

Vulnerabilità all'abuso di sostanze psicotrope: Esperienze Infantili Avverse (EIA), polimorfismi genetici e correlati neuroendocrini

Lorenzo Somaini¹
Maria Augusta Raggi²
Claudia Donnini³
Maria Addolorata Saracino²
Matteo Manfredini³
Maria Lidia Gerra⁴
Mario Amore⁴
Giovanni Serpelloni⁵
Gilberto Gerra⁶

¹ Servizio Tossicodipendenze ed Alcolologia ASL BI Biella

² Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Bologna

³ Dipartimento di Genetica, Biologia dei Microrganismi, Antropologia, Evoluzione, Università di Parma

⁴ Unità Operativa di Psichiatria, Università di Parma

⁵ Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

⁶ Health and Human Development Branch, United Nation Office on Drugs and Crime, Wien, Austria

“Le opinioni qui espresse sono quelle dell'autore/i e non riflettono necessariamente la posizione delle Nazioni Unite”.

INTRODUZIONE

Diversi studi epidemiologici e clinici evidenziano la frequente associazione tra le Esperienze Infantili Avverse (EIA) e l'aumento di vulnerabilità allo sviluppo di abuso di sostanze psicotrope. Esperienze irrisolte di abuso, di abbandono unitamente a traumi psicologici avvenuti in età adolescenziale rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo sia di disturbi mentali che di quelli da uso di sostanze psicotrope (Van der Kolk et al., 1991; Mullen et al., 1993; Osofky, 1999). Inoltre, l'esposizione a stress acuti e cronici che frequentemente si associano agli EIA rappresentano non solo situazioni favorevoli all'incremento di vulnerabilità all'abuso ma anche condizioni in grado di influenzare la transizione verso stati di dipendenza patologica nonché verso le ricadute (Brady et al., 2005). Le diverse forme di EIA sono altresì coinvolte nella predisposizione allo sviluppo di vari disturbi quali l'obesità patologica, i disturbi cardiovascolari, e di altre condizioni di rischio per la salute (McEwan 2000).

Diverse ricerche cliniche hanno dimostrato una azione sinergica, in termini di aumento di vulnerabilità, tra i polimorfismi genetici e le diverse forme di EIA. A tale azione conseguono stabili perturbazioni a carico del sistema nervoso centrale che esitano in alterazioni sia sul piano neurobiologico che comportamentale (Kendler et al., 2003; Sinha 2008). Il livello di complessità viene ad essere ulteriormente aumentato dalla presenza di una significativa associazione tra la l'aumentata vulnerabilità allo sviluppo di abuso di sostanze psicotrope e la concomitante presenza di disturbi psichiatrici. Questi ultimi infatti, sono a loro volta correlabili sia con le EIA che con la presenza di particolari polimorfismi genetici. In tal senso, le diverse forme di EIA, potrebbero indurre una cascata di eventi neurobiologici in grado di determinare alterazioni dello sviluppo cerebrale, con l'insorgenza di un aumentato rischio di disturbi psichiatrici quali ad esempio quelli depressivi, quelli borderline di personalità, di sintomatologia del disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) e quelli di abuso di sostanze psicotrope (Teicher et al., 2002).

Ad oggi, non sono ancora del tutto noti i meccanismi sottesi all'interazione tra geni ed ambiente responsabili dell'aumento della vulnerabilità allo sviluppo di abuso di sostanze psicotrope. Tuttavia, l'importanza di tali inte-

razioni sono state ampiamente evidenziate anche in studi condotti su modelli animali di primati non umani. Ad esempio, la separazione dalle madri di cuccioli di primati non umani induce in questi ultimi una maggiore tendenza alla aggressività, una diminuzione di comportamenti esplorativi e soprattutto aumentata propensione all'abuso di alcol. Tali alterazioni comportamentali sono particolarmente evidenti negli animali caratterizzati da un particolare genotipo del trasportatore della serotonina ed in particolare dell'allele S (5-HTT S) e in coloro che al momento della separazione presentavano elevati livelli di ACTH (Ichise et al., 2006).

Anche se l'aumento della vulnerabilità all'uso di sostanze psicotrope è stata principalmente attribuita ad alterazioni di tipo genetiche, recenti studi hanno evidenziato come le varie forme di EIA siano anche in grado di modificare diverse vie neurotrasmettitoriali cerebrali, ed in particolare quella serotoninergica e catecolaminergica, ed alcuni sistemi neuroendocrini, con conseguente sviluppo di disturbi comportamentali (Heim et al., 2002; Shea et al., 2005; Gerra et al., 2008). In tal senso, un'alterazione del turnover dopaminergico cerebrale, sia in termini di eccessivo reuptake che di riduzione della concentrazione intra-sinaptica è stata infatti ipotizzata come meccanismo patogenetico negli individui con comportamenti esternalizzanti quali l'ADHD e i disturbi della condotta (Volkow et al., 2000).

