

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie - Innenstadt
der Universität München**

Direktor: Herr Prof. Dr. med. H.-J. Möller

**Untersuchung von Kandidatengeneten im Serotonin-System
in Zusammenhang mit suizidalem Verhalten**

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

vorgelegt von
Gabriele Scheerer

aus Remscheid

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Dan Rujescu

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Bronisch

Priv. Doz. Dr. med. Stefan Lorenzl

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 03. April 2008

**Meinem Vater im Himmel,
der mir diese Doktorarbeit zur Lebensschule gemacht hat
und allen anderen,
die mich in meinen vielen Aufs und Abs
mit unterstützt und durchgetragen haben**

„Die Weisheit nun, woher kommt sie, und wo denn ist die Fundstätte der Einsicht?
Verhüllt ist sie vor den Augen alles Lebendigen, und vor den Vögeln des Himmels ist sie verborgen.
Der Abgrund und der Tod sagen: Nur vom Hörensagen haben wir mit unseren Ohren von ihr gehört.

Gott ist es,
der Einsicht hat in ihren Weg und er kennt ihre Stätte.“

Hiob 28,20-23

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	7
1.1. Suizidalität.....	7
1.1.1. Warum mit Suizidalität beschäftigen? – Epidemiologie.....	7
1.1.2. Die Beurteilung von Suizidalität im Wandel der Zeit.....	7
1.1.3. Begriffsbestimmung von Suizidalität, Suizidversuch und Suizid.....	8
1.1.3.1. Allgemeine Definition von Suizidalität	8
1.1.3.2. Definition von Suizidversuch und vollendetem Suizid.....	9
1.1.4. Risikofaktoren und Epidemiologie von Suizidversuch und vollendetem Suizid.....	9
1.1.5. Definition von weichen und harten Suizidversuchsmethoden	11
1.2. Entstehungsmodelle suizidalen Verhaltens	13
1.2.1. Soziologische Entstehungsmodelle	13
1.2.2. Psychologische Entstehungsmodelle	13
1.2.3. Biologische Entstehungsmodelle	14
1.2.3.1. Suizidalität und psychische Erkrankung	14
1.2.3.2. Die genetische Komponente von Suizidalität	15
1.2.3.3. Neurobiologische Korrelate suizidalen Verhaltens.....	16
1.2.3.4. Suizidalität als Folge erhöhten impulsiven autoaggressiven Verhaltens	17
1.2.3.5. Der Versuch eines integrativen Modells	18
1.3. Das serotonerge System und seine Zusammenhänge mit Suizidalität.....	18
1.3.1. Das serotonerge System im Überblick.....	18
1.3.2. Hinweise auf eine verminderte serotonerge Aktivität bei Suizidalität.....	21
1.3.2.1. <i>Post-mortem</i> -Untersuchungen von Serotonin-Bindungsstellen	21
1.3.2.2. 5-HIES im Liquor.....	21
1.3.2.3. Neuroendokrinologische Stimulationstests	22
1.3.2.4. Thrombozytäre Parameter	23
1.3.2.5. Indirekte Hinweise	23
1.3.2.5.1. Serotonerge Alteration durch das Hypothalamus-Hypophysen- Nebennierenrinden-System (HPA-System)	23
1.3.2.5.2. Serotonerge Alteration durch den Cholesterinmetabolismus.....	24
1.4. Polymorphismen von Kandidatengenen.....	24
1.4.1. Allgemeine Überlegungen zu Polymorphismen von Kandidatengenen	24
1.4.2. Der 5-HT _{1B} -Rezeptor.....	25

1.4.3. Der 5-HT _{2A} -Rezeptor	27
1.4.4. Der 5-HT-Transporter	28
2. Ziel der Untersuchung und Vorstellung der Hypothesen	32
3. Material und Methoden	33
3.1. Zusammensetzung der Versuchsgruppen nach Ein- und Ausschlusskriterien	33
3.1.1. Patientengruppe	33
3.1.2. Kontrollgruppe	33
3.2. Rekrutierung, Überprüfung von Ein- und Ausschlusskriterien und Charakterisierung der Probanden	33
3.2.1. Patientengruppe	33
3.2.2. Kontrollgruppe	34
3.3. Beschreibung der verwendeten Instrumente	35
3.3.1. Soziodemographischer Erhebungsbogen	35
3.3.2. Der Mini-Mental-Status-Test	35
3.3.3. Anamnesebogen für die Kontrollgruppe	36
3.3.4. Das Family History Assessment Module	36
3.3.5. Das strukturierte klinische Interview nach DSM-IV	37
3.3.6. Basisdokumentation suizidalen Verhaltens	38
3.3.7. Die Intent Score Scale	39
3.4. Genotypisierung	39
3.4.1. Das Prinzip der Genotypisierung	39
3.4.2. Die DNA-Extraktion	40
3.4.3. Die Polymerase-Kettenreaktion	41
3.4.4. Protokolle zur Genotypisierung der einzelnen Polymorphismen	42
3.4.4.1. 5-HT _{1B} G861C SNP	42
3.4.4.2. 5-HT _{2A} G-1438A SNP	43
3.4.4.3. 5-HTTLPR	44
3.5. Statistische Analysen	45
4. Ergebnisse	46
4.1. Beschreibung des Probandenkollektivs im Vergleich	46
4.1.1. Die Patientengruppe insgesamt (SUZ)	46
4.1.2. Die Kontrollgruppe (KON) im Vergleich zur Patientengruppe	47
4.1.3. Die Patientengruppe aufgeteilt nach weichen (SUZ/W) und harten (SUZ/H) Suizidversuchsmethoden	48

4.2. Allel- und Genotypverteilung	49
4.2.1. 5-HT1B G861C SNP.....	49
4.2.2. 5-HT2A G-1438A SNP.....	50
4.2.3. 5-HTTLPR	53
5. Diskussion.....	55
5.1. Grundhypothesen der vorliegenden Studie.....	55
5.2. Vergleich des Designs der vorliegenden und der bisher veröffentlichten Studien ...	55
5.3. Diskussion der Ergebnisse bezüglich soziodemographischer Daten und Diagnoseverteilung unter Berücksichtigung epidemiologischer Daten	59
5.4. Diskussion der Ergebnisse bezüglich Allel- und Genotypverteilung	61
5.4.1. 5-HT1B G861C SNP.....	61
5.4.2. 5-HT2A G-1438A SNP.....	64
5.4.3. 5-HTTLPR	68
5.5. Ausblick	78
6. Zusammenfassung	81
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	82
LITERATURVERZEICHNIS	84
DANKSAGUNG	111
LEBENS LAUF.....	112

1. Einleitung

1.1. Suizidalität

1.1.1. Warum mit Suizidalität beschäftigen? – Epidemiologie

Epidemiologische Angaben machen das weltweite Ausmaß von Suizidalität deutlich. Im Jahr 2000 starben insgesamt etwa 815.000 Menschen durch Suizid, davon allein ca. 11.000 in Deutschland. Das entspricht einer jährlichen Suizidrate von 14,5 pro 100.000 Einwohner, oder etwa einem Todesfall alle 40 Sekunden. Weltweit sind Suizide unter den führenden Todesursachen an 13. Stelle. In der Altersgruppe der 15 – 44 Jährigen sind sie die vierthäufigste Todesursache und die sechsthäufigste Ursache von Krankheit und Behinderung. Im Verhältnis zu den vollendeten Suiziden ist die Rate an Suizidversuchen wesentlich höher. Bei unter 25-Jährigen wird sie auf 100-200 Mal so häufig geschätzt. Etwa 10% davon sterben schließlich durch Suizid. Tod, Krankheit und Behinderung durch Suizid und Suizidversuche sind dabei nur ein Teil des Problems. Jede Person die sich suizidiert, hinterlässt Freunde und Angehörige, deren Leben tief greifend emotional, sozial und wirtschaftlich erschüttert wird. Jede der genannten Folgen verursacht nicht zuletzt auch allgemeinwirtschaftlich hohe Kosten, die jährlich auf Billionenbeträge von US Dollar geschätzt werden (vgl. Weinacker, 2003; WHO Geneva, 2002).

Diese Fakten legen eine intensive Auseinandersetzung mit Suizidalität nahe. Eine effektive Prävention und Therapie setzt eine möglichst genaue Kenntnis der vielschichtigen Zusammenhänge voraus.

1.1.2. Die Beurteilung von Suizidalität im Wandel der Zeit

Suizidales Denken und Handeln ist ein allgemein menschliches Problem, das es seit Anbeginn der Menschheit gibt. Die Beurteilung und Wertung von Suizidalität fiel jedoch im Wandel der Zeit sehr unterschiedlich aus. Der Spannungsbogen reicht von „Suizidalität als Ausdruck des freien Menschen“ bis zu „Suizidalität als Ausdruck größter Einengung durch psychische Erkrankung oder Lebenssituationen“, von „Selbsttötung als sittlich hoch stehende Tat“ bis zu „Suizidalität als verwerflich, sündhaft, schuldhaft“, von „Selbsttötung gesellschaftlich gefordert“ bis zu „gesellschaftlich geächtetes und verurteiltes Verhalten“ (Wolfersdorf, 1995).

Bei diesen plakativ angedeuteten Standpunkten handelt es sich vorwiegend um religiös-philosophische Betrachtungsweisen, die in der heutigen Diskussion über Suizidalität zunehmend von einer medizinisch-psychosozialen Sicht abgelöst werden. Suizidalität wird als ein Ausdruck psychosozialer Krisen und psychiatrischer Notfallsituationen angesehen. Betroffen sind demnach Menschen in psychophysischer und psychosozialer Not, deren freie Selbstbestimmung dadurch fehlt oder gemindert ist. Wolfersdorf beschreibt Suizidalität in diesem Zusammenhang folgendermaßen: „Suizidalität ist fast immer Ausdruck von Einengung durch subjektiv erlebte oder objektive Not, durch psychisch oder körperlich bedingte Befindlichkeits- und Erlebensstörung, selten von sog. Freiheit und unbeeinträchtigter Wahlmöglichkeit“ (Wolfersdorf, 1995). Bilanzierende Aspekte spielen zwar eine Rolle, entstehen aber auf einer durch Krankheit oder durch psychosoziale Not veränderten Beurteilungsbasis und dürfen deshalb nicht mit „Freitod“ verwechselt werden. „Wenn es den Freitod geben sollte, dann jedenfalls nicht in der großen Gruppe der Not leidenden Menschen in Krise und Krankheit, die sich an das jeweilige medizinisch-psychosoziale Hilffsystem wenden“ (Wolfersdorf, 1995).

1.1.3. Begriffsbestimmung von Suizidalität, Suizidversuch und Suizid

Um Beobachtungen wissenschaftlich korrekt beurteilen zu können, müssen die Begriffe Suizidalität, Suizidversuche, vollendeter Suizid und postulierte ‚Subtypen‘ von Suizidalität präzise definiert werden. Eine Abgrenzung von parasuizidalen Handlungen und anderen Randphänomenen ist erforderlich.

1.1.3.1. Allgemeine Definition von Suizidalität

Suizidalität ist die „Neigung zur Selbsttötung“ (Duden, Fremdwörterbuch, 1997). Diese ‚Neigung zur Selbsttötung‘ kann sich in verschiedensten Formen des Erlebens und Verhaltens einer Person ausdrücken, angefangen mit passiven Todeswünschen bis hin zum vollendeten Suizid. Hinzu kommen Überschneidungen mit zahlreichen suizidalen Randphänomenen wie indirektes suizidales Verhalten (z.B. Hochrisikoverhalten), chronische Selbstschädigung (z.B. Suchtkrankheiten), stille suizidale Handlungen (z.B. „Selbstaufgabe“ bei alten Menschen),

Störungen der Impulskontrolle nichtsuizidalen Charakters und primär nichtsuizidale auto-aggressive Verhaltensweisen. (vgl. Wolfersdorf, 1995; Bronisch, 1999).

1.1.3.2. Definition von Suizidversuch und vollendetem Suizid

Suizidversuch und Suizid sind aufgrund ihrer unmittelbaren Tragweite die wichtigsten Formen suizidalen Verhaltens. Aus den vielfältigen Definitionen, die es in der Literatur gibt, kristallisieren sich drei Kriterien für Suizidversuch und Suizid heraus, die eine Abgrenzung von suizidalen Randphänomenen erlauben. Es sind Handlungen mit der (a) *aktiven und bewussten Intention bzw. Inkaufnahme* der Beendigung des eigenen Lebens durch (b) *auf einen kurzen Zeitraum beschränkte, absichtliche* Selbstschädigung, (c) als *Ausweg aus einer für sich selbst unerträglichen Situation* (Bronisch, 1999). Der Ausgang der Handlung durch Überleben oder durch Tod entscheidet darüber, ob von Suizidversuch oder Suizid gesprochen wird. Kriterium (a) erlaubt u.a. eine Abgrenzung gegenüber einem Tod durch Überdosis bei einem Drogenabhängigen, bei dem keine Intention zu sterben vorgelegen hat. Als Suizidversuch zählt dagegen, wenn ein Patient in der Absicht, sterben zu wollen, in der falschen Überzeugung eine Substanz einnimmt, die pharmakologisch keine Wirksamkeit zeigt. Kriterium (a) und (b) schließen außerdem Fälle von verzögerter Selbsttötung wie beispielsweise Substanzabhängigkeit und Magersucht aus, die nicht mit aktiver Intention zur Lebensbeendigung erfolgen und nicht auf einen kurzen Zeitraum beschränkt sind. Ebenso wird mit Kriterium (a) Hochrisikoverhalten ausgeschlossen. Kriterium (c) dient zur Abgrenzung von einem Opfer- bzw. Märtyrertod, bei dem die Beendigung des eigenen Lebens bewusst in Kauf genommen wird (Kriterium (a)), dies jedoch nicht als Ausweg aus einer für sich selbst unerträglichen Situation, sondern für einen anderen Menschen oder eine Gemeinschaft, für eine Idee, Ideologie oder einen Glaubensinhalt erfolgt.

