



REVISIÓN BREVE

Bases neurobiológicas de la comorbilidad entre consumo de cocaína y trastornos de la personalidad

N. Albein-Urios^{a,*}, J.M. Martínez-González^b, B. Gutiérrez^a, Ó. Lozano^c
y A. Verdejo-García^a

^aInstituto de Neurociencias Federico Olóriz. Universidad de Granada. Granada. España.

^bCentro Provincial de Drogodependencias. Diputación de Granada. Granada. España.

^cFacultad de Psicología. Universidad de Huelva. Huelva. España.

Recibido en noviembre de 2011; aceptado en diciembre de 2011

PALABRAS CLAVE
Cocaína;
Trastornos
de personalidad;
Función ejecutiva;
Genética;
Neuroimagen

Resumen La adicción comparte con los trastornos de personalidad mecanismos de vulnerabilidad genética y déficits neurobiológicos, neuropsicológicos y clínicos. Así pues, los síntomas característicos de trastornos de personalidad clasificados en los grupos B y C (los más prevalentes en consumidores de cocaína) se solapan con déficits de rendimiento en componentes específicos del control ejecutivo (desinhibición e inflexibilidad), que a su vez están deteriorados en adictos. Estas similitudes pueden deberse al hecho de que ambos trastornos tengan su origen durante el intenso período madurativo de la adolescencia, durante el cual completan su maduración los sistemas cerebrales implicados en el control ejecutivo y la regulación emocional. El objetivo de esta revisión es profundizar en los aspectos neuropsicológicos y los sustratos cerebrales y genéticos que comparten ambos tipos de trastornos para comprender y abordar mejor la comorbilidad existente entre ambos.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SET. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
Cocaine;
Personality Disorders;
Executive Function;
Genetics;
Neuroimage

Neurobiological substrates of the comorbidity between cocaine addiction and personality disorders

Abstract Addiction and personality disorders share vulnerability mechanisms and neuropsychological, neurobiological and clinical deficits. For example, the typical symptoms of personality disorders pertaining to Clusters B and C –which are highly comorbid among cocaine users– greatly overlap with cognitive deficits in specific components of executive control (inhibition and switching), which are also impaired in addicted individuals. These resemblances may be due to the fact that both disorders (addiction and personality disorders) jointly emerge during adolescence, an intense neurodevelopmental period in which the brain systems involved in executive control and emotion regulation mature. The aim of this mini-review is to elaborate on the neuropsychological domains and brain and genetic substrates involved in both disorders, in order to better understand and treat the frequent comorbidity between them.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SET. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nalbein@ugr.es (N. Albein-Urios).

Introducción

Diversos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto la alta comorbilidad entre los trastornos por uso de sustancias y otros trastornos psicopatológicos del Eje I del *Manual diagnóstico y estadístico para los trastornos mentales*, destacando entre los más prevalentes los trastornos del estado de ánimo y los trastornos de ansiedad¹. No obstante, la coexistencia de estos trastornos está en numerosas ocasiones vinculada a los efectos directos o residuales de las drogas de abuso sobre el sistema nervioso central, por lo que se ha distinguido entre trastornos independientes (que anteceden, se solapan o no están directamente relacionados con los efectos del consumo) vs. inducidos (los directamente relacionados con los efectos del consumo)²; por ejemplo, con frecuencia se describen trastornos del estado de ánimo o psicosis inducidos por el efecto de sustancias como el cannabis o la cocaína^{3,4}.

En cambio, también existe un alto grado de solapamiento entre los trastornos por uso de sustancias y trastornos psicopatológicos del Eje II, los trastornos de personalidad. El interés añadido de la coexistencia entre los trastornos por uso de sustancias y estos trastornos de la personalidad viene dado por la presencia de varios factores que son indicativos de una etiopatogenia común entre ambos tipos de trastornos. En primer lugar, si analizamos su curso epidemiológico, observamos que ambos emergen y se desarrollan dentro de los límites del período evolutivo correspondiente a la adolescencia (entre los 13 y los 20 años); mientras que los trastornos del Eje I pueden comenzar antes (por ejemplo, trastornos de ansiedad, esquizofrenia) o después (por ejemplo, trastornos del estado de ánimo) de este período⁵. En segundo lugar, a diferencia de lo que habitualmente ocurre con los trastornos del Eje I, las alteraciones de la personalidad, normalmente, preceden el inicio del consumo⁶ y, raramente, son inducidas por el mismo. Finalmente, la comorbilidad entre ambos tipos de trastornos está asociada con una persistencia significativamente superior de los problemas de consumo a lo largo del tiempo, un fenómeno congruente con la existencia de síntomas estables compartidos por ambas patologías⁷.

