



Universitatea Tehnică a Moldovei

PATTERN-UL RESPIRATOR LA PACIENȚII CU TULBURAREA DE PERSONALITATE DE TIP BORDERLINE

Masterand:

Tutunaru Diana

Conducător:

prof.univ., dr.hab. Vovc Victor

Chișinău - 2020

Ministerul Educației al Republicii Moldova

Universitatea Tehnică a Moldovei



Co-funded by the
Tempus Programme
of the European Union

Programul de masterat „Inginerie Biomedicală”



Cu suportul proiectului TEMPUS Inițiativa Tempus Educație în
Inginerie Biomedicală în Aria de Vecinătate Estică (BME-ENA)

Admis la susținere

Șef department MIB:

prof.univ.dr. Șontea Victor

„ ____ ” _____ 2019

PATTERN-UL RESPIRATOR LA PACIENȚII CU TULBURAREA DE PERSONALITATE DE TIP BORDERLINE

Teză de master

Masterand:  (Tutunaru Diana)

Conducător:  (Vovc Victor)

Chișinău – 2019

REZUMAT

la teza de master cu tema “**Patternu-ul respirator la pacientii cu tulburarea de personalitate de tip Borderline**”,

Teza cuprinde introducerea, **trei** capitole, concluzii, bibliografia din **48** titluri, **59** pagini text de bază, inclusiv **24** figuri și **6** tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în **26** de lucrări științifice.

Cuvinte cheie: pattern-ul respirator, persoanele cu tulburare de personalitate tip borderline, structuri cerebrale, controlul respirator neuronal, neuroni pre-BötC și BötC, pacienți cu tulburare de personalitate de tip borderline, lotul martor în repaus, pletismograf, pre-hiperventilație și post-hiperventilație, procese neuronale.

Domeniul de cercetare îl constituie descrierea grafică și numerică a procesului respirator la persoanele cu tulburări de personalitate de tip Borderline. Aspectele teoretice și practice și verificării funcționale a sistemelor respiratorii, precum și a sintezei structurilor de procesare concurrentă a datelor.

Scopul lucrării constă în evaluarea modificărilor ritmogenezei respiratorii la persoanele cu tulburare de personalitate tip borderline prin analiza pattern-ului respirator în repaus și în hiperventilație voluntară dirijată..

Metodologia cercetării științifice se bazează pe înregistrarea parametrilor respiratori cu ajutorul pletismografului prin inducție electromagnetică VisuResp, pe bază de inductanță electromagnetică și cu ajutorul capnografului CapnoStream 20 (Suedia).

Noutatea și originalitatea: Studiul modificărilor pattern-ului respirator sub influența factorilor fiziologici sau patologici permit aprofundarea cunoștințelor în domeniul fiziologiei interacțiunii sistemice la nivelul organismului integru precum și în domeniul fiziopatologiei unor maladii funcționale, psihosomatice, studiul pattern-ului respirator ar putea oferi medicilor, în special celor de la nivel primar o alternativă tratamentului farmacologic, prin corijarea mecanismelor psihofiziologice de dezvoltare a disfuncțiilor sistemice.

Semnificația teoretică a studiului este evaluarea modificărilor ritmogenezei respiratorii la persoanele cu tulburare de personalitate tip Borderline prin analiza pattern-ului respirator.

Valoarea aplicativă a lucrării constă în elaborarea unor metode și algoritmi de sinteză care asigură obținerea unor structuri de procesare concurrentă a datelor evaluării ritmogenezei respiratorii la persoanele cu tulburare de personalitate tip Borderline.

SUMMARY

to the master's thesis with the theme "Respiratory pattern in patients with Borderline personality disorder"

The thesis includes the introduction, three chapters, conclusions, the bibliography of 48 titles, 59 basic text pages, including 24 figures and 6 tables.

Keywords: respiratory pattern, persons with borderline personality disorder, brain structures, neuronal respiratory control, pre-BötC and BötC neurons, patients with borderline personality disorder, resting control group, plethysmograph, pre-hyperventilation and post-hyperventilation, neural processes.

The research field is the graphical and numerical description of the respiratory process in persons with Borderline personality disorders. Theoretical and practical aspects and functional verification of the respiratory systems, as well as the synthesis of the concurrent data processing structures.

The purpose of the paper was to evaluate the changes of respiratory rhythmogenesis in people with borderline personality disorder by analyzing the breathing pattern at rest and in voluntary voluntary hyperventilation.

