

H. Silva¹
P. Iturra²
A. Solari³
J. Villarroel¹
S. Jerez¹
W. Vielma¹
C. Montes¹
L. Pumarino¹
N. Roa¹

Polimorfismos del transportador de serotonina y efecto de fluoxetina sobre la impulsividad y agresividad en el trastorno límite de personalidad

¹ Clínica Psiquiátrica Universitaria
Hospital Clínico
Universidad de Chile
² Programa de Genética Humana
Instituto de Ciencias Biomédicas
Facultad de Medicina
Universidad de Chile

³ Programa de Biología Celular y Molecular
Instituto de Ciencias Biomédicas
Facultad de Medicina
Universidad de Chile

Introducción. La impulsividad y agresividad son características del trastorno límite de personalidad y están asociadas a una disfunción del sistema serotoninérgico. Polimorfismos del transportador de serotonina han sido vinculados a las conductas agresivas e impulsivas. En depresión el alelo corto (S) se asocia a peor respuesta a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). El objetivo de este trabajo es estudiar estos polimorfismos para predecir la respuesta de las conductas agresivas e impulsivas a los ISRS en el trastorno límite de personalidad.

Método. Cincuenta y nueve pacientes con trastorno límite de personalidad del DSM-IV de acuerdo al *International Personality Disorder Examination* (IPDE) y sin patología del eje I fueron tratados con fluoxetina en dosis flexibles durante 12 semanas. Los pacientes fueron evaluados mediante la *Overt Aggression Scale Modified* (OAS-M) al inicio y a las 2, 4, 8 y 12 semanas de tratamiento. Se determinó los polimorfismos L y S de la región promotora del transportador de serotonina. Se comparó la respuesta a fluoxetina de los portadores de LL frente a los portadores de S (LS + SS).

Resultados. Los portadores de LL tuvieron mejor respuesta que los portadores de S en reducir las puntuaciones del OAS-M total y en los componentes agresividad e irritabilidad del OAS-M.

Conclusiones. Los portadores del alelo L responden mejor a fluoxetina que los portadores de S, de modo similar que en depresión. El alelo S puede representar un factor común de mala respuesta a los ISRS en las patologías asociadas a disfunción del sistema serotoninérgico.

Palabras clave: Trastorno límite de personalidad. Polimorfismos del transportador de serotonina. Fluoxetina. Farmacogenómica.

Actas Esp Psiquiatr 2007;35(6):387-392

Serotonin transporter polymorphism and fluoxetine effect on impulsiveness and aggression in borderline personality disorder

Introduction. Impulsiveness and aggressiveness are characteristics of borderline personality disorder and are associated to a serotonergic system dysfunction. Serotonin transporter polymorphisms have been linked to aggressive and impulsive behaviors. The short allele (S) in depression is associated to a worse response to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). This study aims to study these polymorphisms to predict the response of aggressive and impulsive behaviors to SSRIs in borderline personality disorder.

Method. Fifty-nine patients with DSM-IV borderline personality disorder in accordance with the *International Personality Disorder Examination* (IPDE) and without axis 1 disease were treated with flexible doses of fluoxetine for 12 weeks. The patients were evaluated with the *Overt Aggression Scale Modified* (OAS-M) at the beginning and at 2, 4, 8 and 12 weeks of treatment. Polymorphisms L and S of the serotonin transporter promoter region were determined. Response to fluoxetine of the LL carriers versus the S carriers (LS+SS) was compared.

Results. LL carriers had a better response than S carriers in the reduction of total OAS-M scores and on the aggressiveness and irritability components of the OAS-M.

Conclusions. L-allele carriers responded better to fluoxetine than S carriers, in a similar way as in depression. The S allele may represent a common factor of bad response to SSRI in diseases associated to serotonergic system dysfunction.

Key words: Borderline personality disorder. Serotonin transporter polymorphisms. Fluoxetine. Pharmacogenomics.