Teniendo en cuenta que la adolescencia es un intenso período neuromadurativo caracterizado por el desarrollo progresivo y la consolidación de los sistemas cerebrales implicados en la motivación, el control ejecutivo y la cognición social (una extensa red frontal-parietal-límbica-estriada), es muy probable que la etiopatogenia común de ambos trastornos descance en estos sistemas neurobiológicos⁵. Las características neuropsicológicas y psicosociales que experimentan un mayor ajuste en relación con la maduración de estos sistemas fronto-parietales-límbico-estriados son el control inhibitorio, la regulación emocional y la toma de decisiones en contextos socioafectivos⁸⁻¹⁰. Por tanto, estas características deberían coexistir en los trastornos por uso de sustancias y los trastornos de personalidad. Por otro lado, la evidencia neurocientífica indica que las diferencias individuales en estas características están estrechamente vinculadas con variaciones polimórficas en genes relacionados con el funcionamiento de los sistemas neurobiológicos citados¹¹, por lo que ambos tipos de trastornos deberían presentar vulnerabilidades genéticas compartidas y relacionadas con la función de estos sistemas¹². Parece claro que

un mejor conocimiento de estos factores puede contribuir a entender, prevenir y abordar mejor la coexistencia entre trastornos por uso de sustancias y trastornos de personalidad. El objetivo de este artículo es revisar brevemente la relevancia de estos factores en la comorbilidad entre los trastornos por uso de cocaína y los trastornos de personalidad límite, antisocial/psicopático y obsesivo-compulsivo, que son los más prevalentes en este perfil de consumidores.

Características neuropsicológicas, neurobiológicas y genéticas compartidas por los trastornos por uso de cocaína y los trastornos de personalidad

De acuerdo con las propuestas formuladas con objeto de la próxima (quinta) edición del *Manual diagnóstico y estadístico para los trastornos mentales*¹³, los trastornos de personalidad reflejarían la falta de capacidad para desarrollar un sentido de identidad propia (con déficits en el autoconcepto y la autodirección) y de establecer relaciones interpersonales adaptativas en el contexto de las normas culturales del individuo y de las expectativas que éstas generan. Estas dificultades generarían alteraciones específicas en características psicológicas clave para la adaptabilidad al medio, como la empatía o la intimidad. Estos inconvenientes son estables en el tiempo y de origen temprano¹³. La actual estructura categorial de los trastornos de personalidad, recogida en las versiones más recientes del Manual, daría paso a una clasificación dimensional de los mismos. Se prescindiría de los clústeres (A, B y C) como método de agrupación y se conservarían sólo seis trastornos de personalidad: el esquizotípico, el antisocial/psicopático, el límite, el narcisista, el evitativo y el obsesivo-compulsivo, definidos a partir de la predominancia de uno o varios rasgos dimensionales. Por tanto, la nueva clasificación delimitaría la entidad de los distintos trastornos en función de la presencia e intensidad de uno o más de los siguientes rasgos: afectividad negativa, desapego/introversión, antagonismo, desinhibición, impulsividad y psicoticismo/esquizotipia. Asimismo, a cada dominio le corresponderían distintas facetas características descriptivas, tales como labilidad emocional, retraimiento social, insensibilidad, impulsividad, perfeccionismo, percepciones inusuales, etc¹³. Así pues, para ejemplificar lo descrito anteriormente, el trastorno límite de la personalidad podría tener asociados los siguientes rasgos y facetas: afectividad negativa y labilidad emocional, antagonismo y hostilidad o desinhibición e impulsividad, etc.

