



## TRASTORNO BORDERLINE Y SU CORRELATO NEUROBIOLÓGICO.

(Borderline disorder and its neurobiologic correlation.)

**Haddad Christian, Adrian\***; **Busnelli, Mariano Roberto\*\***.

\* Medico Psiquiatra. Docencia e Investigacion  
en Psiquiatría (DIP) Calle 4 n° 557 Tel: (0221) 483-7484 La Plata CP 1900  
E-mail: drhaddad24@hotmail.com

\*\* Medico Psiquiatra. Hospital Especializado en Alcoholismo y Drogadependencia "Reencuentro".  
Calle 64 n° 591. Tel. (0221)421-5557 La Plata CP 1900.  
E-mail: drbusnelli@yahoo.com.ar

**PALABRAS CLAVE:** Borderline, Trastorno de personalidad, Agresividad impulsiva, Inestabilidad afectiva.

**KEYWORDS:** Borderline, Personality disorder, Impulsive aggression, Affective instability.

### RESUMEN:

En el presente trabajo consideraremos los rasgos centrales del Trastorno Borderline de la Personalidad y su correlato neurobiológico.

El estudio de la psicopatología del Trastorno Borderline de la Personalidad, su comorbilidad con los trastornos del Eje I y los rasgos subyacentes de personalidad han sugerido que el diagnóstico de Trastorno Borderline, podría ser mas productivamente estudiado desde la perspectiva de la expresión dimensional de los rasgos, además de la categorial.

Los aspectos de desorden de personalidad que más comunmente tienen correlatos biológicos son aquéllos involucrados en la regulación de los afectos, las conductas impulsivas, la organización cognitiva y la ansiedad e inhibición. Para el Trastorno Borderline de la Personalidad, los dominios psicobiológico claves incluyen la agresividad impulsiva, asociada con una actividad serotoninérgica reducida en el cerebro, y la inestabilidad afectiva asociada con una respuesta aumentada de los sistemas colinérgicos.

El curso del Trastorno Borderline de la Personalidad hace pensar en un desorden heterogeneo. Los predictores de mal pronóstico incluyen, la historia de abuso sexual en la niñez, consultas psiquiátricas a edades tempranas, la cronicidad de los síntomas, la inestabilidad afectiva, la agresividad, el abuso de sustancias y la comorbilidad con diversos trastornos del eje I.

Las investigaciones a nivel de los estudios biológicos, genéticos, y de pronóstico, sugieren la necesidad de suplementar o complementar los diagnósticos categoriales con mediciones de los rasgos dimensionales de la personalidad subyacente y con las observaciones clínicas.

## **Abstract**

Presently work will consider the central features of the Borderline Disorder of the Personality and its neurobiologic correlation.

The study of the psicopatology of the Borderline Disorder of the Personality, their comorbidity with the dysfunctions of the Axis I and the underlying features of personality have suggested that the diagnosis of Borderline Disorder could be most productively studied from the perspective of the dimensional expression of the features, besides the categorial.

The biological boardings in the study of the personality can identify individual differences so much of genetic cause as environmental.

The aspects of disorder of personality that more commonly have biological correlation are those involved in the regulation of the affections, the impulsive behaviors, the cognitive organization and the anxiety and inhibition. For the Borderline Disorder of the Personality, the key domains psicobyologycs include the impulsive agresion, associate with an reduced serotoninerpic activity in the brain, and the affective instability associated with an increased answer of the cholinergic systems.

It seems clear, at least that there are very strong genetic influences on the features that underlie to the Borderline Disorder of the Personality, such as the neuroticism, the impulsiveness, anxiety and affective lability. The course of the Borderline Disorder of the Personality makes think of an heterogeneous disorder. The predictors of poor prognosis include, the history of sexual abuse in the childhood, psychiatric consultations in early ages, the chronicity of the symptoms, the affective instability, the aggressiveness, the abuse of substances and the increased comorbidity.

