

PERCEPCIÓN DEL DOLOR EN EL SÍNDROME DE COMPORTAMIENTO AUTOLESIVO

Yazmín Mendoza*, Francisco Pellicer**

SUMMARY

Deliberate physical harm to one's own body without the intention of dying is a frequent and difficult to treat psychiatric phenomenon. *Self-injurious behavior* (SIB) is a self-destructive behavior causing obvious tissue damage. In different psychiatric conditions such as psychotic states, mentally retardation, and personality disorders, SIB is a paradoxical sign since it would seem that the mechanisms related to pain, whose purpose is the detection of an actual or potential damage to individual integrity, would cause the opposite effect: direct tissue damage.

In this work we argue that SIB is due to a dysfunction of the cerebral limbic structures involved in the cognitive and emotional processing of pain. Such dysfunction constitutes an anomaly in the integration of pain as a conscious experience whereby it is conceived as an unpleasant sensation. We suppose that such disturbed pain perception can be considered as a consequence, manifestation, or symptom of a problem in self-consciousness, resulting from the interaction between biological and environmental factors.

Studies in animals

SIB has been shown to develop in rhesus monkeys reared in socially deprived environments. The severity of SIB correlates with the extent of isolation in terms of total duration and age at which it began. In socially deprived juvenile rhesus monkeys, D-amphetamine elicits SIB, and a dose-dependent increase of norepinephrine in cerebro-spinal fluid (CSF).

Rodents with a neonatal chemical denervation of dopamine terminals, bite themselves when administered apomorphine or L-dopa. This response seems to be mediated through a D1-receptor supersensitivity.

Adult rats, when administered high doses of caffeine, pemoline or amphetamine, display SIB. The effects of dopamine, NMDA, opiate, and serotonin related agents on acute amphetamine induced SIB in mice, while D1 antagonists and 5HT precursors reduced the incidence of SIB, and NMDA antagonist completely removed it; neither D2 antagonists nor naloxone affected SIB.

It is possible to generate SIB in rats after inducing peripheral nerve lesions and inflammation process in a limb. This behavior is enhanced by electric stimulation of the cingulum or by the destruction of the ventral tegmental area (VTA), while the electric stimulation of VTA diminishes it.

In conclusion, dopaminergic system plays an important role on the genesis of SIB, particularly on some brain structures related to the affective-motivational components of pain processing such as VTA, anterior cingulate cortex (ACC), and anterior thalamus.

SIB in mentally retarded patients

About 15 to 20% of the patients with learning disabilities or mentally retardation who attend health or social services show SIB. One hypothesis suggests that severe SIB is associated with a release of endorphins resulting in relative analgesia and a rewarding mood state. Thus, a cycle of escalating tissue damage may follow since SIB is necessary to maintain a chronic release of endogenous opioids. This hypothesis is supported by the observation that opiate antagonists attenuate severe SIB in a subgroup of autistic patients.

The dopaminergic system is believed to be responsible for SIB on Lesch-Nyhan syndrome through a receptor supersensitivity.

It can be proposed that these patients have a dopaminergic supersensitivity of D1 receptors in the cingulate bundle of the prefrontal cortex that causes a dysfunction in the cognitive processes related to pain.

SIB in personality disorders

Self-injurious behavior occurs in 70 to 80% of patients who meet DSM-IV criteria for borderline personality disorder (BPD). In 1990, Gardner found in BPD patients that lower levels of CSF 5-HIAA were significantly associated with a history of suicide attempts and SIB. Moreover, the degree of SIB was significantly correlated with impulsivity, chronic anger and somatic anxiety. A significant negative correlation was found with the number of platelet imipramine receptor sites. BPD patients with SIB showed a blunted prolactin response to meta-chlorophenylpiperazine that appears to be in inverse relation with the frequency of physical and sexual abuse in infancy.

About 30 to 40% of BPD patients report that they do not feel pain during SIB and show lower experimental pain ratings than BPD patients who do experience pain during SIB. They also exhibit higher ratings of depression, anxiety, impulsiveness, and dissociation, as well as suicide attempts and childhood sexual abuse. The abnormal perception of pain in this group of patients may be related to a tendency to show dissociative symptoms. Thus,

*Residente de Psiquiatría, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

**Subdirección de Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Correspondencia: Dr. Francisco Pellicer, Subdirección de Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, Calzada México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, 14370, México D.F. Correo electrónico: pellicer@imp.edu.mx

Recibido primera versión: 20 de septiembre de 2001. Segunda versión: 3 de abril de 2002. Aceptado: 20 de junio de 2002.

EEG theta activity in patients that do not feel pain during SIB, is significantly correlated with the Dissociative Experience Scale score.