1.1.4. Risikofaktoren und Epidemiologie von Suizidversuch und vollendetem Suizid

Die oben genannte Definition von Suizid und Suizidversuch lässt den Eindruck entstehen, es liege ein einheitliches Phänomen vor, das sich lediglich durch seinen Ausgang oder anders gesagt durch den Schweregrad unterscheidet. Trotz vieler gemeinsamer Merkmale gibt es jedoch auch deutliche Hinweise, dass es sich um sehr heterogenes Verhalten handelt

(vgl. Mann, 1998). Der Vollständigkeit halber soll kurz auf Gemeinsamkeiten eingegangen werden, bevor Abweichungen aufgezeigt werden. Die von Suizidversuchen bzw. von Suiziden betroffenen Personengruppen zeichnen sich durch Risikofaktoren aus, die in gleicher Weise für Suizidversuche und vollendete Suizide gelten. Dazu zählen der Familienstand (geschieden, verwitwet, ledig), Arbeitslosigkeit, psychiatrische Erkrankungen bzw. psychopathologische Symptomatik, frühere suizidale Handlungen insb. mit harter Methode, antisoziales Verhalten, schlechte gesundheitliche Verfassung, soziale Isolation und schwere Verlusterlebnisse (Bronisch, 1999; Bürk et al., 1985).

Bei der Betrachtung der Alters- und Geschlechtsverteilung von Suiziden und Suizidversuchen fallen jedoch eindeutig gegenläufige Datenlagen auf.

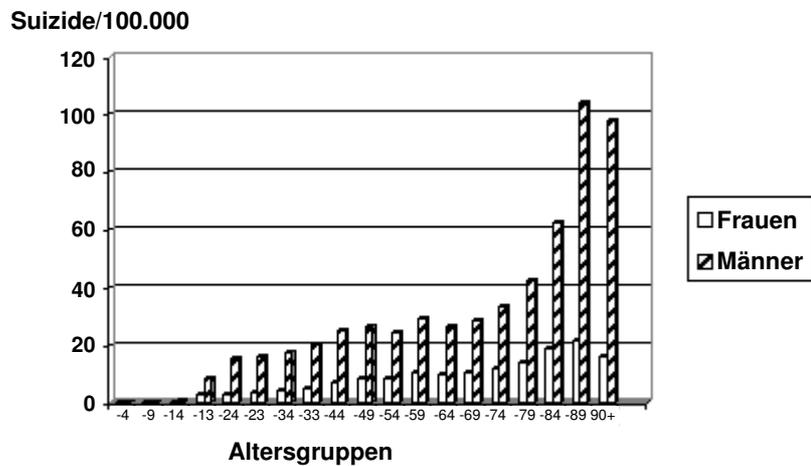


Abb. 1: Suizidziffern der einzelnen Altersgruppen in der Bundesrepublik Deutschland, 2000. Datenquellen: Statistisches Bundesamt Bonn und Wiesbaden

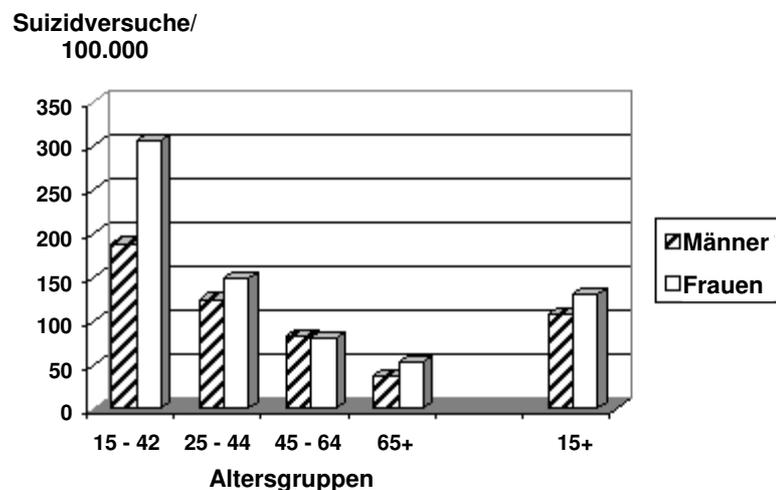


Abb. 2: Suizidversuchsziffern in den einzelnen Altersgruppen, 2001. Datenquelle: WHO/ EURO Multicentre Study on Suicidal Behaviour, Würzburger WHO-Forschungsgruppe

Suizide betreffen überwiegend Männer und die Häufigkeit steigt mit zunehmendem Alter (vgl. Abb. 1, S.10). Bei den Suizidversuchen verhält es sich genau umgekehrt. Sie werden vermehrt von Frauen verübt und die Alterskurve hat ihr Maximum in jungen Jahren (vgl. Abb. 2, S.10). Anders formuliert sind das männliche Geschlecht und das höhere Lebensalter jenseits des 50. Lebensjahres wesentliche Risikofaktoren für Suizide, während es für Suizidversuche das weibliche Geschlecht und die Altersgruppen unter 25 bzw. unter 40 Lebensjahren sind.

1.1.5. Definition von weichen und harten Suizidversuchsmethoden

Unter der Haube „Suizidalität“ verbergen sich demnach verschiedene „Phänotypen“, deren Unterschiede tief greifender sind, als nur das äußere Erscheinungsbild und der Schweregrad. In der Suizidforschung wird nicht nur zwischen Suiziden und Suizidversuchen unterschieden. Es wird angenommen, dass der „Phänotyp Suizidversuch“ wiederum aus mehreren Subtypen besteht. In Anlehnung an Heila und Kollegen wurden die Suizidversuche deshalb in der vorliegenden Studie nach den Subtypen „weiche bzw. harte Methoden“ klassifiziert (vgl. Heila et al., 1997). Dabei galt folgende Einteilung:

- weiche Methoden: Überdosis von illegalen und verschreibungspflichtigen Drogen, Abgasvergiftung, Ertränken und oberflächliches Manipulieren an den Handgelenken.
- harte Methoden: Erhängen, Erstechen, Erschießen, Durchschneiden der Pulsader, Sprung von hohen Gebäuden oder vor Fahrzeuge, vorsätzlich schwere Autounfälle, Elektrizität und Feuer.

Nach einem Vergleich der gewählten Methoden bei Suizidversuchen und Suiziden leuchtet diese Einteilung ein. Den Abbildung 3 und 4 (S.12) ist zu entnehmen, dass die als weich definierten Methoden vornehmlich bei Suizidversuchen vorkommen, während die als hart definierten Methoden bei Suiziden überwiegen. Außerdem ist festzustellen, dass weiche Methoden sowohl bei Suizidversuchen als auch bei Suiziden häufiger von Frauen gewählt werden, harte Methoden dagegen mehr von Männern. Beides kann als Hinweis auf zwei unterschiedliche Phänotypen von Suizidversuchen gedeutet werden, die sich anhand der gewählten Methoden differenzieren lassen.

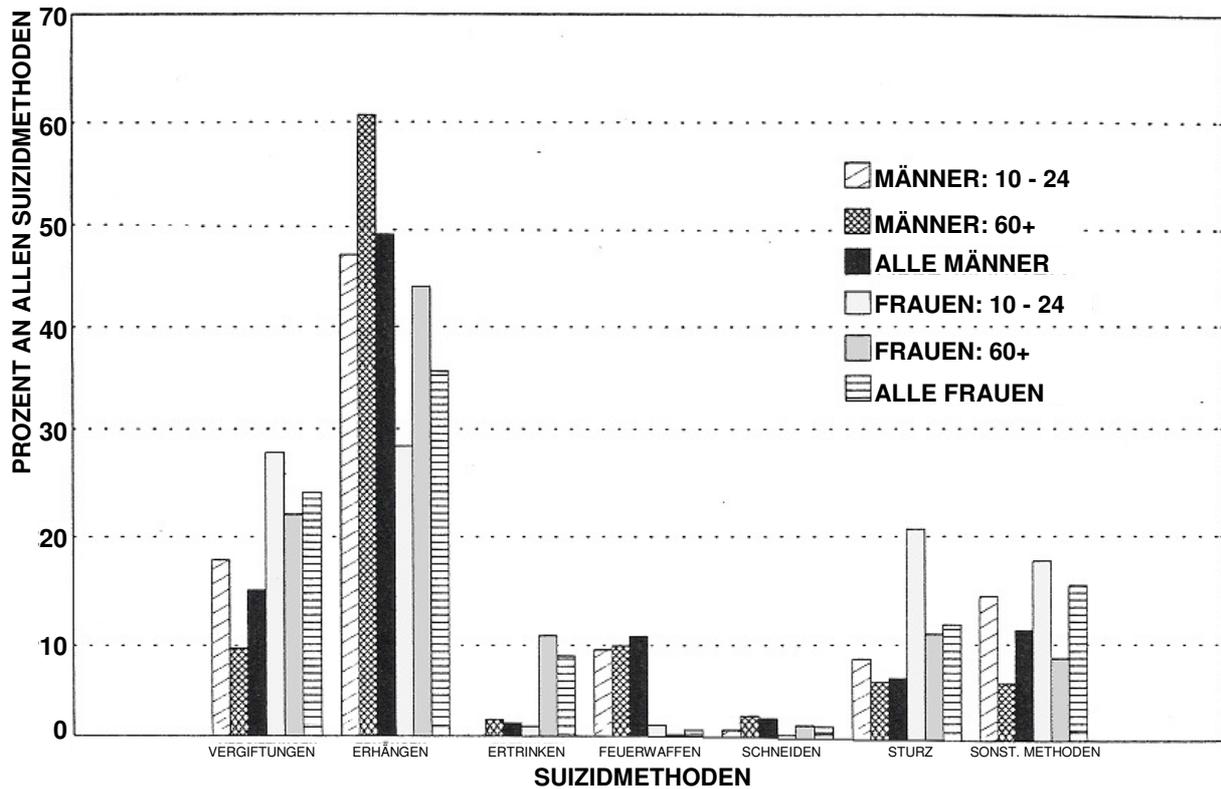


Abb. 3: Prozentuale Anteile der einzelnen Suizidmethoden in verschiedenen Altersgruppen. Datenquelle: Statistisches Bundesamt (Schmidtke, 1995)

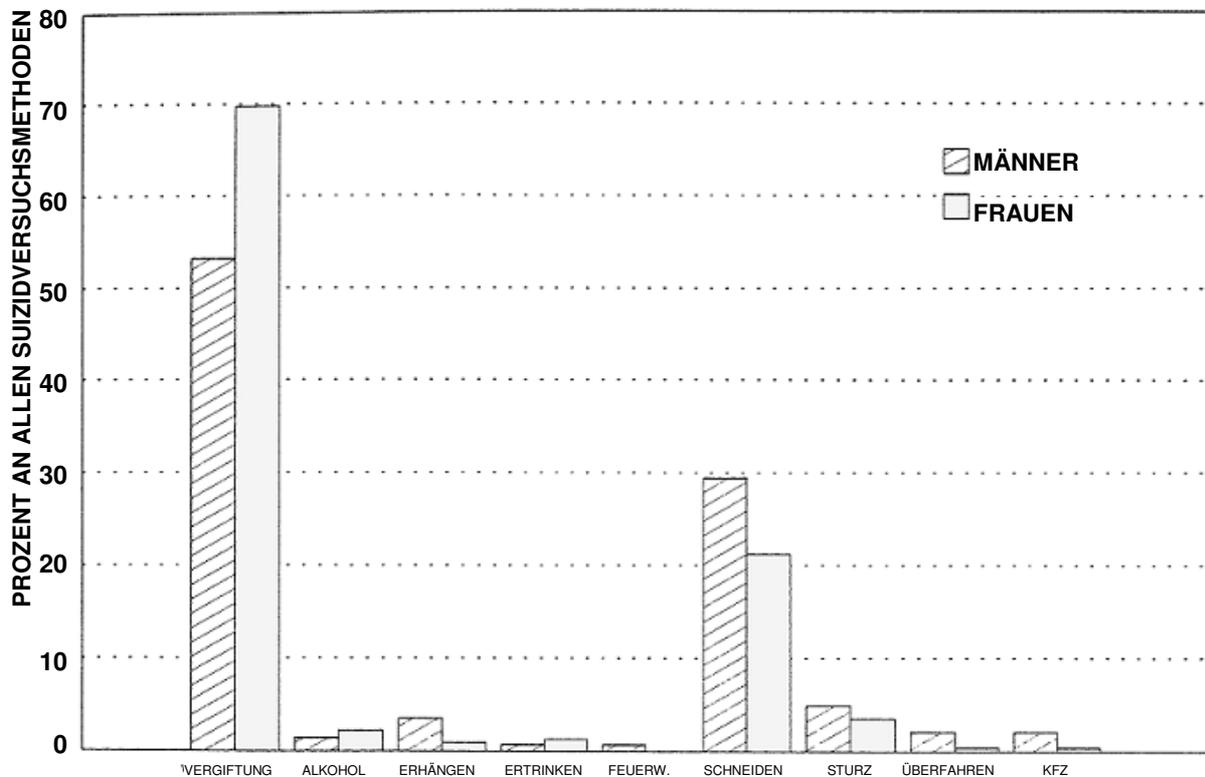


Abb. 4: Prozentuale Anteile der Suizidversuchsmethoden in den einzelnen Altersgruppen. Deutsches Erfassungsgebiet der WHO-Multicentre-Study on Parasuicide 1989-1993. Datenquelle: Würzburger WHO-Forschungsgruppe (Schmidtke, 1995)

1.2. Entstehungsmodelle suizidalen Verhaltens

Die Ursachen von Suizidalität sind komplex. Es wurden viele Modelle entwickelt, die das Entstehen suizidalen Verhaltens zu erklären versuchen.

