

Pemahaman Neurobiologis *Borderline Personality Disorder*: Tinjauan Literatur

Gst. Ayu Maharatih^{1*}, Adwin Setyanagara¹

ABSTRAK

Borderline Personality Disorder (BPD) merupakan gangguan kepribadian yang kompleks dan ditandai oleh ketidakstabilan emosi, impulsivitas, gangguan kognitif, serta pola hubungan interpersonal yang maladaptif. Dalam beberapa dekade terakhir, pemahaman terhadap BPD telah berkembang dari pendekatan psikososial semata menuju kerangka neurobiologis yang lebih komprehensif. Artikel ini bertujuan untuk meninjau secara sistematis dasar neurobiologis BPD dengan mengintegrasikan temuan dari studi neuroimaging, neurokimia, genetik–epigenetik, neurodevelopmental, dan neuropsikologis. Berbagai bukti menunjukkan adanya disfungsi pada sistem fronto-limbik, termasuk hiperaktivitas amigdala, hipoaktivasi korteks prefrontal, serta perubahan struktural pada hipokampus dan jaringan parietal, yang berkontribusi terhadap disregulasi emosi dan kontrol impuls. Selain itu, gangguan pada sistem neurotransmitter seperti serotonin, dopamin, glutamat, serta sistem opioid endogen dan oksitosin berperan penting dalam impulsivitas, disforia, dan kesulitan relasional. Faktor genetik dan epigenetik, khususnya yang berkaitan dengan trauma masa kanak-kanak dan disregulasi aksis hipotalamus–pituitari–adrenal, memperkuat kerentanan neurobiologis terhadap BPD. Gangguan konektivitas jaringan otak berskala besar, termasuk *default mode network*, *saliency network*, dan *executive control network*, turut menjelaskan ketidakstabilan afektif, gangguan konsep diri, serta defisit kognitif yang sering menyertai BPD. Pemahaman multidimensional mengenai mekanisme neurobiologis ini menegaskan pentingnya pendekatan diagnosis dan tatalaksana yang terintegrasi, individual, dan berbasis bukti untuk meningkatkan prognosis dan kualitas hidup individu dengan BPD.

Kata Kunci: *Borderline Personality Disorder*; neurobiologi; regulasi emosi; sistem fronto-limbik; trauma masa kanak-kanak; konektivitas jaringan otak; gangguan kognitif

1. Departemen Psikiatri, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret; Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi, Surakarta, Indonesia

* ✉ email: maharatih.psy07@gmail.com

PENDAHULUAN

Borderline Personality Disorder (BPD) merupakan gangguan kepribadian yang ditandai oleh ketidakstabilan emosi, hubungan interpersonal yang bermasalah, perilaku impulsif, serta citra diri yang tidak konsisten^{1,7}. Gangguan ini umumnya mulai muncul pada akhir masa remaja hingga awal dewasa dan sering kali menyebabkan disfungsi sosial dan pekerjaan yang signifikan, disertai penurunan kualitas hidup individu yang mengalaminya¹⁰. Kompleksitas klinis BPD serta tingginya risiko perilaku melukai diri dan bunuh diri menjadikan gangguan ini sebagai salah satu kondisi paling menantang dalam praktik psikiatri dan pelayanan kesehatan mental^{7,10}.

Seiring berkembangnya penelitian di bidang neuropsikiatri, BPD tidak lagi dipahami semata-mata sebagai gangguan psikososial, melainkan sebagai kondisi dengan dasar neurobiologis yang kuat. Berbagai studi neuroimaging menunjukkan adanya perubahan struktural dan fungsional pada area otak yang terlibat dalam regulasi emosi, kontrol impuls, dan respons terhadap stres, termasuk korteks prefrontal, amigdala, dan hipokampus^{22,25,6}. Temuan ini menegaskan bahwa pemahaman neurobiologi BPD sangat penting untuk mendukung pengembangan strategi diagnostik dan terapeutik yang lebih efektif dan bertarget.

Dari perspektif neurobiologis, ketidakseimbangan antara sistem limbik yang hiperaktif—terutama amigdala—dan fungsi regulatif korteks prefrontal yang melemah merupakan salah satu mekanisme utama yang menjelaskan gejala inti BPD, seperti hipersensitivitas emosional dan impulsivitas^{16,22}. Selain itu, disfungsi sistem neurotransmiter, termasuk serotonin dan dopamin, serta disregulasi aksis hipotalamus–pituitari–adrenal turut berkontribusi terhadap ketidakstabilan emosi, perilaku impulsif, dan respons stres yang maladaptif pada individu dengan BPD^{2,6}.

Prevalensi BPD bervariasi tergantung pada konteks penelitian, metode diagnostik, dan populasi yang diteliti. Studi epidemiologis menunjukkan bahwa prevalensi BPD di populasi umum dewasa berkisar antara 1,4% hingga 2,7%, dengan beberapa survei populasi melaporkan angka yang lebih tinggi^{7,10}. Dalam layanan kesehatan primer, prevalensi dapat mencapai sekitar 6%, sementara pada layanan psikiatri rawat jalan berkisar antara 10–18%, dan meningkat hingga sekitar 20–25% pada unit rawat inap psikiatri⁷. BPD juga lebih sering terdiagnosis pada perempuan, meskipun perbedaan gender ini kemungkinan dipengaruhi oleh bias diagnostik dan faktor sosial-budaya^{23,10}.

Selain prevalensi yang signifikan, BPD ditandai oleh tingkat komorbiditas yang sangat tinggi dengan gangguan psikiatri lain, termasuk gangguan mood, gangguan kecemasan, dan gangguan penggunaan zat, yang memperburuk perjalanan penyakit serta meningkatkan risiko komplikasi klinis^{7,15}. Tingginya angka percobaan bunuh diri dan perilaku melukai diri semakin menegaskan pentingnya pendekatan yang holistik, interdisipliner, dan berbasis bukti dalam penanganan BPD¹⁰. Oleh karena itu, pemahaman yang komprehensif mengenai prevalensi serta dasar neurobiologis BPD sangat krusial untuk perencanaan layanan kesehatan mental dan pengembangan intervensi yang lebih efektif dalam mengurangi beban gangguan ini.

METODE

Artikel ini disusun menggunakan metode tinjauan literatur naratif untuk mengkaji dasar neurobiologis *Borderline Personality Disorder* (BPD). Penelusuran literatur dilakukan melalui basis data ilmiah internasional, termasuk *PubMed*, *Scopus*, dan *Google Scholar*, dengan menggunakan kata kunci “*Borderline Personality Disorder*”, “*neurobiology*”, “*neuroimaging*”, “*emotion regulation*”, “*genetics*”, dan “*childhood trauma*”, baik secara terpisah maupun kombinasi. Kriteria inklusi meliputi artikel

penelitian empiris, meta-analisis, dan tinjauan sistematis yang dipublikasikan dalam jurnal bereputasi, berbahasa Inggris, dan relevan dengan aspek neurobiologi BPD, seperti neuroimaging, neurotransmitter, genetik–epigenetik, neurodevelopmental, dan fungsi kognitif. Artikel yang tidak relevan dengan fokus neurobiologis atau hanya membahas aspek psikososial tanpa dasar biologis dikeluarkan dari tinjauan. Literatur yang terpilih dianalisis secara kualitatif dan disintesis untuk mengidentifikasi pola temuan utama, konsistensi hasil, serta kesenjangan penelitian yang ada. Hasil sintesis kemudian disajikan secara tematik guna memberikan pemahaman yang komprehensif mengenai mekanisme neurobiologis yang mendasari *Borderline Personality Disorder*.

