

# Les marqueurs biologiques dans les personnalités schizotypique et borderline

A. Ajamieh<sup>(1)</sup>, M. Ansseau<sup>(1)</sup>

*(1)Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU du Sart Tilman, B-4000 Liège (Belgique).*

**KEYWORDS:** électrophysiologie, génétique, marqueurs biologiques, neurobiochimie, personnalité borderline, personnalité schizotypique, tests cognitifs

## **ABSTRACT**

Basé sur une revue de la littérature, cet article passe en revue les principaux marqueurs objectifs des personnalités schizotypique et borderline dans de multiples domaines : génétiques, biochimiques, électrophysiologiques, cognitifs, organiques. Ensuite, sera établie une comparaison entre ces deux types de personnalités pathologiques d'un point de vue biologique. On remarquera que, tandis que la personnalité schizotypique semble être d'un point de vue génétique, phénoménologique, neuropsychologique, psychophysiologique ainsi que neurochimique liée à la schizophrénie chronique tout au long d'un continuum de troubles reliés à la schizophrénie, la situation semble moins évidente dans la personnalité borderline, car jusqu'à présent les marqueurs biologiques n'ont pas encore réussi à relier de façon pertinente ce trouble à un diagnostic spécifique de l'Axe I, bien que nombre de ces marqueurs semblent montrer des rapports entre la personnalité borderline, la dépression et la schizophrénie.

## Introduction

De nos jours, dans la recherche en psychiatrie, il y a un intérêt notable et croissant pour l'investigation des substrats biologiques dans les troubles de la personnalité (16, 115). Des développements récents dans les neurosciences cliniques ainsi que dans le diagnostic des troubles de la personnalité permettent actuellement d'étudier directement les facteurs biologiques dans les troubles de la personnalité.

Il y a un grand nombre de preuves de l'existence des substrats biologiques génétiquement déterminés qui influencent le développement des modèles comportementaux mal adaptés qui constituent les troubles de la personnalité (115). Les investigations des substrats biologiques dans les troubles de la personnalité fournissent une perspective complémentaire, à côté des facteurs psychosociaux, à l'étiologie, permettant d'avoir d'importantes implications pour la classification et le traitement.

Dans cette étude, nous essayerons de passer en revue quelques facteurs biologiques et génétiques qui ont été découverts dans les personnalités schizotypique et borderline, et de procéder à une comparaison entre eux.

## Personnalité schizotypique

La personnalité schizotypique semble être génétiquement, biologiquement et phénoménologiquement reliée à la schizophrénie chronique tout au long d'un continuum de troubles reliés à la schizophrénie (50). Les patients schizotypiques montrent deux séries de symptômes : l'une de nature psychotique (idées de référence, distorsion cognitive et de perception, caractère soupçonneux par exemple), l'autre reflétant plus de déficit social et de rapports inadéquats (2).

### MARQUEURS GENETIQUES

Il existe une prévalence accrue de schizophrénie (64, 100, 146), ou de personnalité schizotypique (61, 62, 100, 146), chez les apparentés biologiques au premier degré de sujets schizophrènes. L'agrégation familiale de la schizophrénie et de symptômes schizotypiques parmi les apparentés de sujets schizophrènes, dans les études sur les jumeaux et sur l'adoption, suggère que ces symptômes soient partiellement déterminés par des facteurs génétiques (61, 62, 100). Des études plus récentes de famille, et de famille de jumeaux (63, 91, 138), révisées par Battaglia et Torgersen (6), suggèrent une spécificité dans l'agrégation familiale de la personnalité schizotypique. Elles montrent que la fréquence de la personnalité schizotypique (et/ou la personnalité paranoïde) est plus élevée chez les apparentés de sujets schizophrènes que chez les apparentés de sujets avec troubles de l'humeur (6). Prises ensemble, l'histoire de la famille, les études de jumeaux et d'adoption, suggèrent que la personnalité schizotypique est transmise familialement et que des facteurs génétiques contribuent significativement à la transmission (6).

## MARQUEURS COGNITIFS

Il y a des indices montrant que certains patients schizophrènes présentent des déficits dans la fonction cognitive comprenant la fonction exécutive, l'abstraction, l'attention, le langage, l'apprentissage verbal et la mémoire. Peu d'études ont été faites sur les fonctions cognitives chez les patients schizotypiques. Ces études ont pourtant suggéré des modèles déficitaires semblables à ceux observables dans la schizophrénie, bien que moins sévères que ceux-ci.

*"Wisconsin card sorting test",*

*"Trail-making test-part B"*

Les patients schizotypiques ont, comme les sujets schizophrènes, manifesté une diminution dans la performance cognitive dans les tests de fonctions exécutives (c'est-à-dire le *Wisconsin card sorting test* (WCST), et le *Trail-making test part B*) (140, 152). Une performance faible dans le WCST montrée par un pourcentage accru des erreurs, et un nombre diminué des catégories identifiées correctement, a été montrée chez les patients schizotypiques comparés aux sujets avec d'autres troubles de la personnalité (140). Cette performance faible suggère une dysfonction au niveau du lobe frontal chez ces patients (119). Des résultats semblables ont été découverts dans le *Trail-making test-part B* où le temps à compléter ce test a été significativement plus long chez des schizotypiques comparés à des sujets ayant d'autres troubles de la personnalité (140).

*"Backward-masking performance"*

Le *Backward-masking performance* (BMP) est un reflet de la vitesse du traitement de l'information. On a trouvé qu'il était diminué chez les sujets schizophrènes (85, 102). Un BMP diminué a été constaté chez les schizotypiques dans des études cliniques (10, 103).

*"Continuous performance task"*

Le *Continuous performance task* (CPT) est une mesure de l'attention. Des anomalies dans ce test ont été montrées chez les schizophrènes chroniques (3, 92, 155), leurs descendants (25, 26), et chez des schizotypiques (15, 24, 52). Les résultats de Roitman *et al.* (99), qui ont utilisé une version des paires identiques du CPT, qui est cognitivement plus exigeante, soulèvent la possibilité que le CPT pourrait différencier les sujets schizotypiques des sujets ayant d'autres troubles de la personnalité.

*"Prepulse inhibition" et l'habituation de la réponse du réflexe du sursaut*

La *Prepulse inhibition* et l'habituation de la réponse du réflexe du sursaut sont considérées comme reflétant la capacité d'éliminer le flot potentiellement chaotique de l'information et des stimuli sensoriels (14). Elles se sont montrées diminuées chez les sujets schizophrènes en comparaison avec des sujets contrôles (9, 11, 45, 49). Cadenhead *et al.* (14) ont montré que des

patients schizotypiques avaient des déficits dans ces marqueurs semblables à ceux observés chez des sujets schizophrènes.

#### *“Wechsler adult intelligence scale, revised”*

Le *Wechsler adult intelligence scale, revised* (WAIS-R), dans ses trois parties verbal-performance-full score, reflète une fonction corticale plus générale. Il n'a pas permis de pouvoir distinguer les patients schizotypiques des autres groupes (140), supposant qu'une dysfonction cognitive n'était pas entièrement attribuable à un déficit intellectuel général.

#### *Mémoire et apprentissage verbal*

Voglmaier *et al.* (151, 152) ont trouvé que la performance des sujets schizotypiques a été significativement diminuée, en comparaison avec celle du groupe de contrôle composé de sujets normaux, dans les tests de la mémoire et l'apprentissage verbal, tous deux évalués par le *California verbal learning test*. Ces résultats ont été confirmés par Bergman *et al.* (8), mais avec un groupe de contrôle composé de patients présentant d'autres troubles de la personnalité.

## **MARQUEURS BIOCHIMIQUES**

Plusieurs hypothèses ont été émises pour rattacher la personnalité schizotypique avec une perturbation dans les neurotransmetteurs.

#### *Hypothèse dopaminergique*

Les symptômes psychotiques, consistant en délire, hallucinations, troubles de la pensée, avec pensée stéréotypée, sont supposés être fondés sur une hyperfonction dopaminergique sous-corticale (36, 153). Ces symptômes psychotiques peuvent être imités par l'administration chronique de fortes doses d'amphétamines chez des sujets normaux (119). Les concentrations plasmatiques du métabolite principal de la dopamine, l'acide homovanillique (HVA), un indice possible de l'activité neuronale de la dopamine du cerveau, se sont montrées en corrélation avec les symptômes psychotiques de la schizophrénie (34, 35). Ainsi on a supposé que les taux plasmatiques de l'HVA correspondent avec les symptômes d'aspect psychotique de la personnalité schizotypique (116). En fait, on a montré que les sujets schizotypiques avaient des moyennes de concentrations plasmatiques de l'HVA significativement plus élevées que les sujets contrôles (116). On a montré également que les sujets schizotypiques avaient des moyennes de concentrations de l'HVA dans le liquide céphalorachidien significativement plus élevées que celles trouvées chez des sujets ayant d'autres troubles de la personnalité (117). Siever *et al.* (116, 117) ont montré que les taux de l'HVA plasmatique ou dans le liquide céphalorachidien correspondent de façon positive avec les symptômes d'aspect psychotique de la personnalité schizotypique. Ils suggèrent qu'une dysfonction dopaminergique centrale soit associée avec les symptômes d'aspect psychotique chez les sujets schizotypiques. En ce qui concerne les études thérapeutiques avec les neuroleptiques, elles ont été révisées par Gitlin (46). Les schizotypiques ont été traités par neuroleptiques dans 6 études (47, 57, 59, 109, 125, 126). Dans 5 des 6 études

(47, 59, 109, 125, 126), les patients traités étaient diagnostiqués soit comme étant des schizotypiques, soit comme présentant une combinaison des traits schizotypiques et borderline. Ainsi dans chacune de ces études, seulement un petit nombre de patients présentant un trouble schizotypique pur ont été traités (total = 35 patients dans les 5 études) (46). Dans une seule étude (57), uniquement des sujets schizotypiques ont été traités. Au total, ces études indiquent la possible utilité des neuroleptiques à doses faibles dans le traitement des patients schizotypiques, avec des améliorations dans les symptômes psychotiques, la dépression, l'anxiété, la déréalisation, et l'isolement social. Notons que les antidépresseurs tricycliques ont été essayés dans deux études avec des patients schizotypiques (125, 126), dans lesquelles l'amitriptyline s'est montrée moins efficace que l'halopéridol chez des patients avec des critères mixtes : schizotypiques et borderline, et a provoqué une exacerbation dans la paranoïa et l'hostilité chez certains patients.

