
Medikamentell behandling av personer med emosjonelt ustabil personlighet

DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING

TRYGVE NISSEN

Email: Trygve.Nissen@rito.no

Psykiatrisk senter for Tromsø og Karlsøy

Regionsykehuset i Tromsø

9291 Tromsø

De fleste pasienter med emosjonelt ustabil personlighet behandles med psykofarmaka. Klare kliniske retningslinjer for optimal behandling av denne personlighetsforstyrrelsen foreligger ikke.

I denne artikkelen presenteres en gjennomgang av litteraturen omkring medikamentell behandling av tilstanden. Det legges vekt på kliniske studier publisert etter 1980, ettersom diagnostikken før den tid gjør det vanskelig å sammenlikne studier, samt at de fleste dobbeltblinde placebokontrollerte undersøkelser er foretatt de siste to tiår.

I de fleste undersøkelsene har man tatt for seg effekten av nevroleptika, deretter kommer antidepressiver. Nevroleptika har en moderat positiv effekt på et bredt spekter av symptomer. Doseringen bør være lavere enn det som er vanlig i schizofrenibehandling. Studier på antidepressiver har vist mer inkonsistente funn. Trisykliske antidepressiver har ikke hatt signifikant bedre effekt enn placebo, mens irreversible MAO-hemmere og selektive serotoninreopptakshemmere har vært effektive i behandling av stemningssymptomer og impulsivitet. Litium har en mulig dempende effekt på sinne og suicidale symptomer. Andre stemningsstabilisatorer, dvs. antiepileptika, er foreløpig ikke undersøkt grundig nok, men vil muligens i fremtiden bli en del av det medikamentelle behandlingstilbudet.

Ettersom det ikke eksisterer noe klart førstevalg blant psykotrope medikamenter i behandlingen av emosjonelt ustabil personlighet, vil en mer rasjonell tilnærming ofte være behandling av enkeltsymptomer eller symptomgrupper (kognitive/schizotype, affektive, impulsive symptomer). Avslutningsvis presenteres noen praktiske retningslinjer for hvorledes medikamentell behandling av tilstanden kan iverksettes.

Emosjonelt ustabil personlighet (borderline personlighetsforstyrrelse) er behandlingsmessig en utfordrende og krevende lidelse som sees relativt hyppig både i allmennpraksis og i psykiatrien. Begrepet "borderline" vokste frem dels innen deskriptiv psykiatri, dels innen psykoanalytisk tradisjon (1). Fra 1980 ble diagnosen "borderline" gitt en klarere deskriptiv utforming i det amerikanske diagnosesystemet DSM-III og senere i DSM-IV (diagnosenummer 301.83). Tilstanden preges av et uforutsigbart og svingende stemningsleie, ustabile og intense mellommenneskelige relasjoner, impulsivitet av selvdestruktiv art, suicidalitet samt symptomer som angst, depressivitet, irritabilitet og

kortvarige psykotiske gjennombrudd. I WHO's diagnosesystem, ICD-10, har tilstanden diagnosenummer F60.3 og er delt i to typer: en impulsiv type (F60.30) og en ustabil (borderline) type (F60.31) (2). En pasient med den impulsive typen kjennetegnes hovedsakelig ved ustabil emosjonalitet og manglende impuls kontroll, mens den ustabile pasienten i tillegg har forstyrrelser i selvbilde, mål og indre verdier, kronisk tomhetsfølelse, intense og ustabile interpersonelle forhold og tendens til selvdestruktiv atferd.

Tilstanden antas å ha en prevalens i befolkningen på knapt 2 % (3). Den debuterer vanligvis i ung voksen alder og har et langtrukket forløp. De aller fleste vil trolig søke hjelp eller på annen måte komme i kontakt med helse- og/eller sosialvesenet. I samme befolkningsundersøkelse som nevnt over fant forfatterne at halvparten av pasientene benyttet seg av poliklinisk psykiatrisk behandlingstilbud i en seksmånedersperiode forut for undersøkelsestidspunktet, og knapt 20 % hadde vært innlagt i sykehus det forutgående år (3). Ved siden av stor grad av morbiditet er tilstanden karakterisert ved høy suicidrate, fra 3 % til 9 % i forskjellige undersøkelser (4, 5).

Det foreligger en rikholdig litteratur vedrørende psykiatrisk behandling av lidelsen, men uten at noen spesifikk tilnærming har utkrystallisert seg som den optimale. Flere former for psykoterapi har dokumentert effekt (6). Behandlingen må ofte løpe over flere år, kontinuerlig eller intermitterende. En multidisiplinær tilnærming er i mange tilfeller nødvendig. Hospitalisering bør som oftest være kortvarig. Enkelte ganger kan langvarig innleggelse være riktig, spesielt for dårlig fungerende pasienter. Daghospitalisering kan være en bedre løsning enn fulldøgnsinnleggelse (7). Et gjennomgående problem i behandlingen er hyppige avbrudd. Borderlinepasienter vil sjelden følge opp psykoterapi over tid, ca. 40 % av pasientene vil falle ut av psykoterapeutisk behandling før planlagt avslutning (6). Dette er en høyere frafallsandel enn for de fleste andre psykiatriske tilstander (6).

Medikamentenes rolle i behandlingen er ikke entydig. De aller fleste hospitaliserte borderlinepasienter får en eller annen form for psykofarmakologisk behandling (8). Sykehistoriene er imidlertid preget av mange og skiftende medikamentregimer (9). Pasientene har ofte andre psykiatriske lidelser. Behandling av såkalte akse I-lidelser i henhold til DSM-systemet (f.eks. alvorlig depresjon) vanskeliggjøres dersom pasienten samtidig har en akse II-lidelse (personlighetsforstyrrelse). Eller sagt mer tydelig – en pasient med f.eks. alvorlig depresjon og personlighetsforstyrrelse vil respondere dårligere på antidepressiv medikasjon enn en pasient med alvorlig depresjon uten komorbiditet (10). Klinisk erfaring tyder på at etterlevelsen (compliance) med medikamentell behandling er dårlig. Det vil også være forskjellig praksis og forskjellige behov for psykofarmakologisk behandling, avhengig av om det dreier seg om innlagte eller polikliniske pasienter. Hos innlagte pasienter sees større utageringstendens, med bl.a. suicidforsøk og misbruksproblematikk (medikamenter, stoff og alkohol), mens mange pasienter i psykoterapi overveiende har identitetsforstyrrelser.