The researchs, at level of the biological, genetic studies, and of prognosis, suggest the needed to supplement the categorial diagnoses with measurations of the dimensional features of the underlying personality and with the clinical observations.

## **Introducción**

Los adelantos en neurociencia presentan nuevas oportunidades para identificar los cimientos neurobiológicos de los desordenes de personalidad. La naturaleza de las correlaciones entre los índices biológicos cerebrales y las características clínicas del desorden de personalidad puede proporcionar las claves para establecer la relación entre cerebro y conducta, y el vocabulario neurobiológico de la personalidad.

Los marcadores biológicos pueden servir como validadores externos de criterios diagnóstico, así como proporcionar las pistas a factores etiológicos involucrados en la patogénesis del desorden de personalidad borderline.

Las investigaciones biológicas y las diversas estrategias genéticas, pueden identificar diferencias individuales genéticas y medioambientales.

En principio, todos los aspectos de la personalidad y sus desordenes deberían estar codificados biológicamente en el cerebro. Aquéllos aspectos de los desordenes de personalidad que están más comúnmente correlacionados con marcadores biológicos moleculares identificables, son aquellos envueltos en la regulación de los dominios psicobiológicos tales como la afectividad, los modelos de conducta impulsiva, la organización cognitiva, la ansiedad y la inhibición.

Como las variaciones individuales de estos dominios están distribuidas en forma continua en la población general, con una distribución sesgada dentro de los desordenes de personalidad, estas, se prestan a una conceptualización, medición e investigación desde el punto de vista dimensional.

Para el desorden de personalidad Borderline, las dimensiones claves incluyen la agresividad impulsiva y la inestabilidad afectiva.

### **La agresividad impulsiva**

La agresividad impulsiva es una característica central de los trastornos de personalidad del "Cluster B", particularmente el trastorno Borderline y el antisocial.

Mientras la agresividad impulsiva puede manifestarse en los trastornos del Eje I como el trastorno explosivo intermitente, ludopatía o cleptomanía, una propensión a la conducta agresiva tiene a menudo implicancias críticas para las relaciones interpersonales.

La agresividad impulsiva es heredable, como ha sido demostrado por los estudios de gemelos y de adopción (Coccaro et al 1993), puede medirse por las pruebas del laboratorio (Cherek et al 1997a; LeMarquand et al 1999), y ha sido de forma consistente puesta en correlación con los marcadores biológicos, particularmente aquéllos asociados con la actividad serotoninérgica (Siever & Trestman 1993; Coccaro et al 1989). Los dominios descriptivos, genéticos y biológicos de validación convergen sugiriendo que la agresividad impulsiva es un importante rasgo subyacente de trastornos tales como el Borderline.

La evidencia de que la serotonina está involucrada en la agresividad impulsiva descansa en los estudios de metabolitos serotoninérgicos, como el ácido 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA) en líquido cefalorraquídeo, tanto para la autoagresión ejemplificada en los intentos de suicidio en los pacientes deprimidos (Asberg et al 1976), y la heteroagresividad encontrada en el personal de fuerzas armadas, poblaciones forenses, y voluntarios (Linnoila et al 1983; Coccaro et al 1998). Las respuestas neuroendócrinas a los agentes que refuerzan la actividad serotoninérgica han demostrado estar disminuidas en forma consistente en las poblaciones psiquiátricas, incluyendo, los pacientes Borderline que despliegan la agresividad impulsiva.

Estas respuestas disminuidas son atribuibles a aquéllos criterios del Borderline que reflejan la agresividad, impulsividad, ira y conductas autodestructivas (Coccaro et al 1989).

Resultados similares han sido demostrados en el trastorno explosivo intermitente el cual es frecuentemente comórbido con el desorden de personalidad Borderline.

Usando la D-fenfluramina como un agente serotoninérgico (Coccaro et al 1996), los estudios de imágenes de personas con trastorno de personalidad impulsivo agresivo permiten la localización regional de la respuesta serotoninérgica reducida en las áreas corticales inhibitorias pudiendo generar la liberación de la agresión a nivel límbico, incluyendo la corteza orbital frontal, ventromedial y la corteza Cingulada, las cuales están envueltas en los procesos de evaluación de los estímulos afectivos entrantes (Siever et al 1999).

