

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



Assoziationsstudien zu Aggression und suizidalem Verhalten

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Sonja Katharina Frey,
geb. Rottwilm
aus
Lüdinghausen

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Erster Gutachter:	PD Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling
Zweiter Gutachter:	Dr. med. Richard Musil
Dritter Gutachter:	PD Dr. phil., Msc. Karoline Lukaschek
Weitere Gutachter:	Prof. Dr. med. Peter Brieger

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	05.08.2024

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
Abstract (English).....	2
Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	3
Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	4
Statistische Abkürzungen	5
1 Einleitung	6
1.1 Suizidalität.....	6
1.1.1 Definition	6
1.1.2 Epidemiologie	7
1.1.3 Ätiopathogenese: Weitere Einfluss- und Risikofaktoren	11
1.1.4 Studienlage zur Genetik der Suizidalität.....	14
1.2 Aggression	23
1.2.1 Definition	23
1.2.2 Aggression als intermediärer Phänotyp für suizidales Verhalten	24
1.2.3 Studienlage zur Genetik des intermediären Phänotyps „Aggression“	25
2 Zielstellung.....	32
3 Material und Methodik.....	33
3.1 Vorbedingungen	33
3.2 Zusammensetzung der Stichproben	33
3.2.1 Genomweite Assoziationsstudie Endophänotyp „Aggression“ (Stichprobe A)	33
3.2.2 Assoziationsstudien Phänotyp „Suizidversuch in der Vergangenheit“ (Stichprobe B und C)	34
3.3 Rekrutierung der Probanden	35
3.3.1 Rekrutierung der gesunden Probanden.....	35
3.3.2 Rekrutierung der Schizophreniepatienten	36
3.4 Bestimmung der Phänotypen	37
3.4.1 Strukturiertes klinisches Interview (SKID).....	37
3.4.2 Erfassung der Aggressionswerte	37

3.4.3 Erfassung des suizidalen Verhaltens.....	38
3.5 Angewendete Laborverfahren	38
3.5.1 DNA-Extraktion	38
3.5.2 Bestimmung der DNA-Konzentration.....	39
3.5.3 Genotypisierung mittels <i>SNP-Microarray</i>	40
3.6 Angewendete statistische Methoden	41
3.6.1 Qualitätskontrollen	41
3.6.2 Assoziationsanalysen	42
3.6.3 Polygener Risikoscore	43
4 Ergebnisse	44
4.1 Genomweite Assoziationsstudie (Endophänotyp „Aggression“).....	46
4.2 Assoziationsstudien (Phänotyp „Suizidversuch“).....	50
4.3 Polygene Risikoscore-Analyse	52
5 Diskussion.....	54
5.1 Diskussion der Methodik.....	54
5.2 Inhaltliche Diskussion der Ergebnisse	59
5.2.1 Einordnung der Ergebnisse der Assoziationsstudien	59
5.2.2 Einordnung der Ergebnisse der polygenen Risikoscore-Analyse	60
5.2.3 Diskussion der relevanten SNPs in Bezug auf die Genfunktionen	61
6 Zusammenfassung und Fazit.....	67
Literaturverzeichnis.....	70

Zusammenfassung

Es wird angenommen, dass suizidales Verhalten ein multifaktorielles Geschehen ist, welches durch Interaktionen verschiedener Faktoren entsteht. Eine Heritabilität von bis zu 50 %, auch weitgehend unabhängig von psychiatrischen Erkrankungen, wurde detektiert. Persönlichkeitsmerkmale wie z. B. aggressives Verhalten gelten als intermediärer Phänotyp mit einer Heritabilität von bis zu 47 %. Daraus ergab sich die Hypothese, dass Aggression als Persönlichkeitsmerkmal auch unabhängig von einer psychiatrischen Diagnose einen Risikofaktor für Suizidalität darstellt und, dass es gemeinsame genetische Varianten suizidalen und aggressiven Verhaltens gibt.

Es wurde eine Genomweite Assoziationsstudie (GWAS) in einer neuropsychiatrisch gesunden Probandengruppe durchgeführt, in der *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) auf eine Assoziation mit dem Endophänotypen „Aggression“ untersucht wurden. Die dabei am signifikantesten mit Aggression assoziierten SNPs wurden im Anschluss auf eine Assoziation mit suizidalem Verhalten in zwei Gruppen mit an Schizophrenie erkrankten Patienten untersucht.

Es fanden sich 27 mit Aggression assoziierte SNPs mit $p \leq 0,0001$, wobei einer der SNPs eine nahezu genomweit signifikante Assoziation nach Bonferroni-Korrektur zeigte. Bei weiterer Analyse dieser vielversprechendsten SNPs in der Gruppe der schizophrenen Patienten zeigte sich eine signifikante Assoziation nach multiplen Testen. Weiterhin zeigte eine nominal signifikante Assoziation und zwei Trends zu einer Assoziation mit dem Phänotyp „Suizidversuch“. In einer Replikationsstichprobe zeigte einer der 4 SNPs eine unterschwellige Tendenz. Die Varianz suizidalen Verhaltens, die durch SNPs der GWAS „Aggression“ erklärt werden kann, lag bei 1,4 %. Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Ergebnisse lassen die Annahme zu, dass es einen gemeinsamen genetischen Hintergrund aggressiven und suizidalen Verhaltens geben und Aggression einen Anteil an der genetischen Varianz suizidalen Verhaltens haben könnte. Es wurden neue Genbereiche detektiert, die signifikant mit Aggression assoziiert sind und möglicherweise einen Einfluss auf suizidales Verhalten zu haben scheinen. Einige der SNPs liegen in, bzw. in der Nähe von Genen, bei denen ein Zusammenhang mit der neuronalen Entwicklung, u. A. im Bereich der axonalen Wegfindung, des Axonwachstums und der GTPase-Aktivierung angenommen werden kann. Inwiefern die neurobiologischen Mechanismen Einfluss auf die Genese von Aggression und von Suizidalität nehmen, gilt es noch herauszufinden. Die Ergebnisse könnten somit für das Verständnis der Genetik der Suizidalität und von Persönlichkeitsmerkmalen wichtig sein, auch wenn weitere Forschung mit größeren Stichproben auf dem Gebiet notwendig ist.

Abstract (English)

It is assumed that suicidal behaviour is a multifactorial event that arises from the interaction of various factors. A heritability of up to 50 % was detected, also largely independent of psychiatric diseases. Personality traits such as aggressive behaviour are considered as intermediate phenotypes. Aggression has a heritability of up to 47 %. Therefore, the hypothesis arose that aggression as a personality trait represents a risk factor for suicidal tendencies (also independent of psychiatric diseases) and that there are common genetic variants of suicidal behaviour and aggression.

A genome-wide association study (GWAS) was performed in a healthy group of subjects, in which single nucleotide polymorphisms (SNPs) were examined for an association with the endophenotype "aggression". The SNPs most significantly associated with aggression were then examined for an association with suicidal behaviour in two groups of subjects with patients suffering from schizophrenia.

There were 27 SNPs associated with aggression with $p \leq 0.0001$, one of which showed an almost genome-wide significant association after Bonferroni correction. Further analysis of these top SNPs in the schizophrenic group revealed one significant association after multiple testing, one nominally significant association, and two SNPs with a trend towards an association with the suicide attempt phenotype. In a replication sample, one of the 4 SNPs showed a subliminal trend. The variance of suicidal behaviour that can be explained by SNPs of the GWAS "aggression" was 1.4 %. The results presented in this study allow the assumption that there is a common genetic background of aggressive behaviour and suicidality, and that aggression could contribute to the genetic variance of suicidal behaviour. New gene regions were detected that are significantly associated with aggression and may appear to have an impact on suicidal behaviour. Some of the SNPs are located in or near genes thought to be involved in neuronal development, including axonal pathfinding, axon outgrowth and GTPase activation. The extent to which the neurobiological mechanisms influence the genesis of aggression and suicidal tendencies remains to be determined. The results could be important for understanding the genetics of suicidality and personality traits, although further research in the area is needed. Additional studies in larger samples would be needed to increase the level of significance.

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abb. 1: Altersstandardisierte Suizidraten 2019 (pro 100.000 Einwohner)	8
Abb. 2: Anzahl der Suizide in Deutschland von 1990-2020 (pro 100.000 Einwohner) ...	9
Abb. 3: Anzahl der Suizide in Deutschland 2020 nach Lebensalter (pro 100.000 Einwohner)	10
Abb. 4: Prozentualer Anteil der Diagnosen bei Suizidenten mit psychiatrischen Erkrankungen in Europa	13
Tab. 1: Alter-, Geschlechterverteilung, Verteilung des Bildungsgrades und Aggressionswerte der Stichprobe A (Endophänotyp „Aggression“).....	34
Tab. 2: Anzahl der Patienten mit und ohne Suizidversuch der Stichprobe B (Phänotyp „Suizidversuch“)	35
Tab. 3: Alter- und Geschlechterverteilung der Patienten mit und ohne Suizidversuch der Stichprobe B (Phänotyp „Suizidversuch“)	35
Tab. 4: Verteilung des Bildungsgrades der Patienten mit und ohne Suizidversuch der Stichprobe B (Phänotyp „Suizidversuch“)	35
Tab. 5: Materialien der DNA-Extraktion	39
Tab. 6: Materialien der DNA-Konzentrationsbestimmung	40
Abb. 5: Durchführung der Studien und wichtigste Ergebnisse	45
Abb. 6: Manhattan Plot der GWAS	46
Tab. 7: GWAS: Assoziationen der SNPs mit „Aggression“	48
Tab. 8: GWAS: Assoziationen der SNPs mit „Aggression“ nach Geschlecht	49
Tab. 9: Assoziationen mit dem Phänotyp „Suizidversuch“ der Stichprobe B	51
Tab. 10: Assoziationen mit dem Phänotyp „Suizidversuch“ der Stichprobe C	51
Tab. 11: Ergebnisse der polygenen Risikoscore-Analyse.....	52
Abb. 7: Anteil der SNPs an der Varianz suizidalen Verhaltens in Prozent (%)	53

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

BGA	Brown Goodwin Aggressionsskala
CNV	<i>Copy number variant</i> (Kopienzahlvariation)
Cy3, Cy5	Carbocyanin 3 bzw. 5
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, 4. Fassung
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HapMap	<i>The haplotype map</i>
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibrium
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem</i> (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme), 10. Fassung
Kbp	Kilo-Basenpaar
LD	<i>Linkage disequilibrium</i>
MA	Minores Allel
MAF	Minore Allelfrequenz
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung
PCR	Polymerasekettenreaktion
PRS	Polygener Risikoscore
Rpm	<i>rounds per minute</i>
SKID	Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV

SNP	<i>single nucleotide polymorphism</i>
Tris	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan
WHO	<i>World Health Organization</i> (Weltgesundheitsorganisation)

Statistische Abkürzungen

B	Regressionskoeffizient
IRR	<i>Incidence rate ratio</i> (Inzidenzratenverhältnis)
KI	Konfidenzintervall
M	Median
N	Anzahl
OR	<i>Odds Ratio</i>
p-Wert	Signifikanzwert
SD	<i>Standard Deviation</i> (Standardabweichung)
SE	<i>Standard Error</i> (Standardfehler)
R ²	Determinationskoeffizient

1 Einleitung

1.1 Suizidalität

1.1.1 Definition

Der Begriff Suizidalität umfasst ein weites Spektrum suizidaler Ereignisse von den Gedanken an den Tod, über Suizidideen und Suizidpläne bis zu deren Umsetzung (Bronisch, 2017). Bis heute gibt es keine einheitliche Definition, wodurch die Vergleichbarkeit wissenschaftlicher Untersuchungen erschwert ist (Welch, 2001; Mann et al., 2009).

Eine wissenschaftlich weit verbreitete und anerkannte Einteilung wurde von Bronisch (2017) publiziert. Er unterteilt Suizidalität in Suizidideen, Suizidversuche und den vollendeten Suizid. Suizidideen können allgemeine Todesgedanken, Gedanken an den eigenen Tod, Todeswünsche und konkrete Vorstellungen der suizidalen Handlung umfassen (Bronisch, 2017). Der Suizidversuch definiert laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine „absichtliche Selbstschädigung mit dem Ziel, bzw. der Möglichkeit des tödlichen Ausganges, welche durch Intervention Dritter nicht zum Tod führt“ (Platt et al., 1992). Unter dem Begriff Suizid (Selbsttötung) wird eine absichtliche Selbstschädigung mit tödlichem Ausgang verstanden (Bronisch, 2017).

Die Selbstschädigung kann laut einer Definition von Bochnik aus dem Jahr 1962 nach der Suizidmethode unterteilt werden. Dabei wird eine harte von einer weichen Methode unterschieden, wobei harte Methoden in der Regel mit sichtbaren äußeren Verletzungen des Körpers einhergehen. Zu den harten Methoden zählen Erhängen, Erschießen, Erdrosseln, Ertrinken, Öffnen der Pulsadern, Sturz aus großer Höhe, Sturz vor einen sich bewegenden Gegenstand und tiefe Hautschnitte. Die tödliche Einnahme von Tabletten oder Drogen sowie Vergiftungen anderer Art (einschließlich Selbsttötung mittels Gas) werden zu den weichen Methoden gezählt (Bochnik, 1962; Rübenach, 2007, abgerufen am: 05.03.2023).

Suizidalität kann in der ICD-10-Klassifikation in verschiedenen Kapiteln kodiert werden. Im Kapitel der Psychischen- und Verhaltensstörungen (Kap. V) ist Suizidalität nicht als ein alleinstehendes psychiatrisches Krankheitsbild definiert. Es wird als ein Symptom bei verschiedenen Erkrankungen wie z. B. Depressionen oder Persönlichkeitsstörungen betrachtet und wird nicht zusätzlich erfasst. Es kann unter R45.8 im Kapitel XVIII kodiert werden. Ein Suizidversuch in der Eigenanamnese kann unter Z91.5 im Kapitel XXI erfasst werden. Der Versuch der Selbsttötung, bzw. der Tod durch Suizid kann unter X60-X84 als „Vorsätzliche Selbstbeschädigung“ im Kapitel XX, bei unklarer Todesursache unter R96-R99 im Kapitel XVIII oder im Kapitel XIX unter „Verletzungen,

Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen“ (S00-T98) erfasst werden (Dilling et al., 2016).

Besonders durch die mehrfach mögliche Kategorisierung des Todes durch Suizid sowie die übliche monokausale Erfassung von Todesursachen geht man davon aus, dass in der Todesursachenstatistik eine systematische Unterschätzung des Suizides als Todesursache entsteht (Rübenach, 2007, abgerufen am: 05.03.2023). Auch in der DSM-IV Klassifikation (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, Sass et al., 2003) stellt Suizidalität lediglich eine Zusatzkodierung dar. Im DSM-5 wurde die „Suizidale Verhaltensstörung“ sowie „Nicht-suizidales-selbstverletzendes Verhalten (NSSV)“ erstmals als diagnostische Kategorien aufgenommen, sie gelten weiterhin jedoch nicht als formale Diagnosen (Plener et al., 2014). Laut DSM-5 liegt eine „Suizidale Verhaltensstörung“ vor, wenn ein Mensch „innerhalb der letzten 24 Monate einen Suizidversuch unternommen hat“. Ein Suizidversuch ist laut DSM-5 ein „selbstinitiiertes Verhaltensablauf einer Person, die zum Zeitpunkt der Initiierung annimmt, dass der Ablauf der Handlung zu ihrem Tod führt“. Religiös und politisch motivierte Suizide sind darunter nicht zu verstehen (Falkai et al., 2015).

1.1.2 Epidemiologie

Weltweit werden ca. 700.000 Suizide im Jahr begangen (WHO, 2021, abgerufen am: 08.02.2023), wobei Schätzungen zufolge 20-mal häufiger Suizidversuche als Suizide durchgeführt werden (WHO, 2014). Suizid gehört damit weltweit zu den häufigsten Todesursachen, wobei mehr Todesfälle auf Suizide zurückzuführen sind als z. B. auf Malaria, HIV/AIDS oder Brustkrebs. Mehr als einer von 100 Todesfällen (1,3 %) im Jahr 2019 war die Folge eines Suizids (WHO, 2021, abgerufen am: 08.02.2023). Die höchsten Raten in Europa (> 15 Suizide pro 100.000 Einwohner) findet man v. a. in den baltischen Ländern, den Ländern der ehemaligen Sowjetunion und in Russland, die niedrigsten v. a. in Südeuropa (siehe Abb. 1, S. 8). In Europa variieren die Suizidraten stark, bei Männern zwischen 3,6 und 38,2 Suiziden pro 100.000 Einwohner und bei Frauen zwischen 1,0 und 8,4 (WHO, 2021, abgerufen am: 08.02.2023). Geographische Unterschiede sind laut Marusic (2005) sowie Marusic und Farmer (2001) nicht allein auf sozioökonomische Unterschiede zurückzuführen. Dies schlossen sie aus den stark variierenden Suizidraten Europas, insbesondere beim Vergleich der Suizidraten zweier sozioökonomisch ähnlicher Länder wie Slowenien und Italien. Sie nehmen an, dass genetische Prädisposition und Vulnerabilität für die geographischen Unterschiede mitverantwortlich sind (Marusic und Farmer, 2001).

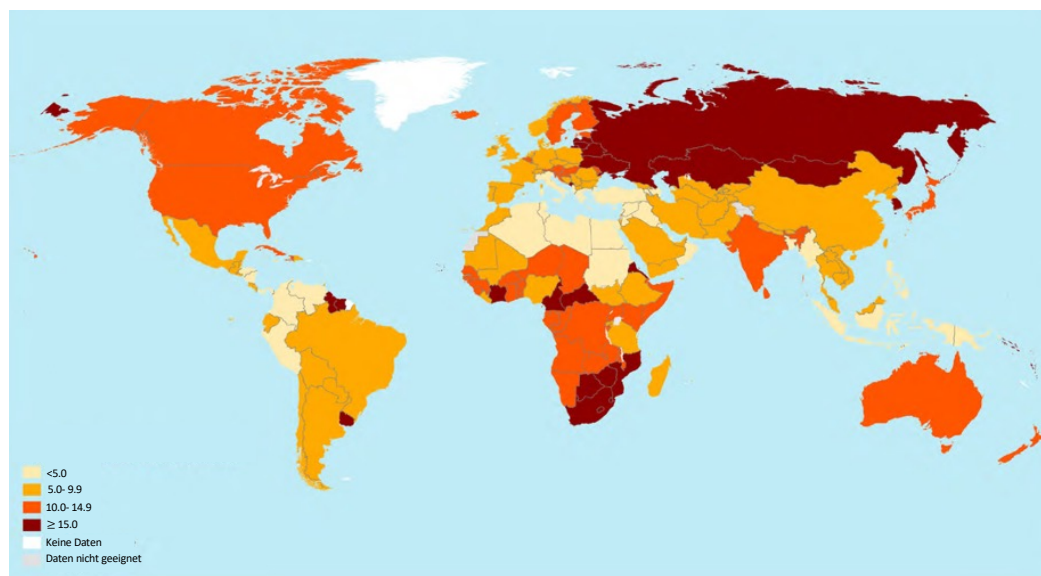


Abb. 1: Altersstandardisierte Suizidraten 2019 (pro 100.000 Einwohner)
(WHO, 2021, abgerufen am: 08.02.2023)

In Deutschland starben im Jahr 2021 9.215 Personen an einem Suizid. Davon waren 6.805 männlichen, 2.410 weiblichen Geschlechtes¹ (Statistisches Bundesamt, 2021, abgerufen am: 02.02.2023). Die Zahlen lagen in Deutschland 2019 nach WHO-Schätzungen mit 12,3 Suiziden auf 100.000 Einwohner oberhalb des europäischen Durchschnittes, der bei 10,5 Suiziden auf 100.000 Einwohner lag. Weltweit hat die absolute Anzahl an Suiziden in den Jahren 2000-2019 um 36 % abgenommen, in der Europäischen Region sogar um bis zu 47 % (WHO, 2021, abgerufen am: 08.02.2023). In Deutschland ist im Vergleich zum Vorjahr ein minimaler Anstieg der Suizidraten zu verzeichnen, wobei sich die Zahlen insgesamt seit 1980 halbiert haben (Statistisches Bundesamt, 2021, abgerufen am: 02.02.2023). Die genauen Ursachen der Suizidabnahme sind bislang unbekannt. Es wird angenommen, dass die Verbesserung der Suizidprävention und Notfallmedizin, die vermehrte Präsenz des Themas Suizidalität in Aus- und Weiterbildung, aber auch ein zunehmender Anteil nicht erkannter Suizide durch Vergiftung und Drogenintoxikation zur Abnahme der Zahlen beiträgt (Wiesner, 2004). Männer begehen in fast allen Ländern, mit Ausnahme von z. B. China, häufiger Suizid als Frauen, weltweit ungefähr 2,3-mal häufiger (WHO, 2021, abgerufen am: 08.02.2023), in Deutschland ca. 3-mal häufiger (siehe hierzu Abb. 2) (Statistisches

¹ Aus Gründen des möglichst flüssigen und rhythmischen Lesens wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Geschlechtsformen in dieser Arbeit verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für alle Geschlechter.

Bundesamt, 2021, abgerufen am: 02.02.2023). In den meisten Ländern Europas liegt die Anzahl der Suizidversuche hingegen bei Frauen höher als bei Männern (Hawton, 2000).

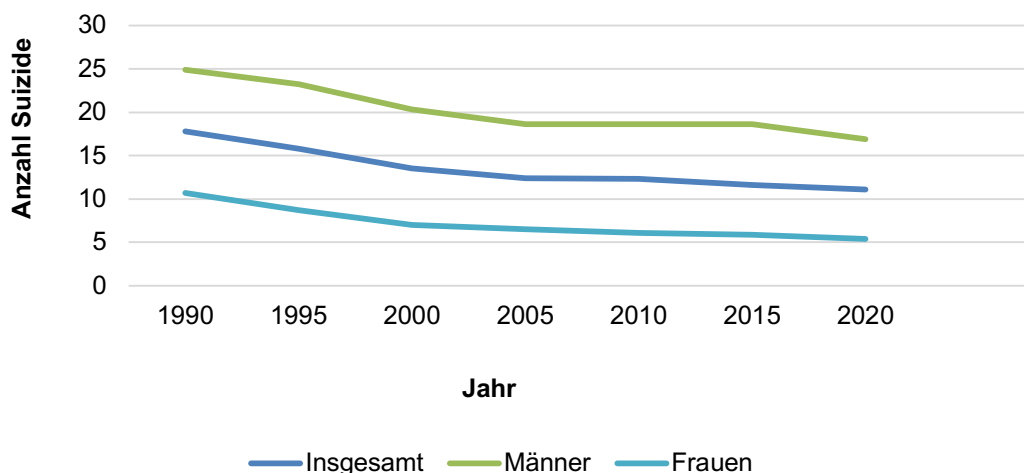


Abb. 2: Anzahl der Suizide in Deutschland von 1990-2020 (pro 100.000 Einwohner)
(Eigene Darstellung in Anlehnung an: Statistisches Bundesamt, 2021, abgerufen am: 02.02.2023)

Im Gegensatz zu den Suizidversuchen, die häufiger im jüngeren Lebensalter begangen werden, wird der vollendete Suizid in Deutschland prozentual häufiger im höheren Alter begangen (siehe Abb. 3, S.10) (Schmidtke et al., 2004). Insbesondere ab dem 80. Lebensjahr steigt das Risiko für einen Suizid, bezogen auf die in der jeweiligen Lebensdekade lebenden Menschen, drastisch an (siehe Abb. 3, S.10) (Statistisches Bundesamt, 2021, abgerufen am: 02.02.2023).

Aufgrund der geringen Datenerfassung in vielen Ländern kann nur eine begrenzt gültige Aussage über weltweite Häufigkeiten von Suizidmethoden gemacht werden. Bei beiden Geschlechtern aller Altersstufen werden am häufigsten harte Methoden angewendet (Wiesner, 2004). Dabei ist „Erhängen“ die weltweit häufigste Suizidmethode, gefolgt von „Erschießen“ (WHO, 2021, abgerufen am: 08.02.2023).

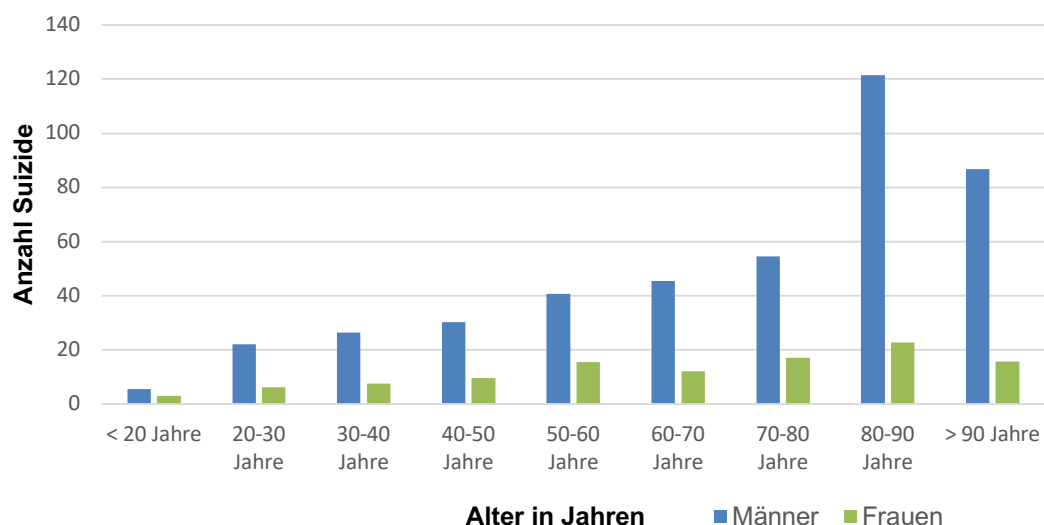


Abb. 3: Anzahl der Suizide in Deutschland 2020 nach Lebensalter (pro 100.000 Einwohner)

(Eigene Darstellung in Anlehnung an: Nationales Suizidpräventionsprogramm, abgerufen am: 02.02.2023)

In Deutschland wird am häufigsten die Methode des „Erhängens“ gewählt, gefolgt von der „Vergiftung mit Arzneimitteln, Drogen und biologisch aktiven Substanzen“ (Wiesner, 2004), die besonders häufig von Frauen angewendet wird (Rübenach, 2007, abgerufen am: 05.03.2023). Eine Studie des Robert-Koch-Instituts, in der die Suizidmethoden in Ost- und Westdeutschland in den Jahren 1962-1989 verglichen wurden, zeigte, dass die politischen und gesellschaftlichen Verhältnisse offenbar einen nur geringen Einfluss auf die Suizidmethode haben. Vielmehr scheint die Suizidmethode von Gegebenheiten beeinflusst zu werden, wie Hochhaussiedlungen oder dem Zugang zum Beispiel zu Schusswaffen (erschwerter Zugang in der ehemaligen DDR), CO₂ in Küchen (lange in der ehemaligen DDR verwendet) (Wiesner, 2004) oder auch zu Pestiziden, zu denen der Zugang z. B. im ländlichen China und Sri Lanka erleichtert scheint, wie Mann 2002 beschrieb (Mann, 2002; Wiesner, 2004). Mann (2002) stellte außerdem fest, dass in Ländern, in denen vermehrt harte Methoden gewählt werden, die Suizidrate überdurchschnittlich hoch ist. Als Konsequenz müsse der Zugang zu Mitteln von harten Methoden soweit wie möglich reduziert werden (Mann, 2002).

1.1.3 Ätiopathogenese: Weitere Einfluss- und Risikofaktoren

Die weltweit inkonsistenten Suizidraten lassen bei Suizidalität auf ein multifaktorielles Geschehen komplexer Genese schließen. Es wird durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst, welche sich auf sozialer, psychologischer, existentieller und genetisch/biologischer Ebene bewegen und miteinander interagieren (Schmidtke et al., 2004).

Neben den zuvor erwähnten sozio-demographischen Risikofaktoren sind erhöhte Suizidraten in städtischen, gegenüber ländlichen Gebieten festzustellen (Bronisch, 2017).

Außerdem scheinen die Suizidraten jahreszeitlichen Schwankungen zu unterliegen. Eine Metaanalyse von Gao et al. (2019) konnte zwar keinen Zusammenhang mit der Anzahl an Sonnenstunden, jedoch eine Zunahme der Suizide bei steigenden Temperaturen detektieren (Gao et al., 2019).

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor für Suizidalität ist der Beziehungsstatus, mit einem erhöhten Risiko für Alleinlebende, Geschiedene und Verwitwete im Vergleich zu verheirateten Menschen (Kölves et al., 2006).

Soziale und politische Veränderungen scheinen einen geringeren Einfluss auf Suizidalität zu haben als bisher angenommen (Marusic und Farmer, 2001). Dennoch wirken sich plötzliche extreme Veränderungen, wie bspw. ein Wechsel des politischen Systems auf die Suizidraten aus. Dies könnte in der Zunahme nachteiliger Lebensereignisse begründet sein, denen Menschen durch abrupte gesellschaftliche und politische Veränderungen ausgesetzt sind (Kölves et al., 2006).

In Abhängigkeit von den gelernten Bewältigungsstrategien kann der Einfluss der Lebensereignisse unterschiedlich groß sein. Menschen, die einen Suizidversuch begangen haben, berichten häufig über mangelnde soziale Unterstützung in der dem Versuch vorausgegangenen Zeit. Außerdem treten bei den Betroffenen vermehrt belastende Lebensereignisse in den sechs Monaten vor einem Suizidversuch sowie im Alter zwischen 0-15 Jahren (Pompili et al., 2011), wie z. B. physischer- oder sexueller Missbrauch in der Kindheit auf (Mann et al., 1999). Diese Lebensereignisse sind weltweit und unabhängig des kulturellen Hintergrundes zu finden. Im jungen Erwachsenenalter stehen interpersonelle sowie finanzielle Probleme im Vordergrund. Im mittleren Alter sind es eher berufliche- und familiäre Probleme und in hohem Alter somatische Erkrankungen, die zu Suizidversuchen führen (Kölves et al., 2006). Dabei führen potentiell tödliche Erkrankungen, wie zum Beispiel eine Krebserkrankung zu einem 2- bis 4-fach erhöhten Suizidrisiko gegenüber der Gesamtbevölkerung (Mann, 2002; Kölves et al., 2006). Auch sozio-ökonomische Faktoren, wie Arbeitslosigkeit, niedrige Schul- oder Berufsausbildung oder die Zugehörigkeit zu einer niedrigen sozialen Gesellschaftsschicht mit sozialer Instabilität und Armut sind negative Einflussfaktoren

auf suizidales Verhalten (Mann, 2002). Besonders Männer haben ein signifikant erhöhtes Suizidrisiko durch sozio-ökonomische und gesellschaftliche Lebensveränderungen (Kölves et al., 2006). Arbeitslosigkeit scheint insbesondere bei Männern im Alter von 18-24 Jahren das Suizidrisiko zu erhöhen (Blakely, 2003). Frauen berichten im Vergleich zu Männern doppelt so häufig über ihre Suizidgedanken und Suizidpläne (Mann, 2002) und suchen häufiger auf Grund psychischer Probleme professionelle Hilfe (Hawton, 2000). Möller-Leimkühler (2003) nimmt an, dass der wahrgenommene Verlust der sozialen Rolle und die damit einhergehende empfundene Scham und soziale Ausgrenzung das "Hilfe suchen" des männlichen Geschlechtes verhindere und dadurch einen großen Beitrag zu deren erhöhter Suizidrate leiste (Möller-Leimkühler, 2003).

Die bisher genannten Risikofaktoren korrelieren, abhängig vom Alter, unterschiedlich stark mit dem Suizidrisiko. Einen altersunabhängigen Risikofaktor stellt jedoch ein in der Vergangenheit ausgeübter Suizidversuch dar und gilt dadurch als guter klinischer Prädiktor (Kapur, 2009). Mehr als 20-30 % der Suizidenten haben mindestens einen Suizidversuch in der Vergangenheit begangen (Mann et al., 1999). Nahezu 17 % wiederholen einen Suizidversuch innerhalb von 12 Monaten und bis zu 6 % nehmen sich innerhalb von 5 Jahren nach einem Suizidversuch das Leben (Nordström et al., 1995; Schmidtke et al., 2004). Suominen et al. (2004) konnten in einer *Follow-up* Studie über einen Zeitraum von 37 Jahren bei Probanden nach Suizidversuch Hinweise auf ein lebenslang erhöhtes Suizidrisiko im Erwachsenenalter feststellen (Suominen et al., 2004).

Für Mann (2002) sind für psychopathologische Beurteilungen und das Risiko für zukünftiges suizidales Verhalten zwei Dimensionen ausschlaggebend: Die Letalität und die Absicht des Suizidversuches, beurteilt an dem Ausmaß an Vorbereitung, dem Verlangen zu sterben versus zu leben und der gegebenenfalls gegebenen Chance gefunden und gerettet zu werden (Mann, 2002).

Lange Zeit wurde Suizidalität ausschließlich als ein Symptom und eine Komplikation psychiatrischer Erkrankungen betrachtet, was daran liegt, dass bei mindestens 87 % der Suizidopfer zuvor eine psychiatrische Erkrankung diagnostiziert wurde (Arsenault-Lapierre et al., 2004).

82 % der Suizidenten leiden laut Arsenault-Lapierre et al. (2004) unter mindestens zwei psychiatrischen Erkrankungen (Arsenault-Lapierre et al., 2004). Besonders bei gleichzeitigem Vorliegen einer psychischen sowie einer Persönlichkeitsstörung erhöht sich das Suizidrisiko (Pompili et al., 2004) und die Wiederholungsrate von Suizidversuchen (Hawton et al., 2003).

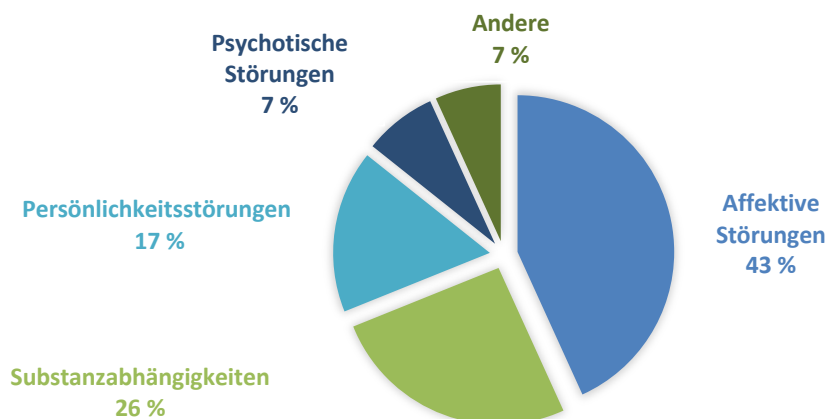


Abb. 4: Prozentualer Anteil der Diagnosen bei Suizidenten mit psychiatrischen Erkrankungen in Europa

(Eigene Darstellung in Anlehnung an Arsenault-Lapierre et al., 2004)

In Abb. 4 sind die Häufigkeiten der psychiatrischen Erkrankungen bei Suizidenten dargestellt, wobei zu beachten ist, dass Komorbiditäten nicht berücksichtigt sind.