Det er foretatt relativt få kliniske studier på farmakologisk behandling av personlighetsforstyrrelser. Empirien på området er derfor begrenset. Det eksisterer ikke kliniske retningslinjer eller klar konsensus for farmakologisk behandling av emosjonelt ustabil personlighet, og for så vidt heller ikke for de øvrige personlighetsforstyrrelsene (11). I mangel av kliniske retningslinjer vil behandlingen i større grad bygge på klinisk skjønn.

Jeg presenterer eksisterende kliniske studier på bruk av psykofarmaka for emosjonelt ustabil personlighet og forsøker å sammenfatte den foreliggende kunnskapen på området. En oversikt over de andre behandlingsformene utelates i denne artikkelen.

Metode

Relevant litteratur ble søkt i databaser (Medline, PsycLIT, PubMed og ISI) samt utvalgte autoritative lærebøker (12 – 14). Litteraturen er ikke omfattende. Jeg fant dobbeltblinde placebokontrollerte studier på følgende medikamentgrupper: tradisjonelle nevroleptika, antidepressiver, ett anxiolytikum (alprazolam), litium og ett antiepileptikum (karbamazepin). En oversikt over disse er presentert i tabell 1 (15 – 27). I tillegg er nyere antiepileptika, klozapin, olanzapin og opiatantagonisten naltrexon blitt prøvd ut i åpne, dvs. ikke-kontrollerte, forsøk. Diagnosesystemene som har vært lagt til grunn for inklusjon har overveiende vært DSM-III og DSM-III-R. De aller fleste relevante studier er utført etter 1981. I tiden før DSM-III-klassifikasjonen kom i 1980 ble det gjort noen få studier på materialer med andre diagnostiske kategorier ("pseudoneurotic schizophrenia", "emotionally unstable character disorder" og "hysteroid dysphoria"). Studiene er til en viss grad relevante, da symptomatologien ved de nevnte tilstandene har flere likhetstrekk med borderlinediagnosen. Noen av disse studiene vil summarisk bli nevnt.

Tabell 1

Dobbeltblinde kliniske forsøk 1 med psykofarmaka ved emosjonelt ustabil personlighet 2

Studie, årstall	Antall pasienter inkludert	Antall som gjennomførte	Populasjon	Varighet	Medikament	Effekt mål
Leone, 1982 ³ (15)	80	69	Poliklinisk	6 uker	<ul style="list-style-type: none"> • Loxapin • Klorpromazin 	Fire graderingsskalaer, bl.a. BPRS og CGI
Montgomery et al, 1982 (16)	?	68	Poliklinisk	6 md.	<ul style="list-style-type: none"> • Fluanxol dek. • Mianserin 	Antall nye suicidforsøk
Serban et al, 1984 ³ (17)	46	36	Poliklinisk	12 uker	<ul style="list-style-type: none"> • Tiotixen • Haloperidol 	Fire graderingsskalaer, bl.a. HRSD
Goldberg et al, 1986 (18)	50	Ca. 50 %	Poliklinisk	12 uker	Tiotixen	SIB, GAS, SCL-90
Cowdry et al, 1988 ⁴ (19)	16	5 – 105	Poliklinisk	6 uker	<ul style="list-style-type: none"> • Karbamazepin • Alprazolam • Trifluoperazin • Tranylcypromin 	Bunney-Hamburg Rating Scale, CGI, Kvantitering av utageringer
Soloff et al, 1986, 1989 (20)	90	78 %	Innlagt og poliklinisk	5 uker	<ul style="list-style-type: none"> • Haloperidol • Amitriptylin 	Ti graderingsskalaer, bl.a. GAS, HRSD, SCL-90
Soloff et al, 1993 (21)	108	76	Innlagt i oppstartfasen	5 uker	<ul style="list-style-type: none"> • Fenzin • Haloperidol 	11 graderingsskalaer

Cornelius et al, 1993 (22)	54	< 50 %	Poliklinisk	16 uker	<ul style="list-style-type: none"> • Fenelzin • Haloperidol 	13 graderingsskalaer
Battaglia et al, 1999 ^{3, 6} (23)	58	23	Poliklinisk	6 md.	<ul style="list-style-type: none"> • Flufenazin dekanooat 	Parasuicide History Inventory, AIMS
Links et al, 1990 (24)	17	10	Poliklinisk	6 uker	<ul style="list-style-type: none"> • Litium • Desipramin 	HRSD, CSD, sinne og suicidalitetsspørsmål fra SADS
Salzman et al, 1995 (25)	27 ⁷	22	Poliklinisk	12 uker	Fluoxetin	Fem graderingsskalaer
Coccaro et al, 1997 (26)	40 ⁸	26	Poliklinisk	12 uker	Fluoxetin	Seks graderingsskalaer, bl.a. HRSD og CGI
De la Fuente et al, 1994 (27)	20	18	Innlagt	31 dager	Karbamazepin	Seks graderingsskalaer
<ul style="list-style-type: none"> • ¹ Resultatene finnes i artikkelteksten • ² Forkortinger: BPD = Borderline Personality Disorder; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; CGI= Clinical Global Impression; HRSD = Hamilton Rating Scale for Depression; SIB = Schedule for Interviewing Borderlines; GAS = Global Assessment Scale; SCL-90 = Hopkins Symptom Checklist-90; Bunney-Hamburg Rating Scale (skala for måling av stemningssymptomer); AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale; CSD = Carrol Scale for Depression; SADS = Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia • ³ Ikke placebokontrollert • ⁴ Kryssforsøksdesign • ⁵ Variasjon for de forskjellige medikamentene. Ti i karbamazepingruppen fullførte, men bare fem i alprazolam-, trifluoperazin- og placebo-gruppene • ⁶ 85 % hadde BPD • ⁷ Sju pasienter tilfredsstilte DSM-III-R-kriteriene for BPD, mens seks andre i fluoxetingruppen hadde borderlinetrek • ⁸ Ca. en tredel hadde BPD 						

De fleste pasienter med én personlighetsforstyrrelse vil også oppfylle kriteriene for minst en annen personlighetsforstyrrelse (28). Det er derfor vanskelig å gjennomføre kliniske studier med pasienter med bare en enkelt personlighetsforstyrrelse. Flere av studiene inneholder opplysninger om komorbide personlighetsforstyrrelser, som oftest schizotyp personlighetsforstyrrelse.