Per tali ragioni, le possibili dis-regolazioni e/o modificazioni neurotrasmettitoriali da un lato e quelle neuroendocrine (particolarmente quelle legate all'asse dello stress) dall'altro, entrambi conseguenti alla esposizione ad eventi stressanti acuti e cronici durante l'infanzia e/o l'adolescenza, possono rappresentare uno degli anelli di congiunzione tra le EIA e l'aumento della vulnerabilità allo sviluppo di abuso di sostanze psicotrope nell'uomo (Oswald et al., 2005; Duval et al., 2006). Elevati livelli di cortisolo plasmatico sono presenti in individui che hanno sperimentato la perdita o la separazione di un genitore, a dimostrazione di come la privazione affettiva avvenuta durante l'infanzia e/o l'adolescenza possa indurre stabili modificazioni neuroendocrine anche in assenza di una concomitante psicopatologia (Nicolson 2004). In linea con tali evidenze sono anche i diversi studi che hanno dimostrato come le alterazioni neuroendocrine siano cruciali anche per la transizione da uno stato di abuso ad uno di dipendenza vera e propria. In particolare, la correlazione inversa evidenziata dalle nostre precedenti ricerche (Gerra et al., 2007b) tra le concentrazioni plasmatiche di acido omovanillico (HVA) e le misure di attaccamento disorganizzato evidenziate mediante Childhood Experience of Care and Abuse Questionnaire (CECA.Q) in pazienti con dipendenza da sostanze sembra avanzare l'ipotesi già postulata anche da vari autori circa il ruolo degli EIA nell'indurre alterazioni neuroendocrine a lungo termine e pertanto evidenziabile anche in età adulta.

INFLUENZA DEI POLIMORFISMI GENETICI

Il comportamento e i tratti della personalità sono influenzati dai cambiamenti dei livelli di monoamine cerebrali (Blum et al., 2000; Young et al., 2002; Gerra et al., 2000), e in particolare da alterazioni del sistema serotoninergico e dopaminergico (Coccaro et al., 1996; Tiihonen et al., 1997; Virkkunen et al., 1990; Gerra et al., 1995; Meaney et al., 2002).

Negli ultimi anni le nuove tecniche di clonaggio e il sequenziamento del DNA hanno messo in evidenza che esistono numerosi polimorfismi in geni che codificano per proteine che hanno un ruolo diretto o indiretto sulla struttura e sul funzionamento del sistema nervoso. In molti casi i polimorfismi sono risultati funzionali, ovvero in grado di alterare la quantità o la funzionalità delle proteine codificate. Studi di associazione nella popolazione hanno inoltre permesso di dimostrare l'associazione tra varianti genetiche e disturbi addittivi (vedere per rassegna: Uhl et al., 1993; Oruc et al., 1996; Ebstein et al., 2000; Heinz and Goldman, 2000; Du et al., 2001; Azam and Mathews, 2003). In particolare i fattori genetici sono stati stimati incidere per circa il 40-60% sul rischio di sviluppo di disturbo da uso di sostanze (Nestler and Landsman, 2001).

Il polimorfismo nel promotore del gene umano SLC6A4 che codifica per il trasportatore della serotonina (5-HTT) è stato associato sia con elevati livelli di ansietà e depressione (Twitchell et al., 2001) che con lo sviluppo di alcolismo in soggetti caratterizzati da un comportamento abitualmente violento (Hallikainen et al., 1999). La diminuita espressione del gene causata dal polimorfismo S del promotore aumenta di circa 12-14 volte il rischio per episodi di intossicazione da alcool negli adolescenti (Nilsson et al., 2005). Analogamente è stata anche riportata la sua associazione con l'abuso di alcool e di droghe in una popolazione studentesca con ripetute esperienze negative di vita, suggerendo un ruolo importante della serotonina nella risposta allo stress (Covault et al., 2007). La frequenza dell'allele corto S del promotore del 5-HTT sembra anche essere correlato nei maschi a disordini della condotta, aggressività e alla iperattività del disordine del deficit d'attenzione (ADHD) (Cadoret et al., 2003). Il genotipo Short-Short (SS) è stato anche trovato in associazione con alcuni tratti di personalità evidenziati con NEO five factor inventory di Costa e McCrae (1992) (Stoltenberg et al., 2002), con il disturbo ossessivo e compulsivo (Rector et al., 2002) e con un aumento della emotività (Nightingale and Williams, 2000).

Partendo da tali evidenze abbiamo testato l'ipotesi che la frequenza dell'allele S e del genotipo SS sia più alta negli adolescenti che sperimentano droghe psicotrope rispetto agli adolescenti astinenti e, in particolare, in coloro che hanno presentato antecedenti quali *novelty seeking* (NS) / aggressività e problemi scolastici (Gerra et al., 2005a). Le caratteristiche psicologiche sono state valu-

tate determinando i valori di NS e di aggressività con il Buss Durkee Hostility Inventory (BDHI). La frequenza di genotipi SS è risultata significativamente più elevata nel gruppo degli sperimentatori di droghe ($c2=13.08$, $df=1$, $p < 0.001$) rispetto a coloro che erano astinenti. I soggetti SS mostrano anche valori significativamente più elevati sia di aggressività nelle diverse sottoscale del BDHI (59.58 ± 0 ; 55.70 ± 0.98 ; 52.03 ± 1.02) che di NS ($p < 0.001$; $t = 9.06$ for total score).

Una diminuita espressione del gene codificante il 5-HTT a causa del polimorfismo S è stata anche associata ad un incrementato rischio per abuso di eroina in soggetti aggressivi ed impulsivi (Gerra et al., 2004).