REVIEWS

Diagnosis

Gangguan Kepribadian Ambang (*Borderline Personality Disorder* atau BPD) merupakan gangguan kepribadian yang ditandai oleh pola menetap ketidakstabilan emosi, hubungan interpersonal yang bermasalah, gangguan kognitif, serta perilaku impulsif yang maladaptif^{1,7}. Pola-pola ini bersifat pervasive, muncul pada berbagai konteks kehidupan, dan umumnya mulai tampak pada akhir masa remaja atau awal dewasa, serta menyebabkan gangguan fungsi sosial dan pekerjaan yang signifikan.

Menurut Gunderson *et al.*⁷, manifestasi klinis BPD dapat dipahami melalui empat sektor utama yang dikenal sebagai *borderline sectors*. Keempat sektor ini mencerminkan dimensi inti gangguan dan berkontribusi terhadap heterogenitas presentasi klinis BPD. Variasi ekspresi gejala pada tiap individu menyebabkan perbedaan tingkat keparahan dan kombinasi gejala, yang dalam beberapa kasus juga dapat ditemukan dalam spektrum keluarga, menunjukkan adanya komponen kerentanan yang diturunkan.

Sektor afektif dalam BPD berfokus pada disregulasi emosi yang berat dan persisten. Individu dengan BPD sering

mengalami perasaan kesepian, kekosongan internal, serta kemarahan intens yang tidak proporsional dengan pemicu situasional. Selain itu, perubahan suasana hati yang cepat dan ekstrem—yang dapat berlangsung dari beberapa jam hingga beberapa hari—merupakan ciri khas sektor ini⁷. Ketidakmampuan dalam mengelola respons emosional tersebut berkontribusi pada ketegangan interpersonal, peningkatan impulsivitas, serta risiko perilaku merusak diri.

Sektor interpersonal menggambarkan pola hubungan yang tidak stabil, intens, dan penuh konflik. Individu dengan BPD cenderung menunjukkan fluktuasi ekstrem dalam persepsi terhadap orang lain, yang ditandai oleh pola idealisasi dan devaluasi yang cepat. Ketakutan yang mendalam terhadap penolakan atau pengabaian sering kali mendorong perilaku interpersonal yang manipulatif, tuntutan emosional berlebihan, serta rasa berhak (*entitlement*) yang maladaptif⁷. Pola relasional ini memperkuat rasa tidak aman kronis dan memperburuk ketidakstabilan emosional.

Sektor kognitif dan perilaku mencakup gangguan persepsi realitas serta kecenderungan perilaku impulsif yang berisiko tinggi. Secara kognitif, individu dengan BPD dapat mengalami gejala disosiatif dan ide paranoid yang bersifat transien, terutama ketika berada dalam kondisi stres emosional yang intens⁷. Pada sektor perilaku, impulsivitas dapat terwujud dalam penyalahgunaan zat, perilaku menyakiti diri (*self-injury*), serta ancaman atau percobaan bunuh diri yang berulang. Kombinasi faktor-faktor ini menjadikan BPD sebagai salah satu gangguan mental dengan tingkat morbiditas dan risiko bunuh diri yang tinggi¹⁰.

Kompleksitas diagnosis BPD menuntut pendekatan klinis yang komprehensif dan berbasis kriteria diagnostik yang jelas. Oleh karena itu, intervensi psikoterapi yang terstruktur, seperti *Dialectical Behavior Therapy* (DBT), direkomendasikan sebagai

pendekatan utama untuk membantu individu dengan BPD mengembangkan keterampilan

regulasi emosi, toleransi distres, dan fungsi interpersonal yang lebih adaptif⁷⁻¹⁰.

Tabel 1. Fenotipe Gejala *Borderline Personality Disorder* (BPD)⁷.

No	Fenotipe Gejala BPD	Deskripsi Utama
1	Ketidakstabilan Interpersonal	Hubungan interpersonal yang tidak stabil dan penuh konflik; pola relasi yang bergantian antara keterlibatan berlebihan dengan orang lain dan penarikan diri secara sosial.
2	Gangguan Kognitif dan Konsep Diri	Gangguan identitas seperti citra diri yang tidak matang dan perasaan hampa; gangguan kognitif termasuk ide paranoid transien atau gejala disosiatif yang muncul saat berada di bawah stres.
3	Disregulasi Afektif dan/atau Emosional	Labilitas emosi yang tinggi; ekspresi emosi disfungsional yang intens seperti kemarahan, kecemasan, dan depresi; hipersensitivitas interpersonal terhadap penolakan atau kritik.
4	Disregulasi Perilaku	Perilaku impulsif; perilaku menyakiti diri; gestur, ancaman, atau percobaan bunuh diri yang berulang.

Berdasarkan kriteria diagnostik yang ditetapkan dalam *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) oleh American Psychiatric Association, gangguan kepribadian tertentu, seperti *Borderline Personality Disorder* (BPD), ditandai oleh pola ketidakstabilan yang mencakup aspek hubungan interpersonal, citra diri, emosi, serta kontrol impuls. Ketidakstabilan ini muncul sejak awal masa dewasa dan dapat ditemukan dalam berbagai konteks kehidupan individu. Untuk diagnosis, seseorang harus menunjukkan setidaknya lima atau lebih dari kriteria yang telah ditentukan, seperti ketakutan yang ekstrem terhadap pengabaian, pola hubungan yang intens namun tidak stabil, serta perubahan citra diri yang signifikan¹.

Menurut DSM-5, diagnosis BPD ditegakkan jika individu menunjukkan setidaknya lima dari sembilan gejala utama, yang meliputi¹:

1. Upaya frustrasi untuk menghindari ditinggalkan, baik secara nyata maupun imajiner.
2. Hubungan interpersonal yang tidak stabil dan intens, yang ditandai oleh siklus idealisasi dan devaluasi.
3. Gangguan identitas, yang ditandai dengan citra diri yang tidak stabil.

4. Impulsivitas dalam dua atau lebih aspek yang berisiko (misalnya, pengeluaran uang berlebihan, seks berisiko, penyalahgunaan zat, mengemudi sembrono, makan berlebihan).
5. Perilaku atau ancaman bunuh diri berulang, atau tindakan melukai diri sendiri.
6. Ketidakstabilan afektif akibat reaktivitas suasana hati yang tinggi.
7. Perasaan kosong yang kronis.
8. Kemarahan yang tidak sesuai dan sulit dikendalikan.
9. Ide paranoid sementara atau gejala disosiatif berat akibat stres.

Diagnosis BPD sering kali memerlukan pendekatan multidisipliner dengan keterlibatan psikiater, psikolog klinis, serta pemeriksaan neuroimaging untuk mengonfirmasi keterlibatan struktur otak tertentu. Diagnosis BPD harus dilakukan dengan hati-hati, karena gejalanya dapat menyerupai gangguan lain seperti gangguan bipolar, gangguan depresi mayor, dan gangguan kecemasan umum. Oleh karena itu, wawancara klinis yang mendalam, asesmen psikologis, serta riwayat perkembangan pasien harus dipertimbangkan dalam proses diagnosis¹.

Patologi Dan Neurobiologi

Penelitian tentang dasar biologis dari Gangguan Kepribadian Ambang (*Borderline Personality Disorder* atau BPD) kini lebih fokus pada visualisasi langsung struktur dan fungsi otak menggunakan teknologi pencitraan neuroimaging. Temuan utama menunjukkan bahwa sejumlah wilayah otak yang terlibat dalam pemrosesan emosi berperan besar dalam BPD, seperti amigdala, insula, korteks cingulate posterior, hipokampus, korteks cingulate anterior, dan wilayah regulasi prefrontal. Wilayah-wilayah ini mencakup korteks prefrontal orbital, korteks prefrontal dorsolateral, dan korteks prefrontal lateral ventral. Masing-masing area tersebut berhubungan dengan fungsi-fungsi seperti pengambilan keputusan, kontrol impuls, empati, serta pemrosesan emosi yang sangat terganggu pada individu dengan BPD¹⁶.