The methodology of the scientific research is based on the recording of respiratory parameters with the help of the plethysmograph by electromagnetic induction VisuResp, on the basis of electromagnetic inductance and with the help of the capnograph CapnoStream 20 (Sweden).

Novelty and originality: The study of the changes of the respiratory pattern under the influence of physiological or pathological factors allows to deepen the knowledge in the field of physiology of systemic interaction at the level of the whole organism as well as in the field of physiopathology of functional, psychosomatic diseases, the study of the respiratory pattern could offer to the doctors, in especially at primary level, an alternative to pharmacological treatment, by correcting the psychophysiological mechanisms for developing systemic dysfunctions.

The theoretical significance of the study is the assessment of changes in respiratory rhythmogenesis in people with Borderline personality disorder by analyzing the respiratory pattern.

The applicative value of the paper consists in the elaboration of methods and algorithms of synthesis that ensure the obtaining of concurrent processing structures of the data of the evaluation of the respiratory rhythmogenesis in the persons with personality disorder type Borderline.

CUPRINS

LISTA FIGURILOR	6
LISTA TABELELOR	8
LISTA ABREVIERILOR	9
INTRODUCERE	10
1. ANALIZA BIBLIOGRAFICĂ: PATTERN-UL RESPIRATOR LA PACIENTII CU TUBURAREA DE PERSONALITATE DE TIP BORDELINE	15
1.1. Ritmul de respirație eupneic in vivo	15
1.2. Rolul serotoninei în inducerea activității pacemaker la nivelul complexului pre-Bötzinger	24
1.3. Pattern-ul Respirator Dereglat	27
1.4 Dereglare de personalitate tip borderline	29
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	33
2.1. Design și participanți	33
2.2. Chestionarul folosit în lucrul practic	34
2.3. Inregistrarea parametrilor pattern-ului respiratori	35
3. REZULTATELE CLINICE A INVESTIGAȚIILOR	37
CONCLUZII	53
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE	54

LISTA FIGURILOR

Figura 1.1. Grupul respirator dorsal și grupul respirator ventral și eferențele lor motorii A. Eferențe inspiratorii. B. Eferențe expiratorii	16
Figura 1.2. Activitatea electrică a unui singur neuron din complexul pre-Bötzing (A) și activitatea corespunzătoare de la rădăcina nervului hipoglos (B).	17
Figura 1.3. Fazele mecanice și neurale ale ciclului respirator în vivo.	22
Figura 1.4. Modelul funcțional al organizării rețelei ritmogenice respiratorii, cu includerea controlului exercitat de impulsuri aferente și eferente ale neuronilor.	23
Figura 1.5. Innervarea regiunii complexului pre-Böt de către fibre serotonergice și fibre ce conțin substanță P.	24
Figura 1.6. Serotonina transformă descărcarea non-intrinsecă de la nivelul neuronilor inspiratori a complexului pre-Böt în neuroni cu descărcare intrinsecă.	25
Figura 1.7. Activitatea inspiratorie a nervului XII (superior, XII) înregistrată simultan cu potențialul membranal a neuronului din pre-BötC (inferior).	25
Figura 1.8. Frecvența descărcărilor nervului frenic sub influența antagoniștilor receptorilor 5-HT	26
Figura 1.9. Importanța 5-HT în generarea pattern-ului inspirator și a eferențelor motorii.	27
Figura 2.1. a) Gruparea persoanelor din studiu conform punctajului obținute la BPD: 0p – în locut martor, acumulat □ 4p – lotul BPD b) Gruparea persoanelor din studiu conform sexului bărbați 41, femei – 61	29
Figura 2.2. a) Raportul între numărul bărbaților și femeilor în grupul martor b) Raportul între numărul bărbaților și femeilor în grupul cu tulburări de personalitate tip borderline	33
Figura 2.3. Secvență din diagrama parametrilor înregistrați. (Visuresp)	36
Figura 2.4. Visuresp (spletismograf prin inducție electromagnetică) pentru înregistrarea non-invazivă a patternului respirator	35
Figura 2.5. Secvență din capnografie (Capnostream 20) Concentrația CO ₂ la sfârșitul expirației (etCO ₂)	36
Figura 3.1. Volumul curent în probele funcționale la persoanele cu BPD și lotul martor	43
Figura 3.2. Durata inspirului în probele funcționale la persoanele cu BPD și lotul martor	44
Figura 3.3. Durata expirului în probele funcționale la persoanele cu BPD și lotul martor	45
Figura 3.4. Durata ciclului respirator în probele funcționale la persoanele cu BPD și lotul martor	46
Figura 3.5. Frecvența respirației în probele funcționale la persoanele cu BPD și lotul martor	47