Il genotipo 5-HTTLPR è stato anche determinato in una popolazione di cocainomani e messo in relazione con la percezione delle cure parentali determinando il *Parental Bonding Inventory* (PBI) score e misurando la aggressività (Gerra et al., 2007a). L'associazione tra il polimorfismo 5-HTT e l'abuso sembra essere mediata dalle relazioni parentali. L'analisi statistica ha evidenziato che gli individui con genotipo SS presentano un rischio tre volte più elevato di diventare consumatori di cocaina rispetto agli individui caratterizzati da polimorfismo Long-Long (LL). La stima di altri fattori che potenzialmente possono aumentare il rischio di abuso di cocaina hanno messo in evidenza una relazione tra abuso e aggressività, maggiore è lo score di aggressività maggiore è il rischio di abuso. Una considerazione interessante emerge quando nel modello di analisi statistica viene presa in considerazione la percezione delle cure parentali, con un *log likelihood* che diminuisce passando da -105.9 a -89.8 , LR test = 32.17 , $p\text{-value} = 0.0000$. In particolare, ad ogni aumento di unità nel valore di PBI si osserva un decremento significativo del 10-12% del rischio di diventare cocainomane ed ad alti valori di PBI il rischio associato al genotipo SS perde di significatività statistica.

Abbiamo inoltre valutato il coinvolgimento del HPA nel mediare in giovani adolescenti gli effetti tra le esperienze avverse e le varianti genetiche che influenzano il sistema serotoninergico (Gerra et al., 2010). In questo studio è stata confermata la più elevata frequenza di individui dal genotipo SS tra gli sperimentatori di droghe. Nello stesso tempo la percezione di ridotte cure parentali materne rappresenta un fattore chiave nella associazione tra genotipo SS e abuso di droghe, suggerendo che sia fattori genetici che comportamenti parentali concorrono nel incrementare la suscettibilità/vulnerabilità all'abuso di sostanze. È stata anche confermata una correlazione positiva tra livelli di cortisolo e ACTH plasmatici e le misure retrospettive di attaccamento disorganizzato nell'infanzia: più elevate sono i valori di CECA-Q più elevati sono i livelli dei due ormoni nel plasma. Questa positiva relazione è particolarmente importante se associata alla presenza dell'allele S, sia in individui omozigoti che eterozigoti.

Numerose osservazioni suggeriscono anche una possibile relazione tra varianti genetiche che influenzano il

trasportatore dopamina codificato dal gene DAT1 e l'abuso di sostanze (Moffitt et al, 1998; Wills et al, 1996; Poikolainen, 2002). In particolare il polimorfismo a numero di ripetizioni variabili in tandem (VNTR) nella regione al 3' non tradotta è stato trovato associato con disturbi paranoidei indotta da cocaina (Gelernter et al, 1994) e con la vulnerabilità all'alcolismo (Ueno et al, 1999). La alcool dipendenza e la psicosi acuta da alcool sono state trovate in associazione con la variante allelica 9-ripetizioni (Galeeva et al, 2001).

Pertanto abbiamo analizzato tale polimorfismo in maschi di origine caucasica sia eroina-dipendenti che astinenti valutando anche comportamenti, tratti della personalità e aggressività (Gerra et. al, 2005c). I risultati ottenuti in questa analisi suggeriscono che l'allele 9-ripetizioni conferisce un'aumentata vulnerabilità al comportamento violento-antisociale e alla aggressività piuttosto che alla dipendenza da sostanze.

CORRELATI NEUROENDOCRINI

I traumi infantili tra cui episodi di trascuratezza, maltrattamento fisico e psicologico e abuso sessuale sono stati associati a disordini psichiatrici in età adolescenziale o più adulta, così come ad una maggiore vulnerabilità all'abuso di sostanze psicotrope (Gerra et al., 2009). Infatti, eventi infantili negativi come la perdita di un genitore, un basso sostegno o l'abbandono emotivo da parte dei familiari, violenze fisiche e abusi, isolamento e *status* sociale sono stati correlati con un alto rischio di esposizione a sostanze illecite durante la prima adolescenza (Widom et al., 2006). L'evidenza di un possibile disordine neurobiologico, che coinvolge da un lato il sistema dopaminergico e dall'altro quello serotoninergico, può essere considerata un indice di vulnerabilità dell'adolescente alle sostanze psicotrope e successiva dipendenza fisica e psichica (Duval et al., 2006).

Negli ultimi anni è stato evidenziato che tutte le sostanze capaci di generare *addiction* esplicano significativi effetti in una specifica regione del cervello nota come "nucleo accumbens", funzionalmente integrata nelle circuitazioni limbiche ed extra-piramidali, che sembra svolgere un ruolo critico nel mediare non solo gli effetti di rinforzo positivo acuto (gratificazione) delle sostanze d'abuso, ma potrebbe essere coinvolta anche negli aspetti motivazionali della sospensione, dopo assunzione cronica, quindi nel rinforzo negativo (punizione) proprio del fenomeno di astinenza. La struttura del nucleo accumbens, ricca di dopamina (3,4-diidrossifeniletillamina, Figura 1), fa parte del *sistema limbico*, che svolge un ruolo basilare relativamente alle emozioni fondamentali e alla percezione del piacere e del dolore (sistema di ricompensa e gratificazione o *rewarding system*), ruolo supportato anche da studi di brain imaging (Ross et al., 2009). Inoltre, le concentrazioni plasmatiche di acido omovanillico