Vårt offisielle diagnosesystem er for tiden ICD-10. Kriteriene i dette systemet er ikke helt de samme som i DSM-systemene (III, III-R og IV). For klinisk praksis antas likevel funnene fra de foreliggende studiene å være overførbare til WHO's diagnosesystem.

Kliniske studier

I litteratur som omhandler psykoterapi av borderlinepasienter har enkelte forfattere, bl.a. Kernberg (29), pekt på nytten av psykofarmaka når pasientens angstnivå gjør det vanskelig å gjennomføre psykoterapi.

Tidlige studier på medikamentell behandling, før borderlinebegrepet kom inn i offisiell diagnostikk, ble gjort på pasienter med diagnosene "pseudonevrotisk schizofreni", "emotionally unstable character disorder" og "hysteroid dysphoria". Symptomer på disse

tilstandene var bl.a. kortvarige stemningssvingninger, impulsivitet, medikamentmisbruk, ”pannevrose”, ”pan-angst”, somatisering, anhedoni og agitert atferd. ”Hysteroid dysphoria” var mer preget av depressive episoder utløst av avvising, hypersomni, hyperfagi og blytung følelse i ekstremitetene. Dette er symptomer som nå oftere assosieres med atypisk depresjon. Medikamentforsøk ved disse tilstandene viste ofte en viss effekt av antidepressiver (imipramin og de irreversible MAO-hemmerne fenelzin og tranylcypromin) og nevroleptika (klorpromazin og trifluoperazin) (30 – 32). Riktignok ble det også observert at imipramin kunne indusere sinne (30). Hos pasienter med ”emotionally unstable character disorder” ble det i en dobbeltblind placebokontrollert studie vist at litium reduserte stemningssvingninger (33). To benzodiazepiner (oxazepam og klordiazepoksid) ble sammenliknet i en kontrollert studie på aggressive pasienter med en blanding av eksplosive, antisosiale og passiv-aggressive trekk (34). Oxazepam gav signifikant bedre angstlindring enn klordiazepoksid, samtidig som det reduserte pasientenes fiendtlighet. Ingen paradoksale sinneutbrudd ble sett for noen av medikamentene.

Nevroleptika

Etter innføringen av kriteriebasert diagnostikk i DSM-III-systemet er det utført åtte dobbeltblinde studier over nevroleptikas effekt (tab 1). Fem av disse er placebokontrollerte. I Leones forsøk, som ikke var placebokontrollert, ble det funnet effekt av både klorpromazin med gjennomsnittsdose 110 mg og loxapin (et lavdosenevroleptikum) i gjennomsnittsdose 15 mg (15). Sistnevnte preparat var signifikant bedre enn klorpromazin. Effekten var mest uttalt for angst, fiendtlighet, mistenksomhet og depressivitet.

Montgomery & Montgomery studerte den suicidforebyggende effekten av fluvoxoldekanoat (20 mg intramuskulært en gang hver 4. uke) hos pasienter med personlighetsforstyrrelser der to tredeler hadde borderlinediagnose i henhold til DSM-III (16). Etter fire måneder var det en signifikant reduksjon i antall nye suicidforsøk i fluvoxolgruppen sammenliknet med placebogruppen. Effekten holdt seg ut forsøksperioden. Forfatterne har imidlertid bare gitt opplysninger om antall pasienter som fullførte studien. Det nevnes at noen pasienter trakk seg, men ikke hvor mange og heller ikke hvorfor.

I Serban & Siegels studie, heller ikke den placebokontrollert, ble effekten av tiotixen (et lavdosepreparat) og haloperidol vurdert (17). Gjennomsnittsdosering var henholdsvis 9 ± 8 mg og 3 ± 1 mg. Materialet bestod av tre omtrent like store grupper: en gruppe der pasientene hadde borderline personlighetsforstyrrelse, en der de hadde schizotyp personlighetsforstyrrelse og en gruppe med begge diagnoser. Det ble funnet markert bedring hos 56 % og moderat bedring hos 28 %. Tiotixen hadde bedre effekt enn haloperidol. I tillegg til effekt på et bredt spekter av symptomer hadde tiotixengruppen en signifikant reduksjon av ”negative self-image” målt med selvutfyllingsskjemaet Borderline Syndrome Index. Ti pasienter trakk seg fra studien pga. bivirkninger eller manglende effekt.

I en senere dobbeltblind studie (18) der tiotixen ble sammenliknet med placebo, påviste man at medikamentet ikke var bedre enn placebo på totalskåre av ”borderlinesymptomer” eller ”schizotype symptomer” målt med Schedule for Interviewing Borderlines (SIB), heller ikke på Global Assessment Scale (GAS) (18). For enkelte symptomer som illusjoner, selvhenføring, ”psykotisisme”, tvangssymptomer og fobisk angst var tiotixen signifikant overlegent placebo. For depressivitet var det ingen forskjell. Placeboeffekten var betydelig, noe som forfatterne oppfattet som en følge av den oppmerksomhet og støtte pasientene fikk av det å være inkludert i studien.

I Cowdry & Gardners studie, hvor karbamazepin, alprazolam, trifluoperazin og tranylcypromin ble vurdert mot placebo, ble karbamazepin og tranylcypromin best tolerert og gav også best klinisk bedring (19). Karbamazepin førte til signifikant mindre utagering. Tranylcypromin førte til signifikant bedring av stemningsleie og redusert impulsivitet.

Lavdosenevroleptikumet i studien, trifluoperazin i gjennomsnittsdose 8 mg, ble dårlig tolerert – bare fem av ti pasienter som startet med dette, fullførte nevroleptikaperioden på seks uker. To pasienter måtte tas ut av forsøket pga. klinisk forverring og tre pga. bivirkninger (en fikk akatisi og to ortostatisk hypotensjon). For de sju pasientene som gjennomførte tre eller flere ukers behandling med trifluoperazin, var effekten signifikant bedre enn placebo på depressivitet, angst og avvissingssensitivitet. Svakheter ved studien var bl.a. det lille materialet og inklusjon av kun kvinner.