### *Hypothèse sérotoninergique*

Markovits *et al.* (81) supposent que le système sérotoninergique serait impliqué aussi bien dans l'étiologie de la personnalité schizotypique et la personnalité borderline que dans le trouble obsessionnel compulsif. Ils se basent sur la similitude des symptômes de ces troubles, le fait que plusieurs études aient supposé qu'un certain nombre de ces symptômes (dépression, labilité affective, suicidalité, hostilité, et traits obsessionnels compulsifs) pourraient être dus à une dysfonction sérotoninergique, ainsi que le fait que le carbamazépine, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), et les neuroleptiques se sont montrés efficaces d'une façon variable dans la personnalité schizotypique comme dans la personnalité borderline (33, 47). Et dans la même étude Markovits *et al.* (81) ont montré l'efficacité de fortes doses de fluoxétine (80 mg/jour) chez un petit nombre (= 22) de patients consultants présentant soit un trouble schizotypique pur, soit une combinaison des traits schizotypiques et borderline. Dans cette étude il y avait une diminution significative des symptômes aussi bien statistiquement que cliniquement. Toutefois, les auteurs mentionnent que ces résultats devraient être vus avec prudence à cause de la nature ouverte de l'étude, du défaut d'un groupe de contrôle et de la petite taille de l'échantillon.

## **MARQUEURS ELECTROPHYSIOLOGIQUES**

### *Mouvements de poursuite oculaire*

Pour un objet se déplaçant lentement, l'œil ajuste sa vitesse à celle de la cible, stabilisant ainsi l'image sur la rétine : ce sont les mouvements réguliers de poursuite oculaire (ou *Smooth Pursuit Eye Movements*-SPEM). Ces mouvements sont en partie automatiques et involontaires. Lorsque la vitesse de la cible est plus grande, les objets se trouvant en périphérie du champ visuel sont ramenés jusqu'à la fovea par un changement brusque de la position de l'œil : il s'agit de mouvements saccadés (mouvements dits d'exploration par fixation successive) (68). Pour étudier le SPEM, le sujet est invité à suivre du regard les déplacements lents d'un pendule ou d'un point lumineux sur l'écran d'un oscilloscope cathodique. L'électro-oculographie (EOG) est une méthode pratique d'enregistrement des mouvements oculaires. La grande majorité des auteurs ont observé chez certains schizophrènes des anomalies du SPEM consistant en une

intrusion par des à-coups de mouvements saccadés - l'œil s'arrête pour ensuite rattraper la cible - beaucoup plus fréquents que chez les sujets normaux (76, 77). Cette perturbation persiste dans la rémission de la schizophrénie (58), et sa prévalence est plus importante chez les apparentés de ces sujets (55, 137). Des études ont rapporté des perturbations chez des sujets schizotypiques (69, 112, 114, 122), suggérant qu'un désordre du SPEM soit le reflet d'un des marqueurs de vulnérabilité pour la personnalité schizotypique.

### *Potentiels évoqués*

L'évaluation électroencéphalographique des potentiels évoqués, une mesure de l'attention, tend à être anormale chez les schizotypiques (141), fait qui a été déjà montré chez les schizophrènes (68). Dans cette étude (141), comprenant des sujets schizotypiques et des sujets schizophrènes ainsi que des sujets normaux, l'amplitude de l'onde P300 chez les sujets schizotypiques était intermédiaire entre celle des sujets schizophrènes et celle des sujets contrôles. De plus, dans une étude récente (104), les sujets schizotypiques, comparés avec des sujets contrôles, manifestent des anomalies significatives de l'onde P300 sur le lobe temporal gauche.

### *Réponse électrodermale*

L'activité électrodermale (AED) dépend des glandes sudoripares (transports d'eau et d'ions), mais son mécanisme exact reste encore controversé. Elle peut être mesurée par l'application d'électrodes cutanées. Les schizophrènes apparaissent hétérogènes au point de vue de l'AED et, malgré une discordance entre les études, on peut en distinguer deux sous-groupes correspondant à deux tableaux cliniques différents (93, 147). Raine *et al.* (95) ont décrit une anomalie dans la conductance cutanée chez des sujets schizotypiques. Ils montrent chez ces sujets une absence de diminution de la réponse aux 3 premiers essais.

## **MARQUEURS ORGANIQUES**

### *Elargissement des ventricules cérébraux*

L'élargissement des ventricules cérébraux, dont le paramètre d'évaluation le plus fiable est l'augmentation du rapport de l'aire des ventricules cérébraux à celle de l'espace intracrânien (*Ventricular Brain Ratio-VBR*), a été une des plus solides découvertes dans le domaine de la schizophrénie (96, 143). Ce rapport est déterminé par la tomodensitométrie cérébrale. Les patients schizotypiques pourraient avoir un VBR augmenté par rapport aux sujets ayant d'autres troubles de la personnalité. Ce VBR se situe entre les moyennes des sujets schizophrènes et des sujets contrôles (120).

## **PERSONNALITE BORDERLINE**

La personnalité borderline est un syndrome qui comprend une association des problèmes d'ordre affectif, cognitif, et interpersonnel. Les patients borderline souffrent souvent d'une instabilité de l'humeur (qui d'habitude dépend des circonstances extérieures) avec des

symptômes importants de dépression, d'anxiété, de colère, d'irritabilité marquée, et de comportement agressif vis-à-vis d'eux-mêmes et d'autrui. Du point de vue cognitif, certains pourraient manifester des épisodes psychotiques brefs. Pour beaucoup, leurs relations interpersonnelles sont caractérisées par une sensibilité extrême à la critique et au rejet (2).

## MARQUEURS GENETIQUES

Torgersen rapporte dans sa revue que la personnalité borderline n'est pas transmise génétiquement. Cependant, le développement de la personnalité borderline pourrait être influencé par des facteurs environnementaux partagés par les membres de la famille (139).

Nigg et Goldsmith rapportent dans leur revue que l'association génétique entre la personnalité borderline et les troubles de l'humeur n'a pas été clairement démontrée, mais il y aurait cependant un sous-type qui serait lié génétiquement à des troubles de l'humeur (86).

## MARQUEURS COGNITIFS

La littérature clinique sur la personnalité borderline est pleine d'exemples qui témoignent de déficits de la mémoire et de distorsions cognitives. Cependant il existe peu d'études qui ont essayé d'explorer la fonction cognitive chez ces patients, à savoir l'abstraction, l'attention, le langage, l'apprentissage verbal et la mémoire.

### *"Wechsler adult intelligence scale, revised"*

Swirsky-Sacchetti *et al.* (136) ont rapporté que le groupe de sujets borderlines dans leur échantillon avait des scores significativement plus bas que ceux des sujets contrôles dans le WAIS-R dans ses trois parties : « verbal, performance, full score ». Le groupe de sujets borderlines était également moins performant dans les habiletés motrices, la mémoire figurative, l'intégration perceptivomotrice complexe, l'intelligence sociale ou interpersonnelle, et dans une mesure permettant l'évaluation de la distractibilité. Ce modèle des déficits reflète une dysfonction au niveau des régions fronto-temporales.

O'Leary *et al.* (90) ont montré que le WAIS-R dans ses deux parties « verbal et full score » n'était pas significativement différent entre des sujets borderlines et des sujets contrôles, tandis que la partie performance du WAIS-R était significativement plus basse chez les sujets borderlines.

### *"Wisconsin card sorting test",*

### *"Trail-making test A and B"*

O'Leary *et al.* (90) ont montré que le WCST, qui évalue la formation des hypothèses, la solution des problèmes et les fonctions exécutives, n'a pas distingué les patients borderlines des sujets contrôles. Tandis que Stein *et al.* ont montré que les sujets borderlines manifestaient une diminution dans la performance cognitive dans le WCST et le *Trail-making test A and B*.

### *Mémoire et perception visuelle*

O'Leary *et al.* (90) ont montré que la performance des patients borderlines, comparés avec des sujets contrôles, a été notablement diminuée dans les tests de la mémoire qui nécessitent une évocation à moyen terme d'un matériel compliqué récemment appris (*Wechsler memory scale story recall, Recall of the Rey-Osterrieth figures*). La performance des sujets borderlines a été significativement diminuée dans plusieurs tests évaluant la perception visuelle (*Embedded figures test, Corsi blacks, Read-map test*) (90).