1.2.1. Soziologische Entstehungsmodelle

Der Soziologe Emile Durkheim beschrieb in seinem Buch „Le Suicide“ (Durkheim, 1897) vier Suizidarten, die sich von der nicht geglückten Anpassung des Individuums an verschiedene Gesellschaftsformen ableiteten (Bronisch, 1999). Er sprach von egoistischem, altruistischem, fatalistischem und anomischem Suizid. Seine Theorien entwickelte er aus Todesursachen-Statistiken in verschiedenen Ländern Europas. Auch wenn in der heutigen Diskussion über Suizidalität rein soziologische Erklärungsmodelle keine Rolle mehr spielen, so haben doch Beobachtungen aus epidemiologischen Erhebungen immer noch einen großen Stellenwert. Zusammenhänge von Suizidalität zum Beispiel mit Alter, Geschlecht und Zivilstand (Kreitman, 1988; Bronisch, 1999; Mäkinen und Wassermann, 2001; Weissmann et al., 1999, Kumar et al., 2006) sowie Bildungsniveau (Karlovic et al., 2005; Abel und Kruger, 2005; Lorant et al., 2005) und anderen Faktoren finden Eingang in Risikoprofilen (Bürk et al., 1985). Soziologische Faktoren wie Imitation, Einfluss von Religion, Stadt-/Landverteilung, Klima, Politik und wirtschaftliche Prozesse werden beleuchtet und spielen in der Suizidprävention eine wesentliche Rolle (Bronisch, 1999).

1.2.2. Psychologische Entstehungsmodelle

Modelle von psychologischer Seite zeigen Zusammenhänge mit der Bewältigung von belastenden Lebensereignissen und familiären Konfliktsituationen auf. Das Krisenmodell (Wolfersdorf, 1995) geht von einer zunächst psychisch unauffälligen Persönlichkeit mit adäquaten Bewältigungsstrategien aus. Kommt es im Rahmen eines Lebensereignisses jedoch zum Versagen dieser Strategien bei gleichzeitigem Ungleichgewicht von protektiven Faktoren und Risikofaktoren (Wassermann, 2001), so entwickelt sich ein innerer Spannungszustand, der mit suizidaler Symptomatik als Möglichkeit des Spannungsabbaus einhergeht. Henseler und Reimer haben im Sinne des Krisenmodells suizidales Verhalten als Ausdruck einer

sogenannten narzisstischen Krise beschrieben, der eine gestörte Selbstwertentwicklung mit entsprechender Beziehungsgestaltung zugrunde liegt (Henseler, 1974; Reimer, 1985). Suizidalität tritt dann bei Beziehungsbedrohung bzw. Gefährdung des eigenen Wertgefühls auf.

1.2.3. Biologische Entstehungsmodelle

Der Großteil der aktuellen Suizidforschung, die vorliegende Studie eingeschlossen, basiert auf einem biologischen Verständnis von Suizidalität. Es hat sich aus verschiedenen Aspekten heraus gebildet, auf die im Folgenden genauer eingegangen wird.

1.2.3.1. Suizidalität und psychische Erkrankung

In der psychiatrischen Literatur wird Suizidalität im engen kausalen und/oder pathogenetischen Zusammenhang mit depressiven Störungen gesehen. Esquirol stellte die These auf „Der Selbstmord bietet alle Merkmale der Geisteskrankheit“ (Esquirol, 1838). Freud und Beck interpretierten den Suizid als letztes Mittel schwer depressiv Erkrankter im Umgang mit Aggression gegen Hoffnungslosigkeit und gegen sich selbst (Freud, 1927; Beck, 1967). Diese Interpretation spiegelt sich auch in den modernen Klassifikationssystemen ICD-10 (Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Überarbeitung) und DSM-IV (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, 4. Überarbeitung) wider. Dort ist Suizidalität als ein Diagnosekriterium der Depression aufgeführt. Epidemiologische Daten zeigen, dass Suizidalität wesentlich häufiger bei Personen mit psychiatrischen Erkrankungen als bei Personen ohne auftritt. In der „Munich follow-up“-Studie (Bronisch und Wittchen, 1994) begingen nur 2% derer, die nie die Kriterien einer psychiatrischen Erkrankung erfüllten, einen Suizidversuch. Probanden mit psychiatrischen Erkrankungen dagegen, zeigten ein Suizidversuchsrisiko von 8-33%. Während Suizidgedanken mit Abstand am häufigsten bei depressiven Störungen vorkamen, waren Suizidversuche relativ gleichmäßig über alle erfassten Diagnosen verteilt. Diejenigen mit Mehrfachdiagnosen hatten dabei das höchste Suizidrisiko. In mehreren Autopsiestudien, die zwischen 1956 und 1991 in verschiedenen Ländern der Welt durchgeführt wurden (Übersicht Bronisch, 1996), konnte bei nahezu allen Suizidopfern eine psychiatrische Diagnose eruiert werden (86-100%). Darunter waren Depressionen (30-70%) und Abhängigkeiten (2-78%) am häufigsten vertreten.

Sowohl Newson-Smith und Hirsch als auch Wing und Kollegen beobachteten, dass 60% aller Suizidenten schwerwiegende depressive Symptome vor dem Suizidversuch angaben (Newson-Smith und Hirsch, 1979; Wing et al., 1974). Die aufgeführten Daten lassen jedoch nicht auf depressionsspezifisches Auftreten von Suizidalität schließen. Aufgrund von Ergebnissen verschiedener Studien (z.B. Ahrens und Linden, 1996; Åsberg et al., 1986) wird heute zunehmend ein suizidales Syndrom postuliert, das ätiologisch unabhängig von schweren psychiatrischen insbesondere depressiven Erkrankungen ist.

1.2.3.2. Die genetische Komponente von Suizidalität

Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien deuten darauf hin, dass suizidales Verhalten eine relativ starke genetische Komponente besitzt, die unabhängig von psychiatrischen Erkrankungen ist (Schulsinger et al., 1979; Egeland und Sussex, 1985; Roy, 1983; 1999; Roy und Linnoila, 1986; Roy et al., 1991; 1995; Brent et al., 1996; Wender et al., 1986; Übersicht McGuffin et al., 2001). Dies scheint insbesondere bei Anwendung harter Methoden eine Rolle zu spielen (Zaw, 1981). In Zwillingsstudien (Roy, 1993) zeigte sich bei eineiigen Zwillingen eine wesentlich höhere Konkordanzrate für suizidales Verhalten (Roy, 1993: 13,2% versus 0,7%) als bei zweieiigen Zwillingen. Die Suizidrate war bei zweieiigen Zwillingen deutlich niedriger als bei eineiigen, jedoch dreifach höher als die erwartete Rate von 0,2% entsprechend der Allgemeinbevölkerung. Statham und Kollegen fanden bei eineiigen Zwillingen eine Konkordanzrate für schwere Suizidversuche von 23,1%, die damit 17 mal höher lag als in der Gesamtstichprobe und auf eine Heritabilität von 55% schließen ließ (Statham et al., 1998). Es zeigte sich, dass Suizide deutlich häufiger in den biologischen Familien als in den Adoptionsfamilien vorkommen (Schulsinger, 1972; Schulsinger et al., 1979; Wender et al., 1986). Interessanterweise war ein wesentlicher Anteil der Suizide bei den biologischen Angehörigen nicht mit diagnostisch identifizierbaren psychiatrischen Erkrankungen verbunden. Untersuchungen von Mitterauer unterstützten die Hypothese, dass beim Suizid eigenständige genetische Faktoren mitbestimmend sind. Dies war anhand von Stammbäumen von Suizidenten mit endogenen Psychosen (Mitterauer, 1985), anhand von Vergleichen psychopathologischer Symptomatik manisch-depressiver Suizidenten mit bzw. ohne familiäre Belastung (Mitterauer et al., 1987; 1988) sowie anhand der Inzidenz von Suizidversuchen unter Depressiven mit suizidpositiver bzw. -negativer Familienanamnese (Mitterauer, 1990) möglich. Aus diesen verschiedenen Hinweisen lässt sich schließen, dass es

erbliche Faktoren gibt, die Einfluss auf das suizidale Verhalten haben, ohne dass sie in direktem kausalem Zusammenhang mit anderen psychiatrischen Erkrankungen stehen.

1.2.3.3. Neurobiologische Korrelate suizidalen Verhaltens

Bei aller Komplexität des suizidalen Verhaltens mit seinen verschiedenen Entstehungs- und Entwicklungsmodellen hängt es ebenso wie andere kognitive und emotionale Prozesse unzertrennbar mit komplexen Leistungen des Gehirns zusammen. Bei der Betrachtung der Funktionen der unterschiedlichen Neuronen-Netzwerke des Gehirns ist zum einen der anatomische Aufbau der Nervenbahnen und -kerne von Bedeutung. Zum anderen spielen die Eigenschaften der Synapsen eine wesentliche Rolle, von denen es im menschlichen Gehirn ca. 1 Trillion (10^{15}) gibt. Veränderungen der Neuronen-Netzwerke können u.a. auf genetische Defekte, Erkrankungen oder auf vorgeburtliche, frühkindliche oder in späterem Lebensalter erlittene Schädigungen zurückgehen. Diese Veränderungen können sich zum Beispiel in einer abnormen Erhöhung oder Erniedrigung der entsprechenden Neurotransmitter oder in der veränderten Dichte von Rezeptoren an den Synapsen auswirken (Baumgarten und Grozdavonic, 1995). Dabei können theoretisch alle Transmitter-Systeme betroffen sein. Zur Aufklärung von Zusammenhängen der Neurotransmission mit suizidalem Verhalten wurden zahlreiche klinischen Studien an suizidalen Patienten sowie *post-mortem*-Studien an Suizidopfern durchgeführt. Bezüglich noradrenerger und dopaminerger Alterationen bei Suizidalität konnten bisher nur wenige und zum Teil inkonsistente Befunde erhoben werden (Brunner und Bronisch, 1999). Untersuchungen zu Neuropeptiden (u.a. GABA, Substanz P, Somatostatin, β -Endorphin) ergaben bis auf wenige Ausnahmen keine Korrelation mit Suizidalität (Übersicht Brunner und Bronisch, 1999). Ähnlich verhielt es sich bei exzitatorischen Aminosäuren (Glutamat, Aspartat, Glycin) (Übersicht Brunner und Bronisch, 1999). Dahingegen gibt es zahlreiche Hinweise auf Zusammenhänge von Suizidalität mit dem serotonergen System (Übersicht Brunner und Bronisch, 1999). Diskussionspunkt ist dabei, ob es sich um einen indirekten Zusammenhang handelt, der über impulsives autoaggressives Verhalten vermittelt wird.

1.2.3.4. Suizidalität als Folge erhöhten impulsiven autoaggressiven Verhaltens

Impulsive und aggressive Verhaltensweisen sind bei Suizidenten generell häufiger als in der Allgemeinbevölkerung (Barratt, 1965; Mann, 1995a). In der Literatur werden immer wieder die Zusammenhänge von Suizidalität mit Aggressivität und Impulsivität diskutiert (Weissman et al., 1973; Coccaro, 1989; Huang et al., 1999; Beautrais et al., 1999; Brezo et al., 2006). Diagnoseunabhängig zeigten Probanden mit Suizidversuchen ein hohes Maß an Aggressivität während Probanden mit lediglich Suizidgedanken ein niedriges aufwiesen (Ernst et al., 1992). Es wird zum Teil die Vermutung aufgestellt, dass impulsives und auto-/aggressives Verhalten sekundär eine Suizid-Vulnerabilität bedingt. Bronisch (Bronisch, 1999) führt drei Übersichtsarbeiten auf, die verneinen, dass es einen biologischen Defekt gibt, der direkt für suizidales Verhalten verantwortlich zu sein scheint (van Praag, 1986; Åsberg und Nordström, 1988; Baumann, 1991). Sie argumentierten mit Studien über Probanden mit impulsiven Mordtaten, Vergewaltigung sowie Studien über Brandstifter und psychiatrische Patienten mit impulsivem oder aggressivem Verhalten, die gleiche Zusammenhänge mit dem serotonergen System nachwiesen wie Studien über Patienten mit harten Suizidversuchsmethoden. Selbst bei gesunden jungen Männern fanden sich gleiche Befunde, wenn diese durch die Eigenschaften Dominanz, Furchtlosigkeit, leichte Erregbarkeit und offene Aggression charakterisiert waren (Åsberg und Nordström, 1988). Gorenstein und Newman beschrieben schon früh in einer Übersichtsarbeit zu Studien über Hirnverletzungen ein Syndrom, das sie „disinhibitorische Psychopathologie“ nannten (Gorenstein und Newman, 1980). Es beinhaltete die Merkmale Aggressivität, Alkoholismus, Substanzmissbrauch und Impulsivität, die Mann und Kollegen noch durch Suizidalität ergänzten (Mann et al., 1999). Zu einem ähnlichen Schluss kommen Sher und Kollegen, die für Suizidalität, Aggression, Alkoholismus und Rauchen ein gemeinsames biologisches ursächliches Substrat postulieren (Sher et al., 2005). So stellt sich bei allen Befunden im Bereich der Suizidforschung immer wieder die Frage, ob die betrachtete Form von Suizidalität das entscheidende Merkmal für beobachtbare Phänomene ist, oder ob es andere Merkmale wie Aggressivität und Impulsivität sind.