Soloff og medarbeidere foretok en grundig studie hvor haloperidol og amitriptylin ble sammenliknet med placebo (20, 35). I denne studien ekskluderte man ikke pasienter med komorbid alvorlig depresjon (major depression). Pasientene responderte signifikant bedre på haloperidol i dosering 4 – 16 mg daglig enn på placebo hva angikk global fungering, depressivitet, fiendtlighet, schizotype symptomer og impulsiv atferd, m.a.o. et bredt spekter av symptomer hos disse pasientene. Medikamentet var faktisk like effektivt som amitriptylin på depressivitet, og bedre på såkalt fiendtlig depresjon (hostile depression).

Senere undersøkte samme forskergruppe effekten av fenelzin (en irreversibel MAO-hemmer), haloperidol og placebo i en todelt studie (21, 22). Gjennomsnittlige døgndoser var fenelzin 60 mg og haloperidol 4 mg. Medikasjon ble startet opp under innleggelse som varte minst to uker, hvoretter pasientene senere ble behandlet ambulant. I den første del av studien med behandlingstid på fem uker kom haloperidol ikke bedre ut enn placebo. Mulige årsaker til dette kan ha vært at materialet bestod av mindre syke pasienter samt at nevroleptikadosen var lavere enn i den foregående studien til Soloff og medarbeidere. En større andel av haloperidolgruppen enn av fenelzingruppen seponerte før fullgått behandlingstid på fem uker (39 % mot 24 %). Forskjellen viste en tendens, men var ikke statistisk signifikant. Seponeringsårsaken var intoleranse for nevroleptikabivirkningene, ofte oppgitt som hypersomni og en følelse av å være blytung i kroppen. I den andre del av studien, der pasientene fikk medikasjon i ytterligere 16 uker, ble haloperidols eneste gunstige effekt funnet på irritabilitet (22). Ellers var nevroleptikagruppen mer plaget med depressivitet, hypersomni og blytung kropp enn både fenelzin- og placebogruppen. Frafallet i de første åtte ukene var signifikant større fra nevroleptikagruppen enn fra placebogruppen (64 % mot 28 %).

I en nyere, ikke placebokontrollert, studie – Battaglia og medarbeidere (23) – sammenliknet man flufenazindekanoat i lav (12,5 mg intramuskulært per md.) og ultralav dose (1,5 mg intramuskulært per md.). Det var en markert reduksjon i ”alvorlig” selvbeskadigelse i begge grupper. For den førstenevnte gruppen var det en tendens til større effekt enn i gruppen med ultralav dose, men forskjellen var ikke statistisk signifikant.

I to åpne studier har klozapin gitt en demping av de fleste symptomer ved tilstanden (36, 37). For tradisjonelle høydosenevroleptika foreligger det ikke flere dobbeltblinde studier enn den tidligere nevnte av Leone (15). Det er kanskje verdt å merke seg at tre pasienter i en åpen studie med tioridazin utviklet melankoliform depresjon som medførte at de måtte tas ut av studien og behandles med antidepressiv medikasjon (38).

Når det gjelder de nye ”atypiske” nevroleptika, har en åpen studie over åtte uker vist effekt av olanzapin (39). For andre av de nyere preparatene var det umulig å finne verken åpne eller kontrollerte studier.

Antidepressiver

Det ble funnet sju kontrollerte studier hvor antidepressiver har vært sammenliknet med placebo og til dels andre medikamentgrupper.

Montgomery & Montgomery undersøkte effekten av mianserin (30 mg daglig som fast dosering) etter gjentatte suicidforsøk (16). De fant ingen effekt av mianserin, slik de gjorde for fluaxoldekanoat. Doseringen var imidlertid lav. Forfatterne sier at den lave dosen kan ha hatt betydning for resultatet.

I Soloff og medarbeideres materiale, hvor amitriptylin (gjennomsnittsdose 149 mg), haloperidol og placebo ble sammenliknet, hadde amitriptylin, i likhet med haloperidol, antidepressiv effekt målt med HAM-D-24 (Hamilton Depression Scale, 24 symptomer) og BDI (Beck Depression Inventory) (35). Men målt med HAM-D-17, som er en versjon av HAM-D hvor bare 17 av de mer "klassiske" symptomer evalueres, hadde amitriptylin ikke signifikant effekt i forhold til placebo. Medikamentet hadde også dempende effekt på angst og fiendtlighet, men i mindre grad enn haloperidol. Amitriptylingruppen oppnådde ikke bedre global fungering målt med GAS, og heller ikke effekt på kognitive/schizotype symptomer. Flere av pasientene som ikke responderte på amitriptylin, fikk en progredierende forverring med økende angst, fiendtlighet, agitasjon og dissosiative symptomer (20). Man fant noe overraskende at pasienter med komorbid alvorlig depresjon (major depression) ikke hadde bedre effekt av antidepressiv enn pasienter med bare emosjonelt ustabil personlighet. Forfatterne stiller derfor spørsmål ved gyldigheten av diagnosen alvorlig depresjon hos borderlinepasienter og peker på at de diagnostiske instrumentene kanskje ikke er velegnet til å beskrive depresjoner hos denne pasientgruppen.

Links og medarbeidere studerte effekten av et annet trisyklisk antidepressiv, desipramin, og litium (24). Gjennomsnittlig desipramindose var 163 ± 39 mg. Det ble ikke funnet signifikant antidepressiv effekt for noen av preparatene, men det var en viss tendens til reduksjon av sinne og suicidalitet, mest uttalt for litium.

Tranlycypromin, en irreversibel MAO-hemmer, ble evaluert i den tidligere nevnte studien av Cowdry & Gardner i sammenlikning med tre andre medikamenter (alprazolam, karbamazepin og trifluoperazin) (19). Med en gjennomsnittsdosering på 40 mg viste tranlycypromin den mest konsistente effekt av alle medikamentene på stemningssymptomer (depressivitet, angst, sinne, avvisningssensitivitet og evne til å føle glede). Pasientene ble også vurdert til å være signifikant mindre impulsive, men det var bare en tendens til færre impulsive handlinger. Det ble oppnådd bedring for global fungering.