La actividad metabólica prefrontal, particularmente en la corteza prefrontal orbital y medial, a sido reportada como reducida en asociación con la agresividad impulsiva en pacientes con personalidad Borderline y Antisocial (Goyer et al 1994; Raine et al 1994; 1997).

La corteza frontal orbital y cingulada muestra una menor activación en respuesta a las pruebas serotoninérgicas

(Siever et al 1999). La modulación serotoninérgica reducida en éstas áreas corticales inhibitorias pueden producir como resultado la desinhibición de la agresión. Esto ha conducido a los estudios de genes de serotonina. Los ejemplos son el de la triptófano hidroxilasa (TPH), el transportador del receptor de serotonina 5-HT1b, 5-HT1a y 5-HT2a entre otros. El alelo TPH "L" y el transportador "S" de serotonina han sido asociados con la impulsividad y el neuroticismo, mientras que el 5HT1b ha sido asociado con el intento de suicidio. Estos resultados iniciales sugieren que la asociación entre la reducción de la serotonina y la agresividad impulsiva pueden explicarse en parte por las diferencias genéticas individuales y apuntan a la necesidad de evaluar la impulsividad y la agresividad, el intento de suicidio y los rasgos de neuroticismo o búsqueda de la novedad (TPQ) (Cloninger et al 1991) en los pacientes Borderline.

Sin embargo, los datos clínicos también hacen pensar en que las experiencias medioambientales juegan un papel importante en la génesis del Trastorno Borderline de la Personalidad.

Por ejemplo, el trauma es un antecedente frecuente del Trastorno Borderline de la Personalidad (Herman et al 1989), aunque no esta ciertamente restringido a este y puede estar presente en otros trastornos de personalidad (Steinberg et al 1994). En los pacientes con trastorno de personalidad, el trauma, es a menudo el abuso sexual o físico. El abuso puede reactivar los sistema de stress tales como el Hipotálamo-hipofiso-adrenal (HPA) y sus relaciones con la serotonina (Yehuda et al 1991; Siever et al 1998; Heim et al 2001).

Los correlatos biológicos de la actividad serotoninérgica reducida en la agresividad impulsiva, convergen con la respuesta al tratamiento sugiriendo que la agresividad impulsiva mejora con los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRIs), independientemente de la depresión (Coccaro et al 1997; Cornelius et al 1990).

La actividad reducida de la serotonina sin embargo, requiere la duración más larga o dosis más altas (Coccaro et al 1997) para que el tratamiento tenga éxito, consistente con los resultados de los ensayos con dosis más altas de SSRIs en pacientes Borderline (Markovitz et al 1991).

Un armazón teórico alternativo para entender la agresividad impulsiva es proporcionada por Cloninger (1988), quien sugiere que lo que se observa clínicamente como agresividad impulsiva es una combinación de alta búsqueda de la novedad y baja evitación del daño. La baja evitación del daño podría estar caracterizada por una actividad serotoninérgica reducida.

Él hipotetiza que la búsqueda de la novedad está asociada con la actividad dopaminérgica aumentada. La evidencia que apoya esta hipótesis deriva de los estudios del gen del receptor D4 en las poblaciones voluntarias asociada con la búsqueda de novedad (Ebstein et al 1996; Benjamín et al 1996), aunque esta asociación no ha sido replicada en todos los estudios (Gelernter et al 1997; Malhotra y Goldman 2000); sin embargo, la mayoría de los estudios de marcadores serotoninérgicos no han encontrado correlaciones positivas significativas entre estos y la evitación del daño. La agresividad impulsiva puede ser un producto de la interacción de distintos sistemas del cerebro, por ejemplo la actividad serotoninérgica reducida y la dopaminérgica aumentada.