Pain perception and dissociation

Theta rhythm is recorded in hypnotic states as well as during anticipation and control of painful stimulation in healthy individuals. This activity seems to be generated in medial prefrontal cortex and cingulate cortex, the same structures involved in the affective component of pain.

Positron emission tomography revealed significant changes in pain evoked activity within ACC, consistent with the perceived unpleasantness in normal subjects under pain stimulus.

The three main dimensions of pain (intensity sensation, unpleasantness and secondary affect) are processed in brain structures that receive serial and parallel information. Spinal pathways to limbic structures and medial thalamic nuclei provide direct input to brain areas involved in affect. Another pathway is through somato-sensorial thalamic and cortical areas and then by a corticolimbic pathway. Both arrive to the same cortical and subcortical structures of the cingulum. This structure integrates nociceptive stimuli with contextual information and memory to provide the adequate cognitive mediation of pain.

In 1998, Sierra and Berrios proposed that the state of increased alertness in despersonalization results from an activation of prefrontal attentional systems (right dorsolateral prefrontal cortex) and a reciprocal inhibition of the ACC, leading to experiences of "mind emptiness" and "indifference to pain". On the other hand, left prefrontal mechanisms would inhibit the amygdala resulting in a dampened autonomic output.

Dissociative symptoms and SIB in BPD patients are common clinical signs. Besides, BPD patients show hypometabolism in prefrontal cortical areas and ACC. It is proposed that the same structures that lead to dissociative states may change the perception of pain by cognitive processes.

Conclusions

The authors hypothesize that the structures involved in processing the cognitive component of pain (anterior cingulate and medial prefrontal cortex) are altered in those patients who exhibit self-injurious behavior.

The adequate physiological response to a noxious stimulus, requires that the individual perceives himself in order to maintain his integrity. Therefore, the alteration of pain perception could be the consequence of problem in self-consciousness.

Key words: Self-injurious behavior, pain, dissociation, self-consciousness, prefrontal cortex, cingulum.

RESUMEN

Un fenómeno frecuente y de difícil tratamiento en los pacientes psiquiátricos es el daño físico directo e intencional causado por *conductas autolesivas* que no se efectúan con una finalidad suicida. La conducta se puede presentar eventualmente en padecimientos psiquiátricos como estados depresivos o psicóticos. Sin embargo, cuando se presenta de manera frecuente, constituye lo que se denomina el *síndrome de autolesión deliberada* que se puede observar en pacientes con retraso mental y trastornos de personalidad. Este trabajo sustenta una implicación de las estructuras límbicas que procesan el componente cognoscitivo-afectivo del dolor en

el desarrollo del comportamiento autolesivo (CAL). Proponemos que el CAL resulta de una disfunción en la percepción nociceptiva, particularmente en los mecanismos de alto orden de procesamiento, donde se integra el *dolor* como una experiencia consciente y se conceptúa como sensación desagradable. Suponemos que esta alteración en la percepción nociceptiva puede considerarse como una *consecuencia, manifestación o síntoma*, de una anomalía en la *percepción de sí mismo*. La alteración en la percepción nociceptiva y en la percepción de sí mismo, resultaría, en algunos casos, de la incidencia de factores ambientales desfavorables en personas biológicamente vulnerables, mientras que en otros, sería la anomalía biológica la determinante de la conducta.

Se ha encontrado una asociación entre la incapacidad de reconocer estímulos nociceptivos y la presencia de fenómenos disociativos. Esto ejemplifica la forma en que una respuesta altamente especializada y adaptativa en sujetos sanos ante condiciones amenazantes podría originar, de manera paradójica, conductas poco adaptativas. Los sujetos expuestos de manera crónica a situaciones amenazantes en edades tempranas, son susceptibles de desarrollar un patrón de respuesta patológico que podría poner en riesgo su vida.

Palabras clave: Comportamiento autolesivo, dolor, disociación, autoconciencia, corteza prefrontal, cingulo.

INTRODUCCIÓN

El *comportamiento autolesivo* (CAL), conocido también como automutilación, se define como una conducta autodestructiva que causa daño tisular directo. Esta conducta no tiene la intención de causar la muerte y las lesiones no son tan extensas o severas como para constituir un daño letal (61). Dicha conducta puede presentarse eventualmente en padecimientos psiquiátricos como estados depresivos o psicóticos; sin embargo, cuando se presenta de manera frecuente, constituye lo que se denomina el *síndrome de autolesión deliberada*, que se puede observar en pacientes con retraso mental y trastornos de personalidad (36).

El CAL es un fenómeno de difícil comprensión debido a que nos confronta con una pregunta: ¿cuál es la razón de que un ser humano se inflija daño o dolor de manera deliberada sin la intención aparente de morir? Resulta paradójico tomando en cuenta que los seres vivos cuentan con mecanismos adaptativos que tienen como finalidad la conservación de la integridad del individuo y la detección del daño. En los seres humanos uno de estos mecanismos es el *dolor* que precisamente define la IASP (*International Association for the Study of Pain*) como un mecanismo de alarma que protege al individuo de un daño real o potencial y que se manifiesta como una experiencia sensorial desagradable (5).