Figura 3.6. Raportul duratei inspirului la durata ciclului respirator în probele funcționale la persoanele cu BPD și lotul martor	48
Figura 3.7. Fluxul inspirator mediu în probele funcționale la persoanele cu BPD și lotul martor	49
Figura 3.8. Minut volumul ventilației pulmonare în probele funcționale la persoanele cu BPD și lotul martor	50
Figura 3.9. etCO ₂ în probele funcționale la persoanele cu BPD și lotul martor	51
Figura 3.10. Defazaj abdomen/torace în probele funcționale la persoanele cu BPD și lotul martor	52

LISTA TABELELOR

Tabelul 3.1: Parametrii pattern-ului respirator la persoanele cu tulburare de personalitate tip borderline și lotul martor în repaus	37
Tabelul 3.2 Parametrii pattern-ului respirator la persoanele cu tulburare de personalitate tip borderline și lotul martor în proba cu hiperventilație dirijată	38
Tabelul 3.3: Parametrii pattern-ului respirator la persoanele cu tulburare de personalitate tip borderline și lotul martor în proba de durere	39
Tabelul 3.4: Parametrii pattern-ului respirator la persoanele cu tulburare de personalitate tip borderline și lotul martor în proba post-durere	40
Tabelul 3.5: Parametrii pattern-ului respirator la persoanele fără tulburare de personalitate tip borderline în repaus și în proba post-hiperventilație	41
Tabelul 3.6: Parametrii pattern-ului respirator la persoanele cu tulburare de personalitate tip borderline în repaus și în proba post-hiperventilație	42

LISTA ABREVIERILOR

Vt – volum curent

Ti – durata inspirației

Te – durata expirației

Ttot – durata ciclului respirator

VITI=Ti/T – Raport durată inspirt/durăță ciclu respirator

VIF - minut volum ventilației pulmonare

Vt/Ti –debit inspirator

BötC – complexul Bötzinger

Pre-BötC – complexul pre-Bötzinger

VRG – grupul respirator ventralrVRG – porțiunea rostrală a grupului respirator ventral

cVRG – porțiunea caudală a grupului respirator ventral

DRG – grupul respirator dorsal

PRG – grupul respirator pontin

KF – nucleul Kölliker–Fuse

PB – complexul parabrahial

RTN - Nucleul retrotrapezoid

RLN – Nervul laringian recurent

pFRG – Grupul respirator parafacial

PR—Pattern respirator

PRD- pattern respirator disfuncțional

BPD – tulburare de personalitate tip borderline

DSM-V – Manual de Diagnostic si Clasificare Statisticaa Tulburarilor MintaleEd. a 5-a

NTS – nucleul tractului solitar

pO2 – presiunea parțială o oxigenului

pCO2 – presiunea parțială a bioxidului de carbon

PN – nervul frenic

PA – potențial de acțiune

INTRODUCERE

Actualitatea și gradul de studiere a temei investigate. Respirația reprezintă un proces complicat și neîntrerupt, care are ca scop să reînnoiască componenta gazoasă a sângelui pe parcursul vieții. Ciclul respirator este format dintr-o inspirație, expirație și pauză respiratorie. Astfel analiza PR impune detalizarea noțiunii de PR și componentele sale, și rolul structurilor periferice, și infrapontine implicate în generarea lui.

Pattern-ul respirator reprezintă descrierea grafică sau numerică a respirației unei persoane.

Parametrii pattern-ului respirator :

Include 3 grupe de parametri: volum, timp și flux:

- volumul curent (V_t , volumul inspirat și expirat în timpul respirației obișnuite, ml sau l)
- volumul expirator (V_e , l)
- timpul inspirator (T_i , durata inspirației, s)
- timpul expirator (T_e , durata expirației, s)
- timpul total (T_t , durata ciclului respirator, $T_t = T_i + T_e$, s)
- frecvența respirației (FR, numărul de respirații pe minut, $FR = 60/T_t$)
- diferența dintre respirația toracală și abdominală (Φ_{iAT})
- raportul inspirator (T_i/T_t , proporția inspirației din durata ciclului respirator)
- drive-ul respirator (V_t/T_i , viteza fluxului inspirator, ml/s sau l/s)
- minut-volumul inspirator (MVR, volumul de aer ventilat într-un minut, $MVR = V_t \times FR$, ml/min sau l/min).