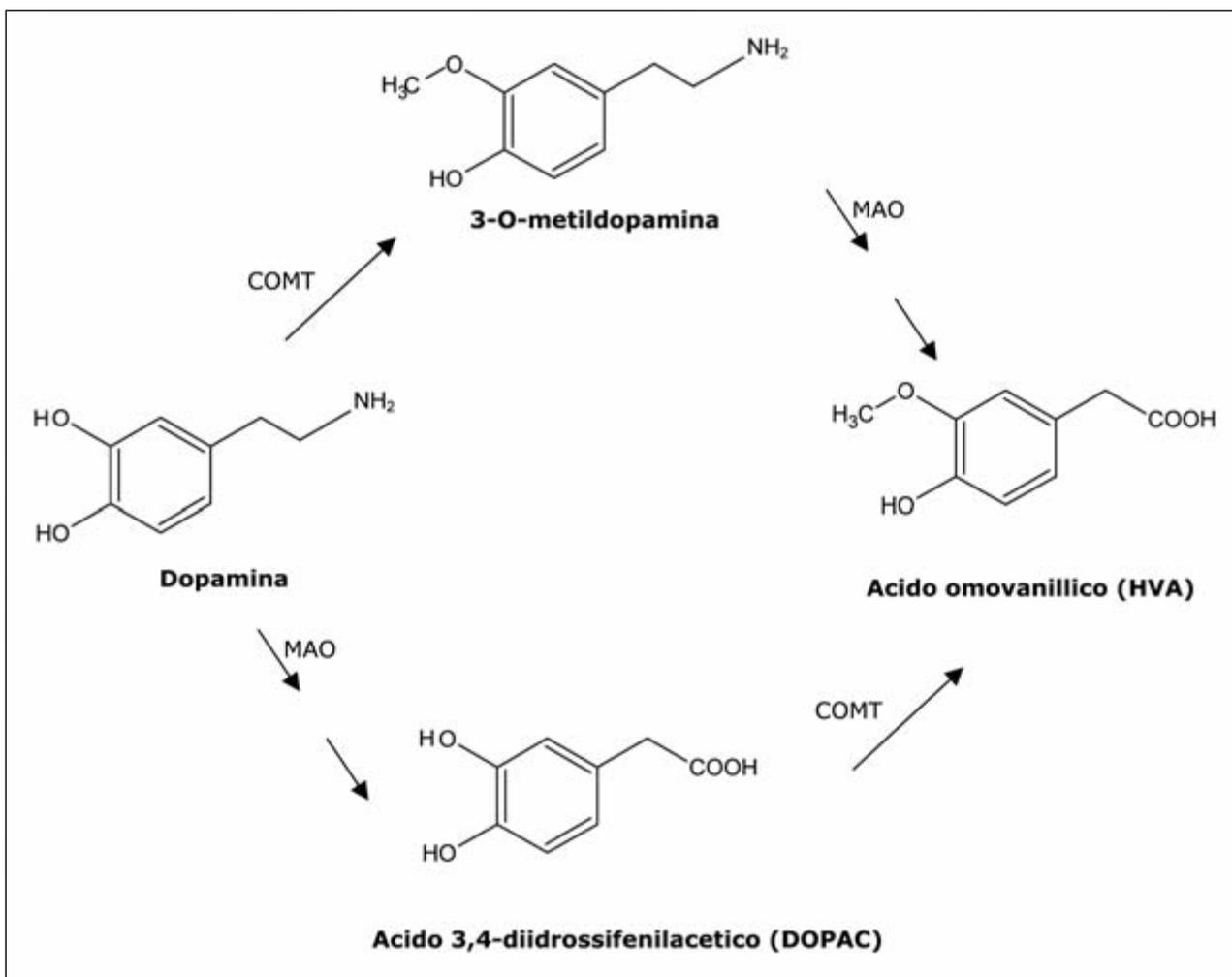


Figura 1.
Metabolismo della dopamina.

(HVA, Figura 1), il metabolita principale della dopamina (*via* catecol-O-metiltransferasi *e/o* monoamino-ossidasi, COMT *e/o* MAO), possono essere usate come indice del funzionamento del sistema dopaminergico specialmente per quanto riguarda le risposte emozionali, i tratti della personalità, i fenomeni psicopatologici e la vulnerabilità alle sostanze d'abuso (Nagy et al., 2007).

È stato trovato in soggetti tossicodipendenti che le concentrazioni plasmatiche di HVA si correlano in modo inversamente proporzionale con gli eventi di negligenza materna durante l'infanzia (Gerra et al., 2007), e questo supporta l'ipotesi (Roy et al., 2002) dell'importanza dei fattori ambientali precoci sulla modulazione della trasmissione cerebrale in età adulta. Inoltre, fattori di stress cronico e tratti di personalità con alta impulsività sono associati ad una diminuzione del rilascio di dopamina a livello centrale influenzando così la vulnerabilità all'abuso di sostanze psicotrope in soggetti a rischio (Oswald et al., 2007).