1.2.3.5. Der Versuch eines integrativen Modells

Exemplarisch für ein integratives Modell, das die verschiedenen Teilaspekte der biologischen Ansätze zusammenfasst, soll hier das Modell von Mann und Kollegen vorgestellt werden (Mann et al., 1999). Aus der Zusammenschau eigener Ergebnisse und verschiedenster anderer Studien stellten sie ein Stress-Vulnerabilitäts-Modell auf. Es geht davon aus, dass es eine Disposition zu suizidalen Handlungen gibt, die unabhängig von der Schwere psychopathologischer Symptomatik ist und eng verknüpft ist mit der Disposition zu Aggressivität, Impulsivität, Alkoholismus und Substanzmissbrauch im Sinne der „disinhibitorischen Psychopathologie“ nach Gorenstein und Newman (Gorenstein und Newman, 1980) und neuerer Beobachtungen von Sher und Kollegen (Sher et al., 2005). Diese Disposition zu Suizidalität, Aggressivität, Impulsivität und Alkoholismus wird nach ihrem Modell durch eine Stoffwechselstörung im Gehirn im Sinne von zu niedriger serotonerger Aktivität vermittelt. Es wird angenommen, dass über diesen Weg der Stoffwechselstörung sowohl genetische Faktoren als auch sonstige Einflüsse wie frühkindliche Erfahrungen zu einer „Anfälligkeit“ für suizidales und aggressives Verhalten führen. Im Folgenden soll genauer beschrieben werden, worauf die Hypothese der verminderten serotonergen Aktivität beruht.

1.3. Das serotonerge System und seine Zusammenhänge mit Suizidalität

1.3.1. Das serotonerge System im Überblick

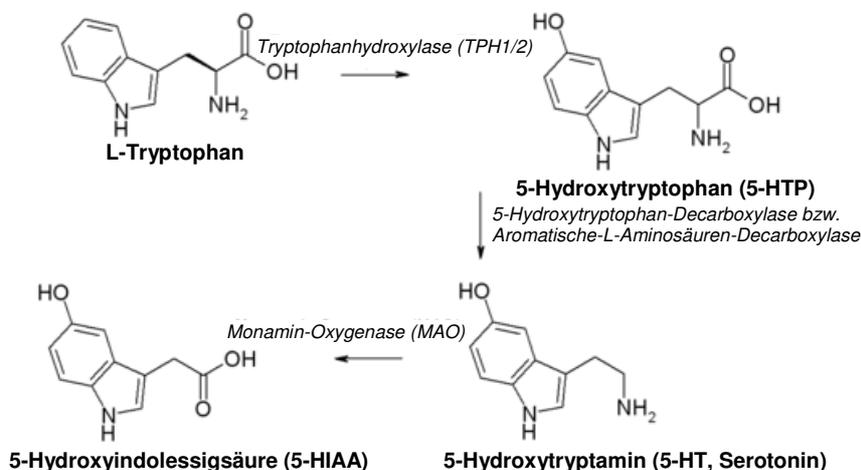


Abb. 5:
Biosynthese und Abbau von Serotonin

Serotonin (=5-Hydroxytryptamin, 5-HT) gehört gemeinsam mit Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin der Gruppe der Monamine an. Während die anderen drei aus Phenylalanin bzw. Tyrosin hervorgehen wird Serotonin aus der essentiellen Aminosäure L-Tryptophan gebildet. Der Abbau erfolgt über eine Monamin-Oxygenase (MAO) zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA/5-HIES) (Abb. 5, S.18).

Serotonin wird zu 90% von enterochromaffinen Zellen der Darmmucosa gebildet, außerdem von Thrombozyten. Der restliche Anteil wird in Nervenzellkörpern produziert und dient an deren Nervenzellendigungen in den Synapsen zur Signalübertragung auf die nachgeschalteten Nervenzellen. Dabei kommen serotonerge Neurone sowohl im enterischen als auch im zentralen Nervensystem vor.

Im Zentralnervensystem (ZNS) liegen sie vor allem in den Raphekernen, wie sie in Abbildung 6 schematisch dargestellt sind, und bilden mit ihren Axonen ein ganzes Netzwerk, das in fast alle andere Hirnregionen ausstrahlt.

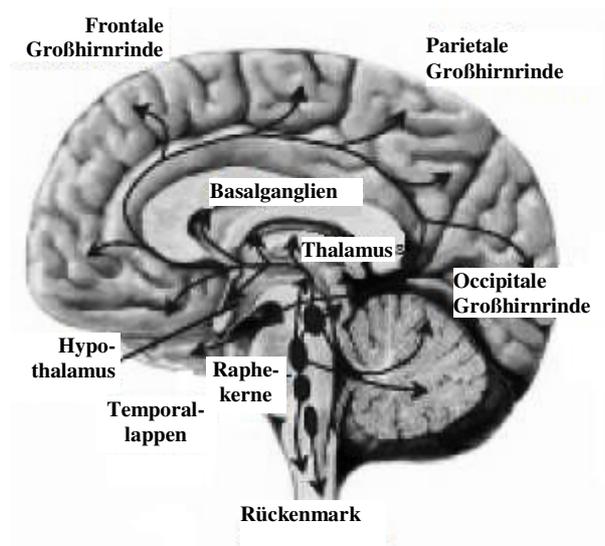
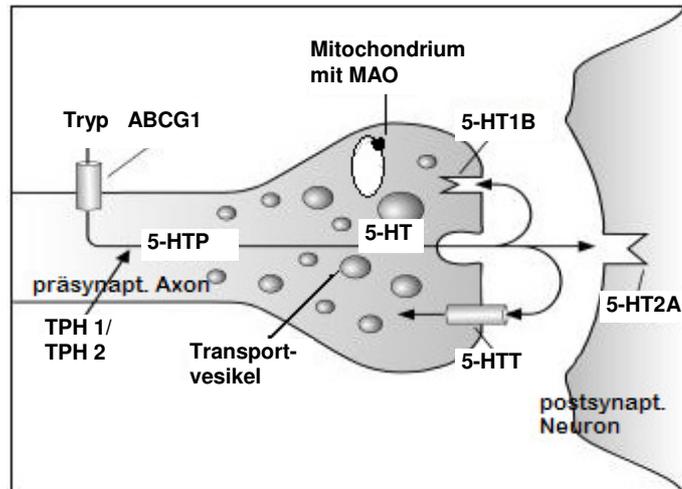


Abb. 6: Schematische Darstellung des serotonergen Systems mit ausstrahlenden Bahnen

Den serotonergen Projektionssystemen des ZNS werden im Gegensatz zur Vermittlung von spezifischen sensorischen, motorischen oder kognitiven Informationen modulatorische Eigenschaften zugeschrieben, die zur flexiblen Anpassung an Zustands- und Situationsänderungen dienen. Sie übernehmen ausgleichende und koordinierende Kontrollfunktionen für andere Verstärkersysteme (z.B. noradrenerges System). Letztlich begünstigen sie auf diesem Weg eine ausgewogene und stabile Stimmungsregulation und fördern nichtaggressive Sozialverhaltensmuster (Baumgarten und Grozdavonic, 1995).

**Abb. 7:**

Serotonerge Synapse

Die Signalübertragung von einer auf die andere Nervenzelle mittels Serotonin wird in Abb. 7 vereinfacht dargestellt. Dabei beschränkt die Darstellung sich exemplarisch auf wenige der im Serotonin-Stoffwechsel bekannten Enzyme, Rezeptoren und Transporter. ABCG1 (= ATP-Binding Cassette, Subfamily G, Member 1) ist, nach Untersuchungen an der Taufliege *Drosophila* zu schließen, am Transport von Tryptophan in die präsynaptische Nervenzelle beteiligt (Ewart et al., 1994). Die Tryptophanhydroxylase (TPH 1 und TPH 2) ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym in der Synthese von Serotonin aus Tryptophan. Über die Monoaminoxidase (MAO) erfolgt der Serotonin-Abbau. Nach Ausschüttung von Serotonin in den synaptischen Spalt wirkt es an prä- und postsynaptischen Rezeptoren (hier 5-HT1B- und 5-HT2A-Rezeptoren).

Eine Wiederaufnahme in die Präsynapse erfolgt über einen Serotonintransporter (5-HTT). Das Ausmaß der Stimulation des postsynaptischen Neuron hängt letztlich von der Konzentration des Serotonins im synaptischen Spalt sowie von der postsynaptischen Rezeptordichte (hier 5-HT2A) ab. Das diffizile Zusammenspiel der verschiedenen Komponenten von der Aufnahme der Vorstufen von Serotonin bis hin zur Wirkung an der Zielzelle ist dabei entscheidend. Die Konzentration des Serotonins wird zum einen von der Biosynthese-Rate bestimmt. Diese wiederum hängt von der Aufnahme des Tryptophan mittels entsprechender Transporter (hier ABCG1) in das Neuron und von der Geschwindigkeit der Umsetzung und damit von der Konzentration der Tryptophanhydroxylase (TPH 1 und TPH 2) ab. Genauso hat auch die Abbau-Rate, die von der Monamin-Oxygenase (MAO) bestimmt wird, ihren Einfluss. Die Spaltkonzentration wird zusätzlich durch die Geschwindigkeit des Rücktransportes in die präsynaptische Zelle mittels Serotonintransporter (5-HTT) beeinflusst.

Gleichzeitig regulieren die Serotonin-Autorezeptoren der präsynaptischen Zelle (hier 5-HT_{1B}), die Freisetzung von Serotonin in den synaptischen Spalt mit.

1.3.2. Hinweise auf eine verminderte serotonerge Aktivität bei Suizidalität

Mittlerweile gibt es zahlreiche Hinweise für eine verminderte serotonerge Aktivität im Zusammenhang mit Suizidalität (Übersicht Brunner und Bronisch, 1999).

1.3.2.1. *Post-mortem*-Untersuchungen von Serotonin-Bindungsstellen

Nachdem in einer Untersuchung von Shaw und Kollegen (Shaw et al., 1967) eine erniedrigte Serotonin-Konzentration im Hirnstamm von Suizidopfern gefunden wurde, folgten zahlreiche Studien über zentrale 5-HT-Rezeptoren in verschiedenen Hirnregionen, die zum Teil widersprüchliche Ergebnisse erbrachten. Dennoch deuten einige auf eine erniedrigte Dichte präsynaptischer 5-HT-Bindungsstellen hin (Transportprotein (5-HTT) und assoziiertes Regulatorprotein für die 5-HT-Aufnahme). Arango und Kollegen (Arango et al., 1995) beschrieben eine erhöhte Dichte postsynaptischer 5-HT_{1A}-Rezeptoren im ventrolateralen präfrontalen Kortex, eine Region, die an der Inhibition von Verhalten beteiligt ist (Shallice und Burgess 1996; Damasio et al., 1994). Ergebnisse zu 5-HT_{1B}-Rezeptoren sind noch widersprüchlich. Die von Stanley und Mann beschriebene erhöhte Dichte postsynaptischer 5-HT_{2A}-Rezeptoren im frontalen Kortex von Suizidopfern (Stanley und Mann, 1983) konnte am häufigsten von verschiedenen Autoren bestätigt werden. Besonders ausgeprägt war dieser Befund bei harten Suizidmethoden (Arora und Meltzer, 1989). Zusammenfassend könnten die beschriebenen Befunde als präsynaptisches Defizit von Serotonin interpretiert werden, dass mit einer kompensatorischen Überempfindlichkeit postsynaptischer Serotonin-Rezeptoren einhergeht (Übersicht Brunner und Bronisch, 1999).