Desde esta nueva aproximación dimensional, algunos de los rasgos, facetas y síntomas característicos de los trastornos de personalidad se solapan con déficits en dimensiones o componentes específicos de las funciones ejecutivas. Éstas son un conjunto de habilidades encargadas de la generación y supervisión de conductas dirigidas a metas socialmente adaptativas e incluyen componentes específicos como la inhibición de respuestas/pensamientos/emociones inadecuados al contexto, la reversión de aprendizajes cognitivos o afectivos inapropiados y la toma de decisiones adaptativas¹⁴. Todos estos componentes ejecutivos, que dependen del funcionamiento de circuitos neuroanatómicos relativamente disociables¹⁵, están severamente afectados en consumidores de cocaína¹⁶. Paralelamente, los

trastornos de personalidad que presentan una mayor prevalencia en consumidores de cocaína son los trastornos límite, antisocial y obsesivo-compulsivo¹⁻¹⁷, caracterizados predominantemente por los problemas de desinhibición, toma de decisiones y flexibilidad, respectivamente¹⁸. Por lo tanto, existe una importante correspondencia entre los rasgos y facetas que definen clínicamente los trastornos y los déficits neuropsicológicos que presentan.

No obstante, como se propone en relación con el nuevo *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales V*, distintos trastornos compartirían –aunque con distinta intensidad– rasgos y facetas dimensionales solapadas. Por ejemplo, el trastorno límite de la personalidad compartiría con el trastorno antisocial/psicopático la alta implicación en actividades potencialmente negativas, la reincidencia en conductas inapropiadas y desadaptativas o los comportamientos hostiles y agresivos. Estos síntomas se corresponden con alteraciones en las dimensiones neuropsicológicas de toma de decisiones o inhibición¹⁸⁻²⁰. No obstante, mientras que en el límite predominarían las alteraciones de inhibición, en el antisocial lo harían las de toma de decisiones. Por otra parte, el trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo tiene asociado déficits neuropsicológicos en planificación, flexibilidad cognitiva, falta de definición en los procesos de toma de decisiones y memoria de trabajo¹⁸⁻²¹. Estas alteraciones podrían dar lugar a un comportamiento rígido y poco espontáneo, al perfeccionismo como estrategia para evitar cometer errores, así como a la paralización ante determinadas conductas por la indecisión y la excesiva necesidad de sopesar alternativas que le llevan, en numerosas ocasiones, a no completar las tareas –un rasgo compartido, por ejemplo, por el trastorno evitativo^{22,23}.

En relación con las bases neuroanatómicas que subyacen a los rasgos y déficits compartidos por la dependencia de cocaína y los trastornos de personalidad, las técnicas de neuroimagen estructural y funcional se emplean cada vez con más frecuencia para determinar las alteraciones fisiológicas de distintas regiones del cerebro y los patrones disfuncionales de conectividad entre estas regiones. Estos mapas estructurales o de activación pueden ser posteriormente correlacionados con rasgos y síntomas que definen y ayudan a clasificar clínicamente estos trastornos. Los resultados obtenidos con estas técnicas demuestran que las personas con dependencia de cocaína muestran reducciones estructurales en la corteza orbitofrontal, el cíngulo, la ínsula o el cuerpo estriado²⁴⁻²⁶ y alteraciones de la conectividad funcional entre todas estas regiones²⁷. Paralelamente, trastornos de personalidad –como el trastorno límite– se caracterizan por disfunciones de la actividad cerebral en regiones muy similares: orbitofrontal y cingulada, ínsula o estriado ventral²⁸⁻³¹. En el caso del trastorno antisocial, se han observado reducciones estructurales y en las conexiones entre la corteza prefrontal medial y la amígdala³². El funcionamiento de estos sistemas neurobiológicos está fuertemente asociado con los rasgos que definen ambos trastornos, como la impulsividad o la regulación emocional, como demuestran las correlaciones significativas entre los circuitos cerebrales y los dominios conductuales detectadas en múltiples estudios realizados en los respectivos trastornos³³⁻³⁵.