En las últimas décadas ha cobrado interés el estudio de estructuras relacionadas con el procesamiento cognoscitivo y afectivo del dolor (29, 30, 39). Al respecto, se puede suponer que existe alguna alteración en la esfera perceptual (cognoscitiva-afectiva) del dolor en los pacientes que presentan comportamiento autolesivo. La paradoja surge en el sentido de que un mecanismo cuya finalidad es proteger la integridad del individuo, provoque el efecto contrario: la lesión directa y voluntaria de los tejidos.

En este trabajo se sustenta la implicación de una alteración en la percepción del dolor y en la percepción de sí mismo, en el desarrollo del CAL.

ESTUDIOS EN ANIMALES

Se ha reportado que los macacos criados en ambientes con privación social (sin sus madres o congéneres), son susceptibles de desarrollar conductas autolesivas (13). La intensidad de la conducta se correlaciona con la duración y con la edad en que los sometieron al aislamiento. En los macacos privados socialmente se favorece la manifestación de CAL tras la administración de D-anfetamina y se encuentra un incremento dosis-dependiente de noradrenalina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (23). Asimismo, el CAL se ha asociado a disfunciones a nivel central de dopamina y serotonina (24, 25). Sin embargo, en estudios recientes no se han encontrado resultados concordantes con respecto al incremento o disminución de aminas y sus metabolitos a nivel central, relacionados con la presencia de CAL (57).

El uso de 6-hidroxidopamina con la consecuente denervación química dopaminérgica en roedores durante la etapa neonatal produce conductas autolesivas (2). Esta respuesta parece estar mediada por una hipersensibilidad del receptor D1 de dopamina (2, 3).

En ratas adultas se produce CAL tras la administración de dosis altas de cafeína, de psicoestimulantes tales como la pemolina o anfetaminas (31, 32). Las anfetaminas actúan como agonistas indirectos al bloquear la recaptura de dopamina incrementando su concentración extracelular (16). El tratamiento previo con diversas sustancias modifica la inducción de CAL con metanfetamina: tanto los antagonistas D1 como los precursores de serotonina la disminuyen; sin embargo, la extinción de la conducta se observa solamente con antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA). En contraste, el pretratamiento con antagonistas D2 o naloxona no modifica la conducta (52).

De estos estudios podemos concluir que el CAL podría originarse por una disfunción del sistema

dopaminérgico, tanto a nivel del transportador de dopamina como de la expresión del receptor D1 dopaminérgico. Ambos se encuentran alterados en ratas tratadas con 6-hidroxidopamina durante el periodo neonatal (14, 58). La expresión de genes inducida por anfetaminas y dopamina en el estriado requiere de la activación de receptores D1 y de NMDA (22, 53), por lo que es posible que el CAL resulte de una anomalía en la transducción de señales postsinápticas.

Por otro lado, es posible observar el desarrollo de conductas autolesivas en animales tras la lesión del sistema nervioso periférico (60). A partir de esta observación se desarrolló un modelo en ratas en el que se induce un proceso inflamatorio reversible en la pata, el cual dispara una conducta de autolesión (55). Este comportamiento puede modificarse tras la estimulación de diferentes estructuras cerebrales: la estimulación eléctrica del cíngulo anterior incrementa la conducta (38); la destrucción bilateral del área tegmental ventral (constituida por neuronas dopaminérgicas inhibitorias que se proyectan hacia la corteza anterior del cíngulo), aumenta la conducta de autotomía, mientras que la estimulación eléctrica de esta área retarda su aparición (56).

Con base en lo anterior, podemos concluir que el sistema dopaminérgico juega un papel determinante en la génesis de la conducta de autolesión, específicamente en núcleos relacionados con la integración cognoscitivo-afectiva, tales como el área tegmental ventral, la corteza anterior del cíngulo y el tálamo anterior.

CAL EN PACIENTES CON RETRASO MENTAL

Del 15 al 20% de los pacientes con retraso mental (RM) que acuden a instituciones de salud para su atención, presentan conductas autolesivas (17, 35).

En pacientes autistas con CAL se ha reportado una disfunción del sistema opioide (48). Sandman y cols. plantean que tras el daño tisular ocasionado por el CAL repetitivo se produce una liberación de beta-endorfinas que origina un estado de relativa analgesia y de ánimo placentero que condiciona el desarrollo de un ciclo en el que es necesaria la autolesión para mantener una liberación crónica de opioides endógenos. De esta manera se produce un estado parecido a la dependencia. El uso de antagonistas opioides (naltrexona) disminuyó la frecuencia de CAL en un subgrupo de pacientes autistas a corto plazo (49).