Otros sistemas dimensionales, como aquéllos de Eysenck (1987) o Costa y McCrae (1990), no han sido extensivamente estudiados usando un modelo biológico; sin embargo, la agresividad impulsiva podría verse correlacionada con el aumento de la extroversión en el NEO (Costa y McCrae 1990) y numerosos estudios han asociado la extroversión con la excitación cortical reducida (Zuckerman 1990).

La búsqueda de las sensaciones es otra dimensión estrechamente relacionada con la búsqueda de la novedad. La búsqueda de sensaciones ha sido asociado con una reducida actividad de la MAO plaquetaria que puede resultar en una actividad aumentada de las catecolaminas incluso la dopamina.

En resumen, mientras los antecedentes genéticos y medioambientales y las características clínicas de la dimensión impulsiva agresiva necesitan ser definidos más apropiadamente, una dimensión de comportamiento caracterizado por búsqueda de los estímulos, reactividad y agresividad excesiva parece tener un correlato neurobiológico, el mas prominente de los cuales es la reducida actividad serotoninérgica.

### **La inestabilidad afectiva**

Otra dimensión subyacente en el trastorno Borderline y los desórdenes de personalidad relacionados es la inestabilidad afectiva, es decir, la reactividad emocional marcada a los eventos medioambientales, particularmente los eventos como las separaciones, frustraciones o pérdidas.

En un estudio, los pacientes Borderline respondieron al inhibidor de la colinesterasa fisostigmina, con un aumento de la respuesta depresiva en el BPRS en comparación con los sujetos normales (Steinberg et al 1997). En contraste con estos resultados, pacientes con un desorden de personalidad no Borderline no mostró ninguna diferencia en comparación con los controles en este estudio. El grado de respuesta depresiva a la fisostigmina tuvo correlación con el rasgo Borderline de inestabilidad afectiva (Steinberg et al 1997). La Procaína induce disforia y síntomas disociativos en los pacientes Borderline (Kellner et al 1987) y esta respuesta puede estar mediada en parte por los sistemas colinérgicos en las regiones paralímbicas.

Estas regiones pueden ser críticas en la evaluación de estímulos entrantes y la generación de respuestas. Las respuestas emocionales inducidas por procaína en el sistema límbico están disminuidas en los pacientes con desorden del humor comparados con las muestras (Ketter et al 1996). Este paradigma no tiene todavía aplicación clínica en los pacientes Borderline para ver si una mayor activación del sistema paralímbico ocurre en respuesta a los estímulos cargados emocionalmente. Además, los síntomas disociativos no siempre se evalúan en el Trastorno Borderline.

El sistema noradrenérgico puede jugar un papel crítico en la modulación de la reactividad al ambiente y también puede contribuir a la inestabilidad afectiva vista en los pacientes Borderline.

Varios estudios hacen pensar que las alteraciones en la actividad noradrenérgica se asocian con la búsqueda de las sensaciones (Zuckerman et al 1983) en las poblaciones como los jugadores compulsivos y los ofensores delictivos y con la irritabilidad aumentada en el inventario de hostilidad de Buss-Durkee (BDHI) (Coccaro et al 1991).

Mientras la actividad noradrenérgica no parece mediar directamente la liberación desinhibida de la agresión como lo hace la serotoninérgica, la combinación de la actividad adrenérgica aumentada con la actividad serotoninérgica reducida puede ser sinérgica aumentando la irritabilidad y la agresividad.

## **La ansiedad**

La base biológica de la ansiedad en el Borderline no es bien entendida. Los ataques de pánico pueden ocurrir con la infusión de lactato en algunos individuos Borderline y aumenta la reactividad noradrenérgica lo cual también podría aplicarse a la ansiedad (Bremner et al 1996). Mientras muchos pacientes Borderline son bastante ansiosos, su propensión para actuar sin dar lugar al retraso en las respuestas gatillos de ansiedad puede entorpecer la experiencia consciente de la ansiedad.