Conexiunea strânsă dintre respirație și psihică sunt cunoscute din cele mai străvechi timpuri, primele date fiind cronometrate în textele de tradiții filozofice-religioase ale lumii. Aceste legături au fost demonstrate prin diverse experimente, efectuate de emeriți savanți ai lumii, pe parcursul ultimilor decenii. Scopul lor este de a determina care este legătura de cauzalitate dintre corp și creier, creier și corp. Astfel respirația afectată poate fi considerată un marker psihiatric și psihologic a diferitor anomalități ale sferei de percepție, cogniție, afectivitate etc.

Înțelegerea mecanismelor controlului neuronal al respirației reprezintă o oportunitate unică de a înțelege cum sistemul nervos central funcționează în mod normal și cum anumite dereglări respiratorii rezultă în anumite boli.

După Dixhoorn respirația are 3 funcții:

1. Schimb de gaze și funcție respiratorie, adică de fonație și articularea sunetelor;

2. Mișcarea musculo-scheletală, ce include și mișcarea fluidelor corpului, îmbunătățirea funcțiilor organelor, menținerea mobilității musculo-scheletale și stabilității trunchiului;

3. Conectarea conștientului cu starea corpului.

Respirația este unul din ritmurile continue a vieții, asigurând suport metabolic tuturor proceselor fiziologice din organism. Cu toate că sunt multe laturi a problemei controlului neural a respirației, o preocupare a fiziologilor din ultimele decenii a fost încercarea de a descoperi procesele neurale fundamentale care generează ritmul respirator la baza sistemului de control neuronal.

Problema curentă în această încercare, este de a descifra cum activitatea ritmică în rețeaua respiratorie a trunchiului cerebral apare din interacțiunea dinamică dintre procesele sinaptice celulare biofizice și cele bazate pe circuit. Această sarcină este o provocare, deoarece necesită înregistrări intracelulare de la subgrupe definite de neuroni pentru a dezvălui cum proprietățile biofizice ale neuronilor sunt integrate cu interacțiunile sinaptice în cadrul rețelelor active. Un aspect specific vizează contribuțiile in vivo a proprietăților ritmogenice intrinseci a neuronilor în complexul pre-Botzinger (pre-BotC), care a fost descoperit la începutul anilor 90 [25] și este stabilit acum ca fiind de o importanță critică în generarea ritmului inspirator. Această structură a fost centrul atenției a numeroase studii care au oferit importante viziuni mecanistice [23]. Interacțiunile neuronilor pre-BotC cu alte circuite respiratorii ale trunchiului cerebral in vivo, cum ar fi în complexul Botzinger (BotC) adiacent, care generează activități post-inspiratorii și expiratorii, la fel trebuie luate în considerare pentru a înțelege generarea ritmului în contextul în care procesele celulare și de circuit produc fazele inspiratorii, post-inspiratorii și expiratorii a ciclului respirator normal in vivo.

Înregistrările celulare ce sugerează că, deși circuitele excitatorii pre-BotC au capacități ritmogene intrinseci care ar putea funcționa autonom sub anumite condiții pentru a imprima ritmul inspirației, generarea ritmului, în mod normal, implică ajustări dinamice prin interacțiuni în rețea. În cadrul circuitelor de bază generatoare de ritm din bulbul ventrolateral, interacțiunile sinaptice inhibitorii care implică circuite BotC exercită un control eficace a potențialelor membranare a neuronilor pre-BotC în așa fel ca curenții "pacemaker" endogeni să nu poată automat deveni activi pentru a declanșa activitate inspiratorie. Inhibiția sinaptică este la fel importantă pentru organizarea de bază în 3 faze a ciclului respirator, în timpul căruia inhibiția glicinergică are funcția de a reseta activitatea neuronilor inspiratorii, post-inspiratorii și expiratorii. Astfel se ajunge la concluzia că generarea ritmului respirator implică o conexiune strânsă dintre procesele sinaptice și biofizice ce controlează neuronii generatori de ritm pe parcursul respirației inconștiente și conștiente in vivo.

Psihofiziologia respirației este un domeniu care asigură baza înțelegerii interacțiunii dintre corp și creier. Există câteva descoperiri inițiale suficient de intrigante a percepției alterate ale

respirației la diferite pattern-uri respiratorii și schimbări în semnăturile neurale asociate respirației la indivizii cu niveluri ridicate de anxietate, cu tulburări de anxietate, depresie sau stres, durere (Hölzel BK., et al., 2010; Paulus MP., et al., 2009).