Gangguan Kepribadian Ambang (*Borderline Personality Disorder* atau BPD) sering kali dikaitkan dengan disfungsi pada sistem fronto-limbik otak, yang mengarah pada ketidakmampuan untuk mengatur emosi dengan baik (Gambar 1). Hal ini terutama terkait dengan aktivitas berlebihan pada struktur limbik, seperti amigdala, hipokampus, dan korteks cingulate anterior, yang semuanya terlibat dalam pemrosesan emosi. Penelitian menunjukkan bahwa pasien BPD menunjukkan hiperaktivitas amigdala kiri yang konsisten sebagai respons terhadap rangsangan negatif, yang mengarah pada reaksi emosional yang sangat kuat terhadap ancaman atau penolakan. Hiperaktivitas ini juga ditemukan pada amigdala dan hipokampus saat pemrosesan emosional, yang merupakan temuan paling kuat dalam pencitraan neuroimaging terkait BPD¹⁰.

Selain itu, aktivasi korteks cingulate anterior dorsal (*dorsal anterior cingulate cortex*, dACC) memainkan peran penting dalam pemrosesan rasa sakit fisik dan sosial. Pada pasien BPD, dACC menunjukkan peningkatan aktivasi yang mencerminkan

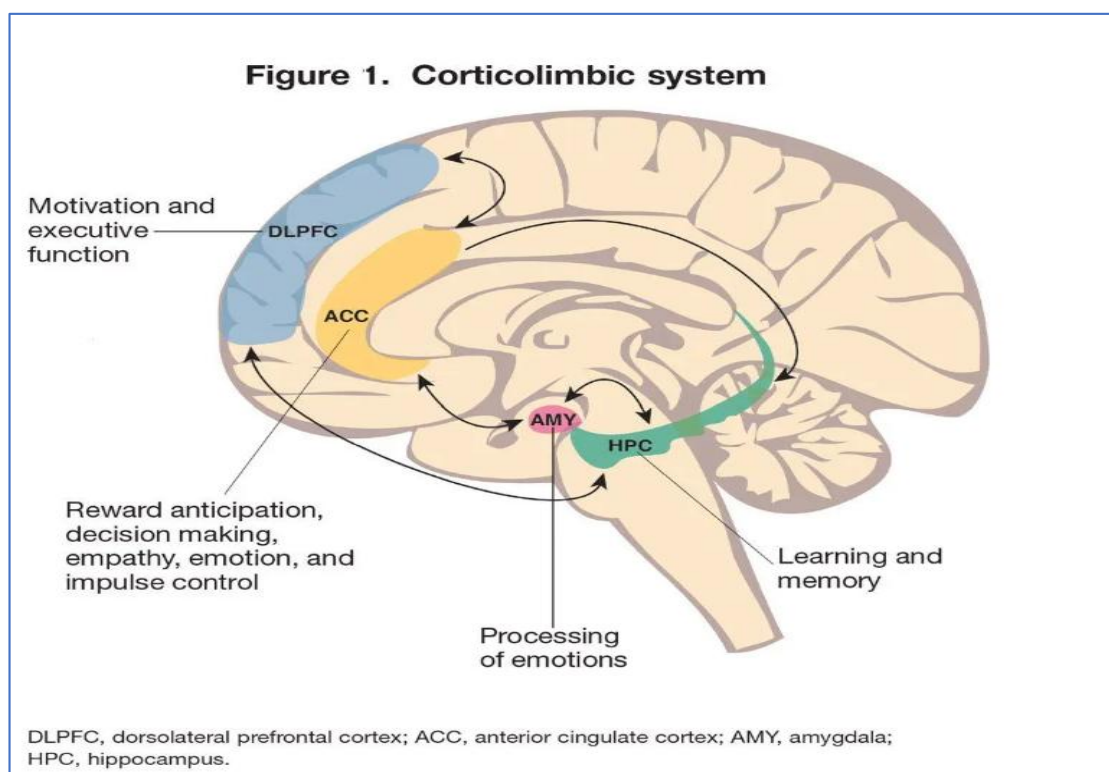
kepekaan yang lebih tinggi terhadap potensi ancaman atau penolakan, bahkan ketika tidak ada ancaman yang nyata. Aktivasi yang tinggi ini berhubungan dengan pengolahan rasa sakit emosional yang lebih intens. Penelitian juga menunjukkan bahwa perubahan pada sirkuit pemrosesan rasa sakit afektif dapat memengaruhi pengalaman nyeri, yang terkait dengan hipalgesia (penurunan sensitivitas rasa sakit) pada individu yang melakukan perilaku menyakiti diri tanpa niat bunuh diri²⁶. Hal ini menunjukkan bahwa mekanisme biologis dalam BPD dapat memengaruhi cara individu merasakan dan merespons rasa sakit emosional serta fisik.

Pada pasien dengan Gangguan Kepribadian Ambang (*Borderline Personality Disorder* atau BPD), sejumlah sistem biologis menunjukkan keterlibatan yang signifikan, terutama yang dipengaruhi oleh pengalaman trauma masa kecil. Beberapa sistem biologis yang terlibat termasuk aksis hipotalamus–hipofisis–adrenal (HPA axis), mekanisme neurotransmisi, sistem opioid endogen, serta neuroplastisitas. Penelitian neuroimaging menunjukkan bahwa pasien BPD mengalami penurunan volume di amigdala dan hipokampus, yang merupakan wilayah otak yang berperan dalam respons terhadap stres, pengaturan emosi, serta fungsi kognitif dan memori. Selain itu, ditemukan pula peningkatan jumlah reseptor μ -opioid pada area yang sama, yang berperan dalam pengolahan rasa sakit dan regulasi emosi². Perubahan pada sistem-sistem ini menggambarkan aspek biologis yang mendalam dalam patogenesis BPD, serta memperlihatkan hubungan kompleks antara trauma masa kecil dan perubahan struktural serta fungsional pada otak.

Faktor neurotropik, khususnya *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), memainkan peran penting sebagai mediator utama stres yang memengaruhi konektivitas neuron, arborisasi dendritik, plastisitas sinaptik, dan neurogenesis (Gambar 2). Pada pasien dengan Gangguan Kepribadian

Ambang (*Borderline Personality Disorder* atau BPD), penelitian menunjukkan bahwa kekerasan atau trauma masa kecil dapat menyebabkan perubahan epigenetik yang memengaruhi gen-gen penting, termasuk BDNF, yang berhubungan dengan fungsi otak dan perkembangan saraf. Modifikasi epigenetik ini dapat meningkatkan kerentanan terhadap perkembangan patologi BPD. Hipotesis yang diajukan menyatakan