1.3.2.2. 5-HIES im Liquor

Åsberg und Kollegen (Åsberg et al., 1976a) fanden bei depressiven Patienten im lumbalen Liquor eine bimodale Verteilung des 5-HT-Metaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES). Bei ca. einem Drittel der Untersuchten lag ein erniedrigtes 5-HIES vor. Obwohl es keinen

signifikanten Unterschied des durchschnittlichen Schweregrads der Depression zwischen den beiden Gruppen gab, konnten die Autoren in einer weiteren Arbeit zeigen, dass die Erniedrigung von 5-HIES mit häufigeren und aggressiveren Suizidversuchen korrelierte (Åsberg et al., 1976b). Eine prospektive Untersuchung der gleichen Arbeitsgruppe an 119 depressiven Patienten erbrachte, dass 30 von 46 suizidalen Patienten ein erniedrigtes 5-HIES im Liquor hatten. Nach einem Jahr hatten sich von diesen 30 Patienten 6 suizidiert. Von den 89 anderen Patienten suizidierte sich keiner (Träskman et al., 1981). Nicht nur bei Kollektiven depressiver Patienten konnte eine Assoziation von Suizidalität mit erniedrigten 5-HIES-Konzentrationen nachgewiesen werden. Dies traf auch für verschiedene andere Kollektive zu: suizidale Schizophrene (Cooper et al., 1992), aggressive Patienten mit Persönlichkeitsstörungen allgemein (Brown et al., 1982) und mit Borderline-Persönlichkeitsstörungen im Speziellen (Gardner et al., 1990), impulsive Mörder (Linnoila et al., 1983), suizidale Patienten, die ihre Kinder getötet haben (Lidberg et al., 1984) und Patienten mit Alkoholabhängigkeit und Suizidalität (Ballenger et al., 1979). Erniedrigte 5-HIES-Konzentrationen bei Suizidalität treten demzufolge diagnoseunabhängig auf.

1.3.2.3. Neuroendokrinologische Stimulationstests

Die neuroendokrinologische Antwort auf eine Stimulation der serotonergen Neurone im limbischen hypothalamo-hypophysären System kann zum Beispiel durch die Bestimmung von Corticotropin (ACTH), Cortisol und Prolaktin im Blut quantifiziert werden. Zur serotonergen Stimulation wird u.a. der 5-HT-Präkursor 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) und der indirekte 5-HT-Agonist d-Fenfluramin verwendet.

5-HTP bewirkt eine ACTH-vermittelte Cortisol-Freisetzung, die bei depressiven suizidalen Patienten signifikant erhöht ist (Pandey, 1997). Meltzer und Kollegen (Meltzer et al., 1997) stellten die Hypothese auf, dass eine erhöhte Anzahl und Hyperresponsibilität postsynaptischer 5-HT_{2A}-Rezeptoren für diesen Befund verantwortlich ist.

Durch indirekten 5-HT-Agonisten d-Fenfluramin kommt es zur präsynaptischen Ausschüttung von Serotonin und zur Hemmung der Wiederaufnahme. Die Stimulation der postsynaptischen 5-HT_{2A}-Rezeptoren führt zu einer Freisetzung von Prolaktin. Der d-Fenfluraminintest erfasst demnach das Resultat prä- und postsynaptischer Einflüsse. Suizidale Patienten mit depressiver Erkrankung oder Persönlichkeitsstörung zeigen eine deutlich reduzierte Prolaktin-Antwort auf d-Fenfluramin im Vergleich zu Kontrollen (Mann et al.,

1995b; Coccaro et al., 1989). Dieser kombinierte Stimulationstest unterstützt die Hypothese einer verminderten serotonergen Aktivität bei Suizidalität.

1.3.2.4. Thrombozytäre Parameter

Thrombozyten exprimieren dieselben 5-HT-2A-Rezeptoren wie das Gehirn und werden deshalb als peripheres Modell für zentrale Neurone angesehen. Übereinstimmend mit den *post-mortem*-Befunden an Gehirnen, wurde in zahlreichen Studien an suizidalen Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen eine erhöhte thrombozytäre 5-HT_{2A}-Rezeptordichte gefunden (Biegon et al., 1990; Pandey et al., 1990; 1995; Arora und Meltzer, 1993). In einem Kollektiv von depressiven suizidalen Patienten zeigte sich eine Korrelation zwischen thrombozytären Rezeptoren und potentieller Letalität der Suizidversuche (McBride et al., 1994).

1.3.2.5. Indirekte Hinweise

1.3.2.5.1. Serotonerge Alteration durch das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HPA-System)

Tierexperimentell und *in vitro* wurde eine komplexe Modulation der serotonergen Aktivität durch das HPA-System nachgewiesen. Dies ist von besonderem Interesse weil es bei Suizidopfern Hinweise auf einen erhöhten Corticotropin-Releasing-Hormon-Gehalt (CRH) im Liquor (Arató et al., 1989) und eine reduzierte CRH-Rezeptordichte im frontalen Cortex (Nemeroff et al., 1988) gibt. Außerdem zeigten zahlreiche Studien eine verminderte Supprimierbarkeit von Cortisol im Dexamethasontest bei suizidalen Patienten insbesondere bei Anwenden harter Methoden (u.a. Banki et al., 1984; López-Ibor et al., 1985). Aufgrund dieser Befunde wird eine chronische Aktivierung des HPA-Systems angenommen, die wiederum die serotonerge Aktivität beeinflusst.

1.3.2.5.2. Serotonerge Alteration durch den Cholesterinmetabolismus

In epidemiologischen Studien zur Primärprävention koronarer Herzerkrankungen fiel ein Zusammenhang zwischen Hypcholesterinämie und einem erhöhten Suizidrisiko auf (u.a. Muldoon et al., 1993). Zahlreiche klinische Studien an psychiatrischen Patienten bestätigten diese Assoziation (Boston et al., 1996). Eine experimentell induzierte Hypcholesterinämie bei Affen lässt auf eine Disposition zu Impulsivität und aggressivem Verhalten sowie Hemmung der zentral serotonergen Aktivität schließen. Mechanismus dieser Hemmung könnte eine Modulation der prä- und postsynaptischen serotonergen Neurotransmission durch Cholesterin sein, die in vitro an neuronalen Membranen beobachtet wurde (Übersicht Brunner und Bronisch, 1999).

1.4. Polymorphismen von Kandidatengen

1.4.1. Allgemeine Überlegungen zu Polymorphismen von Kandidatengen

Die serotonerge Aktivität wird vermutlich durch Umweltfaktoren wie Diät, frühkindliche Erfahrungen und zahlreiche andere Faktoren beeinflusst. Aufgrund der erheblichen erblichen Komponente suizidalen Verhaltens lässt sich vermuten, dass die Abweichung im serotonergen System auch wesentlich von genetischen Faktoren abhängt. Es ist daher sinnvoll so genannte Kandidatengene und deren Polymorphismen zu identifizieren, die in Zusammenhang mit dem serotonergen System stehen. Dabei wäre es wünschenswert, Polymorphismen zu finden, die Genexpression, Rezeptoraffinität oder Kopplung mit *second messenger*-Komponenten beeinflussen. Aber auch so genannte stille Polymorphismen, die keinen bekannten Einfluss auf Struktur oder Funktion der Rezeptoren haben, sind weiterführend. Sie können potentiell als Marker funktionell relevanter Genorte dienen, sofern sie sich mit ihnen im Kopplungsgleichgewicht befinden. Es handelt es sich dabei um das Phänomen, dass einzelne Allele von Genen abhängig von einander auftreten können, wenn die betreffenden Gene in enger räumlicher Nähe auf einem Chromosom beieinander liegen.

Mittels Assoziationsstudien wird überprüft, ob die Kandidatengene an der Vererbung von Suizidalität, Depressivität und anderen Verhaltensweisen und Erkrankungen beteiligt sein könnten. Ist dies der Fall, weicht die Allel- und Genotypverteilung einer Gruppe von Betroffenen signifikant von der nicht Betroffener ab. Bei derartigen Assoziationsstudien ist zu

berücksichtigen, dass verschiedene ethnische Populationen in der Zusammensetzung ihres genetischen Pools erhebliche Differenzen aufweisen können. So wiesen Sanders und Kollegen je nach betrachteter Volksgruppe zum Teil Unterschiede zwischen 5 und 81% in der Allelfrequenz von Genen nach (Sanders et al., 2001). Auch eine Studie von New und Kollegen bestätigte die Relevanz ethnischer Hintergründe im Zusammenhang mit Assoziationsstudien (New et al., 2001).

Die Genprodukte (Rezeptoren und Transporter) der bisher im Wesentlichen untersuchten Kandidatengene des serotonergen Systems sind in ihrer Funktion in Abbildung 7 dargestellt (S.20). Drei Polymorphismen der Kandidatengene zu 5-HT_{1B}- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren und dem 5-HT-Transporter sind Gegenstand dieser Untersuchung und sollen im Folgenden genauer betrachtet werden.

1.4.2. Der 5-HT_{1B}-Rezeptor

Der 5-HT_{1B}-Rezeptor (= 5-HT_{1D}β) hemmt die Serotoninausschüttung von Nervenendigungen (Hoyer und Middlemiss, 1989; Martin und Humphrey, 1994; Moret und Briley, 2000) und als somato-dendritischer Autorezeptor die neuronale Entladungsrate. Es wird angenommen, dass er in Mechanismen der kontraktile Antwort von Arterien involviert ist und gleichzeitig Einfluss auf Persönlichkeitsmerkmale hat (Barners und Sharp, 1999). Er ist wahrscheinlich an der Vermittlung des therapeutischen Effekts von Triptanen in der Migränetherapie beteiligt (Ferrari und Saxena, 1993; Tepper et al., 2002). Möglicherweise ist er auch Angriffspunkt bei der Wirkung von Lithium (Massot et al., 1999).

Bei 5-HT_{1B} *knock-out* Mäusen wurde wiederholt sowohl aggressives Verhalten als auch gesteigerter Alkohol- und Kokainkonsum beobachtet (Saudou et al., 1994; Crabbe et al., 1996; Ramboz et al., 1996; Brunner und Hen, 1997; Rocha et al., 1998; Zhuang et al., 1999; Castanon et al., 2000). Andere beschreiben erhöhte Impulsivität (Brunner et al., 1999; Bouwknecht et al., 2001), verstärktes exploratives und vermindertes ängstliches Verhalten (Zhuang et al., 1999) sowie einen depressionsähnlichen Phänotyp der Mäuse (Svenningsson et al., 2006).

In einer *post-mortem* Studie fanden Arranz und Kollegen (Arranz et al., 1994) eine signifikante Verminderung der 5-HT_{1B}-Bindungsstellen im frontalen Cortex von Suizidopfern ohne Depression. Lowther und Kollegen (Lowther et al., 1997) berichteten über signifikant mehr Bindungsstellen im Globus pallidum bei Suizidopfern, die durch eine harte

Methode ums Leben kamen. Im frontalen und parietalen Cortex wurden dagegen keine Abweichungen festgestellt. Auch wenn nicht alle Studien diese Ergebnisse bestätigen (Huang et al., 1999), lassen die Befunde die Hypothese zu, dass Veränderungen im menschlichen 5-HT1B-Rezeptorgen zu einer Enthemmung beitragen und zu Verhaltensweisen wie Suizid, Aggressivität, Impulsivität, Alkoholismus oder Drogenabhängigkeit prädisponieren. Von besonderem Interesse sind diese Befunde auch aufgrund von klinisch wirksamen Medikamenten, die an dem 5-HT1B-Rezeptor angreifen oder dessen Expression beeinflussen (Slassi, 2002; Svenningsson et al., 2006).

Sanders und Kollegen (Sanders et al., 2002) berichteten von 16 Polymorphismen in der kodierenden und den umliegenden Regionen des 5HT1B-Rezeptorgens, davon 13 SNPs und drei Deletion-/Insertion-Polymorphismen (=DIPs: d.h. die Allele unterscheiden sich durch ein mehrere Basenpaare messendes Nukleinsäurestück). Später wurden weitere sechs SNPs identifiziert (Masuda et al., 2004). Zwei häufig beschriebene Polymorphismen sind die zwei SNPs mit Guanin bzw. Cytosin an Position 861 (G861C) (Sidenberg et al., 1993; Lappalainen et al., 1995) und mit Cytosin bzw. Thymin an Position 129 (C129T). Beides sind stille Polymorphismen, die sich in einem vollständigen Kopplungsungleichgewicht miteinander befinden (Huang et al., 1999). Zusätzlich ist der G861C-Polymorphismus mit den SNPs T-261G und A-161T gekoppelt. Diese liegen in der Region eines funktionellen Promotors, der die transkriptionelle Aktivität des 5-HT1B-Rezeptorgens beeinflusst (Duan et al., 2003). Möglicherweise ist diese Kopplung der Grund dafür, dass Huang und Kollegen (Huang et al., 1999) unterschiedliche Werte der maximalen Bindungskapazität (B_{max}) in Abhängigkeit vom Genotyp des G861C SNP fanden, obwohl es sich um einen stillen Polymorphismus handelt.

Der Polymorphismus wurde bereits in einigen Assoziationsstudien mit verschiedenen Krankheitsbildern und Persönlichkeitsmerkmalen verwendet. Lappalainen und Kollegen berichteten über einen Zusammenhang des 861C-Allels mit Alkoholismus in zwei Kollektiven von Finnen bzw. Indianern (Lappalainen et al., 1998). Fehr und Kollegen fanden dagegen eine signifikante Assoziation des 861G-Allels mit Alkoholismus (Fehr et al., 2000). Es wurde zusätzlich zu Substanzmissbrauch auch ein Zusammenhang mit „Major depressive“ Störungen beschrieben (Huang et al., 2003). Huang und Kollegen (Huang et al., 1999) waren die ersten, die den Zusammenhang des G861C-Polymorphismus mit Suizidalität untersuchten. In einer *post-mortem* Studie verglichen sie 71 Suizidenten mit 107 Nichtsuizidenten. Zwischen den beiden Gruppen gab es keine Unterschiede in den Genotyp- oder Allelfrequenzen. In den meisten späteren Studien wurde ebenfalls über einen fehlenden

Zusammenhang des G861C-Polymorphismus mit vollendeten Suiziden (Nishiguchi et al., 2001; Turecki et al., 2003; Stefulj et al., 2004) und Suizidversuchen (Huang et al., 2003; Rujescu et al., 2003; Pooley et al., 2003; Fekete et al., 2005) berichtet. In der Untersuchung eines Kollektivs von europäisch-amerikanischen Patienten mit Persönlichkeitsstörung gab es dagegen Hinweise für eine Assoziation von Suizidversuchen mit dem G-Allel des 5-HT1B G861C SNP (New et al., 2001).