Evaluarea concomitentă a caracteristicilor respiratorii și a tulburărilor funcționale respiratorii poate fi aplicată în analizarea rolului diferitor componente cerebrale și psihologice în constituirea pattern-ului respirator la indivizii sănătoși și pacienții cu disfuncții respiratorii psihofuncționale. Evidențierea pacienților cu tulburări de personalitate și tulburări afective (anxietate, depresie, tulburări obsesive etc.) cu simptome eminente respiratorii poate avea un impact pentru crearea modelelor de tipuri de personalitate psihorespiratorie la indivizii sănătoși și la pacienții cu disfuncții respiratorii, cât și pentru a alege metode specifice de tratament, bunăoară tehnici de bio-feedback de reeducare respiratorie.

Persoanele pot simți o gamă largă de senzații respiratorii, care țin de mișcările respiratorii, poziția plămânilor, iritație, îndemn (dorința) la tuse, durere, senzație de constricție toracică, senzația de efort și disconfort respirator incluse în definiția de tulburări respiratorii funcționale. Aceasta include mai multe tulburări respiratorii, inclusiv și hiperventilația (Levis R.A. et al., 1986; Sauty A. et al., 2008), denumit Sindrom de Hiperventilație, concept actualmente pus în discuție (Nardi A.E. et al., 2006). Dintre acestea, senzația de constricția toracică, senzația de efort și de disconfort respirator pot fi atribuite senzației de dispnee (T. Nishino et al., 2011). Majoritatea acestor pacienți prezintă senzația de dispnee și disconfort respirator independent de reducerea funcției sistemului respirator (Leiveseth et al, 2012). Dispneea “neexplicată” este o trăsătură distinctivă în tulburările afective ca anxietatea, depresia, tulburările obsesive etc.

Sunt descrise mai multe tipuri de disconfort respirator: senzația de lucru/efort respirator - este raportată de pacienții cu astm și maladiile cronice pulmonare obstructive (Borkovec TD, 1995; Hazlett-Stevens H. et al, 2004). Aferențele de la mușchii respiratori proiectează în cortex, subiectul prezintă senzații localizate în mușchii respiratori când lucrul respirator este sporit. Senzațiile acestea apar probabil dintr-o combinație dintre aferența de la proprioreceptorii musculari și comenzile corticale percepute. Perceperea acestui tip de disconfort a fost descrisă și în condiții de laborator la sarcini respiratorii exterioare ca creșterea rezistenței sau elasticității (Leivseth L, et al., 2012; Parshall MB et al., 2012).

Senzație de sete de aer/respirație insuficientă indusă experimental prin hipercapnie, hipoxie, exercițiu fizic intensiv este lămurită printr-o necorespondență dintre drive-ul motor respirator și aferențele feedback-ului de la mecanoreceptorii respiratori. Drive-ul respirator este perceput de cortex prin semnalele ce vin de la neuronii respiratori ai trunchiului cerebral. Mecanoreceptorii căilor respiratorii și cutiei toracice produc semnale inhibitorii care inhibă inspirația nesatisfăcută, dacă

aceste aferențe nu sunt suficiente apare senzația de insuficiență a inspirației. Se întâlnește la pacienții cu maladii cardiopulmonare sau neuromusculare (Nishino T., 2011; Burki NK et al., 2010).

Pornind de la aceste considerente prezintă interes cercetările privind influența unor factori asupra reactivității psihofiziologice a subiecților în cadrul examinării a pattern-ului respirator.

Autorii modelelor psihofiziologice ale trăsăturilor de personalitate care se include în tip de personalitate (Fiamma MN, et al., 2007;) sunt de părere că reacția psihofiziologică și cogniția superioară sunt conectate între ele. Din această perspectivă, reacția psihofiziologică este o rezultată, atât a acțiunii separate, cât și a interacțiunii unor procese cognitive inconștiente și a unor cogniții superioare. Teoriile neurofiziologice ale personalității arată că reactivitatea psihofiziologică este un construct plurideterminat, în cadrul căruia trăsăturile de personalitate au un substrat neurofiziologic specific și joacă rolul de moderatori, generând o variabilitate interindividuală, care ridică mari probleme cercetătorilor. Concepțiile moderne vizează stabilirea unor limite între care variază manifestările psihofiziologice individuale, definirea unor modele, tipare generale prin care să se analizeze caracteristicile particulare și cunoașterea factorilor care pot influența reactivitatea individului.