Am häufigsten treten unter den Suizidenten mit psychiatrischen Erkrankungen affektive Störungen und Substanzabhängigkeiten auf (siehe Abb. 4). Bei etwa 7 % der Suizidenten mit psychiatrischen Erkrankungen handelt es sich um Menschen mit psychotischen Störungen (siehe Abb. 4) (Waern et al., 2002; Arsenault-Lapierre et al., 2004).

Ungefähr 30 % der Menschen mit einer psychotischen Störung begehen in ihrem Leben einen Suizidversuch (Radomsky et al., 1999) und 4-13 % der an Schizophrenie Erkrankten sterben an Suizid. Damit stellt Suizid die häufigste Todesursache bei schizophrenen Patienten dar (Caldwell und Gottesman, 1990; Palmer et al., 2005). Der klinische Schweregrad der Erkrankung wirkt sich, im Vergleich zur subjektiv empfundenen Hoffnungslosigkeit und Neigung zu Depressionen nicht auf das Suizidrisiko aus (Mann et al., 1999; Pompili et al., 2004; Arsenault-Lapierre et al., 2004). Persönlichkeitsstörungen haben unter den psychiatrischen Erkrankungen der Suizidenten einen Anteil von 17 % (siehe Abb. 4). Die meisten Suizide werden dabei von Menschen mit der Erkrankung einer Borderline- oder einer Antisozialen Persönlichkeitsstörung begangen (5-10 %) (Arsenault-Lapierre et al., 2004; Baud, 2005). Pompili et al. (2004) berichten, dass Menschen mit Antisozialer

Persönlichkeitsstörung häufiger zu weichen Suizidmethoden greifen, was die Schlussfolgerung zulässt, dass bei dieser Persönlichkeitsstörung die appellative und manipulative Absicht im Vordergrund des Suizidversuches steht und nicht die Intention, das eigene Leben zu beenden. Das Wiederholungsrisiko eines Suizidversuches ist v. a. bei der Borderline Persönlichkeitsstörung erhöht (Pompili et al., 2004).

Besonders die zuvor genannten Persönlichkeitsstörungen sind durch eine erhöhte Neigung zu aggressivem und impulsivem Verhalten charakterisiert. Diese Persönlichkeitsmerkmale sind gute Prädiktoren für suizidales Verhalten, denn sie korrelieren, unabhängig von psychiatrischen Erkrankungen der Achse I des *Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV* (American Psychiatric Association, 1994; Wittchen et al., 1997), mit erhöhtem Vorkommen von Suizidgedanken und sind bei Menschen mit Suizidversuch in der Vergangenheit signifikant häufiger vorkommend (Mann et al., 1999; Mann, 2002), besonders bei jungen Menschen mit Suizidversuch in der Vorgeschichte (Turecki, 2005).

Zum Zeitpunkt der Aufnahme in eine psychiatrische Klinik und im ersten Monat (Qin et al., 2000) bis zu einem Jahr nach der Entlassung ist das Suizidrisiko besonders hoch (Mortensen et al., 2000).

Mehr als 80 % der Suizidenten haben eine psychiatrische Erkrankung, doch nur 10-20 % der Menschen mit einer psychiatrischen Erkrankung begehen einen Suizidversuch (Ebert und Loew, 1999; Mann, 2002). Daraus schließt Mann (2002), dass es weitere Risikofaktoren gibt, die zu Suizidalität, unabhängig von einer psychiatrischen Erkrankung, beitragen (Mann, 2002).

1.1.4 Studienlage zur Genetik der Suizidalität

Familien- Zwillings- und Adoptionsstudien

Aufgrund der beobachteten Häufung psychiatrischer Erkrankungen, bzw. psychiatrischer Syndrome in Familien wurden Familienstudien durchgeführt, welche die Vermutung der Vererbbarkeit psychiatrischer Phänotypen erhärteten. Auch im Bereich der Suizidforschung wurden die Häufigkeiten suizidalen Verhaltens in der biologischen bzw. nicht-biologischen Verwandtschaft verglichen. Es fand sich ein gehäuftes Auftreten in Familien von Betroffenen. Es unternehmen signifikant häufiger Probanden mit positiver biologischer Familienanamnese für suizidales Verhalten Suizidversuche (Roy, 1983). Außerdem kommen mehr Suizidversuche in der biologischen Verwandtschaft 1. Grades von an Suizid verstorbenen Probanden vor, im Vergleich zu den Familien der Kontrollprobanden (*Odds Ratio*: 4,3 (95 % KI: 1,1-16,6)) (Brent et al., 1996). Ob die Ergebnisse familiärer Studien genetischer oder umweltbedingter Genese sind, kann

schwer differenziert werden. Hierfür müssen zusätzlich zu Familienstudien Zwillings- und Adoptionsstudien durchgeführt werden: Eine der ersten Adoptionsstudien, in der Prävalenzen biologischer und familiärer Verwandtschaft verglichen wurden, wurde von Schulsinger et al. (1979) durchgeführt und zeigte eine 6-fach erhöhte Suizidrate bei Adoptierten, deren biologische Verwandte einen Suizidversuch aufwiesen (Schulsinger et al., 1979). Auch Petersen et al. (2013) konnten ein signifikant höheres Suizidrisiko bei biologischen Geschwistern von Adoptierten, die an Suizid verstarben, nachweisen (Petersen et al., 2013).

In Zwillingsstudien wird das Auftreten suizidaler Handlungen bei monozygoten- im Vergleich zu dizygoten Zwillingen untersucht und mit Hilfe von Konkordanzraten kann auf das Maß der Vererbbarkeit (Heritabilität) geschlossen werden (Roy et al., 1997). Voracek und Loibl (2007) konnten in einer ausführlichen Analyse von Zwillingsstudien eine Heritabilität für suizidales Verhalten (Suizidgedanken, -pläne und Suizidversuche) von bis zu 55 % feststellen. Nach Adjustierung für psychiatrische Erkrankungen, zeigte der Phänotyp „Suizidales Verhalten“ eine Heritabilität von ungefähr 17 % (Voracek und Loibl, 2007). Das Risiko eines Suizidversuchs für einen monozygoten Zwillling nach Suizidversuch des Anderen war, nach Adjustierung für diverse Suizidrisikofaktoren, im Vergleich zu dizygoten Zwillingen 3,8-fach erhöht. Für vollendete Suizide lagen die Konkordanzraten bei 14,9 % (monozygot) zu 0,7 % (dizygot) (Statham et al., 1998). Der Phänotyp „Suizidversuch“ zeigte Konkordanzraten von bis zu 38 % für monozygote- zu 0 % für dizygote Zwillinge (Roy et al., 1995).

Molekulargenetik

Die zuvor genannten klinischen Studien zeigen eine klare Heritabilität suizidalen Verhaltens, welche eine Grundvoraussetzung zur Durchführung molekulargenetischer Untersuchungen darstellt. Es existieren verschiedene genetische Studienmodelle, die kontinuierlich weiterentwickelt werden, um nach Varianten im menschlichen Genom zu forschen, welche z. B. für psychiatrische Phänotypen verantwortlich sein könnten.

Die in diesem Bereich am häufigsten untersuchten Genvarianten sind *single nucleotide polymorphisms* (SNPs). Wenn Mutationen in mehr als 1 % der menschlichen Population vorkommen, werden sie als SNPs bezeichnet (Christensen und Murray, 2007; Dehghan, 2018).

In Assoziationsstudien wird der Zusammenhang genetischer Variationen, d. h. der SNPs und einem Phänotyp untersucht (Hirschhorn und Daly, 2005; Uitterlinden, 2016). Es werden Allel- und Genotypfrequenzen, z. B. bei erkrankten- und gesunden Probanden verglichen (Hirschhorn und Daly, 2005). Dabei können diese Assoziationsstudien

hypothesengeleitet (Kandidatengenstudien) oder hypothesenfrei (Genomweite Assoziationsstudien) durchgeführt werden, wobei genomweite Assoziationsstudien aufgrund des technischen Fortschritts erst seit ca. 2005 möglich sind. Deshalb soll im Folgenden, historisch bedingt, zunächst auf Kandidatengenstudien im Zusammenhang mit suizidalem Verhalten eingegangen werden. In Kandidatengenstudien zu suizidalem Verhalten wurde der Fokus bisher v. a. auf Genabschnitte gelegt, die für Transmitter wie z. B. Serotonin, Noradrenalin oder Dopamin kodieren.

Am umfangreichsten ist das serotonerge System untersucht, da bereits in den 1970er Jahren erniedrigte Serotoninkonzentrationen im Liquor und Blut von Probanden mit einem Suizidversuch publiziert wurden (Asberg et al., 1976; Lester, 1995; Pandey, 2013). Auch die bisher größte Meta-Analyse in der 906 Patienten mit Suizidversuch und 1.051 Kontrollen auf 5-HIAA Konzentrationen (5-Hydroxyindolyllessigsäure als Metabolit von Serotonin zur Serotoninkonzentrationsbestimmung verwendet) im Liquor untersucht wurden, zeigte diesen Effekt (Hoertel et al., 2021).

Zudem zeigten Post-Mortem-Studien bei depressiven Suizidenten eine präsynaptisch erniedrigte Serotonintransporterdichte im präfrontalen und okzipitalen Kortex sowie im Hypothalamus und Hirnstamm (Mann, 2003). Es konnte außerdem nachgewiesen werden, dass die Affinität von Serotonin zu den Transportern herabgesetzt ist (Roy, 1999). Im Vergleich zur präsynaptischen Transporterdichte scheint die postsynaptische Serotoninrezeptordichte besonders im Bereich des präfrontalen Kortexes erhöht zu sein (Roy, 2001; Bondy et al., 2006). Dies wird als Gegenregulation zu der erniedrigten neuronalen Aktivität im serotonergen System gewertet (Mann, 2003). Zusätzlich wird trotz inkonsistenter Studienlage von einer erniedrigten Bindungskapazität der Serotoninrezeptoren (5-HT_{1A}) in einigen kortikalen Hirnregionen ausgegangen (Arango et al., 2001). Aufgrund der Beteiligung des präfrontalen Kortex im Bereich von Verhaltens- und Kognitionsregulation wurde die These aufgestellt, dass geringe Serotoninlevel in diesem Gehirnannteil zur Beeinträchtigung der Unterdrückung suizidalen impulsiven und aggressiven Verhaltens führen können (Mann, 2003; Bondy et al., 2006).

Eine in Assoziationsstudien gefundene genetische Variante, die mit Suizidalität assoziiert zu sein scheint, ist ein Polymorphismus (S-Allel 5-HTTLPR, rs4795541) im Serotonintransporter *SLC6A4-Gen* (*solute carrier family 6 member 4*) auf Chromosom 17. Das Gen ist sowohl für die Kodierung von Serotonintransportern im Gehirn, als auch für die Transporter auf Thrombozyten verantwortlich. In ersten Studien wurde

angenommen, dass diese genetische Variante mit gefährlichen, wiederholten Suizidversuchen assoziiert ist (Bondy et al., 2000; Bondy et al., 2006). Eine Meta-Analyse, welche 45 Fall-Kontroll-Studien mit 15.341 Personen in die Analyse einschloss, zeigte zwar keine Assoziation mit dem Phänotyp „Suizidversuch“, Träger des niedrig exprimierenden Alleles (S + LG) zeigten jedoch ein erhöhtes Risiko für violente Suizidversuche (OR = 1,44 (95 % KI: 1,17-1,78), $p = 0,0007$) (Fanelli und Serretti, 2019).

Neben dem Serotonintransporter-Gen wurden zahlreiche Gene für serotonerge Rezeptoren hinsichtlich eines Zusammenhangs zu Suizidalität untersucht. In einer Meta-Analyse für den rs6295-Polymorphismus des *HTR1A-Gens* (*5-hydroxytryptamine receptor 1A*) konnte anhand von 13 Fall-Kontroll-Studien mit insgesamt 2.817 Patienten mit Suizidversuch, 2.563 gesunden Kontrollen sowie 545 psychiatrischen Kontrollen ein Effekt mit dem rezessiven Allel gefunden werden (OR = 2,21 (95 % KI: 1,80-2,71), $p < 0,001$) (Hernández-Díaz et al., 2022).

Im *Serotonin-1B-Rezeptor-Gen* zeigte sich für den SNP rs6298 in einer letzten Meta-Analyse ein erhöhtes Suizidrisiko für CT vs. CC-Träger mit einer OR von 1,48 (95 % KI: 1,16-1,88). Für die SNPs rs6296 und rs130058 zeigten sich hingegen keine signifikanten Assoziationen (Yang et al., 2021).

Im *Serotonin-2A-Rezeptor-Gen* wurden erstmals von Zhang et al. (1997) Assoziationen mit suizidalen Verhaltensweisen und dem SNP rs6313 (102T/C) in depressiven Patienten gefunden (Roy, 2001). Eine zu diesem SNP 2015 durchgeführte Meta-Analyse konnte diese Assoziation zwar nicht bestätigen, in der Subpopulation von Patienten mit einer Schizophrenie zeigte sich jedoch ein erhöhtes Risiko für CC-Träger (Wang et al., 2015). Des Weiteren war der SNP rs6311 (1438G>A) in der Meta-Analyse von Li et al. (2006) signifikant mit suizidalem Verhalten assoziiert (Li et al., 2006). Andere SNPs in diesem Gen zeigten ebenfalls vereinzelt Assoziationen, z. B. waren die SNPs rs6310 bzw. rs6305 in der Studie von Ben-Efraim et al. (2013) und rs643627 in Calabrò et al. (2018) signifikant mit dem Phänotyp „Suizidversuch“ assoziiert. Meta-Analysen fehlen hierzu jedoch (Ben-Efraim et al., 2013; Calabrò et al., 2018; Popova et al., 2022).

Neben dem Gen für den Serotonintransporter und den Genen für einzelne Serotoninrezeptoren (Übersicht in Popova et al., 2022) waren u. a. Gene von Interesse, die an der Biosynthese des Serotonins beteiligt sind, wie *TPH-1/2* (*tryptophan hydroxylase 1/2*) oder *MAO-A/B* (*monoamine oxidase A/B*). In Genabschnitten des *TPH-1-Genes*, lokalisiert auf Chromosom 11, erbrachten insbesondere die intronischen

Polymorphismen A218C bzw. rs1800532 (Stefulj et al., 2006) und A779C bzw. rs1799913 sowie der Polymorphismus A6526G bzw. rs4537731 in der Promoterregion, anhaltende Hinweise auf eine Assoziation mit suizidalem Verhalten (Roy, 2001; Rujescu et al., 2002; Bondy et al., 2006; Sudol und Mann, 2017). Eine aktuelle Meta-Analyse an 18.389 Probanden und Patienten zeigte für den A218C Polymorphismus eine Assoziation mit einem höheren Risiko für A-Allelträger. Dieser Effekt verstärkte sich, wenn nur europäische Stichproben eingeschlossen wurden (A vs. C: OR = 1,13 (95 % KI: 1,05–1,21), $p < 0,0001$; AA+AC vs. CC: OR = 1,21 (95 % KI: 1,09-1,34), $p < 0,0001$). Für die beiden Polymorphismen A779C und A6526G konnten keine Assoziationen gefunden werden (Walther et al., 2003; Genis-Mendoza et al., 2022).

Eine neue TPH-Variante (TPH-2), welche nur im Gehirn exprimiert wird, wurde 2003 von Walther et al. entdeckt (Walther et al., 2003; Mann, 2003; Bondy et al., 2006). Eine Meta-Analyse über 166 Studien, in denen 69 SNPs in 30.000 psychiatrischen Patienten untersucht wurden, zeigte, dass TPH-2-Polymorphismen die stärksten Assoziationen mit affektiven Störungen, Suizidalität und Schizophrenie aufweisen. Insbesondere die SNPs rs1843809 und rs4570625 waren mit Suizidalität assoziiert (Ottenhof et al., 2018).

Die Monoaminoxidase-Gene (MAO-Gene), welche sowohl eine Rolle im Serotonin-, Noradrenalin-, als auch im Dopaminmetabolismus spielen, sind u. a. mit impulsiv-aggressiven Persönlichkeitsmerkmalen assoziiert, scheinen jedoch mit Suizidalität wenig bis gar nicht assoziiert zu sein (Mirkovic et al., 2016). Es wird dennoch ein indirekter Einfluss auf die Härte der Suizidmethode bei Menschen mit weiteren Risikofaktoren angenommen (Bondy et al., 2006) und in einer Meta-Analyse über 49 Studien zu Aggression und 46 zu Suizidalität konnte gezeigt werden, dass die lange Variante des Polymorphismus uVNTR (= *upstream variable number of tandem repeats*) des *MAOA-Gens* sowohl mit Suizidalität als auch mit Aggression assoziiert ist (Xiang et al., 2019).

Neben dem serotonergen System wurden in den letzten Jahren immer wieder auch Gene aus anderen Neurotransmittersystemen in Zusammenhang mit Suizidalität gebracht, auf welche im Folgenden exemplarisch eingegangen werden soll.

Wiederholt wurden in Studien reduzierte Konzentrationen des Dopaminmetaboliten Homovanillinsäure (HVA) im Liquor von Patienten nach Suizidversuch gefunden (Oreland et al., 1981; Bondy et al., 2006). Die aktuellste Meta-Analyse an 666 Patienten mit Suizidversuch und 861 Kontrollen konnte diese Befunde bestätigen (Hoertel et al., 2021). Kandidatengenstudien aus dem dopaminergen System konzentrierten sich u. a. auf die Gene der Dopaminrezeptoren wie *DRD-2* oder *DRD-4*, des Dopamintransporters

(DAT) oder auf das Gen für die Tyrosinhydroxylase, welches für ein limitierendes Enzym in der Dopaminsynthese kodiert (Roy, 2001). Trotz bekannter Dysregulationen in der dopaminergen Neurotransmission bei suizidalem Verhalten (Roy, 2001) ist das dopaminerge System nicht ausreichend hinsichtlich Suizidalität untersucht (Mann, 2003; Mirza et al., 2022).

Weitere interessante Kandidatengene für suizidales Verhalten entstammen z. B. dem System der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA) (z. B. *CRH* (*corticotropin releasing hormone*), *FKBP5* (*FKBP propyl isomerase 5*), *NR3C1* (*nuclear receptor subfamily 3 group c member 1*), *SKA2* (*spindle and kinetochore associated complex subunit 2*), für welche Mirza et al. (2022) 26 Studien detektieren konnten, die jedoch insgesamt widersprüchliche Ergebnisse zeigten (Mirza et al., 2022). Eine Überaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, erhöhte Cortisol-konzentrationen und Abnormitäten im noradrenergen System sind bei suizidalem Verhalten bekannt (Mann, 2003; Mann und Currier, 2010). Vor allem die Gene *CRHR1* (*corticotrophin releasing hormone*) und *AVPR1B* (*arginine vasopressin receptor-1B*) werden als Kandidatengene der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse angenommen (Mirkovic et al., 2016). Im Hirnstamm von Suizidenten wurden erniedrigte Noradrenalin-konzentrationen, im präfrontalen Kortex erhöhte Konzentrationen gefunden. Letzteres wird als Gegenregulation zu einer reduzierten Anzahl noradrenerger Neuronen gewertet, die bei Suizidenten mit Depressionen gefunden wurde. Gleichzeitig gibt es Nachweise einer erhöhten noradrenergen Rezeptordichte (α_2 - und β -adrenerge Rezeptoren) (Mann, 2003; Bondy et al., 2006). Im *ADRA2A*-Gen (*adrenoreceptor alpha 2A*) wurden verschiedene Assoziationen gefunden, die bisher nicht repliziert werden konnten. U. a. fanden Fukutake et al. (2008) eine signifikante Assoziation des C1291G SNP und Suizid in Frauen (Fukutake et al., 2008). Im *COMT*-Gen (*catechol-O-methyltransferase*), welches für ein Enzym kodiert, das bei der Aktivierung von Katecholaminen beteiligt ist, wurde wiederholt die Assoziation zum Polymorphismus V158M gefunden. Dabei konnte zwar in der Gesamtgruppe keine Assoziation gefunden werden, der Genotyp Met/Met (A/A) kam jedoch signifikant häufiger bei Patienten nach Suizidversuch mit einer harten Methode vor (Rujescu et al., 2003). Darüber hinaus zeigten Met/Met-Träger ihren Ärger mehr nach außen (Rujescu et al., 2003). Eine Meta-Analyse von 2017 zeigte, dass das Met-Allel ein Risikoallel für Suizidalität in der Subgruppe der Frauen war (Sadeghiyeh et al., 2017). Auch Pivac et al. beschrieben 2011 eine Assoziation des SNPs rs4680 mit männlichen Suizidopfern (Pivac et al., 2011). Eine weitere Meta-Analyse zum Val158Met-Polymorphismus über 17 Studien mit 3.282 Fällen und 3.774 Kontrollen

erbrachte ebenfalls keine generelle Assoziation mit Suizidalität, nach Subgruppenbildung erwies sich das Met-Allel als Risikofaktor bei den Frauen und das Val-Allel bei den Männern (González-Castro et al., 2018).

Weitere Gene beruhen auf Theorien zu neurotrophen oder neuroplastischen Funktionen wie z. B. *BDNF* (*brain-derived neurotrophic factor*), *NTRK2* (*neurotrophic receptor tyrosine kinase 2*), *HOMER1* (*homer scaffold protein 1*) oder *NRXN1* (*neurexin 1*) (Mirza et al., 2022). Beispielsweise gaben Post-Mortem-Studien Hinweise auf einen Zusammenhang des im Gehirn produzierten neurotrophen Faktors BDNF und suizidalem Verhalten. Insbesondere der Polymorphismus rs6265 wurde wiederholt in Verbindung mit suizidalem Verhalten publiziert (Pregelj et al., 2011). Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2017 deutet darauf hin, dass es keinen generellen Zusammenhang zwischen dem *BDNF-Gen* Val66Met-Polymorphismus (rs6265) und suizidalem Verhalten gibt. Es sind jedoch ethnische Unterschiede zu beobachten. Der *BDNF-Gen* Val66Met-Polymorphismus war sowohl in asiatischen als auch in kaukasischen Bevölkerungsgruppen mit Suizidalität assoziiert (González-Castro et al., 2018).

Darüber hinaus ist der Zusammenhang des Immunsystems mit psychiatrischen Störungen, insbesondere mit Depressionen, suizidalem Verhalten aber auch Persönlichkeitsmerkmalen wie Impulsivität und Aggression Gegenstand der Forschung (Turecki et al., 2019). Mirza et al. (2022) detektierten 14 Studien, die insbesondere den Zusammenhang zwischen Genen für die Immunantwort oder Entzündungen wie z. B. *TNF alpha* oder *IL-1(interleukin 1 complex)* umfassten (Mirza et al., 2022).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse von Kandidatengenstudien zwar erste Hinweise auf einen Zusammenhang mit suizidalem Verhalten, sie sind jedoch wenig eindeutig, beziehungsweise teils widersprüchlich oder nicht replizierbar (Hesselbrock et al., 2004). Auch Gen-Umwelt-Analysen, die insbesondere allgemeine Kindheitstraumata, sexuellen Missbrauch oder Stress als Umweltfaktoren berücksichtigen, zeigten keine eindeutigen Assoziationen (Mirza et al., 2022).

Insbesondere sind in den im Folgenden beschriebenen Genomweiten Assoziationsstudien keine der oben aufgeführten Kandidatengene genomweit signifikant, wenn auch in einer CNV-Studie *TPH-2* erfolgsversprechend war (Rao et al., 2020) sowie ein SNP im *DRD2-Gen* (Kimbrel et al., 2022).

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) ermöglichen eine genomweite, hypothesenfreie Suche genetischer Polymorphismen und deren Assoziation mit bestimmten Phänotypen (z. B. psychischen Krankheiten). Der hypothesenfreie Ansatz führt zur Entdeckung von bisher unerwarteten Kandidatengenen (Bochud, 2012), neue pathophysiologische Hypothesen können aufgestellt und Behandlungsziele formuliert werden (Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee, 2009).

Die Methode der Genotypisierung hat sich seit der Einführung ca. im Jahr 2005 verbessert und die Fehlerquote wurde stark verringert. Die Genotypisierung benötigt weniger Zeit als in der Vergangenheit und ist weniger kostenintensiv. Es können mittlerweile mehrere Millionen SNPs pro Probanden-DNA in einem Scan analysiert werden (Uitterlinden, 2016). Dies ermöglicht die Untersuchung einer großen Anzahl an Probanden mit relativ wenig Aufwand. Der geringe Effekt der einzelnen Genvarianten auf den Phänotypen und die niedrige Prävalenz der Polymorphismen in der Bevölkerung, führen, trotz Verbesserung der Methodik, zu Problemen im Erreichen einer suffizienten statistischen Teststärke, welche zusätzlich durch die große Anzahl an statistischen Tests beeinflusst wird. Es sind deshalb große Stichproben nötig (Hirschhorn und Daly, 2005; Christensen und Murray, 2007; Hardy und Singleton, 2009), die nur durch Bildung von internationalen Konsortien und Durchführung von Metaanalysen gewährleistet werden können (Hardy und Singleton, 2009).

Insgesamt haben GWAS bereits bei vielen Allgemeinerkrankungen signifikante Ergebnisse geliefert (Manolio et al., 2008; Hardy und Singleton, 2009), welche zeigen, dass spezifische Veränderungen von DNA-Sequenzen Einfluss auf die genetische Suszeptibilität (Empfindlichkeit) haben (Wong et al., 2021).

Die ersten GWAS im Bereich „Suizidalität“ wurden mit depressiven Probanden oder Probanden mit Bipolarer Störung im Rahmen von Behandlungsstudien als zusätzliche Auswertung durchgeführt (Perlis et al., 2010; Willour et al., 2012; Menke et al., 2012; Sokolowski et al., 2016; Mirkovic et al., 2016). Eine erste genomweite Assoziationsstudie wurde 2009 von Laje et al. durchgeführt und untersuchte Assoziationen von SNPs mit Suizidgedanken bei depressiv-erkrankten Probanden unter Citaloprambehandlung. In der Studie wurde ein genomweit signifikanter SNP detektiert (Laje et al., 2009). Galfalvy et al. publizierten 2013 die erste GWAS mit dem Phänotyp des „vollendeten Suizids“ und beschrieben 58 SNPs in, bzw. in der Nähe von 19 Genen als mögliche Assoziationen (Galfalvy et al., 2013).

Um die gemeinsame Ätiologie von Phänotypen zu beurteilen, werden polygene Risikoscore-Analysen berechnet. Auch die Heritabilität, insbesondere komplexer Merkmale, kann besser erklärt werden, wenn die Auswirkungen aller SNPs mit kleinen Effekten gleichzeitig bewertet werden und bezogen auf das gesamte Genom analysiert

werden. Hiermit soll die Vorhersagekraft der genetischen Daten für die Anwendung in klinischen Settings beurteilt werden. Dabei werden die Ergebnisse der Analyse i. d. R. mit zunehmender Stichprobengröße aussagekräftiger (Choi et al., 2020).

Mullins et al. (2014) berechneten in einer ersten GWAS polygene Risikoscores für einen Suizidversuch in drei Stichproben mit psychiatrisch erkrankten Probanden. Die Arbeitsgruppe untersuchte u. a. den Zusammenhang genetischer Varianten bei depressiver Symptomatik und Suizidversuch. Bis zu 1 % der genetischen Varianz suizidaler Gedanken sei durch die genetischen Risikovarianten für Depression zu erklären. Die Ergebnisse der polygenen Analyse bzgl. des Phänotyps „Suizidversuch“ waren jedoch inkonsistent, signifikante Ergebnisse erzielte die Arbeitsgruppe nicht. Sie trafen jedoch die Annahme, dass „Depressionen“ und „suizidales Verhalten“ gemeinsame genetische Varianten aufweisen (Mullins et al., 2014). Galfalvy et al., detektierten in einer 2015 durchgeführten GWAS, neue Genbereiche, die zuvor mit dem Immunsystem und der neuronalen Entwicklung assoziiert wurden (Galfalvy et al., 2015). Eine der ersten Familien-basierten GWAS wurde von Sokolowski et al. (2016) durchgeführt. Hierbei berechnete die Forschungsgruppe polygene Risikoscores und fand Hinweise für einen Zusammenhang von suizidalem Verhalten (unabhängig von einer psychiatrischen Erkrankung) und Genen, die an der Neurogenese beteiligt sind (Sokolowski et al., 2016). Diese Studie betont die Bedeutung der Neurogenese in der Entwicklung suizidalen Verhaltens (Mirkovic et al., 2016). Maciejewski et al. (2017) untersuchten australische Zwillinge und ihre Familienangehörige und stellten eine erklärte Varianz der Suizidgedanken durch die polygene Risikobewertung depressiver Symptome von 0,10-0,16 %, bei Suizidversuchen von 0,12-0,23 % fest (Maciejewski et al., 2017). Die Arbeitsgruppe Mullins et al. (2019) untersuchten in einer sehr großen GWAS den Phänotyp „Suizidversuch“ in Patienten mit Depression, Bipolarer Störung und Schizophrener Erkrankung und detektierten dabei signifikante Assoziationen mit 3 neuen Loci (Mullins et al., 2019). Sie konnten zeigen, dass das Risiko für einen Suizidversuch bei einer depressiven Symptomatik bei Probanden mit Depression, Bipolarer Störung oder Schizophrenie und einem Suizidversuch in der Vergangenheit höher ist als bei Patienten ohne einen Suizidversuch in der Vergangenheit (Mullins et al., 2019). Eine erste, damals größte genomweite Assoziationsstudie innerhalb der Allgemeinbevölkerung wurde innerhalb der *UK Biobank* mit 122.935 Individuen durchgeführt. Drei genomweit signifikante Ergebnisse konnten so detektiert werden (Strawbridge et al., 2019).

Basierend auf Vorarbeiten berichteten Mullins et al. (2022) eine GWAS mit 29.782 Probanden mit Suizidversuch und 519.961 Kontrollen im Rahmen eines internationalen Konsortiums *ISGC (International Suicide Genetics Consortium)* und detektierten zwei

genomweit signifikante Assoziationen mit zwei Loci, einer kodierend für den Haupthistokompatibilitätskomplex auf Chromosom 6 und ein intergenetischer Loci auf Chromosom 7. Auch nach Adjustierung für psychiatrische Erkrankungen zeigten sich die Assoziationen weiterhin signifikant und konnten in einer unabhängigen Kohorte repliziert werden (Mullins et al., 2022).

Die letzte und bisher größte GWAS zu Suizidalität inklusive Suizidgedanken wurde von Kimbrel et al. (2022) publiziert. 121.211 Probanden mit suizidalem Verhalten und 512.567 Kontrollprobanden wurden eingeschlossen und 16 genomweit signifikante SNPs, wovon 9 repliziert werden konnten, berichtet. Darunter befanden sich auch vielversprechende Gene für *ESR1* (*estrogen receptor 1*) oder *DRD2* (*dopamine receptor d2*), welche bereits in früheren Kandidatengenstudien Assoziationen aufwiesen (Kimbrel et al., 2022).

1.2 Aggression

1.2.1 Definition

Aggression wird in der Literatur uneinheitlich definiert (Ramírez und Andreu, 2006). Traditionell wird Aggression beschrieben als ein schädigendes Verhalten gegenüber Individuen oder Sachen mit der Intention und dem Bewusstsein darüber Jemandem einen Schaden zuzufügen, bzw. einen Schaden zu verursachen. Zusätzlich ist von Bedeutung, dass der Beschädigte das Verhalten des Verursachenden zu verhindern gewillt ist, bzw. es zu verhindern versucht (Geen, 2001). Gewalt wird als eine extreme Form aggressiven Verhaltens definiert mit dem primären Ziel einem Mitmenschen einen erheblichen Schaden zuzufügen (Anderson und Bushman, 2002).

Aggressionen können nach Form und Funktion, bzw. Motivation klassifiziert werden. Dabei unterscheidet man in der Form physische vs. verbal, direkt vs. indirekt (das Opfer ist anwesend vs. nicht anwesend) und aktiv vs. passiv (aktive Handlung vs. Auslassen einer Handlung) (Bushman und Huesmann, 2010). Bei der Einteilung nach Funktion und Motivation wird aggressives Verhalten in eine affektive/reaktive Form und eine instrumentelle/proaktive Form unterteilt (Geen, 2001). Der affektiven Aggression wird ein starker impulsiver, mit Wut korrelierender Anteil zugesprochen. Die instrumentellen Aggressionen werden als ein geplantes Verhalten betrachtet, welches ein höheres Ziel verfolgt und der zugefügte Schaden akzeptiert wird, um das Ziel zu erreichen (Bushman und Huesmann, 2010).

Besonders im Jugendalter neigen Mädchen signifikant häufiger zu indirekten Aggressionen (Archer und Coyne, 2005) und Jungen zeigen ein höheres Level an physische Aggressionen (Crick und Grotpeter, 1995). In der Allgemeinbevölkerung

erscheinen Männer deshalb öfter aggressiver als Frauen, dieser Unterschied wird bei gefährlich-aggressiven Handlungen besonders deutlich (Campbell, 2006). Bei provozierten Aggressionen sind keine Geschlechterunterschiede festzustellen (Bettencourt und Miller, 1996).

Trotz dieser relativ genauen Definition und Klassifikation sind die biologischen Prozesse hinter Aggressionen noch weitgehend unbekannt. Aufgrund vieler mit Aggression verwandter und schwer abgrenzbarer Eigenschaften, wie z. B. Feindseligkeit, Wut und Impulsivität, die in aggressivem Verhalten Ausdruck finden, bleibt oftmals unklar, was aggressive Verhaltensweisen tatsächlich sind (Ramírez und Andreu, 2006).

1.2.2 Aggression als intermediärer Phänotyp für suizidales Verhalten

Aggression ist ein Persönlichkeitsmerkmal, das die Individualität des Menschen mitprägt. Persönlichkeitsmerkmale entwickeln sich bereits in frühen Lebensjahren und sind relativ beständig über die Zeit und Situation. Es wird angenommen, dass Aggressionen besonders von negativen Kindheitserfahrungen hervorgerufen werden (Turecki, 2005). Sie können dementsprechend erlernt werden, haben aber auch einen genetisch determinierten Anteil. Der genetische Einfluss bei der Entwicklung dieser individuellen Persönlichkeitsmerkmale ist belegt. Es existiert ein biologischer Ursprung, der weit in die evolutionäre Vergangenheit zurückzuverfolgen ist. Früh entstehende Persönlichkeitsmerkmale sind in allen Kulturräumen zu finden, wenn auch in leicht abweichender Ausprägung (Buss und Plomin, 1984). Der Nachweis der Erbllichkeit aggressiven Verhaltens variiert laut Miles und Carey (1997) abhängig von Variablen wie z. B. der Form der Messmethode (Fragebogen oder Fremdbeobachtung) sowie dem Alter der Probanden und der Definition von Aggression. Coccaro et al. (1997) konnten bei männlichen Probanden eine Heritabilität von 28 bis 47 % feststellen. Porsch et al. berichteten 2016 über eine Heritabilität von 50 bis 80 % von Aggressionen in der Kindheit (Porsch et al., 2016).

