



“NEUROBIOLOGÍA Y NEUROQUÍMICA DE LA CONDUCTA IMPULSIVA”

“NEUROBIOLOGY AND NEUROCHEMISTRY OF IMPULSIVE BEHAVIOR”

MCE. Maritza Lizeth Cárdenas-Rodríguez¹, Dr. Vicente Beltrán-Campos², Dra. María de Lourdes García-Campos³, Dra. Norma Elvira Moreno-Pérez⁴, Dra. Sandra Neli Jiménez-García⁵

Universidad de Guanajuato, México

CDID “Centro de Documentación, Investigación y Difusión de Psicología Científica”⁶
Universidad Católica “Ntra. Sra. De la Asunción”

Recibido: 30/05/2019

Aceptado: 12/09/2019

Resumen

Tratar de establecer una definición concreta de la impulsividad sigue generando grandes debates entre los diferentes autores. Como manifestación se considera una predisposición a reacciones rápidas y no planificadas ante la presencia de diferentes estímulos. La neurobiología otorga una explicación plena a esta conducta integrando la relación de la respuesta, la reflexión y la toma de decisiones que contribuyen a la impulsividad. La característica más importante, por ende de esta conducta, es una inadecuada capacidad de valorar las consecuencias de su comportamiento y la búsqueda inmediata de la recompensa. Las alteraciones en diversas áreas del cerebro, tanto en su estructura como en la modulación de sus neurotransmisores, podrían dar explicación a la presencia de esta conducta. Este artículo tiene por objetivo la revisión de diferentes estudios respecto a la base científica que sustenta la explicación del fenómeno de la conducta impulsiva con una base neurobiológica y neuroquímica.

Palabras clave: *Conducta impulsiva, neurobiología, neurotransmisores, neuroquímica.*

¹ Correspondencia remitir a: liz-a-y_@hotmail.com Estudiante del Doctorado en Ciencias de Enfermería de la Universidad de Guanajuato, Campus Celaya-Salvatierra. Correspondencia remitir a: liz-a-y_@hotmail.com

² Profesor de la Universidad de Guanajuato, Campus Celaya-Salvatierra, México.

³ Profesor de la Universidad de Guanajuato, Campus Celaya-Salvatierra, México.

⁴ Profesor de la Universidad de Guanajuato, Campus Celaya-Salvatierra, México.

⁵ Profesor de la Universidad de Guanajuato, Campus Celaya-Salvatierra, México.

⁶ Correspondencia remitir a: revistacientificaureka@gmail.com o norma@tigo.com.py “Centro de Documentación, Investigación y Difusión de Psicología Científica”, FFCH-Universidad Católica de Asunción-Paraguay.

Abstract

Trying to establish a concrete definition of impulsivity continues to generate great debates among the different authors. As a manifestation it is considered a predisposition to rapid and unplanned reactions in the presence of different stimuli. Neurobiology gives a full explanation to this behavior by integrating the relationship of response, reflection and decision making that contribute to impulsivity. The most important characteristic, therefore of this behavior, is an inadequate ability to assess the consequences of their behavior and the immediate search for the reward. Alterations in various areas of the brain, both in its structure and in the modulation of its neurotransmitters, could explain the presence of this behavior. This article aims to review different studies regarding the scientific basis that supports the explanation of the phenomenon of impulsive behavior with a neurobiological and neurochemistry basis.

Keywords: *Impulsive behavior, neurobiology, neurotransmitters, neurochemistry.*

INTRODUCCIÓN

La impulsividad se ha tratado de definir por diversos investigadores, creando una considerable discusión y debate respecto a ella. Una de éstas sostiene que es un fundamento biopsicosocial que forma parte de los componentes requeridos para diversos trastornos conductuales, considerada como una predisposición a reacciones rápidas y no planificadas ante estímulos internos o externos con la atenuación de las consecuencias negativas de estas reacciones sobre la misma persona impulsiva o para otros (Moeller, Barratt, Dougherty, Schmitz y Swann, 2001; Potenza y de Wit, 2010).

Sin embargo, en el 2014 diversos investigadores han tratado de soportar esta definición basada en aspectos neurobiológicos relacionados con la respuesta, la reflexión y la toma de decisiones que contribuyen a la impulsividad (Fineberg et al., 2014; Gullo, Loxton y Dawe, 2014), como es la falta de planificación y consideración de las consecuencias de responder en forma rápida a los estímulos internos y externos; de tal manera que la impulsividad se forma como un constructo multifactorial (Broos et al., 2012; Meda et al., 2009).

Diariamente los seres humanos se enfrentan a un gran número de decisiones que tienen consecuencias a corto o largo plazo. Estas decisiones suelen implicar una elección entre una recompensa menor de forma inmediata o una recompensa mayor de manera mediata (Kolla et al., 2016).