La serotonina (Figura 2) è una triptamina sintetizzata nei neuroni serotoninergici del sistema nervoso centrale,

nonché nelle cellule enterocromaffini dell'apparato gastrointestinale a partire dall'amminoacido essenziale triptofano. È un importante neurotrasmettitore coinvolto nella risposta di adattamento del Sistema Nervoso Centrale a stimoli esterni. Conosciuta anche come "ormone del buon umore", la serotonina è coinvolta non solo nella regolazione del tono dell'umore, ma anche nel controllo del comportamento sessuale e delle relazioni sociali: bassi livelli di serotonina sembrano collegati ad ipersessualità e a stati di ansietà e comportamenti aggressivi antisociali. Non a caso alcune sostanze che aumentano il rilascio di serotonina *e/o* l'attività dei suoi recettori, come l'ecstasy, inducono euforia, senso di aumentata socialità ed autostima. Eventi avversi dell'infanzia possono contribuire ad alterare la funzionalità del sistema serotoninergico con deficit sociali ed umorali e conseguente incremento di comportamenti distruttivi e suscettibilità all'abuso di sostanze in età più adulta (Spoont et al., 1992; van Goozen et al., 2006). È stato messo in evidenza che fenomeni di negligenza e trascuratezza durante l'infanzia siano coinvolti nell'insorgenza

di comportamenti antisociali in età adolescenziale; pertanto la relazione tra i livelli di serotonina e/o il suo principale metabolita acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA, Figura 2), indice del turnover della serotonina, e disordini del comportamento in bambini e adolescenti è stata ampiamente studiata. Infatti, le analisi dei livelli ematici e del liquor hanno portato a risultati contrastanti, in quanto sono state individuate correlazioni sia positive che negative tra il comportamento aggressivo e la funzionalità serotoninergica (Cappadocia et al., 2009). La causa è imputabile molto probabilmente alla presenza di fenomeni di comorbidità all'interno dei gruppi di studio, caratterizzati molto spesso da bambini con più forme di disordini del comportamento (es. aggressività e ADHD) e/o altri disturbi quali ansia e paura.

Alterazioni a carico dei sistemi dopaminergico e serotoninergico associati a traumi infantili precoci possono contribuire all'accentuazione di una vulnerabilità individuale all'abuso di sostanze psicotrope in età più adulta, in seguito all'azione aggiuntiva di stressor ambientali e altri fattori predisponenti come le variazioni genetiche.

CONCLUSIONI

I dati fin qui esposti evidenziano come i diversi polimorfismi genetici possono essere associati ad una varietà

di disturbi comportamentali, a psicopatologie e a disturbi da uso di sostanze psicotrope. Un passo fondamentale per esplorare i meccanismi patogenetici che sono alla base di tali disturbi è quello di identificare i diversi polimorfismi genetici coinvolti. Una elevata frequenza del genotipo 5-HTT SS sembra con ogni probabilità essere associato ad una maggiore vulnerabilità all'abuso di sostanze psicotrope negli adolescenti. La ridotta attività dell'allele S potrebbe in tal modo influenzare sia i tratti comportamentali che la suscettibilità all'abuso di sostanze (Gerra et al, 2005a) attraverso la modificazione della neurotrasmissione serotoninergica cerebrale (Blier et al., 1987; Aghajanian, 1978; Coccaro et al., 1996).

Allo stesso tempo, una ridotta o inadeguata percezione di adeguate cure genitoriali in particolare modo di quelle materne, rappresenta un importante fattore di congiunzione nell'associazione tra la presenza di un polimorfismo SS e l'incremento di vulnerabilità all'utilizzo di sostanze di abuso.

I dati presentati, confermano una correlazione diretta tra le alterazioni neuroendocrine, neurotrasmettitoriali ed in particolare tra livelli plasmatici basali di cortisolo ed ACTH e HVA da un lato, e gli scores retrospettivi di attaccamento disorganizzato durante l'infanzia dall'altro: a livelli più elevati dei due ormoni corrispondono maggiori punteggi di CECA-Q per quanto concerne l'attac-