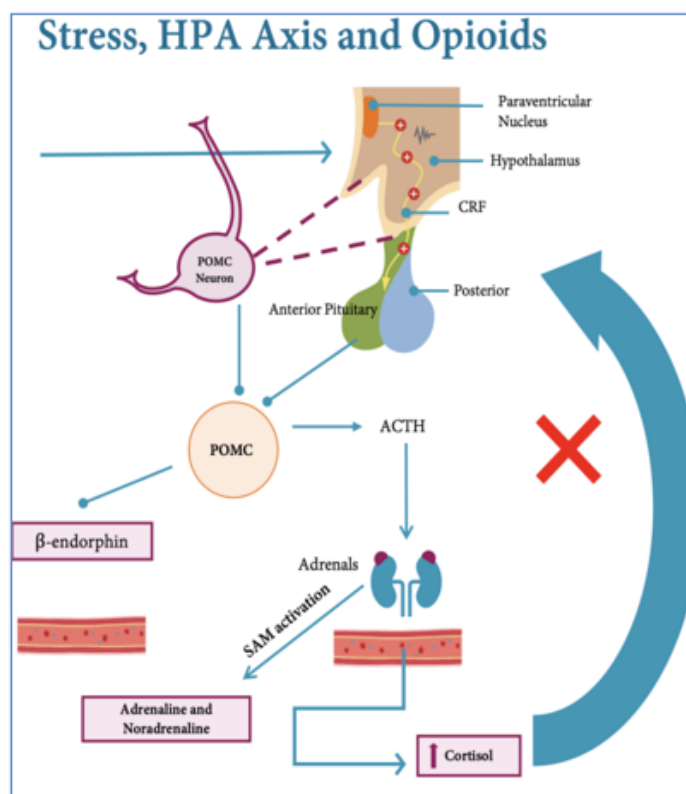
bahwa trauma masa kecil dapat berhubungan dengan perubahan tanda tangan epigenetik BDNF, yang pada gilirannya dapat mengubah fungsi kognitif pada pasien BPD. Penelitian juga mengungkapkan bahwa tingginya tingkat metilasi gen yang ditemukan pada pasien BPD berhubungan dengan penurunan ekspresi gen, yang memperburuk gangguan kognitif dan emosional pada individu tersebut².



Gambar 1. Corticolimbic System and Its Role in Emotion Processing and Cognitive Functions [16]

Sistem opioid endogen (*Endogenous Opioid System* atau EOS) merupakan jaringan neuromodulasi kompleks yang melibatkan reseptor opioid mu (MOR) dan kappa (KOR) serta ligan-ligan seperti beta-endorfin, enkephalin, dan dinorfin. EOS memiliki peran penting dalam pengaturan suasana hati, pemrosesan imbalan, serta ikatan sosial, terutama dalam situasi stres akibat pemisahan [17]. Reseptor MOR lebih terkait dengan pengaturan kenikmatan dan imbalan, sementara KOR berhubungan

dengan stres dan disforia. Dampak dari stres kronis dan trauma, terutama yang terjadi pada masa kanak-kanak, dapat memengaruhi ekspresi reseptor-reseptor ini. Sebagai contoh, hipometilasi pada promotor gen *OPRK1* dapat menyebabkan ekspresi berlebih dari KOR, yang mengurangi aktivitas dopamin dalam jalur imbalan otak dan berkontribusi terhadap anhedonia serta disforia yang sering ditemukan pada individu dengan BPD¹⁷.



Gambar 2. Respons Stres dan Keterlibatan HPA Axis dengan Interaksi Opioid [17]

Pada pasien dengan Gangguan Kepribadian Ambang (*Borderline Personality Disorder* atau BPD), kekurangan dukungan sosial atau pengabaian yang berlangsung lama dapat menyebabkan kurangnya stimulasi pada reseptor opioid mu (MOR), yang berperan dalam pembentukan ikatan sosial dan penghargaan emosional. Aktivasi yang tidak memadai ini dapat mendorong individu dengan BPD untuk melakukan perilaku berisiko seperti penyalahgunaan zat, menyakiti diri sendiri, atau perilaku berisiko lainnya sebagai upaya untuk merangsang sistem opioid endogen (*Endogenous Opioid System* atau EOS) dalam usaha yang keliru untuk mengatasi kekurangan hedonistik¹⁷. Sebagai mekanisme kompensasi, tubuh dapat mencoba meningkatkan aktivitas MOR, yang pada gilirannya meningkatkan aktivitas reseptor kappa opioid (KOR), sehingga menyebabkan siklus disforia dan ketidakstabilan emosional. Pola ini sangat jelas terlihat pada perilaku adiktif yang umum pada pasien BPD, termasuk penyalahgunaan zat, makan berlebihan, dan menyakiti diri

sendiri tanpa niat bunuh diri (*non-suicidal self-injury*, NSSI)¹⁷.

Gangguan Kepribadian Ambang (*Borderline Personality Disorder* atau BPD) juga dapat dikaitkan dengan gangguan pada tiga jaringan otak utama, yaitu jaringan mode default (*default mode network*, DMN), jaringan saliens (*saliency network*, SN), dan jaringan kontrol eksekutif (*executive control network*, ECN), yang dikenal sebagai *triple network model* (Gambar 3). Jaringan mode default, yang aktif saat otak tidak sedang fokus pada aktivitas terarah, dipengaruhi oleh korteks prefrontal medial dan berperan dalam pemikiran yang bersifat referensial diri. Jaringan saliens, yang mencakup insula frontal orbital dan korteks cingulate anterior, terlibat dalam pengaturan emosi, sementara jaringan temporal medial bertanggung jawab untuk memproses emosi negatif. Penelitian menunjukkan adanya gangguan konektivitas antara jaringan-jaringan ini pada individu dengan BPD, terutama dalam konektivitas antara deteksi saliens dan pemikiran referensial diri, yang mengarah pada kesa-

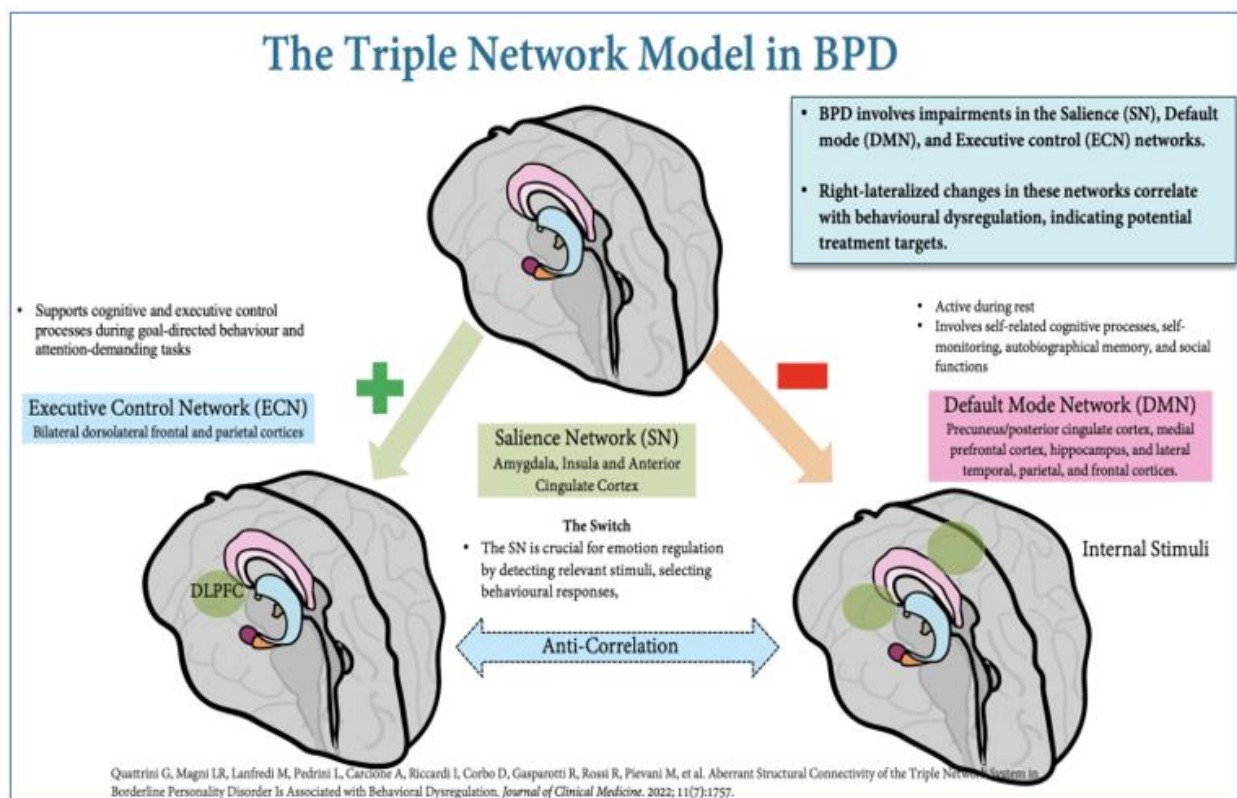
-lahan identifikasi rangsangan netral dengan respons yang berlebihan terhadap rangsangan emosional¹⁶.