I den todelte studien hvor MAO-hemmeren fenelzin og haloperidol ble sammenliknet med placebo, viste fenelzin signifikant effekt på sinne og fiendtlighet i femukersundersøkelsen (21). Dette funnet var sammenfallende med den ovennevnte studien av Cowdry & Gardner vedrørende MAO-hemmeren tranlycypromin (19). Fenelzin hadde overraskende nok ikke effekt på komorbid atypisk depresjon. Ved kontinuasjonsbehandling over 16 uker hadde fenelzin bare beskjeden effekt på depressive symptomer (22).

Det ble funnet effekt av selektive serotoninreopptakshemmere (fluoksetin og sertralin) på symptomer som depressivitet, impulsivitet og suicidalitet i innledende åpne studier (40 – 42). Salzman og medarbeidere sammenliknet fluoksetin med placebo i en dobbeltblind studie (25). Gjennomsnittlig døgndose av fluoksetin var 40 mg. Sinne var det eneste symptomet hvor fluoksetin ble funnet signifikant bedre enn placebo. Fluoksetingruppen ble noe bedre med hensyn til global fungering. Forfatterne påpekte at pasientene ikke var svært dårlige i utgangspunktet (GAF-skåre ved studiestart var ca. 70) og at funnene ikke kan overføres til mer alvorlig syke pasienter.

Coccaro & Kavoussi utførte en kontrollert studie med fluoksetin (20 – 60 mg daglig) og placebo hos pasienter med personlighetsforstyrrelser med impulsiv aggressiv atferd og irritabilitet (26). Fluoksetin førte til signifikant reduksjon av både aggressivitet og irritabilitet samt til global bedring vurdert med CGI-I (Clinical Global Impression Rating of Improvement).

En åpen studie har vist effekt av venlafaxin, med reduksjon av bl.a. somatiske symptomer og impulsiv selvskading (43).

Stemningsstabilisatorer (litium og antiepileptika)

I noen studier og kasuistikker er det vist effekt av litium på voldelig aggressiv atferd hos kriminelle og personer med forskjellig psykiatriske tilstander (44). Det er bl.a. beskrevet som en litiumeffekt at pasienter kan få en mulighet til å tenke seg om i tidsintervallet

mellom impulsen til å handle og selve den aggressive handling, nærmest en slags "refleksjonstid" (reflective delay).

Når det gjelder andre symptomer, så har den tidlige studien av Rifkin og medarbeidere vist effekt på affektlabilitet hos emosjonelt ustabile personer (33). I den senere studien, hvor man undersøkte effekten av litium på pasienter med diagnosen borderline personlighetsforstyrrelse ble det ikke funnet effekt av medikamentet på depressivitet, men det var en mulig reduksjon av sinne og suicidale symptomer (24). Pasientenes polikliniske behandlere vurderte at ti av 11 pasienter responderte på medikasjon. Blant pasientene selv var det sju av 11 som opplevde effekt. Det var ikke opplysninger om serumspil, men gjennomsnittsdosen med litium var 986 mg. Dette tilsvarer bare tre depottabletter Lithionit, m.a.o. muligens en noe lav dose.

Med bakgrunn i at i hvert fall noen borderlinepasienter har et nevropatologisk grunnlag for tilstanden, har flere antiepileptika vært forsøkt. Fenytoin har vist effekt på sinne og irritabilitet hos "nevrotiske" pasienter (45). Karbamazepin førte i en studie til færre utageringsepisoder (sinneutbrudd, suicidale trusler/handlinger, selvskading og fysisk vold mot andre personer eller gjenstander), signifikant mer enn placebo (19). Likeledes ble det registrert effekt på enkelte affektive symptomer. En senere dobbeltblind studie med medikamentet kunne ikke reprodusere funnene (27). Cowdry & Gardner rapporterte for øvrig at tre av 17 pasienter, dvs. 18 %, i deres materiale utviklet melankolske depresjoner i tilslutning til karbamazepinbehandlingen (46). Dette ble antatt å ha årsaksmessig sammenheng med medikamentet. Åpne studier med valproat og lamotrigin har vist en viss, muligens lovende, effekt på affektive symptomer og impulsivitet (47, 48).

Anxiolytika

Angstdempende medikasjon har i svært liten grad vært undersøkt på indikasjonen emosjonelt ustabil personlighet. I den eneste publiserte kontrollerte studien hvor et benzodiazepin (alprazolam) var ett av fire forskjellige medikamenter som ble prøvd ut, fant man at alprazolam ikke førte til global bedring og at det kun var en ikke-signifikant tendens til angstlindring (19). Pasientene ble signifikant mer suicidale, og det ble funnet en betydelig økning av alvorlige utageringer av typen medikamentoverdoser, kutting på håndledd og hals og vold mot andre personer (49). To av 12 pasienter syntes imidlertid å profittere på medikamentet. Studien kunne ikke identifisere prediktorer for positiv eller negativ respons på alprazolam. Andre forfattere har kasuistisk beskrevet positiv effekt av benzodiazepiner (alprazolam, klonazepam) (50, 51).

Andre medikamenter

Betablokkeren propranolol er kasuistisk blitt beskrevet å kunne dempe sinne samt intensitet og hyppighet av voldelige utageringer ved forskjellige nevrologiske og psykiatriske tilstander (52, 53).

I enkelte studier har man funnet at borderlinepasienter har økt nivå av endogene opioider (44). Dette har gitt grunnlag for hypoteser om dysregulering av det endogene opioidsystemet ved tilstanden. På bakgrunn av dette har opiatantagonisten naltrexon vært gitt til pasienter i åpne studier med små materialer (54, 55). Det har da vært sett til dels betydelig reduksjon av dissosiative symptomer og selvskading.

Diskusjon

Enkelte psykofarmaka har en beskjeden, men likevel klinisk verdifull effekt på symptomer og atferd ved tilstanden. Medikamentell behandling kan derfor være et betydningsfullt bidrag til den samlede behandling pasientene får, bl.a. ved å gjøre dem mer tilgjengelige for andre behandlingstiltak.

Nevroleptika, fortrinnsvis lavdosepreparater, har effekt på et bredt spekter av symptomer, kognitive/schizotype, affektive og impulsive, som uttrykk for en generell demping av symptomer. Jo dårligere pasienten er, desto større medikamenteffekt kan forventes. Dosene bør være lavere enn ved schizofrenibehandling. Hos pasienter med overveiende schizotype symptomer bør nevroleptika være førstevalg. Dokumentasjonen for høydosenevroleptika er noe dårligere. Ved bruk av disse må man være oppmerksom på muligheten for melankoliutvikling, dette er observert hos pasienter behandlet med tioridazin. Langtidsbehandling med nevroleptika må frarådes inntil videre pga. mangelfull dokumentasjon og fare for sene bivirkninger.