Teniendo en cuenta el importante solapamiento cronológico en la emergencia de la adicción y los trastornos de

personalidad durante la neuromaduración adolescente, así como la correspondencia entre sus bases neuroanatómicas y rasgos característicos, es plausible proponer que ambos comparten una etiopatogenia común, probablemente cimentada en factores genéticos. En este contexto, cobran especial relevancia los estudios de asociación genética, en los que se examina la vinculación entre las variaciones funcionales –polimorfismos– en genes candidatos (por ejemplo, los que determinan la funcionalidad de los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico) y endofenotipos compartidos por la adicción y los trastornos de personalidad (por ejemplo, la desinhibición o la desregulación emocional). Por ejemplo, en consumidores de cocaína portadores del genotipo MAOA-L del gen de la monoamino oxidasa A (relacionado con la función serotoninérgica), se ha observado una mayor reducción estructural de la corteza orbitofrontal, implicada en las funciones neuropsicológicas de inhibición y regulación afectiva³⁶. Este mismo genotipo es más frecuente en personas con trastorno límite y antisocial de la personalidad³⁷⁻³⁹ en los que se ha asociado con dificultades en la cognición social, conductas impulsivas y con el riesgo de llevar a cabo comportamientos violentos^{40,41}. Otro ejemplo es el del polimorfismo 5HTTLPR del gen del transportador de serotonina, cuyo genotipo s/s se ha relacionado con mayor vulnerabilidad a desarrollar adicciones y con rasgos como la impulsividad y la desregulación emocional⁴². El genotipo s/s y sus endofenotipos neuropsicológicos parecen converger en alteraciones neurofuncionales de la conectividad entre la corteza cingulada y la amígdala^{43,44}. Ambas alteraciones, en rasgos y funcionalidad anatómica, son compartidas por la adicción y los trastornos de personalidad límite y antisocial/psicopático^{27,45-48}. Otro polimorfismo, en este caso relevante para la correspondencia entre la adicción y el trastorno obsesivo-compulsivo, es el Taq 1 A del receptor D2 de dopamina. Específicamente, el genotipo Taq1A1 está relacionado con una mayor susceptibilidad a la adicción, pero también con una mayor dificultad para aprender de los errores y revertir aprendizajes previos (el rasgo de inflexibilidad que comparten dependientes de cocaína y obsesivo-compulsivos)^{49,50}. En realidad, el genotipo parece repercutir negativamente sobre la conectividad del cíngulo y el hipocampo⁵¹, favoreciendo la formación de pensamientos y hábitos recurrentes que podrían derivar en uno de los trastornos, o en ambos, en función de otras múltiples influencias neuroevolutivas y ambientales.

Conclusión

Podemos concluir que existen evidencias científicas que apuntan directamente a las similitudes entre el consumo de cocaína y los trastornos de personalidad. Esto se basa en que ambos trastornos comparten características neuropsicológicas, de estructura y conectividad cerebral, y genéticas que darían como resultado una manifestación clínica común basada en comportamientos, en muchas ocasiones, disfuncionales. Dado que en numerosos individuos se dan ambos trastornos de manera concomitante, consideramos de gran relevancia profundizar en la comprensión de estos déficits con el objetivo de abordar con rigurosidad esta comorbilidad psicopatológica en el ámbito terapéutico.