Correspondencia:
Hernán Silva
Clínica Psiquiátrica Universitaria
Av. La Paz, 1003
Santiago de Chile
Correo electrónico: hsilva@med.uchile.cl

INTRODUCCIÓN

El trastorno límite de personalidad se caracteriza por la inestabilidad de las relaciones interpersonales, la autoimagen y la afectividad y por una notable impulsividad que se

manifiesta en diversas áreas¹. Las conductas impulsivas, agresivas, suicidas y de automutilación constituyen un problema para el manejo clínico de estos pacientes. Desde el punto de vista farmacológico, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son ampliamente utilizados para controlar los síntomas del trastorno límite. Esta práctica se basa en los resultados de varios estudios abiertos²⁻⁸ y algunos aleatorizados doble ciego⁹⁻¹¹. En base a estos trabajos se recomienda el empleo de ISRS para el tratamiento de la inestabilidad afectiva, la impulsividad y la agresividad de estos pacientes¹². Esta recomendación también ha sido adoptada en la guía práctica para el tratamiento del trastorno límite de personalidad de la American Psychiatric Association¹³.

Las clasificaciones actuales de los trastornos de personalidad son de tipo categorial y los consideran como entidades discretas. No obstante, el empleo de estas categorías diagnósticas ha sido poco útil desde el punto de vista de la investigación neurobiológica. En cambio han resultado más fructíferos los modelos dimensionales¹⁴. El estudio de la impulsividad, considerada como una dimensión, ha aportado fuertes evidencias de que está asociada a una disfunción del sistema serotoninérgico¹⁵⁻¹⁶. Se han informado reducciones en los índices de la función serotoninérgica central en sujetos con trastorno de personalidad y con historia de conductas agresivas e impulsivas^{15,17-19}.

Por su parte, los estudios genéticos también han encontrado una relación entre genes vinculados al sistema serotoninérgico y las conductas impulsivas y agresivas. La triptofano hidroxilasa (TPH1) es la enzima limitante de la síntesis de serotonina y algunos polimorfismos de TPH1 han sido asociados con descontrol impulsivo y suicidalidad²⁰⁻²² y con conductas agresivas e impulsivas^{23,24}. Polimorfismos del receptor 5HT1B han sido estudiados en ratas *knockout* y en sujetos con conductas agresivas e impulsivas^{25,26}. Estos estudios sugieren que dicho receptor puede mediar la agresión y el control de impulsos. Por otra parte, estudios efectuados en sujetos que se agreden impulsivamente a sí mismos de modo deliberado encuentran una relación entre estas conductas y algunos polimorfismos del receptor 5HT2C²⁷. El transportador de serotonina ha despertado especial interés, ya que tiene como función la recaptación del neurotransmisor por la neurona presináptica para su ulterior reutilización y es el sitio de acción de los ISRS. Se ha descrito un polimorfismo funcional de la región promotora del transportador de serotonina consistente en una delección de 44 pares de bases o variante corta (S) y una inserción o variante larga (L)²⁸. La forma S está asociada a una menor actividad transcripcional y a una reducción en la eficiencia de la recaptura de serotonina²⁹.

Varios estudios de farmacogenética efectuados en pacientes depresivos han encontrado que los sujetos portadores del alelo largo (L) tienen una respuesta mejor, o más rápida, a los antidepresivos ISRS en comparación con los portadores del alelo corto (S)³⁰⁻³³. No obstante, dos estudios

efectuados en poblaciones asiáticas encuentran resultados contrastantes, lo que ha sido explicado por la baja frecuencia en ellas del alelo largo³³⁻³⁵.

Hasta ahora no se han estudiado los polimorfismos de los genes asociados al sistema serotoninérgico para la predicción de la respuesta al empleo de ISRS en los trastornos de personalidad. El objetivo de este trabajo es estudiar la posible relación entre los alelos largo y corto del transportador de serotonina y la reducción de la impulsividad en pacientes con trastorno límite de personalidad tratados con fluoxetina.

MÉTODO

Este trabajo forma parte de un estudio más amplio de diversos polimorfismos genéticos asociados con el sistema serotoninérgico, su relación con la impulsividad y con la predicción de respuesta a fármacos en los trastornos de personalidad (Proyecto FONDECYT 1030305). Aquí nos centramos en la determinación de los alelos largo y corto de la región promotora del transportador de serotonina y su relación con el efecto de la fluoxetina sobre la impulsividad en un grupo de pacientes con trastorno límite de la personalidad.