Bei Probanden mit hohen Aggressionswerten konnte eine Assoziation mit suizidalen Verhaltensweisen bei gleichzeitigem Vorliegen psychiatrischer Erkrankungen, wie Depressionen, Alkohol- und Substanzabhängigkeiten sowie Cluster B- Persönlichkeitsstörungen nachgewiesen werden (Koller et al., 2002; Dumais et al., 2005). Doch auch weitgehend unabhängig von psychiatrischen Erkrankungen wurden erhöhte Lebenszeitaggressionen bei Probanden mit einer Neigung zu suizidalem Verhalten, besonders mit Suizidversuchen hoher Letalität, festgestellt. Das aggressive Verhalten dieser Probanden äußerte sich nicht nur gegenüber ihrer Umwelt und in Partnerschaften, sondern zusätzlich im Bereich persönlicher

Entscheidungsfindungen, dem Beruf oder finanzielle Anschaffungen betreffend. Es ist besonders bei Männern im Alter zwischen 18 und 40 Jahren mit einem erhöhten Suizidrisiko assoziiert (Dumais et al., 2005; Mann et al., 2009). Singh und Rao beschrieben 2018 signifikant höhere Aggressionswerte bei männlichen indischen Probanden mit Suizidversuchen in der Vergangenheit (Singh und Rao, 2018). Es wird davon ausgegangen, dass suizidales Verhalten und Aggression viele gemeinsame Risikofaktoren teilen. Plutchik (1995) ermittelte, dass 23 von 37 Risikofaktoren für Aggression auch für Suizidalität zuträfen, wie z. B. Alkohol- und Drogenmissbrauch, eine verminderte Impulskontrolle oder ein erhöhtes Maß an Misstrauen (Plutchik, 1995).

Dieser beobachtete Zusammenhang und die Vermutung gemeinsamer Vulnerabilitätsfaktoren von Aggression und suizidalem Verhalten wurde in Familienstudien bekräftigt (Baud, 2005). Bei einem Vergleich von Familien von Suizidenten wurden in den Familien der aggressiveren Probanden signifikant häufiger suizidale Verhaltensweisen vorgefunden (15,6 % vs. 2,9 %) (Brent und Mann, 2005).

Es wird angenommen, dass bei vorliegender biologischer Prädisposition zu aggressiven Persönlichkeitsmerkmalen eine Entwicklungskaskade ausgelöst wird, welche im Verlauf zu suizidalem Verhalten führen kann (Dumais et al., 2005).

Aggression erfüllt die fünf Kriterien von Gottesmann und Gould eines geeigneten Endophänotypen (Mann et al., 2009).

Als intermediäre Phänotypen wird angenommen, dass Persönlichkeitsmerkmale wie Aggression besser zu definieren und zu operationalisieren sind als psychiatrische Erkrankungen oder Suizidalität. Gleichzeitig hofft man, dass sie weniger genetisch komplex sind, was einen wesentlichen Vorteil bei der Detektion von genetischen Veränderungen bringen würde. Dennoch verbleiben auch Persönlichkeitsmerkmale als komplexe Dimensionen, deren genetische Komponente schwer zu detektieren sind (Baud, 2005).

1.2.3 Studienlage zur Genetik des intermediären Phänotyps „Aggression“

Dem serotonergen System wird nicht nur eine Rolle im Zusammenhang mit Suizidalität, sondern auch mit den Persönlichkeitsmerkmalen Aggression und Impulsivität zugesprochen (Chistiakov et al., 2012). In Studien mit Tiermodellen sowie in Korrelationsstudien mit Menschen und Nicht-Primaten konnten Hinweise für einen Zusammenhang des serotonergen Systems und Aggression gefunden werden (Coccaro et al., 1996). Post-Mortem-Studien zeigten reduzierte Serotoninspiegel im orbitalen und präfrontalen Kortex von Suizidenten. Diese Gehirnbereiche sind an der Verhaltensregulation beteiligt. Dies untermauert die Annahme einer Neigung dieser

Risikogruppe zu aggressiv-impulsiven Persönlichkeitsmustern (Mann, 2002). Coccaro et al. (1992) stellten eine Korrelation von reduzierten Serotoninkonzentrationen und reaktiver Aggression fest und auch Virkkunen et al. (1995) beschrieben schon früh den Zusammenhang zwischen niedrigen 5HIAA-Spiegeln (*hydroxyindoleacetic acid*) im Liquor und impulsiv-aggressivem Verhalten. Besonders die Tatsache, dass reduzierte Serotoninspiegel bei Aggression und bei suizidalem Verhalten zu finden sind, ließ Turecki (2005) die Vermutung aufstellen, dass primär Aggressionen im Zusammenhang mit dem Serotonin-Transmittersystem stehen und diese in der Folge die Suszeptibilität für suizidales Verhalten erhöhen (Turecki, 2005). Coccaro et al. (1996) fanden eine Korrelation einer reduzierten Prolaktinausschüttung mit hohen Aggressionswerten. Die Prolaktinausschüttung wird wiederum von einem Serotoninwiederaufnahmehemmer, bzw. Serotoninfreigabehemmer beeinflusst (Coccaro et al., 1996).

In Kandidatengenenstudien wurden mehrere mit Aggression assoziierte SNPs detektiert, die bereits Assoziationen mit Suizidalität zeigten. Dabei handelt es sich z. B. um den Polymorphismus (A218C) im *Tryptophan1-Gen*, der mit signifikant höheren Aggressionswerten sowie nicht-provozierter Wut assoziiert zu sein scheint (Manuck et al., 1999). Rujescu et al. (2002) konnten sowohl in einer neuropsychiatrisch gesunden Kontrollgruppe als auch in einer Patientengruppe mit Suizidversuch Assoziationen des SNPs A218C im *TPH1-Gen* finden. Träger des A-Allels hatten deutlich höhere Ärgerausdruckswerte im STAXI (*State Trait Anger Inventory*, (Schwenkmezger et al., 1992)), als C-Träger. Auch bei einem anderen Polymorphismus im *TPH1-Gen* (A779C) konnte das A-Allel (teilweise auch U (= *upper*) genannt) mit höheren Ärgerausdruckswerten assoziiert werden (Rujescu et al., 2002).

Bezüglich der zweiten TPH-Isoform TPH2 gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang mit Aggression, Ärgerausdruck und Impulsivität. Kulikov et al. berichteten 2005, dass der Polymorphismus C1473G im *TPH2-Gen* mit Aggression bei Mäusen, aber auch beim Menschen in Verbindung steht (Kulikov et al., 2005). Yang et al. (2010) zeigten, dass rs4570625 G-Träger höhere Ärgerausdruckswerte im STAXI berichteten (Yang et al., 2010), Yoon et al. (2012) konnten dieses Ergebnis replizieren (Yoon et al., 2012).

Auch zeigten Probanden mit dem Genotyp TPH2 rs4570625 TT, insbesondere Männer, weniger Aggression und ein günstiges Impulsivitätsprofil und scheinen im jungen Erwachsenenalter seltener Angststörungen zu entwickeln. Dies wurde innerhalb einer ethnischen Stichprobe der *European Youth Heart Study* (EYHS 1998/99) untersucht, die später in die Längsschnittstudie *Estonian Children Personality Behaviour and Health Study* (ECPBHS) aufgenommen wurde und aus zwei Geburtskohorten bestand (Laas et al., 2017).

Polymorphismen im Gen für den Serotonintransporter wurden ebenso mit Persönlichkeitsmerkmalen wie Aggression und Impulsivität in Verbindung gebracht. So führte die gefundene niedrigere Expression des kurzen S-Allels durch den Insertions/Deletions-Polymorphismus (5-HTTLPR) in der Promoterregion des Serotonintransporter-Gens bei Probanden mit harter Methode bei Suizidversuch (Bondy et al., 2000) und die Assoziation des S-Allels mit erhöhter Aggression und Feindseligkeit bei depressiven Frauen zu der Annahme, dass dieser Polymorphismus die Neigung zu harten Suizidmethoden bei depressiven Menschen beeinflusst (Gonda et al., 2011).

Ficks und Waldman (2014) zeigten in einer Meta-Analyse 2014 einen, positiven Zusammenhang zwischen dem kurzen Allel des 5HTTLPR und antisozialem Verhalten (OR = 1,41 (95% KI: 1,26-1,59), $p = 4,25E-9$) (Ficks und Waldman, 2014). Eine aktuelle Studie von Qadeer et al. (2021) zeigte Assoziationen von höher exprimierenden L/L- und LA/LA-Varianten mit homizidalem Verhalten und höheren Aggressionswerten auf der STAX1-Aggressionsskala „*State Anger*“ im Vergleich zu Genotypen mit geringerer Expression (S/S, S/LG, LG/LG) bei 370 Gefängnisinsassen wegen Mordes und 359 Kontrollen (Qadeer et al., 2021).

Auch für Polymorphismen in Genen für serotonerge Rezeptoren gibt es immer wieder Berichte über Assoziationen mit Aggression. Die Befunde sind jedoch teilweise nicht eindeutig, so dass hier nur exemplarisch auf wenige eingegangen werden soll.

Für den HTR1A- (*5-hydroxytryptamine receptor 1A*) und den HTR2C-Rezeptor (*5-hydroxytryptamine receptor 2C*) zeigten sich bislang keine gesicherten Assoziationen mit Ärgerausdruck oder Aggression (Serretti et al., 2007; Serretti et al., 2009; Xiang et al., 2019).

Bezüglich des *HTR1B-Rezeptorgens (5-hydroxytryptamine receptor 1B)* zeigten frühe Studien mit Serotonin-1B-"Knockout"-Mäusen eine Zunahme aggressiven Verhaltens im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen. Jensen et al. (2009) zeigten, dass rs13212041 mit aggressivem Verhalten in Verbindung steht (Jensen et al., 2009). Darüber hinaus berichteten Conner et al. (2009) für den gleichen SNP rs13212041 sowie einem weiteren SNP (rs6297) Assoziationen mit selbstberichteter Wut und Feindseligkeit bei jungen Männern (Conner et al., 2009). Und auch eine Studie von Hakulinen et al. (2013) berichtete Assoziationen von Aggression im Kindesalter mit dem SNP rs6296 (Hakulinen et al., 2013).

Zahlreiche frühere Studien zeigten, dass der Hauptmetabolit von Serotonin, die 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA), im Liquor von Personen mit einer Vorgeschichte von Aggression (Gewalt gegen andere) im Vergleich zu Personen ohne eine solche Vorgeschichte reduziert ist (Lidberg et al., 1985) und, dass Patienten mit einem violenten

Suizidversuch ebenfalls erniedrigte 5HIAA-Konzentrationen aufweisen (Asberg et al., 1976; Popova et al., 2022).

Erste Untersuchungen des SNPs rs6311 detektierten eine Assoziation mit Impulsivität bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit (Preuss et al., 2000) sowie mit kriminellem Verhalten (Berggård et al., 2003). Giegling et al. (2006) untersuchten den Zusammenhang zwischen SNPs im *HTR2A-Gen* und Ärgerausdrucksweisen in einer Stichprobe der Allgemeinbevölkerung und in einer Gruppe von Patienten mit Suizidversuch. CC-Homozygote für den funktionellen SNP rs6311 berichteten höhere Werte auf der Subskala „*Trait Anger*“ mit ihrer Komponente „*Angry Reaction*“ und niedrigere Werte auf der Subskala „*Anger Out*“. Das C-Allel geht somit einher mit höheren Aggressionswerten und einer geringeren Aggressionshemmung (Giegling et al., 2006). Auf der anderen Seite wurde von Butovskaya et al. (2018) das G-Allel dieses SNPs mit höheren Gesamt aggressionswerten in Hadza-, Datoga- (Volksgruppen in Tansania) und russischen Populationen in Verbindung gebracht (Butovskaya et al., 2018). Dieser Zusammenhang wurde jedoch in weiteren Studien mit pakistanischen Gefangenen nicht bestätigt (Qadeer et al., 2021).

Für einen weiteren SNP im *HTR2A-Gen* (rs6313/102T/C) wurde berichtet, dass Homozygotie für das T-Allel mit geringerer Impulsivität und Aggression assoziiert war (Zalsman et al., 2011). Weitere Zusammenhänge zwischen Aggression und dem SNP rs7322347 in einer Stichprobe der Allgemeinbevölkerung berichteten Banlaki et al. (2015). Im *Buss-Perry Aggression Questionnaire* (Buss und Perry, 1992) war das T-Allel mit Feindseligkeit, Wut und körperlicher Aggression assoziiert (Banlaki et al., 2015). Nedic Erjavec et al. berichteten 2022 über Assoziationen zwischen Reizbarkeit, körperlicher Aggression gegenüber anderen und antisozialem Verhalten mit dem G-Allel von rs2070040 und rs4142900 sowie dem C-Allel von rs9534511 und rs9534512 (Nedic Erjavec et al., 2022).

Brunner et al. (1993) berichteten über eine große holländische Familie mit einer neuen Form von X-chromosomaler leichter mentaler Retardierung, wobei alle betroffenen Männer aggressives, impulsives und manchmal gewalttätiges Verhalten zeigten und in einem Fall einen Suizidversuch unternahmen. Eine zweite Untersuchung ergab, dass jeder der fünf betroffenen Männer eine Punktmutation im *MAOA-Gen* hatte, die ein Glutamin in ein Terminationscodon umwandelt (Brunner et al., 1993). Damit bot sich das *MAOA-Gen* für weitere Untersuchungen zu aggressivem aber auch suizidalem Verhalten an. Bei gesunden männlichen Probanden wurde der *MAOA-uVNTR*-Polymorphismus gefunden, der mit veränderten Aggressionswerten und Impulsivität assoziiert war. Gleichzeitig zeigte sich bei diesen Probanden eine Verminderung in der

Serotoninantwort im ZNS (Manuck et al., 2000; Manuck et al., 2002). Eine Meta-Analyse über den MAOA-uVNTR-Polymorphismus ergab ebenfalls eine Assoziation mit antisozialem Verhalten (Ficks und Waldman, 2014).

Labonté et al. (2021) beschrieben *MAALIN* (*MAOA-Associated lncRNA*), eine neuartige lange nichtcodierende RNA-Sequenz (lncRNA), die die Aktivität des *MAOA-Gens* im menschlichen Gehirn reguliert. Bei impulsiv-aggressiven Personen, die Suizid begingen, wurden epigenetische Mechanismen zur Regulierung der MAALIN-Expression in verschiedenen Hirnregionen mit der MAOA-Expression in Verbindung gebracht (Labonté et al., 2021).

Insgesamt schlagen Mentis et al. (2021) vor, dass zur Erforschung der Rolle der MAO-Gene bei aggressivem Verhalten ein integrierter Ansatz angewandt werden sollte, der psychologische, radiologische und genetische/genomische Ergebnisse vereint. Der translationale Nutzen eines solchen Ansatzes besteht in der Entdeckung neuer Biomarker für Aggression und der gezielten Beeinflussung des MAO-Systems, um pathologische Aggression in klinischen Populationen zu modulieren (Mentis et al., 2021). Insgesamt bleibt festzuhalten, dass sich Kandidatengenstudien zur Aggression v. a. auf dopaminerge- und serotonerge Gene konzentriert haben und dass mehrere Assoziationen in diesen (*MAOA*, *5HTT*, *HTR1B*, *HTR2A*, *DAT*, *DRD2*, *DRD4* usw.) und anderen Systemen (z. B. hormonbezogene Gene wie *ESR1*, *AR* (*androgen receptor*), *AVP* (*arginine vasopressin*) oder *OXTR* (*oxytocin receptor*) zu verzeichnen sind, die jedoch weiterer integrierter Forschung bedürfen (Veroude et al., 2016).

Die dargestellten Studienergebnisse erhärten somit die Annahme einer gemeinsamen genetischen Basis aggressiven Verhaltens und Suizidalität, jedoch sind auch im Bereich der Aggressionsforschung die Ergebnisse der Kandidatengenstudien teilweise noch inkonsistent (Manchia et al., 2019).

Erste genomweite Assoziationsstudien wurden z. B. von Anney et al. (2008) oder Sonuga-Barke et al. (2008) beschrieben, die jedoch keine genomweite Signifikanz aufwiesen (Sonuga-Barke et al., 2008; Anney et al., 2008).

In weiteren genomweiten Assoziationsstudien detektierten Mick et al. (2011) nominal signifikant mit Aggression assoziierte SNPs in den Genen *TMEM132D* (*transmembrane protein 132D*), *LRRC7* (*leucine rich repeat containing 7*), *ALK* (*anaplastic lymphoma kinase*), *STIP1* (*stress induced phosphoprotein 1*) und *SEMA3A* (*semaphorin-3A*) sowie einen nominal signifikanten SNP im *FYN*-Gen (*FYN proto-oncogene, Src family tyrosine kinase*) (Mick et al., 2011). Sowohl das *FYN*- als auch das *SEMA3A*-Gen sind am Signalweg der „axon-guidance“ beteiligt. Weitere genomweite Studien zeigten ebenfalls

nur nominale Signifikanz z. B. in Viding et al. (2010), Tielbeek et al. (2012), Vrieze et al. (2014) oder Merjonen et al. (2011), wobei in letzterer Untersuchung in einer Subauswertung ein fast genomweit signifikantes Ergebnis für „*Anger*“ mit folgendem SNP einherging rs11656526 im *SHISA6-Gen* (*shisa family member 6*) (Merjonen et al., 2011; Fernandez-Castillo und Cormand, 2016; Waltes et al., 2016; Veroude et al., 2016).

Pappa et al. (2016) identifizierten einen nahezu genomweit signifikanten SNP in *LRRTM4* (*leucine rich repeat transmembrane neuronal 4*) mit aggressivem Verhalten bei Kindern, der in einer bisher unbekannten Genregion liegt (Pappa et al., 2016). In einer genomweiten, gen-basierenden, *cross-trait* Metaanalyse wurde ein erhöhtes Aggressionsrisiko mit dem verminderten Volumen der Amygdala und des Nucleus accumbens und den Genen *AVPR1A* (*arginine vasopressin receptor 1A*) (Amygdala) und *MECOM* (*MDS1 and EVI1 complex locus*) (Nucleus accumbens) assoziiert (van Donkelaar et al., 2018). Hinweise auf den Zusammenhang von Aggression und der Neurogenese berichteten Smagin et al. (2015) in ihrer Studie, in der sie im Tiermodell feststellten, dass das Gewinnen von Kämpfen und Aggressionen eine Proliferation neuronaler Zellen und die Neuproduktion von Neuronen im Hippocampus sowie die Aktivität der neuronalen Zellen in der Amygdala beeinflussen könnte (Smagin et al., 2015). Fernandez-Castillo und Cormand beschrieben 2016 Signalwege der „*axon-guidance*“, der Östrogenrezeptorsignalisierung sowie die Beteiligung an neurologischen Entwicklungsprozessen und synaptischer Plastizität als am signifikantesten mit Aggression assoziiert (Fernandez-Castillo und Cormand, 2016). In einer Signalweganalyse, detektierten Zhang-James und Faraone, 2016 u. a. axonale Wegfindung, Signalwege zur Differenzierung und zum Wachstum von Zellen, G-Protein-gekoppelte Rezeptor Signalwege sowie GABA- und Serotoninrezeptor Signalwege als signifikant mit potentiellen „Aggressionsgenen“ assoziiert (Zhang-James und Faraone, 2016).

Die erste Studie zu Aggression, die genomweit signifikante Assoziationen aufweisen konnte, präsentierten Dick et al. (2011). Die Stichprobe umfasste Personen mit Alkoholabhängigkeit, Nikotin- oder Kokainabhängigkeit sowie Kontrollprobanden europäischer und afrikanischer Ethnizität. Als Phänotyp diente die Anzahl an schwerwiegenden Verhaltensauffälligkeiten. Zwei SNPs (rs16891867, rs1861046) lagen im Gen *C1QTNF7* (*C1q- tumor necrosis factor-related protein 7*), ein SNP auf Chromosom 11 (rs7950811) und ein SNP auf Chromosom 13 (rs11838918) (Dick et al., 2011).

Eine zweite Studie mit genomweiter Signifikanz ist die von Rautiainen et al. (2016), welche genomweite Signifikanz für den SNP rs4714329 innerhalb der *LINC00951-LRFN2-Genregion* (*leucine rich repeat and fibronectin type III domain containing 2*) beschrieben (Rautiainen et al., 2016).

Tielbeek et al. (2017) konnten die bis dahin größte Stichprobe des „*Broad Antisocial Behaviour Consortiums*“ mit insgesamt 25.781 Individuen präsentieren. Drei SNPs erreichten genomweite Signifikanz. Zwei dieser befanden sich in der Frauensubgruppe (rs2764450, rs11215217 und einer in der Männergruppe auf dem X-Chromosom rs41456347) (Tielbeek et al., 2017).

Interessanterweise konnten Montalvo-Ortiz et al. (2018) in einer GWAS zwei genomweit signifikante Ergebnisse für die Gene *HTR2B* (rs17440378) und *PSMD1* (*proteasome 26S subunit, non-ATPase 1*) (rs35750632) mit Cannabis bezogener Aggression finden, Gene die zu den klassischen Kandidatengenen zählen (Montalvo-Ortiz et al., 2018; Odintsova et al., 2019).

Die aktuell umfangreichste GWAS zu aggressivem Verhalten stellt eine Erweiterung des *Broad Antisocial Behavior Consortiums* (BroadABC) dar, welches aktuell 28 Stichproben ($n = 85.359$) und fünf unabhängige Replikationsstichproben ($n = 8.058$) ausgewertet hat. Als bestes Ergebnis konnte eine intronische Variante im *Forkhead-Box-Protein P2-Gen* (*FOXP2*) ermittelt werden (rs12536335, $p = 6,32E-10$) (Tielbeek et al., 2022).

2 Zielstellung

Suizid ist eine der häufigsten Todesursachen weltweit. Gleichzeitig stellt suizidales Verhalten einen der häufigsten psychiatrischen und internistischen Notfälle dar (WHO, 1999, abgerufen am: 05.03.2023; Mavrogiorgou et al., 2011), der vor allem aufgrund mangelnder diagnostischer Mittel häufig nicht erkannt und durch gesellschaftliche Tabuisierung des Themas und aus Scham lange verschwiegen wird. Pathophysiologische Prozesse, die zur Entstehung von Suizidalität führen, sind bisher äußerst heterogen und nicht eindeutig (Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee, 2009) dementsprechend sind Behandlungsmöglichkeiten, trotz vieler bekannter Risikofaktoren begrenzt. Die Erbllichkeit suizidalen Verhaltens wurde wiederholt nachgewiesen (Mann et al., 2009). Trotz in Kandidatengenstudien gefundener Hinweise sind Suizidalität verursachende genetische Veränderungen und beteiligte Genregionen bisher weitgehend unbekannt (Hesselbrock et al., 2004). Aufgrund der genetischen Komplexität suizidalen Verhaltens, werden Endophänotypen für Suizidalität untersucht, welche Rückschlüsse auf den Phänotyp „Suizidalität“ ermöglichen sollen. Ziel des Studienprojektes ist es genetische Risikofaktoren psychiatrischer Syndrome und Erkrankungen zu identifizieren, um Kenntnis über pathophysiologische Vorgänge zu erlangen. Durch gewonnene Erkenntnisse könnten perspektivisch Biomarker zur Krankheitsdiagnostik ermittelt und neue Wirkmechanismen für Pharmaka erschlossen werden. Ziel der durchgeführten Studie war es, genetische Polymorphismen auf eine Assoziation mit dem Endophänotyp „Aggression“ und dem Phänotyp „Suizidversuch“ zu untersuchen. Es sollte die Frage beantwortet werden, ob „Aggression“ als Endophänotyp, unabhängig von einer psychiatrischen Erkrankung (Diagnose), gemeinsame genetische Variationen mit dem Phänotyp „Suizidversuch“ aufweist und ob mit Aggression assoziierte SNPs die genetische Varianz suizidalen Verhaltens beeinflussen. Zunächst wurde der Zusammenhang genetischer Varianten mit dem Endophänotyp „Aggression“ in einer Stichprobe neuropsychiatrisch unauffälliger Probanden analysiert. Hierzu wurde eine genomweite Assoziationsstudie des Endophänotyps „Aggression“ mit hypothesenfreiem Ansatz durchgeführt. Die Überrepräsentation signifikanter SNPs wurde überprüft. In einem zweiten Schritt wurden die vielversprechendsten mit „Aggression“ assoziierten SNPs der GWAS in zwei Stichproben schizophrener Probanden auf eine Assoziation mit dem Phänotyp „Suizidversuch“ untersucht. Eine polygene Risikoscore-Analyse wurde durchgeführt, in der die mit „Aggression“ assoziierten SNPs, in SNP-Sets unterteilt, auf eine Assoziation mit dem Phänotyp „Suizidversuch“ sowie deren Einfluss auf die genetische Varianz suizidalen Verhaltens untersucht wurden.

3 Material und Methodik

3.1 Vorbedingungen

Nach positivem Votum der lokalen Ethikkommissionen der Ludwig-Maximilians-Universität, München (Stichproben A und B) sowie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale) (Stichprobe C) wurden die Probanden in einem Aufklärungsgespräch über die Ziele der Studie und die anonyme Verwendung der Daten sowie der gewonnenen Blutproben aufgeklärt. Darauf folgend wurde ein schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme eingeholt. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt (Weltärztebund (WMA), abgerufen am: 18.04.2023).

3.2 Zusammensetzung der Stichproben

3.2.1 Genomweite Assoziationsstudie Endophänotyp „Aggression“ (Stichprobe A)

Die erste Stichprobe (Stichprobe A) bestand aus 527 volljährigen, psychisch-gesunden, nicht-verwandten Kaukasiern aus der Bevölkerung Münchens. Darunter befanden sich 284 Frauen (54 %) und 243 Männer (46 %) (Tab. 1, S. 34). Die Altersverteilung der Studienteilnehmer lag im Mittel bei 45,22 Jahren (SD = 15,52). Der Grad der Schulbildung wurde in hoch (Abitur/Fachabitur), mittel (Realschulabschluss) und niedrig (maximal Hauptschulabschluss) unterteilt und die Probanden anhand ihres höchsten, erreichten Schulabschlusses der jeweiligen Gruppe zugeordnet. Es fiel eine Überrepräsentation der Probanden mit hohem Bildungsabschluss (n = 245) im Vergleich zu Probanden mit niedrigem Schulabschluss (n = 96) auf (siehe Tab. 1, S. 34). Zur Überprüfung, ob es einen Zusammenhang der Brown Goodwin Skalenwerte mit dem Geschlecht oder Alter gab, wurde der *Mann-Whitney-U* Test sowie der *Kruskal-Wallis* Test für die Variable Bildung angewendet (Tab. 1, S. 34).

Sowohl hinsichtlich des Geschlechtes ($W = 44823$, $p = 2,31E-09$), des Alters ($W = 0$, $p < 2,2E-16$) und bzgl. des Bildungsgrades ($\chi^2 = 14,1596$; $df = 2$; $p = 8,42E-04$) unterschieden sich die Probanden in den Ergebnissen auf der Aggressionsskala (siehe Tab. 1, S. 34).

Tab. 1: Alter-, Geschlechterverteilung, Verteilung des Bildungsgrades und Aggressionswerte der Stichprobe A (Endophänotyp „Aggression“)

		Aggressionswerte BGA-Skala M (0-28 Punkte)
Gesamt n (%)	527 (100 %)	3,75
Alter M (SD)	45,22 (15,52)	-
Alter n (%)	0-29 Jahre: 146 (27,70 %)	3,81
	30-39 Jahre: 79 (14,99 %)	3,78
	40-49 Jahre: 81 (15,37 %)	3,47
	50-59 Jahre: 90 (17,08 %)	3,14
	≥60 Jahre: 131 (24,86 %)	4,24
Geschlecht n (%)	weiblich: 284 (53,89 %)	2,81
	männlich: 243 (46,11 %)	4,84
Bildungsgrad n (%)	niedrig: 96 (18,22 %)	2,79
	mittel: 186 (35,29 %)	3,76
	hoch: 245 (46,49 %)	4,11

M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, n= Anzahl

3.2.2 Assoziationsstudien Phänotyp „Suizidversuch in der Vergangenheit“ (Stichprobe B und C)

Die zweite Stichprobe (Stichprobe B) bestand aus 605 schizophrenen Patienten aus dem Großraum München. Die Einteilung in Patienten mit und ohne Suizidversuch erfolgte anhand des Kriteriums eines Suizidversuches in der Vergangenheit. 383 der schizophrenen Patienten wiesen kein suizidales Verhalten in der Vergangenheit auf, 222 der Patienten hatten einen Suizidversuch in der Vorgeschichte begangen (Tab. 2, S. 35). Unter den Patienten mit Suizidversuch in der Vorgeschichte befanden sich 77 Frauen und 145 Männer. Im Mittel waren die Patienten 38 Jahre alt (Tab. 3, S. 35). 147 der Patienten ohne Suizidversuch in der Vorgeschichte waren weiblich- und 236 männlich (Tab. 3). Die Verteilung der Variablen Geschlecht und Bildungsgrad in den Patienten mit gegenüber denen ohne Suizidversuch wurde mittels *Fisher's Exact Test* überprüft. Zur Überprüfung der Verteilung der Variable Alter in beiden Stichproben wurde der *Mann-Whitney-U Test* angewendet. Es zeigte sich eine nahezu gleiche Verteilung der Variablen Geschlecht und Alter (Geschlecht: $p = 0,383$, OR = 0,853 (95% KI = 0,594-1,22); Alter: $W = 3996$, $p = 0,218$). Auch der Bildungsgrad, unterteilt in niedrig, mittel und hoch, war nahezu gleich verteilt ($p = 0,215$) (siehe Tab. 4, S. 35).

Tab. 2: Anzahl der Patienten mit und ohne Suizidversuch der Stichprobe B (Phänotyp „Suizidversuch“)

Gruppe	Anzahl n (%)
Insgesamt: Schizophrene Patienten	605 (100)
mit Suizidversuch	222 (36,69)
ohne Suizidversuch	383 (63,31)

n= Anzahl

Tab. 3: Alter- und Geschlechterverteilung der Patienten mit und ohne Suizidversuch der Stichprobe B (Phänotyp „Suizidversuch“)

Gruppe	Alter M (SD)	Geschlecht n (%)	
		weiblich	männlich
Insgesamt	38,26 (11,65)	224 (37,02)	381 (62,98)
mit Suizidversuch	39,05 (11,44)	77 (34,68)	145 (65,32)
ohne Suizidversuch	37,80 (11,77)	147 (38,38)	236 (61,62)

M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, n= Anzahl

Tab. 4: Verteilung des Bildungsgrades der Patienten mit und ohne Suizidversuch der Stichprobe B (Phänotyp „Suizidversuch“)

Gruppe	Bildungsgrad n (%)		
	niedrig	mittel	hoch
Patienten Insgesamt	253 (41,82)	154 (25,45)	198 (32,73)
mit Suizidversuch	102 (45,95)	56 (25,23)	64 (28,83)
ohne Suizidversuch	151 (39,43)	98 (25,59)	134 (34,99)

n= Anzahl

Die dritte Stichprobe (Stichprobe C) bestand aus 103 an Schizophrenie erkrankten Patienten, rekrutiert an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. 55 der Patienten waren männlich, 48 Patienten weiblich. Von den 103 Patienten wiesen 32 einen Suizidversuch in der Vergangenheit auf und waren im Mittel 41 Jahre alt, 71 Patienten hatten keinen Suizidversuch durchgeführt und waren im Mittel 39 Jahre alt.

3.3 Rekrutierung der Probanden

3.3.1 Rekrutierung der gesunden Probanden

Die Rekrutierung der neuropsychiatrisch gesunden Probanden erfolgte im ersten Schritt als zufällige Vorauswahl über das Einwohnermeldeamt München. Als Ausschlusskriterien wurden das Vorliegen psychiatrischer Erkrankungen und suizidales Verhalten in der persönlichen-, und familiären Anamnese festgelegt. In einem

Anschreiben mit Rückantwortbogen (Interesse ja/nein) wurden die potentiellen Probanden über die Ziele der Studie informiert. Bei positiver Rückmeldung folgte ein Telefonscreening, indem die Abstammung, psychiatrische-, neurologische- und hirnnorganische Erkrankungen sowie Suizidalität erfragt wurden. Bestanden hierbei keine Hinweise auf die zuvor genannten Ausschlusskriterien wurde den Probanden der erste Teil einer schriftlichen Eigen- und Familienanamnese zugesandt. In dieser wurden die somatische- und psychiatrische Krankengeschichte bis zur 3. Generation (inklusive psychiatrischer-, neurologischer ambulanter und stationärer Interventionen) erhoben. Es wurde ein persönlicher Termin vereinbart, bei dem die Probanden körperlich untersucht und Blut abgenommen wurde. Außerdem wurde bei jedem Probanden ein strukturiertes, klinisches Interview durchgeführt (SKID), wobei Störungen der I. und II. Achse des *Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV* (American Psychiatric Association, 1994), die psychosoziale Beeinträchtigung sowie psychische, soziale und berufliche Leistungsfähigkeit erfragt werden (American Psychiatric Association, 1994; Wittchen et al., 1997). Die Achse I umfasst hierbei klinische Störungen und andere klinisch relevante Probleme, die Achse II hingegen u. a. Persönlichkeitsstörungen (American Psychiatric Association, 1994; Wittchen et al., 1997). Jeder Proband wurde gebeten das Brown Goodwin Aggressionsinventar zu beantworten (Brown et al., 1979). Ergänzend wurde eine ausführliche Familienanamnese erhoben und bei jedem Probanden über 60 Jahre ein *Mini-Mental-State* Test durchgeführt (Folstein et al., 1975). Abschließend wurden die Probanden gebeten eine biographische Anamnese (erfragt wurde die genetische Abstammung, der Verlauf von Schwangerschaften, die Schul- und Berufslaufbahn, der Familienstand und die Lebenszufriedenheit) auszufüllen und der Klinik zuzusenden.

3.3.2 Rekrutierung der Schizophreniepatienten

Beide Patientengruppen, sowohl rekrutiert in München als auch in Halle, wurden nach gleichen Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen.