## **Los Síntomas Psychoticlike (tipo psicótico)**

Los pacientes con BPD son propensos a las descompensaciones paranoicas, ideas autorreferenciales, pensamiento mágico y suspicacia. Estos episodios, a veces llamados episodios micropsicóticos normalmente ocurren en el contexto de una crisis interpersonal o ante el sentimiento de abandono y puede precipitar la hospitalización o requiere otras formas de intervención en crisis. Sin embargo, los síntomas psychoticlike sostenidos en el tiempo son raros en el Trastorno Borderline en ausencia de comorbilidad con desorden de personalidad esquizotípico.

Hay alguna evidencia que refuerza que la actividad dopaminérgica puede asociarse con los síntomas psychoticlike en los pacientes con desorden de personalidad, particularmente la personalidad esquizotípica, un diagnóstico que a veces es comórbido con Borderline. Las concentraciones de dopamina aumentadas han sido informadas en el plasma y LCR de pacientes esquizotípicos, algunos de ellos con comorbilidad en Borderline, aunque el aumento de dopamina no era asociado con el diagnóstico Borderline per se (Siever et al 1991); sin embargo, había una correlación entre los síntomas psychoticlike y niveles altos de ácido homovanílico (HVA) en plasma y LCR, sugiriendo que una actividad dopaminérgica elevada puede estar asociado con síntomas psychoticlike.

La Anfetamina también induce los síntomas psychoticlike en los pacientes Borderline, particularmente si ellos tienen comorbilidad con Esquizotípico (Schulz et al 1985; 1988). Estos resultados son consistentes con la eficacia de los antipsicóticos para los síntomas psychoticlike del Borderline.

## **La valoración desde la perspectiva de los estudios biológicos**

Los validadores biológicos hacen pensar que ciertas dimensiones psicopatológicas deben evaluarse en los pacientes con Trastorno Borderline de la Personalidad. Además, la comorbilidad con los diagnósticos de desorden impulsivo y las conductas relevantes del Borderline podrían medirse. La impulsividad y la agresión puede evaluarse por el uso pertinente de

los criterios diagnosticos del Borderline y las subescalas de Irritabilidad del Inventario de Hostilidad de Buss-Durkee (BDHI) (Buss & Durkee 1957) y la Escala de Impulsividad de Barratt (BIS-11) (Barratt & Standford 1995). La puntuación elevada en estas ha sido asociada con la respuesta serotoninérgica reducida. Una historia de conductas suicidas y parasuicidas también deben evaluarse, por ejemplo, por la Escala de Linehan de conductas parasuicidas (Linehan 1993).

Aquí también los estudios apoyan una asociación entre los actos suicidas y la actividad serotoninérgica reducida.

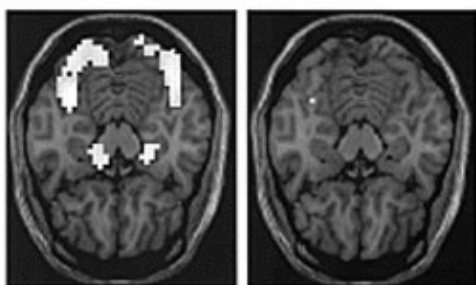
Una historia de trauma, incluso el abuso, también debe evaluarse.

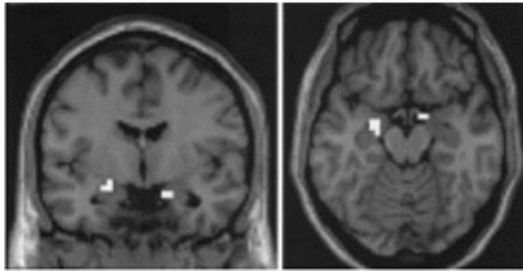
Puede ser evaluada la inestabilidad afectiva usando el criterio para Borderline de diversas entrevistas semiestructuradas, así como por las escalas del auto-reporte, incluso la Escala de Intensidad Afectiva (AIS) (Larsen & Diener 1985) y la Escala de Labilidad Afectiva (ALS) (Harvey et al 1989). La presencia de síntomas disociativos pueden evaluarse usando el TPQ (Cloninger et al 1991), el Cuestionario de Personalidad Eysenck (Eysenck & Eysenck 1975), y el NEO (Costa & McCrae 1985), que miden los rasgos personalidad que pueden tener importantes correlatos biológicos dentro del espectro Borderline. Otra escala pertinente es la de Búsqueda de Sensaciones de Zuckerman (Zuckerman et al 1964). La correlación entre los datos arrojados por las escalas de auto reporte y las entrevistas diagnósticas nos llevaran a una mayor comprensión de los cimientos biológicos sobre los que asienta el Trastorno Borderline de la Personalidad.