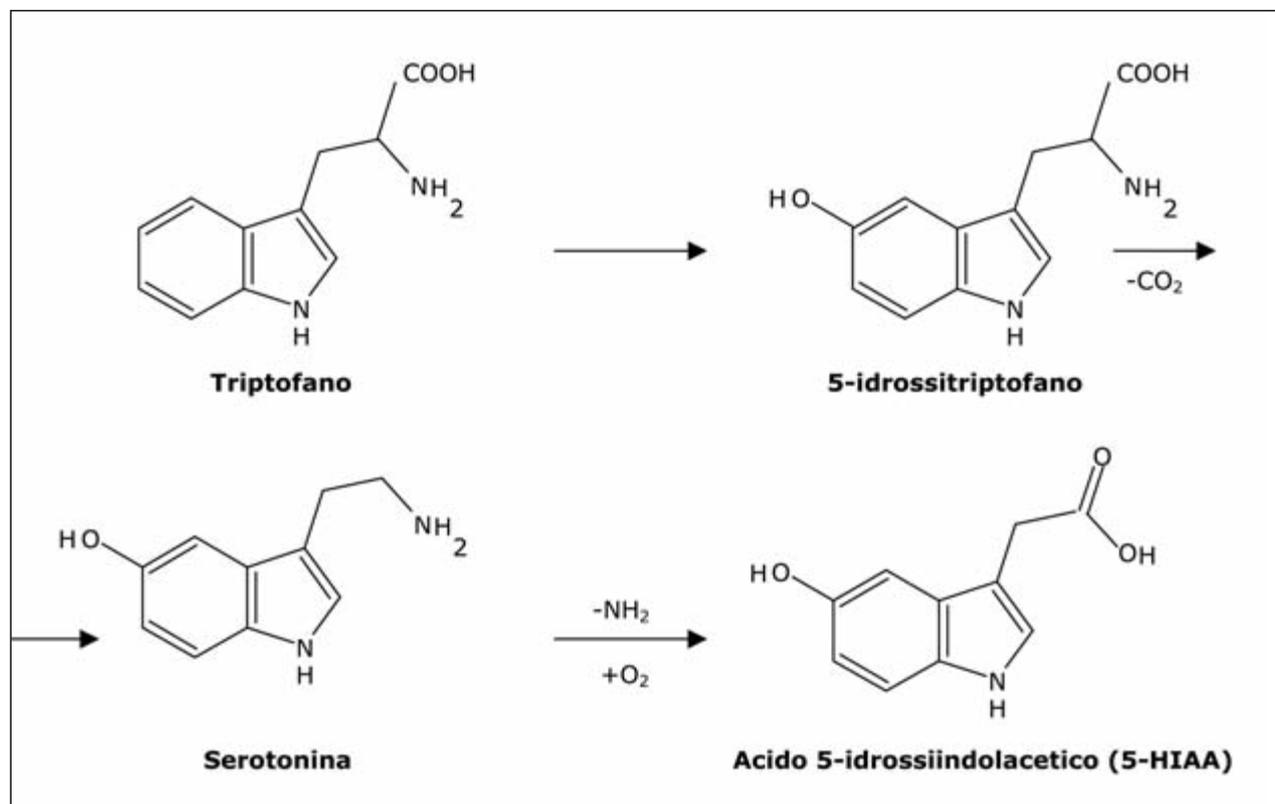


Figura 2.
Sintesi e metabolismo della serotonina.

camento materno e paterno. Inoltre, tale relazione sembra essere particolarmente importante in presenza di un polimorfismo associato all'allele S sia in individui omozigoti che in quelli eterozigoti.

Tuttavia, le relazioni tra le esperienze infantili avverse, le alterazioni neurotrasmettitoriali (i.e dopaminergica e serotoninergica) e quelle dell'asse dello stress da un lato e la loro associazione con l'aumento di vulnerabilità

all'abuso di sostanze psicotrope dall'altro, necessitano di ulteriori approfondimenti. Gli obiettivi clinici in tale area delle neuroscienze dovrebbero includere lo sviluppo di nuove procedure analitiche e di nuovi markers biologici utili alla identificazione precoce di soggetti non solo maggiormente suscettibili/vulnerabili all'uso di sostanze psicotrope, ma anche di coloro che sono maggiormente esposti a possibili ricadute stress correlate.