Selección de pacientes

Se seleccionó a 59 pacientes, de entre 18 y 60 años de edad, consultantes de la Clínica Psiquiátrica Universitaria del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Los sujetos pertenecían al estrato social II, que se considera el más representativo de la población chilena, mezcla de caucásicos y amerindios. Todos cumplían con los criterios del DSM-IV para trastorno límite de personalidad del *Internacional Personality Disorder Examination* (IPDE)³⁶. Se descartó la existencia de trastornos del Eje I mediante la administración de la *Structural Clinical Interview for DSM-IV Axis I diagnosis* (SCID-I)³⁷. Se excluyó a los sujetos con historia de cuadros orgánicos cerebrales, abuso de sustancias, psicosis, manía, trastornos de la conducta alimentaria o enfermedades físicas de importancia. Para esta última finalidad se practicó examen físico, hemograma, perfil bioquímico, pruebas tiroideas y electroencefalograma. Se incluyó a los pacientes con historia de síntomas depresivos o ansiosos sólo si se encontraban libres de esos síntomas en el momento de entrar en el estudio. Los sujetos se encontraban sin fármacos por lo menos durante 2 semanas; en el caso de la fluoxetina el plazo se extendió a 4 semanas. Todos dieron su consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y se desarrolló respetando los principios de la Declaración de Helsinki.

Tratamiento con fluoxetina

Los sujetos fueron tratados con fluoxetina oral durante 12 semanas. A todos ellos se les administró 20 mg/día de

fluoxetina al comienzo del estudio. Si la respuesta era considerada insuficiente, los investigadores podían aumentar las dosis a 40 mg/día luego de 2 semanas de tratamiento. En caso necesario se realizaron aumentos adicionales. Para asegurar la adherencia al tratamiento se midieron los niveles plasmáticos de fluoxetina a las 12 semanas de tratamiento mediante cromatografía líquida y detección por fluorescencia. No se permitió el empleo de otros psicofármacos, pero cuando fue necesario se administró alprazolam o zolpidem.

Evaluación de la impulsividad

Para evaluar la impulsividad se administró la *Overt Aggression Scale Modified* (OAS-M) al inicio del estudio y a las 2, 4, 8 y 12 semanas de tratamiento³⁸. La OAS-M consiste en una entrevista semiestructurada, que fue aplicada por dos clínicos y que evalúa tres áreas: agresión, irritabilidad y suicidalidad. Para la agresión tiene cuatro subescalas: agresión verbal, agresión contra objetos, agresión contra otros y agresión contra sí mismo. Para irritabilidad tiene dos subescalas: irritabilidad global e irritabilidad subjetiva. Para suicidalidad tiene tres subescalas: tendencias suicidas (ideación y conducta), intentos de suicidio y letalidad del intento. La OAS-M es un instrumento apropiado para medir los cambios de la agresividad e impulsividad a lo largo del tiempo.

Análisis genético

El ADN fue extraído de leucocitos desde una muestra de sangre periférica utilizando Ultra Clean™ DNA Blood Spin kit (Mo Bio Laboratories Inc.) siguiendo las instrucciones del fabricante. La determinación de los alelos L y S del promotor del gen 5-HTT se realizó mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizando los cebadores 5'-GGCGTGGCCGCTCTGAATGC-3' y 5'-GAGGGACTGAGCTG-