## Neuroimágenes

La activación aumentada de la amígdala en el Trastorno Borderline se correlaciona con el aumento en la intensidad de la respuesta emocional y el lento descenso de la misma, comunmente observados, aun ante los mas débiles estresores ambientales. La corteza perceptual de pacientes borderline puede ser modulada a través de la amígdala que lleva a aumentar la atención a los estímulos medioambientales emocionalmente relevantes. Estos datos se apoyan en estudios de neuroimágenes funcionales, particularmente la Resonancia Magnética Funcional (fMRI) que mide cambios cerebrales hemodinámicos regionales, ante estímulos visuales estandarizados de tipo aversivos comparados con neutrales.

El hallazgo principal en los sujetos borderline fue caracterizado por un elevado nivel de oxigenación dependientes de las señales en ambas amígdalas en comparación con los grupos controles. Además, la activación de la corteza prefrontal medial e inferolateral se vio en los pacientes Borderline. Ambos grupos mostraron activación en la corteza temporo-occipital, incluido el gyrus fusiforme en Borderline pero no en los sujetos control. (S.C. Herpetz et al,2001).





## Conclusión

Los estudios biológicos y genéticos han sugerido que los rasgos patológicos subyacentes del trastorno borderline de personalidad pueden ser de fundamental importancia en la comprensión de la etiología y del enfoque terapéutico.

Estudios de seguimiento sugieren que la medición de las dimensiones de la personalidad y las observaciones clínicas son necesarias para dar cuenta de la heterogeneidad del trastorno borderline.

Los avances en las investigaciones pueden ser hechos a través de la rigurosa medición de los criterios de trastorno borderline del DSM IV por medio de entrevistas semiestructuradas más la medición de los rasgos de personalidad tales como la agresividad impulsiva y la desregulación emocional. Futuras investigaciones deberían establecer una correlación entre los rasgos descriptivos y sus mecanismos patogénicos tales como la genética, la neurobiología, el temperamento infantil, el ambiente familiar y los eventos vitales. Son necesarios métodos mejorados para la medición y la validación de los rasgos dimensionales fundamentales del Trastorno Borderline y su comorbilidad con el eje I. Esto podría demostrar que los modelos dimensionales de funcionamiento general de la personalidad pueden dar cuenta de todos los aspectos de la psicopatología del trastorno borderline y probaría ser más práctico clínicamente que el corriente diagnóstico categorial.

Si pudiéramos establecer una relación entre los distintos subtipos de pacientes borderline y los distintos tratamientos psicofarmacológicos y psicoterapéuticos para mejorar la respuesta a los mismos, mejoraríamos también el pronóstico de este trastorno.

## Referencias bibliográficas

Asberg M, Traskman L, Thoren P (1976): 5-HIAA in the cerebrospinal fluid: A biochemical suicide predictor? Arch Gen Psychiatry 33:1193-1197.

Barratt ES, Stanford MS (1995): Impulsiveness. In: Costello CG, editor. Personality Characteristics of the Personality Disordered Client. New York: Wiley, pp:91-118.

Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH (1996): Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. Nature Genetics 12:81-84.



Bremner JD, Krystal JH, Southwick SM, Charney DS (1996): Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: I. Preclinical studies. *Synapse* 23:28-38. *Am J Psychiatry* 146:496-502.