BIBLIOGRAFIA

1. Aghajanian G.K., 1978. Feedback regulation of central monoaminergic neurons: evidence from single cell recording studies. In Youdim MBH, Lovenberg W., Shaman D.F., Lagnado T.R. eds. *Essays in Neurochemistry and Neuropharmacology*. Wiley and Sons: New York, vol 3 pp 1-33.
2. Azzam A., Mathews C.A. 2003. Meta-analysis of the association between the catecholamine-o-methyl-transferase gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med. Genet.* (2003) 123B: 64-69
3. Blier P., de Montigny C., Chaput Y., 1987. Modifications of the serotonin system by antidepressant treatments: implications for the therapeutic response in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 7:245-355.
4. Blum K., Braverman E.R., Holder J.M., Lubar J.F., Monastra V.J., Miller D., Lubar J.O., Chen T.J., Comings D.E., 2000. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J. Psychoactive Drugs* 32 Suppl:iv, 1-112.
5. Brady K.T., Sinha R., 2005. Co-occurring mental and substance use disorders: the neurobiological effects of chronic stress. *Am J Psychiatry* 162: 1483-1493.
6. Cadoret R.J., Langbehn D., Caspers K., Troughton E.P., Yucuis R., Sandhu H.K., Philibert R., 2003. Associations of the serotonin transporter promoter polymorphism with aggressivity, attention deficit, and conduct disorder in an adoptee population. *Compr Psychiatry*. 44(2):88-101.
7. Cappadocia M.C., Desrocher M., Pepler D., Schroeder J.H., 2009. Contextualizing the neurobiology of conduct disorder in an emotion dysregulation framework. *Clin. Psychol. Rev.* 29, 506-518.
8. Coccaro E.F., Kavoussi R.J., Sheline Y.I., Lish J.D., Csernansky J.G., 1996. Impulsive aggression in personality disorder correlates with tritiated paroxetine binding in the platelet. *Arch Gen Psychiatry*. 53(6): 531-6.
9. Costa P.T., MacCrae R.R., 1992. Revised NEO personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO five factor inventory (NEO-FFI) professional manual. Odessa FL: Psychological Assessment Resources.
10. Covault J., Tennen H., Armeli S., Conner T.S., Herman A.I., Cillessen A.H., Kranzler H.R., 2007. Interactive effects of the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and stressful life events on college student drinking and drug use. *Biol Psychiatry* 61: 609-16.
11. Du L., Paludi G., Palkovits M., Bakish D., Hrdina P. D. 2001. Serotonergic genes and suicidality. *Crisis* 22: 54-65.
12. Duval F., Mokrani M.C., Monreal-Ortiz J.A., Fattah S., Champeval C., Schulz P., Macher J.P., 2006. Cortisol hypersecretion in unipolar major depression with melancholic and psychotic features: dopaminergic, noradrenergic and thyroid correlates. *Psychoneuroendocrino*. 31, 876-888
13. Ebstein R.P., Benjamin J., Belmaker R.H. 2000. Personality and polymorphisms of genes involved in aminergic transmission. *Eur. J. Pharmacol.* 410: 205-214.
14. Galeeva A.R., Iur'ev E.B., Khusnutdinova E.K., 2001. The evaluation of VNTR-polymorphism in the gene of dopamine transporter in men of different nationalities with acute alcoholic psychosis. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 101:43-45.
15. Gelernter J., Kranzler H.R., Satel S.L., Rao P.A., 1994. Genetic association between dopamine transporter protein alleles and cocaine-induced paranoia. *Neuropsychopharmacology* 11: 195-200.
16. Gerra G., Fertanani G., Tagliavini P., Zaimovic A., Delsignore R., Maestri D., Avanzini P., Caccavari R., Brambilla F., 1995. Serotonin function in detoxified heroin abusers: prolactin and cortisol responses to fenfluramine challenge. *Psychiatry Research*, 58: 153-160.
17. Gerra G., Zaimovic A., Zambelli U., Delsignore R., Baroni M.C., Laviola G., Macchia T., Brambilla F., 2000. Neuroendocrine correlates of depression in abstinent heroin-dependent subjects. 96: 221-234.
18. Gerra G., Garofano L., Santoro G., Bosari S., Pellegrini C., Zaimovic A, Moi G., Bussandri M., Moi A., Brambilla F., Donnini C., 2004. Association between low activity serotonin transporter genotype and heroin dependence: behavioral and personality correlates. *Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatric Genetics)* 126B: 37-42.
19. Gerra G., Garofano L., Castaldini L., Rovetto F., Zaimovic A, Moi G., Bussandri M., Branchi B., Brambilla F., Friso G., and Donnini C., 2005a. Serotonin transporter promoter polymorphism genotype is associated with temperament, personality traits and illegal drugs use among adolescents. *J Neural Transm.* 112: 1397-1410.
20. Gerra G., Garofano L., Pellegrini C., Bosari S., Zaimovic A, Moi G., Avanzini P., Talarico E, Gardini F., Donnini C., 2005c. Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism with antisocial behavior in heroin dependent patients: a preliminary explorative analysis. *Addiction Biology* 10: 275-281.
21. Gerra G., Leonardi C., Cortese E., Zaimovic A., Dell'agnello G., Manfredini M., Somaini L., Petracca F., Caretti V., Saracino M.A., Raggi M.A., Donnini C. 2007. Homovanillic acid (HVA) plasma levels inversely correlate with attention deficit-hyperactivity and childhood neglect measures in addicted patients. *J. Neural. Transm.* 114, 1637-47.
22. Gerra G., Zaimovic A., Garofano L., Ciusa F., Moi G., Avanzini P., Talarico E., Gardini F., Brambilla F., Manfredini M., Donnini C., 2007a. Perceived parenting behaviour in the childhood of cocaine users: relationship with genotype and personality traits. *Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatric Genetics)* 144B:52-57.
23. Gerra G., Leonardi C., Cortese E., Zaimovic A., Dell'Agnello G., Manfredini M., Somaini L., Petracca F., Caretti V., Baroni C., Raggi M.A., Donnini C., 2008. Adrenocorticotrophic hormone and cortisol plasma levels directly correlate with childhood neglect and depression measures in addicted patients. *Addict Biol* 13: 95-104.
24. Gerra G., Leonardi C., Cortese E., Zaimovic A., Dell'agnello G., Manfredini M., Somaini L., Petracca F., Caretti V., Raggi M.A., Donnini C., 2009. Childhood neglect and parental care perception in cocaine addicts: Relation with psychiatric symptoms and biological correlates. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33, 601-610.
25. Gerra G, Zaimovic A, Castaldini L, Garofano L, Manfredini M, Somaini L, Leonardi C, Gerra ML, and Donnini C., 2010. Relevance of perceived childhood neglect, 5-HTT gene variants and hypothalamus-pituitary-adrenal axis dysregulation to substance abuse susceptibility. *Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatric Genetics)* 153B:715-722.
26. Hallikainen T., Saito T., Lachman H.M., Volavka J., Pohjalainen T., Ryyanen O.P., Kauhanen J., Syvalahti E., Hietala J., Tiihonen J., 1999. Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. *Mol Psychiatry* 4(4): 385-8.