Metoda înregistrării și analizei a pattern-ului respirator este uilizată pe larg în cercetările experimentale și clinice. Studiul variațiilor componentelor pattern-ului respirator sub influența factorilor fiziologici sau patologici permit aprofundarea cunoștințelor în domeniul fiziologiei interacțiunii sistemice la nivelul organismului integru precum și în domeniul fiziopatologiei unor maladii funcționale, psihosomatice. Precizia studiului pattern-ului respirator prin măsurarea unor parametri psihofiziologici poate fi amenințată de prezența unor factori sau variabile care pot influența reactivitatea psihofiziologică a individului (Paton. J. F. R., et al., 2006).

Scopul studiului este evaluarea modificărilor ritmogenezii respiratorii la persoanele cu tulburare de personalitate tip borderline prin analiza pattern-ului respirator în repaus și în hiperventilație voluntară dirijată.

Obiectivele lucrării:

1. Studiarea rolului diferitor structuri cerebrale în funcționarea normală și în disfuncția pattern-ului respirator.
2. Studiarea componentelor psiho-emoționale, neuroimagistice și genetice ale tulburării de personalitate tip borderline
3. Studiarea influenței tulburării de personalitate tip borderline asupra generării pattern-ului respirator

4. Studiarea modificărilor pattern-ului respirator la voluntarii sănătoși și la persoanele cu tulburare de personalitate în timpul hiperventilației voluntare dirijate.

Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. Studiul modificărilor pattern-ului respirator sub influența factorilor fiziologici sau patologici permit aprofundarea cunoștințelor în domeniul fiziologiei interacțiunii sistemice la nivelul organismului integru precum și în domeniul fiziopatologiei unor maladii funcționale, psihosomatice. Luând în considerație prevalența înaltă a tulburării de personalitate de tip borderline la nivelul asistenței medicale primare și până la 20% în centrele specializate de psihiatrie [1] și insuficiențele considerabile cauzate pacienților, studiul pattern-ului respirator ar putea oferi medicilor, în special celor de la nivel primar o alternativă tratamentului farmacologic, prin corijarea mecanismelor psihofiziologice de dezvoltare a disfuncțiilor sistemice.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. ABDALA, A.P., RYBAK, I.A., SMITH, J.C., ZOCCAL, D.B., MACHADO, B.H., St.-John, W.M., PATON, J.F. Multiple pontomedullary mechanisms of respiratory rhythmogenesis. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 168(1–2), 19–25 (2009)
2. AL-DAJANI, N., GRALNICK, T. M., & BAGBY, R. M. A Psychometric Review of the Personality Inventory for DSM–5 (PID–5): Current Status and Future Directions. *Journal of Personality Assessment* 2016; 98(1), 62–81
3. ALHEID GF, MCCRIMMON DR. The chemical neuroanatomy of breathing. *Respir Physiol Neurobiol* 164: 3–11, 2008.
4. ALHEID, G.F., MILSOM, W.K., MCCRIMMON, D.R.: Pontine influences on breathing: an overview. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 143(2–3), 105–114 (2004)
5. AMAD A, RAMOS N, THOMAS P, ET AL. Genetics of borderline personality disorder: systematic review and proposal of an integrative model. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;40:6-19.
6. AMAD A, RAMOZ N, THOMAS P, JARDRI R, GORWOOD P. Genetics of borderline personality disorder: systematicreviewandproposalof an integrative model. *Neurosci Biobehav Rev* 2014, 40: 6–19.
7. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual de diagnostic și clasificare statistică a tulburărilor mintale Ed. a 5-a. București, Ed. CALLISTO, 2016.
8. BRAMBILLA, P., SOLOFF, P. H., SALA, M., NICOLETTI, M.A., KESHAVAN, M.S., AND SOARES, J.C. (2004). Anatomical MRI study of borderline personality disorder patients. *Psychiatry Res.* 131, 125–33. doi: 10.1016/j.psychres.2004.04.003
9. FELDMAN J.L., DELNEGRO C.A., GRAY P.A. Understanding the rhythm of breathing: so near, yet so far. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:423–452. doi: 10.1146/annurev-physiol-040510-130049.
10. FELDMAN J.L., DEL NEGRO C.A., GRAY P.A. Understanding the rhythm of breathing: so near, yet so far. *Annu Rev Physiol.* 2013; 75:423–52.