Bibliografía

1. Herrero MJ, Domingo-Salvany A, Torrens M, Brugal MT; ITINERE investigators. Psychiatric comorbidity in young cocaine users: induced versus independent disorders. *Addiction*. 2008;103:284-93.
2. Torrens M, Gilchrist G, Domingo-Salvany A; psyCoBarcelona Group. Psychiatric comorbidity in illicit drug users: substance-induced versus independent disorders. *Drug Alcohol Depend*. 2011;113:147-56.
3. Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:555-61.
4. Torrens M, Serrano D, Astals M, Pérez-Domínguez G, Martín-Santos R. Diagnosing comorbid psychiatric disorders in substance abusers: validity of the Spanish versions of the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders and the Structured Clinical Interview for DSM-IV. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1231-7.
5. Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9:947-57.
6. Nees F, Tzschoppe J, Patrick CJ, Vollstädt-Klein S, Steiner S, Poustka L, et al. Determinants of Early Alcohol Use In Healthy Adolescents: The Differential Contribution of Neuroimaging and Psychological Factors. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37: 986-95.
7. Fenton MC, Keyes K, Geier T, Greenstein E, Skodol A, Krueger B, et al. Psychiatric comorbidity and the persistence of drug use disorders in the United States. *Addiction*. 2012;107:599-609.
8. Schneider S, Peters J, Bromberg U, Brassen S, Miedl SF, Banaschewski T, et al. Risk taking and the adolescent reward system: a potential common link to substance abuse. *Am J Psychiatry*. 2012;169:39-46.
9. Shaw DJ, Grosbras MH, Leonard G, Pike GB, Paus T. Development of the action observation network during early adolescence: a longitudinal study. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2012;7:64-80.
10. Whittle S, Allen NB, Lubman DI, Yücel M. The neurobiological basis of temperament: towards a better understanding of psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30:511-25.
11. Hyde LW, Bogdan R, Hariri AR. Understanding risk for psychopathology through imaging gene-environment interactions. *Trends Cogn Sci*. 2011;15:417-27.
12. Loth E, Carvalho F, Schumann G. The contribution of imaging genetics to the development of predictive markers for addictions. *Trends Cogn Sci*. 2011;15:436-46.
13. American Psychiatric Association. DSM-5 Development. Disponible en: <http://dsm5.org/proposedrevision/Pages/PersonalityDisorders.aspx>
14. Verdejo-García A, Bechara A. Neuropsychology of executive functions. *Psicothema*. 2010;22:227-35.
15. Robbins TW, Roberts AC. Differential regulation of fronto-executive function by the monoamines and acetylcholine. *Cereb Cortex*. 2007;17 Suppl 1:i151-60.
16. Fernández-Serrano MJ, Pérez-García M, Perales JC, Verdejo-García A. Prevalence of executive dysfunction in cocaine, heroin and alcohol users enrolled in therapeutic communities. *Eur J Pharmacol*. 2010;626:104-12.
17. Martínez-González JM, Trujillo-Mendoza H. Tratamiento del Drogodependiente con Trastorno de la Personalidad. Madrid: Biblioteca Nueva; 2003.
18. Ruocco AC, McCloskey MS, Lee R, Coccaro EF. Indices of orbitofrontal and prefrontal function in Cluster B and Cluster C personality disorders. *Psychiatry Res*. 2009;170:282-5.
19. Bouchard S, Lemelin S, Dubé C, Giguère JF. Dysregulation of the executive system and theory of mind: clinical interest of a neuro-scientific conception of BPD. *Sante Ment Que*. 2010;35:227-51.
20. Dell'Osso B, Berlin HA, Serati M, Altamura AC. Neuropsychobiological aspects, comorbidity patterns and dimensional models in borderline personality disorder. *Neuropsychobiology*. 2010;61:169-79.
21. Aycicegi-Dinn A, Dinn WM, Caldwell-Harris CL. Obsessive-compulsive personality traits: compensatory response to executive function deficit? *Int J Neurosci*. 2009;119:600-8.
22. Arntz A, Weertman A, Salet S. Interpretation bias in Cluster-C and borderline personality disorders. *Behav Res Ther*. 2011;49: 472-81.
23. Esbec E, Echeburúa E. New criteria for personality disorders in DSM-V. *Actas Esp Psiquiatr*. 2011;39:1-11.
24. Ersche KD, Barnes A, Jones PS, Morein-Zamir S, Robbins TW, Bullmore ET. Abnormal structure of frontostriatal brain systems is associated with aspects of impulsivity and compulsivity in cocaine dependence. *Brain*. 2011;134:2013-24.
25. Barrós-Loscertales A, Garavan H, Bustamante JC, Ventura-Campos N, Llopis JJ, Belloc V, et al. Reduced striatal volume in cocaine-dependent patients. *Neuroimage*. 2011;56:1021-6.
26. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:652-69.
27. Gu H, Salmeron BJ, Ross TJ, Geng X, Zhan W, Stein EA, et al. Mesocorticolimbic circuits are impaired in chronic cocaine users as demonstrated by resting-state functional connectivity. *Neuroimage*. 2010;53:593-601.
28. Dziobek I, Preissler S, Grozdanovic Z, Heuser I, Heukerken HR, Roepke S. Neuronal correlates of altered empathy and social cognition in borderline personality disorder. *Neuroimage*. 2011;57:539-48.
29. Enzi B, Doering S, Faber C, Hinrichs J, Bahmer J, Northoff G. Reduced deactivation in reward circuitry and midline structures during emotion processing in borderline personality disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2011.
30. Schulze L, Domes G, Krüger A, Berger C, Fleischer M, Prehn K, et al. Neuronal correlates of cognitive reappraisal in borderline patients with affective instability. *Biol Psychiatry*. 2011;69:564-73.
31. Ruocco AC, Medaglia JD, Ayaz H, Chute DL. Abnormal prefrontal cortical response during affective processing in borderline personality disorder. *Psychiatry Res*. 2010;182:117-22.
32. Craig MC, Catani M, Deeley Q, Latham R, Daly E, Kanaan R, et al. Altered connections on the road to psychopathy. *Mol Psychiatry*. 2009;14:946-53.
33. Goldstein RZ, Alia-Klein N, Tomasi D, Carrillo JH, Maloney T, Woicik PA, et al. Anterior cingulate cortex hypoactivations to an emotionally salient task in cocaine addiction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:9453-8.
34. Wolf RC, Sambataro F, Vasic N, Schmid M, Thomann PA, Bienentreu SD, et al. Aberrant connectivity of resting-state networks in borderline personality disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2011;36:402-11.
35. Sheng T, Ghayanchi A, Aziz-Zadeh L. Default network deactivations are correlated with psychopathic personality traits. *PLoS One*. 2010;5:e12611.
36. Alia-Klein N, Parvaz MA, Woicik PA, Konova AB, Maloney T, Shumay E, et al. Gene x disease interaction on orbitofrontal gray matter in cocaine addiction. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68: 283-94.
37. Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ, Miller AL, Kennedy MA. MAOA, abuse exposure and antisocial behaviour: 30-year longitudinal study. *Br J Psychiatry*. 2011;198:457-63.
38. Ni X, Chan D, Chan K, McMain S, Kennedy JL. Serotonin genes and gene-gene interactions in borderline personality disorder in a matched case-control study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33:128-33.
39. Philibert RA, Wernett P, Plume J, Packer H, Brody GH, Beach SR. Gene environment interactions with a novel