GACAACCACG-3'³⁹. La PCR fue realizada en un volumen final de 15 ml y consistió en 100 ng de ADN genómico, 0,13 mM de dNTPs, 0,2 mM de cada cebador, 2 mM MgCl₂ y 0,5 U de Taq ADN polimerasa (Fermentas). El programa de amplificación de 35 ciclos consistió en una temperatura de desnaturalización de 94 °C por 30 s, un *annealing* de 30 s a 61 °C y una extensión de 45 s a 72 °C. Los alelos largo (528 pb) y corto (484 pb) fueron resueltos en geles de agarosa al 2-2,5 % y teñidos con bromuro de etidio.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, versión 11.5, SPSS Inc, Chicago, 1999). Las puntuaciones promedio de OAS-M total y de la agresión, irritabilidad y suicidalidad fueron calculados antes de iniciar la administración de fluoxetina y a las 2, 4, 8 y 12 semanas de tratamiento. Se construyeron dos grupos de individuos según su genotipo: LL y aquellos portadores del alelo S (LS + SS). Las comparaciones de promedios de reducción a partir de la puntuación inicial de OAS-M y de la agresión, irritabilidad y suicidalidad se realizaron utilizando la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Se empleó esta prueba no paramétrica porque los grupos a comparar (LL v/s LS + SS) son discordantes en tamaño (9 individuos LL y 40 individuos LS + SS). Los datos clínicos basales y demográficos entre los genotipos fueron comparados utilizando la prueba de Student.

RESULTADOS

De los 59 pacientes incorporados al estudio, 49 (83 %) completaron las 12 semanas de tratamiento. En la tabla 1 se muestran las características sociodemográficas, las dosis y niveles plasmáticos de fluoxetina y las puntuaciones inicia-

Tabla 1		Características clínicas y demográficas según genotipos en pacientes con trastorno límite de personalidad			
Características	Grupo total (n=49)	LL (n=9)	LS (n=23)	SS (n=17)	
Distribución (%)	100	18,4	46,9	34,7	
Género (mujeres/hombres)	36/13	6/3	14/9	16/1	
Dosis fluoxetina (mg/día) (DE)	36,9 (12,7)	36,6 (15,8)	36,9 (11,4)	37,0 (13,5)	
Nivel plasmático fluoxetina (ng/ml) (DE)	186,8 (101,0)	204,3 (107,4)	203,9 (113,3)	152,2 (84,2)	
Puntaje inicial OAS-M:					
OAS-M total (DE)	38,1 (16,3)	37,3 (22,5)	39,7 (15,4)	36,3(14,7)	
OAS-M agresión (DE)	28,6 (15,1)	29,8 (21,5)	29,9 (13,8)	26,2 (13,6)	
OAS-M irritabilidad (DE)	6,7 (1,9)	6,0 (2,7)	7,0 (1,9)	6,7 (1,3)	
OAS-M suicidalidad (DE)	2,8 (3,3)	1,6 (2,5)	2,9 (3,4)	3,4 (3,6)	

DE: desviación estándar; OAS-M: *Overt Aggression Scale Modified*.

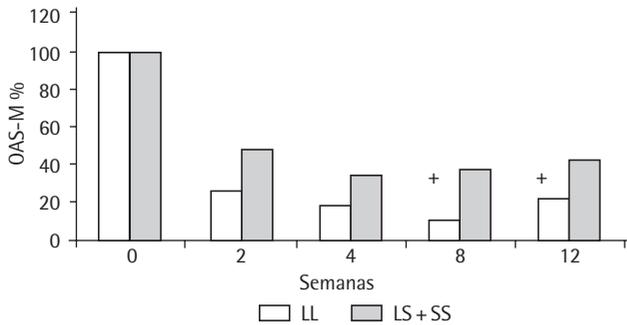


Figura 1 Variación temporal de la OAS-M total según genotipo del transportador de serotonina en pacientes límite tratados con fluoxetina (n = 49).

les de la OAS-M del grupo total y de los subgrupos según genotipo. Se puede apreciar que hubo predominio de mujeres y no hubo diferencias significativas entre los grupos respecto a las dosis y niveles plasmáticos de fluoxetina y a las puntuaciones iniciales del OAS-M total y de sus componentes (tabla 1).

En las figuras 1, 2, 3 y 4 se puede ver la variación temporal de la OAS-M y de sus componentes en los portadores del genotipo LL frente a los portadores de S (LS + SS). Se puede apreciar que hubo una mejor respuesta en los portadores de LL, manifiesta a las 8 y a las 12 semanas de tratamiento en la reducción del OAS-M total. El componente agresión, que tiene un mayor peso en la puntuación total del OAS-M, tuvo una reducción significativa a las 8 y a las 12 semanas, mientras que la irritabilidad se redujo significativamente a las 2 semanas. En cambio la suicidalidad no experimentó cambios (figs. 1, 2, 3 y 4).