La impulsividad se caracteriza por hacer una inadecuada evaluación de estas consecuencias y puede implicar una incapacidad para renunciar a las recompensas pequeñas inmediatas, en vez de una recompensa mayor, pero más tardía (Fulton y Boettiger, 2009). Aunado a esto, existe una tendencia general del individuo a participar en comportamientos con uso de impulsos inusualmente fuertes o con la baja capacidad de razonar o controlar acciones efusivas (Kulendran, Wingfield, Sugden, Darzi y Vlaev, 2016), como circunstancias mal percibidas, utilizar expresiones espontáneas, tomar riesgos indebidos o mantener una inapropiada conducta ante situaciones que a menudo pueden dar lugar a consecuencias indeseables (Evenden, 1999; de Wit 2009). Además, se ve acompañada de diversas alteraciones de personalidad de orden superior relacionadas directamente con la inestabilidad emocional, desinhibición ante la restricción y búsqueda de sensaciones positivas (Kulendran, Wingfield, Sugden, Darzi y Vlaev, 2016).

Correlato anatómico de la impulsividad

Las manifestaciones conductuales de la impulsividad tienen un sustrato anatómico que involucra el control del impulso, y las alteraciones en éste puede llevar al individuo a un comportamiento poco aceptable (Alcázar-Córcoles, Verdejo-García, Bouso-Saiz y Bezos-Saldaña, 2010). La corteza prefrontal es una de estos sustratos anatómicos de mayor interés, ya que está implicada en los distintos procesos cognitivos y en las funciones ejecutivas que incluyen la memoria de trabajo, la toma de decisiones, inhibición de respuesta, atención focalizada y la integración temporal de la conducta voluntaria (Dalley, Cardinal y Robbins, 2004); todas estas funciones ejecutivas son responsables de comportamientos como es la inhibición de las respuestas impulsivas (Evenden, 1999; de Wit, 2009; Oquendo y Mann, 2000).

Diversos estudios realizados en humanos sugieren que la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, la ínsula izquierda, la circunvolución frontal inferior, polo frontal y la corteza cingulada anterior, son regiones clave asociadas con la tendencia a elegir grandes recompensas a largo plazo (Luo, Pollini, Giragosian y Monterosso, 2012; Peters y Buchel, 2011), mientras que el aumento de la actividad del estriado ventral ha sido implicado en la preferencia por recompensas inmediatas (Hariri, Brown, Williamson, Flory, de Wit y Manuck, 2006).

Probablemente el papel preponderante que juega la corteza prefrontal se encuentre en su conectividad estrecha con las estructuras límbicas temporales (hipocampo, la amígdala y el hipotálamo), elementos críticos para la memoria a largo plazo y el tratamiento de los estados internos como el afecto y la motivación, permitiendo un entrecruzamiento de información (Goldman-Rakic, 1995; Miller y Cohen, 2001; O'Reilly, 2010). Este modelo neurobiológico permite proponer la existencia de un sesgo en los individuos al elegir recompensas inmediatas en lugar de ganancias a largo plazo, por la combinación de la respuesta enfocada a la recompensa y a la madurez de las zonas de control del comportamiento que involucran la toma de decisiones de riesgo y comportamientos impulsivos (Casey, Getz y Galvan, 2008).

Estudios realizados en animales marinos han mostrado el papel de la corteza orbitofrontal (COF) en la acción impulsiva y la forma compulsiva de responder ante un estímulo (Joel, Doljansky, Roz y Rehavi, 2005; Joel, Doljansky y Schiller, 2005; Winstanley et al., 2007). Así como la importancia de la conservación de las conexiones de la COF y el cuerpo estriado dorsomedial en la capacidad de inhibir la respuesta (Joel, Doljansky y Shiller, 2005; Eagle y Robbins, 2003). Además, existe evidencia de que la conectividad aferente del núcleo acumbens y la COF permiten la regulación del comportamiento impulsivo; y las lesiones en otras estructuras como la región mediodorsal del núcleo talámico, aumenta la manifestación de este comportamiento (Dalley, Cardinal y Robbins, 2004; Eagle, Tufft, Goodchild y Robbins, 2007).

El cerebelo, estructura del sistema nervioso considerada como el principal centro de control motor, también se encuentra implicado en regulación de las funciones cognitivas y en los cambios de comportamiento (Moers-Hornikx et al., 2009).

La evidencia sostiene su actividad en la modulación de estas conductas, visualizando en estudios de imagen una reducción de su volumen en pacientes con enfermedades neuropsiquiátricas como el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y la esquizofrenia (Andreasen y Pierson, 2008; Berquin et al., 1998; Kibby, Fancher, Markanen y Hynd, 2008; Roth y Saykin, 2004; Thomann, Wustenberg, Santos, Bachmann, Essig y Schroder, 2008); al igual que se ha encontrado disfunciones metabólicas del cerebelo ante la presencia de trastorno obsesivo compulsivo (Busatto et al., 2000; Kang et al., 2003; Nabeyama et al., 2008; Pujol et al., 2004).

Otra alteración mostrada en estudios de resonancia magnética funcional es una activación anormal del cerebelo al exponer a sujetos autistas a tareas motoras y cognitivas (Allen y Courchesne, 2003).