### *Signes neurologiques et tests neuropsychologiques*

Stein *et al.* (131) ont rapporté que des anomalies neuropsychologiques, comme des signes discrets d'atteinte neurologique *soft signs* latéralisés, et une altération associée dans des tests neuropsychologiques sélectifs (*WAIS-R vocabulary subscale, Trail-making A and B, Wisconsin card sorting test and Matching familiar figure test, Rey-Osterrieth complex figure test*) pourraient être présentes aussi bien chez des sujets borderlines que chez des sujets présentant les critères de la personnalité antisociale. Ils suggèrent qu'impulsivité et agression sont associées avec une altération neuropsychiatrique. Gardner *et al.* (44) ont découvert que des sujets borderlines présentent un nombre significativement plus important d'anomalies neurologiques de type *soft signs* que des volontaires normaux. Des études avec la tomographie par émission de positons chez des borderlines (38, 48) ont décelé une diminution dans le métabolisme cérébral du glucose. Des anomalies cérébrales structurales montrées par la tomodensitométrie cérébrale ont été trouvées dans deux études (106, 123). Ces résultats suggèrent qu'une dysfonction neurologique subtile, non focalisée, peut être associée avec une prédisposition à développer la personnalité borderline.

Nous trouvons utile de mentionner ici que Van Reekum *et al.* (144) ont postulé l'existence d'un sous-groupe « organique » dans la personnalité borderline, avec antécédents de traumatismes du développement ou de traumatismes acquis du cerveau. Ils ont rapporté que 81 % des sujets borderlines dans leur échantillon et 22 % des sujets contrôles (sujets présentant une variété de diagnostics psychiatriques) avaient des antécédents de traumatismes du cerveau soit développementaux (44 %), soit acquis (58 %), ou les deux. En plus, il y avait une corrélation positive entre le nombre total des traumatismes cérébraux développementaux et acquis et le score dans l'entretien rétro-diagnostique de la personnalité borderline (144). Dans la même étude, Van Reekum *et al.* ont montré que 7 de 9 sujets ayant une personnalité borderline semblent présenter une dysfonction au niveau du système frontal. Ces résultats ont été maintenus dans une étude récente de Van Reekum *et al.* (145).

## **MARQUEURS BIOCHIMIQUES**

Plusieurs hypothèses ont été émises pour rattacher la personnalité borderline à des perturbations dans les neurotransmetteurs.



### *Hypothèse dopaminergique*

Des données de stimulations pharmacodynamiques par le méthylphénydate (78) et l'amphétamine (107), dans la personnalité borderline, montrent des changements significatifs dans la psychopathologie après l'administration de l'agent de la stimulation mais pas avec le placebo. Typiquement, des phénomènes dysphoriques ou psychotiques sont induits. Des données préliminaires proposent ainsi que la réponse de l'hormone de croissance à la d-amphétamine correspond avec une augmentation dans les évaluations des troubles de la pensée chez les patients borderlines (21, 108). Ces faits appuient une hypothèse dopaminergique préliminaire dans la personnalité borderline. Cette hypothèse est renforcée par le fait que les neuroleptiques ont été les médicaments les plus étudiés et les plus efficaces des pharmacothérapies de la personnalité borderline. Dans 5 études (33, 47, 72, 125, 126) avec des neuroleptiques, ils se montrent plus efficaces que le placebo. Les antidépresseurs, comparés avec les neuroleptiques, sembleraient manifester des effets thérapeutiques moins confirmés chez les sujets borderlines (46). Les antidépresseurs tricycliques ne se sont pas montrés significativement efficaces dans les études dans lesquelles ils ont été évalués (125, 126). Dans une autre étude (59), un effet positif de l'amoxapine a été signalé dans un petit groupe de patients présentant des critères mixtes schizotypiques et borderlines. L'amoxapine a des propriétés antipsychotiques évidentes par le biais de son métabolite, la loxapine. Des effets positifs ont été trouvés avec 6 différents médicaments, indiquant que tous les neuroleptiques sembleraient efficaces dans le traitement de la personnalité borderline. Néanmoins, le méthylphénydate et l'amphétamine provoquent la libération d'autres neurotransmetteurs et la corrélation entre la dopamine et ces neurotransmetteurs est complexe (78, 107).

### *Hypothèse noradrénergique*

Certains auteurs (41, 132) supposent que les sujets borderlines montrent de possibles anomalies dans le système noradrénergique (hypersensibilité du système noradrénergique). Ces anomalies seraient associées avec l'instabilité affective chez les sujets borderlines. Des sujets borderlines, particulièrement ceux présentant un trouble schizotypique, pourraient montrer une réponse comportementale plus importante à l'amphétamine (qui provoque la libération des catécholamines). La sensibilité affective et le comportement toxicomane chez les patients appelés *hysteroïd dysphorie* (un sous-groupe de la personnalité borderline, défini par sa réactivité émotionnelle prononcée à des expériences de pertes) répondent aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) qui servent à stabiliser la fonction catécholaminergique (70). Les MAO, comme la phénelzine et le tranlycypromine, se sont montrés efficaces aussi bien chez les borderlines et dans les épisodes de la dépression atypique souvent observés chez des patients ayant des troubles de la personnalité, que dans la sensibilité au rejet des sujets dits *hysteroïd dysphoric* (31, 33, 53, 71, 94, 128). Les études concernant les catécholamines périphériques dans la personnalité borderline ont permis de découvrir des perturbations dans le système noradrénergique. Les sujets borderlines montrent une activité moins importante de la monoamine oxydase (MAO) plaquettaire en comparaison avec les sujets contrôles (156).

Les résultats de plusieurs auteurs (127, 130, 148, 149) confirment le rôle de la MAO plaquettaire comme marqueur biologique pour les traits stables de la personnalité comme l'impulsivité, l'évitement, l'agressivité. Les troubles comportant une fréquence importante de ces traits de

personnalité, comme la personnalité borderline, et le type II d'alcoolisme, pourraient secondairement être associés avec une activité moins importante de la MAO plaquettaire, tandis que de semblables associations ne pourraient être trouvées en ce qui concerne les autres troubles de la personnalité.

Cette diminution de l'activité de la MAO plaquettaire chez les borderlines semble contradictoire avec la réponse positive de ces sujets aux IMAO.

Yehuda *et al.* (157) ont montré qu'il y a un nombre diminué des récepteurs  $\alpha 2$ -adrénergiques des plaquettes chez des sujets borderlines comparés à la fois avec des malades dépressifs et des sujets contrôles.

Southwick *et al.* (129) ont rapporté l'existence d'un nombre diminué des sites de liaisons de ce récepteur chez les sujets borderlines n'ayant pas été traités par des médicaments lorsqu'ils sont comparés avec des sujets borderlines recevant des benzodiazépines, et avec des sujets contrôles. Les auteurs concluent que ce profil reflète une surexposition chronique aux catécholamines dans la personnalité borderline. L'administration de la clonidine (un agoniste des récepteurs  $\alpha 2$ -adrénergiques) pourrait amoindrir la biodisponibilité de la noradrénaline. La clonidine a été utilisée dans le traitement des troubles associés à l'impulsivité, l'inattention et l'hyperactivité comme le trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (56, 134, 142). Aucune donnée n'est accessible jusqu'à présent concernant les effets thérapeutiques supposés des agonistes des récepteurs  $\alpha 2$ -adrénergiques dans la symptomatologie de la personnalité borderline. Une réponse augmentée de l'hormone de croissance à un agoniste noradrénergique, la clonidine, a été aussi mise en corrélation avec des mesures de l'irritabilité dans une étude préliminaire chez des patients ayant des troubles de la personnalité (19). Elle suppose un rôle de la réactivité du récepteur central  $\alpha 2$ -adrénergique dans les traits de la personnalité caractérisés par une irritabilité comportementale. Toutefois, la spécificité de ce marqueur a été mise en question, car les changements dans les récepteurs  $\alpha 2$ -adrénergiques ont été également cités dans beaucoup de cas, y compris la schizophrénie (97).

Roy *et al.* (101) ont trouvé des taux plus élevés de 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol (MHPG), le métabolite principal de la noradrénaline, chez des sujets présentant des troubles de type jeu pathologique, trouble ayant trait à la personnalité borderline.

Battaglia *et al.* (5) ont rapporté que des patients borderlines n'ayant jamais présenté un trouble dépressif majeur, comparés avec des sujets contrôles, montraient un index moins important de la diminution de la fréquence cardiaque pendant le sommeil non REM. Ils suggèrent la possibilité d'une augmentation de la fonction adrénérique pendant l'état de veille.

### *Hypothèse cholinergique*

Steinberg *et al.* (133) ont examiné la corrélation entre les réponses hormonales et celles de l'humeur d'une stimulation cholinergique par la physostigmine, en vue d'évaluer la sensibilité du système cholinergique chez des sujets borderlines comparés avec des sujets ayant d'autres troubles de la personnalité, et avec des sujets contrôles. Ils ont constaté une réponse dépressive plus importante dans le groupe des troubles de la personnalité que chez les sujets contrôles. Cependant la réponse dépressive à la physostigmine était notablement plus importante chez les sujets borderlines comparés aux sujets contrôles que chez les patients ayant d'autres troubles de

la personnalité comparés aux sujets contrôles. Ces données supposent que le système cholinergique soit impliqué dans l'étiologie de la personnalité borderline. Ce système, et le système adrénergique, seraient impliqués dans l'étiologie de l'instabilité affective observée dans ce trouble et dans d'autres troubles de la personnalité caractérisés par une instabilité affective. Cette instabilité affective semble être sensible aux agents comme le carbonate de lithium (74, 98, 110), et les anticonvulsivants comme la carbamazépine (43) et le valproate (154), qui sont efficaces dans le traitement des troubles dépressifs majeurs.