Es erfolgte eine ausführliche somatische-, psychiatrisch- und biographische Anamnese. Weiterhin wurde das SKID I und II zur Diagnoseabsicherung durchgeführt und den Patienten Blut abgenommen (Wittchen et al., 1997). Als Ausschlussdiagnosen galten nach DSM-IV andere psychotische Störungen als eine Schizophrenie, affektive Störungen gleichzeitig zur psychotischen Phase und rein wahnhaftige Störungen. Es wurde zudem sichergestellt, dass die Symptomatik keine organische Ursache hatte oder direkte Folge von Alkohol- oder Drogenmissbrauch war.

3.4 Bestimmung der Phänotypen

3.4.1 Strukturiertes klinisches Interview (SKID)

Bei allen Probanden und Patienten wurde nach Studieneinschluss ein strukturiertes, klinisches Interview (SKID), welches auf den Kriterien des DSM-IV basiert, durchgeführt (Wittchen et al., 1997). Mit Hilfe des SKIDs wurde bei den Kontrollprobanden sichergestellt, dass keine psychiatrische Erkrankung vorliegt. In der Patientengruppe wurde anhand des SKIDs die Diagnose Schizophrenie und deren Subtypen verifiziert. Die Kriterien des DSM-IV fordern für die Diagnose Schizophrenie „mindestens zwei der folgenden Merkmale: Wahn, Halluzinationen, desorganisierte Sprechweise, grob desorganisiertes oder katatonisches Verhalten und negative Symptome (Affektverflachung, Alogie und Willensschwäche) für einen erheblichen Teil einer Zeitspanne von 1 Monat (weniger, wenn erfolgreich behandelt)“. Einige Symptome der Störung müssen mindestens 6 Monate angehalten haben (inklusive Prodromal- und Residualphase), in denen der Patient sein ursprüngliches Funktionsniveau in mindestens einem Bereich über einen bedeutenden Zeitraum nicht wieder vollständig erreicht. Eine schizoaffektive Störung muss ausgeschlossen sein und die Symptomatik darf außerdem nicht Folge einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors sein (Sass et al., 2003).

3.4.2 Erfassung der Aggressionswerte

Zur Erfassung des Aggressionslevels der gesunden Probanden wurde die Brown Goodwin Aggressionsskala genutzt. Sie wurde von Brown und Goodwin (1979), in einer Studie über den Zusammenhang von Aggression und Metaboliten von Aminen im Liquor etabliert. Die Skala bestand ursprünglich aus 9 Kategorien. In der vorliegenden Studie wurde eine modifizierte Form der Skala verwendet, welche 7 der ursprünglich 9 Items umfasst. Dazu gehörten: Wutausbrüche, Handgreiflichkeiten/Prügeleien, Beschädigung von Dingen, Disziplinprobleme in der Schule, Probleme mit Vorgesetzten und antisoziales Verhalten mit und ohne Polizeibeteiligung. Disziplinprobleme beim Militär und Probleme beim Militär mit Beteiligung des Militärgerichts wurden als nicht zeitgemäß erachtet und auf Grund dessen nicht erfasst. Jedes Item wurde nach der Häufigkeit des Vorkommens in 5 Schweregrade unterteilt: Niemals aufgetretenes Verhalten wurde als 0 gewertet, einmaliges Auftreten als 1. Wenige Male aufgetretenes aggressives Verhalten wurde als 2, einige Male aufgetretenes aggressives Verhalten als 3, öfter/viele/unzählige Male aufgetretenes aggressives Verhalten wurde als 4 gewertet (Brown et al., 1979).

3.4.3 Erfassung des suizidalen Verhaltens

Suizidalität wurde in neuropsychiatrisch gesunden Probanden sowie schizophrenen Patienten anhand des Anamnesefragebogens erfasst. Bei den Probanden wurden Todeswünsche (aktive und passive), Suizidgedanken, Suizidpläne und konkrete Vorbereitungen, Suizidversuche in der Vergangenheit und deren Methodik erfragt. In der gesunden Kontrollgruppe galten Hinweise auf suizidale Tendenzen als Ausschlusskriterium. In den Patientengruppen diente das Item „durchgeführter Suizidversuch“ der Gruppeneinteilung (mit/ohne Suizidversuch).

3.5 Angewendete Laborverfahren

Die DNA-Extraktion, Vorbereitung der DNA und Genotypisierung mittels *SNP-Microarrays* erfolgte nach Standardverfahren durch geschultes Fachpersonal. Extraktion der DNA, Konzentrationsmessung und -einstellung sowie die Genotypisierungen wurden von geschultem Laborpersonal nach standardisierten Abläufen durchgeführt.

3.5.1 DNA-Extraktion

Bei allen Probanden wurde die DNA-Extraktion mit dem *QiaAmp DNA Blood Maxi Kit* von Qiagen durchgeführt und die einzelnen Arbeitsschritte wurden wie in der vorgegebenen Anleitung beschrieben umgesetzt (Qiagen, 2002). Die DNA wurde aus dem nach Abnahme des Plasmas verbliebenen Blutkuchen bei Raumtemperatur extrahiert. Dem Blutkuchen wurde dazu 1xPBS Puffer hinzugefügt, um ein Volumen von 10ml zu erreichen. Folgend wurde Qiagen Protease (500µl) und 12ml Guanidin-HCL-haltiger Puffer hinzugegeben, wodurch es zur Fragmentierung und Denaturierung der Proteine kommt, die zu einer Lyse der Leukozyten führt. Hierzu wurden die Proben nach 60s vortexen für 30min in ein 70°C Wasserbad gestellt. Zur Fällung der DNA wurden 10ml Ethanol hinzugefügt, die Lösung in eine Säule überführt und bei 3.000rpm 3min zentrifugiert. Dies ermöglicht die Bindung der DNA an die in der Säule enthaltene Silikagelmembran. Es folgten zwei Waschschrte mit jeweils 5ml Pufferlösung, der erste mit einer Pufferlösung, die die ungebundenen Proteine und RNA-Bestandteile entfernte (Zentrifugation bei 4.000rpm für 2min) und der zweite mit einer salzarmen, ethanolhaltigen Pufferlösung, um die im ersten Waschpuffer enthaltene Guanidin-HCL-Lösung auszuwaschen (Zentrifugation: 15min bei 4.000rpm). Anschließend erfolgte das Herauslösen (Elution) der DNA aus der Silikagelmembran durch zweimalige Inkubation der DNA in insgesamt 1,5ml TRIS-haltigem Puffer für 5min bei Raumtemperatur und anschließender 2-minütiger Zentrifugation bei 5.000rpm. Für die verwendeten Materialien der DNA-Extraktion siehe Tabelle 5 auf Seite 39.

Tab. 5: Materialien der DNA-Extraktion

Material	Hersteller
EDTA-Monovetten	Sarstedt, Nümbrecht
PBS-Puffer	Reagenzien zur Herstellung von Carl Roth, Hamburg
Rotixa RE Standzentrifuge	Hettich, Tuttlingen
Vortex Genie	Scientific Industries, New York, USA
QiaAmp DNA Blood Maxi Kit	Qiagen, Hilden
WB Wasserbad	Memmert, Schwabhausen
Ethanol Rotipuran > 99,8 % p.a.	Carl Roth, Karlsruhe

3.5.2 Bestimmung der DNA-Konzentration

Da für eine erfolgreiche Genotypisierung alle Proben die gleiche Konzentration aufweisen müssen, wurde nach Extraktion der DNA zunächst eine Konzentrationsbestimmung der einzelnen Proben durchgeführt. Die Bestimmung erfolgte über Fluoreszenzmessung mit Picogreen, einem photosensiblen Farbstoff, der selektiv an doppelsträngige DNA bindet (Rengarajan et al., 2002) und im gebundenen Zustand fluoresziert. Dazu wurde ausgehend von 100ng/μl Standard-DNA eine 1:2 Verdünnungsreihe aus 8 Verdünnungen erstellt, wobei die letzte Verdünnung keine DNA enthielt (0ng/μl) und damit eine Eichkurve ermittelt, die zur Quantifizierung der zu messenden DNA genutzt wurde. Um Messfehler zu vermeiden, wurden die Standard- sowie Proben-DNA in Replikaten gemessen. Die zu messende DNA wurde im Verhältnis 1:10 (5μl DNA: 45 μl H₂O) mit autoklaviertem, destilliertem Wasser in Thermo Fast 96 *well plates* verdünnt. Es wurde eine schwarze Messplatte vorbereitet, indem in jede Vertiefung 50μl autoklaviertes, destilliertes Wasser vorgelegt und jeweils 5μl der Standardreihe bzw. der zu messenden verdünnten DNA dazu gegeben wurde. Danach wurden 145μl eines PicoGreen-Gemischs (1:156 PicoGreen zu destilliertem Wasser) hinzugegeben. Die befüllte Platte wurde von der Janus Workstation in den Fluoreszenzreader Victor 3 Multilabel Counter 1420 transferiert. Vor der Messung wurde die Messplatte 30s horizontal geschüttelt und nach einer Reaktionszeit von 5-10min erfolgte die Messung der Konzentration unter Verwendung einer Anregungswellenlänge von 485nm. Die bei Emission bei 520nm gemessenen Intensitätswerte wurden an einen Rechner übermittelt und die Konzentration der DNA sowie die nötigen Volumina für die

Konzentrationseinstellungen anhand der Fluoreszenzwerte der Standardkurve berechnet. Die Konzentrationseinstellung auf 50ng/μl erfolgte vollautomatisch mit einem Pipettierroboter (Janus Automated Workstation). Für die verwendeten Materialien der DNA-Konzentrationsbestimmung siehe Tab. 6.

Tab. 6: Materialien der DNA-Konzentrationsbestimmung

Materialien	Hersteller
Quant iT Picogreen dsDNA reagent	Invitrogen GmbH, Karlsruhe
Human genomic DNA 100ng/μl	Clontech, Mountain View, USA
96 well flat bottom plate black	Greiner Bio-one, Frickenhausen
Thermo Fast 96 well plate	ABgene, Hamburg
Victor 3 Multilabel Counter 1420	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA
Wallac 1420 Workstation	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA
Janus Automated Workstation	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA

3.5.3 Genotypisierung mittels *SNP-Microarray*

Die Genotypisierung der Probanden-DNA wurde im Rahmen von genomweiten Assoziationsstudien an *SNP-Microarrays* von Illumina durchgeführt (Stichprobe A+B: Need et al., 2009, Stefansson et al., 2008; Stichprobe C: noch unveröffentlicht).

Für die Stichproben A und B wurden der Illumina HumanHap300, für Stichprobe C der *Illumina Global Screening Array* verwendet.

Prinzipiell werden bei der *SNP-Microarray* Technologie von Illumina auf einer *Array-Matrix* Oligonukleotide mit einer SNP-spezifischen Sequenz von mehreren hunderttausend Variationen immobilisiert. Diese stellen den Grundstock aller Varianten dar, die direkt bestimmt werden können.

Diese Oligonukleotidsequenzen besitzen in der Regel eine Art „Barcode“, mit dem sie einem SNP zugeordnet werden können und enden mit dem letzten Nukleotid vor der variablen Stelle. Für die Genotypisierung der DNA eines Probanden wird dessen genomische DNA erst amplifiziert, um die Ausgangsmenge zu erhöhen, dann fragmentiert und der Chip mit den DNA-Fragmenten geflutet, so dass es zur Hybridisierung der Probanden-spezifischen DNA-Fragmente an die immobilisierten

Oligonukleotide kommen kann. Im nächsten Schritt wird eine allelspezifische Extension mit Nukleotiden durchgeführt, die mit zwei unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen (Cy3, Cy5) gekoppelt sind. In einem Fluoreszenzmessgerät lassen sich anschließend nach entsprechender Anregung die Intensitäten messen. Durch den „Barcode“ lassen sich in der bioinformatischen Auswertung die SNPs einem Farbpunkt und durch die Farbqualität (rot, grün) die Probanden-spezifischen Allele für diesen Farbpunkt zuordnen.

3.6 Angewendete statistische Methoden

Alle statistischen Berechnungen wurden mit den frei zugänglichen Plattformen *Plink* (Purcell et al., 2007, abgerufen am: 05.03.2023) und *R v3.0.0* (R Development Core Team, 2011, abgerufen am: 05.03.2023) durchgeführt.

3.6.1 Qualitätskontrollen

Die Probanden und Patienten der Stichproben A und B wurden im Rahmen von zwei Studien genotypisiert (siehe Kapitel 3.5.3). Es wurden standardisierte Qualitätskontrollen angewendet. Zu Beginn wurden alle SNPs mit mehr als 50 % fehlenden Werten ausgeschlossen. Anschließend wurden Probanden, deren genetisches Geschlecht nach Genotypisierung nicht dem zuvor angegebenen entsprach oder deren Callrate unter 98 % lag, aus dem Datensatz eliminiert. Folgend wurden die SNPs mit mehr als 1 % fehlender Werte ausgeschlossen. Anschließend wurden die minore Allelfrequenz (MAF) und die Abweichung vom Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE) überprüft. SNPs, deren Genotypverteilung in Kontrollen vom HWE abwich ($p \leq 1E-05$) als auch Marker mit einer minoren Allelfrequenz ≤ 1 % wurden von den weiteren Analysen ausgeschlossen. X- chromosomale SNPs bei Männern mit heterozygoten haploiden Genotypen von mehr als 2 % wurden ebenfalls ausgeschlossen. Durch Vergleich der genomischen Variabilität wurde der Verwandtschaftsgrad der Probanden und Patienten überprüft und bei Vorliegen von über 12,5 % genetischer Übereinstimmung, also einer Verwandtschaft dritten Grades, eine der beiden Proben entfernt. Für diese Analyse wurden alle SNPs ausgeschlossen, die in einem DNA-Bereich von 1.500 Kbp (Kilo-Basenpaare) im *Linkage disequilibrium* (LD) lagen ($r^2 \geq 0,2$). Nach Abschluss der Qualitätskontrolle der beiden Chips wurden die Daten kombiniert. Doppelte Proben und SNPs wurden eliminiert, wenn die Konkordanzrate unter 99 % betrug. Weiterhin wurden erneut alle SNPs ausgeschlossen, die die oben genannten Kriterien für *Callrate*, MAF und HWE auf dem kombinierten Datensatz nicht erfüllten. Nach der Durchführung aller Qualitätskontrollen wurden 272.110 SNPs in die Berechnungen einbezogen.

Für die Stichprobe C wurden ähnliche Qualitätsschritte durchgeführt. Dabei wurden basierend auf dem Gesamtdatensatz Patienten ausgeschlossen, bei denen ein Unterschied zwischen dem im Interview erfassten und dem anhand x- bzw. y-chromosomaler Marker bestimmten Geschlecht zeigte sowie doppelte Patienten und Verwandte anhand der gleichen Vorgehensweise wie in den Stichproben A und B identifiziert bzw. ausgeschlossen. Die Herkunft der Patienten wurde anamnestisch erfragt und Patienten nicht europäischer Herkunft ausgeschlossen. Die Patienten mit einer *Callrate* $\leq 93\%$ sowie SNPs mit einer *Callrate* von weniger als 99% wurden aus dem Datensatz gelöscht. Nach Anwendung dieser Ausschlusskriterien wurde das HWE bestimmt und SNPs mit einer Abweichung von $p \leq 0,01$ in der Gesamtgruppe ausgeschlossen. Dieser bereinigte Datensatz diente dann als Basis für die gezielte Extraktion von SNPs und Patienten in die Replikationsstichprobe.

3.6.2 Assoziationsanalysen

Nach Durchlaufen der Qualitätskontrollen wurden die 272.110 verbleibenden SNPs von 527 gesunden Probanden (Stichprobe A) in eine multiple lineare Regressionsanalyse eingeschlossen. Dabei wurde der genetische Einfluss der Genotypen auf den Endophänotypen „Aggression“ untersucht. Der entsprechende Genotyp wurde mit Hilfe des additiven Modells erfasst. Dabei wurde der Genotyp nach Anzahl der Effekt-Allele mit 0, 1 und 2 kodiert. In das additive Modell wurden die Kovariablen Alter bei Testung, Geschlecht und Bildungsgrad (gering, mittel, hoch) miteinbezogen. Bei den 27 besten SNPs mit einem p-Wert von $p \leq 0,0001$ wurde zusätzlich eine Rechnung für die Geschlechter separat durchgeführt und durch Einfügen eines Interaktionsterms überprüft, ob der genetische Effekt bei den jeweiligen Geschlechtern unterschiedlich ausgeprägt ist.

Die 27 vielversprechendsten SNPs der GWAS wurden in einer logistischen Regressionsanalyse an 605 schizophrenen Probanden (davon 222 Fälle mit Suizidversuch in der Vergangenheit, Stichprobe B) auf eine Assoziation der Genotypen (ebenfalls erfasst mit dem additiven Modell) mit dem Phänotyp „Suizidversuch“ untersucht. Ein Binomialtest wurde verwendet, um eine mögliche Überrepräsentation nominal assoziierter SNPs zu bestimmen. Dafür wurde ein LD unabhängiges SNP-Set bestimmt. Der SNP mit dem kleinsten p-Wert wurde behalten. SNPs, die mit einem der anderen Marker in einem Bereich von $\leq 1.000\text{kb}$ im LD lagen ($r^2 \geq 0,1$), wurden entfernt. Für die Replikationsstichprobe C wurden SNPs ausgewählt, die mit mindestens $p \leq 0,1$ einen Hinweis auf eine Assoziation zu suizidalem Verhalten in Stichprobe B zeigten. Waren diese Varianten in dem Datensatz nicht enthalten, wurden benachbart lokalisierte

SNPs, für die Genotypen vorhanden waren, mittels SNIIPA (<https://snipa.helmholtz-muenchen.de/snipa3/>) auf Eignung als *Proxies* geprüft (siehe Tab. 10, S. 51). Grenzwerte für das LD (r^2 und D') kamen dabei nicht zum Einsatz, niedrige Werte wurden unter Vorbehalt akzeptiert. Der Zusammenhang zu suizidalem Verhalten wurde ebenfalls unter Einbezug von Alter, Geschlecht und Bildungsgrad als Kovariablen untersucht.

In der Assoziationsstudie zur Aggression wurden nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur für die untersuchten 272.110 SNPs Zusammenhänge mit $p \leq 1,84E-7$ als signifikant eingeschätzt. Bei der Weiterverfolgung der 27 *top SNPs* in Hinblick auf suizidales Verhalten in Schizophreniepatienten erfolgte eine Bonferroni-Korrektur auf Basis der 24 LD-unabhängigen SNPs ($p \leq 0,0021$). Als nominale Signifikanz wurde $p \leq 0,05$ festgelegt und als nicht-signifikanter Trend wurde $p \leq 0,1$ definiert.

3.6.3 Polygener Risikoscore

In einer polygenen Risikoscore-Analyse wurden, basierend auf den standardisierten Koeffizienten der Aggressions-Assoziationsanalyse, für alle Probanden der Suizidstichprobe polygene Scores berechnet. Für verschiedene p-Grenzwerte ($p \leq 0,0001$; 0,001; 0,01; 0,05; 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5) wurden unabhängige SNP-Sets gebildet (1.000kbp, $r^2 \leq 0,1$) (siehe Tab. 11, S. 52). Der Score wurde gebildet, indem alle Koeffizienten des SNP-Sets mit dem Genotyp des Probanden multipliziert und anschließend summiert wurden. Alle Scores waren normalverteilt und wurden zusammen mit der Anzahl an SNPs als Kovariable in einer logistischen Regressionsanalyse mit „Suizidversuch“ als abhängige Variable einbezogen. Zusätzlich konnte der prozentuale Anteil der Varianzerhöhung durch Aggression in suizidalem Verhalten beurteilt werden. Die erklärte Varianz wurde durch Nagelkerkes pseudo R^2 geschätzt. Um nur den Effekt des Scores zu bestimmen, wurde die erklärte Varianz eines Modells ohne Score von der des vollen Modells subtrahiert.

4 Ergebnisse

In der GWAS „Aggression“ konnten 27 vielversprechende SNPs (*top SNPs*), mit $p \leq 0.0001$ detektiert werden, die anschließend auf eine Assoziation mit dem Phänotyp „Suizidversuch“ untersucht wurden. Von den 27 SNPs der GWAS zeigte sich der SNP rs9319281 nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen nahezu signifikant mit „Aggression“ assoziiert, die restlichen 26 SNPs zeigten eine nominal signifikante Assoziation mit „Aggression“. 7 SNPs waren in den Berechnungen bei Männern nominal signifikant mit Aggressionen assoziiert. Einer der SNPs, rs2381464, war außerdem in der Interaktionsberechnung nominal signifikant mit erhöhten Aggressionen assoziiert. In den Berechnungen nach Geschlecht zeigten sich 2 SNPs nominal signifikant mit Aggressionen bei Frauen assoziiert, jedoch keiner davon zeigte ein signifikantes Ergebnis in der Interaktionsberechnung.

In der Assoziationsanalyse des Phänotyps „Suizidversuch“ der Stichprobe B zeigten insgesamt 4 von den 27 *top SNPs* Hinweise auf eine Assoziation mit dem Phänotyp „Suizidversuch“. Der SNP rs258816 zeigte eine signifikante Assoziation nach Korrektur für multiples Testen mit dem Phänotyp „Suizidversuch“. Ein SNPs, rs17736997, war nominal signifikant mit einem „Suizidversuch“ assoziiert, zwei SNPs (rs7791880 und rs1364149) zeigten einen Trend einer Assoziation mit dem Phänotyp „Suizidversuch“. Der SNP rs1364149 zeigte in der Replikationsstichprobe (Stichprobe C) mit $p = 0,110$ nahezu einen Trend zu einer Assoziation mit dem Phänotyp „Suizidversuch“. Das Referenzallel des SNPs war in beiden Stichproben mit einem erniedrigten Risiko für einen Suizidversuch assoziiert, in der GWAS war das Referenzallel mit erniedrigten Werten auf der Aggressionsskala assoziiert.

In der polygenen Risikoscore-Analyse waren die SNPs des SNP-Set 3 (1.823 SNPs mit $p \leq 0,01$) nominal signifikant ($p = 0,013$) mit „Suizidversuchen“ assoziiert und erklärten 1,4 % der Varianz.

Eine Übersicht zur Durchführung und den wichtigsten Ergebnissen der Analysen ist in Abbildung 5 auf Seite 45 dargestellt. Abgebildet sind unter Punkt 1 die Umsetzung und Ergebnisse der Genomweiten Assoziationsstudie (Stichprobe A) des Endophänotyps „Aggression“, unter Punkt 2 die Stichproben B und C des Phänotyps „Suizidversuch ja/nein“ und unter Punkt 3 die Polygene Risikoscore-Analyse (siehe Abb. 5, S. 45).

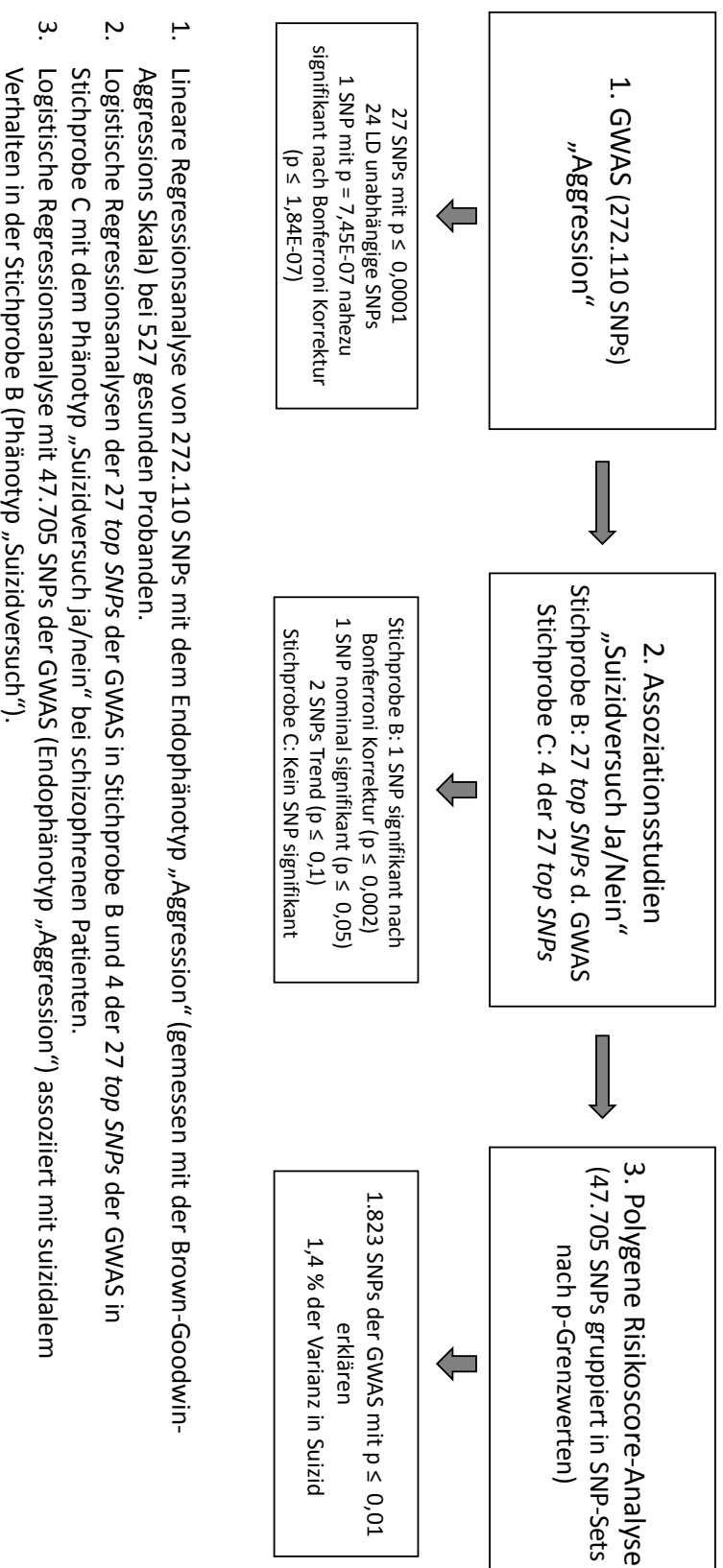


Abb. 5: Durchführung der Studien und wichtigste Ergebnisse

4.1 Genomweite Assoziationsstudie (Endophänotyp „Aggression“)

In der linearen Regressionsanalyse war keiner der 272.110 *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) genomweit ($p \leq 5E-08$) signifikant mit „Aggression“ auf der BGA-Skala assoziiert (siehe Abb. 6). Einer der SNPs war allerdings nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen für die Anzahl der SNPs ($p \leq 1,84E-07$) mit $p = 7,45E-07$ nahezu signifikant mit „Aggression“ assoziiert: rs9319281: $p = 7,45E-07$, $B = 1,22$, $SE = 0,24$ (siehe Tab. 7, S. 48). Die 27 besten SNPs ($p \leq 0,0001$), deren Lokalisation, die p-Werte der Assoziationen, Regressionskoeffizienten und die Standardfehler der Berechnungen, sind in Tabelle 7 auf Seite 48 dargestellt.

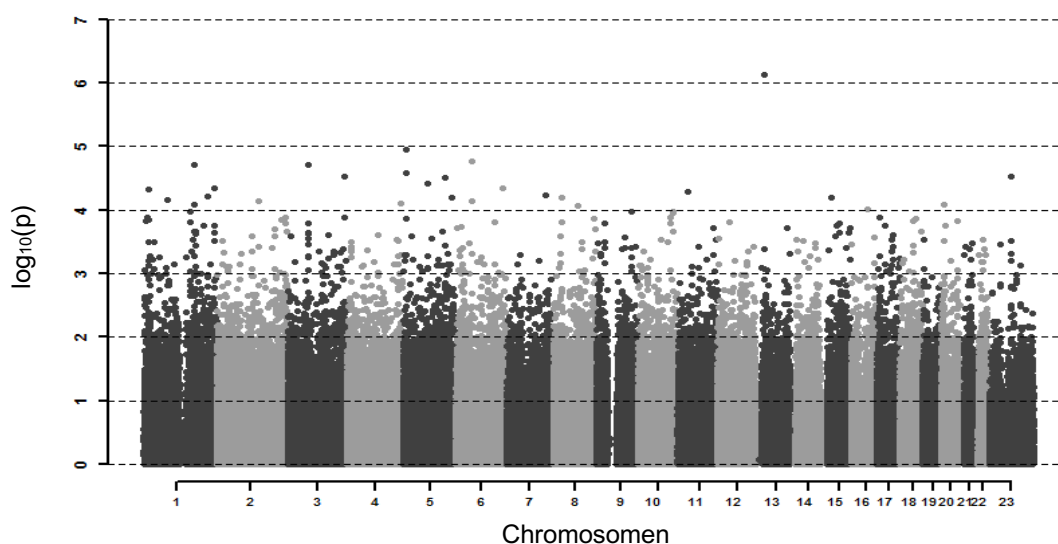


Abb. 6: Manhattan Plot der GWAS

Die x-Achse zeigt die Position auf den Chromosomen, die y-Achse die Signifikanzwerte der mit Aggression assoziierten SNPs

p-Wert= Signifikanzwert

Um den Einfluss des Geschlechts auf die Assoziationen der 27 SNPs zu untersuchen, wurde eine getrennte Rechnung in der Gruppe der Männer und Frauen durchgeführt. Die geschätzten Effekte zeigten bei allen SNPs in dieselbe Richtung: war das Referenzallel in der Untergruppe der Frauen mit im Mittel höheren (niedrigeren) Aggressionswerten assoziiert, war es das auch in der Gruppe der Männer. Die Richtung des Effekts der Subgruppen war dieselbe wie in der Gesamtgruppe. 18 SNPs waren in den Gruppen beider Geschlechter nominal signifikant mit „Aggression“ assoziiert (siehe Tab. 8, S. 49).

Zwei SNPs waren nur in Frauen nominal signifikant und erreichten p-Werte von kleiner 0,0001 wie in der Gesamtgruppe (siehe p-Werte Frauen markiert mit * in Tab. 8, S. 49). Bei Männern waren 7 SNPs nominal signifikant mit „Aggression“ assoziiert, die in Frauen nicht das nominale Signifikanzniveau erreichten. 6 davon wiesen wie in der Gesamtgruppe einen p-Wert von kleiner 0,0001 auf (siehe p-Werte Männer markiert mit * in Tab. 8, S. 49).

Um neben additiven Effekten auch eine mögliche Interaktion zwischen Genotyp und Geschlecht zu untersuchen, wurde für die 27 SNPs eine weitere lineare Regression in der Gesamtgruppe durchgeführt und um einen Interaktionsterm ergänzt. 7 SNPs zeigten einen geschlechtsspezifischen Genotypeffekt (siehe p-Werte Interaktionsterm markiert mit * in Tab. 8, S. 49). Der signifikanteste SNP, rs2381464, zeigte beim männlichen Geschlecht neben dem additiven geschlechtsspezifischen Effekt pro Referenzallel T einen 3,3-fach erhöhten Wert auf der Aggressionsskala im Vergleich zu Frauen ($p = 3,10E-05$, $B = 3,33$, $SE = 0,79$).