DISCUSIÓN

Los pacientes con trastorno límite de personalidad portadores del genotipo LL de la región promotora del gen del transportador de serotonina tuvieron una mayor reducción de la agresividad, medida por la OAS-M, que los portadores del

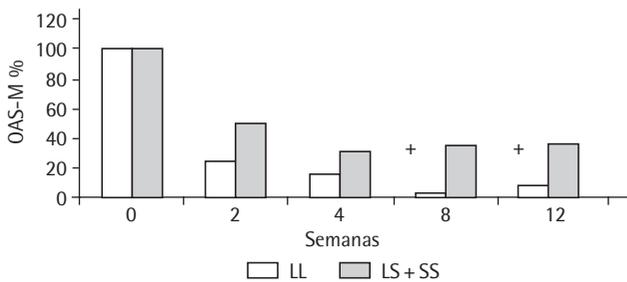


Figura 2 Variación temporal de la OAS-M agresión según genotipo del transportador de serotonina en pacientes límite tratados con fluoxetina (n = 49).

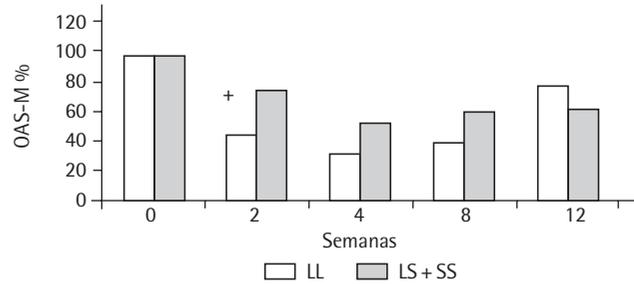


Figura 3 Variación temporal de la OAS-M irritabilidad según genotipo del transportador de serotonina en pacientes límite tratados con fluoxetina (n = 49).

alelo corto (S) cuando fueron tratados con fluoxetina durante 12 semanas. Hasta ahora no se habían publicado trabajos que relacionaran polimorfismos de las vías serotoninérgicas con la respuesta de la impulsividad y agresividad al tratamiento con ISRS en pacientes con trastornos de personalidad.

La asociación entre el alelo S y una pobre respuesta a los ISRS (fluoxetina, paroxetina y fluvoxamina) ha sido descrita en pacientes con depresión mayor³⁰⁻³⁵. Recientemente también se ha informado de que el alelo S se asocia con una menor respuesta a los ISRS en bulimia nerviosa⁴⁰. Tanto la depresión mayor como la bulimia nerviosa y el trastorno límite de personalidad han sido asociados con una disfunción del sistema serotoninérgico. Estos hallazgos sugieren que ser portador del alelo S puede representar un factor biológico común de peor respuesta a los ISRS en los trastornos asociados fundamentalmente con la neurotransmisión serotoninérgica. No obstante, han sido publicados dos trabajos con resultados negativos en pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo⁴¹⁻⁴².

Probablemente muchos genes intervienen en la respuesta al tratamiento con ISRS y cada uno con distinta importancia, siendo los polimorfismos de la región promotora del transportador de serotonina sólo algunos de ellos. El análisis de un conjunto de genes podría permitir una mejor predic-

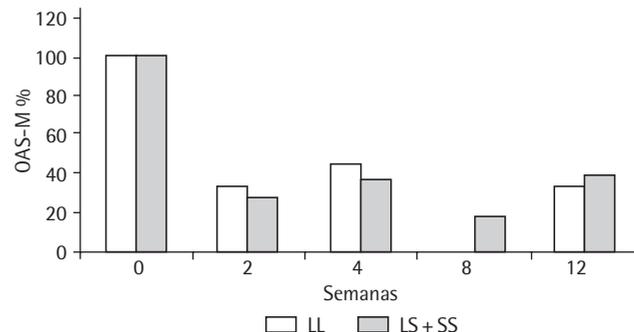


Figura 4 Variación temporal de la OAS-M suicidalidad según genotipo del transportador de serotonina en pacientes límite tratados con fluoxetina (n = 49).