Pada individu dengan BPD, gangguan konektivitas ini mengarah pada kegagalan dalam mengintegrasikan informasi saliens dengan representasi internal, yang berkontribusi pada kesulitan dalam mengatur emosi dan perilaku. Hal ini berperan dalam ketidakstabilan emosi serta ketidakmampuan mengelola perubahan suasana hati. Penurunan aktivitas pada jaringan yang terlibat dalam pengaturan emosi, seperti jaringan saliens dan kontrol eksekutif, juga berhubungan dengan kesulitan dalam pengambilan keputusan rasional dan kontrol impuls. Penelitian lebih lanjut mengenai gangguan konektivitas ini memberikan

wawasan penting untuk pengembangan terapi yang lebih efektif dan non-invasif guna mengatasi gejala-gejala BPD melalui pendekatan berbasis jaringan otak²⁵.

Gangguan Jaringan Otak dan Mekanisme Neurobiologis

Pada *Borderline Personality Disorder* (BPD), perubahan struktur otak dan organisasi jaringan saraf merupakan komponen kunci yang mendasari ketidakstabilan emosi, impulsivitas, serta gangguan fungsi interpersonal. Temuan neuroimaging menunjukkan bahwa gangguan ini tidak bersifat terlokalisasi pada satu area otak saja, melainkan melibatkan beberapa wilayah kunci yang saling terhubung dalam jaringan regulasi emosi dan kognisi sosial^{22,25,6}.



Gambar 3. *The Triple Network Model in BPD: Saliency, Executive Control, and Default Mode Networks* [16]

Korteks prefrontal, khususnya area dorsolateral dan ventromedial, memiliki peran sentral dalam pengendalian impuls, pengambilan keputusan, serta modulasi respons emosional. Studi MRI struktural

secara konsisten melaporkan penurunan volume materi abu-abu pada wilayah ini pada individu dengan BPD, yang mencerminkan terganggunya mekanisme kontrol *top-down* terhadap sistem limbik^{19,7}. Kondisi ini

menjelaskan kesulitan dalam penilaian situasi, perilaku impulsif, dan ketidakmampuan mempertahankan regulasi emosi secara stabil. Selain itu, penurunan aktivasi pada *dorsolateral prefrontal cortex* dan *anterior cingulate cortex* memperburuk integrasi antara proses kognitif dan afektif, sehingga meningkatkan kerentanan terhadap reaksi emosional yang tidak terkontrol^{22,11}.

Amigdala, sebagai pusat utama pemrosesan saliansi emosional, sering menunjukkan hiperaktivitas atau variasi struktural pada pasien BPD. Respons yang berlebihan terhadap rangsangan emosional, terutama yang berkaitan dengan ancaman atau penolakan sosial, mencerminkan hipersensitivitas emosional yang khas pada gangguan ini^{22,13}. Variabilitas struktur subnuklei amigdala telah dikaitkan dengan agresivitas impulsif dan disregulasi emosi, yang semakin memperkuat bukti adanya disfungsi konektivitas antara amigdala dan korteks prefrontal^{19,16}.

Hipokampus juga merupakan struktur yang terdampak secara signifikan pada BPD, dengan banyak penelitian melaporkan penurunan volume, terutama pada individu yang memiliki riwayat trauma masa kanak-kanak atau stres kronis^{19,2}. Mengingat peran hipokampus dalam memori kontekstual dan regulasi aksis hipotalamus–pituitari–adrenal, kerusakan struktural pada wilayah ini berkontribusi terhadap memori intrusif, fragmentasi identitas, serta hiperarousal emosional yang persisten^{2,6}. Gangguan ini juga memperkuat respons stres yang maladaptif, sehingga memperburuk ketidakstabilan afektif.

Selain struktur limbik dan prefrontal, korteks parietal menunjukkan abnormalitas yang berkaitan dengan defisit visuospasial dan kemampuan konstruksional. Aktivitas parietal yang tidak optimal dikaitkan dengan kesulitan dalam perencanaan dan pengorganisasian ruang, yang pada akhirnya memengaruhi fungsi eksekutif dan kemampuan adaptasi terhadap tuntutan lingkungan yang kompleks⁴. Defisit ini turut

berkontribusi pada masalah kognitif yang sering menyertai BPD.

Pada tingkat jaringan otak, studi konektomik dan analisis teori graf mengungkapkan bahwa BPD ditandai oleh penurunan efisiensi jaringan global dan derajat nodal pada pusat-pusat sosio-emosional utama. Dimensi kepribadian maladaptif, seperti insecurities pemisahan, depresivitas, dan labilitas emosi, terbukti berkorelasi dengan gangguan organisasi jaringan berskala besar, baik pada konektivitas statis maupun dinamika transisi antar-keadaan jaringan^{6,12}. Individu dengan tingkat depresivitas tinggi cenderung terjebak lebih lama dalam keadaan *default mode network* yang hipokonektif, sedangkan insecurities pemisahan berkaitan dengan lemahnya integrasi antara jaringan *salience* dan kontrol eksekutif^{25,6}.

Temuan meta-analitik terbaru memperkuat konsistensi pola neuroanatomis dan fungsional ini, termasuk hiperaktivasi amigdala, hipoaktivasi korteks prefrontal, serta reduksi volume hipokampus^{22,19}. Secara keseluruhan, bukti-bukti ini menegaskan bahwa kombinasi defisit struktural dan gangguan konektivitas jaringan saraf membentuk dasar neurobiologis utama dari gejala klinis BPD, seperti hipersensitivitas emosional, gangguan kontrol impuls, disfungsi kognitif, dan ketidakstabilan relasi interpersonal^{7,10}.

Dasar Neurobiologi *Borderline Personality Disorder*

Dasar neurobiologi *Borderline Personality Disorder* (BPD) dibentuk oleh interaksi sinergis antara disfungsi sistem neurotransmitter, gangguan konektivitas jaringan otak, dan disregulasi sistem respons stres. Kombinasi ketiga mekanisme ini berperan besar dalam munculnya ciri utama BPD, seperti disregulasi emosi, impulsivitas, serta kesulitan menjalin dan mempertahankan hubungan interpersonal yang stabil^{16,7,6}. Pendekatan neurobiologis memandang BPD bukan sebagai gangguan

tunggal pada satu sistem otak, melainkan sebagai hasil dari disfungsi multilevel yang saling memperkuat¹⁰.

Pada tingkat neurokimia, berbagai sistem neurotransmitter terlibat dalam patofisiologi BPD. Disregulasi serotonin berhubungan erat dengan impulsivitas, agresivitas, dan fluktuasi suasana hati, dengan penurunan aktivitas serotonergik—khususnya di korteks prefrontal—dikaitkan dengan lemahnya kontrol impuls dan peningkatan perilaku agresif^{16,15}. Sistem dopamin juga memainkan peran penting, terutama dalam pemrosesan *reward* dan regulasi emosi. Gangguan pada sirkuit mesolimbik serta penurunan ikatan reseptor dopamin di striatum berkontribusi pada sensitivitas emosional yang berlebihan dan kesulitan mengatur emosi negatif⁶. Selain itu, ketidakseimbangan sistem glutamat memperburuk eksitabilitas neuron, yang dapat meningkatkan ketidakstabilan emosi dan pengambilan keputusan impulsif²².