Tab. 7: GWAS: Assoziationen der SNPs mit „Aggression“

SNP	Position (GRCh38p2)	nächstes kodierendes Gen (im Abstand von +/- 500kb)	RA	MAF	p-Wert	B	SE
rs4436387	Chr1:15171956	Intron d. <i>TMEM51</i> Gens (0Bp)	T	0,25	4,77E-05	1,01	0,25
rs9662923	Chr1:81491298	Intron d. <i>ADGRL2</i> Gens (0Bp)	C	0,15	6,93E-05	1,73	0,43
rs2381464	Chr1:143351361	Intron d. <i>ARHGAP15</i> Gens (0Bp)	T	0,11	7,42E-05	1,60	0,40
rs10489286	Chr1:172343779	Intron d. <i>DNM3</i> Gens (0Bp)	A	0,09	1,99E-05	1,10	0,26
rs9425596	Chr1:172400207	Intron d. <i>DNM3</i> Gens (0Bp)	T	0,35	8,25E-05	-0,81	0,21
rs2801185	Chr1:217088311	Intron d. <i>ESRRG</i> Gens (0Bp)	G	0,30	6,24E-05	0,94	0,23
rs9725359	Chr1:240370052	Intron d. <i>FMN2</i> Gens (0Bp)	C	0,30	4,56E-05	-0,86	0,21
rs9855111	Chr3:70116207	<i>MITF</i> Gen (147870Bp ds)	A	0,32	1,95E-05	1,02	0,24
rs6444279	Chr3:188280556	Intron d. <i>LPP</i> Gens (0Bp)	T	0,32	2,99E-05	0,94	0,22
rs10520521	Chr4:182103566	<i>TENM3</i> Gen (220418Bp us)	G	0,06	8,01E-05	-1,31	0,33
rs786847	Chr5:9066352	Intron d. <i>SEMA5A</i> Gens (0Bp)	T	0,29	2,62E-05	1,08	0,25
rs2892421	Chr5:9076805	Intron d. <i>SEMA5A</i> Gens (0Bp)	C	0,20	1,11E-05	1,34	0,30
rs9293305	Chr5:82553927	<i>TMEM167A</i> (498919Bp us)/ <i>ATP6AP1L</i> Gen (209667Bp ds)	C	0,22	3,81E-05	1,03	0,25
rs258816	Chr5:143210849	Intron d. <i>ARHGAP26</i> Gens (0Bp)	A	0,38	3,05E-05	-0,88	0,21
rs1159244	Chr5:165565049	*	C	0,47	6,51E-05	-0,84	0,21
rs17736997	Chr6:155087836	<i>TIAM2</i> Gen (2453Bp us)	G	0,09	4,53E-05	1,27	0,31
rs475333	Chr6:53605284	<i>KLHL31</i> (42617Bp us)/ <i>GCLC</i> Gen (60155Bp ds)	A	0,27	1,70E-05	1,20	0,28
rs617608	Chr6:53609317	<i>KLHL31</i> (38584Bp us)/ <i>GCLC</i> Gen (64188Bp ds)	T	0,12	7,36E-05	1,28	0,32
rs7791880	Chr7:131102669	Intron d. <i>LINC-PINT</i> Gens (0Bp)	G	0,05	5,93E-05	1,41	0,35
rs2614046	Chr8:28278592	<i>PNOC</i> (38540Bp us)/ <i>ELP3</i> Gen (87439Bp ds)	T	0,16	6,29E-05	1,32	0,33
rs6991736	Chr8:84041604	<i>RALYL</i> Gen (141614Bp us)	C	0,18	8,64E-05	1,45	0,37
rs1923298	Chr1:135362885	Intron d. <i>SLC1A2</i> Gens (0Bp)	C	0,24	5,17E-05	1,18	0,29
rs9319281	Chr13:26208750	<i>RNF6</i> Gen (4007Bp us)	G	0,22	7,45E-07*	1,22	0,24
rs10152393	Chr15:36541017	<i>C15orf41</i> Gen (38594Bp us)	T	0,16	6,32E-05	1,21	0,30
rs1364149	Chr16:60410231	<i>LOC101927605</i> (0Bp)	A	0,31	9,64E-05	-0,83	0,21
rs4816043	Chr20:8070706	<i>TMX4</i> (50960Bp us)/ <i>PLCB1</i> Gen (61943Bp ds)	G	0,47	8,40E-05	-0,86	0,22
rs3132267	Chr23:78768589	<i>LPAR4</i> Gen (10835Bp ds)	A	0,29	2,97E-05	-0,98	0,23

SNP= single nucleotide polymorphism, Position recherchiert bei NCBI Im Build 38, Bp=Basenpaare, us= upstream, ds downstream (in Bezug auf Zählrichtung d. Chromosoms), RA= Referenzallel (Inhorees Allel), MAF= Minor Allelfrequenz, p-Wert= Signifikanzwert, B= Regressionskoeffizient, SE= Standardfehler, *kein Gen im Bereich +/- 500kb (Sherry et al., 2001; Brown et al., 2015; Sayers et al., 2022; National Center for Biotechnology Information (NCBI) Gen/dbSNP-Datenbank, 05.03.2023, abgerufen am: 05.03.2023)

Tab. 8: GWAS: Assoziationen der SNPs mit „Aggression“ nach Geschlecht

SNP	B	Frauen		B	Männer		Interaktionsterm (Geschlecht)	
		SE	p-Wert		SE	p-Wert	SE	p-Wert
rs4436387	0,28	0,29	3,48E-01	1,64	0,40	5,04E-05*	1,33	0,49
rs10489286	1,21	0,26	4,83E-06*	0,95	0,49	5,19E-02	-0,57	0,52
rs2801185	0,78	0,26	2,85E-03	1,11	0,40	5,55E-03	0,37	0,46
rs9662923	1,11	0,52	3,51E-02	2,26	0,69	1,21E-03	1,14	0,87
rs2381464	0,13	0,44	7,68E-01	3,43	0,69	1,53E-06*	3,33	0,79
rs9855111	0,50	0,25	5,19E-02	1,71	0,43	9,01E-05*	1,20	0,48
rs6444279	0,28	0,24	2,49E-01	1,84	0,40	6,48E-06*	1,60	0,44
rs786847	1,01	0,26	1,37E-04	1,18	0,48	1,53E-02	0,17	0,52
rs2892421	1,24	0,33	1,78E-04	1,46	0,54	6,99E-03	0,23	0,61
rs9293305	0,47	0,27	8,29E-02	1,8	0,44	6,66E-05*	1,37	0,50
rs17736997	1,10	0,33	9,42E-04	1,49	0,56	7,98E-03	0,37	0,62
rs475333	0,68	0,31	2,86E-02	1,75	0,47	2,71E-04	1,06	0,55
rs617608	0,80	0,36	2,78E-02	1,78	0,55	1,33E-03	0,99	0,64
rs7791880	1,48	0,34	1,88E-05*	1,22	0,72	9,20E-02	-0,23	0,73
rs2614046	0,64	0,35	6,91E-02	2,23	0,59	1,85E-04*	1,63	0,66
rs6991736	0,98	0,41	1,70E-02	1,95	0,63	2,19E-03	0,99	0,73
rs1923298	0,98	0,31	1,82E-03	1,45	0,52	5,66E-03	0,49	0,58
rs9319281	0,90	0,27	1,01E-03	1,56	0,42	2,48E-04	0,65	0,49
rs10152393	1,05	0,32	1,13E-03	1,41	0,54	1,02E-02	0,38	0,61
rs9425596	-0,86	0,23	1,55E-04	-0,74	0,36	3,91E-02	0,11	0,41
rs9725359	-0,60	0,24	1,11E-02	-1,16	0,36	1,54E-03	-0,57	0,42
rs10520521	-0,97	0,35	5,62E-03	-1,78	0,61	3,88E-03	-0,82	0,67
rs1159244	-0,49	0,23	3,43E-02	-1,30	0,37	5,55E-04	-0,78	0,42
rs258816	-0,31	0,24	1,84E-01	-1,48	0,35	3,70E-05*	-1,19	0,41
rs1364149	-0,61	0,24	1,20E-02	-1,03	0,35	3,64E-03	-0,43	0,42
rs4816043	-0,64	0,25	9,57E-03	-1,09	0,37	3,36E-03	-0,47	0,43
rs3132267	-0,77	0,22	5,85E-04	-1,52	0,51	3,33E-03	-0,78	0,51

SNP= single nucleotide polymorphism, B= Regressionskoeffizient, SE= Standardfehler, p-Wert= Signifikanzwert

4.2 Assoziationsstudien (Phänotyp „Suizidversuch“)

Im Anschluss an die GWAS (Endophänotyp „Aggression“) wurden die 27 vielversprechendsten SNPs in einer Gruppe schizophrener Patienten mit und ohne Suizidversuch untersucht (Stichprobe B). Die in den Berechnungen signifikantesten 4 SNPs wurden in einer weiteren Stichprobe schizophrener Patienten mit und ohne Suizidversuch (Stichprobe C) untersucht. In Tab. 9 (S. 51) sind die SNPs ($p \leq 0,0001$), die *Odds Ratios*, deren Konfidenzintervalle und die p-Werte der Stichprobe B dargestellt. Dabei war ein SNP nach Korrektur für multiples Testen für die Anzahl der LD-unabhängigen SNPs ($p \leq 0,002$) signifikant mit einem „Suizidversuch in der Vergangenheit“ assoziiert (rs258816: $p = 5,018\text{E-}04$, OR = 0,65 (95 % KI = 0,51-0,83)). Ein weiterer SNP zeigte nominale Signifikanz ($p \leq 0,05$) (rs177736997: $p = 8,190\text{E-}03$, OR = 1,56 (95 % KI = 1,12-2,17)). Zwei weitere SNPs zeigten einen Trend ($p \leq 0,1$) zu einer Assoziation mit suizidalem Verhalten (rs7791880: $p = 6,175\text{E-}02$, OR = 1,45 (95 % KI = 0,98-2,15); rs1364149: $p = 5,985\text{E-}02$, OR = 0,79 (95 % KI = 0,61-1,01)). Bei allen 4 SNPs war das Referenzallel entweder mit niedrigeren Aggressionswerten und niedrigerem Suizidrisiko oder mit höheren Aggressionswerten und höherem Risiko für einen Suizidversuch assoziiert.

Um zu überprüfen, ob unter den mit dem Endophänotyp „Aggression“ assoziierten 27 SNPs eine Überrepräsentation an signifikant mit dem Phänotyp „Suizidversuch“ assoziierten SNPs vorliegt, wurde ein LD unabhängiges SNP-Set bestimmt. Drei der 27 Marker lagen im LD ($r^2 \geq 0,1$) zu einem der anderen SNPs im Bereich von 3000kb. Damit blieben 24 SNPs für die Analyse. Unter der Null Hypothese würde man 1,2 bzw. 0,048 SNPs mit $p \leq 0,05$ und $p \leq 0,002$ erwarten. Ein Binomialtest zeigte eine signifikante Überrepräsentation von Markern, die mit einem p-Wert $\leq 0,002$ das multiple Testen überstehen ($p = 0,047$), wohingegen keine Überrepräsentation von nominal signifikanten SNPs vorlag ($p = 0,339$).

Für die Überprüfung einer Assoziation der vier SNPs mit einem Hinweis auf einen Zusammenhang zu suizidalem Verhalten in der Replikationsstichprobe (Stichprobe C) konnte ein SNP (rs258816) direkt in der verwendeten Replikationsstichprobe analysiert werden, für drei weitere wurden *Proxies* verwendet: rs17736997 wurde durch rs35151978 ($r^2 = 0,88$, $D' = 0,94$); für rs7791880 wurde rs7811716 (r^2 und $D' = 1$) und rs1364149 wurde durch rs12102361 ($r^2 = 0,85$, $D' = 0,98$) ersetzt. Für keinen der weiterverfolgten SNPs konnte ein Unterschied in der Genotypverteilung zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. Einer der 4 SNPs, rs1364149 zeigte nahezu einen Trend einer Assoziation mit dem Phänotyp „Suizidversuch in der Vergangenheit“ ($p = 0,110$, OR = 0,62 (95 % KI = 0,34-1,11) (siehe Tab. 10, S. 51).

Tab. 9: Assoziationen mit dem Phänotyp „Suizidversuch“ der Stichprobe B

SNP	RA	OR	95 % UKI	95 % OKI	p-Wert
rs4436387	T	0,83	0,62	1,11	2,161E-01
rs9662923	C	0,99	0,60	1,64	9,684E-01
rs2381464	T	0,93	0,59	1,47	7,663E-01
rs10489286	A	1,07	0,80	1,45	6,382E-01
rs9425596	T	1,08	0,85	1,36	5,226E-01
rs2801185	G	1,08	0,83	1,39	5,779E-01
rs9725359	C	1,07	0,84	1,36	5,885E-01
rs9855111	A	0,90	0,69	1,19	4,765E-01
rs6444279	T	1,14	0,88	1,47	3,152E-01
rs10520521	G	1,22	0,87	1,70	2,462E-01
rs786847	T	0,91	0,69	1,20	5,257E-01
rs2892421	C	1,01	0,73	1,39	9,711E-01
rs9293305	C	0,96	0,73	1,26	7,830E-01
rs258816	A	0,65	0,51	0,83	5,018E-04*
rs1159244	C	0,99	0,78	1,26	9,228E-01
rs17736997	G	1,56	1,12	2,17	8,190E-03
rs475333	A	1,20	0,87	1,65	2,662E-01
rs617608	T	1,17	0,81	1,70	4,084E-01
rs7791880	G	1,45	0,98	2,15	6,175E-02
rs2614046	T	0,91	0,63	1,31	6,214E-01
rs6991736	C	0,74	0,49	1,11	1,414E-01
rs1923298	C	1,19	0,88	1,60	2,601E-01
rs9319281	G	0,90	0,68	1,18	4,348E-01
rs10152393	T	1,30	0,91	1,85	1,521E-01
rs1364149	A	0,79	0,61	1,01	5,985E-02
rs4816043	G	1,11	0,87	1,42	3,885E-01
rs3132267	A	0,98	0,74	1,30	8,916E-01

SNP= single nucleotide polymorphism, RA= Referenzallel, OR= Odds ratio, UKI= Unteres Konfidenzintervall, OKI= Oberes Konfidenzintervall, p-Wert= Signifikanzwert

Tab. 10: Assoziationen mit dem Phänotyp „Suizidversuch“ der Stichprobe C

SNP	ProxySNP	OR	95 % UKI	95 % OKI	p-Wert
rs258816	rs258816	1,41	0,76	2,60	0,277
rs17736997	rs35151978	1,14	0,48	2,74	0,764
rs7791880	rs7811716	1,52	0,61	3,82	0,373
rs1364149	rs12102361	0,62	0,34	1,11	0,110

SNP= single nucleotide polymorphism, GSA= Global Screening Array, OR= Odds ratio, UKI= Unteres Konfidenzintervall, OKI= Oberes Konfidenzintervall, p-Wert= Signifikanzwert

4.3 Polygene Risikoscore-Analyse

Die geschätzten Effekte der SNPs der GWAS für den Phänotyp „Aggression“ wurden verwendet, um polygene Risikoscores für die Probanden der „Suizidstichprobe“ (Stichprobe B) zu berechnen und diese mit suizidalem Verhalten zu assoziieren. Die Ergebnisse der Berechnungen sind in Tab. 11 dargestellt. Die Scores der 1.823 SNPs mit $p \leq 0,01$ waren nominal signifikant ($p = 0,013$) assoziiert mit „Suizidversuchen“ und erklärten 1,4 % der Varianz. Einer Korrektur für multiples Testen ($p \leq 0,006$) hielt die Assoziation nicht stand. Die Scores der drei verbleibenden kleinsten und am stringentesten definierten SNP-Sets zeigten einen Trend zur Assoziation. Generell erklärten stringenter definierte SNP-Sets mehr Varianz als größere Sets. Ab einem p-Grenzwert von 0,2 ging die erklärte Varianz gegen 0.

Tab. 11: Ergebnisse der polygenen Risikoscore-Analyse

Set	p-Grenzwert	Anzahl SNPs	p-Wert	Nagelkerkes Pseudo R2 in %
1	0,0001	24	0,069	0,776
2	0,001	240	0,073	0,738
3	0,01	1823	0,013	1,402
4	0,05	7708	0,097	0,644
5	0,1	13731	0,189	0,397
6	0,2	24323	0,942	0,001
7	0,3	33196	0,993	0,000
8	0,4	40910	0,919	0,002
9	0,5	47705	0,823	0,011

p-Wert= Signifikanzwert, SNP= single nucleotide polymorphism

Ergebnisse

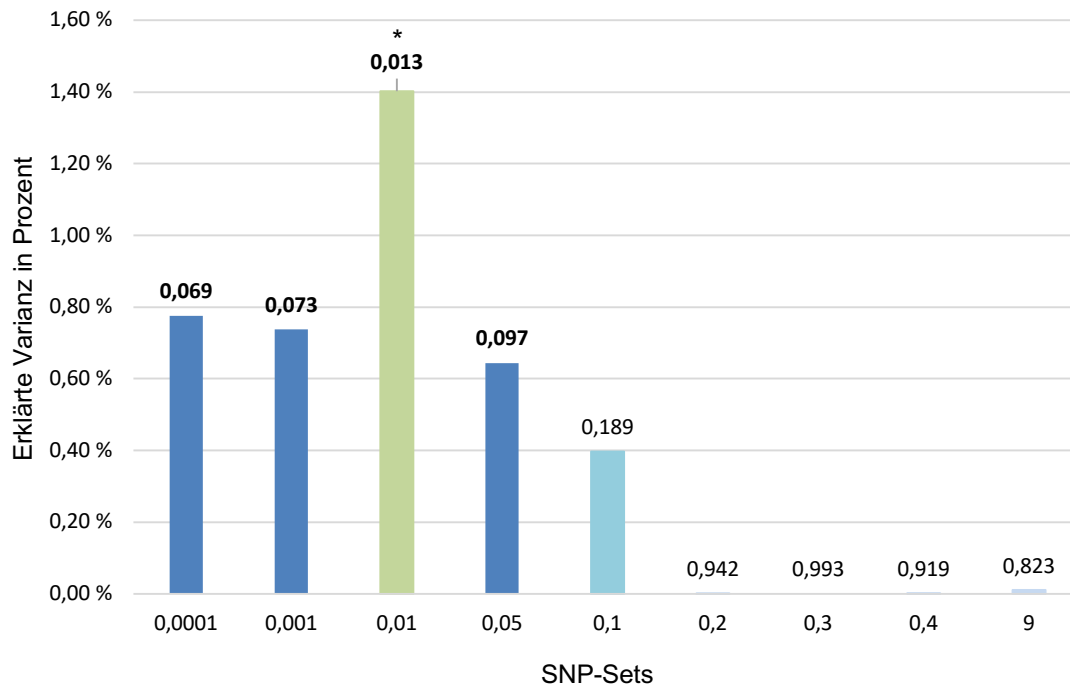


Abb. 7: Anteil der SNPs an der Varianz suizidalen Verhaltens in Prozent (%)

Die y-Achse zeigt die Nagelkerke's Pseudo- R^2 -Werte der erklärten Varianz in Prozent. Die x-Achse zeigt die P-Grenzwerte der einzelnen SNP-Sets in der GWAS „Aggression“. Die Assoziationen zwischen den Polygenen Scores und „Suizidversuch“ sind oberhalb der einzelnen Balken aufgeführt. * $p < 0,05$

R^2 = Determinationskoeffizient

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methodik

Die Komplexität und schwierige Abgrenzung der genetischen Anteile suizidalen Verhaltens zu anderen Suizid-assoziierten Erkrankungen, aber auch die starke ätiologische Heterogenität psychiatrischer Erkrankungen, welche aus symptomorientierter Klassifikation und Mangel an pathophysiologischem Wissen resultiert, führt zu Problemen in der Detektion genetischer Ursachen (Mann et al., 2009). Inkonsequente Ergebnisse der Assoziationsstudien und Kopplungsuntersuchungen bei Erkrankungen mit komplexen Erbgängen bestätigen die dadurch entstehenden methodischen Schwierigkeiten (Zobel und Maier, 2004).

Dies führt zur Suche klinisch-homogenerer Subtypen, den Endophänotypen (Zobel und Maier, 2004; Chistiakov et al., 2012). Als Produkt der Genexpression tragen Endophänotypen in einem komplexen pathophysiologischen Prozess zu einer psychiatrischen Erkrankung bei. Sie sind damit Phänotypen, die sich zwischen der Erkrankung und deren genetischer Grundlage bewegen (Gottesman und Gould, 2003). Es sollte sich um klar definierte und einfach messbare Variablen handeln, die einem starken genetischen Einfluss unterliegen und im Idealfall weniger beeinflussende polymorphe Gene aufweisen als der Phänotyp (Zobel und Maier, 2004).

Gottesman und Gould (2003) entwickelten das bereits 1967 von Gottesman und Shields beschriebene Konzept der Endophänotypen weiter und stellten 5 Kriterien auf, die ein geeigneter Endophänotyp erfüllen sollte: Er sollte mit der Erkrankung assoziiert sein, d. h. die Häufigkeitsunterschiede zwischen Erkrankten und Gesunden sollten nachweisbar sein, zweitens sollte die Heritabilität mindestens 20 % betragen. Als drittes Kriterium sollte der Endophänotyp stabil über die Zeit sein und sich nicht abhängig von Erkrankungsphasen oder Medikamenten verändern. Des Weiteren sollte der Endophänotyp und die Erkrankung in Familien gemeinsam vererbt werden. Letztendlich sollte er in nicht-betroffenen Familienmitgliedern häufiger auftreten als in der Gesamtbevölkerung (Gottesman und Gould, 2003).

Zobel und Maier (2004) forderten zusätzlich, dass eine Vulnerabilität für die Erkrankung schon vor Erkrankungsbeginn, also bei bisher nicht erkrankten Menschen bestehen und sich in einer Abweichung von der Allgemeinbevölkerung bemerkbar machen sollte. Ein geeigneter Endophänotyp müsse nicht bei allen Erkrankten auftreten und könne mit anderen Erkrankungen assoziiert sein (Zobel und Maier, 2004).

Etablierte Endophänotypen für suizidales Verhalten sind früh auftretende Depressionen, neurokognitive Funktionen, wie z. B. Aufmerksamkeit, Wortflüssigkeit oder Exekutivfunktionen, eine Hypothalamus-Hypophysen-Adrenalin-Hyperaktivität und die

Persönlichkeitsmerkmale: Impulsivität und Aggression (Mann et al., 2009; Chistiakov et al., 2012).

Die in dieser Studie untersuchten Phänotypen wurden mittels Assoziationsstudien untersucht. Der Phänotyp „Aggression“ wurde in einer genomweiten Assoziationsstudie untersucht. Genomweite Studien ermöglichen einen hypothesenfreien Ansatz ohne die Beschränkung der Analyse auf einzelne Genabschnitte. Durch den hypothesenfreien Ansatz sollen neue Erkenntnisse über potenzielle, bisher unbekannte Kandidatengene gewonnen werden (Bochud, 2012). Hieraus könnten neue pathophysiologische Hypothesen und entsprechende Behandlungsziele formuliert werden (Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee, 2009).

Genomweite Studien decken nicht das gesamte menschliche Genom ab und können somit nicht alle Assoziationen detektieren. Da Genabschnitte gekoppelt vererbt werden, sind auch die im LD mit den SNPs liegenden DNA-Abschnitte von Bedeutung (Pritchard und Przeworski, 2001; Freudenberg et al., 2002). Möglich wäre, dass ein SNP im Kopplungsungleichgewicht mit einer funktionellen Variante liegt und so indirekt Einfluss auf die Aminosäuresequenz hat. Bei der SNP-Recherche über *NCBI (National Center for Biotechnology Information)* wurden gekoppelt vererbte Genbereiche berücksichtigt. SNPs mit einer minoren Allelfrequenz $\leq 1\%$ wurden in der vorliegenden Studie ausgeschlossen. Möglicherweise sind auch SNPs mit einer Allelfrequenz unter 1 % mit dem Endophänotyp „Aggression“ und dem Phänotyp „Suizidalität“ assoziiert, welche jedoch nur in enorm großen Stichproben detektiert werden könnten.

GWAS bedingen eine große Anzahl durchzuführender Tests, bei der Durchführung der Genotypisierungen können grundsätzlich sowohl technische als auch menschliche Fehler auftreten (Hirschhorn und Daly, 2005). Durch die hohe Anzahl der Tests wird ein sehr niedriger Signifikanzwert gefordert. Um Assoziationen zu detektieren, die genomweite Signifikanz erreichen, werden dementsprechend große Stichproben benötigt.

Im Vergleich zu anderen GWAS war die Stichprobe der GWAS (Phänotyp „Aggression“) relativ klein, sodass die Ergebnisse durch Störfaktoren beeinflusst werden könnten. Die geringe Stichprobengröße geht bei einer großen Anzahl von zu untersuchenden SNPs mit einer geringen Power einher, sodass die Wahrscheinlichkeit geringe Effekte einzelner SNPs aufzudecken sinkt (Spencer et al., 2009; Visscher et al., 2012).

Durch Festlegung auf eine ethnische Subgruppe wurde eine höhere genetische Homogenität und eine Vergleichbarkeit in der kaukasischen Ethnie geschaffen (Freudenberg et al., 2002; Bochud, 2012; Auton et al., 2015).

Die Studie zielte darauf ab, genetische Faktoren von Suizidalität unabhängig von psychiatrischen Erkrankungen zu untersuchen. Dafür war es erforderlich bei der Auswahl der beiden Stichproben den Einfluss psychiatrischer Erkrankungen der Probanden so weit wie möglich auszuschließen.

Für die genomweite Assoziationsstudie des Phänotyps „Aggression“ wurde eine Stichprobe durch eine zufällige Auswahl durch das Einwohnermeldeamt getroffen. Außerdem galten psychiatrische Erkrankungen in der Eigen- und Familienanamnese als Ausschlusskriterium. Zusätzlich wurde bei jedem Probanden ein strukturiertes, klinisches Interview durchgeführt (SKID), das psychische Störungen, Persönlichkeitsstörungen, die psychosoziale Beeinträchtigung sowie psychische, soziale und berufliche Leistungsfähigkeit erfragt (Wittchen et al., 1997). Auch wenn nicht ausgeschlossen werden kann, dass psychiatrische Erkrankungen betroffener Verwandter verschwiegen wurden oder nicht bekannt waren, kann angenommen werden, dass durch das mehrstufige Auswahlverfahren des Studienkollektivs, psychiatrische Vorerkrankungen weitestgehend ausgeschlossen wurden und somit der Einfluss auf die Folgeuntersuchung weitestgehend minimiert werden konnte.

Alle rekrutierten Patienten der beiden Stichproben des Phänotyps „Suizidversuch“ waren an Schizophrenie erkrankt. Die Patientengruppe der an Schizophrenie Erkrankten wurde ausgewählt, da Suizidalität in diesem Kollektiv im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gehäuft vorkommt. 4-13 % der schizophrenen Patienten begehen in ihrem Leben Suizid (Caldwell und Gottesman, 1990; Palmer et al., 2005). Die Tatsache, dass alle Patienten der Stichprobe an der gleichen psychiatrischen Erkrankung erkrankt waren und das Studienmodell die Stichproben in: „Suizidversuch in der Vergangenheit“ und: „Kein Suizidversuch in der Vergangenheit“ unterteilte, reduzierte die Wahrscheinlichkeit der Ergebnisbeeinflussung durch die schizophrene Grunderkrankung, schließt die Beeinflussung der Studienergebnisse jedoch nicht vollkommen aus.

Für die korrekte Durchführung und Auswertung des genannten SKID-Fragebogens in beiden Studienmodellen war die Expertise des Interviewers Voraussetzung. Hierfür mussten sich die Interviewer zunächst mit der Symptomatik psychiatrischer Erkrankungen auseinandersetzen und die korrekte Durchführung des genannten Fragebogens erlernen. Nach dem Aktenstudium und der Absprache mit den behandelnden Ärzten konnte die Durchführung des SKIDs erfolgen.

Betrachtet man die Stichprobe der GWAS (Phänotyp „Aggression“) genauer, fällt eine Überrepräsentation von Probanden mit niedrigen Aggressionswerten auf. Ein Grund für die niedrigen Aggressionswerte könnte gewesen sein, dass das Persönlichkeitsmerkmal Aggression in der Stichprobe mit der genutzten BGA-Skala nicht umfänglich erfasst

werden konnte. Aggression stellt ein multidimensionales Persönlichkeitsmerkmal dar (Bushman und Huesmann, 2010). Betrachtet man die Kriterien der BGA-Skala, fällt auf, dass überwiegend direkte, aktive Aggressionen dagegen weniger indirekte, passive Aggressionen erfasst werden: Wutausbrüche, Handgreiflichkeiten/Prügeleien, Beschädigung von Dingen, Disziplinprobleme in der Schule, Probleme mit Vorgesetzten und antisoziales Verhalten mit und ohne Polizeibeteiligung (Brown et al., 1979). Diese Items stellen eine sehr direkte Form der Aggression dar. Insbesondere bei Frauen, bei denen häufiger indirekte Aggressionen vorkommen, könnten dadurch sehr niedrige Aggressionswerte gemessen worden sein. Auch wenn evolutionär betrachtet das Persönlichkeitsmerkmal Aggression bei Männern besonders ausgeprägt zu sein scheint (Möller-Leimkühler, 2003), wird bei der Unterteilung nach Geschlecht deutlich, dass sich Aggressionen bei Männern und Frauen unterschiedlich äußern. Bei Männern zeigt sich besonders häufig die direkte, nach-außen-gerichtete Form der Aggression. Beim weiblichen Geschlecht ist die indirekte Aggression stärker ausgeprägt (Archer und Coyne, 2005). Dies könnte auch der Grund sein, warum in der Assoziationsanalyse „Aggression“ deutlich mehr nominal signifikante Assoziationen bei Männern im Vergleich zu Frauen detektiert wurden (17 nominal signifikante SNPs bei Vorliegen des Referenzallels mit im Mittel erhöhten Aggressionen bei Männern im Vergleich zu 13 bei Frauen). Bei der Erfassung der Aggressionswerte wurde eine modifizierte Form der BGA-Skala genutzt. Dabei wurden 2 Items, die als nicht mehr zeitgemäß erachtet wurden, nicht erfasst. Durch die Modifizierung der BGA-Skala ist keine nennenswerte Veränderung der erfassten Aggressionswerte anzunehmen, da diese sich auf den Militärdienst und die Einbeziehung des Militärgerichtes bezogen und anzunehmen ist, dass die meisten der Probanden die Fragen mit 0 beantwortet hätten.

Auch die Überrepräsentation von Probanden mit hohem Bildungsabschluss ($n = 245$) im Vergleich zu Probanden mit niedrigem Schulabschluss ($n = 96$) in der Stichprobe der GWAS (Endophänotyp „Aggression“) könnte einen Einfluss auf die im Mittel niedrigen Aggressionswerte gehabt haben, da ein hoher sozioökonomischer Status in Deutschland einen positiven Einfluss auf die physische und psychische Gesundheit hat (Lampert et al., 2013; Jacobi et al., 2014). Dies könnte zu mehr Lebenszufriedenheit und weniger Aggressionen führen. Gleichzeitig zeigte eine Studie von Zhou et al. (2017) einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen Bildungsniveau der Eltern und erhöhten Aggression der Kinder. Ein hohes Maß an Bildung könnte demnach zu einer gesellschaftsadaptierten, akzeptierten Form der Aggressionsausübung und somit zu einer indirekten, passiven Form von Aggressionen führen. Der genutzte Fragebogen erfasst demnach nicht alle Dimensionen der Aggression. Es ist in diesem Zusammenhang davon auszugehen, dass die insgesamt relativ niedrigen

Aggressionswerte der ausgewählten Probandengruppe durch den Fragebogen bedingt sind. Dies unterstreicht die Notwendigkeit multidimensionaler Fragebögen, u. A. mit Erfassung direkter und indirekter Aggression.

Zusätzlich ist zu beachten, dass Aggressionen mit einem Selbstauskunftsfragebogen eruiert wurden. Das menschliche Verlangen nach gesellschaftlicher Erwünschtheit und ein sozial nicht-akzeptiertes Verhalten wie Aggression führen zu zögerlichen Aussagen über das Ausmaß der eigenen Aggressionen (Ramírez und Andreu, 2006). Richardson und Green (2003) zeigen jedoch eine Vergleichbarkeit in der Validität von Selbst- und Fremdauskunftsfragebögen.

In den Assoziationsstudien des Phänotyps „Suizidversuch“ wurde Suizidalität bei allen Patienten im Rahmen der Anamnese erfragt. Es wurden Todeswünsche (aktive und passive), Suizidgedanken, Suizidpläne und konkrete Vorbereitungen von Suizidversuchen erfasst. Außerdem wurden Suizidversuche in der Vergangenheit und deren Methodik eruiert.

Besonders durch die gesellschaftliche Tabuisierung des Themas wird Suizidalität häufig verschwiegen (Klonsky et al., 2016). Die vollständige Erfassung der Suizidalität war dementsprechend abhängig von der Ehrlichkeit der Patienten und konnte dadurch nicht vollständig sichergestellt werden.

Aufgrund der ausgeprägten Heterogenität des Phänotyp „Suizidalität“ (Mann et al., 2009) und unter der Annahme, dass Suizidgedanken und Suizidversuche einen abweichenden genetischen Ursprung haben könnten (Brent und Mann, 2005) wurde in den Assoziationsstudien der Phänotyp als „Suizidversuch in der Vergangenheit“ definiert. Andere Ausprägungen von Suizidalität wie Suizidgedanken oder Planungen eines Suizidversuches wurden außer Acht gelassen, um einen homogenen Phänotyp zu bilden.

In der Annahme, dass Suizidversuche mit harten Methoden ein stärkerer Ausdruck final angelegter Suizidversuche sind, als Suizidversuche mit weichen Methoden, würden Suizidversuche mit harten Methoden den Phänotyp Suizid am besten abbilden. Da harte Methoden häufig zu einem letalen Ende führen (Rübenach, 2007, abgerufen am: 05.03.2023), kann man annehmen, dass diese in Studien mit dem Phänotyp „Suizidversuch“ und somit auch in dieser Studie unterrepräsentiert sind.

5.2 Inhaltliche Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Einordnung der Ergebnisse der Assoziationsstudien

Der mit $p = 7,45E-07$ signifikanteste SNP (rs9319281) der GWAS „Aggression“ zeigte bei Vorliegen des Referenzallels G, in den Berechnungen nach dem Geschlecht, sowohl bei Männern als auch bei Frauen eine nominal signifikante Assoziation mit im Mittel erhöhten Aggressionswerten auf der BGA-Skala. Die Ergebnisse weisen auf einen Zusammenhang des SNP mit Aggression bei beiden Geschlechtern hin. In den Berechnungen mit dem Phänotyp „Suizidversuch“ konnte keine Assoziation dieses SNPs detektiert werden ($p = 4,348E-01$).

In den Berechnungen nach Geschlecht in der GWAS „Aggression“ war der SNP rs2381464, bei Vorliegen des Referenzallel T, mit einem p-Wert von $1,53E-06$, am signifikantesten mit Aggressionen bei Männern assoziiert. Er zeigte auch in der Interaktionsberechnung zwischen Genotyp und Geschlecht einen signifikanten Zusammenhang des Referenzallels mit erhöhten Aggressionswerten bei Männern im Vergleich zu Frauen ($p = 3,10E-05$). In der Assoziationsstudie mit dem Phänotyp „Suizidversuch“ (Stichprobe B) zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang des SNPs mit dem Phänotyp ($p = 7,663E-01$).

In den Berechnungen des Phänotyps „Suizidversuch“ zeigte der SNP rs258816 auch nach der Korrektur für multiples Testen eine signifikante Assoziation in Stichprobe B. Die OR von 0,65 (95 % KI: 0,51-0,83) deutet auf einen protektiven Effekt hinsichtlich des Phänotyps hin, der p-Wert lag bei $5,018E-04$. Bei Vorliegen des Referenzallels A bei Männern zeigte der SNP eine nominal signifikante Assoziation mit im Mittel niedrigen Aggressionswerten auf der BGA-Skala ($p = 3,70E-05$) und in der Interaktionsberechnung nach Geschlecht einen p-Wert von $4,44E-03$, was auf eine protektive Funktion des Allels hinweist. Der SNP ist demnach bei Vorliegen des Referenzallels mit im Mittel niedrigen Aggressionswerten bei Männern und einem reduzierten Risiko für einen Suizidversuch assoziiert. In der Replikationsstichprobe (Stichprobe C) zeigte sich keine Assoziation mit dem Phänotyp.

Ein weiterer SNP rs1364149 zeigte hinsichtlich des Phänotyps „Suizidversuch“ in der Stichprobe B einen Trend zu einer Assoziation und in der Stichprobe C nahezu einen Trend (Stichprobe B: $p = 5,985E-02$; Stichprobe C: $p = 1,095E-01$) sowie eine OR von 0,79 (95 % KI: 0,61-1,01) in der Stichprobe B und eine OR von 0,62 (95 % KI: 0,34-1,11) in der Stichprobe C. Dementsprechend könnte angenommen werden, dass der SNP bei Vorliegen des Referenzallels einen protektiven Effekt hinsichtlich des Auftretens eines

Suizidversuches haben könnte. In der genomweiten Assoziationsstudie zeigte sich bei beiden Geschlechtern eine nominal signifikante Assoziation des SNPs mit im Mittel niedrigen Aggressionswerten (Referenzallel A).

Zwei der SNPs, rs17736997 und rs7791880 zeigten bei Vorliegen der Referenzallele eine Risikoerhöhung für Suizidalität bei im Mittel erhöhten Aggressionswerten auf der BGA-Skala.

Der SNP rs17736997 zeigte eine nominal signifikante Assoziation mit einem „Suizidversuch“ und eine OR von 1,56 (95 % KI: 1,12-2,17, $p = 8,190E-03$) in Stichprobe B. In der Stichprobe C konnte keine Assoziation detektiert werden. In der GWAS war der SNP bei Vorliegen des Referenzallels mit im Mittel erhöhten Aggressionswerten bei beiden Geschlechtern assoziiert. Dies deutet darauf hin, dass der SNP bei Vorliegen des Referenzallels G, sowohl mit erhöhten Aggressionen und dem Phänotyp „Suizidversuch“ assoziiert und das Risiko für Suizidalität bei Vorliegen des Referenzallels erhöht ist.