11. FELDMAN, J.L., DEL NEGRO, C.A.: Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nat. Rev. Neurosci.* 7(3), 232–242 (2006)
12. FRODL, T., AND SKOKAUSKAS, N. (2014). Neuroimaging of externalizing behaviors and borderline traits. *Biol.Psychiatry* 75, 7–8. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.10.015
13. GRAY PA, HAYES JA, LING GY, LLONA I, TUPAL S, PICARDO MC, et al. Developmental origin of preBötzinger complex respiratory neurons. *J Neurosci.* 2010;30:14883—95.
14. GUYENET PG, MULKEY DK. Retrotrapezoid nucleus and parafacial respiratory group. *Respir Physiol Neurobiol* 173: 244–255, 2010.
15. HERPERTZ SC, BERTSCH K. A new perspective on the pathophysiology of borderline personality disorder: a model of the role of oxytocin. *Am J Psychiatry.* 2015;172:840-851.
16. JASINSKI PE, MOLKOV YI, SHEVTSOVA NA, SMITH JC, RYBAK IA. Sodium and calcium mechanisms of rhythmic bursting in excitatory neural networks of the pre-Botzinger complex: a computational modelling study. *Eur J Neurosci* 37: 212–230, 2013.
17. KAM K, WORRELL JW, JANCZEWSKI WA, CUI Y, FELDMAN JL. Distinct inspiratory rhythm and pattern generating mechanisms in the preBötzinger complex. *J Neurosci.* 2013;33: 9235—45.
18. KOIZUMI H, KOSHIYA N, CHIA JX, CAO F, NUGENT J, ZHANG R, SMITH JC. Structural-functional properties of identified excitatory and inhibitory interneurons within pre-Botzinger complex respiratory microcircuits. *J Neurosci* 33: 2994–3009, 2013.
19. KRAUSE-UTZ A, WINTER D, NIEDTFELD I, SCHMAHL C. The latest neuroimaging findings in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16:438.
20. LIEB K, ZANARINI MC, SCHMAHL C, LINEHAN M, BOHUS M. Borderline personality disorder. *Lancet* 2004; 364: 453–6.
21. LISCHKE A, DOMIN M, FREYBERGER HJ, GRABE HJ, MENTEL R, BERNHEIM D, et al. Structural alterations in white-matter tracts connecting (para-) limbic and prefrontal brain regions in borderline personality disorder. *Psychol Med* 2015, 45(15): 3171–3180.

22. MCCRIMMON DR, ALHEID GF, JIANG M, CALANDRIELLO T, TOPGI A. Converging functional and anatomical evidence for novel brainstem respiratory compartments in the rat. *Adv Exp Med Biol* 551: 101–105, 2004. (50)
23. MCCRIMMON DR, MILSOM WK, ALHEID GF: The rhombencephalon and breathing: A view from the pons. *Respir Physiol Neurobiol* 143:103–104, 2004.
24. NEW AS, HAZLETT EAB, BUCHSBAUM AS, et al. Amygdala-prefrontal disconnection in borderline personality disorder. *Neuropsychopharmacol.* 2007;32:1629-1640.
25. NI X, SICARD T, BULGIN N, BISMIL R, CHAN K, MCMAIN S, et al. Monoamine oxidase a gene is associated with borderline personality disorder. *Psychiatr Genet* 2007, 17(3): 153–157.
26. NIEDTFELD I, SCHULZE L, KRAUSE-UTZ A, DEMIRAKCA T, BOHUS M, SCHMAHL C. Voxel-based morphometry in women with borderline personality disorder with and without comorbid posttraumatic stress disorder. *PLoS One* 2013, 8(6): e65824.
27. NUNES PM, WENZEL A, BORGES KT, PORTO CR, CAMINHA RM, DE OLIVEIRA IR. Volumes of the hippocampus and amygdala in patients with borderline personality disorder: a meta-analysis. *J Personal Disord* 2009, 23(4): 333–345.
28. NUNES, P. M., WENZEL, A., BORGES, K. T., PORTO, C. R., CAMINHA, R. M., AND DE OLIVEIRA, I. R. (2009). Volumes of the hippocampus and amygdala in patients with borderline personality disorder: a meta-analysis. *J. Pers. Disord.* 23, 333–345. doi:10.1521/pedi.2009.23.4.333
29. O’NEILL, A., AND FRODL, T. (2012). Brain structure and function in borderline personality disorder. *Brain Struct. Funct.* 217, 767–782. doi: 10.1007/s00429012-0379-4
30. OGILVIE, M.D., GOTTSCHALK, A., ANDERS, K., RICHTER, D.W., PACK, A.I.: A network model of respiratory rhythmogenesis. *Am. J. Physiol.* 263(4 Pt 2), R962–R975 (1992)
31. ONIMARU H., HOMMA I. 1997. Neuronal mechanisms of respiratory rhythm generation: an approach using in vitro preparation. *Jpn J. Physiol.* 47, 385–403
32. PATON S. J. F. R., ABDALA A. P. L., KOIZUMI H., SMITH J. C., ST-JOHN W. M. 2006. Respiratory rhythm generation during gasping depends on persistent sodium current. *Nat. Neurosci.* 9, 311–313