ción de la respuesta terapéutica. Un aspecto relevante que ha sido señalado por otros autores es el papel que puede desempeñar el efecto placebo en la respuesta a los fármacos antidepressivos, lo que ha sido planteado para los pacientes con depresión mayor, pero que también cabe considerar para los sujetos con trastornos de personalidad³². La respuesta a placebo en depresión sigue la misma dirección que la respuesta a los antidepressivos, con un efecto superior en los portadores del alelo largo (L), lo que hace más difícil distinguir la respuesta a fármacos. Es posible que ser portador del alelo L haga a los sujetos también más receptivos a las influencias terapéuticas del ambiente.

Los resultados de este trabajo no pueden ser explicados por diferencias en las dosis de fluoxetina o en los niveles plasmáticos alcanzados, ya que no difieren entre los grupos comparados. Tampoco pueden ser relacionados con el efecto antidepressivo de la fluoxetina, ya que se excluyó del estudio a los pacientes depresivos o con sintomatología depresiva actual.

La principal limitación de este trabajo es el bajo número de pacientes estudiados, lo que puede ser compensado por la rigurosa selección de la muestra. Asimismo, hay una mayor representación de mujeres, por lo que los resultados no pueden ser extrapolados a la población de hombres con trastorno límite de personalidad. Es necesario el estudio de poblaciones más grandes de pacientes y el empleo de otros ISRS para determinar si estos hallazgos son comunes a todos los fármacos de ese grupo.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (Proyecto FONDECYT n.º 1030305).

BIBLIOGRAFÍA

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
2. Norden MJ. Fluoxetine in borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989;13:885-93.
3. Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, Ulrich RF. Fluoxetine trial in borderline personality disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990;26: 151-4.
4. Coccaro EF, Astill JL, Herbert J, Scout A. Fluoxetine treatment on impulsive aggression in DSM-III-R personality disorder patients. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:373-5.
5. Cornelius J, Soloff PH, Perel J, Ulrich RF. A preliminary trial of fluoxetine in refractory borderline patients. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:116-20.
6. Markovitz P, Calabrese JR, Charles SC, Meltzer HY. Fluoxetine in the treatment on borderline and schizotypal personality disorders. *Am J Psychiatry* 1991;148:1064-7.
7. Kavoussi RJ, Liu J, Coccaro EF. An open trial of sertraline in personality disordered patients with impulsive aggression. *J Clin Psychiatry* 1994;5:137-41.
8. Silva H, Jerez S, Paredes A, Salvo J, Rentería P, Ramírez A, et al. Fluoxetina en el tratamiento de los trastornos límite de personalidad. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr y Cienc Afines* 1997; 25:391-5.
9. Salzman C, Wolfson AN, Schatzberg A, Looper J, Henke R, Albanese M, et al. Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:23-9.
10. Coccaro EF, Kavoussi RJ. Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1081-8.
11. Rinne T, van der Brink W, Wouyers L, van Dick R. SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality patients. *Am J Psychiatry* 2002;159:2048-54.
12. Soloff PH. Psychopharmacology of borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23:169-92.
13. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158(10 Suppl.):1-52.
14. Carrasco JL. Aproximación psicobiológica a los trastornos de personalidad. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr y Cienc Afines* 1997;25:207-16.
15. Coccaro EF. Central serotonin and impulsive aggression. *Br J Psychiatry* 1989(139 Suppl.):52-62.
16. Oquendo MA, Mann JJ. The biology of impulsivity and suicidality. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23:11-25.
17. Brown GL, Goodwin FK, Ballenger JC, Goyer PF, Major LF. Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Res* 1979;1:131-9.
18. Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, Jimerson DC, Klein WJ, Bunney WE, et al. Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites. *Am J Psychiatry* 1982;139:741-6.
19. O'Keane V, Moloney E, O'Neill H, O'Connor A, Smith C, Dinan TG. Blunted prolactin responses to D-fenfluramine in sociopathy: evidence for subsensitivity of central serotonergic function. *Br J Psychiatry* 1992;160:643-6.
20. Nielsen DA, Virkunen M, Lappalainen J, Eggert M, Brown GL, Long JC, et al. A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:593-602.
21. Rotondo A, Schuebel K, Bergen A, Aragón R, Virkunen M, Linnola M, et al. Identification of four variants in the tryptophan hydroxylase promoter and association to behavior. *Mol Psychiatry* 1999;4:360-8.
22. Turecki G, Zhu Z, Tsenova J, Lesage A, Seguin M, Tousignant M, et al. TPH and suicidal behavior: a study in suicide completers. *Mol Psychiatry* 2001;6:98-102.
23. New AS, Gelernter J, Yovell Y, Trestman RL, Nielsen DA, Silverman J, et al. Tryptophan hydroxylase genotype is associated with impulsive-aggression measures: a preliminary study. *Am J Med Genet* 1998;81:13-7.
24. Staner L, Uyanik G, Correa H, Treméau F, Monreal J, Crocq MA, et al. A dimensional impulsive-aggressive phenotype is associated with the A218C polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene: a pilot study in well-characterized impulsive inpatients. *Am J Med Genet* 2002;114:553-7.
25. Lappalainen J, Long JK, Eggert M. Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in two populations. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:989-94.