Bei dem SNP rs7791880 (Stichprobe B: $p = 6,175E-02$, OR = 1,45 (95 % KI: 0,99-2,15)) zeigte sich ein Trend einer Assoziation bei Vorliegen des Referenzallels mit erhöhtem Risiko für einen Suizidversuch (*Odds Ratio* > 1) in der Stichprobe B. In der Replikationsstichprobe zeigte sich keine signifikante Assoziation des SNPs mit dem Phänotyp „Suizidversuch in der Vergangenheit“. Bei Vorliegen des Referenzallels G war der SNP rs7791880 bei Frauen mit im Mittel erhöhten Aggressionen auf der Brown Goodwin Aggressionsskala assoziiert ($p = 1,88E-05$). Somit kann auch hier die Annahme einer Risikoerhöhung für einen Suizidversuch, bei Vorliegen des SNPs mit dem jeweiligen Referenzallel, getroffen werden.

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Assoziationsstudien mit dem Phänotyp „Suizidversuch“ zeigte sich, dass bei signifikanten p-Werten, ein Zusammenhang der Referenzallele zwischen im Mittel hohen Aggressionen auf der BGA-Skala und einem erhöhten Risiko für Suizidalität und im Mittel niedrigen Aggressionen auf der Brown-Goodwin Aggressionsskala und einem erniedrigten Risiko für Suizidalität vermutet werden kann.

5.2.2 Einordnung der Ergebnisse der polygenen Risikoscore-Analyse

Insgesamt zeigten die Ergebnisse der polygenen Risikoscore-Analyse inkonsistente Ergebnisse. Es zeigten sich signifikant-assoziierte SNPs im 3. SNP-Set. Dies deutet darauf hin, dass insbesondere die SNPs des 3. SNP-Sets bei Vorliegen des jeweiligen Referenzallels Einfluss auf den Endophänotyp „Aggression“, als auch auf den Phänotyp

„Suizidversuch“ haben. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass Personen, die genetisch für Aggressionen prädisponiert sind, ebenfalls häufiger von Suizidversuchen betroffen sein könnten.

Die anderen SNP-Sets zeigten keine signifikanten Assoziationen. Es fällt auf, dass die Signifikanz der p-Werte in SNP-Sets mit zunehmender SNP-Anzahl abnimmt. Insbesondere in den SNP-Sets 6-9 fällt ein deutlicher Abfall der erklärten Varianz, ab einem p-Wert von $p \geq 0,2$, auf. Dies könnte auf die insgesamt geringe Anzahl von SNPs zurückzuführen sein oder aber, dass im 3. SNP-Set mehr SNPs mit einem tendenziell größeren Effekt vorkommen.

5.2.3 Diskussion der relevanten SNPs in Bezug auf die Genfunktionen

Im Folgenden soll auf die Lokalisationen und Genfunktionen der relevantesten SNPs eingegangen und die Ergebnisse auf dem Hintergrund der bisherigen Forschungslage diskutiert und eingeordnet werden.

13 der 27 SNPs liegen in intronischen Genbereichen, sie werden bei Spleißvorgängen aus der DNA entfernt. Dennoch geht man davon aus, dass intronische Bereiche Funktionen vermitteln, bspw. Steuerungsfunktionen im Bereich von Rezeptoren oder Transportern, das Spleißen der mRNA beeinflussen oder zu veränderter Bindung von Transkriptionsfaktoren führen. Intronische SNPs können außerdem an der Veränderung der DNA-Methylierung (epigenetischer Einfluss) mitwirken und durch erbliche Veränderungen in der Gen-Expression zur Ausprägung des Phänotyps beitragen (Jo und Choi, 2015). Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen sind schwer replizierbar und sind noch wenig in genomweiten Ansätzen untersucht worden. Die Hoffnung liegt darin durch ein größeres Verständnis epigenetischer Vorgänge, besonders im Zusammenhang mit genetischen Variationen und Genexpression, einen direkten, quantifizierbaren Zusammenhang zwischen mutmaßlichen Umwelteinflüssen und pathogenetischen Prozessen zu finden (Hardy und Singleton, 2009).

Die 27 *top SNPs* liegen auf 13 unterschiedlichen Chromosomen. 13 der SNPs liegen in bereits definierten Genabschnitten, die restlichen Polymorphismen in intragenetischen DNA-Bereichen. Auf den Chromosomen 1 und 5 befinden sich insgesamt 10 der LD- unabhängigen 24 SNPs. 6 SNPs sind auf Chromosom 1, 4 SNPs auf Chromosom 5 lokalisiert. Von den 10 im Kapitel detaillierter und im Zusammenhang mit der Gehirnentwicklung beschriebenen SNPs liegen 5 SNPs auf den zwei genannten

Chromosomen. Dies könnte auf einen stärkeren Zusammenhang der Phänotypen mit den Chromosomen 1 und 5 hinweisen.

Der SNP rs9319281 liegt in einem intergenetischen Bereich auf Chromosom 13. Das nächstgelegene Gen ist das *RNF6-Gen* (*ring finger protein 6 [Homo sapiens (human)]*). *Gene ID: 6049, updated on 6-Nov-2022*), welches 4007 Basenpaare aufwärts des DNA-Strangs liegt (Brown et al., 2015; Sayers et al., 2022; National Center for Biotechnology Information (NCBI) Gen/ dbSNP-Datenbank, 05.03.2023, abgerufen am: 05.03.2023). Das Gen *RNF6* scheint einen Einfluss auf das Wachstum von Axonen, insbesondere im Hippocampus zu haben, was Tursun et al. (2005) in Mäusen nachwiesen (Tursun et al., 2005). Außerdem scheint es die Transkriptionsregulation der Keimzelldifferenzierung zu beeinflussen. Es wird als potenzielles Tumorsuppressor-Gen beschrieben. So ist es an der Regulierung des Zellwachstums, der Zellproliferation, der Apoptose und der Zelladhäsion beteiligt (Tang et al., 2021; Sayers et al., 2022).

Der SNP rs2381464 liegt im Intron des *ARHGAP15-Gens* (*Rho GTPase activating protein 15 [Homo sapiens (human)]*). *Gene ID: 55843, updates on 5-Aug-2022*) auf Chromosom 1 (Brown et al., 2015; Sayers et al., 2022; National Center for Biotechnology Information (NCBI) Gen/ dbSNP-Datenbank, 05.03.2023, abgerufen am: 05.03.2023) und wird v. a. während der Gehirnentwicklung in Interneuronen exprimiert und beeinflusst über die Rho-GTPase RAC1 (*Rac family small GTPase 1*) die Gehirnentwicklung, u. a. im Bereich der Neuro-, Synaptogenese sowie der Neuroplastizität und neuronalen Migration (Sayers et al., 2022; Liaci et al., 2022). Sun et al. (2017) stellten hierzu fest, dass in Glioblastomzellen eine verminderte Expression von *Forkhead Box P3 (FOXP3)* vorliegt, was in der Folge zu einer Überexpression von *ARHGAP15* führe und dadurch eine RAC1-Inaktivierung hervorrufe, was u. a. eine gestörte Zellmigration zur Folge habe (Sun et al., 2017). Eine intronische Variante im *FOXP2-Gen* (*forkhead box P2*) wurde in einer aktuellen GWAS mit dem Phänotyp „aggressives Verhalten“ assoziiert (Tielbeek et al., 2022). Im *ARHGAP15-Gen* wurden von Dick et al. (2010), 13 SNPs publiziert, die mit dem Phänotyp „Verhaltensstörung in der Kindheit“ und „Suizidversuch bei alkoholabhängigen Probanden“ assoziiert waren (Dick et al., 2010). Die Verhaltensstörung wurde in der genannten Studie nach DSM III-R definiert und retrospektiv erhoben. Eine „Verhaltensstörung in der Kindheit“ geht mit Aggressionen einher. Die von Dick et al. (2010) beschriebenen Assoziationen unterstützen dementsprechend die Annahme eines Zusammenhangs zwischen dem Genbereich, erhöhten Aggressionswerten und Suizidalität.

Der SNP rs258816 liegt im Intron des *ARHGAP26*-Gens (*Rho GTPase activating protein 26 [Homo sapiens (human)]*). Gene ID: 23092, updated on 8-Dec-2022) auf Chromosom 5, welches am häufigsten im Gehirn exprimiert wird (Sherry et al., 2001; Brown et al., 2015; Sayers et al., 2022; National Center for Biotechnology Information (NCBI) Gen/ dbSNP-Datenbank, 05.03.2023, abgerufen am: 05.03.2023). Neben anderen biologischen Prozessen, wird angenommen, dass Rho-GTPase-aktivierende Proteine an der Entwicklung des Nervensystems, u. a. durch die Beeinflussung des Axonwachstums beteiligt sind (Luo et al., 1994; Zipkin et al., 1997). In dem angrenzenden Gen *NR3C1*, detektierten Szczepankiewicz et al. (2011) sowohl Assoziationen mit dem Phänotyp „Depression“ (rs6198), als auch mit dem Phänotyp „Depression bei bipolarer Erkrankung“ (rs33388).

Der SNP rs1364149 liegt in einem bisher nicht charakterisierten RNA-Gen (*LOC101927605, [Homo sapiens (human)]*). Gene ID: 101927605, updated on 28-April-2022 auf Chromosom 16 (Sherry et al., 2001; Brown et al., 2015; Sayers et al., 2022; National Center for Biotechnology Information (NCBI) Gen/ dbSNP-Datenbank, 05.03.2023, abgerufen am: 05.03.2023), der in einer Studie von Tan et al. (2022) eine Korrelation mit Anti-Cytomegalievirus-IgG-Spiegeln und Hinweise auf ein dadurch erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufzeigte (Tan et al., 2022).

Der SNP rs17736997 liegt in einem bisher unbekannten Genabschnitt auf Chromosom 6. Das nah liegende *TIAM2*-Gen (*TIAM Rac1 associated GEF 2, [Homo sapiens (human)]*). Gene ID: 26230, updated on 26-Oct-2022 kodiert für einen Guanin-Nucleotid-Austauschfaktor und scheint eine Rolle bei der Entwicklung von neuronalen Zellen zu spielen (Sherry et al., 2001; Brown et al., 2015; Sayers et al., 2022; National Center for Biotechnology Information (NCBI) Gen/ dbSNP-Datenbank, 05.03.2023, abgerufen am: 05.03.2023). Es wird v. a. im Gehirn exprimiert und scheint mit Prozessen der strukturellen Entwicklung und Differenzierung des Gehirns, der Serotonin-bezogenen Signalübertragung, aber auch mit neuro-behavioralen Entwicklungsstörungen assoziiert (Chu et al., 2020).

Der SNP rs7791880 liegt im Intron des *LINC-PINT*-Gens (*long intergenetic non-protein coding RNA, p53 induced transcript, [Homo sapiens (human)]*). Gene ID: 378805, updated on 25-Dec-2022) auf Chromosom 7, ein nicht-kodierender RNA-Abschnitt, der in einer Studie mit Knockout-Mäusen als mitverantwortlich für die Zellentwicklung angesehen wurde (Sauvageau et al., 2013). In der Nähe des SNP rs7791880 liegt das *MKLN1*-Gen (*muskelin 1 [Homo sapiens (human)]*). Gene ID: 4289, updated on 6-Nov-

2022) (Sherry et al., 2001; Brown et al., 2015; Sayers et al., 2022; National Center for Biotechnology Information (NCBI) Gen/ dbSNP-Datenbank, 05.03.2023, abgerufen am: 05.03.2023), in dem Shyn et al. (2011) eine genetische Variante detektierten, die mit dem Phänotyp „Depression“ assoziiert war. Eine weitere Assoziation in dem Gen wurde von Nassan et al. (2016) publiziert, eine Assoziation des SNP rs114034759 mit frühbeginnender Bipolarer Störung (Nassan et al., 2017). Das *MKLN1-Gen* ist an verschiedenen biologischen Prozessen beteiligt, u. A. der Signaltransduktion im Sinne der synaptischen Übertragung, der Entwicklung der Zellform und dem Aufbau des Actin-Zytoskeletts, z. B. der Dendriten der Wirbelsäule, wie Muhia et al. (2022) aufzeigten (Muhia et al., 2022).

Ergänzend zu nennen ist der SNP rs6444279, der im intronischen Bereich des *LPP-Gens* (*LIM domain containing preferred translocation partner in lipoma [Homo sapiens (human)]*). *Gene ID: 4026, updated on 5-Feb-2023*) auf Chromosom 3 liegt (Sherry et al., 2001; Brown et al., 2015; Sayers et al., 2022; National Center for Biotechnology Information (NCBI) Gen/ dbSNP-Datenbank, 05.03.2023, abgerufen am: 05.03.2023). Vom *LPP-Gen* wird angenommen, dass es eine Rolle in der Zellentwicklung spielt: der Zellmigration, -proliferation und -transkription (Grunewald et al., 2009) und wurde im Zusammenhang mit Veränderungen der weißen Substanz im Gehirn von bipolar erkrankten Patienten beschrieben (rs1975991) (Sprooten et al., 2013).

Ein auf Chromosom 1 liegender SNP, rs9662923, liegt im Intron des *ADGRL2-Gens* (*adhesion G protein-coupled receptor L2 [Homo sapiens (human)]*). *Gene ID: 23266, updated on 5-Feb-2023*), welches für ein Adhäsions-G-Protein gekoppelten Rezeptor L2 kodiert liegt (Sherry et al., 2001; Brown et al., 2015; Sayers et al., 2022; National Center for Biotechnology Information (NCBI) Gen/ dbSNP-Datenbank, 05.03.2023, abgerufen am: 05.03.2023). Das *ADGRL2-Gen* wird mit der Gehirnentwicklung in Verbindung gebracht (Vezain et al., 2018). Insbesondere im Bereich der parahippocampalen Zell-Zell-Erkennung scheint der Adhäsions-G-Protein gekoppelte Rezeptor L2 für die Signalvermittlung an prä- und postsynaptischen Neuronen zuständig (Donohue et al., 2021). Im *ADGRL2-Gen* wurde eine Assoziation eines SNPs (rs11163372) mit dem Persönlichkeitsmerkmal „Temperament“ (erfasst mit der Temperament-Skala von Cloninger) gefunden (Service et al., 2012; Donohue et al., 2021).

Auch der SNP rs972535 liegt auf Chromosom 1, im Intron des *FMN2-Gens* (*formin 2 [Homo sapiens (human)]*). *Gene ID: 56776, updated on 22-Sep-2022*. *FMN2* wird vor allem im Gehirn exprimiert und kodiert für ein Formin-homologieprotein (Sherry et al.,

2001; Brown et al., 2015; Sayers et al., 2022; National Center for Biotechnology Information (NCBI) Gen/ dbSNP-Datenbank, 05.03.2023, abgerufen am: 05.03.2023). Das *FMN2-Gen* wurde von Lee et al. (2017) mit Gehirnfunktionen wie u. a. Kognition, Gedächtnis, Verhaltens- und Lernprozessen sowie sensorischer Wahrnehmung von Geräuschen assoziiert (Lee et al., 2017). Laut Law et al. (2014) kann eine Mutation im *FMN2-Gen* zu intellektuellen Einschränkungen führen und laut Agís-Balboa et al. (2017) war das Gen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Demenz mit frühem Beginn assoziiert (Law et al., 2014; Agís-Balboa et al., 2017). Sun et al. (2022) fanden Hinweise auf einen Zusammenhang des *FMN2-Gens* und Autismus-Spektrum-Störungen (Sun et al., 2022). Mick et al. (2014) publizierten eine Assoziation des Phänotyps „Anger“ („Angry Temperament“ erfasst mit einer Subskala des Spielberger State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventars) mit einer genetischen Variante (rs16840114) im *FMN2-Gen* (Mick et al., 2014).

Die SNPs rs786847 und rs2892421, die eine Assoziation mit dem Endophänotypen „Aggression“ zeigten, liegen im *SEMA5A-Gen* (*semaphorin 5A [Homo sapiens (human)]*). *Gene ID: 9037, updated on 12-Feb-2023*). Das *Semaphorin5A-Gen (SEMA5A)* liegt auf Chromosom 5 und gehört zu den Semaphorin-Genen, die Membranproteine kodieren. Es wird angenommen, dass die Semaphorin-Gene Einfluss auf die Neurogenese und Neuroapoptose haben (Sherry et al., 2001; Brown et al., 2015; Sayers et al., 2022; National Center for Biotechnology Information (NCBI) Gen/ dbSNP-Datenbank, 05.03.2023, abgerufen am: 05.03.2023). Mick et al. berichteten 2014 von Assoziationen des *SEMA3A-Gens* und axonaler Wegfindung (Mick et al., 2014). Es wird angenommen, dass auch das *SEMA5A-Gen*, sowohl eine Beteiligung an der axonalen Wegfindung (Lin et al., 2009), als auch am Axonwachstum und der Beeinflussung der Hippocampusstruktur hat (Zhu et al., 2014). Die Semaphorin-Gene seien, laut Pasterkamp (2012), über verschiedene Prozesse u. a. der axonalen Polarisierung und Sortierung an der neuronalen Signalübertragung beteiligt (Pasterkamp, 2012). Bisher wurde das Gen mit verschiedenen Phänotypen assoziiert, u. A. mit Parkinson, Autismus und mit dem Cri-du-chat Syndrom, letzteres als direkter Hinweis auf eine defekte Gehirnentwicklung (Simmons et al., 1998; Sherry et al., 2001; Ding et al., 2008; Weiss et al., 2009; Yu et al., 2014; Brown et al., 2015; Sayers et al., 2022; National Center for Biotechnology Information (NCBI) Gen/ dbSNP-Datenbank, 05.03.2023, abgerufen am: 05.03.2023). Wei et al. (2021) identifizierten 16 Gene, darunter das *SEMA5A-Gen*, die im Gyrus dentatus des Hippocampus exprimiert werden und eine hohe Korrelation mit dem Auftreten von *Major Depression* im Tiermodell aufzeigten (Wei et al., 2021). Außerdem wurde von Zhao et al. (2018) über das *PLXNA2-Gen (plexin A2)*, welches mit

Schizophrenie assoziiert scheint, ein Zusammenhang von *SEMA5A* und der Entwicklung psychischer Gesundheit, bzw. Störungen abgeleitet, da *SEMA5A* über Signalübertragung auf *PLXNA2* wirkt und dieses Gen wiederum maßgeblich an der Entwicklung des Gyrus dentatus beteiligt ist (Zhao et al., 2018).

Ein signifikant mit dem Endophänotyp „Aggression“ assoziierter SNP, rs1923298, liegt im *SLC1A2-Gen* (*solute carrier family 1 member 2 [Homo sapiens (human)]*). Gene ID: 6506, updated on 22-Jan-2023). Das *SLC1A2-Gen* liegt auf Chromosom 11 und wird vorwiegend im Gehirn exprimiert. Es kodiert ein Transportprotein, was Glutamat aus dem extrazellulären Raum transportiert und somit eine übermäßige Aktivierung der Glutamatrezeptoren und dadurch eine neuronale Schädigung verhindert (Sherry et al., 2001; Brown et al., 2015; Sayers et al., 2022; National Center for Biotechnology Information (NCBI) Gen/ dbSNP-Datenbank, 05.03.2023, abgerufen am: 05.03.2023). Deng et al. (2004) untersuchten 11 Polymorphismen im *SLC1A2-Gen* im Zusammenhang mit Schizophrenie, dabei zeigte sich keine signifikante Assoziation der einzelnen SNPs. Jedoch konnte in der kumulativen Haplotyp-Assoziationsanalyse eine signifikante Haplotyp-Assoziation detektiert und repliziert werden (Deng et al., 2004). Ein Gendefekt im *SLC1A2-Gen* wird mit verschiedenen weiteren psychiatrischen Störungen in Verbindung gebracht, u. A. mit Alzheimer, Bipolarer Störung und Depression (Deng et al., 2004; Spangaro et al., 2012; Medina et al., 2013; Zoltowska et al., 2018; Poletti et al., 2019; Alijanpour et al., 2023). Poletti et. al, beschrieben 2014 einen Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen, schlechten Erfahrungen in der Kindheit und einer verminderten grauen Substanz im Hippocampus (Poletti et al., 2014).

Zusammengefasst, liegen die beschriebenen genetischen Varianten in Genbereichen bei denen angenommen wird, dass sie einen Einfluss auf die neuronale Entwicklung haben. Insbesondere der Prozess der Neurogenese und dabei die axonale Wegfindung, scheint einen Zusammenhang mit dem Persönlichkeitsmerkmal Aggression (Mick et al., 2014; Zhang-James und Faraone, 2016) und auch Suizidalität (Mirkovic et al., 2016; Sokolowski et al., 2016; Kimbrel et al., 2022) zu haben. Inwiefern diese pathophysiologischen Mechanismen Einfluss auf die Genese von Aggression und von Suizidalität haben, ist noch weitgehend unbekannt. Es ist jedoch anzunehmen, dass bei dem Phänotyp „Aggression“ und „Suizidalität“ insbesondere im Bereich des Hippocampus und der Amygdala eine neuronale Beeinflussung vorliegen könnte (Fernandez-Castillo und Cormand, 2016; van Donkelaar et al., 2018).

6 Zusammenfassung und Fazit

Auch wenn die Suizidraten in Deutschland und in den meisten europäischen Ländern in den letzten Jahrzehnten stetig gesunken sind, stellt der Suizid weiterhin eine der häufigsten Todesursachen weltweit dar (WHO, 2021, abgerufen am: 08.02.2023).

Ein wichtiger Risikofaktor ist das Vorliegen einer psychiatrischen Grunderkrankung, denn über 80 % der Suizidenten weisen eine psychiatrische Erkrankung auf. Dennoch begehen nicht alle Menschen mit einer psychiatrischen Erkrankung Suizid. Neben dem Vorkommen psychiatrischer Erkrankungen sind viele weitere Risikofaktoren bekannt (Schmidtke et al., 2004). Suizidalität tritt in bis zu 15 % aller psychiatrischen Notfälle auf und bleibt ein im klinischen Alltag schwer diagnostizierbares Syndrom (Mavrogiorgou et al., 2011). Dies ist besonders daran zu erkennen, dass 50 % der Suizidopfer innerhalb eines Monats vor der Suizidhandlung professionelle Hilfe aufsuchen (Mann et al., 1999). Zusätzlich sind die therapeutischen Möglichkeiten stark begrenzt. Medikamente, die in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen zum Einsatz kommen, zeigen nur teilweise Erfolg in der Verbesserung suizidalen Verhaltens sowie in der Reduktion der Suizidraten (Chistiakov et al., 2012). Neben Lithium bei bipolar-affektiven Störungen und Suizidalität (Del Matto et al. 2020) und Clozapin bei Patienten mit schizophrener Erkrankung (Taipale et al., 2020) sind die Daten zu einem antisuizidalen Effekt von Esketamin vielversprechend (Hochschild et al., 2021). Fortschritte im Bereich Prävention, Diagnostik, Intervention und der medikamentösen Therapie könnten dazu führen, die genannten Suizidraten zu senken und dadurch die persönliche Tragödie dieses Ereignisses zu verhindern, aber auch die wirtschaftlichen Kosten zu senken.

Im Rahmen der vorliegenden Assoziationsstudien wurde untersucht, welche genetischen Varianten den Endophänotyp „Aggression“ und den Phänotyp „Suizidversuch“ beeinflussen und ob die beiden Phänotypen gemeinsame genetische Variationen aufweisen. Dazu wurde zunächst eine Genomweite Assoziationsstudie (GWAS) bei einer psychiatrisch gesunden Stichprobe durchgeführt, deren *Lifetime*-Aggressivität mit der Brown Goodwin Aggressionsskala (BGA) erhoben wurde. Die GWAS umfasste 527 Probanden, bei denen insgesamt eine Anzahl von 272.110 SNPs untersucht wurde. Keiner der SNPs zeigte eine genomweite Assoziation mit „Aggression“, einer der SNPs war jedoch nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen nahezu signifikant mit „Aggression“ assoziiert. 27 der 272.110 *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) waren mit $p \leq 0.0001$ signifikant mit „Aggression“ auf der BGA-Skala assoziiert.

In einem zweiten Schritt wurden die *top SNPs* der GWAS in zwei Assoziationsstudien mit schizophrenen Patienten (605 Patienten in der Stichprobe B und 103 Patienten in der Stichprobe C) auf eine Assoziation mit dem Phänotyp „Suizidversuch“ untersucht. Die Ergebnisse der Untersuchungen in Stichprobe B zeigten eine signifikante Assoziation nach Korrektur für multiples Testen mit dem Phänotyp „Suizidversuch“. Ein weiterer SNP war nominal signifikant mit einem „Suizidversuch in der Vergangenheit“ assoziiert. Zwei SNPs zeigten einen Trend zu einer Assoziation mit dem Phänotyp „Suizidversuch“, wobei einer der SNPs in der Replikationsstichprobe (Stichprobe C) mit $p = 0,110$ nahezu einen Trend aufwies.

Abschließend wurde eine polygene Risikoscore-Analyse berechnet. Die Varianz suizidalen Verhaltens, die durch SNPs der GWAS „Aggression“ erklärt werden konnte, lag bei 1,4 %.

Die Ergebnisse der Assoziationsstudien weisen auf einen Zusammenhang der gefundenen genetischen Varianten mit dem Endophänotyp „Aggression“ hin und zeigen Hinweise auf Assoziationen der SNPs mit dem Phänotyp „Suizidversuch“. Es gab außerdem Hinweise darauf, dass Aggressionen bei Männern und Frauen in unterschiedlichen DNA-Bereichen lokalisiert sein könnten. Der Endophänotyp „Aggression“ scheint sowohl gemeinsame, als auch vom Phänotyp „Suizidversuch“ unabhängige, genetische Varianten aufzuweisen.

Die Ergebnisse der polygenen Risikoscore-Analyse zeigten, dass das Merkmal „Aggression“ an der genetischen Varianz suizidalen Verhaltens beteiligt zu sein scheint. Die Ergebnisse geben Anlass zu der Annahme, dass im Mittel hohe Aggressionswerte mit einem erhöhten Suizidrisiko unabhängig von einer psychiatrischen Erkrankung einhergehen. Da Umweltfaktoren, therapeutische Interventionen oder andere nicht-genetische Faktoren das Krankheitsrisiko beeinflussen, sind die Ergebnisse von polygenen Risikoscore-Analysen jedoch nicht als absolut zu verstehen (Sugrue und Desikan, 2019).

Die These gemeinsamer genetischer Varianten der Phänotypen „Aggression“ und „Suizidversuch“ könnte durch die Ergebnisse der beiden Assoziationsstudien und die Berechnung der polygenen Risikoscore-Analyse, in denen Hinweise auf diesen Zusammenhang gefunden wurden, unterstützt werden.

Es konnten verschiedene neue Genbereiche gefunden werden, die signifikant mit „Aggression“ assoziiert waren und einen Einfluss auf suizidales Verhalten zu haben scheinen.

Die Datenbankrecherche über die *NCBI Gen/ dbSNP*-Datenbank zeigte, dass abgesehen von dem SNP rs1923295, der von Deng et al. (2004) im Zusammenhang mit

Schizophrenie publiziert wurde, keiner der detektierten SNPs im Zusammenhang mit psychischen Erkrankungen publiziert wurde, auch nicht im Zusammenhang mit „Aggression“ oder „Suizidalität“. Jedoch liegen einige der vielversprechendsten SNPs in Genen, bzw. in der Nähe von Genen, bei denen ein Zusammenhang mit der neuronalen Entwicklung und anderen biologischen Prozessen angenommen werden kann. So konnte für einige der Gene u. A. eine Beteiligung an der axonalen Wegfindung, des Axonwachstums und GTPase-Aktivierung nachgewiesen werden (Luo et al., 1994; Zipkin et al., 1997; Vezain et al., 2018; National Center for Biotechnology Information (NCBI) Gen/ dbSNP-Datenbank, 05.03.2023, abgerufen am: 05.03.2023). Darüber hinaus wurden Genbereiche detektiert, deren Funktion aktuell noch weitgehend ungeklärt, bzw. unbekannt ist. Inwiefern die neurobiologischen Mechanismen Einfluss auf die Genese von Aggression und von Suizidalität nehmen, gilt es noch herauszufinden.

Die Studienergebnisse machen deutlich, dass die Heterogenität von Suizidalität und des Endophänotyps „Aggression“ weiterhin eine große Herausforderung darstellen. Ein komplexes Verhalten wie Suizidalität ist nicht durch einzelne Genveränderungen erklärbar. Insbesondere haben die einzelnen genetischen Varianten nur einen geringen Anteil am erhöhten Krankheitsrisiko (Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee, 2009). Um die ermittelten Assoziationen und die in dieser Studie detektierten Genabschnitte zu untermauern, sollten weitere Studien die Ergebnisse überprüfen. Durch größere Stichproben und homogenere Phänotypen könnte die Signifikanz der Ergebnisse erhöht werden. Dementsprechend ist die Zusammenarbeit in internationalen Konsortien unabdingbar, da so die Zusammenführung von Stichproben ermöglicht und entsprechend größere Fallzahlen untersucht werden können, wodurch die Signifikanz der Ergebnisse erhöht und die Detektion jeweiliger Assoziationen wahrscheinlicher wird.

Literaturverzeichnis

- Agís-Balboa RC, Pinheiro PS, Rebola N, Kerimoglu C, Benito E, Gertig M, Bahari-Javan S, Jain G, Burkhardt S, Delalle I, Jatzko A, Dettenhofer M, Zunszain PA, Schmitt A, Falkai P, Pape JC, Binder EB, Mülle C, Fischer A, Sananbenesi F (2017): Formin 2 links neuropsychiatric phenotypes at young age to an increased risk for dementia. *The EMBO journal* 19: 2815–2828.
- Alijanpour S, Miryounesi M, Ghafouri-Fard S (2023): The role of excitatory amino acid transporter 2 (EAAT2) in epilepsy and other neurological disorders. *Metabolic Brain Disease* 1: 1–16.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc..
- Anderson CA, Bushman BJ (2002): Human aggression. *Annual review of psychology*: 27–51.
- Anney RJL, Lasky-Su J, Ó'Dúshláine C, Kenny E, Neale BM, Mulligan A, Franke B, Zhou K, Chen W, Christiansen H, Arias-Vásquez A, Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Steinhausen H, Asherson P, Faraone SV, Gill M (2008): Conduct disorder and ADHD. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 8: 1369–1378.
- Arango V, Underwood MD, Boldrini M, Tamir H, Kassir SA, Hsiung S, Chen JJ, Mann JJ (2001): Serotonin 1A receptors, serotonin transporter binding and serotonin transporter mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 6: 892–903.
- Archer J, Coyne SM (2005): An integrated review of indirect, relational, and social aggression. *Personality and social psychology review : an official journal of the Society for Personality and Social Psychology, Inc* 3: 212–230.
- Arsenault-Lapierre G, Kim C, Turecki G (2004): Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC psychiatry*: 37.
- Asberg M, Träskman L, Thorén P (1976): 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Archives of general psychiatry* 10: 1193–1197.

- Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, Korbel JO, Marchini JL, McCarthy S, McVean GA, Abecasis GR (2015): A global reference for human genetic variation. *Nature* 7571: 68–74.
- Banlaki Z, Elek Z, Nanasi T, Szekely A, Nemoda Z, Sasvari-Szekely M, Ronai Z, Siegel A (2015): Polymorphism in the Serotonin Receptor 2a (HTR2A) Gene as Possible Predisposal Factor for Aggressive Traits. *PloS one* 2: e0117792.
- Baud P (2005): Personality traits as intermediary phenotypes in suicidal behavior: genetic issues. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics* 1: 34–42.
- Ben-Efraim YJ, Wasserman D, Wasserman J, Sokolowski M (2013): Family-based study of HTR2A in suicide attempts. *Molecular psychiatry* 7: 758–766.
- Berggård C, Damberg M, Longato-Stadler E, Hallman J, Oreland L, Garpenstrand H (2003): The serotonin 2A –1438 G/A receptor polymorphism in a group of Swedish male criminals. *Neuroscience letters* 3: 196–198.
- Bettencourt BA, Miller N (1996): Gender differences in aggression as a function of provocation. *Psychological Bulletin* 3: 422–447.
- Blakely TA (2003): Unemployment and suicide. Evidence for a causal association? *Journal of Epidemiology & Community Health* 8: 594–600.
- Bochnik HJ: *Verzweiflung. Randzonen menschlichen Verhaltens*, 1962.
- Bochud M (2012): Genetics for clinicians: From candidate genes to whole genome scans (technological advances). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2: 119–132.
- Bondy B, Buettner A, Zill P (2006): Genetics of suicide. *Molecular psychiatry* 4: 336–351.
- Bondy B, Erfurth A, Jonge S de, Krüger M, Meyer H (2000): Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide. *Molecular psychiatry* 2: 193–195.
- Brent DA, Bridge J, Johnson BA, Connolly J (1996): Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. *Archives of general psychiatry* 12: 1145–1152.
- Brent DA, Mann JJ (2005): Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics* 1: 13–24.

- Bronisch T: Suizidalität. In: Möller H-J, Laux G, Kapfhammer H-P, (Hrsg): Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2017, S. 1282–1306.
- Brown GL, Goodwin FK, Ballenger JC, Goyer PF, Major LF (1979): Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry research* 2: 131–139.
- Brown GR, Hem V, Katz KS, Ovetsky M, Wallin C, Ermolaeva O, Tolstoy I, Tatusova T, Pruitt KD, Maglott, Murphy TD (2015): Gene. *Nucleic Acids Research Database* issue.
- Brunner HG, Nelen, van ZP, Abeling NG, van GAH, Wolters EC, Kuiper MA, Ropers HH, van OBA (1993): X-linked borderline mental retardation with prominent behavioral disturbance. *American journal of human genetics* 6.
- Bushman BJ, Huesmann LR. In: Fiske ST, Gilbert DT, Lindzey G, (Hrsg): *Handbook of Social Psychology*. John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, USA, 2010.
- Buss AH, Perry M (1992): The aggression questionnaire. *Journal of personality and social psychology* 3.
- Buss AH, Plomin R: *Temperament*. Erlbaum, Hillsdale, NJ, 1984.
- Butovskaya ML, Butovskaya PR, Vasilyev VA, Sukhodolskaya JM, Fekhdredtinova DI, Karelin DV, Fedenok JN, Mabulla AZP, Ryskov AP, Lazebny OE (2018): Serotonergic gene polymorphisms (5-HTTLPR, 5HTR1A, 5HTR2A), and population differences in aggression. *Journal of Physiological Anthropology* 1: 536.
- Calabrò M, Mandelli L, Crisafulli C, Lee S-J, Jun T-Y, Wang S-M, Patkar AA, Masand PS, Benedetti F, Han C, Pae C-U, Serretti A (2018): Neuroplasticity, Neurotransmission and Brain-Related Genes in Major Depression and Bipolar Disorder. *Advances in Therapy* 10: 1656–1670.
- Caldwell CB, Gottesman II (1990): Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide. *Schizophrenia bulletin* 4: 571–589.
- Campbell A (2006): Sex differences in direct aggression. *Aggression and Violent Behavior* 3: 237–264.
- Chistiakov DA, Kekelidze ZI, Chekhonin VP (2012): Endophenotypes as a measure of suicidality. *Journal of applied genetics* 4: 389–413.
- Choi SW, Mak TS-H, O'Reilly PF (2020): Tutorial. *Nature protocols* 9: 2759–2772.