Neuroquímica de la conducta impulsiva

Reconociendo las estructuras implicadas en la conducta impulsiva, se podría pensar que las bases neuroquímicas que sustentan a esta conducta implican la participación de al menos cuatro de los principales sistemas de neurotransmisores: serotoninérgico, dopaminérgicos, noradrenérgicos y GABAérgicos (Oquendo y Mann, 2000). Existe basta evidencia que relaciona la alteración en estas vías de neurotransmisores con enfermedades neuropsiquiátricas que implican modificaciones en la modulación de los circuitos cortico límbicos estriatal (Dalley, Mar, Economidou y Robbins, 2008).

Serotonina (5-HT)

Las características de comportamiento impulsivo se han relacionado con diversos aspectos de la función regulatoria de la vía serotoninérgica dentro del circuito corticoestriatal (Dalley, Mar, Economidou y Robbins, 2008; Fineberg et al., 2010; Pattij y Vanderschuren, 2008; Winstanley, Eagle y Robbins, 2006). La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es utilizada como neurotransmisor en diversos circuitos como la corteza prefrontal (CPF) y el hipotálamo (Hornung, 2003), considerado este último como un centro importante relacionado con el control de la agresión.

El sistema de transmisión serotoninérgico interviene en la regulación del estado de ánimo, la atención y control de impulsos (Eun et al., 2016; Tops, Russo, Boksem y Tucker, 2009). Las vías de conectividad de este sistema de serotonina funcionan como un sistema de retención de comportamiento al inhibir el comportamiento impulsivo (Volavka et al., 2002).

La importancia de la 5-HT se ha reportado claramente en diversos estudios experimentales y clínicos, donde se muestra una asociación entre la baja transmisión de la 5-HT y el aumento en la impulsividad (Paaver, Nordquist, Parik, Harro, Oreland y Harro, 2007; Harro y Oreland, 2016; Cunningham y Anastasio, 2014; Mann, 1991; Stein, 2000).

Esta disminución en la transmisión de la 5-HT también se ha visto en pacientes con manía, agresividad, alcoholismo, depresión y suicidio (Coccaro, 1989; McGirr, Paris, Lesage, Renaud y Turecki, 2007; Ernst, Mechawar y Turecki, 2009). La producción de 5-HT en los núcleos del rafe del tronco encefálico permite la transmisión de impulsos hacia la COF, el sistema límbico (Ortega-Escobar y Alcázar-Córcoles, 2016) e inciden en la actividad de la CPF logrando mantener un efecto inhibitorio sobre la impulsividad y la agresión, posiblemente regulando también la actividad de la conectividad mediante las proyecciones del núcleo dorsal de rafe que se dirigen hacia la amígdala, disminuyendo así la actividad de la dopamina al mismo tiempo que las proyecciones emitidas por el rafe medio regulan la actividad de la CPF y la zona septo hipocampal (Oquendo y Mann, 2000). Así, una disminución de la 5-HT en la CPF se expresa con un aumento de la conducta impulsiva (McGirr, Paris, Lesage, Renaud y Turecki, 2007; Coccaro, Fanning, Phan y Lee, 2015; Siegel y Douard, 2011; Yanowitch y Coccaro, 2001).

Dopamina (DA)

La serotonina y la dopamina (DA) ejercen sus efectos sobre la emoción, la impulsividad y la empatía a través de una regulación recíproca (Kim et al., 2014). No obstante, se ha mostrado que las diferencias emocionales sobre el autocontrol, la flexibilidad cognitiva y la función ejecutiva en individuos psicopáticos primarios son crucialmente regulados por la DA (Yildirim y Derksen, 2015).

Otros estudios donde se examinan los procesos biológicos y neuropsicológicos subyacentes al trastorno de déficit de atención hiperactividad (TDAH) sugieren una asociación de polimorfismos de los receptores de dopamina, manteniendo una alta asociación el déficit de atención con el gen del receptor de dopamina D4 (DRD4), y la impulsividad se asoció con el gen del transportador a dopamina (DAT1) (Gizer y Waldman, 2012).

Sin embargo, la conducta con comportamientos impulsivos y compulsivos se ha convertido en una complicación iatrogénica debido a la terapia de reemplazo de dopamina en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), quienes presentan un trastorno de control de impulsos que se acompaña de una desregulación de dopamina (Zhang et al., 2014).

Esta alteración se llega a manifestar en la necesidad del paciente para buscar la L-Dopa sin tener la necesidad momentánea del control motor, por lo que es semejante a un síndrome de abstinencia a la dopamina (Limotai et al., 2012). Tal vez el fenómeno se exprese conductualmente por la relación existente entre de la conectividad de la vía mesolímbica con el núcleo accumbens (NACB), el cual es otra región cerebral clave implicada en la expresión de la conducta impulsiva (Caprioli et al., 2014) cuyas neuronas forman parte del sistema dopaminérgico (Wacker y Smillie, 2015).