Neuropeptida juga memainkan peran signifikan dalam dinamika emosional dan relasional pada BPD. Gangguan sistem oksitosin, yang berperan penting dalam kelekatan dan kognisi sosial, dikaitkan dengan kesulitan membangun kepercayaan dan memahami sinyal emosional orang lain, sehingga memperburuk masalah relasi interpersonal^{2,6}. Di sisi lain, disregulasi sistem opioid endogen berhubungan dengan disforia kronis dan perilaku menyakiti diri, di mana tindakan tersebut dapat memberikan kelegaan emosional sementara melalui peningkatan pelepasan opioid¹⁷.

Selain aspek neurokimia, gangguan konektivitas fungsional otak merupakan inti dari dasar neurobiologis BPD. Disrupsi jaringan otak yang terlibat dalam regulasi emosi dan kognisi sosial menjelaskan munculnya ketidakstabilan afektif dan masalah interpersonal^{25,22}. Penurunan konektivitas antara korteks prefrontal dan amigdala menyebabkan melemahnya kontrol regulatif *top-down* terhadap respons emosional, sehingga meningkatkan

reaktivitas terhadap emosi seperti takut dan marah serta menyulitkan regulasi stres secara adaptif^{16,11}.

Disfungsi *default mode network* (DMN), terutama pada *medial prefrontal cortex* dan *posterior cingulate cortex*, juga berperan penting dalam gangguan konsep diri pada BPD. Jaringan ini terlibat dalam pemrosesan pikiran berfokus pada diri, memori autobiografis, dan regulasi emosi. Gangguan pada DMN berkaitan dengan runtuhnya koherensi konsep diri dan kecenderungan ruminasi negatif yang menetap, yang pada akhirnya memperkuat labilitas emosi^{25,6}. Selain itu, disfungsi jaringan otak sosial—termasuk jaringan mentalisasi dan sistem *mirror neuron*—menghambat kemampuan memahami niat dan emosi orang lain, meningkatkan sensitivitas terhadap isyarat penolakan, serta membuat interaksi sosial terasa mengancam dan tidak stabil^{22,7}.

Disregulasi sistem respons stres juga merupakan karakteristik utama BPD. Hiperaktivasi aksis hipotalamus–pituitari–adrenal meningkatkan sensitivitas terhadap stres dan reaktivitas emosional yang berlebihan. Paparan trauma kronis pada masa kanak-kanak dapat memicu perubahan epigenetik yang memengaruhi fungsi aksis ini, sehingga individu menjadi lebih rentan terhadap disregulasi emosi sepanjang hidupnya^{2,18}. Ketidakseimbangan sistem stres ini berinteraksi dengan gangguan jaringan otak, memperparah gejala afektif dan perilaku impulsif⁶.

Pada tingkat neurofisiologis, temuan elektrofisiologi menunjukkan adanya gangguan pemrosesan informasi emosional pada BPD. Abnormalitas *event-related potentials*, khususnya pada komponen P300, mencerminkan ketidakstabilan perhatian dan respons terhadap rangsangan yang bermakna secara emosional, serta berkaitan dengan gejala trauma dan hipersensitivitas emosional²⁰.

Faktor Genetik, Epigenetik, dan Perkembangan dalam *Borderline Personality Disorder*

Patofisiologi *Borderline Personality Disorder* (BPD) merupakan hasil interaksi kompleks antara kerentanan genetik dan pengaruh lingkungan, terutama stres dan trauma pada masa awal kehidupan^{7,10}. Faktor genetik memberikan dasar kerentanan biologis, sementara mekanisme epigenetik menjelaskan bagaimana pengalaman lingkungan dapat memodulasi ekspresi gen dan memengaruhi perkembangan sistem saraf yang terlibat dalam regulasi emosi dan stres^{2,6}. Dengan demikian, BPD dipahami sebagai gangguan yang muncul dari interaksi gen–lingkungan yang dinamis, bukan sebagai akibat faktor biologis atau psikososial semata.

Penelitian keluarga, kembar, dan adopsi secara konsisten menunjukkan bahwa ciri-ciri BPD bersifat hereditas dengan estimasi heritabilitas sekitar 46%²³. Studi kembar menunjukkan bahwa kembar monozigot memiliki risiko yang jauh lebih tinggi untuk mengembangkan BPD dibandingkan kembar dizigot, yang menegaskan kontribusi genetik yang bermakna²³. Meskipun demikian, hingga saat ini belum ditemukan gen tunggal atau pola genetik spesifik yang secara konsisten dapat menjelaskan perkembangan BPD. Sebagian besar penelitian genetik berfokus pada gen kandidat dalam sistem neurotransmitter, khususnya serotonergik dan dopaminergik. Polimorfisme pada gen transporter serotonin (5-HTTLPR) telah dikaitkan dengan peningkatan reaktivitas emosional dan impulsivitas, sedangkan variasi pada gen reseptor dopamin D4 (DRD4) berhubungan dengan perilaku impulsif dan kecenderungan mencari sensasi baru^{7,6}. Selain itu, terdapat tumpang tindih risiko genetik yang substansial antara BPD dan gangguan psikiatri lain, seperti gangguan bipolar, depresi mayor, dan skizofrenia, yang menunjukkan adanya faktor risiko genetik lintas diagnosis⁷. Studi *genome-wide*

association (GWAS) pada BPD masih sangat terbatas dan belum berhasil mengidentifikasi varian genetik yang signifikan secara konsisten pada tingkat genom²³.

Di samping faktor genetik, mekanisme epigenetik memberikan pemahaman penting mengenai bagaimana pengalaman lingkungan—terutama trauma masa kanak-kanak—dapat memengaruhi perkembangan BPD. Perubahan epigenetik, seperti metilasi DNA, dapat mengubah ekspresi gen tanpa mengubah urutan DNA itu sendiri². Salah satu temuan yang paling banyak direplikasi adalah hipermetilasi gen *NR3C1*, yang mengode reseptor glukokortikoid, pada individu dengan BPD dan riwayat trauma dini. Perubahan ini berimplikasi pada gangguan regulasi aksis hipotalamus–pituitari–adrenal, sehingga meningkatkan kerentanan terhadap respons stres yang berlebihan dan disregulasi emosi^{2,18}. Interaksi antara predisposisi genetik dan stres lingkungan juga menjadi kunci dalam patogenesis BPD, di mana individu dengan polimorfisme gen tertentu, seperti 5-HTTLPR, menunjukkan respons emosional dan perilaku yang lebih ekstrem ketika terpapar trauma dini⁷.

Meskipun demikian, penelitian genetik dan epigenetik pada BPD memiliki sejumlah keterbatasan. Tidak adanya penanda biologis yang spesifik, ukuran sampel yang relatif kecil, serta tingginya tingkat komorbiditas dengan gangguan psikiatri lain menyulitkan identifikasi biomarker yang reliabel dan spesifik untuk BPD⁶. Selain itu, banyak perubahan genetik dan epigenetik yang ditemukan bersifat transdiagnostik, sehingga lebih mencerminkan kerentanan psikopatologi umum daripada ciri khas BPD⁷. Meski demikian, temuan-temuan ini memiliki implikasi klinis penting, terutama dalam menekankan perlunya intervensi dini untuk melindungi individu yang rentan dari dampak jangka panjang stres lingkungan, serta membuka peluang pengembangan pendekatan terapi yang lebih personal berbasis interaksi gen–lingkungan¹⁰.