- Christensen K, Murray JC (2007): What genome-wide association studies can do for medicine. *The New England journal of medicine* 11: 1094–1097.
- Chu CH, Chen JS, Chuang PC, Su CH, Chan YL, Yang YJ, Chiang YT, Su YY, Gean PW, Sun HS (2020): TIAM2S as a novel regulator for serotonin level enhances brain plasticity and locomotion behavior. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2.
- Coccaro EF, Bergeman CS, Kavoussi RJ, Seroczynski AD (1997): Heritability of aggression and irritability: a twin study of the Buss-Durkee aggression scales in adult male subjects. *Biological psychiatry* 3: 273–284.
- 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. *Biological psychiatry* 3: 157–164.
- Coccaro EF, Kavoussi RJ, Lesser JC (1992): Self- and other-directed human aggression: the role of the central serotonergic system. *International clinical psychopharmacology*: 70–83.
- Conner TS, Jensen KP, Tennen H, Furneaux HM, Kranzler HR, Covault J (2009): Functional polymorphisms in the serotonin 1B receptor gene (HTR1B) predict self-reported anger and hostility among young men. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 7006: n/a-n/a.
- Crick NR, Grotpeter JK (1995): Relational aggression, gender, and social-psychological adjustment. *Child development* 3: 710–722.
- Dehghan A (2018): *Genome-Wide Association Studies. Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.): 37–49.
- Del Matto L, Muscas M, Murru A, Verdolini N, Anmella G, Fico G, Corponi F, Carvalho AF, Samalin L, Carpiniello B, Fagiolini A, Vieta E, Pacchiarotti I (2020): Lithium and suicide prevention in mood disorders and in the general population: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.*: 116:142-153.
- Deng X, Shibata H, Ninomiya H, Tashiro N, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y (2004): Association study of polymorphisms in the excitatory amino acid transporter 2 gene (SLC1A2) with schizophrenia. *BMC psychiatry*: 21.
- Dick DM, Aliev F, Krueger RF, Edwards A, Agrawal A, Lynskey M, Lin P, Schuckit M, Hesselbrock V, Nurnberger J, Almasy L, Porjesz B, Edenberg HJ, Bucholz K, Kramer J, Kuperman S, Bierut L (2011): Genome-wide association study of conduct disorder symptomatology. *Molecular psychiatry* 8: 800–808.

- Dick DM, Meyers J, Aliev F, Nurnberger J, JR, Kramer J, Kuperman S, Porjesz B, Tischfield J, Edenberg HJ, Foroud T, Schuckit M, Goate A, Hesselbrock V, Bierut L (2010): Evidence for genes on chromosome 2 contributing to alcohol dependence with conduct disorder and suicide attempts. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 6: 1179–1188.
- Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E: *Internationale Klassifikationen psychischer Störungen. 6., überarbeitete Auflage unter Berücksichtigung der Änderungen gemäß ICD-10-GM (German Modification) 2016.* Hogrefe, Bern, 2016.
- Ding H, Wang F, Ding X, Song X, Lu X, Zhang K, Xiao H, Ye M, Chen J, Zhang Q (2008): Association study of semaphorin 5A with risk of Parkinson's disease in a Chinese Han population. *Brain research*: 126–129.
- Donohue JD, Amidon RF, Murphy TR, Wong AJ, Liu ED, Saab L, King AJ, Pae H, Ajayi MT, Anderson GR (2021): Parahippocampal latrophilin-2 (ADGRL2) expression controls topographical presubiculum to entorhinal cortex circuit connectivity. *Cell Reports* 8: 110031.
- Dumais A, Lesage AD, Alda M, Rouleau G, Dumont M, Chawky N, Roy M, Mann JJ, Benkelfat C, Turecki G (2005): Risk factors for suicide completion in major depression: a case-control study of impulsive and aggressive behaviors in men. *The American journal of psychiatry* 11: 2116–2124.
- Ebert D, Loew T: *Psychiatrie systematisch. 3. Aufl.* UNI-MED Verl., Bremen, 1999.
- Falkai P, Wittchen H-U, Döpfner M, Gaebel W, Maier W, Rief W, Saß H, Zaudig M: *Diagnostische Kriterien DSM-5®.* Deutsche Ausgabe. Hogrefe, Göttingen, 2015.
- Fanelli G, Serretti A (2019): The influence of the serotonin transporter gene 5-HTTLPR polymorphism on suicidal behaviors. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2: 375–387.
- Fernandez-Castillo N, Cormand B (2016): Aggressive behavior in humans. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 5: 676–696.
- Ficks CA, Waldman ID (2014): Candidate Genes for Aggression and Antisocial Behavior. *Behavior Genetics* 5: 427–444.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975): “Mini-mental state”. *Journal of psychiatric research* 3: 189–198.

- Freudenberg J, Cichon S, Nöthen M, Propping P (2002): Blockstruktur des menschlichen Genoms. *Deutsches Ärzteblatt* 47: 3190–3195.
- Fukutake M, Hishimoto A, Nishiguchi N, Nushida H, Ueno Y, Shirakawa O, Maeda K (2008): Association of alpha2A-adrenergic receptor gene polymorphism with susceptibility to suicide in Japanese females. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 6: 1428–1433.
- Galfalvy H, Haghighi F, Hodgkinson C, Goldman D, Oquendo MA, Burke A, Huang Y-Y, Giegling I, Rujescu D, Bureau A, Turecki G, Mann JJ (2015): A genome-wide association study of suicidal behavior. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 7: 557–563.
- Galfalvy H, Zalsman G, Huang Y-Y, Murphy L, Rosoklija G, Dwork AJ, Haghighi F, Arango V, Mann JJ (2013): A pilot genome wide association and gene expression array study of suicide with and without major depression. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 8: 574–582.
- Gao J, Cheng Q, Duan J, Xu Z, Bai L, Zhang Y, Zhang H, Wang S, Zhang Z, Su H (2019): Ambient temperature, sunlight duration, and suicide. *Science of The Total Environment* 6: 1021–1029.
- Geen RG: Human aggression. 2. ed. Open University Press, Buckingham, 2001.
- Genis-Mendoza AD, Hernández-Díaz Y, González-Castro TB, Tovilla-Zárate CA, Castillo-Avila RG, López-Narváez ML, Ramos-Méndez MÁ, Nicolini H (2022): Association between TPH1 polymorphisms and the risk of suicide behavior. *Frontiers in psychiatry*: 1699.
- Giegling I, Hartmann AM, Möller H-J, Rujescu D (2006): Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT-2A gene. *Journal of affective disorders* 1-2: 75–81.
- Gonda X, Fountoulakis KN, Harro J, Pompili M, Akiskal HS, Bagdy G, Rihmer Z (2011): The possible contributory role of the S allele of 5-HTTLPR in the emergence of suicidality. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 7: 857–866.
- González-Castro TB, Hernández-Díaz Y, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Tovilla-Zárate CA, Ramirez-Bello J, Pérez-Hernández N, Genis-Mendoza A, Fresan A, Guzmán-Priego CG (2018): The role of *COMT* gene Val108/158Met

- polymorphism in suicidal behavior. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*: 2485–2496.
- Gottesman II, Gould TD (2003): The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *The American journal of psychiatry* 4: 636–645.
- Grunewald TGP, Pasadag SM, Butt E (2009): Cell Adhesion and Transcriptional Activity — Defining the Role of the Novel Protooncogene LPP. *Translational Oncology* 3: 107–116.
- Hakulinen C, Jokela M, Hintsanen M, Merjonen P, Pulkki-Råback L, Seppälä I, Lyytikäinen L-P, Lehtimäki T, Kähönen M, Viikari J, Raitakari OT, Keltikangas-Järvinen L (2013): Serotonin receptor 1B genotype and hostility, anger and aggressive behavior through the lifespan. *Journal of Behavioral Medicine* 6: 583–590.
- Hardy J, Singleton A (2009): Genomewide Association Studies and Human Disease. *New England Journal of Medicine* 17: 1759–1768.
- Hawton K (2000): Sex and suicide. *The British Journal of Psychiatry* 6: 484–485.
- Hawton K, Houston K, Haw C, Townsend E, Harriss L (2003): Comorbidity of axis I and axis II disorders in patients who attempted suicide. *The American journal of psychiatry* 8: 1494–1500.
- Hernández-Díaz Y, Tovilla-Zárate CA, Castillo-Avila RG, Juárez-Rojop IE, Genis-Mendoza AD, López-Narváez ML, Villar-Juárez GE, González-Castro TB (2022): Association between the HTR1A rs6295 gene polymorphism and suicidal behavior. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 5: 2402.
- Hesselbrock V, Dick D, Hesselbrock M, Foroud T, Schuckit M, Edenberg H, Bucholz K, Kramer J, Reich T, Goate A, Bierut L, Rice JP, Nurnberger JI (2004): The search for genetic risk factors associated with suicidal behavior. *Alcoholism, clinical and experimental research* 5 Suppl: 70.
- Hirschhorn JN, Daly MJ (2005): Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nature reviews* 2: 95–108.
- Hochschild A, Grunebaum MF, Mann JJ (2021): The rapid anti-suicidal ideation effect of ketamine: A systematic review. *Prev Med.*: 152(Pt 1):106524.
- Hoertel N, Cipel H, Blanco C, Oquendo MA, Ellul P, Leaute E, Limosin F, Peyre H, Costemale-Lacoste JF (2021): Cerebrospinal fluid levels of monoamines among suicide attempters. *Journal of psychiatric research*.

- Huber G, Gross G: Psychiatrie: Lehrbuch für Studium und Weiterbildung ; mit 44 Tabellen. 7., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Schattauer, Stuttgart, 2005.
- Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Maske U, Hapke U, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen H-U (2014): Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. *Der Nervenarzt* 1: 77–87.
- Jensen KP, Covault J, Conner TS, Tennen H, Kranzler HR, Furneaux HM (2009): A common polymorphism in serotonin receptor 1B mRNA moderates regulation by miR-96 and associates with aggressive human behaviors. *Molecular psychiatry* 4: 381–389.
- Jo B-S, Choi SS (2015): Introns. *Genomics & informatics* 4: 112–118.
- Kapur N (2009): Suicide in the mentally ill. *Psychiatry* 7: 257–260.
- Kimbrel NA, Ashley-Koch AE, Qin XJ, Lindquist JH, Garrett ME, Dennis MF, Hair LP, Huffman JE, Jacobson DA, Madduri RK, Trafton JA, Coon H, Docherty AR, Kang J, Mullins N, Ruderfer DM, Harvey PD, McMahon BH, Oslin DW, Hauser ER, Hauser MA, Beckham JC (2022): A genome-wide association study of suicide attempts in the million veterans program identifies evidence of pan-ancestry and ancestry-specific risk loci. *Molecular psychiatry* 4: 2264–2272.
- Klonsky ED, May AM, Saffer BY (2016): Suicide, Suicide Attempts, and Suicidal Ideation. *Annual review of clinical psychology*: 307–330.
- Koller G, Preuss UW, Bottlender M, Wenzel K, Soyka M (2002): Impulsivity and aggression as predictors of suicide attempts in alcoholics. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 4: 155–160.
- Kölves K, Värnik A, Schneider B, Fritze J, Allik J (2006): Recent life events and suicide: a case-control study in Tallinn and Frankfurt. *Social science & medicine* (1982) 11: 2887–2896.
- Kulikov AV, Osipova DV, Naumenko VS, Popova NK (2005): The C1473G polymorphism in the tryptophan hydroxylase-2 gene and intermale aggression in mice. *Doklady biological sciences : proceedings of the Academy of Sciences of the USSR, Biological sciences sections*.
- Laas K, Kiive E, Mäestu J, Vaht M, Veidebaum T, Harro J (2017): Nice guys. *Journal of affective disorders* 4: 230–236.
- Labonté B, Abdallah K, Maussion G, Yerko V, Yang J, Bittar T, Quessy F, Golden SA, Navarro L, Checknita D, Giguek C, Lopez JP, Neve RL, Russo SJ, Tremblay RE,

- Côté G, Meaney MJ, Mechawar N, Nestler EJ, Turecki G (2021): Regulation of impulsive and aggressive behaviours by a novel lncRNA. *Molecular psychiatry* 8: 3751–3764.
- Laje G, Allen AS, Akula N, Manji H, John Rush A, McMahon FJ (2009): Genome-wide association study of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of depressed outpatients. *Pharmacogenetics and genomics* 9: 666–674.
- Lampert T, Kroll LE, Lippe E von der, Müters S, Stolzenberg H (2013): Sozioökonomischer Status und Gesundheit. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 5-6: 814–821.
- Law R, Dixon-Salazar T, Jerber J, Cai N, Abbasi AA, Zaki MS, Mittal K, Gabriel SB, Rafiq MA, Khan V, Nguyen M, Ali G, Copeland B, Scott E, Vasli N, Mikhailov A, Khan MN, Andrade DM, Ayaz M, Ansar M, Ayub M, Vincent JB, Gleeson JG (2014): Biallelic truncating mutations in FMN2, encoding the actin-regulatory protein Formin 2, cause nonsyndromic autosomal-recessive intellectual disability. *American journal of human genetics* 6: 721–728.
- Lee A, Shen M, Qiu A (2017): Psychiatric polygenic risk associates with cortical morphology and functional organization in aging. *Translational Psychiatry* 12: 332.
- Lester D (1995): The concentration of neurotransmitter metabolites in the cerebrospinal fluid of suicidal individuals: a meta-analysis. *Pharmacopsychiatry* 2: 45–50.
- Li D, Duan Y, He L (2006): Association study of serotonin 2A receptor (5-HT2A) gene with schizophrenia and suicidal behavior using systematic meta-analysis. *Biochemical and biophysical research communications* 3: 1006–1015.
- Liaci C, Camera M, Zamboni V, Sarò G, Ammoni A, Parmigiani E, Ponzoni L, Hidisoglu E, Chiantia G, Marcantoni A, Giustetto M, Tomagra G, Carabelli V, Torelli F, Sala M, Yanagawa Y, Obata K, Hirsch E, Merlo GR (2022): Loss of ARHGAP15 affects the directional control of migrating interneurons in the embryonic cortex and increases susceptibility to epilepsy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*: 13659.
- Lidberg L, Tuck JR, Asberg M, Scalia-Tomba GP, Bertilsson L (1985): Homicide, suicide and CSF 5-HIAA. *Acta psychiatrica Scandinavica* 3.
- Lin L, Lesnick TG, Maraganore DM, Isacson O (2009): Axon guidance and synaptic maintenance. *Trends in neurosciences* 3: 142–149.
- Luo L, Liao YJ, Jan LY, Jan YN (1994): Distinct morphogenetic functions of similar small GTPases. *Genes & development* 15: 1787–1802.

- Maciejewski DF, Renteria ME, Abdellaoui A, Medland SE, Few LR, Gordon SD, Madden PAF, Montgomery G, Trull TJ, Heath AC, Statham DJ, Martin NG, Zietsch BP, Verweij KJH (2017): The Association of Genetic Predisposition to Depressive Symptoms with Non-suicidal and Suicidal Self-Injuries. *Behavior genetics* 1: 3–10.
- Manchia M, Comai S, Pinna M, Pinna F, Fanos V, Denovan-Wright E, Carpiniello B (2019): Biomarkers in aggression. *Advances in clinical chemistry*: 169–237.
- Mann JJ (2002): A current perspective of suicide and attempted suicide. *Annals of internal medicine* 4: 302–311.
- Mann JJ (2003): Neurobiology of suicidal behaviour. *Nature reviews. Neuroscience* 10: 819–828.
- Mann JJ, Arango VA, Avenevoli S, Brent DA, Champagne FA, Clayton P, Currier D, Dougherty DM, Haghighi F, Hodge SE, Kleinman J, Lehner T, McMahon F, Mościcki EK, Oquendo MA, Pandey GN, Pearson J, Stanley B, Terwilliger J, Wenzel A (2009): Candidate endophenotypes for genetic studies of suicidal behavior. *Biological psychiatry* 7: 556–563.
- Mann JJ, Currier DM (2010): Stress, genetics and epigenetic effects on the neurobiology of suicidal behavior and depression. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 5: 268–271.
- Mann JJ, Waternaux C, Haas GL, Malone KM (1999): Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *The American journal of psychiatry* 2: 181–189.
- Manolio TA, Brooks LD, Collins FS (2008): A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *The Journal of clinical investigation* 5: 1590–1605.
- Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Dent KM, Mann JJ, Muldoon MF (1999): Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene. *Biological psychiatry* 5: 603–614.
- Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Mann JJ, Muldoon MF (2000): A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry research* 1: 9–23.
- Manuck SB, Flory JD, Muldoon MF, Ferrell RE (2002): Central nervous system serotonergic responsivity and aggressive disposition in men. *Physiology & behavior* 4-5: 705–709.

- Marusic A (2005): History and geography of suicide: could genetic risk factors account for the variation in suicide rates? *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics* 1: 43–47.
- Marusic A, Farmer A (2001): Genetic risk factors as possible causes of the variation in European suicide rates. *The British Journal of Psychiatry* 3: 194–196.
- Mavrogiorgou P, Brüne M, Juckel G (2011): The management of psychiatric emergencies. *Deutsches Ärzteblatt international* 13: 222–230.
- Medina A, Burke S, Thompson RC, Bunney W, Myers RM, Schatzberg A, Akil H, Watson SJ (2013): Glutamate transporters. *Journal of psychiatric research* 9: 1150–1156.
- Menke A, Domschke K, Czamara D, Klengel T, Hennings J, Lucae S, Baune BT, Arolt V, Müller-Myhsok B, Holsboer F, Binder EB (2012): Genome-Wide Association Study of Antidepressant Treatment-Emergent Suicidal Ideation. *Neuropsychopharmacology* 3: 797–807.
- Mentis A-FA, Dardiotis E, Katsouni E, Chrousos GP (2021): From warrior genes to translational solutions. *Translational Psychiatry* 1.
- Merjonen P, Keltikangas-Järvinen L, Jokela M, Seppälä I, Lyytikäinen L-P, Pulkki-Råback L, Kivimäki M, Elovainio M, Kettunen J, Ripatti S, Kähönen M, Viikari J, Palotie A, Peltonen L, Raitakari OT, Lehtimäki T (2011): Hostility in adolescents and adults. *Translational Psychiatry* 6: e11-e11.
- Mick E, McGough J, Deutsch CK, Frazier JA, Kennedy D, Goldberg RJ (2014): Genome-wide association study of proneness to anger. *PloS one* 1: e87257.
- Mick E, McGough J, Loo S, Doyle AE, Wozniak J, Wilens TE, Smalley S, McCracken J, Biederman J, Faraone SV (2011): Genome-wide association study of the child behavior checklist dysregulation profile. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 8: 807-17.e8.
- Miles DR, Carey G (1997): Genetic and environmental architecture of human aggression. *Journal of personality and social psychology* 1: 207–217.
- Mirkovic B, Laurent C, Podlipski M-A, Frebourg T, Cohen D, Gerardin P (2016): Genetic Association Studies of Suicidal Behavior. *Frontiers in psychiatry*: 158.
- Mirza S, Docherty AR, Bakian A, Coon H, Soares JC, Walss-Bass C, Fries GR (2022): Genetics and epigenetics of self-injurious thoughts and behaviors. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 7-8.

- Möller-Leimkühler AM (2003): The gender gap in suicide and premature death or: why are men so vulnerable? *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 1: 1–8.
- Montalvo-Ortiz JL, Zhou H, D'Andrea I, Maroteaux L, Lori A, Smith A, Ressler KJ, Nuñez YZ, Farrer LA, Zhao H, Kranzler HR, Gelernter J (2018): Translational studies support a role for serotonin 2B receptor (HTR2B) gene in aggression-related cannabis response. *Molecular psychiatry* 12: 2277–2286.
- Mortensen PB, Agerbo E, Erikson T, Qin P, Westergaard-Nielsen N (2000): Psychiatric illness and risk factors for suicide in Denmark. *Lancet* (London, England) 9197: 9–12.
- Muhia M, YuanXiang P, Sedlacik J, Schwarz JR, Heisler FF, Gromova KV, Thies E, Breiden P, Pechmann Y, Kreutz MR, Kneussel M (2022): Muskelein regulates actin-dependent synaptic changes and intrinsic brain activity relevant to behavioral and cognitive processes. *Communications Biology* 1: 4964.
- Mullins N, Bigdeli TB, Børghlum AD, Coleman JRI, Demontis D, Mehta D, Power RA, Ripke S, Stahl EA, Starnawska A, Anjorin A, Corvin A, Sanders AR, Forstner AJ, Reif A, Koller AC, Świątkowska B, Baune BT, Müller-Myhsok B, Penninx BWJH, Pato C, Zai C, Rujescu D, Hougaard DM, Quesada D, Levinson DF, Binder EB, Byrne EM, Agerbo E, Streit F, Mayoral F, Bellivier F, Degenhardt F, Breen G, Morken G, Turecki G, Rouleau GA, Grabe HJ, Völzke H, Jones I, Giegling I, Agartz I, Melle I, Lawrence J, Walters JTR, Strohmaier J, Shi J, Hauser J, Biernacka JM, Vincent JB, Kelsoe J, Strauss JS, Lissowska J, Pimm J, Smoller JW, Guzman-Parra J, Berger K, Scott LJ, Jones LA, Azevedo MH, Trzaskowski M, Kogevinas M, Rietschel M, Boks M, Ising M, Grigoriu-Serbanescu M, Hamshere ML, Leboyer M, Frye M, Nöthen MM, Alda M, Preisig M, Nordentoft M, Boehnke M, O'Donovan MC, Owen MJ, Pato MT, Renteria ME, Budde M, Weissman MM, Wray NR, Bass N, Craddock N, Smeland OB, Andreassen OA, Mors O, Gejman PV, Sklar P, McGrath P, Hoffmann P, McGuffin P, Lee PH, Mortensen PB, Kahn RS, Ophoff RA, Adolfsson R, van der Auwera S, Djurovic S, Kloiber S, Heilmann-Heimbach S, Jamain S, Hamilton SP, McElroy SL, Lucae S, Cichon S, Schulze TG, Hansen T, Werge T, Air TM, Nimgaonkar V, Appadurai V, Cahn W, Milaneschi Y, Fanous AH, Kendler KS, McQuillin A, Lewis CM (2019): GWAS of Suicide Attempt in Psychiatric Disorders and Association With Major Depression Polygenic Risk Scores. *The American journal of psychiatry* 8: 651–660.

Mullins N, Kang J, Campos AI, Coleman JRI, Edwards AC, Galfalvy H, Levey DF, Lori A, Shabalin A, Starnawska A, Su M-H, Watson HJ, Adams M, Awasthi S, Gandal M, Hafferty JD, Hishimoto A, Kim M, Okazaki S, Otsuka I, Ripke S, Ware EB, Bergen AW, Berrettini WH, Bohus M, Brandt H, Chang X, Chen WJ, Chen H-C, Crawford S, Crow S, DiBlasi E, Duriez P, Fernández-Aranda F, Fichter MM, Gallinger S, Glatt SJ, Gorwood P, Guo Y, Hakonarson H, Halmi KA, Hwu H-G, Jain S, Jamain S, Jiménez-Murcia S, Johnson C, Kaplan AS, Kaye WH, Keel PK, Kennedy JL, Klump KL, Li D, Liao S-C, Lieb K, Lilienfeld L, Liu C-M, Magistretti PJ, Marshall CR, Mitchell JE, Monson ET, Myers RM, Pinto D, Powers A, Ramoz N, Roepke S, Rozanov V, Scherer SW, Schmahl C, Sokolowski M, Strober M, Thornton LM, Treasure J, Tsuang MT, Witt SH, Woodside DB, Yilmaz Z, Zillich L, Adolfsson R, Agartz I, Air TM, Alda M, Alfredsson L, Andreassen OA, Anjorin A, Appadurai V, Soler Artigas M, van der Auwera S, Azevedo MH, Bass N, Bau CHD, Baune BT, Bellivier F, Berger K, Biernacka JM, Bigdeli TB, Binder EB, Boehnke M, Boks MP, Bosch R, Braff DL, Bryant R, Budde M, Byrne EM, Cahn W, Casas M, Castela E, Cervilla JA, Chaumette B, Cichon S, Corvin A, Craddock N, Craig D, Degenhardt F, Djurovic S, Edenberg HJ, Fanous AH, Foo JC, Forstner AJ, Frye M, Fullerton JM, Gatt JM, Gejman PV, Giegling I, Grabe HJ, Green MJ, Grevet EH, Grigoriu-Serbanescu M, Gutierrez B, Guzman-Parra J, Hamilton SP, Hamshere ML, Hartmann A, Hauser J, Heilmann-Heimbach S, Hoffmann P, Ising M, Jones I, Jones LA, Jonsson L, Kahn RS, Kelsoe JR, Kendler KS, Kloiber S, Koenen KC, Kogevinas M, Konte B, Krebs M-O, Landén M, Lawrence J, Leboyer M, Lee PH, Levinson DF, Liao C, Lissowska J, Lucae S, Mayoral F, McElroy SL, McGrath P, McGuffin P, McQuillin A, Medland SE, Mehta D, Melle I, Milaneschi Y, Mitchell PB, Molina E, Morken G, Mortensen PB, Müller-Myhsok B, Nievergelt C, Nimgaonkar V, Nöthen MM, O'Donovan MC, Ophoff RA, Owen MJ, Pato C, Pato MT, Penninx BWJH, Pimm J, Pistis G, Potash JB, Power RA, Preisig M, Quedstedt D, Ramos-Quiroga JA, Reif A, Ribasés M, Richarte V, Rietschel M, Rivera M, Roberts A, Roberts G, Rouleau GA, Rovaris DL, Rujescu D, Sánchez-Mora C, Sanders AR, Schofield PR, Schulze TG, Scott LJ, Serretti A, Shi J, Shyn SI, Sirignano L, Sklar P, Smeland OB, Smoller JW, Sonuga-Barke EJS, Spalletta G, Strauss JS, Świątkowska B, Trzaskowski M, Turecki G, Vilar-Ribó L, Vincent JB, Völzke H, Walters JTR, Shannon Weickert C, Weickert TW, Weissman MM, Williams LM, Wray NR, Zai CC, Ashley-Koch AE, Beckham JC, Hauser ER, Hauser MA, Kimbrel NA, Lindquist JH, McMahon B, Oslin DW, Qin X, Agerbo E, Børghlum AD, Breen G, Erlangsen A, Esko T, Gelernter J, Hougaard DM, Kessler RC, Kranzler HR, Li QS, Martin NG, McIntosh AM, Mors O, Nordentoft M, Olsen CM, Porteous D, Ursano

RJ, Wasserman D, Werge T, Whiteman DC, Bulik CM, Coon H, Demontis D, Docherty AR, Kuo P-H, Lewis CM, Mann JJ, Rentería ME, Smith DJ, Stahl EA, Stein MB, Streit F, Willour V, Ruderfer DM, Mattheisen M, Abdellaoui A, Adams MJ, Andlauer TFM, Bacanu S-A, Bækvad-Hansen M, Beekman ATF, Bryois J, Buttenschøn HN, Bybjerg-Grauholm J, Cai N, Christensen JH, Clarke T-K, Colodro-Conde L, Couvy-Duchesne B, Craddock N, Crawford GE, Davies G, Derks EM, Direk N, Dolan CV, Dunn EC, Eley TC, Escott-Price V, Hassan Kiadeh FF, Finucane HK, Frank J, Gaspar HA, Gill M, Goes FS, Gordon SD, Weinsheimer SM, Wellmann J, Willemsen G, Wu Y, Xi HS, Yang J, Zhang F, Arolt V, Boomsma DI, Dannlowski U, Geus EJC de, Depaulo JR, Domenici E, Domschke K, Grove J, Hall LS, Hansen CS, Hansen TF, Herms S, Hickie IB, Homuth G, Horn C, Hottenga J-J, Howard DM, Jansen R, Jorgenson E, Knowles JA, Kohane IS, Kraft J, Kretschmar WW, Kutalik Z, Li Y, Lind PA, MacIntyre DJ, MacKinnon DF, Maier RM, Maier W, Marchini J, Mbarek H, Middeldorp CM, Mihailov E, Milani L, Mondimore FM, Montgomery GW, Mostafavi S, Nauck M, Ng B, Nivard MG, Nyholt DR, O'Reilly PF, Oskarsson H, Hayward C, Heath AC, Lewis G, Madden PAF, Magnusson PK, Metspalu A, Paciga SA, Pedersen NL, Painter JN, Pedersen CB, Pedersen MG, Peterson RE, Peyrot WJ, Posthuma D, Quiroz JA, Qvist P, Rice JP, Riley BP, Mirza SS, Schoevers R, Schulte EC, Shen L, Sigurdsson E, Sinnamon GCB, Smit JH, Stefansson H, Steinberg S, Strohmaier J, Tansey KE, Teismann H, Teumer A, Thompson W, Thomson PA, Thorgeirsson TE, Traylor M, Treutlein J, Trubetskoy V, Uitterlinden AG, Umbricht D, van Hemert AM, Viktorin A, Visscher PM, Wang Y, Webb BT, Perlis RH, Porteous DJ, Schaefer C, Stefansson K, Tiemeier H, Uher R, Sullivan PF, O'Connell KS, Coombes B, Qiao Z, Als TD, Børte S, Charney AW, Drange OK, Gandal MJ, Hagenaars SP, Ikeda M, Kamitaki N, Krebs K, Panagiotaropoulou G, Schilder BM, Sloofman LG, Winsvold BS, Won H-H, Abramova L, Adorjan K, Al Eissa M, Albani D, Alliey-Rodriguez N, Antilla V, Antoniou A, Baek JH, Bauer M, Beins EC, Bergen SE, Birner A, Bøen E, Brum M, Brumpton BM, Brunkhorst-Kanaan N, Byerley W, Cairns M, Casas M, Cervantes P, Cruceanu C, Cuellar-Barboza A, Cunningham J, Curtis D, Czerski PM, Dale AM, Dalkner N, David FS, Dobbyn AL, Douzenis A, Elvsåshagen T, Ferrier IN, Fiorentino A, Foroud TM, Forty L, Frei O, Freimer NB, Frisén L, Gade K, Garnham J, Gizer IR, Gordon-Smith K, Greenwood TA, Guzman-Parra J, Ha K, Haraldsson M, Hautzinger M, Heilbronner U, Hellgren D, Holmans PA, Huckins L, Johnson JS, Kalman JL, Kamatani Y, Kittel-Schneider S, Koromina M, Kranz TM, Kubo M, Kupka R, Kushner SA, Lavebratt C, Leber M, Lee H-J, Levy SE, Lewis C, Lundberg M, Magnusson SH, Maihofer A, Malaspina D, Maratou E, Martinsson L, McGregor

NW, McKay JD, Medeiros H, Millischer V, Moran JL, Morris DW, Mühleisen TW, O'Brien N, O'Donovan C, Olde Loohuis LM, Oruc L, Papiol S, Pardiñas AF, Perry A, Pfennig A, Porichi E, Raj T, Rapaport MH, Regeer EJ, Rivas F, Roth J, Roussos P, Senner F, Sharp S, Shilling PD, Slaney C, Sobell JL, Artigas MS, Spijker AT, Stein DJ, Terao C, Toma C, Tooney P, Tsermpini E-E, Vawter MP, Vedder H, Xi S, Xu W, Kay Yang JM, Young AH, Young H, Zandi PP, Zhou H, Psychiatry HA-I, Babadjanova G, Backlund L, Bengesser S, Blackwood DHR, Carr VJ, Catts S, Dikeos D, Etain B, Ferentinos P, Gawlik M, Gershon ES, Henskens F, Hillert J, Hong KS, Hultman CM, Hveem K, Iwata N, Jablensky AV, Kirov G, Lochner C, Loughland C, Mathews CA, McMahon FJ, Michie P, Mowry B, Neale BM, Nievergelt CM, Oedegaard KJ, Olsson T, Pantelis C, Patrinos GP, Reininghaus EZ, Saito T, Schall U, Schalling M, Scott RJ, Weickert CS, Stordal E, Vaaler AE, Vieta E, Waldman ID, Zwart J-A, Nurnberger JI, Di Florio A, Adan RAH, Ando T, Aschauer H, Baker JH, Bencko V, Birgegård A, Boden JM, Boehm I, Boni C, Perica VB, Buehren K, Burghardt R, Carlberg L, Cassina M, Clementi M, Cone RD, Courtet P, Crowley JJ, Danner UN, Davis OSP, Zwaan M de, Dedoussis G, Degortes D, DeSocio JE, Dick DM, Dina C, Dmitrzak-Weglarz M, Martinez ED, Duncan LE, Egberts K, Mattingdal M, McDevitt S, Meulenbelt I, Micali N, Mitchell J, Mitchell K, Monteleone P, Monteleone AM, Munn-Chernoff MA, Nacmias B, Navratilova M, Ntalla I, O'Toole JK, Padyukov L, Palotie A, Pantel J, Papezova H, Parker R, Pearson JF, Ehrlich S, Escaramís G, Espeseth T, Estivill X, Farmer A, Favaro A, Fischer K, Floyd JAB, Föcker M, Foretova L, Forzan M, Franklin CS, Gambaro G, Giuranna J, Giusti-Rodríguez P, Gonidakis F, Gordon S, Mayora MG, Guillaume S, Hanscombe KB, Hatzikotoulas K, Hebebrand J, Helder SG, Henders AK, Herpertz-Dahlmann B, Herzog W, Hinney A, Horwood LJ, Hübel C, Petersen LV, Purves KL, Raevuori A, Reichborn-Kjennerud T, Ricca V, Ripatti S, Ritschel F, Roberts M, Rybakowski F, Santonastaso P, Scherag A, Schmidt U, Schork NJ, Schosser A, Seitz J, Slachtova L, Slagboom PE, Slof-Op 't Landt MCT, Slopian A, Soranzo N, Sorbi S, Southam L, Steen VW, Huckins LM, Hudson JI, Imgart H, Inoko H, Janout V, Jordan J, Julià A, Kalsi G, Kaminská D, Kaprio J, Karhunen L, Karwautz A, Kas MJH, Kennedy MA, Keski-Rahkonen A, Kiezebrink K, Kim Y-R, Kirk KM, Klareskog L, Knudsen GPS, Larsen JT, Le Hellard S, Leppä VM, Lichtenstein P, Lin BD, Lundervold A, Luykx J, Maj M, Mannik K, Marsal S, Stuber GD, Szatkiewicz JP, Tachmazidou I, Tenconi E, Tortorella A, Tozzi F, Tsitsika A, Tyszkiewicz-Nwafor M, Tziouvas K, van Elburg AA, van Furth EF, Wade TD, Wagner G, Walton E, Wichmann HE, Widen E, Yao S, Zeggini E, Zerwas S, Zipfel S, Jungkunz M, Dietl L, Schwarze CE, Dahmen N, Schott BH, Mobascher A,

Crivelli S, Dennis MF, Harvey PD, Carter BW, Huffman JE, Jacobson D, Madduri R, Olsen MK, Pestian J, Gaziano JM, Muralidhar S, Ramoni R, Beckham J, Chang K-M, O'Donnell CJ, Tsao PS, Breeling J, Huang G, Romero JC, Moser J, Whitbourne SB, Brewer JV, Aslan M, Connor T, Argyres DP, Stephens B, Brophy MT, Humphries DE, Selva LE, Do N, Shayan S, Cho K, Pyarajan S, Hauser E, Sun Y, Zhao H, Wilson P, McArdle R, Dellitalia L, Mattocks K, Harley J, Zablocki CJ, Whittle J, Jacono F, Gutierrez S, Gibson G, Hammer K, Kaminsky L, Villareal G, Kinlay S, Xu J, Hamner M, Mathew R, Bhushan S, Iruvanti P, Godschalk M, Ballas Z, Ivins D, Mastorides S, Moorman J, Gappy S, Klein J, Ratcliffe N, Florez H, Okusaga O, Murdoch M, Sriram P, Yeh SS, Tandon N, Jhala D, Aguayo S, Cohen D, Sharma S, Liangpunsakul S, Oursler KA, Whooley M, Ahuja S, Constans J, Meyer P, Greco J, Rauchman M, Servatius R, Gaddy M, Wallbom A, Morgan T, Stapley T, Sherman S, Ross G, Tsao P, Strollo P, Boyko E, Meyer L, Gupta S, Huq M, Fayad J, Hung A, Lichy J, Hurley R, Robey B, Striker R (2022): Dissecting the Shared Genetic Architecture of Suicide Attempt, Psychiatric Disorders, and Known Risk Factors. *Biological psychiatry* 3: 313–327.