Ácido gamma-aminobutírico (GABA)

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor con actividad inhibitoria en el cerebro. Esta actividad permea la modulación en la función de circuitos que conectan la CPF y la corteza límbica, relacionándose con el control de la impulsividad (Horn, Dolan, Elliott, Deakin y Woodruff, 2015) y el procesamiento afectivo (Phan, Wager, Taylor y Liberzon, 2002). Una interrupción en el procesamiento afectivo puede dar lugar a un aumento de la impulsividad y la agresión (Schmidt, Fallon y Coccaro, 2004). Tanto el GABA como el Glutamato conforman una dualidad reciproca de inhibición/excitación en el cerebro; ambos neurotransmisores se relacionan con la regulación de la actividad en diversas regiones somatosensoriales y motoras corticales primarias (Edden, Crocetti, Zhu, Gilbert y Mostofsky, 2012).

Diversos estudios sugieren que los rasgos de impulsividad se asocian con la disminución de la expresión del receptor GABA en la región medial de la CPF (Jupp et al., 2013). A su vez, la disminución de los niveles de GABA en la corteza aumenta la impulsividad en los seres humanos (Boy et al., 2011; Silveri et al., 2013). Caprioli et al. (2014) propone un nuevo mecanismo de impulsividad en ratas, el cual implica la disfunción gabaérgica y alteraciones en la densidad de espinas dendríticas en el núcleo acumbens.

Estos hallazgos podrían estar relacionados con los mecanismos adyacentes ligados a la conducta impulsiva implicada en la drogadicción (Caprioli et al., 2014). Otros estudios realizados en humanos, adolescentes y adultos sanos, mostraron una asociación negativa de los niveles de GABA en la corteza prefrontal dorsolateral con la impulsividad (Boy et al., 2011; Silveri et al., 2013).

Ende et al. (2016) comprueba la relación inversa entre el comportamiento impulsivo y el GABA, así como la relación que existe con el aumento en los niveles de glutamato en paciente diagnosticados con trastorno límite de la personalidad y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) caracterizados por el aumento en la impulsividad y la dificultad para controlar la ira y la agresión.

Noradrenalina

El sistema noradrenérgico también se ve involucrado con un papel preponderante en los mecanismos biológicos de la impulsividad (Carrasco y Díaz, 1997), manteniendo su actividad en la respuesta inhibitoria a través de la cual, se modula la actividad neuronal en múltiples regiones del cerebro (Aston-Jones, Rajkowski y Cohen, 2000; Berridge y Waterhouse, 2003). A su vez, diversas proyecciones excitatorias convergentes hacia el locus coeruleus (LC), al núcleo geniculado lateral (CGL) y a la corteza orbito frontal (COF) que ejercen un poderoso control sobre la necesidad de adaptación del comportamiento en determinadas situaciones (Aston-Jones y Cohen, 2005; Tait, Brown, Farovik, Theobald, Dalley y Robbins, 2007), esto sugiere que el déficit en las interacciones entre LC y el CGL puede subyacer a los problemas de control de impulsos (Volavka et al., 2002).

Los trastornos en el control de impulsos probablemente implican una disfunción del sistema noradrenérgico (Hollander y Evers, 2001). Existen diversas investigaciones donde se ha demostrado que los pacientes eutímicos con trastorno bipolar son más susceptibles a la influencia de sustancias psicoactivas mediante el aumento de la transmisión noradrenérgica (Swann, 2010).

Estos cambios en la neurotransmisión podrían conferir una mayor susceptibilidad aumentando el déficit del control de impulsos mediante la inhibición de la función del lóbulo frontal (Jakubczyka et al., 2012). Otras investigaciones muestran que el tratamiento en humanos con agentes potenciadores del sistema noradrenérgico se encuentran asociados con la agitación y la irritabilidad en aquellas personas con una tendencia a presentar un comportamiento impulsivo agresivo (Soloff, George, Nathan, Schulz y Perel, 1986).

También se ha observado que la administración de drogas que inhiben la impulsividad para tratar el TDAH, las cuales actúan inhibiendo la recaptura de noradrenalina, disminuyen tanto la impulsividad como la recaída. Estos datos sugieren que el rasgo de impulsividad puede ser anterior al desarrollo de comportamientos compulsivos (Ansquera et al., 2014).

CONCLUSIONES

Aunque no existe una sola definición de impulsividad, se puede decir que se considera como una predisposición a una conducta, con o sin poca premeditación sobre sus consecuencias (Evenden, 1999), implicando acciones rápidas, no planificadas y en donde prima la urgencia de un refuerzo inmediato (Moeller, Barratt, Dougherty, Schmitz y Swann, 2001). Se ha revisado en este artículo diferentes estudios respecto a la base científica que sustenta la explicación del fenómeno de la conducta impulsiva, colocando el aspecto neurobiológico en la explicación fehaciente de las áreas cerebrales más accesibles para ser modificadas con respecto a su estructura y funcionamiento, teniendo en cuenta la importante relación entre sus vías de conexión, las cuales permean el control o desequilibrio de este comportamiento.