33. PENA, F., RAMIREZ, J.M.: Endogenous activation of serotonin-2A receptors is required for respiratory rhythm generation in vitro. *J. Neurosci.* 22(24), 11055–11064 (2002)
34. PENA, F., RAMIREZ, J.M.: Substance P-mediated modulation of pacemaker properties in the mammalian respiratory network. *J. Neurosci.* 24(34), 7549–7556 (2004)
35. PTAK, K., YAMANISHI, T., AUNGST, J., MILESCU, L.S., ZHANG, R., RICHERSON, G.B., SMITH, J.C.: Raphe neurons stimulate respiratory circuit activity by multiple mechanisms via endogenously released serotonin and substance P. *J. Neurosci.* 29(12), 3720–3737 (2009)
36. RAMIREZ, J.M., TELGKAMP, P., ELSEN, F.P., QUELLMALZ, U.J., RICHTER, D.W.: Respiratory rhythm generation in mammals. Synaptic and membrane properties. *Respir. Physiol.* 110(2–3), 71–85 (1997)
37. RAMIREZ, J.M., TRYBA, A.K., PENA, F.: Pacemaker neurons and neuronal networks: an integrative view. *Curr. Opin. Neurobiol.* 14(6), 665–674 (2004)
38. RICHTER DW, SPYER KM. Studying rhythmogenesis of breathing: comparison of in vivo and in vitro models. *Trends Neurosci* 24: 464–472, 2001. (77)
39. RUOCCO, A. C., AMIRTHAVASAGAM, S., AND ZAKZANIS, K. K. (2012). Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Psychiatry Res.* 201, 245–252. doi:10.1016/j.psychres.2012.02.012
40. SATO JR, FILHO GM, ARAUJO TB, BRESSAN RA, OLIVEIRA PP, JACKOWSKI AP. Can neuroimaging be used as a support to diagnosis of borderline personality disorder? An approach based on computational neuroanatomy and machine learning. *J Psychiatr Res* 2012, 46(9): 1126–1132.
41. SCHWARZACHER SW, WILHELM Z, ANDERS K, RICHTER DW. The medullary respiratory network in the rat. *J Physiol* 435: 631–644, 1991. (83)
42. SHARP C, TACKETT JL, eds. *Handbook of Borderline Personality Disorder in Children and Adolescents*. New York: Springer Science and Business Media; 2014.
43. SKATRUD, J. B., DEMPSEY, J. A. (1983). Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J Appl Physiol*; 55 (3): 813–22.

44. SMITH 1 JC, ABDALA AP, RYBAK IA, PATON JFR. 2009. Structural and functional architecture of respiratory network in the mammalian brainstem. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:2577–87. [10.1098/rstb.2009.0081](https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0081)
45. SMITH 3. JC, ABDALA AP, KOIZUMI H, RYBAK IA, PATON JF. Spatial and functional architecture of the mammalian brain stem respiratory network: a hierarchy of three oscillatory mechanisms. *J Neurophysiol.* 2007;98:3370– 87.
46. SMITH JC, ELLENBERGER HH, BALLANYIY K, et al. Pre-Bötzinger complex: A brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science.* 1991;254:726–729.
47. SWARTZ MS, BLAZER D, GEORGE L, WINFIELD I. Estimating the prevalence of borderline personality disorder in the community. *J Personal Disord* 1990; 4: 257–72.
48. WIDIGER TA, WEISSMAN MM. Epidemiology of borderline personality disorder. *Hosp Comm Psychiatry* 1991; 42: 1015–1021.
49. The Neurobiology of Borderline Personality Disorder <http://www.psychiatrictimes.com/special-reports/neurobiology-borderline-personality-disorder> (accesat la 04.10.2019)