1.4.3. Der 5-HT_{2A}-Rezeptor

5-HT_{2A}-Rezeptoren scheinen unter Anderem eine Rolle in der Appetit-Kontrolle, Thermo- und Schlafregulation zu spielen. Der 5-HT_{2A}-Rezeptor ist ein wichtiger Ort pharmakologischer Aktivität. Atypische Neuroleptika sind Antagonisten des 5-HT_{2A}-Rezeptors (Ohara et al., 1999). Das häufig eingesetzte Antidepressivum Citalopram führt zur „Downregulation“ des 5-HT_{2A}-Rezeptors. Alterationen des Rezeptors sind reproduzierbar mit einem Therapieerfolg assoziiert (McMahon et al., 2006). In zahlreichen Studien wurde der Zusammenhang des 5-HT_{2A}-Rezeptors mit Schizophrenie untersucht. Neben mehrfach bestätigter Assoziation von Schizophrenie mit einem Polymorphismus des 5-HT_{2A}-Rezeptorgens (T102C) (Inayama et al., 1996; Lohmueller et al., 2003; Abdolmalyed et al., 2004) zeigte sich bei schizophrenen Patienten eine erniedrigte Rezeptordichte im frontalen Cortex (Dean und Hayes, 1996).

Auch zu verschiedensten Verhaltensweisen und Erkrankungen wurden Assoziationen mit dem 5-HT_{2A}-Rezeptor und dessen Polymorphismen gefunden. Dazu zählen Anorexie (Collier et al., 1997; Sorbi et al., 1998; Frank et al., 2002; Tozzi und Bulik., 2003), Nikotinabusus und kardiovaskuläre Erkrankungen (Markovitz et al., 1999), „learned helplessness“ (Papolos et al., 1996), optische und akustische Halluzinationen bei Alzheimer Demenz (Holmes et al., 1998), verminderte Gedächtnisleistung (De Quervain et al., 2003), depressive Störungen (Zhang et al., 1997), Zwangsstörungen (Enoch et al., 1998; Walitza et al., 2002) und Alkoholabhängigkeit (Hwu und Chen, 2000; Nakamura et al., 1999b).

Auch zu Suizidalität in Assoziation mit dem 5-HT_{2A}-Rezeptor wurden mittlerweile mehrere Studien durchgeführt. Arango und Kollegen (Arrango et al., 1997) sowie einige andere Forschungsgruppen (Bachus et al., 1997; Pandey et al., 1997; Turecki et al., 1999) beobachteten eine erhöhte Dichte von 5-HT_{2A}-Rezeptoren im Gehirn und auf Thrombozyten bei suizidalem Verhalten bzw. vollendetem Suizid. Grund für die erhöhte Rezeptordichte

könnte eine gesteigerte Genexpression sein, die durch funktionelle Polymorphismen des 5-HT_{2A}-Rezeptorgens inklusive dessen Promotorregion beeinflusst wird. Neben einigen anderen Polymorphismen wurde der mit Schizophrenie assoziierte SNP T102C identifiziert, der keine Veränderung der Aminosäuresequenz zufolge hat (Spurlock et al., 1998). Er ist in völligem Kopplungsungleichgewicht mit dem SNP G-1438A, der „upstream“ von zwei verschiedenen Promotoren des 5-HT_{2A}-Rezeptorgens nachgewiesen werden konnte. Nach der Studie von Spurlock und Kollegen (Spurlock et al., 1998) beeinflusst der SNP G-1438A weder die Promotorgrundaktivität in der Expression des 5-HT_{2A}-Rezeptors noch die Aktivität nach Induktion durch cAMP- und Proteinkinase C-abhängige Mechanismen. Eine neuere Studie von Parsons und Kollegen (Parsons et al., 2004) lässt jedoch darauf schließen, dass die Aktivität zweier 5-HT_{2A}-Promotoren bei Anwesenheit des A-Allels im Vergleich zum G-Allel dann signifikant höher ist, wenn gleichzeitig bestimmte Transkriptionsfaktoren vorliegen.

Die bisher veröffentlichten Studien zu den zwei gekoppelten SNP G-1438A und SNP T102C im Zusammenhang mit Suizidalität liefern widersprüchliche Ergebnisse. Während es den meisten Studien nicht gelang, eine Assoziation zu finden (G-1438A: Ohara et al., 1998; Turecki et al., 1999; Geijer et al., 2000; Crawford et al., 2000; Ono et al., 2001. T102C: Du et al., 1999; Tsai et al., 1999; Turecki et al., 1999; Bondy et al., 2000a; Preuss et al., 2000a; Correa et al., 2002; Tan et al., 2002; Anguelova et al., 2003; Pooley et al., 2003; Ertugrul et al., 2004; Khait et al., 2005; Zalsman et al., 2005b; Li et al., 2006), berichteten andere darüber (G-1438C: Cao et al., 2001; Bonnier et al., 2002. T102C: Du et al., 2000; Du et al., 2001; Arias et al., 2001).

1.4.4. Der 5-HT-Transporter

Der verfügbare Serotonin-Spiegel in serotonergen Synapsen wird durch Freisetzung und Wiederaufnahme von Serotonin an der präsynaptischen neuronalen Membran reguliert. Die Wiederaufnahme erfolgt aktiv durch den Natrium- und Chlorid-abhängigen Serotonin-Transporter 5-HTT bzw. SERT (siehe Abb. 7, S.20) und ist der Hauptmechanismus, der die Signalübertragung durch Serotonin zeitlich begrenzt (Bengel et al., 1998) und den Neurotransmitterpool wieder auffüllt (Torres et al., 2003). Außerdem ist er Mitregulator struktureller Veränderungen in der Gehirnentwicklung und im erwachsenen Gehirn (Fabre et al., 2000a; 2000b).

Der 5-HT-Transporter ist Angriffspunkt antidepressiv wirkender SSRI (=serotonin reuptake inhibitors) (Ansorge et al., 2004) und vermutlich vieler trizyklischer Antidepressiva wie z.B. Imipramin (Ramamoorthy et al., 1993). Möglicherweise ist er für die verhaltensändernde und/oder toxische Wirkung von Kokain und Amphetaminen mit verantwortlich (Ramamoorthy et al., 1993). Eine Studie von Mann und Kollegen zeigte, dass die Bindungskapazität des 5-HTT bei Suiziden und bei depressiven Störungen im präfrontalen Cortex erniedrigt ist (Mann et al., 2000).

In dem 5-HTT-Gen (Name: SLC6A4, Ort: 17q11.1-q12) konnten von Kim und Kollegen (Kim et al., 2002) 20 SNPs und 7 *simple sequence repeat*-Polymorphismen (SSR) identifiziert werden. Der in der vorliegenden Arbeit untersuchte Polymorphismus ist ein Deletion-/Insertion-Polymorphismus (=DIP) von 44-Basenpaare (=bp) und liegt „upstream“ des 5-HTT-Gens in dessen Promotor-Region, bei der es sich um eine Sequenz von 14 bzw. 16 sich wiederholenden Elementen („repeat elements“) handelt (5-HTTLPR: Heils et al., 1995; 1996; Kim et al., 2002). In transformierten lymphoblastoiden Zelllinien konnte in Abhängigkeit von diesem Polymorphismus eine unterschiedliche Expression und Maximalgeschwindigkeit (=V_{max}) des 5-HT-Transporters nachgewiesen werden. Träger des kurzen (S) 5-HTTLPR-Allels (Genotyp SS bzw. SL) zeigten im Vergleich zu homozygoten Trägern des langen (L) Allels (Genotyp LL) eine 40% geringere Membrankonzentration (Lesch et al., 1996). Mann und Kollegen (Mann et al., 2000) und Preuss und Kollegen (Preuss et al., 2000b) konnten dagegen keine Assoziation des 5-HTTLPR mit der 5-HTT-(Paroxetin-) Bindungskapazität nachweisen. Du und Kollegen (Du et al., 1999) zeigten sogar eine höhere (Paroxetin-) Bindungskapazität im Zusammenhang mit S-Allelträgern. Während die genannten Studien sich auf eine biallelische Genotypisierung bezogen, wurden zusätzliche Subtypen des 5-HTTLPR beschrieben, die in Kaukasiern insgesamt nur sehr selten vorkommen (Nakamura et al., 2000). Dabei scheint jedoch ein drittes funktionelles Allel von Relevanz zu sein, das Gegenstand jüngerer Forschung wurde (Hu et al., 2005; Zalsman et al., 2006). Es handelt sich um einen SNP innerhalb der Insertionsvariante (L) des 5-HTTLPR, dem ebenfalls Einfluss auf die Genexpression des 5-HT-Transporters zugeschrieben wurde. Eine erhöhte Expression konnte nur nachgewiesen werden, wenn an der Stelle des SNP ein Adenin saß (L_A). Handelte es sich jedoch um das Guanin-Allel (L_G), so war die Expression identisch wie bei Vorliegen des S-Allels (Hu et al., 2005). Hranilovic und Kollegen (Hranilovic et al., 2004) fanden einen zusätzlichen Einflussfaktor auf die Funktionalität des 5-HTTLPR. Mittels Bestimmung von mRNA-Konzentrationen für S-Allel tragende Zelllinien konnten sie nur dann eine erniedrigte Genexpression nachweisen, wenn das S-Allel gekoppelt mit einem der oben erwähnten SSR

(VNTR-2 = variable number of tandem repeat-Polymorphismus im 2. Intron des 5-HTT-Gens) vorlag, nicht jedoch bei isoliertem Auftreten.

Es wurden bereits zahlreiche Assoziationsstudien von dem 5-HTTLPR mit verschiedensten Persönlichkeitsmerkmale und Erkrankungen durchgeführt, die ebenso wie die vorliegende Studie eine biallelische S/L-Genotypisierung durchführten. Dabei konnte unter anderem für Neurotizismus (Schinka et al., 2004), Angst und Angst-assoziiertes Verhalten (Lesch et al., 1996, Hariri et al., 2002), Alkoholabhängigkeit (Feinn et al., 2005; Herman et al., 2003; Mufano et al., 2005), bipolare Störungen (Rotondo et al., 2002; Lasky-Su et al., 2005), schwere depressive Störungen (Hoefgen et al., 2005) und erhöhte Anfälligkeit für psychiatrische Erkrankungen bei sozialen Belastungsfaktoren und chronischen Erkrankungen (Grabe et al., 2005) eine Assoziation mit einem der 5-HTTLPR-Allele nachgewiesen werden.

Auch bezüglich Suizidalität existiert bereits eine Fülle von verschiedensten Studien. (Ohara et al., 1998; Du et al., 1999; 2001; Bellivier et al., 2000; Bondy et al., 2000b; Chong et al., 2000; Geijer et al., 2000; Gorwood et al., 2000; Mann et al., 2000; Russ et al., 2000; Courtet et al., 2001; 2003; 2004; Fitch et al., 2001; Preuss et al., 2001; Roy et al., 2001; Rujescu et al., 2001; Zalsman et al., 2001; Baca-Garcia et al., 2002; 2004; 2005; Joiner et al., 2002; Bayle et al., 2003; Campi-Azevedo et al., 2003; Caspi et al., 2003; Hranilovic et al., 2003; Pooley et al., 2003; Correa et al., 2004; Gerra et al., 2004; Shen et al., 2004; Fekete et al., 2005; Limosin et al., 2005; Zalsman et al., 2005a; Helbecque et al., 2006). Die Ergebnisse fielen sehr unterschiedlich aus. Eine Metaanalyse, die die bis 2002 durchgeführten Studien zusammenfasste, zeigte einen signifikanten Zusammenhang von Suizidalität insbesondere von Suizidversuchen mit dem S-Allel des 5-HTTLPR (Anguelova et al., 2003). Bereits ein Jahr später, nachdem 5 weitere Studien veröffentlicht waren, publizierten Lin und Tsai erneut eine Metaanalyse (Lin und Tsai, 2004). Diese konnten im Vergleich zu Probanden ohne psychiatrische Störungen keine Assoziation mit Suizidalität allgemein finden. Nach Differenzierung der Methoden zeigte sich aber ein Zusammenhang des S-Allels mit harten Suizidversuchs- und Suizidmethoden. Zusätzlich verglichen sie Suizidversuche mit einer psychiatrischen statt gesunden Kontrollgruppe. Dadurch zeigte sich ebenfalls eine signifikante Assoziation mit dem S-Allel des 5-HTTLPR. Seitdem wurden weitere 9 Studien mit zum Teil völlig neuem Studiendesign und Fragestellung durchgeführt. Darunter waren zwei prospektive Studien, die Suizidalität im Zusammenhang mit „stressful life events“ (Caspi et al., 2003) bzw. Wiederholung von Suizidversuchen (Courtet et al., 2004) untersuchten. Beide fanden eine signifikante Assoziation ebenfalls mit dem S-Allel. Unter den herkömmlich retrospektiven Studien zeigten 3 weitere Studien einen Zusammenhang mit dem S-Allel des 5-HTTLPR

(Baca-Garcia et al., 2005; Limosin et al., 2005; Shen et al., 2004). Fekete und Kollegen (Fekete et al., 2005) untersuchten überwiegend weiche Methoden und fanden einen Trend zugunsten des L-Allels. 4 Studien konnten keine Assoziation feststellen (Correa et al., 2004; Gerra et al., 2004; Zalsman et al., 2005a; Helbecque et al., 2006). Eine Studie führte eine triallelischer Genotypisierung durch und differenzierte das L-Allel nach L_A und L_G . Sie fanden einen Zusammenhang mit der schwere von Depressivität, nicht aber mit Suizidversuchen (Zalsman et al., 2006).