Así la base neurobiológica sostiene la importancia que toma la integración de información en el sistema mesolímbico, en donde se considera se asientan las bases de la recompensa y el placer; involucrando áreas cerebrales que desarrollan un papel fundamental como son el córtex prefrontal, especialmente las áreas ventromedial y orbitofrontal relacionadas con la planificación y juicio; el estriado ventral, concretamente el núcleo accumbens, clave en el sistema de refuerzo, y la amígdala, fuente de lo emocional y de las respuestas condicionadas (Ceravolo, Frostini, Rossi y Bonuccelli, 2009). No obstante, estas áreas de conexión mesolímbica están permeadas por la modulación de su neurotransmisión; la dopamina y la serotonina juegan un papel crucial como moduladores del sistema en comportamientos donde se ve aumentada la conducta de impulsividad y agresión (Seo, Patrick y Kennealy, 2008). Además, la participación de las vías ejecutivas y de las neuronas de proyección corticofugales mediadas por el sistema del glutamato y la modulación del factor liberador de corticotropina, permiten establecer la funcionalidad de las respuestas de ansiedad-miedo y defensa del sistema amigdalino (Koob y Volkow, 2010). Tal vez una de las funciones más importantes de la dopamina es establecer la relación con el refuerzo de la conducta a través de las áreas orbito frontales o del cíngulo anterior, determinando la respuesta emocional de inhibición y de control donde su disfunción se relaciona con la propia conducta impulsiva (Wu, Politis y Piccni, 2011).

Si bien la impulsividad está relacionada con aspectos como la motivación y la emoción, los estudios han demostrado una influencia determinante de los aspectos neurobiológicos, principalmente de las áreas cerebrales y sus vías de conexión, el sistema mesolímbico y la corteza prefrontal, así como la mediación de neurotransmisores tales como la dopamina, GABA y glutamato, serotonina y noradrenalina.

REFERENCIAS

- Alcázar-Córcoles, M.A., Verdejo-García, A., Bouso-Saiz, J.C., & Bezos-Saldaña, L. (2010). Neuropsicología de la agresión impulsiva. *Rev Neurol*, 50 (5), 291-299.

- Allen, G., & Courchesne, E. (2003). Differential effects of developmental cerebellar abnormality on cognitive and motor functions in the cerebellum: an fMRI study of autism. *Am J Psychiatry*, 160 (2), 262–273.
- Andreasen, N.C., & Pierson, R. (2008). The role of the cerebellum in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 64 (2), 81–88.
- Ansquera, S., Belin-Rauscenta, A., Dugasta, E., Duranf, T., Benatruc, I., Mari, A., & et al. (2014). Atomoxetine Decreases Vulnerability to Develop Compulsivity in High Impulsive Rats. *Biol psychiatry*, 75 (10), 825–832.
- Aston-Jones, G., & Cohen, J. (2005). Adaptive gain and the role of the locus coeruleus-norepinephrine system in optimal performance. *The Journal of Comparative Neurology*, 493(1), 99–110.
- Aston-Jones, G., Rajkowski, J., & Cohen, J. (2000). Locus coeruleus and regulation of behavioral flexibility and attention. *Progress in brain research*, 126, 165-182.
- Berridge, C., & Waterhouse, B. (2003). The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Research Reviews*, 42 (1), 33-84.
- Berquin, P.C., Giedd, J.N., Jacobsen, L.K., Hamburger, S.D., Krain, A.L., Rapoport, M., & et al. (1998). Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder; amorphometric MRI study. *Neurology*, 50 (4), 1087-1093.
- Boy, F., Evans, C.J., Edden, R.A., Lawrence, A.D., Singh, K.D., Husain, M., & et al. (2011). Dorsolateral prefrontal gamma-aminobutyric acid in men predicts individual differences in rash impulsivity. *Biol Psychiatry*, 70 (9), 866-872.
- Broos, N., Schmaal, L., Wiskerke, J., Kostelijk, L., Lam, T., Stoop, N., & et al. (2012). The relationship between impulsive choice and impulsive action: a cross-species translational study. *PLoS One*, 7 (5), e36781.
- Busatto, G.F., Zamignani, D.R., Buchpiguel, C.A., Garrido, G.E., Glabus, M.F., Rocha, E.T., & et al. (2000). A voxel-based investigation of regional cerebral blood flow abnormalities in obsessive-compulsive disorder using single photon emission computed tomography (SPECT). *Psychiatry Res*, 99 (1), 15-27.