Uno de los padecimientos que puede dar luz en relación al mecanismo de génesis del CAL es el

síndrome de Lesch-Nyhan que presenta como signo clínico relevante un alto índice de automutilación (33). Al respecto, se ha planteado una disfunción dopaminérgica (28) expresada como una hipersensibilidad del receptor D1 en la corteza anterior del cíngulo (37, 47).

Es posible plantear que esta serie de padecimientos que tiene como factor común el CAL, presenta una hipersensibilidad de receptores dopaminérgicos, principalmente D1, en una región específica que va del cíngulo anterior hacia la corteza prefrontal. Esta alteración determina una disfunción en las estructuras que intervienen en los *procesos cognoscitivos del dolor*.

CAL EN PACIENTES CON TRASTORNOS DE PERSONALIDAD

Entre el 70 y 80% de los pacientes que cumplen los criterios del DSM-IV para trastorno límite de personalidad (TLP), presentan CAL (7). En estos pacientes el CAL se inicia en la adolescencia, persiste por décadas y ocasiona gran disfunción personal y social (36, 61).

El primer estudio que evalúa las posibles bases neurobiológicas de las conductas autolesivas en pacientes con TLP fue realizado por Gardner en 1990 (15). En este estudio se encontró que los pacientes con TLP, intentos suicidas y CAL presentaron menores niveles de concentración de ácido 5-hidroxiindolacético (catabolito de la serotonina) en el LCR en comparación con pacientes con TLP sin CAL y con controles sanos.

Simeon y cols. (51) investigaron la relación entre alteraciones en el sistema serotoninérgico y factores psicológicos en pacientes con trastornos de personalidad con CAL. Además de que los pacientes con conductas autolesivas tuvieron una patología del carácter más severa, el grado de autolesión se correlacionó de manera positiva con el grado de impulsividad, enojo crónico y ansiedad somática, y de manera negativa con el número de sitios de unión a imipramina en las plaquetas. Este índice se considera un reflejo del funcionamiento de los receptores de serotonina a nivel central. La respuesta a la administración aguda de metilclorofenilpiperazina (m-CPP: agonista de receptores 5HT1A) se ve disminuida en pacientes con TLP, CAL e impulsividad y se correlaciona directamente con el antecedente de eventos traumáticos durante la infancia (42).

Del 30 al 60% de los pacientes con TLP no reportan dolor durante los episodios autolesivos y refieren disminución de síntomas disfóricos inmediata-

mente después (27). En este sentido, Russ y cols. (43) han identificado las características psicológicas y biológicas que distinguen a este grupo de pacientes de los que sí reportan dolor. Los pacientes con TLP que no reportan dolor durante el CAL presentan menores puntuaciones en los reportes de intensidad y en el componente aversivo cuando se someten a pruebas experimentales de dolor agudo. Además, los pacientes refieren una mejoría de estados anímicos tales como depresión, enojo, ansiedad y confusión inmediatamente después de haberse aplicado la prueba nociceptiva (43). Asimismo, presentan un grado más alto de impulsividad y *disociación*, y un número también más alto de intentos suicidas. Además fueron víctimas con mayor frecuencia de agresión sexual durante la infancia (44). La alteración en la percepción del dolor en este subgrupo de pacientes se ha relacionado con los componentes sensitivos y cognoscitivos del dolor, es decir, presentan menor capacidad de discriminación entre un estímulo doloroso de otro que no lo es (alteración sensitiva), y adoptan un estilo de enfrentamiento estoico ante las situaciones dolorosas (factor cognoscitivo) (45, 21). Estos pacientes también presentan un incremento en los umbrales de percepción del dolor en estados basales sin estrés, los que se incrementan aún más en los estados de ansiedad (1). Un hallazgo electroencefalográfico importante en los pacientes con TLP que presentan CAL es el incremento de la banda theta en estados basales y durante la prueba de tolerancia al frío. En los pacientes con TLP que no perciben dolor durante el CAL, la potencia de la banda theta se correlaciona de manera directa con la puntuación total de la escala de experiencias disociativas (46).

Percepción del dolor y disociación

La disociación puede definirse como aquel estado mental en el cual el individuo presenta una desconexión pasajera de la conciencia de sí mismo, del tiempo o de las circunstancias externas (59). Se ha encontrado un incremento en la actividad theta en algunos estados mentales disociativos llamados "estados alterados de la conciencia", tales como el trance hipnótico y la meditación (26). Más aún, se ha reportado un incremento en la potencia de la banda theta durante la anticipación de un estímulo doloroso (26). Dicha actividad cerebral se origina en la parte media de la corteza prefrontal y el cíngulo anterior (20), estructuras límbicas relacionadas con el procesamiento cognoscitivo-afectivo del dolor (5, 39).