2. Ziel der Untersuchung und Vorstellung der Hypothesen

Nachdem Suizide weltweit unter den führenden Todesursachen sind, versucht diese Untersuchung einen kleinen Beitrag zum Verständnis der Ätiologie von suizidalem Verhalten zu leisten. Angestoßen durch *post-mortem*-Befunde an Suizidopfern, die eine erniedrigte Serotonin-Konzentration im Hirnstamm ergaben (Shaw et al., 1967), existiert eine Fülle von Forschungsarbeiten, die den Zusammenhang von Suizidalität mit dem serotonergen System des Zentralnervensystems bestätigen. Dazu zählen weitere *post-mortem*-Studien zu Serotonin-Bindungsstellen, die auf ein präsynaptisches serotonerges Defizit hindeuten (Arango et al., 1995; Stanley und Mann, 1983; Arora und Meltzer, 1989), Untersuchungen an Suizidenten, die reduzierte Konzentrationen des Serotoninmetaboliten 5-HIES ergaben (Åsberg et al., 1976a/b; Träskman et al., 1981), veränderte Reaktionen auf neuroendokrinologische Stimulationstests (Pandey, 1997; Mann et al., 1995b; Coccaro et al., 1989) und Abweichungen bei thrombozytären Parametern zeigten (Biegone et al., 1990; Pandey et al., 1990; 1995; Arora und Meltzer, 1993) und Hinweise für indirekte serotonerge Alterationen durch das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (Arató et al., 1989; Nemeroff et al., 1988; Banki et al., 1984; López-Ibor et al., 1985) und den Cholesterin-metabolismus (Muldoon et al., 1993; Boston et al., 1996) lieferten. Gleichzeitig deuten Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien darauf hin, dass suizidales Verhalten eine relativ starke genetische Komponente besitzt (Schulsinger et al., 1979; Egeland und Sussex, 1985; Roy, 1983; 1999; Roy und Linnoila, 1986; Roy et al., 1991; 1995; Brent et al., 1996; Wender et al., 1986; Übersicht McGuffin et al., 2001). Es wird vermutet, dass diese genetische Komponente ebenfalls über das serotonerge System vermittelt wird.

Deshalb wird nach Zusammenhängen mit so genannten Kandidatengenen des serotonergen Systems gesucht. Für diese Studie wurden drei Genvarianten (=Polymorphismen) von drei verschiedenen Kandidatengenen herausgegriffen, deren Genprodukte Rezeptoren und Transporter des serotonergen Systems sind und damit direkten Einfluss auf die Signalübertragung haben. Es handelt sich um den G861C SNP des 5-HT_{1B}-Rezeptorgens, den G-1438A SNP des 5-HT_{2A}-Rezeptorgens und den 44bp Deletion-/Insertion-Polymorphismus des 5-HT-Transportergens. Für jede der drei Genvarianten sollte die Hypothese überprüft werden, dass es einen Zusammenhang von Genotyp bzw. Allelhäufigkeit mit der Durchführung von Suizidversuchen oder mit der Wahl einer weichen bzw. harten Suizidversuchsmethode gibt. Dazu wurde eine Fallkontrollstudie an 99 psychiatrischen Patienten mit Suizidversuch und 296 gesunden Probanden durchgeführt.

3. Material und Methoden

3.1. Zusammensetzung der Versuchsgruppen nach Ein- und Ausschlusskriterien

3.1.1. Patientengruppe

Die Patientengruppe setzte sich aus stationären Patienten der allgemeinpsychiatrischen Abteilungen der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München zusammen. Einschlusskriterium war mindestens ein Suizidversuch in der Vorgeschichte. Es spielte keine Rolle, ob die Suizidversuche zu einer stationären Aufnahme geführt hatten. Beide Eltern der Patienten mussten Deutsche sein. Eine Verwandtschaft zu anderen Studienteilnehmern durfte nicht vorliegen. Patienten mit Demenz oder psychiatrischen Störungen auf dem Boden einer somatischen Erkrankung wurden ausgeschlossen.

3.1.2. Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe setzte sich aus einer Zufallsstichprobe der Allgemeinbevölkerung Münchens zusammen. Entsprechend der Patientengruppe mussten beide Eltern der Probanden Deutsche sein. Eine Verwandtschaft zu anderen Studienteilnehmern durfte nicht vorliegen. Ausschlusskriterien waren Suizidversuche sowie neuropsychiatrische, hirnorganische oder Demenzerkrankungen der Probanden. Kamen in der Verwandtschaft ersten Grades Suizidversuche oder neuropsychiatrische Erkrankung vor, so erfolgte keine Aufnahme in die Studie.

3.2. Rekrutierung, Überprüfung von Ein- und Ausschlusskriterien und Charakterisierung der Probanden

3.2.1. Patientengruppe

Im Zeitraum von 1998 bis 2000 wurden stationäre Patienten der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, bei denen ein Suizidversuch in der Vorgeschichte bekannt war, auf ihre Eignung zur Teilnahme an der Studie geprüft. Hirnorganische Störungen wurden durch Akteneinsicht und persönliche Auskunft der Patienten, eine Demenz

mit dem Mini-Mental-State-Test (MMST; Kessler et al., 1988) ausgeschlossen. Nach Prüfung von Ein- und Ausschlusskriterien erhielten die Patienten eine schriftliche und mündliche Aufklärung.

Eine Zustimmung zur Teilnahme an der Studie erfolgte durch schriftliche Einverständniserklärung. Zur Erfassung soziodemographischer Daten diente ein eigens für die Studie entworfener Erhebungsbogen. Die Diagnosestellung von psychiatrischen Erkrankungen und Persönlichkeitsstörungen erfolgte mittels ausführlicher Anamnese jedes Patienten anhand des Strukturierten klinischen Interviews nach DSM-IV, Achse I und II (SKID-I und SKID-II, Wittchen et al., 1997; Fydrich et al., 1997). Die im Interview erhobenen Daten wurden im Sinne einer Validitätskontrolle mit den hausinternen Patientenakten verglichen. In einigen Fällen wurde die Beurteilung der Diagnosekriterien angeglichen. Informationen über die Suizidversuche wurden durch Interviews mit den Patienten und verfügbare Krankenakten gesammelt. Jede suizidale Handlung der Patienten wurde gesondert anhand der Basisdokumentation suizidalen Verhaltens nach Kulesa und Kollegen (1984) erfasst und charakterisiert. Zur Abgrenzung von parasuizidalen Handlungen wurde die Intent Score Scale (Pierce, 1981) herangezogen. Die mit der Basisdokumentation suizidalen Verhaltens erfassten Methoden der Suizidversuche wurden wie unter 1.1.5. beschriebenen als hart oder weich klassifiziert. Patienten mit einem harten Suizidversuch in der Vorgeschichte wurden unabhängig von der bei dem letzten Suizidversuch verwendeten Methode zu der Gruppe mit harten Suizidversuchen gezählt. Die Gewinnung von DNA (=Desoxyribonukleinsäure) zur Genotypisierung erfolgte aus Blutproben der Patienten.

3.2.2. Kontrollgruppe

Zur Rekrutierung der Kontrollgruppe wurden über das Einwohnermeldeamt nach Zufallsprinzip Personen aus München ausgewählt. Sie erhielten per Post einen Aufklärungsbogen mit Anfrage zur Teilnahme an der Studie. Mit denjenigen, die antworteten, wurde ein Telefonscreening durchgeführt und ihnen gegebenenfalls ein eigens für die Studie entworfener Anamnesebogen samt soziodemographischem Erhebungsbogen zugesandt. Telefonscreening und Anamnesebögen dienten neben der Erfassung soziodemographischer Daten der detaillierten medizinischen und psychiatrischen Anamnese. Dabei wurden auch suizidale Handlungen und relevante somatische Erkrankungen ausgeschlossen sowie Informationen zu den Angehörigen ersten Grades gewonnen. Zeigten sich bei der Auswertung

der Anamnesebögen keine Ausschlusskriterien, wurden die Probanden zu einer persönlichen Befragung eingeladen. So konnte das Fehlen von Ausschlusskriterien zusätzlich durch Fremdbeurteilung bestätigt werden. Bei über 60-jährigen wurde mittels Mini-Mental-State-Test (MMST; Kessler et al., 1988) eine bisher unbekannte Demenzerkrankung ausgeschlossen. Eine standardisierte klinisch-neurologische Untersuchung diente dem Ausschluss unerkannter neurologischer Defizite. Zur Diagnose bisher nicht erfasster psychiatrischer Erkrankungen führten wir wie in der Patientengruppe das SKID-I und II durch. Ebenfalls in Form eines Interviews wurde durch das Family History Assessment Module (FHAM; Rice et al., 1995) eine familiäre Belastung überprüft. Auch in der Kontrollgruppe wurden Blutproben für die Gewinnung von DNA zur Genotypisierung abgenommen.

3.3. Beschreibung der verwendeten Instrumente

3.3.1. Soziodemographischer Erhebungsbogen

Zur Erfassung soziodemographischer Daten diente ein eigens für die Studie entworfener Erhebungsbogen. Mit ihm werden Fragen zu Familienverhältnissen, Berufsausbildung und sozialer Situation gestellt. Der Erhebungsbogen gliedert sich in drei Bereiche: allgemeine Angaben, schulischer und beruflicher Werdegang und Lebensgeschichte. Der allgemeine Teil enthält Fragen zum Familienstand, zum Wohnort und zum Haushalt der Probanden. Im zweiten Abschnitt werden Daten über die schulische und berufliche Ausbildung der Studienteilnehmer erhoben. Der dritte Abschnitt beinhaltet Fragen zur persönlichen Lebensgeschichte über Kindheit und Jugend, Partnerschaft, Familie und soziale Situation.

Der soziodemographische Erhebungsbogen wurde für Patienten- und Kontrollgruppe verwendet.

3.3.2. Der Mini-Mental-Status-Test

Der Mini-Mental-State-Test (MMST) wurde 1975 von Susan E. Folstein, Marshal F. Folstein und Paul Mc Hugh konzipiert. Es wurde als Screening-Instrument zur Erfassung kognitiver Störungen bei älteren Personen konzipiert. Es handelt sich um ein kurzes, 5-10minütiges Interview mit vor allem alltagsnahen Fragen. Der Testperson werden 11 verschiedene

Aufgaben gestellt. Sie prüfen Orientierung, Aufnahmefähigkeit, Aufmerksamkeit, Rechenfähigkeit, Gedächtnis und Sprache. Die Testperson soll eine knappe Anweisung ausführen, Lesen, Schreiben und eine geometrische Figur nachzeichnen. Insgesamt können bis zu 30 Punkte erreicht werden. 26 Punkte und weniger sprechen für eine leichte kognitive Beeinträchtigung, 23 Punkte und weniger für eine leichte Demenz. Der MMST wurde mit jedem Probanden über 60 Jahren durchgeführt. Wer ein Testergebnis von 26 oder weniger Punkten erzielte, wurde nicht in die Studie eingeschlossen.

3.3.3. Anamnesebogen für die Kontrollgruppe

Der Anamnesebogen für die Kontrollgruppe wurde speziell für die Studie entworfen. Es handelt sich um einen umfangreichen Fragenkatalog, der systematisch psychiatrische und neurologische Erkrankungen, psychiatrische und neurologische Arztbesuche bzw. Krankenhausaufenthalte und psychotherapeutische Behandlungen erfasst. Auch wird ausführlich auf psychiatrische Erkrankungen von Familienangehörigen eingegangen.

Eine blande Anamnese mittels dieses Fragebogens war Voraussetzung für die Einladung der Probanden zu einer persönlichen Befragung.

3.3.4. Das Family History Assessment Module

Das Family History Assessment Module (FHAM; Rice et al., 1995) diente mittels Fremdbeurteilung zur Erfassung psychiatrischer Störungen bei Verwandten ersten Grades. Es beinhaltet Fragen zu Alkoholismus, Drogenmissbrauch und -abhängigkeit, Depression, Manie, Schizophrenie, antisozialer Persönlichkeit und zu unspezifischen psychiatrischen Störungen. Zunächst verschafft sich der Interviewer durch vorgegebene Screeningfragen eine Übersicht über die nächsten Verwandten der Probanden. Tauchen dabei Hinweise auf mögliche Störungen auf, werden für die betroffenen Verwandten individuelle Erhebungsbögen bearbeitet. Diese decken einen Großteil der DSM IV-Kriterien zu den entsprechenden Krankheitsbildern ab. Mit geringem Aufwand liefert das FHAM so Informationen über eine familiäre Belastung der Testpersonen bezüglich psychischer Erkrankungen.