- Caprioli, D., Sawiak, S., Merlo, E., Theobald, D., Spoelder, M., Jupp, B., & et al. (2014). Gamma aminobutyric acidergic and neuronal structural markers in the nucleus accumbens core underlie trait-like impulsive behavior. *Biological psychiatry*, 75 (2), 115-123.
- Carrasco, J.L., & Díaz, M. (1997). Psicobiología de los trastornos de la personalidad. *Revista electrónica de psiquiatría*, 1 (3).
- Casey, B.J., Getz, S., & Galvan, A. (2008). The adolescent brain. *Developmental Review*, 28, 62-77.
- Ceravolo, R., Frostini, D., Rossi, C., & Bonuccelli, U. (2009). Impulsive control disorders in Parkinson's disease: definition, epidemiology, risk factors, neurobiology and management. *Parkinsonism and Related Disorders*, 15, 111-115.
- Coccaro, E.F. (1989). Central serotonin and impulsive aggression. *Br J Psychiatr*, 155(8), 52-62.
- Coccaro, E., Fanning, J., Phan, K., & Lee, R. (2015). Serotonin and impulsive aggression. *CNS Spectrums*, 20 (3), 295-302.
- Cunningham, K.A., & Anastasio, N.C. (2014). Serotonin at the nexus of impulsivity and cue reactivity in cocaine addiction. *Neuropharmacology*, 76, 460-478.
- Dalley, J.W., Cardinal, R.N., & Robbins, T.W. (2004). Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28 (7), 771-784.
- Dalley, J.W., Mar, A.C., Economidou, D., & Robbins, T.W. (2008). Neurobehavioral mechanisms of impulsivity: Fronto-striatal systems and functional neurochemistry. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 90 (2), 250-260
- De Wit, H. (2009). Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: a review of underlying processes. *Addict Biol*, 14 (1), 22-31.
- Eagle, D., & Robbins, T. (2003). Inhibitory control in rats performing a stop-signal reaction-time task: effects of lesions of the medial striatum and D-amphetamine. *Behav Neurosci*, 117 (6), 1302-1317.

- Eagle, D., Tufft, M., Goodchild, H., & Robbins, T. (2007). Differential effects of modafinil and methylphenidate on stop-signal reaction time task performance in the rat, and interactions with the dopamine receptor antagonist cis-flupenthixol. *Psychopharmacology*, 192 (2), 193-206.
- Ende, G., Cackowski, S., Van, J., Sack, M., Demirakca, T., Kleindienst, N., & et al. (2016). Impulsivity and Aggression in Female BPD and ADHD Patients: Association with ACC Glutamate and GABA Concentrations. *Neuropsychopharmacology*, 41, 410-418.
- Edden, R.A., Crocetti, D., Zhu, H., Gilbert, D.L., & Mostofsky, S.H. (2012). Reduced GABA concentration in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 69 (7), 750-753.
- Ernst, C., Mechawar, N., & Turecki, G. (2009). Suicide neurobiology. *Progress in Neurobiology*, 89 (4), 315-333.
- Eun, T.K., Jeong, S.H., Lee, K.Y., Kim, S.H., Ahn, Y.M., Bang, Y.W., & et al. (2016). Association between the 5-HTTLPR Genotype and Childhood Characteristics in Mood Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 14 (1), 88-95.
- Evenden, J.L. (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology*, 146(4), 348-361.
- Fineberg, N., Chamberlain, S., Goudriaan, A., Stein, D., Vandershuren, L., Gillan, C., & et al. (2014). New developments in human neurocognition: Clinical, genetic and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity. *CNS Spectrums*, 19 (01), 68-89.
- Fineberg, N., Potenza, M., Chamberlain, S., Berlin, H., Menzies, L., Bechara, A., & et al. (2010). Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: a narrative review. *Neuropsychopharmacology*, 35 (3), 591-604.
- Fulton, T.C., & Boettiger, C.A. (2009). Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 93(3), 237-247.
- Gizer, I.R., & Waldman, I.D. (2012). Double dissociation between lab measures of inattention and impulsivity and the dopamine transporter gene (DAT1) and dopamine D4 receptor gene (DRD4). *J Abnorm Psychol*, 121 (4), 1011-1023.
- Goldman-Rakic, P. (1995). Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Ann NY Acad Sci*, 769(1), 71-84.
- Gullo, M.J., Loxton, N.J., & Dawe, S. (2014). Impulsivity: Four ways five factors are not basic to addiction. *Addict Behav*, 39 (11), 1547-1556.