Chez des sujets borderlines, on a montré l'existence d'une latence des mouvements oculaires rapides plus courte et plus variable (1, 4, 67, 84). La réduction plus importante dans la latence du REM en réponse à l'agoniste muscarinique, l'arécoline, qui a été trouvée chez des patients en période dépressive aiguë ou en rémission (88), a été également observée dans des études préliminaires chez des sujets borderlines (7). Elle suggère la possibilité qu'une sensibilité cholinergique plus importante pourrait également contribuer aux symptômes affectifs dans les troubles de la personnalité caractérisés par une instabilité affective (115).

#### *Hypothèse sérotoninergique*

Hollander *et al.* (54) ont montré que les taux diminués de la sérotonine au niveau du système nerveux central chez les animaux sont accompagnés d'un comportement impulsif et agressif.

Il y a un certain nombre d'études en faveur d'une perturbation de la sérotonine dans la personnalité borderline. Ces études montrent que n'importe quel surcroît dans l'incidence d'un comportement impulsif sévère, comme le suicide, l'homicide, la pyromanie et le jeu pathologique, pourrait être lié à une activité sérotoninergique centrale diminuée (17, 65, 75, 150).

Coccaro *et al.* (17) ont administré de la fenfluramine, un agent libérateur et inhibiteur du recaptage du 5-HT (5-hydroxy-tryptamine) non spécifique, à des patients ayant des troubles de la personnalité (dont 8 répondant aux critères de la personnalité borderline). Ils ont découvert qu'une réponse plate de la prolactine était inversement associée avec une agression impulsive et avec une histoire de tentatives de suicide.

Coccaro *et al.* (18) ont également trouvé que des sujets borderlines ayant été stimulés par de la buspirone, un agoniste du 5-HT 1A, ont montré une réponse plate de la prolactine qui a été inversement associée avec leur degré d'irritabilité.

Hollander *et al.* (54) ont mis en évidence que des sujets borderlines de sexe masculin, comparés avec des sujets contrôles, avaient des taux plus élevés de cortisol et une réponse plate de la prolactine après avoir reçu du m-chlorophényl-pipérazine, un agoniste partiel du 5-HT.

Verkes *et al.* (148, 149) ont trouvé une corrélation positive entre les taux de sérotonine des plaquettes et le diagnostic de la personnalité borderline. La sérotonine des plaquettes semble être reliée à la capture de la sérotonine par les plaquettes. Elle est considérée comme reflétant des aspects du recaptage présynaptique et de l'activité sérotoninergique centrale. Leurs résultats plaident en faveur d'une activité sérotoninergique diminuée chez les borderlines.

Plusieurs études avec la fluoxétine, un inhibiteur de la capture de la sérotonine, chez des sujets borderlines, ont montré une amélioration des symptômes caractéristiques de ce trouble, comme par exemple l'agression impulsive (29, 30, 81, 87), et la colère (105). Des études contrôlées plus récentes révisées par Coccaro confirment l'efficacité de la fluoxétine dans le traitement de la personnalité borderline et surtout en améliorant les symptômes agressifs (22, 23, 83, 105). D'autres inhibiteurs de la capture de la sérotonine se sont révélés efficaces dans le traitement de la personnalité borderline. La sertraline (60) s'est montrée efficace en réduisant l'irritabilité et l'agression. La venlafaxine (82) a amélioré tous les items de la HSCL (*Hopkins Symptom Checklist*), ainsi que les symptômes somatiques tels que les migraines et le syndrome prémenstruel.

## MARQUEURS ELECTROPHYSIOLOGIQUES

### *Etudes du sommeil*

Certains auteurs ont montré que certains sujets borderlines ont une latence du REM (mouvements oculaires rapides) plus courte et plus variable (1, 4, 67, 84). Battaglia *et al.* (5), comme mentionné ci-dessus, ont rapporté que des sujets borderlines n'ayant jamais présenté un trouble dépressif majeur, comparés avec des sujets contrôles, montraient un index moins important de la diminution de la fréquence cardiaque pendant la phase non REM du sommeil.

### *Electroencéphalogramme*

Certains auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle la dysfonction cérébrale reflétée dans l'EEG pourrait être un facteur important dans l'étiologie des symptômes comportementaux de la personnalité borderline (32, 124). Cependant des études plus récentes (27, 28, 89) n'ont pas montré de caractéristiques particulières de l'EEG chez des sujets borderlines comparés avec des sujets contrôles.

### *Mouvements de poursuite oculaire*

Quand Siever *et al.* (113) ont mesuré les mouvements réguliers de poursuite oculaire (*Smooth Pursuit Eye Tracking-SPET*), chez des patients schizotypiques et borderlines, 10 de 13 sujets borderlines étaient anormaux et 7 de 13 schizotypiques étaient anormaux.

### *Potentiels évoqués*

Kutcher *et al.* (66) ont mesuré l'onde P300 en modalité auditive chez 22 sujets borderlines. Ils ont trouvé qu'ils avaient une latence plus longue et une amplitude plus petite que chez des sujets contrôles.

Drake *et al.* (40) ont trouvé une réponse altérée chez les sujets borderlines dans les potentiels évoqués auditifs. Ils suggèrent l'existence de différences dans la fonction du système limbique chez ces patients.

## COMPARAISON ENTRE LES MARQUEURS BIOLOGIQUES DANS LA PERSONNALITE SCHIZOTYPIQUE ET LA PERSONNALITE BORDERLINE

Du point de vue génétique, nous avons constaté qu'il y aurait plusieurs indices aussi bien en faveur d'un lien entre la personnalité schizotypique et la schizophrénie que d'une transmission génétique de ce trouble, alors que dans la personnalité borderline, on n'a mis en évidence jusqu'à maintenant ni un lien entre ce trouble et l'un des diagnostics de l'Axe 1, ni une transmission génétique claire. Du point de vue cognitif, nous avons constaté que les patients schizotypiques partagent certains déficits cognitifs observés chez les sujets schizophrènes, et surtout ceux qui impliquent une fonction exécutive dont la médiation est partiellement assurée par le cortex préfrontal (140). Ce modèle de résultats est cohérent avec la possibilité que les sujets schizotypiques comme les schizophrènes, pourraient avoir une altération neurodéveloppementale sous-jacente qui affecte leur fonction frontale corticale (36, 153). Cette altération pourrait être associée avec des anomalies structurales, particulièrement dans le cortex préfrontal, et des réductions dans l'activité dopaminergique corticale. Des résultats préliminaires suggèrent que l'élargissement du ventricule latéral et surtout celui de la corne frontale montré par la tomographie par émission de positons (120), ainsi que les concentrations plasmatiques diminuées de l'acide homovanillique seraient associés avec une faible performance dans le WCST chez les patients schizotypiques (116, 140). Des études pilotes suggèrent que l'amphétamine pourrait améliorer certains de ces déficits cognitifs dans la fonction exécutive chez les patients schizotypiques (111, 118). Elles montrent aussi un rôle modulateur de la fonction dopaminergique dans ces tâches. Une étude récente, mesurant le débit sanguin cérébral régional pendant le WCST par la tomographie par émission de simple photon (12), a mis en évidence chez certains sujets schizotypiques une image anormale de l'activation préfrontale. En ce qui concerne les troubles cognitifs observés dans la personnalité borderline, nous constatons que les tests neuropsychologiques reflètent une dysfonction plus générale que celle observée chez les sujets schizotypiques, et surtout au niveau des régions fronto-temporales (136). Cette constatation s'accorde avec le fait qu'on ait trouvé que les sujets borderlines sont moins performants que les sujets contrôles dans le WAIS-R. Ce fait n'a pas été prouvé jusqu'à maintenant chez les patients schizotypiques (140). En outre, on n'a pas mis en évidence une augmentation du VBR chez ces patients (79), contrairement à ce qui a été observé chez les patients schizotypiques. Néanmoins Voglmaier *et al.* (151, 152) ont montré que l'ensemble des résultats perturbés des tests neuropsychologiques chez les sujets schizotypiques (l'abstraction, la mémoire, l'apprentissage verbal) suggère une dysfonction neuropsychologique chez eux et serait cohérent avec l'hypothèse d'une dysfonction cérébrale au niveau des régions préfrontale et temporale-gauche dans la schizophrénie. Une étude utilisant l'imagerie par résonance magnétique a trouvé que des sujets schizotypiques, comme les schizophrènes, pourraient avoir un volume diminué de l'hémisphère cérébral gauche au niveau des régions temporale et frontale (13). Dans une étude récente qui utilise la même technique, Dickey *et al.* (39) ont trouvé chez des sujets schizotypiques un volume diminué de la substance grise de la circonvolution temporale supérieure gauche. Goyer *et al.* (48) ont trouvé avec la tomographie par émission de positons une diminution significative dans le métabolisme du glucose au niveau du cortex frontal chez des sujets borderlines. Utilisant la même technique, De la Fuente *et al.* (38) ont montré une diminution analogue chez des sujets borderlines aussi bien au niveau des régions

prémotrice, préfrontale, de la partie antérieure du cortex cingulaire et du thalamus qu'au niveau des noyaux caudés et lenticulaires. Lyoo *et al.* (80) ont trouvé avec l'imagerie par résonance magnétique un volume diminué du lobe frontal chez des sujets borderlines comparés avec des sujets contrôles. Il n'y avait pas de différence significative dans les volumes des lobes temporaux, les ventricules latéraux et les hémisphères cérébraux entre les sujets borderlines et les sujets contrôles. Au total, nous pouvons constater qu'aussi bien dans la personnalité borderline que dans la personnalité schizotypique, des anomalies, qui se situeraient au niveau des lobes temporal et frontal, seraient impliquées dans les distorsions cognitives observables dans ces deux troubles. Des études futures nous semblent nécessaires afin de mieux connaître la nature de ces anomalies et leur localisation précise.