Mullins N, Perroud N, Uher R, Butler AW, Cohen-Woods S, Rivera M, Malki K, Euesden J, Power RA, Tansey KE, Jones L, Jones I, Craddock N, Owen MJ, Korszun A, Gill M, Mors O, Preisig M, Maier W, Rietschel M, Rice JP, Müller-Myhsok B, Binder EB, Lucae S, Ising M, Craig IW, Farmer AE, McGuffin P, Breen G, Lewis CM (2014): Genetic relationships between suicide attempts, suicidal ideation and major psychiatric disorders. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 5: 428–437.

Nassan M, Li Q, Croarkin PE, Chen W, Colby CL, Veldic M, McElroy SL, Jenkins GD, Ryu E, Cunningham JM, Leboyer M, Frye MA, Biernacka JM (2017): A genome wide association study suggests the association of muskelin with early onset bipolar disorder. *Journal of affective disorders*: 120–129.

National Center for Biotechnology Information (NCBI) Gen/ dbSNP-Datenbank, 05.03.2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, abgerufen am: 05.03.2023.

Nedic Erjavec G, Tudor L, Nikolac Perkovic M, Podobnik J, Dodig Curkovic K, Curkovic M, Svob Strac D, Cusek M, Bortolato M, Pivac N (2022): Serotonin 5-HT2A receptor polymorphisms are associated with irritability and aggression in conduct disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry Suppl*: 110542.

- Need AC, Ge D, Weale ME, Maia J, Feng S, Heinzen EL, Shianna KV, Yoon W, Kasperaviciute D, Gennarelli M, Strittmatter WJ, Bonvicini C, Rossi G, Jayathilake K, Cola PA, McEvoy JP, Keefe RSE, Fisher EMC, St Jean PL, Giegling I, Hartmann AM, Möller H-J, Ruppert A, Fraser G, Crombie C, Middleton LT, St Clair D, Roses AD, Muglia P, Francks C, Rujescu D, Meltzer HY, Goldstein DB (2009): A genome-wide investigation of SNPs and CNVs in schizophrenia. *PLoS genetics* 2.
- Nordström P, Samuelsson M, Asberg M (1995): Survival analysis of suicide risk after attempted suicide. *Acta psychiatrica Scandinavica* 5: 336–340.
- Odintsova VV, Roetman PJ, Ip HF, Pool R, van der Laan CM, Tona K-D, Vermeiren RRJM, Boomsma DI (2019): Genomics of human aggression. *Psychiatric genetics* 5: 170–190.
- Oreland L, Wiberg Å, Åsberg M, Träskman L, Sjöstrand L, Thorén P, Bertilsson L, Tybring G (1981): Platelet MAO activity and monoamine metabolites in cerebrospinal fluid in depressed and suicidal patients and in healthy controls. *Psychiatry research* 1: 21–29.
- Ottenhof KW, Sild M, Lévesque ML, Ruhé HG, Booij L (2018): TPH2 polymorphisms across the spectrum of psychiatric morbidity. *Neuroscience and biobehavioral reviews*.
- Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM (2005): The lifetime risk of suicide in schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 3: 247–253.
- Pandey GN (2013): Biological basis of suicide and suicidal behavior. *Bipolar disorders* 5: 524–541.
- Pappa I, St Pourcain B, Benke K, Cavadino A, Hakulinen C, Nivard MG, Nolte IM, Tiesler CMT, Bakermans-Kranenburg MJ, Davies GE, Evans DM, Geoffroy M-C, Grallert H, Groen-Blokhuis MM, Hudziak JJ, Kemp JP, Keltikangas-Järvinen L, McMahon G, Mileva-Seitz VR, Motazed E, Power C, Raitakari OT, Ring SM, Rivadeneira F, Rodriguez A, Scheet PA, Seppälä I, Snieder H, Standl M, Thiering E, Timpson NJ, Veenstra R, Velders FP, Whitehouse AJO, Smith GD, Heinrich J, Hypponen E, Lehtimäki T, Middeldorp CM, Oldehinkel AJ, Pennell CE, Boomsma DI, Tiemeier H (2016): A genome-wide approach to children's aggressive behavior. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 5: 562–572.
- Pasterkamp RJ (2012): Getting neural circuits into shape with semaphorins. *Nature reviews* 9: 605–618.

- Perlis RH, Huang J, Purcell S, Fava M, Rush AJ, Sullivan PF, Hamilton SP, McMahon FJ, Schulze T, Potash JB, Zandi PP, Willour VL, Penninx BW, Boomsma DI, Vogelzangs N, Middeldorp CM, Rietschel M, Nöthen M, Cichon S, Gurling H, Bass N, McQuillin A, Hamshere M, Craddock N, Sklar P, Smoller JW (2010): Genome-Wide Association Study of Suicide Attempts in Mood Disorder Patients. *American Journal of Psychiatry* 12: 1499–1507.
- Petersen L, Sørensen TIA, Andersen PK, Mortensen PB, Hawton K (2013): Genetic and familial environmental effects on suicide--an adoption study of siblings. *PloS one* 10: e77973.
- Pivac N, Pregelj P, Nikolac M, Zupanc T, Nedic G, Muck Seler D, Videtic Paska A (2011): The association between catechol-O-methyl-transferase Val108/158Met polymorphism and suicide. *Genes, brain, and behavior* 5: 565–569.
- Platt S, Bille-Brahe U, Kerkhof A, Schmidtke A, Bjerke T, Crepet P, Leo D de, Haring C, Lonnqvist J, Michel K (1992): Parasuicide in Europe: the WHO/EURO multicentre study on parasuicide. I. Introduction and preliminary analysis for 1989. 2: 97–104.
- Plener PL, Kapusta ND, Brunner R, Kaess M (2014): Nicht-suizidales selbstverletzendes Verhalten (NSSV) und Suizidale Verhaltensstörung (SVS) im DSM-5. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 6: 405-11; quiz 412-3.
- Plutchik R (1995): Outward and Inward Directed Aggressiveness. *Pharmacopsychiatry* S 2: 47–57.
- Poletti S, Bollettini I, Lorenzi C, Vitali A, Brioschi S, Serretti A, Colombo C, Benedetti F (2019): White Matter Microstructure in Bipolar Disorder Is Influenced by the Interaction between a Glutamate Transporter EAAT1 Gene Variant and Early Stress. *Molecular neurobiology* 1: 702–710.
- Poletti S, Locatelli C, Radaelli D, Lorenzi C, Smeraldi E, Colombo C, Benedetti F (2014): Effect of early stress on hippocampal gray matter is influenced by a functional polymorphism in EAAT2 in bipolar disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*: 146–152.
- Pompili M, Innamorati M, Szanto K, Di Vittorio C, Conwell Y, Lester D, Tatarelli R, Girardi P, Amore M (2011): Life events as precipitants of suicide attempts among first-time suicide attempters, repeaters, and non-attempters. *Psychiatry research* 2-3: 300–305.

- Pompili M, Ruberto A, Girardi P, Tatarelli R (2004): Suicidality in DSM IV cluster B personality disorders. An overview. *Annali dell'Istituto superiore di sanità* 4: 475–483.
- Popova NK, Tsybko AS, Naumenko VS (2022): The Implication of 5-HT Receptor Family Members in Aggression, Depression and Suicide. *International Journal of Molecular Sciences* 15: 8814.
- Porsch RM, Middeldorp CM, Cherny SS, Krapohl E, van Beijsterveldt CEM, Loukola A, Korhonen T, Pulkkinen L, Corley R, Rhee S, Kaprio J, Rose RR, Hewitt JK, Sham P, Plomin R, Boomsma DI, Bartels M (2016): Longitudinal heritability of childhood aggression. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 5: 697–707.
- Pregelj P, Nedic G, Paska AV, Zupanc T, Nikolac M, Balažic J, Tomori M, Komel R, Seler DM, Pivac N (2011): The association between brain-derived neurotrophic factor polymorphism (BDNF Val66Met) and suicide. *Journal of affective disorders* 3: 287–290.
- Preuss UW, Koller G, Bahlmann M, Soyka M, Bondy B (2000): No association between suicidal behavior and 5-HT2A-T102C polymorphism in alcohol dependents. *American journal of medical genetics* 6.
- Pritchard JK, Przeworski M (2001): Linkage disequilibrium in humans. *American journal of human genetics* 1: 1–14.
- Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee (2009): Genomewide Association Studies: History, Rationale, and Prospects for Psychiatric Disorders. *American Journal of Psychiatry* 5: 540–556.
- Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker, Paul I W, Daly MJ, Sham PC, 2007, PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. URL: <https://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>, abgerufen am: 05.03.2023.
- Qadeer MI, Amar A, Huang Y-Y, Min E, Galfalvy H, Hasnain S, Mann JJ (2021): Association of serotonin system-related genes with homicidal behavior and criminal aggression in a prison population of Pakistani Origin. *Scientific Reports* 1: 577.
- Qiagen: Handbuch für QIAamp® DNA Mini Kits und QIAamp DNA, 2002.

- Qin P, Agerbo E, Westergård-Nielsen N, Eriksson T, Mortensen PB (2000): Gender differences in risk factors for suicide in Denmark. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*: 546–550.
- R Development Core Team, 2011, R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. URL: <https://www.r-project.org/>, abgerufen am: 05.03.2023.
- Radomsky ED, Haas GL, Mann JJ, Sweeney JA (1999): Suicidal behavior in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *The American journal of psychiatry* 10: 1590–1595.
- Ramírez JM, Andreu JM (2006): Aggression, and some related psychological constructs (anger, hostility, and impulsivity); some comments from a research project. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 3: 276–291.
- Rao S, Shi M, Han X, Lam MHB, Chien WT, Zhou K, Liu G, Wing YK, So H-C, Waye MMY (2020): Genome-wide copy number variation-, validation- and screening study implicates a new copy number polymorphism associated with suicide attempts in major depressive disorder. *Gene*: 144901.
- Rautiainen M-R, Paunio T, Repo-Tiihonen E, Virkkunen M, Ollila HM, Sulkava S, Jolanki O, Palotie A, Tiihonen J (2016): Genome-wide association study of antisocial personality disorder. *Translational Psychiatry* 9: e883-e883.
- Rengarajan K, Cristol SM, Mehta M, Nickerson JM (2002): Quantifying DNA concentrations using fluorometry: a comparison of fluorophores. *Molecular vision*: 416–421.
- Richardson DS, Green LR (2003): Defining direct and indirect aggression: the Richardson conflict response questionnaire. *International Review of Social Psychology* 16 (3): 11–30.
- Roy A (1983): Family history of suicide. *Archives of general psychiatry* 9: 971–974.
- Roy A (1999): Suicidal Behavior in Depression. *Neuropsychobiology* 2: 71–75.
- Roy A (2001): Genetic influences on suicide risk. *Clinical Neuroscience Research* 5: 324–330.
- Roy A, Rylannder G, Sarchiapone M (1997): Genetics of Suicide. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1: 135–157.
- Roy A, Segal NL, Sarchiapone M (1995): Attempted suicide among living co-twins of twin suicide victims. *American Journal of Psychiatry* 7: 1075–1076.

- Rübenach S, 2007, Todesursache Suizid. URL: <https://www.destatis.de/DE/Methoden/WISTA-Wirtschaft-und-Statistik/2007/10/todesursache-suizid-102007.html>, abgerufen am: 05.03.2023.
- Rujescu D, Giegling I, Bondy B, Gietl A, Zill P, Möller H-J (2002): Association of anger-related traits with SNPs in the TPH gene. *Molecular psychiatry* 9: 1023–1029.
- Rujescu D, Giegling I, Gietl A, Hartmann AM, Möller H-J (2003): A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits. *Biological psychiatry* 1: 34–39.
- Sadeghiyeh T, Hosseini BF, Mazaheri M, Zare-Shehneh M, Neamatzadeh H, Poursharif Z (2017): Association between Catechol-O-Methyltransferase Val158Met (158G/A) Polymorphism and Suicide Susceptibility. *Journal of research in health sciences* 2.
- Sass H, Wittchen H-U, Zaudig M, Houben I: Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, DSM-IV-TR. 4. Aufl.,. Hogrefe Verl. für Psychologie, Göttingen [etc.], 2003.
- Sauvageau M, Goff LA, Lodato S, Bonev B, Groff AF, Gerhardinger C, Sanchez-Gomez DB, Hacisuleyman E, Li E, Spence M, Liapis SC, Mallard W, Morse M, Swerdel MR, D'Ecclessis MF, Moore JC, Lai V, Gong G, Yancopoulos GD, Frendewey D, Kellis M, Hart RP, Valenzuela DM, Arlotta P, Rinn JL (2013): Multiple knockout mouse models reveal lincRNAs are required for life and brain development. *eLife*: e01749.
- Sayers EW, Bolton EE, Brister JR, Canese K, Chan J, Comeau DC, Connor R, Funk K, Kelly C, Kim S, Madej T, Marchler-Bauer A, Lanczycki C, Lathrop S, Lu Z, Thibaud-Nissen F, Murphy T, Phan L, Skripchenko Y, Tse T, Wang J, Williams R, Trawick BW, Pruitt KD, Sherry ST (2022): Database resources of the national center for biotechnology information. *Nucleic Acids Research* D1: D20-D26.
- Schmidtke A, Bille-Brahe U, De Leo D, Kerkhof A: Suicidal behaviour in Europe. Hogrefe & Huber, Göttingen, 2004.
- Schulsinger F, Kety SS, Rosenthal D, Wender PH (1979): A family study of suicide. *American journal of medical genetics*: 277–287.
- Schwenkmezger P, Hodapp V, Spielberger CD: Das State-Trait-Aergerausdrucks-Inventar (STAXI). Huber, Bern, 1992.

- Serretti A, Calati R, Giegling I, Hartmann AM, Möller H-J, Rujescu D (2009): Serotonin receptor HTR1A and HTR2C variants and personality traits in suicide attempters and controls. *Journal of psychiatric research* 5: 519–525.
- Serretti A, Mandelli L, Giegling I, Schneider B, Hartmann AM, Schnabel A, Maurer K, Möller H-J, Rujescu D (2007): HTR2C and HTR1A gene variants in German and Italian suicide attempters and completers. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 3: 291–299.
- Service SK, Verweij KJH, Lahti J, Congdon E, Ekelund J, Hintsanen M, Räikkönen K, Lehtimäki T, Kähönen M, Widen E, Taanila A, Veijola J, Heath AC, Madden PAF, Montgomery GW, Sabatti C, Järvelin M-R, Palotie A, Raitakari O, Viikari J, Martin NG, Eriksson JG, Keltikangas-Järvinen L, Wray NR, Freimer NB (2012): A genome-wide meta-analysis of association studies of Cloninger's Temperament Scales. *Translational psychiatry*: e116.
- Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, Baker J, Phan L, Smigielski EM, Sirotkin K (2001): dbSNP. *Nucleic Acids Research* 1.
- Shyn SI, Shi J, Kraft JB, Potash JB, Knowles JA, Weissman MM, Garriock HA, Yokoyama JS, McGrath PJ, Peters EJ, Scheftner WA, Coryell W, Lawson WB, Jancic D, Gejman PV, Sanders AR, Holmans P, Slager SL, Levinson DF, Hamilton SP (2011): Novel loci for major depression identified by genome-wide association study of Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression and meta-analysis of three studies. *Molecular psychiatry* 2: 202–215.
- Simmons AD, Püschel AW, McPherson JD, Overhauser J, Lovett M (1998): Molecular cloning and mapping of human semaphorin F from the Cri-du-chat candidate interval. *Biochemical and biophysical research communications* 3: 685–691.
- Singh PK, Rao VR (2018): Explaining suicide attempt with personality traits of aggression and impulsivity in a high risk tribal population of India. *PloS one* 2: e0192969.
- Smagin DA, Park J-H, Michurina TV, Peunova N, Glass Z, Sayed K, Bondar NP, Kovalenko IN, Kudryavtseva NN, Enikolopov G (2015): Altered Hippocampal Neurogenesis and Amygdalar Neuronal Activity in Adult Mice with Repeated Experience of Aggression. *Frontiers in Neuroscience* 9: 991.
- Sokolowski M, Wasserman J, Wasserman D (2016): Polygenic associations of neurodevelopmental genes in suicide attempt. *Molecular psychiatry* 10: 1381–1390.

- Sonuga-Barke EJS, Lasky-Su J, Neale BM, Oades R, Chen W, Franke B, Buitelaar J, Banaschewski T, Ebstein R, Gill M, Anney R, Miranda A, Mulas F, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Thompson M, Asherson P, Faraone SV (2008): Does parental expressed emotion moderate genetic effects in ADHD? *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 8: 1359–1368.
- Spangaro M, Bosia M, Zanoletti A, Bechi M, Cocchi F, Pirovano A, Lorenzi C, Bramanti P, Benedetti F, Smeraldi E, Cavallaro R (2012): Cognitive dysfunction and glutamate reuptake. *Neuroscience letters* 2: 151–155.
- Spencer CCA, Su Z, Donnelly P, Marchini J (2009): Designing genome-wide association studies. *PLoS genetics* 5: e1000477.
- Statham DJ, Heath AC, Madden PA, Bucholz KK, Bierut L, Dinwiddie SH, Slutske WS, Dunne MP, Martin NG (1998): Suicidal behaviour: an epidemiological and genetic study. *Psychological medicine* 4: 839–855.
- Statistisches Bundesamt, 2021, Todesursachen Suizide. Anzahl der Suizide 2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/suizide.html?nn=375478#119324>, abgerufen am: 02.02.2023.
- Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietiläinen OPH, Ingason A, Steinberg S, Fossdal R, Sigurdsson E, Sigmundsson T, Buizer-Voskamp JE, Hansen T, Jakobsen KD, Muglia P, Francks C, Matthews PM, Gylfason A, Halldorsson BV, Gudbjartsson D, Thorgeirsson TE, Sigurdsson A, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Bjornsson A, Mattiasdottir S, Blondal T, Haraldsson M, Magnusdottir BB, Giegling I, Möller H-J, Hartmann A, Shianna KV, Ge D, Need AC, Crombie C, Fraser G, Walker N, Lonnqvist J, Suvisaari J, Tuulio-Henriksson A, Paunio T, Touloupoulou T, Bramer E, Di Forti M, Murray R, Ruggeri M, Vassos E, Tosato S, Walshe M, Li T, Vasilescu C, Mühleisen TW, Wang AG, Ullum H, Djurovic S, Melle I, Olesen J, Kiemenev LA, Franke B, Sabatti C, Freimer NB, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Andreassen OA, Ophoff RA, Georgi A, Rietschel M, Werge T, Petursson H, Goldstein DB, Nöthen MM, Peltonen L, Collier DA, St Clair D, Stefansson K (2008): Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 7210: 232–236.
- Stefulj J, Kubat M, Balija M, Jernej B (2006): TPH gene polymorphism and aging. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 2: 139–141.

- Strawbridge RJ, Ward J, Ferguson A, Graham N, Shaw RJ, Cullen B, Pearsall R, Lyall LM, Johnston KJA, Niedzwiedz CL, Pell JP, Mackay D, Martin JL, Lyall DM, Bailey MES, Smith DJ (2019): Identification of novel genome-wide associations for suicidality in UK Biobank, genetic correlation with psychiatric disorders and polygenic association with completed suicide. *EBioMedicine* 7: 517–525.
- Sudol K, Mann JJ (2017): Biomarkers of Suicide Attempt Behavior. *Current Psychiatry Reports* 6: 31.
- Sugrue LP, Desikan RS (2019): What Are Polygenic Scores and Why Are They Important? *JAMA* 18: 1820–1821.
- Sun L, Wang X, Wang X, Cui X, Li G, Le Wang, Wang L, Song M, Yu L (2022): Genome-wide DNA methylation profiles of autism spectrum disorder. *Psychiatric genetics* 4: 131–145.
- Sun Z, Zhang B, Wang C, Fu T, Li L, Wu Q, Cai Y, Wang J (2017): Forkhead box P3 regulates ARHGAP15 expression and affects migration of glioma cells through the Rac1 signaling pathway. *Cancer Science* 1: 61–72.
- Suominen K, Isometsä E, Suokas J, Haukka J, Achte K, Lönnqvist J (2004): Completed suicide after a suicide attempt: a 37-year follow-up study. *The American journal of psychiatry* 3: 562–563.
- Szczepankiewicz A, Leszczyńska-Rodziewicz A, Pawlak J, Rajewska-Rager A, Dmitrzak-Weglarz M, Wilkosc M, Skibinska M, Hauser J (2011): Glucocorticoid receptor polymorphism is associated with major depression and predominance of depression in the course of bipolar disorder. *Journal of affective disorders* 1-3: 138–144.
- Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tiihonen J (2020): 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry* 19(1):61-68.
- Tan J-S, Ren J-M, Fan L, Wei Y, Hu S, Zhu S-S, Yang Y, Cai J (2022): Genetic Predisposition of Anti-Cytomegalovirus Immunoglobulin G Levels and the Risk of 9 Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*: 651.
- Tang M, Zeng X, Luo J, Quan F-f, Chen C-y, Li Y-k, Liu J, Zhang Q-f (2021): Gene commander in the trash heap. *Experimental Cell Research* 1: 112396.
- Tielbeek JJ, Johansson A, Polderman TJC, Rautiainen M-R, Jansen P, Taylor M, Tong X, Lu Q, Burt AS, Tiemeier H, Viding E, Plomin R, Martin NG, Heath AC, Madden

- PAF, Montgomery G, Beaver KM, Waldman I, Gelernter J, Kranzler HR, Farrer LA, Perry JRB, Munafò M, LoParo D, Paunio T, Tiihonen J, Mous SE, Pappa I, Leeuw C de, Watanabe K, Hammerschlag AR, Salvatore JE, Aliev F, Bigdeli TB, Dick D, Faraone SV, Popma A, Medland SE, Posthuma D (2017): Genome-Wide Association Studies of a Broad Spectrum of Antisocial Behavior. *JAMA psychiatry* 12: 1242.
- Tielbeek JJ, Medland SE, Benyamin B, Byrne EM, Heath AC, Madden PAF, Martin NG, Wray NR, Verweij KJH, Potash JB (2012): Unraveling the Genetic Etiology of Adult Antisocial Behavior. *PloS one* 10: e45086.
- Tielbeek JJ, Uffelmann E, Williams BS, Colodro-Conde L, Gagnon É, Mallard TT, Levitt BE, Jansen PR, Johansson A, Sallis HM, Pistis G, Saunders GRB, Allegrini AG, Rimfeld K, Konte B, Klein M, Hartmann AM, Salvatore JE, Nolte IM, Demontis D, Malmberg ALK, Burt SA, Savage JE, Sugden K, Poulton R, Harris KM, Vrieze S, McGue M, Iacono WG, Mota NR, Mill J, Viana JF, Mitchell BL, Morosoli JJ, Andlauer TFM, Ouellet-Morin I, Tremblay RE, Côté SM, Gouin J-P, Brendgen MR, Dionne G, Vitaro F, Lupton MK, Martin NG, Porjesz B, Hesselbrock V, Foroud T, Agrawal A, Edenberg HJ, Liu Y, Plawecki MH, Kuperman S, Kramer JR, Meyers JM, Kamarajan C, Pandey A, Bierut L, Rice J, Bucholz KK, Schuckit MA, Tischfield J, Hart R, Almasy L, Goate A, Slesinger P, Scott D, Castelao E, Rääkkönen K, Eriksson JG, Lahti J, Hartman CA, Oldehinkel AJ, Snieder H, Liu H, Preisig M, Whipp A, Vuoksima E, Lu Y, Jern P, Rujescu D, Giegling I, Palviainen T, Kaprio J, Harden KP, Munafò MR, Morneau-Vaillancourt G, Plomin R, Viding E, Boutwell BB, Aliev F, Dick DM, Popma A, Faraone SV, Børglum AD, Medland SE, Franke B, Boivin M, Pingault J-B, Glennon JC, Barnes JC, Fisher SE, Moffitt TE, Caspi A, Polderman TJC, Posthuma D (2022): Uncovering the genetic architecture of broad antisocial behavior through a genome-wide association study meta-analysis. *Molecular psychiatry* 11: 4453–4463.
- Turecki G (2005): Dissecting the suicide phenotype: the role of impulsive-aggressive behaviours. *Journal of psychiatry & neuroscience* : JPN 6: 398–408.
- Turecki G, Brent DA, Gunnell D, O'Connor RC, Oquendo MA, Pirkis J, Stanley BH (2019): Suicide and suicide risk. *Nature reviews. Disease primers* 1: 74.
- Tursun B, Schlüter A, Peters MA, Viehweger B, Ostendorff HP, Soosairajah J, Drung A, Bossenz M, Johnsen SA, Schweizer M, Bernard O, Bach I (2005): The ubiquitin ligase Rnf6 regulates local LIM kinase 1 levels in axonal growth cones. *Genes & development* 19.

- Uitterlinden AG (2016): An Introduction to Genome-Wide Association Studies. *Seminars in reproductive medicine* 4: 196–204.
- van Donkelaar MMJ, Hoogman M, Pappa I, Tiemeier H, Buitelaar JK, Franke B, Bralten J (2018): Pleiotropic Contribution of MECOM and AVPR1A to Aggression and Subcortical Brain Volumes. *Frontiers in behavioral neuroscience*: 61.
- Veroude K, Zhang-James Y, Fernández-Castillo N, Bakker MJ, Cormand B, Faraone SV (2016): Genetics of aggressive behavior. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 1: 3–43.
- Vezeau M, Lecuyer M, Rubio M, Dupé V, Ratié L, David V, Pasquier L, Odent S, Coutant S, Tournier I, Trestard L, Adle-Biassette H, Vivien D, Frébourg T, Gonzalez BJ, Laquerrière A, Saugier-Verber P (2018): A de novo variant in ADGRL2 suggests a novel mechanism underlying the previously undescribed association of extreme microcephaly with severely reduced sulcation and rhombencephalosynapsis. *Acta neuropathologica communications* 1: 109.
- Viding E, Hanscombe KB, Curtis CJC, Davis OSP, Meaburn EL, Plomin R (2010): In search of genes associated with risk for psychopathic tendencies in children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 7: 780–788.
- Virkkunen M, Goldman D, Nielsen DA, Linnoila M (1995): Low brain serotonin turnover rate (low CSF 5-HIAA) and impulsive violence. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 4: 271.
- Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, Yang J (2012): Five years of GWAS discovery. *American journal of human genetics* 1: 7–24.
- Voracek M, Loibl LM (2007): Genetics of suicide: a systematic review of twin studies. *Wiener klinische Wochenschrift* 15-16: 463–475.
- Vrieze SI, Feng S, Miller MB, Hicks BM, Pankratz N, Abecasis GR, Iacono WG, McGue M (2014): Rare Nonsynonymous Exonic Variants in Addiction and Behavioral Disinhibition. *Biological psychiatry* 10: 783–789.
- Waern M, Runeson BS, Allebeck P, Beskow J, Rubenowitz E, Skoog I, Wilhelmsson K (2002): Mental disorder in elderly suicides: a case-control study. *The American journal of psychiatry* 3: 450–455.
- Waltes R, Chiochetti AG, Freitag CM (2016): The neurobiological basis of human aggression. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric*

genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics
5.

Walther DJ, Peter J-U, Bashammakh S, Hörtnagl H, Voits M, Fink H, Bader M (2003):
Synthesis of Serotonin by a Second Tryptophan Hydroxylase Isoform. *Science*
5603: 76.

Wang J-Y, Jia C-X, Lian Y, Sun S-H, Lyu M, Wu A (2015): Association of the HTR2A
102T/C polymorphism with attempted suicide. *Psychiatric genetics* 4: 168–177.

Wei Y, Qi K, Yu Y, Lu W, Xu W, Yang C, Lin Y, Sala G (2021): Analysis of Differentially
Expressed Genes in the Dentate Gyrus and Anterior Cingulate Cortex in a Mouse
Model of Depression. *BioMed Research International*: 1–17.

Weiss LA, Arking DE, Daly MJ, Chakravarti A (2009): A genome-wide linkage and
association scan reveals novel loci for autism. *Nature* 7265: 802–808.

Welch SS (2001): A review of the literature on the epidemiology of parasuicide in the
general population. *Psychiatric services (Washington, D.C.)* 3: 368–375.

Weltärztebund (WMA), Deklaration von Helsinki. URL:
[https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-
files/downloads/pdf-
Ordner/International/Deklaration_von_Helsinki_2013_20190905.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/International/Deklaration_von_Helsinki_2013_20190905.pdf), abgerufen
am: 18.04.2023.

WHO, 1999, Figures and Facts about Suicide. URL:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66097/1/WHO_MNH_MBD_99.1.pdf,
abgerufen am: 05.03.2023.

WHO: Preventing suicide. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2014.

WHO, 2021. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240026643>, abgerufen
am: 08.02.2023.

Wiesner G (2004): Suicidal methods--a comparison between East and West Germany.
Epidemiological, forensic and sociomedical aspects. *Bundesgesundheitsblatt,
Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 11: 1095–1106.

Willour VL, Seifuddin F, Mahon PB, Jancic D, Pirooznia M, Steele J, Schweizer B, Goes
FS, Mondimore FM, Mackinnon DF, Perlis RH, Lee PH, Huang J, Kelsoe, JR,
Shilling PD, Rietschel M, Nöthen M, Cichon S, Gurling H, Purcell S, Smoller JW,
Craddock N, DePaulo, JR, Schulze TG, McMahon FJ, Zandi PP, Potash JB (2012):
A genome-wide association study of attempted suicide. *Molecular psychiatry* 4.

- Wittchen H-U, Zaudig M, Fydrich T: Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV. Manual zum SKID I und SKID II, 1997.
- Wong AK, Sealfon RSG, Theesfeld CL, Troyanskaya OG (2021): Decoding disease. *Nature reviews* 12: 774–790.
- Xiang C, Liu S, Fan Y, Wang X, Jia Y, Li L, Cong S, Han F (2019): Single nucleotide polymorphisms, variable number tandem repeats and allele influence on serotonergic enzyme modulators for aggressive and suicidal behaviors. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*: 74–82.
- Yang J, Lee M-S, Lee S-H, Lee B-C, Kim S-H, Joe S-H, Jung I-K, Choi I-G, Ham B-J (2010): Association between Tryptophan Hydroxylase 2 Polymorphism and Anger-Related Personality Traits among Young Korean Women. *Neuropsychobiology* 3: 158–163.
- Yang P, Yang M, Li P, Cao D, Gong D, Lv J, Pu L, Huang S, Liang Y (2021): A Meta-Analysis of 5-Hydroxytryptamine Receptor 1B Polymorphisms With Risk of Major Depressive Disorder and Suicidal Behavior. *Frontiers in psychiatry*.
- Yoon H-K, Lee H-J, Kim L, Lee M-S, Ham B-J (2012): Impact of tryptophan hydroxylase 2 G-703T polymorphism on anger-related personality traits and orbitofrontal cortex. *Behavioural Brain Research* 1: 105–110.
- Yu X, Wang F, Zhang J-P (2014): Meta analysis of the association of rs7702187 SNP in SEMA5A gene with risk of Parkinson's disease. *European review for medical and pharmacological sciences* 6: 900–904.
- Zalsman G, Patya M, Frisch A, Ofek H, Schapir L, Blum I, Harell D, Apter A, Weizman A, Tyano S (2011): Association of polymorphisms of the serotonergic pathways with clinical traits of impulsive-aggression and suicidality in adolescents. *The World Journal of Biological Psychiatry* 1: 33–41.
- Zhang-James Y, Faraone SV (2016): Genetic architecture for human aggression. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 5: 641–649.
- Zhao X-F, Kohen R, Parent R, Duan Y, Fisher GL, Korn MJ, Ji L, Wan G, Jin J, Püschel AW, Dolan DF, Parent JM, Corfas G, Murphy GG, Giger RJ (2018): PlexinA2 Forward Signaling through Rap1 GTPases Regulates Dentate Gyrus Development and Schizophrenia-like Behaviors. *Cell Reports* 2: 456–470.

- Zhou J, Yang J, Yu Y, Wang L, Han D, Zhu X, He J, Qiu X, Yang X, Qiao Z, Sui H, Yang Y (2017): Influence of school-level and family-level variables on Chinese college students' aggression. *Psychology, health & medicine* 7: 823–833.
- Zhu B, Chen C, Xue G, Moyzis RK, Dong Q, Chen C, Li J, He Q, Lei X, Wang Y, Lin C (2014): The SEMA5A gene is associated with hippocampal volume, and their interaction is associated with performance on Raven's Progressive Matrices. *NeuroImage*: 181–187.
- Zipkin ID, Kindt RM, Kenyon CJ (1997): Role of a New Rho Family Member in Cell Migration and Axon Guidance in *C. elegans*. *Cell* 5: 883–894.
- Zobel A, Maier W (2004): Endophänotypen-ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. *Der Nervenarzt* 3: 205–214.
- Zoltowska KM, Maesako M, Meier J, Berezovska O (2018): Novel interaction between Alzheimer's disease-related protein presenilin 1 and glutamate transporter 1. *Scientific reports* 1: 8718.



Eidesstattliche Versicherung

Frey, Sonja Katharina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Assoziationsstudien zu Aggression und suizidalem Verhalten

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Haan, 31.10.2024

Ort, Datum

Sonja Katharina Frey

Unterschrift Sonja Katharina Frey