Buss AH, Durkee A (1957): An inventory for assessing different kinds of hostility. *J Consult Psychol* 21:343-349.

Cherek DR, Moeller FG, Dougherty DM, Rhoades H (1997a): Studies in violent and nonviolent male parolees: II. Laboratory and psychometric measurements of impulsivity. *Biol Psychiatry* 41:523-529.

Cloninger CR (1988): A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states: A reply to commentaries. *Psychiatric Developments* 6:83-120.

Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM (1991): The Tridimensional Personality Questionnaire: US normative data. *Psychological Reports* 69:1047-1057.

Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, et al (1989): Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders: Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry* 46:587-599.

Coccaro EF, Lawrence T, Trestman R, Gabriel S, Klar HM, Siever LJ (1991): Growth hormone responses to intravenous clonidine challenge correlate with behavioral irritability in psychiatric patients and healthy volunteers. *Psychiatry Res* 39:129-139.

Coccaro EF, Bergeman CS, McClearn GE (1993): Heritability of irritable impulsiveness: A study of twins reared together and apart. *Psychiatry Research* 48:229-242.

Coccaro EF, Berman ME, Kavoussi, RJ, Hauger RL (1996): Relationship of prolactin response to d-fenfluramine to behavioral and questionnaire assessments of aggression in personality-disordered men. *Biol Psychiatry* 40:157-164.

Coccaro EF, Kavoussi RJ, Hauger RD (1997): Serotonin function and antiaggressive response to fluoxetine: A pilot study. *Biol Psychiatry* 42:546-552.

Coccaro EF (1998): Neurotransmitter function in personality disorders. In Silk KR, editor. *Biology of Personality Disorders* Washington, DC: American Psychiatric Press, pp :1-25.

Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, Ulrich RF (1990): Fluoxetine trial in borderline personality disorder. *Psychopharmacology Bull* 26:151-154.

Costa PT, McCrae RR (1985): The NEO Personality Inventory Manual, Odessa FL: Psychological Assessment Resources

Costa PT, McCrae RR (1990): Personality disorders and the five-factor model of personality. J Personality Disord 4:362-371.

Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D, et al (1996): Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking. Nature Genetics 12:78-80.

Eysenck HJ, Eysenck SBG (1975): Manual of the Eysenck Personality Questionnaire. San Diego, CA: Educational and Industrial Testing Service

Gelernter J, Kranzler H, Coccaro E, Siever L, New A, Mulgrew CL (1997): D4 dopamine-receptor (DRD4) alleles and novelty seeking in substance-dependent, personality-disorder, and control subjects. Am J Human Genetics 61:1144-1152.

Goyer PF, Andreason PJ, Semple WE, Clayton AH, King AC, Compton-Toth BA, et al (1994): Positron-emission tomography and personality disorders. Neuropsychopharmacology 10:21-28.

Harvey PD, Greenberg BR, Serper MR (1989): The Affective Liability Scale: Development, reliability, and validity. J Clin Psychol 45:786-793.

Heim C, Newport DJ, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB (2001): Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. Am J Psychiatry 158:575-581.

Herman JL, Perry JC, van der Kolk BA (1989): Childhood trauma in borderline personality disorder. Am J Psychiatry 146:490-495.

Herpetz S.C. et al (2001): Evidence of Abnormal Amygdala Functioning in Borderline Personality Disorder: A Functional MRI Study. Biol Psychiatry; 50:292-298

Kellner CH, Post RM, Putnam F, Cowdry R, Gardner D, Kling MA, et al, (1987): Intravenous procaine as a probe of limbic system activity in psychiatric patients and normal controls. Biol Psychiatry 22:1107-1126.

Ketter TA, Andreason PJ, George MS, Lee C, Gill DS, Parekh PI, et al (1996): Anterior paralimbic mediation of procaine induced emotional and psychosensory experiences. Arch Gen Psychiatry 53:59-69.

Larsen RJ, Diener E (1985): A multitrait-multimethod examination of affect structure: Hedonic level and emotional intensity. *Pers Indiv Diff* 6:631-636.