Cuando se genera de manera experimental un estímulo doloroso, los cambios en el flujo sanguíneo

cerebral (FSC) de la corteza del cíngulo anterior (CCA) se relacionan directamente con la percepción de desagrado del estímulo (12, 41). La activación de esta estructura es determinante en la reacción emocional y conductual del dolor, dada su proximidad con las estructuras premotoras o de ejecución ligadas con procesos de atención y conductas de evitación.

La integración de las tres esferas del dolor, expresadas como intensidad, nivel de desagrado y afecto secundario, se lleva a cabo en un sistema central de zonas que procesan la información nociceptiva en serie y en paralelo. Las dos vías que conducen la información nociceptiva hacia las estructuras límbicas son, en primer lugar, una vía directa a través de los núcleos centrales del tálamo hacia la corteza insular y del cíngulo anterior. La otra vía proviene de las áreas somatosensoriales talámicas y corticales, que posteriormente constituyen una vía corticolímbica que brinda información contextual acerca del estímulo doloroso. Ambas convergen en las mismas estructuras corticales y subcorticales del cíngulo anterior cuya función podría ser la de establecer un balance emocional y la prioridad en la respuesta al estímulo (40). Es de interés señalar que los aspectos cognoscitivos del dolor (grado de desagrado y afecto secundario) se modifican dependiendo de la personalidad del individuo, mientras que la percepción de la intensidad de los estímulos dolorosos se mantiene constante entre los diferentes rasgos de personalidad (18).

Los síntomas de la disociación, particularmente la despersonalización, resultarían, desde el punto de vista neurobiológico, de la combinación de dos mecanismos:

1. Un componente inhibitorio mediado por un mecanismo prefrontal izquierdo que inhibe la amígdala del lóbulo temporal ipsilateral (e indirectamente a otras estructuras como el cíngulo anterior) y que ocasiona disminución de la respuesta emocional.
2. Un componente excitatorio originado en el núcleo central de la amígdala que provocaría una activación de sistemas colinérgicos y noradrenérgicos ascendentes y de la corteza prefrontal derecha que a su vez inhibiría el cíngulo anterior y ocasionaría un estado de "atención vigilante".

Este patrón de *inhibición emocional y alertamiento vigilante* tendría como propósito, el enfrentarse a situaciones amenazantes en las que el individuo no tiene control sobre el medio y la fuente de daño no puede reconocerse de manera directa. Ante estas situaciones, la respuesta sería altamente adaptativa;

sin embargo, en situaciones no amenazantes, este patrón de respuesta originaría una experiencia extraña al disminuir las sensaciones corporales, la respuesta al dolor y al percibir una sensación de vacío en la mente (50).

Es importante señalar que la presencia de síntomas disociativos en pacientes con TLP está bien identificada. El antecedente de agresión física y sexual durante la infancia se ha encontrado fuertemente asociado tanto al desarrollo de TLP como a la presencia de fenómenos disociativos (4, 6, 19, 34). El grado de experiencias disociativas en pacientes con TLP se correlaciona directamente con el grado del CAL (62). Aún más, los pacientes con TLP presentan hipometabolismo de la corteza prefrontal y del cíngulo anterior en comparación con sujetos sanos (8, 54).

Con estas evidencias, se puede plantear un vínculo anatomofuncional entre los aspectos cognoscitivos-afectivos de la integración dolorosa con los mecanismos implicados en la génesis de estados disociativos.

DISCUSIÓN

Proponemos que el comportamiento autolesivo se relaciona con una alteración en la esfera de la autoconciencia. Si bien no pretendemos indagar todos los mecanismos que intervienen en la integración de la conciencia, es verosímil suponer que existe un grupo de padecimientos que están estrechamente relacionados con la disfunción en las vías de neurotransmisión y locus anatómicos específicos que subyacen en el fenómeno de la autoconciencia.

La respuesta fisiológica adecuada en términos de adaptación, a un daño real o potencial, requiere disponer de mecanismos de alto orden de procesamiento que permitan al individuo identificarse como tal para mantener su integridad. Suponemos que los pacientes con TLP presentan una disfunción de las estructuras involucradas en el reconocimiento de uno mismo, lo que ocasionaría la presencia de manifestaciones tales como el CAL. Es de interés señalar que el CAL es común en pacientes con trastornos de la conducta alimentaria (10, 11); desde nuestra perspectiva estos pacientes presentan una alteración en la percepción de sí mismo que se manifiesta con una alteración en la imagen corporal y en algunos casos con CAL.