Antidepressiver har vist varierende effekt på symptomer ved tilstanden. I kontrollerte studier foretatt etter 1981 har trisykliske antidepressiver (amitriptylin, desipramin) ikke hatt overbevisende effekt som tilsier at medikamentgruppen kan anbefales. Preparatenes toksisitet gjør dem også uegnet, i hvert fall i ambulant praksis. De irreversible MAO-hemmerne (tranylcypromin, fenelzin) har hatt noe bedre effekt, da fortrinnsvis på stemningssymptomer (sinne, angst, dysfori, depresjon) og impulsivitet. De kan derfor være velegnet i enkelte tilfeller, spesielt hvis det samtidig er symptomer på atypisk depresjon. Det er tvilsomt om behandling utover fem til seks uker gir vesentlig gevinst (22). De irreversible MAO-hemmerne krever godt samarbeid fra pasientens side, bl.a. med diettforskrifter, og må ordineres på registreringsfritak i Norge. De er derfor mest aktuelle for de bedre fungerende pasientene. Av selektive serotoninreopptakshemmere er bare fluoksetin undersøkt i dobbeltblinde studier. Medikamentet har da hatt virkning på sinne, impulsivitet og global fungering. Med tanke på de selektive serotoninreopptakshemmerens lave toksisitet bør de være førstevalgspreparater blant antidepressiver på indikasjonene stemningssymptomer og impulsivitet. Det må likevel bemerkes at depressivitet hos borderlinepasienter ikke nødvendigvis tilsier at antidepressiver er det naturlige medikamentvalg. Nevroleptika kan faktisk være vel så egnet i korttidsbehandling, da de har vist minst like god antidepressiv effekt som eksempelvis amitriptylin (35).

Litium har antakelig en moderat effekt på affektlabilitet og impulsivitet. Pga. toksisiteten og den alvorlige faren ved overdosering bør man kun forskrive dette til motiverte pasienter der samarbeidet er godt. På samme måte som for de irreversible MAO-hemmerne egner litium seg derfor best for de mer velfungerende pasientene. Av antiepileptika er kun karbamazepin undersøkt i to kontrollerte studier. Funnene i disse er ikke sammenfallende. I sjeldne og vanskelige tilfeller kan forsøk med karbamazepin rettferdiggjøres. Andre antiepileptika har ikke vært forsøkt ut grundig nok foreløpig til at man kan tilrå bruk av dem.

Bruk av benzodiazepiner bør man være svært tilbakeholden med pga. risiko for at de kan provosere frem utagerende atferd (disinhiberende effekt). Noen forfattere mener at disse medikamentene bør være absolutt kontraindisert ved denne personlighetsforstyrrelsen pga. den disinhiberende effekten og faren for tilvenning (56). Propranolol bør kunne forsøkes ved intraktable tilfeller av svær impulsivitet.

Det var ikke mulig å finne publiserte materialer på bruk av psykostimulantia (amfetamin, metylfenidat) ved rene personlighetsforstyrrelser. Medikamentene har derfor neppe noen plass i behandlingen av disse. Men det er pekt på at det ikke er helt uvanlig med komorbiditet med hyperkinetisk atferdsforstyrrelse og personlighetsforstyrrelse, da hyppigst av antisosial type (58). I slike tilfeller kan stimulantia selvsagt være aktuelt.

I tabell 2 foreslås medikamentvalg ved de forskjellige symptomgrupper.

Tabell 2

Medikamentelle behandlingsstrategier ved emosjonelt ustabil personlighet

Symptomgrupper	Medikamentvalg
Kognitive/schizotype symptomer	Nevroleptika

Affektive symptomer	<ul style="list-style-type: none"> • Selektive serotoninreopptakshemmere • Irreversible MAO-hemmere • Litium • Nevroleptika • Karbamazepin?
Impulsivitet/utagering	<ul style="list-style-type: none"> • Selektive serotoninreopptakshemmere • Irreversible MAO-hemmere • Nevroleptika • Litium • Karbamazepin? • Betablokkere?

Medikamentell behandling i praksis

Emosjonelt ustabil personlighet er en persisterende tilstand med vekslende type og intensitet av symptomer og atferd. For pasienten selv vil personlighetstrekkene og atferden ofte ikke oppleves som jegfremmed. Sykdomsfølelse trenger ikke å være til stede. Dette kan gjøre det vanskelig å nå frem til enighet om at pasienten har problemer og trenger behandling. Det kan derfor by på spesielle utfordringer å forordne medikamentell behandling:

- – Først og fremst må så god diagnostikk som mulig gå forut for behandling. Bruk tid, innhent nødvendig informasjon (bl.a. fra komparenter) og grundig anamnese, ev. supplert med diagnostiske intervjuer. Personlighetsforstyrrelser underdiagnostiseres antakeligvis. På den annen side feildiagnostiseres noen personer til å ha borderlinetilstander selv om de egentlig har andre lidelser. Eksempelvis kan en depresjon eller en schizofreni være såpass atypisk at den fenomenologisk fremtrer som en personlighetsforstyrrelse. Pasienten kan da få feil behandling.
- – Det er derfor viktig først å behandle såkalte akse I-tilstander adekvat.
- – Foreligger det med rimelig stor grad av sikkerhet en emosjonelt ustabil personlighet, bør man avvente oppstart av medikamentell behandling noen tid hvis mulig. Mange kriser og symptomforverringar går i remisjon spontant eller ved hjelp av ikke-medikamentell behandling.
- – Medikamentell behandling må forankres i en terapeutisk allianse. Dersom pasienten får samtalebehandling av en annen terapeut, er det hensiktsmessig at denne og legen som forskriver medikasjon har mulighet til å samarbeide.
- – Samspillet mellom pasient og behandler må vies spesiell oppmerksomhet. Medikasjonen i seg selv kan bli et middel pasienten utagerer gjennom. Det bør være hyppige konsultasjoner, iallfall i starten. Legen må ev. søke råd og veiledning fra kolleger og medarbeidere.
- – Målsetting med og varighet av behandlingen må klargjøres tydelig. Pasienten må få nøktern informasjon om hva som kan oppnås. Urealistiske forventninger må dempes.
- – Unngå helst flere medikamenter samtidig. Bruk fortrinnsvis ett preparat om gangen i en avgrenset tidsperiode.
- – Medikamentell behandling må sees på som en del av et samlet behandlingstilbud hvor flere instanser samhandler (psykiatri, primærhelsetjeneste, sosialtjeneste, rusbehandlingstilbud, ansvarsgruppe).