26. Bouwknecht JA, Hijzen TH, van der Gugten, Maes RAA, Hen R, Olivier B. Absence of 5-HT_{1B} receptors is associated with impaired impulse control in male 5-HT_{1B} knockout mice. *Biol Psychiatry* 2001;49:557-68.
27. Evans J, Reeves B, Platt H, Leibenau A, Goldman D, Jefferson K, Nutt D. Impulsiveness, serotonin genes and repetition of deliberate self-harm (DSH). *Psychol Med* 2000;30:1327-34.
28. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996;66:2621-4.
29. Greenberg BD, Tolliver TJ, Huang SJ, Li Q, Bengel D, Murphy DL. Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *Am J Med Genet* 1999;88:83-7.
30. Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Dibella D, Pérez J, Catalano M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 1998;3:508-11.
31. Serretti A, Artioli P. From molecular biology to pharmacogenetics: a review of the literature on antidepressant treatment and suggestions of possible candidate genes. *Psychopharmacol* 2004;174:490-503.
32. Serretti A, Benedetti F, Zanardi R, Smeraldi E. The influence of Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (SERTPR) and other polymorphisms of the serotonin pathway on the efficacy of antidepressant treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:1074-84.
33. Lesch KP, Gutknecht L. Pharmacogenetics of the serotonin transporter. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:1062-73.
34. Kim DK, Lim SW, Lee S, Sohn SE, Kim S, Hahn CG, Carroll BJ. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport* 2000;11:215-9.
35. Yoshida K, Ito K, Sato K, Takahashi H, Kamata M, Higuchi H, et al. Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:383-6.
36. Loranger AW. International Personality Disorders Examination (IPDE): DSM-IV Module. Odessa, FL., Psychological Assessment Resources, 1999.
37. First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Patient Edition (SCID-I/P), Version 2.0., 1995.
38. Coccaro EF, Harvey PD, Kupsaw-Lawrence E. Development of neuropharmacologically based behavioral assessment of impulsive aggressive behavior. *Clin Neurosci* 1991;3:S44-S51.
39. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996;66:2621-4.
40. Monteleone P, Santonastaso P, Tortorella A, Favaro A, Fabrazzo M, Castaldo E, et al. Serotonin transporter polymorphism and potential response to SSRIs in bulimia nervosa. *Mol Psychiatry* 2005;10:716-8.
41. Di Bella D, Erzegovesi S, Cavallini MC, Bellodi L. Obsessive-compulsive disorder, 5-HT_{1A} polymorphism and treatment response. *Pharmacogenomics J* 2002;2:176-81.
42. Billett EA, Richter MA, King N, Heils A, Lesch KP, Kennedy JL. Obsessive compulsive disorder, response to serotonin reuptake inhibitors and the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry* 1997;2:403-6.