Du point de vue neurobiochimique, les systèmes dopaminergique et sérotoninergique semblent impliqués dans l'étiologie de la personnalité schizotypique. Dans la personnalité borderline nous avons constaté l'existence de plusieurs données qui montrent que plusieurs systèmes neurotransmetteurs seraient impliqués dans l'étiologie de la personnalité borderline. Cette constatation correspond avec l'hypothèse émise par Coccaro et Kavoussi (20), selon laquelle ce trouble pourrait contenir 3 groupes de symptômes : instabilité affective, phénomène psychotique passager, et comportement agressif impulsif. Ces groupes auraient différents substrats biologiques répondant aux différentes classes d'agents pharmacologiques. L'instabilité affective, qui pourrait être reliée à des anomalies dans le système adrénergique et cholinergique du cerveau, semble répondre à des agents comme le lithium et la carbamazépine qui se révèlent efficaces dans le traitement des troubles dépressifs majeurs. Les phénomènes psychotiques passagers pourraient être reliés à des anomalies dans les systèmes dopaminergiques centraux. Ce fait explique les effets favorables des neuroleptiques dans le traitement de certains sujets borderlines. Des anomalies dans le système sérotoninergique central pourraient également être à la base des comportements agressifs impulsifs chez ces patients. Ces comportements pourraient répondre aux agents sérotoninergiques comme la fluoxétine.

Du point de vue des tests électrophysiologiques, nous avons constaté que ceux-ci, dans la personnalité schizotypique, semblent renforcer le lien entre la personnalité schizotypique et la schizophrénie. Ces tests, dans la personnalité borderline, semblent renforcer soit un lien entre ce trouble et le trouble dépressif majeur (études du sommeil), soit un lien avec la schizophrénie (potentiels évoqués, irrégularité des mouvements de poursuite oculaire).

En conclusion, nous avons constaté que la personnalité schizotypique semble être d'un point de vue génétique, phénoménologique, neuropsychologique, psychophysique et neurochimique liée à la schizophrénie chronique tout au long d'un continuum de désordres reliés à la schizophrénie. Subséquemment l'étude de ce trouble pourrait nous fournir des informations concernant l'étiologie de la schizophrénie et des autres troubles reliés à la schizophrénie.

La situation semble moins évidente dans la personnalité borderline. En fait, jusqu'à présent, les marqueurs biologiques n'ont pas encore réussi à relier ce trouble de façon pertinente avec n'importe quel diagnostic de l'Axe 1. Toutefois, des données biologiques suggèrent chez les sujets borderlines la possibilité d'un rapport entre le trouble dépressif majeur et l'instabilité affective chez les borderlines (1, 115). De nombreux patients borderlines développent des épisodes dépressifs (73, 121, 158). Des sujets borderlines présentant en même temps un trouble dépressif majeur ont une prévalence plus importante de troubles affectifs chez leurs apparentés

(121, 158). Par contre, les troubles de la personnalité caractérisés par une instabilité affective sont plus prévalents chez les apparentés des sujets borderlines, qu'ils présentent en même temps un trouble affectif ou pas (121). Les sujets borderlines ont montré, comme les patients dépressifs, une latence plus courte et plus variable du REM. Au contraire, les marqueurs biologiques classiques de la dépression comme l'épreuve de freinage par la dexaméthasone n'ont pas permis de distinguer de façon pertinente les sujets borderlines des patients ayant d'autres troubles de la personnalité (67, 115). De semblables conclusions ont été rapportées concernant le test de la stimulation de l'hormone de libération de la thyroestimuline (*Thyrotropin-Releasing Hormone TRH stimulation test*) (42, 67, 135).

En fait, la nature de la corrélation entre la personnalité borderline et les troubles affectifs est peu claire et nécessite plus de recherche. Gunderson et Phillips (51), dans une revue exhaustive des liens entre antécédents familiaux, comorbidité, phénoménologie, marqueurs biologiques et psychopharmacologie chez des sujets borderlines et d'autres souffrant de trouble dépressif majeur, concluent que les deux désordres coexistent mais ils seraient par ailleurs non reliés.

Une étude récente (37), comparant l'épreuve de freinage par la dexaméthasone et le test de la stimulation de l'hormone de libération de la thyroestimuline chez des sujets borderlines et des sujets souffrant de trouble dépressif majeur, ne met pas en évidence de lien endocrinologique entre la personnalité borderline et le trouble dépressif majeur.

D'autres études essayent d'établir un lien entre la personnalité borderline et la schizophrénie. Elles se basent sur des études thérapeutiques montrant que les neuroleptiques sont efficaces dans le traitement de la personnalité borderline, et sur le fait que Kutcher *et al.* (66) ont trouvé que les modifications de l'onde P300 chez certains borderlines étaient similaires à celles trouvées chez les schizophrènes et significativement différentes de celles trouvées chez les sujets contrôles souffrant de trouble dépressif majeur. Kutcher *et al.* ont conclu que le marqueur P300 n'est pas en faveur d'une liaison entre la personnalité borderline et les maladies affectives. Et en ajoutant les irrégularités des mouvements de poursuite oculaire trouvées chez certains sujets borderlines, nous aurons quelques indices d'un lien entre la personnalité borderline et la schizophrénie.

De fait, la prépondérance des données accessibles attesterait que la personnalité borderline est une entité psychopathologique séparée. Des diagnostics multiples de l'Axe I et l'Axe II semblent coexister fréquemment dans n'importe quel groupe des patients diagnostiqués comme ayant une personnalité borderline par les critères du DSM IV ou par d'autres critères diagnostiques. Le trouble dépressif majeur est l'un des codiagnostics les plus fréquents avec la personnalité borderline, mais d'autres diagnostics de l'Axe I sont aussi très fréquents. La dépression est fréquente avec d'autres diagnostics de l'Axe II comme elle l'est dans la personnalité borderline.

Des études futures devraient se concentrer sur les sensibilités thérapeutiques dans la personnalité borderline, ainsi que sur les anomalies des marqueurs biologiques.

## CONCLUSION

L'étude des marqueurs biologiques des troubles de la personnalité est une tentative relativement récente mais qui offre un espoir d'améliorer aussi bien le traitement que la classification des diagnostics des troubles de la personnalité. Les progrès dans le domaine de la neurobiologie ont stimulé le développement de puissants instruments pour comprendre la physiopathologie des troubles de l'axe II du DSM IV avec des résultats prometteurs. Des entretiens diagnostiques opérationnels basés sur des critères diagnostiques spécifiques permettent une évaluation sûre des troubles de la personnalité et les rendent plus accessibles à l'investigation.

L'identification des mécanismes biologiques spécifiques sous-tendant la prédisposition aux troubles de la personnalité est maintenant réalisable plus facilement. Elle représente une étape importante vers le développement d'une nosologie plus sûre et un traitement plus efficace des troubles de la personnalité.



## Références

1. AKISKAL HS, YEREVANIAN BI, DAVIS GC *et al.* The nosologie status of borderline personality : clinical and polysomnographic study. *Am J Psychiatry* 1985 ; 142 : 192-8.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4e ed.). Washington OC, 1994.
3. ASARNOW RF, McCRIMMON DJ. Residual performance deficit in clinically remitted schizophrenics : a marker of schizophrenia ? *J Abnorm Psychol* 1978 ; 87 : 597-608.
4. BATTAGLIA M, FERINI-STRAMBI L, SMIRNE S *et al.* Ambulatory polysomnography of never-depressed borderline subjects : a high- risk approach to rapid eye movement latency. *Biol Psychiatry* 1993 ; 33 : 326-34.
5. BATTAGLIA M, FERINI-STRAMBI L, SMIRNE S *et al.* Cardiac autonomie function during sleep of never-depressed borderline subjects : a pilot study . *J Psychiatr Res* 1995 ; 29 : 397-405.
6. BATTAGLIA M, TORGERSEN S. Schizotypal disorder : al the crossroads of genetics and nosology. *Acta Psychiatr Scand* 1996 ; 94 : 303-10.
7. BELL J, GRUMMET M, LYCAKI H *et al.* The effect of borderline personality disorder on sleep EEG state and trait markers of depressions. In : Abstracts of the 38th meeting of the Society of Biological Psychiatry. Los Angeles, Society of Biologie Psychiatry, 1983.
8. BERGMAN AJ, HARVEY PD, ROITMAN SL *et al.* Verbal learning and memory in schizotypal personality disorder. *Schizophr Bull* 1998 ; 24 (4) : 635-41.
9. BOLINO F, MANNA V, DI CICCIO L *et al.* Startle reflex habituation in functional psychoses : a controlled study. *Neurosci Lett* 1992 ; 145 : 126-8.
10. BRAFF DL. Impaired speed of information processing in nonmedicated schizotypal patients. *Schizophr Bull* 1981 ; 7 : 499-508.
11. BRAFF DL, GRILLON C, GEYER MA. Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1992 ; 49 : 206-15.
12. BUCHSBAUM MS, TRESTMAN AL, HAZLETT E *et al.* Regional cerebral blood flow during the Wisconsin card sorting test in schizotypal personality disorder. *Schizophr Res* 1997 ; 27 (1) : 21-8.
13. BUCHSBAUM MS, YANG S, HAZLETT E *et al.* Ventricular volume and asymmetry in schizotypal personality disorder and schizophrenia assessed with magnetic resonance imaging. *Schizophr Res* 1997 ; 27 (1) : 45-53.
14. CADENHEAD KS, GEYER MA, BRAFF DL. Impaired startle pre- pulse inhibition and habituation in patients with schizotypal personality disorder . *Am J Psychiatry* 1993 ; 150 : 1862-7.
15. CHEN WJ, HSIAO CK, HSIAO LL *et al.* Performance of the continuous performance test among community samples. *Schizophr Bull* 1998 ; 24 (1) : 163-74.
16. CLONINGER CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Arch Gen Psychiatry* 1987 ; 44 : 573-88.
17. COCCARO EF, SIEVER LJ, KLAR HM *et al.* Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1989 ; 46 : 587-99.