Otros padecimientos ponen en evidencia este mismo mecanismo: nos referimos a los pacientes autistas, quienes presentan, entre otros síntomas, dificultad para identificar y compartir los afectos, indiferencia

(9) e incluso lo que podría considerarse una deficiencia en la conciencia de sí mismo, lo cual favorecería la presencia de conductas autolesivas.

La asociación entre la incapacidad de reconocer estímulos nociceptivos y la presencia de fenómenos disociativos ejemplifica la forma en que una respuesta altamente especializada y adaptativa en sujetos sanos ante condiciones amenazantes podría originar, de manera paradójica, conductas poco adaptativas. De tal manera, los sujetos expuestos de manera crónica a situaciones amenazantes en edades tempranas, desarrollarían un patrón de respuesta patológico que podría poner en riesgo su vida.

La influencia de las condiciones ambientales en el desarrollo de CAL se puede observar tanto en modelos animales (monos con privación social) como en los pacientes con TLP. Los factores ambientales, en combinación con cierta vulnerabilidad biológica, darían como resultado alteraciones en la percepción de sí mismo y en la percepción dolorosa.

REFERENCIAS

1. BOHUS M, LIMBERGER M, EBNER U, GLOCKER FX, SCHWARZ B, WERNZ M, LIEB K: Pain perception during self-reported distress and calmness in patients with borderline personality and self-mutilating behavior. *Psychiatric Research*, 95:251-260, 2000.
2. BREESE GR, BAUMEISTER AA, CELESTE NAPIER T, FRAY GD, MUELLER RA: Evidence that D-1 dopamine receptors contribute to the supersensitive behavioral responses induced by L-hydroxyphenylalanine in rats treated neonatally with 6-hydroxydopamine. *J Pharmacol Exp Ther*, 235:287-295, 1985.
3. BREESE GR, CRISWELL HE, DUNCAN GE, MUELLER RA: A dopamine deficiency model of Lesh-Nyhan disease - The neonatal-6-OHDA-lesioned rat. *Brain Res Bull*, 25:477-484, 1990.
4. BRODSKY BS, STANLEY B: Developmental effects on suicidal behavior: the role of abuse in childhood. *Clin Neuroscience Res*, 1:331-336, 2001.
5. CHEN CAN: New perspectives in EEG/MEG brain mapping and PET/fMRI neuroimaging of human pain. *Int J Psychophysiol*, 42:147-159, 2001.
6. CHU JA, DILL DL: Dissociative symptoms in relation to childhood physical and sexual abuse. *Am J Psychiatry*, 147:887-892, 1990.
7. CLARKIN J, WIDIGER T, FRANCES A, HURT W, GILMORE M: Prototypic typology and the borderline personality disorder. *J Abnormal Psychology*, 92:263-275, 1983.
8. DE LA FUENTE JM, GOLDMAN S, STANUS E, VIZUETE C, MORLAN I, BOBES J, MENDLEWICZ J: Brain glucose metabolism in borderline personality disorder. *J Psychiat Res*, 31:531-541, 1997.
9. ESCOTTO-MORETT J: El autismo infantil. Consideraciones actuales sobre el diagnóstico y tratamiento. *Gaceta Médica México*, 127:501-505, 1991.
10. FAVARO A, SANTONASTASO P: Different types of self-injurious behavior in bulimia nervosa. *Comprehensive Psychiatry*, 40:57-60, 1999.
11. FAVARO A, SANTONASTASO P: Self-injurious behavior in anorexia nervosa. *J Nerv Ment Dis*, 188:537-542, 2000.
12. FAYMONVILLE ME, LAUREYSS, DEGUELDRE C, DELFIORE G, LUXEN A, FRANK G, LAMY M, MAQUET P: Neural mechanisms of antinociceptive effects of hypnosis. *Anesthesiology*, 92: 1257-1267, 2000.
13. FITTINGHOFF NA, LINDBURG DG, GOMBER J, MITCHELL G: Consistency and variability in the behavior of mature, isolation-reared, male rhesus macaques. *Primates*, 15:111-139, 1974.
14. FROHNA PA, NEAL-BELIVEAU BS, JOYCE JN: Delayed plasticity of the mesolimbic dopamine system following neonatal 6-OHDA lesions. *Synapse*, 25:293-305, 1997.
15. GARDNER DL, LUCAS PB, COWDRY RW: CSF metabolites in borderline personality disorder compared with normal controls. *Biol Psychiatry*, 28:247-254, 1990.
16. GIROS B, JABER M, JONES SR, WIGHTMAN RM, CARON MG: Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*, 379:601-612, 1996.
17. GRIFFIN JC, WILLIAMS DE, STARK MT: Self-injurious behavior: a state-wide prevalence survey of the extent and circumstances. *Applied Res Mental Retard*, 7:106-116, 1986.
18. HARKINS SW, PRICE DD, BRAITH J: Effects of the extraversion and neuroticism on experimental pain, clinical pain, and illness behavior. *Pain*, 36:209-218, 1989.
19. HERMAN JL, PERRY JC, VAN DER KOLK BA: Childhood trauma in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, 146:490-495, 1989.
20. ISHII R, SHINOSAKI K, UKAI S, INOUE T, ISHIHARA T, YOSHIMINE T, HIRABUKI N, ASADA H, KIHARA T, ROBINSON SE, TAKEDA M: Medial prefrontal cortex generates theta rhythm. *NeuroReport*, 10:675-679, 1999.
21. KEMPERMAN I, RUSS MJ, CLARK WC, KAKUMA T, ZANINE E, HARRISON K: Pain assessment in self-injurious patients with borderline personality disorder using signal detection theory. *Psychiat Res*, 70:175-183, 1997.
22. KONRADI C, LEVENQUE JC, HYMAN SE: Amphetamine and dopamine-induced immediate early gene expression in striatal neurons depends on postsynaptic NMDA receptors and calcium. *J Neurosci*, 16:4231-4239, 1996.
23. KRAEMER GW, EBERT MH, LAKE CR, MCKINNEY WT: Hypersensitivity to d-amphetamine after early social deprivation in rhesus monkeys. *Psychopharmacology*, 82:266-271, 1984.
24. KRAEMER GW, EBERT MH, SCHMIDT DE, MCKINNEY WT: A longitudinal study of the effect of different rearing conditions on cerebrospinal fluid norepinephrine and biogenic amine metabolites in Rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 2:175-188, 1989.
25. KRAEMER GW, CLARKE AS: The behavioral neurobiology of self-injurious behavior in Rhesus monkeys. *Prog Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 14:141-168, 1990.
26. LARBIG W, ELBERT T, LUTZENBERGER W, ROCKSTROH B, SCHNERR G, BIRBAUMER N: EEG and slow brain potentials during anticipation and control of painful stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 53:298-309, 1982.
27. LEIBENFULT E, GARDNER DL, COWDRY RW: The inner experience of the borderline self mutilator. *J Pers Dis*, 1:317-324, 1987.
28. LLOYD KG, HORNYKIEWICZ O, DAVIDSON L:

- Biochemical evidence of dysfunction of brain neurotransmitters in the Lesch-Nyhan syndrome. *N Engl J Med*, 305:1106-1111, 1981.
29. MELZACK R, WALL PD: Pain Mechanisms: a new theory. *Science*, 21:353-367, 1965.
 30. MELZACK R: from the gate to the neuromatrix. *Pain S*, 6:S121-S126, 1999.
 31. MUELLER K, NYHAN WL: Pharmacologic control of pemoline induced self-imjurious behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 16:957-963, 1982.
 32. MUELLER K, SABODA S, PALMOUR R, NYHAN WL: Self-injurious behavior in rats by daily caffeine and continuous amphetamine. *Pharmacol Biochem Behav*, 17:613-617, 1982.
 33. NYHAN WL, JOHNSON HG, KAUFMAN IA: Serotonergic approaches to the modification of behavior in the Lesch-Nyhan syndrome. *Applied Res Ment Retard*, 1:25-40, 1980.
 34. OGATA SN, SILK KR, GOODRICH S, LOHR NE, WESTEN D, HILL EM: Childhood sexual and physical abuse in adult patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, 147:1008-1013, 1990.
 35. OLIVER C, MURPHY GH, CORBETT JA: Self-injurious behavior in people with mental handicap: a total population study. *J Ment Def Res*, 31:147-162, 1987.
 36. PATISSON EM, KAHAN J: The deliberate self-harm syndrome. *Am J Psychiatry*, 140:867-872, 1983.
 37. PELLICER F, BUENDIA-ROLDAN I, PALLARES-TRUJILLO VC: Self-mutilation in the Lesch-Nyhan syndrome: a corporal consciousness problem? - A new hypothesis. *Medical Hypotheses*, 50:43-47, 1998.
 38. PELLICER F, LOPEZ-AVILA A, LOPEZ-TORRES E: Electric stimulation of the cingulum bundle precipitates onset of autotomy induced by inflammation in the rat. *Eur J Pain*, 3:287-293, 1999.
 39. PETROVIC P, INGVAR M: Imaging cognitive modulation of pain processing. *Pain*, 95:1-5, 2002.
 40. PRICE DD: Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 288:1769-1772, 2000.
 41. RAINVILLE P, DUNCAN GH, PRICE DD, CARRIER B, BUSHNELL MC: Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 277:968-971, 1997.
 42. RINNE T, WESTENBERG H, DEN BOER JA, VAN DEN BRINK W: Serotonergic blunting to metachlorophenylpiperazine (m-CPP) highly correlates with sustained childhood abuse in impulsive and autoaggressive female borderline patients. *Biol Psychiatry*, 47:548-556, 2000.
 43. RUSS MJ, ROTH SD, LERMAN A, KAKUMA T, HARRISON K, SCHINDLECKER RD, HULL J, MATTIS S: Pain perception in self-injurious patients with borderline personality disorders. *Biol Psychiatry*, 32:501-511, 1992.
 44. RUSS MJ, SHEARIN EN, CLARKIN JF, HARRISON K, HULL JW: Subtypes of self-injurious patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, 150:1869-1871, 1993.
 45. RUSS MJ, CLARK WC, CROSS LW, KEMPERMAN I, KAKUMA T, HARRISON K: Pain and self-injurious in borderline patients: sensory decision theory, coping strategies, and locus of control. *Psychiatry Research*, 63:57-65, 1996.
 46. RUSS MJ, CAMPBELL SS, KAKUMA T, HARRISON K, ZANINE E: EEG theta activity and pain insensitivity in self-injurious borderline patients. *Psychiatry Research*, 89:201-214, 1999.
