring autistic traits in the general population: a systematic review of the Autism-Spectrum Quotient (AQ) in a nonclinical population sample of 6,900 typical adult males and females. *Mol Autism.* 2015;6:2.
- Petrović P, Castellanos FX. Top-down dysregulation – from ADHD to emotional instability. *Front Behav Neurosci.* 2016;10:70.
- Petrović P. Känslöstormar. Emotionell instabilitet och hjärnan. Stockholm: Natur & Kultur; 2015.
- Barkley RA, Murphy KR. Impairment in occupational functioning and adult ADHD: the predictive utility of executive function (EF) ratings versus EF tests. *Arch Clin Neuropsychol.* 2010;25:157-73.
- Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, et al. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry.* 2005;57:1336-46.
- Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, et al. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry.* 2012;169:1038-55.
- Seidman LJ, Biederman J, Liang L, et al. Gray matter alterations in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by voxel based morphometry. *Biol Psychiatry.* 2011;69:857-66.
- Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:19649-54.
- Shaw P, Malek M, Watson B, et al. Trajectories of cerebral cortical development in childhood and adolescence and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2013;74:599-606.
- Volkow ND, Wang GJ, Kollins SH, et al. Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA.* 2009;302:1084-91.
- Shaw P, Sharp WS, Morison M, et al. Psychostimulant treatment and the developing cortex in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* 2009;166:58-63.
- Soloff P, Nutche J, Go-radia D, et al. Structural brain abnormalities in borderline personality disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res.* 2008;164:223-36.
- Soloff PH, Pruitt P, Sharma M, et al. Structural brain abnormalities and suicidal behavior in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res.* 2012;46:516-25.
- Yang Y, Raine A. Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: a meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2009;174:81-8.
- Schulze L, Domes G, Kruger A, et al. Neuronal correlates of cognitive reappraisal in borderline patients with affective instability. *Biol Psychiatry.* 2011;69:564-73.
- Wingenfeld K, Rullkötter N, Mensebach C, et al. Neural correlates of the individual emotional Stroop in borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34:571-86.
- Castellanos FX, Sonuga-Barke EJ, Milham MP, et al. Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends Cogn Sci.* 2006;10:117-23.
- Shaw P, Stringaris A, Nigg J, et al. Emotion dysregulation in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* 2014;171:276-93.