18. COCCARO EF, SIEVER LJ, KAVOUSSI A, DAVIS KL. Impulsive aggression in personality disorder : evidence for involvement of 5-HT<sub>1</sub> receptors. *Biol Psychiatry* 1989 ; 25 (7A) (Suppl) : 86A.
19. COCCARO EF, LAWRENCE T, TRESTMAN AL *et al.* Growth hormone responses to intravenous clonidine challenge correlate with behavioral irritability in psychiatric patients and in healthy volunteers. *Psychiatr Res* 1991 ; 39 (2) : 129-39.
20. COCCARO EF, KAVOUSSI RJ. Biological and pharmacological aspects of borderline personality disorder. *Hosp Commun Psychiatry* 1991 ; 42 (10) : 1029-33.
21. COCCARO EF, KAVOUSSI AL. Neuropsychopharmacologic challenge in biological psychiatry. *Clin Chem* 1994 ; 40 : 319-27.
22. COCCARO EF, KAVOUSSI RJ. Fluoxetine treatment of impulsive aggression in DSM 111-R personality disorder patients. In : *New Research Program and Abstracts of the 148th Annual Meeting of the American Psychiatric Association*. New Research, May 1995, Miami, Fla. Abstract NA 170 : 101.
23. COCCARO EF. Clinical outcome of psychopharmacologic treatment of borderline and schizotypal personality disordered subjects. *J Clin Psychiatry* 1998 ; 59 (Suppl 1) : 30-5.
24. CONDRY A, STEINHAEUER SR. Schizotypal personality disorder in individuals with and without schizophrenic relatives : similarities and contrasts in neurocognitive and clinical functioning. *Schizophr Res* 1992 ; 7 : 33-41.
25. CORNBLATT BA, ERLNMEYER-KIMLING L. Early attentional predictors of adolescent behavioral disturbances in children at risk for schizophrenia. In : Watt NF, Anthony EJ, Wynne LC, Rolf JE, eds. *Children at risk for schizophrenia : a longitudinal perspective*. New York, NY : Cambridge University Press, 1984 : 198-211.
26. CORNBLATT BA, ERLNMEYER-KIMLING L. Global attentional deviance as a marker of risk for schizophrenia : specificity and predictive validity . *J Abnorm Psychol* 1985 ; 94 : 470-86.
27. CORNELIUS JR, BRENNER RP, SOLOFF PH *et al.* EEG abnormalities in borderline personality disorder : specific or nonspecific. *Biol Psychiatry* 1986 ; 21 : 977-80.
28. CORNELIUS JR, SCHULZ SC, BRENNER RP *et al.* Changes in EEG mean frequency associated with anxiety and with amphetamine challenge in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 1988 ; 24 : 587-94.
29. CORNELIUS JR, SOLOFF PH, PEREL JM *et al.* Fluoxetine trial in borderline personality disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990 ; 26 : 151-4.
30. CORNELIUS JR, SOLOFF PH, PEREL JM *et al.* A preliminary trial of fluoxetine in refractory borderline patients. *J Clin Psychopharmacol* 1991 ; 11 : 116-20.
31. COWDRY RW, GARDNER DL. Pharmacology of borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1982 ; 139 : 741-6.
32. COWDRY RW, PICKAR D, DAVIES A. Symptoms and EEG findings in the borderline syndrome. *Int J Psychiatr Med* 1985-86 ; 15 (3) : 201-11.
33. COWDRY RW, GARDNER DL. Pharmacotherapy of borderline personality disorder : alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranlycypromine. *Arch Gen Psychiatry* 1988 ; 45 : 111-9.
34. DAVIDSON M, DAVIS KL. A comparison of plasma homovanillic acid concentrations in schizophrenic patients and normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1988 ; 45 : 561-3.

35. DAVIS KL, DAVIDSON M, MOHS AC *et al.* Plasma homovanillic acid concentration and the severity of schizophrenia illness. *Science* 1985 ; 227 : 1601-2.
36. DAVIS KL, KAHN AS, KO G *et al.* Dopamine and schizophrenia : a reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991 ; 148 : 1474-86.
37. DE LA FUENTE JM, MENDLEWICZ J. TRH stimulation and dexamethasone suppression in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 1996 ; 40 (5) : 412-8.
38. DE LA FUENTE JM, GOLDMAN S, STANUS E *et al.* Brain glucose metabolism in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res* 1997 ; 31 (5) : 531-41.
39. DICKEY CC, McCARLEY RW, VOGLMAIER MM *et al.* Schizotypal personality disorder and MAI abnormalities of temporal lobe gray matter. *Biol Psychiatry* 1999 ; 45 (11) : 1393-402.
40. DRAKE ME Jr, PHILLIPS BB, PAKALNIS A. Auditory evoked potentials in borderline personality disorder. *Clin Electroencephalograph* 1991 ; 22 (3) : 188-92.
41. FIGUEROA E, SILK KR. Biological implications of childhood sexual abuse in borderline personality disorder. *J Person Disord* 1997 ; 11 (1) : 71-92.
42. GARBUTT JC, LOOSEN PT, TIPERMAS A *et al.* The TRH test in patients with borderline personality disorders. *Psychiatr Res* 1983 ; 9 : 107-13.
43. GARDNER DL, COWDRY RW. Positive effects of carbamazepine on behavioral dyscontrol in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1986 ; 143 : 519-22.
44. GARDNER D, LUCAS PB, COWDRY RW. Soit sign neurological abnormalities in borderline personality disorder and normal control subjects. *J Nerv Ment Dis* 1987 ; 175 : 177-80.
45. GEYER MA, BRAFF DL. Habituation of the blink reflex in normals and schizophrenic patients. *Psychophysiology* 1982 ; 19 : 1-6.
46. GITLIN MJ. Pharmacotherapy of personality disorders : conceptual framework and clinical strategies. *J Clin Psychopharmacol* 1993 ; 13 : 343-53.
47. GOLDBERG SG, SCHULZ C, SCHULZ PM *et al.* Borderline and schizotypal personality disorders treated with low-dose thiothixene vs placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1986 ; 43 : 680-6.
48. GOYER PF, ANDREASON PJ, SEMPLE WE *et al.* Positron-emission tomography and personality disorders. *Neuropsychopharmacology* 1994 ; 10 (1) : 21-8.
49. GRILLON C, AMELI A, CHARNEY OS *et al.* Startle gating deficits occur across prepulse intensities in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1992 ; 32 : 939-43.
50. GUNDERSON JG, SIEVER LJ. Relatedness of schizotypal to schizophrenic disorders : editors' introduction. *Schizophr Bull* 1985 ; 11 : 532-7.
51. GUNDERSON JG, PHILLIPS KA. A current view of the interface between borderline personality disorder and depression. *Am J Psychiatry* 1991 ; 148 : 967-75.
52. HARVEY PD, KEEFE ASE, MITROPOULOU V *et al.* Information-processing markers of vulnerability to schizophrenia : performance of patients with schizotypal and nonschizotypal personality disorders. *Psychiatr Res* 1996 ; 60 : 49-56.
53. HIRSCHFELD RMA. Pharmacotherapy of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1997 ; 58 (Suppl 14) : 48-52.
54. HOLLANDER E, STEIN DJ, DeCARIA C *et al.* Serotonergic sensitivity in borderline personality disorder : preliminary findings. *Am J Psychiatry* 1994 ; 151 : 277-80.