 47. SAITO Y, TAKASHIMA S: Neurotransmitter changes in pathophysiology of Lesch-Nyhan syndrome. *J Brain Develop*, 22:122-131, 2000.
 48. SANDMAN CA, HEBRICK WP: Opiate mechanisms in self-injury. *Ment Ret Develop Dis Res Rev*, 1:130-136, 1995.
 49. SANDMAN CA, HETRICK W, TAYLOR D, MARION S, CHICZ- DeMET: Uncoupling of proopiomelanocortin (POMC) fragments is related to self-injury. *Peptides*, 21:785-791, 2000.
 50. SIERRA M, BERRIOS GE: Despersonalization: neurobiological perspectives. *Biol Psychiatry*, 44:898-908, 1998.
 51. SIMEON D, STANLEY B, FRANCES A, MANN JJ, WINCHEL R, STANLEY M: Self-mutilation in personality disorders, Psychological and biological correlates. *Am J Psychiatry*, 149:221-226, 1992.
 52. SHISHIDO T, WATANABE Y, KATO K, HORIKOSHI RYU, NIWA S: Effects of dopamine, NMDA, opiate and serotonin-related agents on acute methamphetamine-induced self-injurious behavior in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 6:579-583, 1999.
 53. SNYDER-KELLER AM: Striatal *c-fos* induction by drugs and stress in neonatally dopamine-depleted rats given nigral transplants: Importance of NMDA activation and relevance to sensitization phenomena. *Exp Neurol*, 113:155-165, 1991.
 54. SOLOFF PH, MELTZER CC, GREER PJ, COONSTANTINE D, KELLY TM: A fenfluramine-activated FDG-PET study of borderline personality disorders. *Biol Psychiatry*, 47:540-547, 2000.
 55. SÓTRES-BAYON F, PELLICER F: Papel del sistema mesolímbico dopaminérgico en el componente afectivo del dolor crónico. *Salud Mental*, 23:23-29, 2000.
 56. SOTRES-BAYON F, TORRES-LOPEZ E, LOPEZ-AVILA A, DEL-ANGEL R, PELLICER F: Lesion and electric stimulation of the ventral tegmental area modify nociceptive pain in the rat. *Brain Research*, 898:342-349, 2001.
 57. TIEFENBACHER S, NOVAK MA, JORGENSEN MJ, MEYER JS: Psychiological correlates of self-injurious behavior in captive, socially-reared Rhesus monkeys. *PNEC*, 25:799-817, 2000.
 58. THOMAS WS, NEAL-BELIVEAU BS, JOYCE JN: There is a limited critical period for dopamine's effects on D1 receptor expression in the developing rat neostriatum. *Dev Brain Res*, 111:99-106, 1998.
 59. TURKUS JA, COHEN BM, COURTOIS CA: The empowerment model for the treatment of post-abuse and dissociative disorders. En: Braun B (ed.) *Proceedings of the 8th International Conference on Multiple Personality/Dissociative States*. International Society for the Study of Multiple Personality Disorder, p. 58. Skokie, 1991.
 60. WALL P, DEVOR M, INBAL R, SCADDING J, SHONFELD D, SELTZER Z, WIESENFELD Z, TOMKIEWICZ M: Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anesthesia dolorosa. *Pain*, 7:103-113, 1979.
 61. WINCHEL RM, STANLEY M: Self-Injurious behavior: A review of the behavior and biology of self-mutilation. *Am J Psychiatry*, 148:306-317, 1991.
 62. ZANARINI MC, RUSER TF, FRANKENBURG FR, HENNEN J, GUNDERSON JG: Risk factors associated with the dissociative experiences of borderline patients. *J Ner Men Dis*, 188:26-30, 2000.