LeMarquand DG, Benkelfat C, Pihl RO, Palmour RM, Young SN (1999): Behavioral disinhibition induced by tryptophan depletion in nonalcoholic young men with multigenerational family histories of paternal alcoholism. *Am J Psychiatry* 156:1771-1779.

Linehan MM (1993): *Cognitive-behavioral treatment of borderline personality disorder*. New York: Guilford.

Linnoila M, Virkkunen M, Scheinin M, Nuutila A, Rimon R, Goodwin FK (1983): Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sci* 33:2609-2614.

Malhotra AK, Goldman D (2000): The dopamine D(4) receptor gene and novelty seeking. *Am J Psychiatry* 157:1885-1886.

Markovitz PJ, Calabrese JR, Schulz SC, Meltzer HY (1991): Fluoxetine in the treatment of borderline and schizotypal personality disorders. *Am J Psychiatry* 148:1064-1067.

Raine A, Buchsbaum M, Stanley J, Lottenberg S, Abel L, Stoddard J (1994): Selective reductions in prefrontal glucose metabolism in murderers. *Biol Psychiatry* 36:365-373.

Raine A, Buchsbaum M, LaCasse L (1997): Brain abnormalities in murderers indicated by positron emission tomography. *Biol Psychiatry* 42:495-508.

Schulz SC, Schulz PM, Dommissie C, Hamer RM, Blackard WG, Narasimhachari N, et al (1985): Amphetamine response in borderline patients. *Psychiatry Res* 15:97-108.

Schulz SC, Cornelius J, Schulz PM, Soloff PH (1988): The amphetamine challenge test in patients with borderline disorder. *Am J Psychiatry* 145:809-814.

Siever LJ, Amin F, Coccaro EF, Bernstein D, Kavoussi RJ, Kalus O, et al (1991): Plasma homovanillic acid in schizotypal personality disorder patients and controls. *Am J Psychiatry* 148:1246-1248.

Siever LJ, Trestman RL (1993): The serotonin system and aggressive personality disorder. *International J Clin Psychopharmacology* 8(suppl 2):33-39.

Siever LJ, New AS, Kirrane R, Novotny S, Koenigsberg HW, Grossman R (1998): New biological research strategies for personality disorders. In: Silk KR, editor. *Biology of Personality Disorders*.

Washington, DC: American Psychiatric Press, pp:27-61.

Siever LJ, Buchsbaum MS, New AS, Spiegel-Cohen J, Wei CT, Hazlett E, et al (1999): DI-Fenfluramine response in impulsive personality disorder assessed with 18F-deoxyglucose positron emission tomography. *Neuropsychopharmacology* 20:413-423.

Steinberg BJ, Trestman RL, Siever LJ (1994): The cholinergic and noradrenergic neurotransmitter systems and affective instability in borderline personality disorder. In: Silk KR, editor. *Biological and Neurobehavioral Studies of Borderline Personality Disorder*. Washington, DC: American Psychiatric Press, pp:41-62 243.

Steinberg BJ, Trestman RL, Mitropoulou V, Serby M, Silverman J, Coccaro E, et al (1997): Depressive response to physostigmine challenge in borderline personality disorder patients. *Neuropsychopharmacology* 17:264-273.

Yehuda R, Giller EL, Southwick SM, Lowy MT, Mason JW (1991): Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 30:1031-1048.

Zuckerman M, Kolin EA, Price L, Zoob I (1964): Development of a Sensation-Seeking Scale. *J Consult Psychol* 28: 477- 482.

Zuckerman M, Ballenger JC, Jimerson DC, Murphy DL, Post RM (1983): A correlational test in humans of the biological models of sensation seeking, impulsivity, and anxiety. In: Zuckerman M, editor. *Biological Basis of Sensation Seeking, Impulsivity, and Anxiety*. Hillside, NJ: Erlbaum, pp 229-248.

Zuckerman M (1990): The psychophysiology of sensation seeking. *J Personality* 58:313-345.