- – I praksis står man iblant overfor en dårlig pasient som allerede bruker en rekke medikamenter. Det kan eksempelvis dreie seg om ett eller flere benzodiazepiner, opiatholdige analgetika og muligens flere andre psykofarmaka. I slike tilfeller kan sykehusinnleggelse være den beste behandling. Det gir da rammer, struktur og kontrollbetingelser for nedtrapping/seponering av medikamenter og ev. oppstart av ny og mer hensiktsmessig medikasjon.
- – Ingen av de omtalte preparatene er registrert med emosjonelt ustabil personlighet som indikasjon. All farmakologisk behandling av pasienten må derfor sees på som rettet mot enkeltsymptomer eller en gruppe av symptomer. Det er da viktig med adekvate journalnedtegnelser og tidsbegrensinger for medikamentbruk.

Jeg takker forskningsleder Lennart Wetterberg ved Psykiatrisk avdeling ved sykehuset for nyttig hjelp med artikkelen.

Det fremgår at den dokumenterte effekt av psykofarmaka for emosjonelt ustabil personlighet er begrenset. Det er noen godt gjennomførte kontrollerte studier. I tillegg er det publisert flere fyllidige engelskspråklige oversiktsartikler om medikamentell behandling av personlighetsforstyrrelser (10, 11, 56). Medikamenter innen de fleste hovedgrupper av psykofarmaka er undersøkt. Pasientenes spesielle psykopatologi legger begrensninger på mulighetene til å gjennomføre kliniske studier. Det kan være vanskelig å rekruttere et tilstrekkelig antall egnede pasienter som bl.a. må være samarbeidsvillige. I de fleste studiene har man ekskludert pasienter med tilstander som bl.a. rusmisbruk, affektive og psykotiske lidelser i undersøkelsestiden. Dette bidrar til at utvalgene ikke blir helt representative for den kliniske hverdag. Studiene har også relativt store frafall av pasienter underveis, noe som ikke bare kan settes i sammenheng med medikamenteffekter. Pasienter med patologiske personlighetstrekk har større tendens enn andre til å trekke seg ut av medikamentstudier, også når de får placebo (57). De fleste studiene er av kort varighet. Bare noen få av dem strekker seg utover seks uker. Diagnosesystemene revideres relativt hyppig, slik at sammenlikninger mellom studier fra forskjellige epoker blir vanskelig. Graderingsskalaene (rating scales) som er brukt, er overveiende symptomorienterte og derfor mest tilpasset tilstander som bl.a. psykoser og depresjoner (akse I-tilstander i henhold til DSM-systemet), i mindre grad er de egnet til vurdering av til grunnliggende personlighetstrekk. Dessuten endres pasientenes psyke over tid, slik at de i noen faser har intrapsykiske plager (for eksempel anhedoni og identitetsforstyrrelse) og i andre faser større grad av

observerbare symptomer og avvikende atferd. Det vil kreve studier over lengre tid og med et bredt register av måleredskaper for å evaluere medikamenteffekt i alle sykdomsfaser.

LITTERATUR

1. Kringlen E. Psykiatri. 6. utg. Oslo: Universitetsforlaget, 1997.
2. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Genève: WHO, 1992.
3. Swartz M, Blazer D, George L, Winfield I. Estimating the prevalence of borderline personality disorder in the community. *Journal of Personality Disorder* 1990; 4: 257 – 72.
4. McGlashan TH. The Chestnut Lodge follow-up study, III: long term outcome of borderline personalities. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 20 – 30.
5. Paris J. Completed suicide in borderline personality disorder. *Psychiatric Annals* 1990; 20: 19 – 21.

6. Perry JC, Banon E, Ianni F. Effectiveness of psychotherapy for personality disorders. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1312 – 21.
7. Karterud S, Vaglum S, Friis S, Irion T, Johns S, Vaglum P. Day hospital therapeutic community treatment for patients with personality disorders. *J Nerv Ment Dis* 1992; 180; 238 – 43.
8. Androlunis PA, Gluech BC, Stroebel CF, Vogel NG. Borderline personality subcategories. *J Nerv Ment Dis* 1982; 170: 670 – 9.
9. Skodol AE, Buckley P, Charles E. Is there a characteristic pattern to the treatment history of clinic outpatients with borderline personality? *J Nerv Ment Dis* 1983; 171: 405 – 10.
10. Soloff PH. Is there any drug treatment of choice for the borderline patient? *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89 (suppl 379): 50 – 5.
11. Gitlin MJ. Pharmacotherapy of personality disorders: conceptual framework and clinical strategies. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 343 – 53.
12. Bloom F, Kupfer D, red. *Psychopharmacology: fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1996.
13. Janicak PG, Davis JM, Prescorn SH, Ayd FJ jr. *Principles and practice of psychopharmacotherapy*. 2. utg. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
14. Lingjærde O. *Psykofarmaka*. Oslo: Tano, 1988.
15. Leone NF. Response of borderline patients to loxapine and chlorpromazine. *J Clin Psychiatry* 1982; 43: 140 – 50.
16. Montgomery SA, Montgomery DB. Pharmacological prevention of suicidal behaviour. *J Affect Disord* 1982; 4: 291 – 8.
17. Serban G, Siegel S. Response of borderline and schizotypal patients to small doses of thiothixene and haloperidol. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1455 – 58.
18. Goldberg SC, Schulz SC, Schulz PM, Resnick RJ, Hamer RM, Friedel RO. Borderline and schizotypal personality disorders treated with low-dose thiothixene vs placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 680 – 6.
19. Cowdry RW, Gardner DL. Pharmacotherapy of borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 111 – 9.
20. Soloff PH, George A, Nathan S, Schulz PM, Ulrich RF, Perel JM. Progress in pharmacotherapy of borderline disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 691 – 7.
21. Soloff PH, Cornelius J, George A, Nathan S, Perel JM, Ulrich RF. Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 377 – 85.
22. Cornelius J, Soloff PH, George A, Ulrich RF, Perel JM. Haloperidol vs. phenelzine in continuation therapy of borderline disorders. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29: 333 – 7.
23. Battaglia J, Wolff TK, Wagner-Johnson DS, Rush AJ, Carmody TJ, Basco MR. Structured diagnostic assessment and depot fluphenazine treatment of multiple suicide attempters in the emergency department. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 361 – 72.
24. Links PS, Steiner M, Boiago I, Irwin D. Lithium therapy for borderline patients: preliminary findings. *J Personality Disord* 1990; 4: 173 – 81.
25. Salzman C, Wolfson AN, Schatzberg A, Looper J, Henke R, Albanese M et al. Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. *J*