- Hariri, A.R., Brown, S.M., Williamson, D.E., Flory, J.D., de Wit, H., & Manuck, S.B. (2006). Preference for immediate over delayed rewards is associated with magnitude of ventral striatal activity. *J Neurosci*, 26 (51), 13213-13217.
- Harro, J., & Orelund, L. (2016). The role of MAO in personality and drug use. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 69, 101-111.
- Hollander, E., & Evers, M. (2001). New developments in impulsivity. *The lancet*, 358(9285), 949-950.
- Horn, N., Dolan, M., Elliott, R., Deakin, J., & Woodruff, P. (2003). Response inhibition and impulsivity: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 41 (14), 1959-1966.
- Hornung, J. (2003). The human raphe nuclei and the serotonergic system. *Journal of chemical neuroanatomy*, 26(4), 331-343.
- Jakubczyka, A., Klimkiewicz, A., Topolewska-Wochowska, A., Serafina, P., Sadowska-Mazuryka, J., Pupek-Pyziola, J., & et al. (2012). Relationships of impulsiveness and depressive symptoms in alcohol dependence. *J Affect Disord*, 136 (3), 841-847.
- Joel, D., Doljansky, J., Roz, N., & Rehavi, M. (2005). Role of the orbital cortex and of the serotonergic system in a rat model of obsessive compulsive disorder. *Neuroscience*, 130 (1), 25-36.
- Joel, D., Doljansky, J., & Schiller, D. (2005). 'Compulsive' lever pressing in rats is enhanced following lesions to the orbital cortex, but not to the basolateral nucleus of the amygdala or to the dorsal medial prefrontal cortex. *Eur. J Neurosci*, 21 (8), 2252-2262.
- Jupp, B., Caprioli, D., Saigal, N., Reverte, I., Shrestha, S., Cumming, P., & et al. (2013). Dopaminergic and GABA-ergic markers of impulsivity in rats: evidence for anatomical localisation in ventral striatum and prefrontal cortex. *European Journal of Neuroscience*, 37 (9), 1519-1528.
- Kang, D.H., Kwon, J.S., Kim, J.J., Youn, T., Park, H.J., Kim, M.S., & et al. (2003). Brain glucose metabolic changes associated with neuropsychological improvements after 4 months of treatment in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 107 (4), 291-297.

- Kibby, M.Y., Fancher, J.B., Markanen, R., & Hynd, G.W. (2008). A quantitative magnetic resonance imaging analysis of the cerebellar deficit hypothesis of dyslexia. *J Child Neurol*, 23 (4), 368-380.
- Kim, B., Lee, J., Bang, M., Seo, B., Khalid, A., Jung, M., & et al. (2014). Differential regulation of observational fear and neural oscillations by serotonin and dopamine in the mouse anterior cingulate cortex. *Psychopharmacology*, 231 (22), 4371-4381.
- Kolla, N.J., Dunlop, K., Downar, J., Links, P., Bagby, R.M., Wilson, A.A., & et al. (2016). Association of ventral striatum monoamine oxidase-A binding and functional connectivity in antisocial personality disorder with high impulsivity: A positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging study. *European Neuropsychopharmacology*, 26 (4), 777-786.
- Koob, G., & Volkow, N. (2010). Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35 (1), 217-238.
- Kulendran, M., Wingfield, L.R., Sugden, C., Darzi, A., & Vlaev, I. (2016). Pharmacological manipulation of impulsivity: A randomized controlled trial. *Personality and Individual Differences*, 90, 321-325
- Limotai, N., Oyama, G., Go, C., Bernal, O., Ong, T., Moum, S., & et al. (2012). Addiction-like manifestations and Parkinson's disease: a large single center 9-year experience. *Int J Neurosci*, 122 (3), 145-153.
- Luo, S., Ainslie, G., Pollini, D., Giragosian, L., & Monterosso, J.R. (2012). Moderators of the association between brain activation and farsighted choice. *Neuroimage*, 59 (2), 1469-1477.
- Mann, J. (1991). Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology*, 21, 99-105.
- McGirr, A., Paris, J., Lesage, A., Renaud, J., & Turecki, G. (2007). Risk factors for suicide completion in borderline personality disorder: a case-control study of cluster B comorbidity and impulsive aggression. *J Clin Psychiatry*, 68 (5), 721-729.
- Meda, S., Stevens, M.C., Potenza, M.N., Pittman, B., Gueorguieva, R., Andrews, M.M., & et al. (2009). Investigating the behavioral and self-report constructs of impulsivity domains using principal component analysis. *Behav Pharmacol*, 20 (5-6), 390-399.
- Miller, E., & Cohen, J. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24 (1), 167-202.

- Moeller, F.G., Barratt, E.S., Dougherty, D.M., Schmitz, J.M., & Swann, A.C. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry*, 158 (11), 1783-1793.
- Moers-Hornikx, V., Sesia, T., Basar, K., Lim, L., Hoogland, G., Steinbusch, H., & et al. (2009). Cerebellar nuclei are involved in impulsive behaviour. *Behavioural Brain Research*, 203 (2), 256-263.
- Nabeyama, M., Nakagawa, A., Yoshiura, T., Nakao, T., Nakatani, E., Togao, O., & et al. (2008). Functional MRI study of brain activation alterations in patients with obsessive-compulsive disorder after symptom improvement. *Psychiatry Res*, 163 (3), 236-247.
- Oquendo, M.A., & Mann, J. (2000). The biology of impulsivity and suicidality. *Psychiatr Clin N Am*, 23 (1), 11-25.
- O'Reilly, R. (2010). The what and how of prefrontal cortical organization. *Trends Neurosci*, 33 (8), 355-361.
- Ortega-Escobar, J., & Alcázar-Córcoles, M. (2016). Neurobiología de la agresión y la violencia. *Anuario de Psicología Jurídica*, 26 (1), 60-69.
- Paaver, M., Nordquist, N., Parik, J., Harro, M., Oreland, L., & Harro, J. (2007). Platelet MAO activity and the 5-HTT gene promoter polymorphism are associated with impulsivity and cognitive style in visual information processing. *Psychopharmacology*, 194 (4), 545-554.
- Pattij, T., & Vanderschuren, L. (2008). The neuropharmacology of impulsive behaviour. *Trends Pharmacol Sci*, 29 (4), 192-199.
- Peters, J., & Buchel, C. (2011). The neural mechanisms of inter-temporal decision-making: Understanding variability. *Trends Cogn Sci*, 15 (5), 227-239.
- Phan, K., Wager, T., Taylor, S., & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, 16 (2), 331-348.
- Potenza, M., & de Wit, H. (2010). Control yourself: alcohol and impulsivity. *Alcohol Clin Exp Res*, 34 (8), 1303-1305.
- Pujol, J., Soriano-Mas, C., Alonso, P., Cardoner, N., Menchon, J.M., Deus, J., & et al. (2004). Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 61 (7), 720-730.