- variable Monoamine Oxidase A transcriptional enhancer are associated with antisocial personality disorder. *Biol Psychol.* 2011;87:366-71.
40. Tikkanen R, Sjöberg RL, Ducci F, Goldman D, Holi M, Tiihonen J, et al. Effects of MAOA-genotype, alcohol consumption, and aging on violent behavior. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33:428-34.
41. Tikkanen R, Auvinen-Lintunen L, Ducci F, Sjöberg RL, Goldman D, Tiihonen J, et al. Psychopathy, PCL-R, and MAOA genotype as predictors of violent reconstructions. *Psychiatry Res.* 2011;185: 382-6.
42. Verdejo-García A, Lawrence AJ, Clark L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32:777-810.
43. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Muñoz KE, Kolachana BS, et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci.* 2005;8: 828-34.
44. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Goldman AL, Verchinski BA, Chen G, Kolachana BS, et al. Evidence of biologic epistasis between BDNF and SLC6A4 and implications for depression. *Mol Psychiatry.* 2008;13:709-16.
45. Douglas K, Chan G, Gelernter J, Arias AJ, Anton RF, Poling J, et al. 5-HTTLPR as a potential moderator of the effects of adverse childhood experiences on risk of antisocial personality disorder. *Psychiatr Genet.* 2011;21:240-8.
46. Lyons-Ruth K, Holmes BM, Sasvari-Szekely M, Ronai Z, Nemoda Z, Pauls D. Serotonin transporter polymorphism and borderline or antisocial traits among low-income young adults. *Psychiatr Genet.* 2007;17:339-43.
47. Maurex L, Zaboli G, Ohman A, Asberg M, Leopardi R. The serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and affective symptoms among women diagnosed with borderline personality disorder. *Eur Psychiatry.* 2010;25:19-25.
48. Wagner S, Baskaya O, Lieb K, Dahmen N, Tadić A. The 5-HTTLPR polymorphism modulates the association of serious life events (SLE) and impulsivity in patients with Borderline Personality Disorder. *J Psychiatr Res.* 2009;43:1067-72.
49. Denys D, Van Nieuwerburgh F, Deforce D, Westenberg H. Association between the dopamine D2 receptor TaqI A2 allele and low activity COMT allele with obsessive-compulsive disorder in males. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16:446-50.
50. Jocham G, Klein TA, Neumann J, Von Cramon DY, Reuter M, Ullsperger M. Dopamine DRD2 polymorphism alters reversal learning and associated neural activity. *J Neurosci.* 2009;29: 3695-704.
51. Klein TA, Neumann J, Reuter M, Hennig J, Von Cramon DY, Ullsperger M. Genetically determined differences in learning from errors. *Science.* 2007;318:1642-5.