Clin Psychopharmacol 1995; 15: 23 – 9.

26. Coccaro EF, Kavoussi RJ. Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 1081 – 8.
27. De la Fuente JM, Lotstra F. A trial of carbamazepine in borderline personality disorder. Eur Neuropsychopharmacol 1994; 4: 479 – 86.
28. Widiger TA, Rogers JH. Prevalence and comorbidity of personality disorders. Psychiatric Annals 1989; 19: 132 – 6.
29. Kernberg O. Borderline conditions and pathological narcissism. New York: Jason Aronson, 1975.
30. Klein DF. Psychiatric diagnosis and a typology of clinical drug effects. Psychopharmacol (Berl) 1968; 13: 359 – 86.
31. Hedberg DL, Houck JH, Glueck BC jr. Tranylcypromine-trifluoperazine combination in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 1971; 127: 1141 – 6.
32. Liebowitz MR, Klein DF. Hysteroid dysphoria. Psychiatr Clin North Am 1979; 2: 555 – 75.
33. Rifkin A, Quitkin F, Carillo C, Blumberg AG, Klein DF. Lithium carbonate in emotionally unstable character disorder. Arch Gen Psychiatry 1972; 27: 519 – 23.
34. Lion JR. Benzodiazepines in the treatment of aggressive patients. J Clin Psychiatry 1979; 40: 70 – 1.
35. Soloff PH, George A, Nathan S, Schulz PM, Cornelius JR, Herring J et al. Amitriptylin versus haloperidol in borderlines: final outcomes and predictors of response. J Clin Psychopharmacol 1989; 9: 238 – 46.
36. Frankenburg FR, Zanarini MC. Clozapine treatment of borderline patients: a preliminary study. Compr Psychiatry 1993; 34: 402 – 5.
37. Benedetti F, Sforzini L, Colombo C, Maffei C, Smeraldi E. Low-dose clozapine in acute and continuation treatment of severe borderline personality disorder. J Clin Psychiatry 1998; 59: 103 – 7.
38. Teicher MH, Glod CA, Aaronsen ST, Gunter PA, Schatzberg AF, Cole JO. Open assessment on the safety and efficacy of thioridazine in the treatment of patients with borderline personality disorder. Psychopharmacol Bull 1989; 25: 535 – 49.
39. Schulz SC, Camlin KL, Berry SA, Jesberger JA. Olanzapine safety and efficacy in patients with borderline personality disorder and comorbid dysthymia. Biol Psychiatry 1999; 46: 1429 – 35.
40. Norden MJ. Fluoxetine in borderline personality disorder. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat 1989; 13: 885 – 93.
41. Markovitz PJ, Calabrese JR, Schulz SC, Meltzer HY. Fluoxetine in the treatment of borderline and schizotypal personality disorders. Am J Psychiatry 1991; 148: 1064 – 7.
42. 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.
43. Markovitz PJ, Wagner SC. Venlafaxine in the treatment of borderline personality disorder. Psychopharmacol Bull 1995; 31: 773 – 7.
44. Soloff PH. Pharmacological therapies in borderline personality disorder. I: Paris J, red. Borderline personality disorder. Etiology and treatment. Washington, D.C.: American Psychiatric Press, 1993: 319 – 48.

45. Stephens JH, Schaffer JW. A controlled study of the effects of diphenylhydantoin on anxiety, irritability, and anger in neurotic outpatients. *Psychopharmacol (Berl)* 1970; 17: 169 – 81.
46. Gardner DL, Cowdry RW. Development of melancholia during carbamazepine treatment in borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 236 – 9.
47. Stein DJ, Simeon D, Frenkel M, Islam MN, Hollander E. An open trial of valproate in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 506 – 10.
48. Pinto OC, Akiskal HS. Lamotrigine as a promising approach to borderline personality: an open case series without concurrent DSM-IV major mood disorder. *J Affect Disord* 1998; 51: 333 – 43.
49. Gardner DL, Cowdry RW. Alprazolam-induced dyscontrol in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 98 – 100.
50. Faltus FJ. The positive effect of alprazolam in the treatment of three patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 802 – 3.
51. Freinhar JP, Alvarez WA. Clonazepam: a novel therapeutic adjunct. *Int J Psychiatry Med* 1985 – 1986; 15: 321 – 8.
52. Yudofsky S, Williams D, Gorman J. Propranolol in the treatment of rage and violent behavior in patients with chronic brain syndromes. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 218 – 20.
53. Haspel T. Beta-blockers and the treatment of aggression. *Harv Rev Psychiatry* 1995; 2: 274 – 81.
54. Roth AS, Ostroff RB, Hoffman RE. Naltrexone as a treatment for repetitive self-injurious behavior: an open-label trial. *J Clin Psychiatry* 1995; 2: 274 – 81.
55. Bohus MJ, Landwehrmeyer GB, Stiglmayr CE, Limberger MF, Böhme R, Schmahl CG. Naltrexone in the treatment of dissociative symptoms in patients with borderline personality disorder. An open-label trial. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 598 – 603.
56. Stein G. Drug treatment of the personality disorders. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 167 – 84.
57. Reich J. The effect of personality on placebo response in panic patients. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178: 699 – 702.
58. Gittelman R, Mannuzza S, Shenker R, Bonagura N. Hyperactive boys almost grown up. 1. Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 937 – 47.

Publisert: 10. august 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 23. juni 2026.