55. HOLZMAN PS, SOLOMON CM, LEVIN S *et al.* Pursuit eye movement dysfunctions inschizophrenia : family evidence for specificity. *Arch Gen Psychiatry* 1984 ; 41 : 136-9.
56. HUNT RD, MINDERAA RB, COHEN DJ. The therapeutic effect of clonidine in attention deficit disorder with hyperactivity : a comparison with placebo and methylphenidate . *Psychopharmacol Bull* 1986 ; 22 : 229-36.
57. HYMOWITZ P, FRANCES A, JACOBSBERG LB *et al.* Neuroleptic treatment of schizotypal personality disorders. *Compar Psychiatry* 1986 ; 27 : 267-71.
58. IACONO WG, TAUSON VB, JOHNSON RA. Dissociation of smooth pursuit and saccadic eye tracking in remitted schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1981 ; 38 : 991-6.
59. JENSEN HV, ANDERSEN J. An open, noncomparative study of amoxapine in borderline disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1989 ; 79 : 89-93.
60. KAVOUSSI RJ, LIU J, COCCARO EF. An open trial of sertraline in personality disordered patients with impulsive aggression. *J Clin Psychiatry* 1994 ; 55 : 137-41.
61. KENDLER KS, GRUENBERG AM, STRAUSS JS. An independent analysis of the Copenhagen sample of the Danish adoption study of schizophrenia. II. The relationship between schizotypal personality disorder and schizophrenia . *Arch Gen Psychiatry* 1981 ; 38 : 982-4.
62. KENDLER KS, OCHS AL, GORMAN AM *et al.* The structure of schizotypy : a pilot multitrait twin study. *Psychiatr Res* 1991 ; 36 : 19-36.
63. KENDLER KS, McGUIRE M, GRUENBERG AM *et al.* The Roscommon family study. I. Methods, diagnosis of probands and risk for schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1993 ; 50 : 527-40.
64. KETY SS, WENDER PH, JACOBSEN B *et al.* Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. *Arch Gen Psychiatry* 1994 ; 51 : 442-55.
65. KRUESI MJ, RAPOPORT JL, HAMBURGER S *et al.* Cerebrospinal fluid monoamine metabolites, aggression, and impulsivity indisruptive behavior disorders of children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1990 ; 47 : 419-26.
66. KUTCHER SP, BLACKWOOD DHR, ST. CLAIR D *et al.* Auditory P300 in borderline personality disorder and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987 ; 44 : 645-50.
67. LAHMEYER HW, REYNOLDS CF, KUPFER DJ *et al.* Biologie markers in borderline personality disorder : a review. *J Clin Psychiatry* 1989 ; 50 : 217-25.
68. LEMBREGHTS M, ANSSEAU M. Les marqueurs biologiques dans les schizophrénies. *Encephale* 1993 ; 19 : 501-23.
69. LENCZ T, RAINE A, SCERBO A *et al.* Impaired eye tracking in undergraduates with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 1993 ; 150 : 152-4.
70. LIEBOWITZ MR, KLEIN DF. Interrelationship of hysteroid dysphoria and borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1981 ; 4 : 67-87.
71. LIEBOWITZ MR, QUITKIN FM, STEWART JW *et al.* Antidepressant specificity in atypical depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988 ; 45 : 129-37.
72. LINKS PS, STEINER M. Psychopharmacologie management of patients with borderline personality disorder. *Can J Psychiatry* 1988 ; 33 : 355-9.
73. LINKS PS, STEINER M, HUXLEY G. The occurrence of borderline personality disorder in the families of borderline patients. *J Person Disord* 1988 ; 2 : 14-20.

74. LINKS PS, STEINER M, BOIAGO I *et al.* Lithium therapy for borderline patients : preliminary findings. *J Person Disord* 1990 ; 4 : 173-81.
75. LINNOILA M, VIRKKUNEN M, SCHEININ M *et al.* Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Lite Sciences* 1983 ; 33 : 2609-14.
76. LIPTON RB, LEVIN S, HOLZMAN PS. Horizontal and vertical pursuit eye movements, the oculocephalic reflex, and the functional psychoses. *Psychiatr Res* 1980 ; 3 : 193-203.
77. LIPTON RB, LEVY DL, HOLZMAN PS. Eye movement dysfunctions in psychiatric patients : a review. *Schizophr Bull* 1983 ; 9 : 13-31.
78. LUCAS PB, GARDNER DL, WOLKOWITZ OM *et al.* Dysphoria associated with methylphenidate infusion in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1987 ; 144 : 1577-9.
79. LUCAS PB, GARDNER DL, COWDRY RW *et al.* Cerebral structure in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 1989 ; 27 : 111-5.
80. LYOO IK, HAN MH, CHO DY. A brain MRI study in subjects with borderline personality disorder. *J Affect Disord* 1998 ; 50 : 235-43.
81. MARKOVITZ PJ, CALABRESE JR, SCHULZ SC *et al.* Fluoxetine in the treatment of borderline and schizotypal personality disorders. *Am J Psychiatry* 1991 ; 148 : 1064-7.
82. MARKOVITZ PJ, WAGNER SC. Venlafaxine in the treatment of borderline personality disorder. *Psychopharmacol Bull* 1995 ; 31 : 773-7.
83. MARKOVITZ PJ. Pharmacotherapy of impulsivity, aggression and related disorders. In : Stein D, Hollander E, eds. *Impulsive Aggression and Disorders of Impulse Control*. Sussex, England : J. Wiley, 1995 : 263-87.
84. McNAMARA E, REYNOLDS CF III, SOLOFF PH *et al.* EEG sleep evaluation of depression in borderline patients. *Am J Psychiatry* 1984 ; 141 : 182-6.
85. MILLER S, SACCUZZO D, BRAFF DL. Information processing deficit in remitted schizophrenics. *J Abnorm Psychol* 1979 ; 88 : 446-9.
86. NIGG JT, GOLDSMITH HH. Genetics of personality disorders : perspectives from personality and psychopathology research. *Psychological Bull* 1994 ; 115 : 346-80.
87. NORDEN MJ. Fluoxetine in borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989 ; 13 : 885-93.
88. NURNBERGER J Jr, BERRETTINI W, MENDELSON W *et al.* Measuring cholinergic sensitivity. I : arecoline effects in bipolar patients. *Biol Psychiatry* 1989 ; 25 : 610-7.
89. OGISO Y, MORIYA N, IKUTA N *et al.* Relationship between clinical symptoms and EEG findings in borderline personality disorder. *Jpn J Psychiat Neurol* 1993 ; 47 : 37-46.
90. O'LEARY KM, BROUWERS P, GARDNER DL *et al.* Neuropsychological testing of patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1991 ; 148 : 106-11.
91. ONSTAD S, SKRE I, EDVARSEN J *et al.* Mental disorders in first-degree relatives of schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand* 1991 ; 83 : 463-7.
92. ORZACK MH, KORNETSKY C. Attention dysfunction in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1966 ; 14 : 323-7.

93. PARDES H, KAUFMANN CA, PINCUS HA. Genetics and psychiatry : past discoveries, current dilemmas, and future directions. *Am J Psychiatry* 1989 ; 146 : 435-42.
94. PARSONS B, QUITKIN FM, McGRATH PJ *et al.* Phenelzine, imipramine, and placebo in borderline patients meeting criteria for atypical depression. *Psychopharmacol Bull* 1989 ; 25 : 524-34.
95. RAINE A, BENISHAY D, LENCZ T *et al.* Abnormal orienting in schizotypal personality disorder. *Schizophr Bull* 1997 ; 23 : 75-82.
96. RAZ S, RAZ N. Structural brain abnormalities in the major psychoses : a quantitative review of the evidence from computerized imaging. *Psychol Bull* 1990 ; 108 : 93-108.
97. RICE HE, SMITH CB, SILK KP *et al.* Platelet  $\alpha_2$ -adrenergic receptors in schizophrenic patients before and after phenothiazine treatment. *Psychiatr Res* 1984 ; 12 : 69-77.
98. IFKIN A, QUITKIN F, CARRILLO C *et al.* Lithium carbonate in emotionally unstable character disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1972 ; 27 : 519-23.
99. ROITMAN SE, CORNBLATT BA, BERGMAN A *et al.* Attentional functioning in schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 1997 ; 154 : 655-60.
100. ROSENTHAL D, WENDER PH, KETY SS *et al.* The adopted-away offspring of schizophrenics. *Am J Psychiatry* 1971 ; 128 : 307-11.
101. ROY A, DeJONG J, LINNOILA M. Extraversion in pathological gamblers. Correlates with indexes of noradrenergic function. *Arch Gen Psychiatry* 1989 ; 46 : 679-81.
102. SACCUZZO DP, HIRT M, SPENCER T. Backward masking as a measure of attention in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1974 ; 83 : 512-22.
103. SACCUZZO DP, SCHUBERT DL. Backward masking as a measure of slow processing in schizophrenia spectrum disorders. *J Abnorm Psychol* 1981 ; 90 : 305-12.
104. SALISBURY DF, VOGLMAIER MM, SEIDMAN LJ *et al.* Topographie abnormalities of P3 in schizotypal personality disorder. *Biol Psychiatry* 1996 ; 40 : 165-72.
105. SALZMAN C, WOLFSON AN, SCHATZBERG A *et al.* Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1995 ; 15 : 23-9.
106. SCHULZ SC, KOLLER MM, KISHORE PR *et al.* Ventricular enlargement in teenage patients with schizophrenia spectrum disorder. *Am J Psychiatry* 1983 ; 140 : 1592-5.
107. SCHULZ SC, CORNELIUS J, JARRET DB *et al.* Pharmacodynamic probes in personality disorders. *Psychopharmacol Bull* 1987 ; 23 : 337-41.
108. SCHULZ SC, CORNELIUS J, SCHULZ PM *et al.* The amphetamine challenge test in patients with borderline disorder. *Am J Psychiatry* 1988 ; 145 : 809-14.
109. SERBAN G, SIEGEL S. Response of borderline and schizotypal patients to small doses of thiothixene and haloperidol. *Am J Psychiatry* 1984 ; 141 : 1455-8.
110. SHEARD MH, MARINI JL, BRIDGES CL *et al.* The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. *Am J Psychiatry* 1976 ; 133 : 1409-13.
111. SIEGEL BV Jr, TRESTMAN AL, O'FLAITHBHEARTAIGH S *et al.* D-amphetamine challenge effects on wisconsin card sort test. Performance in schizotypal personality disorder. *Schizophr Res* 1996 ; 20 (1-2) : 29-32.