Borderline Personality Disorder juga sangat dipengaruhi oleh proses neurodevelopmental, di mana pengalaman awal kehidupan memainkan peran krusial dalam menentukan lintasan perkembangan gangguan. Adversitas masa kanak-kanak, gangguan kelekatan, dan paparan trauma memiliki dampak mendalam terhadap perkembangan otak, yang pada akhirnya membentuk pola emosi dan relasi interpersonal yang khas pada BPD^{18,6}. Lebih dari 70% individu dengan BPD melaporkan pengalaman trauma berat pada masa awal kehidupan, menjadikannya salah satu faktor risiko lingkungan yang paling konsisten¹⁸.

Paparan trauma berulang selama periode kritis perkembangan dapat mengganggu maturasi struktur otak utama, seperti amigdala, hipokampus, dan korteks prefrontal, yang berperan dalam pengolahan emosi, konsolidasi memori, dan adaptasi terhadap stres^{2,22}. Gangguan perkembangan pada wilayah-wilayah ini berkontribusi pada hipersensitivitas emosional, kesulitan regulasi diri, serta gangguan kontrol impuls. Trauma dini juga sering dikaitkan dengan hiperaktivasi aksis hipotalamus–pituitari–adrenal, yang menyebabkan peningkatan kadar kortisol dan sensitivitas stres jangka panjang, sehingga memperkuat pola disregulasi emosi dan perilaku impulsif pada BPD¹⁸.

Gangguan kelekatan merupakan aspek sentral dalam model neurodevelopmental BPD. Individu dengan BPD umumnya menunjukkan pola kelekatan tidak aman atau terdisorganisasi, yang berakar dari pengasuhan yang tidak konsisten, penuh penolakan, atau pengabaian⁹. Gangguan kelekatan awal ini berdampak negatif pada perkembangan sistem limbik dan kortikal, meningkatkan reaktivitas amigdala dan melemahkan konektivitas prefrontal, sehingga memperburuk regulasi emosi dan sensitivitas interpersonal²². Selain itu, kelekatan tidak aman menghambat perkembangan mentalisasi, yaitu kemampuan memahami keadaan mental diri

dan orang lain, yang menjadi inti dari kesulitan interpersonal pada BPD⁹.

Waktu terjadinya trauma juga memiliki peran penting dalam menentukan tingkat dampak neurodevelopmental. Trauma yang terjadi pada masa kanak-kanak awal—ketika plastisitas otak berada pada tingkat tertinggi—memiliki pengaruh paling besar terhadap struktur dan fungsi otak, serta dapat menyebabkan defisit jangka panjang dalam regulasi diri, kelekatan, dan pemrosesan kognitif^{2,6}. Selain itu, stres sosial kronis seperti perundungan, isolasi sosial, dan reviktimisasi turut memperburuk kerentanan perkembangan dan mempertahankan siklus konflik interpersonal serta disregulasi emosi¹⁸.

Meskipun demikian, konsep neuroplastisitas memberikan harapan bahwa perubahan neurodevelopmental ini tidak sepenuhnya bersifat permanen. Intervensi psikoterapi berbasis regulasi emosi dan mentalisasi, seperti *Dialectical Behavior Therapy* dan *Mentalization-Based Therapy*, terbukti mampu memodifikasi sirkuit saraf yang maladaptif dan meningkatkan fungsi psikososial^{3,10}. Oleh karena itu, model neurodevelopmental BPD menekankan pentingnya pencegahan dan intervensi dini—termasuk penguatan kompetensi pengasuhan, pembentukan kelekatan yang aman, dan pendekatan perawatan berbasis trauma—untuk mengurangi dampak neurobiologis jangka panjang dan memperbaiki prognosis individu dengan BPD.

Gangguan Kognitif pada *Borderline Personality Disorder*

Borderline Personality Disorder (BPD) juga ditandai oleh defisit kognitif yang bermakna pada berbagai domain, termasuk fungsi eksekutif, memori, perhatian, dan kemampuan visuospasial. Gangguan kognitif ini berkontribusi besar terhadap kesulitan yang dialami individu dengan BPD dalam kehidupan sehari-hari, baik dalam konteks akademik, pekerjaan, maupun relasi

interpersonal, serta secara signifikan memengaruhi efektivitas proses terapi^{4,7}.

Disfungsi fungsi eksekutif merupakan salah satu karakteristik kognitif paling menonjol pada BPD. Gangguan ini tampak dalam kesulitan merencanakan tindakan, mengendalikan impuls, memecahkan masalah, dan mempertahankan fleksibilitas kognitif. Temuan meta-analitik menunjukkan bahwa aspek fungsi eksekutif yang paling terganggu adalah inhibisi, yaitu kemampuan untuk menahan respons impulsif dan mengatur reaksi emosional⁴. Defisit inhibisi ini berdampak langsung pada pengambilan keputusan yang tidak adaptif dan kesulitan menyesuaikan perilaku dalam situasi yang kompleks atau penuh tekanan. Secara neuroanatomi, gangguan ini berkaitan dengan disfungsi *dorsolateral prefrontal cortex*, wilayah yang berperan penting dalam *working memory*, perilaku berorientasi tujuan, dan regulasi diri^{5,22}.

Selain fungsi eksekutif, gangguan memori pada BPD bersifat selektif dan terutama memengaruhi memori spasial jangka panjang. Berbeda dengan memori verbal yang relatif terjaga, kemampuan mengingat informasi spasial dan kontekstual sering kali mengalami penurunan signifikan⁴. Perbedaan ini diduga berkaitan dengan pola aktivasi hipokampus yang lebih dominan dalam pemrosesan informasi spasial. Disregulasi afek juga memengaruhi memori emosional, di mana individu dengan BPD cenderung memiliki ingatan yang lebih kuat terhadap pengalaman emosional negatif atau traumatis, sementara memori terhadap peristiwa netral justru melemah. Pola ini memperkuat ruminasi negatif dan memperburuk ketidakstabilan emosi^{19,22}.

Gangguan perhatian dan kemampuan visuospasial juga umum ditemukan pada BPD. Defisit perhatian berkelanjutan dan selektif menyebabkan kesulitan mempertahankan fokus, mengelola informasi yang relevan, dan menyelesaikan tugas secara konsisten, yang berdampak pada fungsi akademik, pekerjaan, dan interaksi

sosial⁴. Sementara itu, gangguan visuospasial—yang berkaitan dengan abnormalitas korteks parietal—menghambat kemampuan perencanaan ruang, organisasi visual, dan navigasi dalam tugas-tugas yang menuntut pemrosesan konstruksional dan visual yang kompleks²⁵.

Pada tingkat jaringan otak, gangguan konektivitas fungsional antara korteks prefrontal dan struktur limbik, seperti amigdala dan hipokampus, mengganggu integrasi proses kognitif dan emosional pada individu dengan BPD^{22,13}. Disrupsi ini menjadi semakin nyata dalam kondisi stres tinggi, di mana kontrol kognitif melemah dan respons emosional menjadi dominan. Akibatnya, individu dengan BPD mengalami kesulitan mempertahankan regulasi emosi selama pengambilan keputusan dan gagal menerapkan kontrol kognitif yang efektif¹¹.

Tatalaksana

Manajemen Gangguan Kepribadian Ambang (*Borderline Personality Disorder* atau BPD) memerlukan pendekatan komprehensif yang mencakup informasi yang jelas mengenai diagnosis, perjalanan penyakit, faktor risiko yang mungkin ada, serta opsi pengobatan. Terapi psikologis, terutama psikoterapi, direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama untuk BPD, dengan terapi farmakologi sebagai tambahan dalam situasi tertentu. Hal ini didasarkan pada bukti bahwa psikoterapi, seperti *Dialectical Behavioral Therapy* (DBT), terbukti efektif dalam membantu pasien mengelola gejala BPD, terutama dalam mengatasi ketidakstabilan emosional dan perilaku impulsif¹⁰. Selain itu, perlu ditetapkan batasan yang jelas untuk mencegah perilaku provokatif dan memastikan pendekatan yang konsisten dari semua profesional yang terlibat dalam perawatan pasien.