- Roth, R.M., & Saykin, A.J. (2004). Executive dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: cognitive and neuroimaging findings. *Psychiatr Clin N Am*, 27 (1), 83-96.
- Schmidt, C.A., Fallon, A.E., & Coccaro, E.F. (2004). Assessment of behavioral and cognitive impulsivity: development and validation of the lifetime history of impulsive behaviors interview. *Psychiatry Research*, 126 (2), 107-121.
- Seo, D., Patrick, C., & Kennealy, P. (2008). Role of Serotonin and Dopamine System Interactions in the Neurobiology of Impulsive Aggression and its Comorbidity with other clinical Disorders. *Aggress Violent Behav*, 13 (15), 383-395.
- Siegel, A., & Douard, J. (2011). Who's flying the plane: Serotonin levels, aggression and free will. *International Journal of Law and Psychiatry*, 34 (1), 20-29.
- Silveri, M.M., Sneider, J.T., Crowley, D.J., Covell, M.J., Acharya, D., Rosso, I.M., & et al. (2013). Frontal lobe gamma-aminobutyric acid levels during adolescence: associations with impulsivity and response inhibition. *Biol Psychiatry*, 74 (4), 296-304.
- Soloff, P., George, A., Nathan, R., Schulz, P., & Perel, J. (1986). Paradoxical effects of amitriptyline on borderline patients. *Am J Psychiatry*, 143 (12), 1603-1605.
- Stein, D. (2000). Neurobiology of the obsessive-compulsive spectrum disorders. *Biol Psychiatry*, 47 (4), 296-304.
- Swann, A.C. (2010). The strong relationship between bipolar and substance-use disorder. *Ann NY Acad Sci*, 1187(1), 276-293.
- Tait, D.S., Brown, V.J., Farovik, A., Theobald, D.E., Dalley, J.W., Robbins, T.W. (2007). Lesions of the dorsal noradrenergic bundle impair attentional set-shifting in the rat. *Eur J Neurosci*, 25 (12), 3719-3724.
- Thomann, P.A., Wustenberg, T., Santos, V.D., Bachmann, S., Essig, M., & Schroder, J. (2008). Neurological soft signs and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Psychol Med*, 39 (3), 371-379.
- Tops, M., Russo, S., Boksem, M., & Tucker, D. (2009). Serotonin: modulator of a drive to withdraw. *Brain Cogn*, 71 (3), 427-436.
- Volavka, J., Czobor, P., Sheitman, B., Lindenmayer, J., Citrome, L., McEvoy, J., & et al. (2002). Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, 159 (2), 255-262.

- Wacker, J., & Smillie, L. (2015). Trait extraversion and dopamine function. *Social and Personality Psychology Compass*, 9 (6), 225-238.
- Winstanley, C., Eagle, D., & Robbins, T. (2006). Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: translation between clinical and preclinical studies. *Clinical psychology review*, 26 (4), 379-395.
- Winstanley, C., LaPlant, Q., Theobald, D., Green, T., Bachtell, R., Perrotti, L., & et al. (2007). DeltaFosB induction in orbitofrontal cortex mediates tolerance to cocaine-induced cognitive dysfunction. *J Neurosci*, 27 (39), 10497-10507.
- Wu, K., Politis, M., & Piccini, P. (2011). Parkinson Disease and Impulsive control disorders: A review of clinical features, pathophysiology and management. *Postgrad Med J*, 85 (1009), 590-596.
- Yanowitch, R., & Coccaro, E. (2001). The neurochemistry of human aggression. *Advances in Genetics*, 75, 151-169.
- Yildirim, B.O., & Derksen, J.J. (2015). Mesocorticolimbic dopamine functioning in primary psychopathy: A source of within-group heterogeneity. *Psychiatry Res*, 229 (3), 633-77.
- Zhang, G., Zhang, Z., Liu, L., Yang, J., Huang, J., Xiong, N., & et al. (2014). Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*, 6, 318.