27. Heim C., Newport D.J., Wagner D., Wilcox M.M., Miller A.H., Nemeroff, C.B., 2002. The role of early adverse experience and adulthood stress in the prediction of neuroendocrine stress reactivity in women: A multiple regression analysis. *Depress. Anxiety* 15, 117–125.
28. Heinz A., Goldman D. 2000. Genotype effects on neurodegeneration and neuroadaptation in monoaminergic neurotransmitter systems. *Neurochem Int.* 37: 425-432
29. Ichise M., Vines D.C., Gura T., Anderson G.M., Suomi S.J., Higley J.D., Innis R.B., 2006. Effects of early stress on [¹¹C] DABS positron emission tomography imaging of serotonin transporters in adolescent peer- and mother-reared rhesus monkeys. *J Neurosci* 26(17):4638-4643.
30. Kendler K.S., Prescott C.A., Myers J., Neale M.C., 2003. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Am. J. Psychiatry.* 160, 1549-53.
31. McEwan B-S., 2000. Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 22: 108-124.
32. Meaney M.J., Brake W., Gratton A., 2002. Environment regulation of the development of mesolimbic dopamine systems: A neurobiological mechanism for vulnerability to drug abuse? *Psychoneuroendocrinology* 27, 127-138.
33. Moffitt T.E., Brammer G.L., Caspi A., Fawcett J.P., Raleigh M., Yuwiler A., Silva P., 1998. Whole blood serotonin relates to violence in an epidemiological study. *Biol Psychiatry* 43: 446-457.
34. Mullen P.E., Martin J.L., Anderson J.C., Romans S.E., Herbison G.P., 1993. Childhood sexual abuse and mental health in adult life. *Br J Psychiatry* 163: 721-732.
35. Nagy O., Kelemen O., Benedek G., Myers C.E., Shohamy D., Gluck M.A., Keri S., 2007. Dopaminergic contribution to cognitive sequence learning. *J. Neural Transm.* 114, 607-12.
36. Nestler e. J., Landsman D. 2001. Learning about addiction from the genome. *Nature* 409: 834-835.
37. Oruc L., Furac I., Croux C., Jakovljevic M., Kracun I., Folnegovic V., Van Broeckhov C. 1996. Association study between bipolar disorder and candidate genes involved in dopamine-serotonin metabolism and GABAergic neurotransmission: preliminary report. *Psychiatr. Genet.* 6: 213-217.
38. Osofsky J.D., 1999. The impact of violence in children. *Future Child* 9: 33-49.
39. Oswald L.M., Wong D.F., Zhou Y., Kumar A., Brasic J., Alexander M., Ye W., Kuwabara H., Hilton J., Wand G.S., 2007. Impulsivity and chronic stress are associated with amphetamine-induced striatal dopamine release. *Neuroimage* 36, 153-166.
40. Poikolainen K., 2002. Antecedents of substance use in adolescence. *Current Opinion in Psychiatry* 3:241-245.
41. Rector N.A., Hood K., Richter M.A., Bagby R.M., 2002. Obsessive-compulsive disorder and the five-factor model of personality: distinction and overlap with major depressive disorder. *Behav Res Ther.* 40: 1205-19.
42. Roy A., Berman J., Williams R., Kuhn C., Gonzalez B., 2002. Higher levels of CSF homovanillic acid in recently abstinent cocaine-dependent patients. *Am. J. Psychiatry* 159, 1053-1055.
43. Ross S., Peselow E., 2009. The Neurobiology of Addictive Disorders. *Clin. Neuropharm.* 32, 269-276.
44. Shea A., Walsh C., Macmillan H., Steiner M., 2005. Child maltreatment and HPA axis dysregulation: Relationship to major depressive disorder and post traumatic stress disorder in females. *Psychoneuroendocrinology* 30, 162-178.
45. Sinha R. 2008. Chronic Stress, Drug Use, and Vulnerability to Addiction. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1141, 105-130.
46. Spont M.R., 1992. Modulatory role of serotonin in neural information processing: implications for human psychopathology. *Psychol. Bull.* 112, 330-350.
47. Stoltenberg S.F., Twitchell G.R., Hanna G.L., Cook E.H., Fitzgerald H.E., Zucker R.A., Little KY., 2002. Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function, and personality measures in families with alcoholism. *Am J Med Genet* 114: 230-4.
48. Teicher M.H., Andersen S.L., Polcari A., Anderson C.M., Navalta C.P.; Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. *Psychiatr Clin North Am.* 2002; 25(2): 397-426.
49. Tiihonen J., Kuikka J.T., Bergstrom K.A., Karhu J., Viinamaki H., Lehtonen J., Hallikainen T., Yang J., Hakola P., 1997. Single-photon emission tomography imaging of monoamine transporters in impulsive violent behaviour. *Eur J Nucl Med* 24: 1253-60.
50. Twitchell G.R., Hanna G.L., Cook E.H., Stoltenberg S.F., Fitzgerald H.E., Zucker R.A., 2001. Serotonin transporter promoter polymorphism genotype is associated with behavioral disinhibition and negative affect in children of alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res.* 25: 953-959.
51. Ueno S., Nakamura M., Mikami M., Kondoh K., Ishiguro H., Arinami T., Komiyama T., Mitsushio H., Sano A., Tanabe H., 1999. Identification of a novel polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene and the significant association with alcoholism. *Mol Psychiatry* 4: 552-557.
52. Uhl G., Blum K., Noble E., Smith S. 1993. Substance abuse vulnerability and D2 receptor genes. *Trends Neurosci* 16: 83-88
53. Van der kolk B.A., Perry J.C., Herman J.L., 1991. Childhood origins of self-destructive behavior. *Am J Psychiatry* 148:1665-1671.
54. Van Goozen S.H.M., Fairchild G., 2006. Neuroendocrine and neurotransmitter correlates in children with antisocial behaviour. *Horm. Behav.* 50, 647-654.
55. Volkow N.D., Fowler J.S., 2000. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 10(3): 318-325.
56. Widom C.S., Marmorstein N.R., White H.R. 2006. Childhood victimization and illicit drug use in middle adulthood. *Psychol. Addict. Behav.* 20, 394-403.
57. Wills T.A., Vaccaro D., McNamara G., Hirky A.E., 1996. Escalated substance use: a longitudinal grouping analysis from early to middle adolescence. *J. Abnorm Psychol.* 105: 166-180.
58. Young S.E., Smolen A., Corley R.P., Krauter K.S., DeFries J.C., Crowley T.J., Hewitt J.K., 2002. Dopamine transporter polymorphism associated with externalizing behavior problems in children. *Am J. Med Genet.* 114: 144-9.