Dalam pengelolaan farmakologis, pemilihan obat bertujuan untuk mengatasi gejala yang lebih berat atau yang tidak dapat diatasi dengan psikoterapi saja. Penggunaan antipsikotik atipikal, seperti quetiapine,

semakin disukai, sementara antidepresan lama dan antipsikotik dengan potensi rendah dihindari²⁴. Obat antagonis opioid juga semakin banyak digunakan dalam praktik klinis, meskipun masih memerlukan penyelidikan lebih lanjut untuk memastikan efektivitasnya dalam pengobatan BPD. Terapi farmakologi biasanya digunakan untuk mendukung terapi psikologis, terutama pada pasien dengan gejala yang lebih berat atau gangguan komorbid seperti depresi mayor, yang sering ditemukan pada individu dengan BPD.

Pendekatan algoritma pengelolaan untuk pasien dengan BPD yang disertai gangguan depresi mayor menunjukkan pentingnya penanganan berdasarkan tingkat keparahan gejala. Pada pasien dengan gejala ringan hingga sedang, pengobatan psikologis lebih diutamakan, dengan terapi berbasis bukti untuk BPD. Jika tidak ada respons klinis atau gejala semakin memburuk, terapi farmakologi dengan inhibitor *reuptake* serotonin selektif (SSRI) serta pengobatan berbasis bukti lainnya dapat digunakan untuk meningkatkan hasil pengobatan. Jika respons klinis tidak tercapai, perubahan dosis atau penggantian obat dapat dipertimbangkan¹⁵. Pendekatan terintegrasi yang melibatkan psikoterapi dan farmakoterapi ini diharapkan dapat mengurangi ketidakstabilan emosional dan memperbaiki kualitas hidup pasien dengan BPD.

KESIMPULAN

Borderline Personality Disorder adalah gangguan kompleks yang memiliki dasar neurobiologis yang kuat. Dengan pemahaman yang lebih baik tentang mekanisme patofisiologisnya, strategi terapi dapat lebih disesuaikan untuk membantu pasien mencapai kualitas hidup yang lebih baik.

ACKNOWLEDGEMENTS

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas

Maret dan Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi atas dukungan akademik, fasilitas, serta lingkungan ilmiah yang kondusif sehingga penulisan dan penyusunan artikel ini dapat terlaksana dengan baik.

REFERENSI

1. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. Arlington, VA, USA: American Psychiatric Association, 2013.
2. N. Cattane *et al.*, "Borderline Personality Disorder and childhood trauma: Exploring the affected biological systems and mechanisms," *BMC Psychiatry*, vol. 17, p. 221, 2017.
3. A. M. Chanen *et al.*, "Effect of 3 forms of early intervention for young people with *Borderline Personality Disorder* : The MOBY randomized clinical trial," *JAMA Psychiatry*, vol. 79, pp. 109–119, 2022.
4. A. D'Iorio, G. L. Di Benedetto, and G. Santangelo, "A meta-analysis on the neuropsychological correlates of *Borderline Personality Disorder* : An update," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 165, p. 105860, 2024.
5. N. P. Friedman and T. W. Robbins, "The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function," *Neuropsychopharmacology*, vol. 47, pp. 72–89, 2022.
6. E. Giannoulis *et al.*, "Understanding the borderline brain: A review of neurobiological findings in *Borderline Personality Disorder* (BPD)," *Biomedicines*, vol. 13, no. 7, p. 1783, 2025, doi: 10.3390/biomedicines13071783.
7. J. Gunderson, S. Herpertz, A. Skodol, *et al.*, "Borderline Personality Disorder," *Nat. Rev. Dis. Primers*, vol. 4, p. 18029, 2018, doi: 10.1038/nrdp.2018.29.
8. T. Kabadayan, *Borderline Personality Disorder and Treatment Methods for More Effective Interpersonal Relationships*. Azusa, CA, USA: Azusa Pacific University, 2022.
9. A. Kaurin *et al.*, "Attachment and *Borderline Personality Disorder*. Differential effects on situational socio-affective processes," *Affective Science*, vol. 1, pp. 117–127, 2020.

10. F. Leichsenring *et al.*, "Borderline Personality Disorder: A comprehensive review of diagnosis and clinical presentation, etiology, treatment, and current controversies," *World Psychiatry*, vol. 23, no. 1, 2024.
11. C. A. Michel *et al.*, "Prefrontal cortex engagement during emotion regulation as a potential predictor of treatment response in *Borderline Personality Disorder*," *J. Affect. Disord.*, vol. 364, pp. 240–248, 2024.
12. R. M. Montgomery, "Towards precision forensic psychiatry: An advanced machine learning EEG model for high-accuracy *Borderline Personality Disorder* diagnosis," *Preprints*, p. 2025020527, 2025.
13. L. Noor *et al.*, "Amygdala functional connectivity in *Borderline Personality Disorder*," *Psychiatry Res.: Neuroimaging*, vol. 340, p. 111808, 2024.
14. T. E. Nysæter, H. M. Nordahl, and O. E. Havik, "A preliminary study of the naturalistic course of non-manualized psychotherapy for outpatients with *Borderline Personality Disorder*," *Nordic J. Psychiatry*, vol. 64, pp. 87–93, 2010.
15. J. C. Pascual, L. Arias, and J. Soler, "Pharmacological management of *Borderline Personality Disorder* and common comorbidities," *CNS Drugs*, 2023.
16. K. S. Pier and L. K. Marin, "The neurobiology of *Borderline Personality Disorder*," *Psychiatric Times*, New York, NY, USA, 2016.
17. A. Pillozzi, C. Carro, and X. Huang, "Roles of β -endorphin in stress, behavior, neuroinflammation, and brain energy metabolism," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 1, p. 338, 2020.
18. C. Porter *et al.*, "Childhood adversity and *Borderline Personality Disorder*: A meta-analysis," *Acta Psychiatr. Scand.*, vol. 141, pp. 6–20, 2020.
19. A. C. Ruocco, A. Rodrigo, and K. K. Zakzanis, "Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for *Borderline Personality Disorder*: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies," *J. Psychiatr. Res.*, vol. 46, pp. 143–151, 2012.
20. F. Salas *et al.*, "Components of event-related potentials and *Borderline Personality Disorder*: A meta-analysis," *Eur. J. Psychotraumatol.*, vol. 15, p. 2297641, 2024.
21. M. F. Schmidt *et al.*, "Ubiquitin signalling in neurodegeneration: Mechanisms and therapeutic opportunities," *Cell Death Differ.*, vol. 28, pp. 570–590, 2021.
22. L. Schulze, C. Schmahl, and I. Niedtfeld, "Neural correlates of disturbed emotion processing in *Borderline Personality Disorder*: A multimodal meta-analysis," *Biol. Psychiatry*, vol. 79, pp. 97–106, 2016.
23. C. Skoglund *et al.*, "Familial risk and heritability of diagnosed *Borderline Personality Disorder*: A register study of the Swedish population," *Mol. Psychiatry*, vol. 26, pp. 999–1008, 2021.
24. M. Timäus *et al.*, "Pharmacotherapy of *Borderline Personality Disorder*: What has changed over two decades?" *BMC Psychiatry*, vol. 19, p. 393, 2019.
25. E. Visintin *et al.*, "Mapping the brain correlates of *Borderline Personality Disorder*: A functional neuroimaging meta-analysis of resting state studies," *J. Affect. Disord.*, vol. 204, pp. 262–269, 2016.
26. J. S. Wrege *et al.*, "Negative affect moderates the effect of social rejection on frontal and anterior cingulate cortex activation in *Borderline Personality Disorder*," *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.*, 2019.