112. SIEVER LJ, COURSEY RD, ALTERMAN IS *et al.* Impaired smooth pursuit eye movement : vulnerability marker for schizotypal personality disorder in a normal volunteer population. *Am J Psychiatry* 1984 ; 141 : 1560-6.
113. SIEVER LJ, COCCARO EF, KLAR H *et al.* Biological markers in borderline and related personality disorders. In : Shagass C, Josiassen AG, Wagner BH *et al.*, eds. *Biological Psychiatry : Proceedings of the IVth World Congress of Biological Psychiatry*. New York : Elsevier, 1986 : 566-8.
114. SIEVER LJ, KEEFE R, BERNSTEIN DP *et al.* Eye tracking impairment in clinically identified patients with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 1990 ; 147 : 740-5.
115. SIEVER LJ, DAVIS KL. A psychobiological perspective on the personality disorders. *Am J Psychiatry* 1991 ; 148 : 1647-58.
116. SIEVER LJ, AMIN F, COCCARO EF *et al.* Plasma homovanillic acid in schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 1991 ; 148 : 1246-8.
117. SIEVER LJ, AMIN F, COCCARO EF *et al.* CSF homovanillic acid in schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 1993 ; 150 : 149-51.
118. SIEVER LJ, KALUS OF, KEEFE AS. The boundaries of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1993 ; 16 (2) : 217-44.
119. SIEVER LJ. Biologic factors in schizotypal personal disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1994 ; 90 (Suppl 384) : 45-50.
120. SIEVER LJ, ROTIER M, LOSONCZY M *et al.* Lateral ventricular enlargement in schizotypal personality disorder. *Psychiatr Res* 1995 ; 57 : 109-118.
121. SILVERMAN JM, PINKHAM L, HORVATH TB *et al.* Affective and impulsive personality disorder traits in the relatives of patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1991 ; 148 : 1378-85.
122. SIMONS RF, KATKIN W. Smooth pursuit eye movements in subjects reporting physical anhedonia and perceptual aberrations. *Psychiatr Res* 1985 ; 14 : 275-89.
123. SNYDER S, PITTS WM Jr, GUSTIN Q. CT scans of patients with borderline personality disorder [letter]. *Am J Psychiatry* 1983 ; 140 (2) : 272.
124. SNYDER S, PITTS WM Jr. Electroencephalography of DSM III borderline personality disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1984 ; 69 : 129-34.
125. SOLOFF PH, GEORGE A, NATHAN S *et al.* Progress in pharmacotherapy of borderline disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1986 ; 43 : 691-7.
126. SOLOFF PH, GEORGE A, NATHAN RW *et al.* Amitriptyline versus haloperidol in borderlines : final outcomes and predictors of response. *J Clin Psychopharmacol* 1989 ; 9 : 238-46.
127. SOLOFF PH, CORNELIUS J, FOGLIA J *et al.* Platelet MAO in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 1991 ; 29 : 499-502.
128. SOLOFF PH, CORNELIUS J, GEORGE A *et al.* Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993 ; 50 : 377-85.
129. SOUTHWICK SM, YEHUDA R, GILLER EL *et al.* Altered platelet  $\alpha$ 2-adrenergic receptor binding sites in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1990 ; 147 : 1014-7.
130. STALENHEIM EG, VON KNORRING L, ORELAND L. Platelet monoamine oxidase activity as a biological marker in a swedish forensic psychiatric population. *Psychiatr Res* 1997 ; 69 : 79-87.

131. STEIN DJ, HOLLANDER E, COHEN L *et al.* Neuropsychiatric impairment in impulsive personality disorders. *Psychiatry Res* 1993 ; 48 (3) : 257-66.
132. STEINBERG BJ, TRESTMAN AL, SIEVER LJ. The cholinergic and noradrenergic neurotransmitter systems and affective instability in borderline personality disorder. In : Silk KR, ed. *Biological and neurobehavioral studies of borderline personality disorder* . Washington, DC : American Psychiatric Press, 1994 : 41-62.
133. STEINBERG BJ, TRESTMAN R, MITROPOULOU V *et al.* Depressive response to physostigmine challenge in borderline personality disorder patients. *Neuropsychopharmacology* 1997 ; 17 (4) : 264-73.
134. STEINGARD R, BIEDERMAN J, SPENCER T *et al.* Comparison of clonidine response in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder with and without comorbid tic disorders. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993 ; 32 : 350-3.
135. STERNBACH HA, FLEMING J, EXTEIN I *et al.* The dexamethasone suppression and thyrotropin releasing hormone tests in depressed borderline patients. *Psychoneuroendocrinology* 1983 ; 8 : 459-62.
136. SWIRSKY-SACCHETTI T, GORTON G, SAMUEL S *et al.* Neuropsychological function in borderline personality disorder. *J Clin Psychol* 1993 ; 49 (3) : 385-96.
137. THAKER GK, CASSADY S, ADAMI H *et al.* Eye movements in spectrum personality disorders : comparison of community subjects and relatives of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1996 ; 153 : 362-8.
138. TORGERSEN S, ONSTAD S, SKRE I *et al.* "True" schizotypal personality disorder : a study of co-twins and relatives of schizophrenic probands. *Am J Psychiatry* 1993 ; 150 : 1661-7.
139. TORGERSEN S. Genetics in borderline conditions. *Acta Psychiatr Scand* 1994 ; 89 (Suppl 379) : 19-25.
140. TRESTMAN AL, KEEFE ASE, MITROPOULOU V *et al.* Cognitive function and biological correlates of cognitive performance in schizotypal personality disorder. *Psychiatr Res* 1995 ; 59 (1-2) : 127-36.
141. TRESTMAN AL, HORVATH T, KALUS O *et al.* Event-related potentials in schizotypal personality disorder. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1996 ; 8 (1) : 33-40.
142. TUINIER S, VERHOEVEN WMA. Dimensional classification and behavioral pharmacology of personality disorders ; a review and hypothesis. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995 ; 5 : 135-46.
143. VAN HORN JD, McMANUS IR. Ventricular enlargement in schizophrenia - a meta-analysis of studies on the ventricle brain ratio (VBR). *Br J Psychiatry* 1992 ; 160 : 687-97.
144. VAN REEKUM R, CONWAY CA, GANSLER D *et al.* Neurobehavioral study of borderline personality disorder. *J Psychiatr Neurosci* 1993 ; 18 (3) : 121-9.
145. VAN REEKUM R, LINKS PS, FINLAYSON MA *et al.* Repeat neurobehavioral study of borderline personality disorder. *J Psychiatr Neurosci* 1996 ; 21 (1) : 13-20.
146. VARMA SL, SHARMA I. Psychiatric morbidity in the first-degree relatives of schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1993 ; 162 : 672-8.
147. VENABLES PH. The Emanuel Miller Memorial Lecture 1987 : childhood markers for adult disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 1989 ; 30 : 347-64.
148. VERKES RJ, PIJL H, MEINDERS AE *et al.* Borderline personality, impulsiveness, and platelet monoamine measures in bulimia nervosa and recurrent suicidal behavior. *Biol Psychiatry* 1996 ; 40 : 173-80.



149. VERKES RJ, VAN DER MAST RC, KERKHOF AJ *et al.* Platelet serotonin, monoamine oxidase activity, and [3H] paroxetine binding related to impulsive suicide attempts and borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 1998 ; 43 : 740-6.
150. VIRKKUNEN M, NUUTILA A, GOODWIN FK *et al.* Cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels in male arsoniste. *Arch Gen Psychiatry* 1987 ; 44 : 241-7.
151. VOGLMAIER MM, SEIDMAN LJ, SALISBURY D *et al.* Deficit in verbal learning in schizotypal personality disorder (abstract). *Biol Psychiatry* 1994 ; 35 (9) : 741.
152. VOGLMAIER MM, SEIDMAN LJ, SALISBURY D *et al.* Neuropsychological dysfunction in schizotypal personality disorder : a profile analysis. *Biol Psychiatry* 1997 ; 41 (5) : 530-40.
153. WEINBERGER DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987 ; 44 : 660-9.
154. WIICOX JA. Divalproex sodium as a treatment for borderline personality disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1995 ; 7 : 33-7.
155. WOHLBERG GW, KORNETSKYC. Sustained attention in remitted schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1973 ; 28 : 533-7.
156. YEHUDA R, SOUTHWICK SM, EDELL WS *et al.* Low platelet monoamine oxidase activity in borderline personality disorder. *Psychiatr Res* 1989 ; 30 (3) : 265-73.
157. YEHUDA R, SOUTHWICK SM, PERRY BD *et al.* Peripheral catecholamine alterations in borderline personality disorder. In : Silk KR, ed. *Biological and neurobehavioral studies of borderline personality disorder*. Washington, DC : American Psychiatric Press, 1994 : 63-90.
158. ZANARINI MC, GUNDERSON JG, MARINO MF *et al.* DSM III disorders in the families of borderline outpatients. *J Persn Disord* 1988 ; 2 : 292-302.