War aufgrund des FHAM von einer psychiatrischen Erkrankung in der Verwandtschaft auszugehen, so wurde der Befragte nicht in die Kontrollgruppe aufgenommen.

3.3.5. Das strukturierte klinische Interview nach DSM-IV

Das strukturierte klinische Interview nach DSM-IV (SKID) wurde zur Diagnosestellung psychiatrischer Erkrankungen entwickelt und erschien 1996 erstmals in seiner endgültigen Version (deutschsprachige Version SKID-I und SKID-II: Wittchen et al., 1997; Fydrich et al., 1997). Mit dem Interview werden systematisch die spezifischen Symptome psychiatrischer Erkrankung erfragt, die zu einer Diagnosefindung erforderlich sind. Dabei orientiert es sich strikt an den Kriterien des diagnostischen Regelwerkes DSM-IV, das eine umfassende Einteilung und Definition aller bekannten psychischen Störungen macht. Zur möglichst ganzheitlichen Krankheitsbeurteilung führt das DSM-IV fünf diagnostische Achsen ein. Neben „klinischen Störungen“ (Achse I) und „Persönlichkeitsstörungen“ (Achse II) werden auch „medizinische Krankheitsfaktoren“ (Achse III), „psychosoziale und umweltbedingte Probleme“ (Achse IV) und die „globale Erfassung des Funktionsniveaus“ (Achse V) klassifiziert und verschlüsselt. Für Krankheitsbilder der Achse I und II legt das DSM-IV genau definierte Symptome fest, die in Abhängigkeit von bestimmten Symptomkonstellationen zur Diagnosestellung führen. Sofern nicht explizit ausgeschlossen, sind Kodiagnosen möglich. Die Fragen des SKID-I und II sind in ihrer Reihenfolge weitgehend nach den DSM-IV-Diagnosen und deren Kriterien angeordnet. Die Interviewvorlage bedient sich eines Drei-Spalten-Formats. In der linken Spalte sind jeweils eine ausformulierte Frage sowie weitere Anweisungen an den Interviewer abgedruckt. In der mittleren Spalte wird das zu beurteilende DSM-IV-Kriterium in seinem vollen Wortlaut wiedergegeben. In der rechten Spalte wird kodiert, ob das Kriterium „voll“, „unterschwellig“ oder „nicht“ erfüllt bzw. „nicht beurteilbar“ ist. Das Konzept des SKID lässt zusätzlich zu den ausformulierten Fragen klärende Folgefragen des Interviewers zu. Dadurch wird eine möglichst eindeutige Beurteilung der DSM-IV-Kriterien gewährleistet. Charakteristisch für das SKID sind vorgegebene Sprungregeln, die die diagnostischen Leitlinien des DSM-IV direkt in die Struktur des Interviews integrieren. Ist ein für die Diagnosestellung erforderliches Kriterium nicht erfüllt, so werden die restlichen Symptome der Erkrankung nicht erfragt. In der Interviewvorlage finden sich Anweisungen, an welcher Stelle die Befragung fortzusetzen ist. Fragen ohne diagnostische Bedeutung fallen so weg. Die Diagnosestellung erfolgt direkt im

Verlauf des Interviews mit Bestimmung von Subtypen und Schweregraden. Dabei werden sowohl aktuelle Störungen als auch Vorerkrankungen erfragt.

Der erste Teil des Interviews zur Erfassung der Achse I - Störungen (SKID-I) ist entsprechend der diagnostischen Klassen des DSM-IV in Sektionen eingeteilt. Für affektive und psychotische Störungen existieren zwei zusätzliche Sektionen. Diese erfragen affektive Syndrome und psychotische Symptome, bevor die eigentliche Diagnosefindung erfolgt. Das SKID-I umfasst damit 10 Sektionen mit insgesamt 36 Diagnosen psychischer Störungen. Die Originalfassung gewährleistet zum Teil nur die Erfassung derzeitiger Krankheitsepisoden. In dem Fall wurde die Befragung für die vorliegende Studie durch die Überprüfung der Kriterien vorangegangener Episoden ergänzt. In der zusammenfassenden Diagnosekodierung des SKID-I wird im Sinne einer Gesamtbeurteilung die Achse I-Hauptdiagnose festgelegt. Es handelt sich um die Störung, die dem klinischen Bild entsprechend im Vordergrund steht.

Im zweiten Teil des Interviews (SKID-II) werden nach denselben Prinzipien die Kriterien der Persönlichkeitsstörungen nach DSM-IV überprüft und beurteilt. Folgende Persönlichkeitsstörungen (PS) werden erfasst: Vermeidend-Selbstunsichere PS, Dependente PS, Zwanghafte PS, Narzisstische PS, Schizoide PS, Paranoide PS, Schizotypische PS, Histrionische PS, Borderline PS, Antisoziale PS, Nicht näher bezeichnete PS.

SKID-I und -II wurden in der Kontrollgruppe zum Ausschluss psychischer Erkrankungen durchgeführt. In der Patientengruppe dienten sie zur Charakterisierung der Probanden. Die Diagnosestellung ermöglichte auch, affektive Erkrankungen von anderen zu differenzieren. Diese Unterscheidung wurde in einigen statistischen Analysen verwendet, um der häufigen Koinzidenz von Suizidalität und Depression Rechnung zu tragen.

3.3.6. Basisdokumentation suizidalen Verhaltens

Zur Erfassung der Suizidversuche in der Patientengruppe wurde die Basisdokumentation suizidalen Verhaltens verwendet. Es handelt sich um einen standardisierten Dokumentationsbogen für Patienten nach Suizidhandlungen. Er wurde von Kulesa und Kollegen (1984) entwickelt und erfasst unter anderem das Suizidmittel. Mit diesem Instrument wurden die gewählten Suizidversuchsmethoden erfasst, so dass eine Einteilung nach harten und weichen Suizidversuchen möglich war.

3.3.7. Die Intent Score Scale

Die Intent Score Scale ermöglicht eine Beurteilung der Todesabsicht bei Suizidversuchen. Von Pierce (1981) wurde sie als Instrument zum Einsatz in der Suizidprävention vorgestellt. In einer follow-up-Studie über 5 Jahre zeigte er, dass Patienten, die Suizid begingen, bei früheren Suizidversuchen einen überdurchschnittlich hohen Skalenwert aufwiesen. Wir verwendeten eine deutsche Übersetzung zur Abgrenzung echter Suizidversuche von parasuizidalen Handlungen. Die Intent Score Scale setzt sich aus insgesamt 12 Items zusammen. Sie sind in die Kategorien „Umstände des Suizidversuchs“, „Selbstbeurteilung des Patienten“ und „Risikoabschätzung durch den Interviewer“ unterteilt. Umstände des Suizidversuchs beinhalten Isoliertheit, Wahl des Zeitpunkts, Vorsichtsmaßnahmen gegen Entdeckung oder Intervention, Bemühen um Hilfe während bzw. nach dem Suizidversuch, letzte Erledigungen in Erwartung des Todes und Abschiedsbrief. Im zweiten Teil soll der Patient seine Voreinschätzung bezüglich letalem Ausgang des Suizidversuchs, seine eigentliche Absicht, seine gedankliche Vorbereitung und seine Reaktion auf das Überleben beurteilen. Im letzten Abschnitt beurteilt der Interviewer den vorhersagbaren Ausgang des Suizidversuchs bezüglich Letalität in Abhängigkeit von der gewählten Methode und den entsprechenden Umständen. Zum anderen gibt er an, ob der Suizidversuch ohne medizinische Behandlung zum Tod geführt hätte. Mit einer Ausnahme wird für jedes Item eine Punktzahl von 0-2 vergeben. Bei Beurteilung der Gedanklichen Vorbereitung können 3 Punkte erzielt werden. Die maximale Gesamtpunktzahl beträgt demnach 25 Punkte. Gab der Patient unter erklärter eigener Absicht an, dass er nicht sterben wollte, so wurde er aus der Studie ausgeschlossen.

3.4. Genotypisierung

3.4.1. Das Prinzip der Genotypisierung

Die Genotypen von Probanden können nach folgendem Prinzip ermittelt werden. Aus kernhaltigen Leukozyten in Vollblut wird genomische DNA isoliert. Mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) wird der Genabschnitt vervielfältigt, in dem der gesuchte Polymorphismus liegt. Er ist in seiner Länge auf ein Nukleotid genau definiert. Handelt es sich wie bei dem 5-HTTLPR um einen Insertions-Deletions-Polymorphismus, so unterscheiden sich die

beiden Allele in ihrer Länge. Liegt ein „single nucleotide“ Polymorphismus (SNP) vor, so haben beide Allele exakt die gleiche Länge. In dem Fall werden Längenunterschiede sekundär erzeugt. Dazu kommen Restriktionsenzyme zum Einsatz, die eine bestimmte Basensequenz erkennen. Sie katalysieren an der Stelle des Basenaustauschs in Abhängigkeit von dem allelspezifischen Nukleotid einen Kettenbruch. Das führt bei einem Allel zur Zweiteilung, während das andere Allel in seiner Ausgangslänge erhalten bleibt. Darauf beruht die Bezeichnung als Restriktions-Fraktions-Längen-Polymorphismus (RFLP). Im elektrischen Feld wandern kurze DNA-Stränge schneller als lange. Diese Eigenschaft ermöglicht die Auftrennung der Genabschnitte durch Gel-Elektrophorese. Mit Hilfe von Ethidiumbromid können die DNA-Stränge in Form von Banden unter UV-Licht sichtbar gemacht und mit digitaler Kamera aufgenommen werden. Durch Auswertung der erhaltenen Banden kann der Genotyp bestimmt werden. Bei Insertions-Deletions-Polymorphismen ergibt sich für homozygote Individuen eine lange bzw. eine kurze Bande. Heterozygote weisen beide Banden auf. SNPs liefern für Homozygote entweder eine Bande der Gesamtlänge oder zwei kürzere Banden. Bei Heterozygoten werden alle drei Banden gefunden.

3.4.2. Die DNA-Extraktion

Die DNA-Extraktion diente zur Gewinnung möglichst reiner DNA. Für die vorliegende Studie wurde das „QIAmp DNA Blood Maxi Kit“ der Firma QUIAGEN GmbH, Hilden verwendet. Die Extraktion erfolgte aus je 5-10ml EDTA-Vollblut. Gemäß vorgeschlagenem Protokoll wurde es mit 12 ml eines Lyse-Puffers versetzt, der zur Freisetzung von DNA aus den Leukozyten führt. In den weiteren Schritten wurde die DNA isoliert und von Inhaltstoffen gereinigt, die Vervielfältigung und enzymatische Reaktionen inhibieren. Die Zersetzung von Proteinen erfolgte mit 500 µl DNase- und RNase-freier Protease bei 70°C und einer Inkubationszeit von 10 min. DNA wird im Gegensatz zu den anderen Inhaltstoffen von Quarz adsorbiert. Dieser Eigenschaft bediente sich eine Säule des QIAmp Maxi Kits, die eine Quarz-Membran enthält. Um die nötigen Bedingungen für die Adsorption zu erhalten wurde das Lysat mit 10 ml Alkohol versetzt und auf die QIAmp Maxi Säule aufgetragen. In drei Zentrifugationsschritten wurde die an die Quarz-Membran gebundene DNA mit zwei unterschiedlichen „Waschpuffern“ von Rückständen gereinigt. Zur Ablösung von der Quarzmembran dienten 2ml eines so genannten AE-Puffers. In dieser Lösung konnte die DNA zur Bestimmung des Genotyps verwendet werden. Die Konzentration wurde photometrisch

bestimmt und ein Teil der Probe auf eine Konzentration von 50 ng/μl verdünnt. So wurden einheitliche Bedingungen zur Vervielfältigung der gesuchten DNA-Abschnitte geschaffen.

3.4.3. Die Polymerase-Kettenreaktion

Mittels PCR können genau definierte Genabschnitte tausendfach vervielfältigt werden. Dabei dient das Prinzip von Amplifikationsabläufen in natürlichen Zellen als Vorbild. Es wird eine Lösung hergestellt, in der alle nötigen Komponenten enthalten sind: (a) Die DNA, die vervielfältigt werden soll; (b) die Polymerase, die anhand dieser Vorlage neue DNA zusammen setzt; (c) Desoxynukleosidtriphosphate (dNTPs), aus denen sie zusammen gesetzt wird (in der vorliegenden Studie Adenosin-, Cytidin-, Guanosin-, Tymidintriphosphat (= ATP, CTP, GTP, TTP) und ggf. 7-Deaza-dGTP); (d) spezifische Primer, die Anfang und Ende der gewünschten Genabschnitte markieren und (e) verschiedene Salze, die für das richtige Milieu sorgen (in der vorliegenden Studie Ammoniumsulfat, Tris-HCl, MgCl₂ (=Magnesiumchlorid) und ggf. Dimethylsulfoxid = DMSO). Die DNA muss als Einzelstrang vorliegen. Durch Erhitzen auf 94°C werden die Bindungen zwischen den Doppelstränge gelöst, die so genannte Denaturierung. Bei ca. 50°C kommt es zum Annealing. Die Primer binden aufgrund ihrer spezifischen DNA-Sequenz an die gewünschten Stellen. Das Temperaturoptimum für die Elongation liegt je nach verwendeter Polymerase bei 72°C. Werden die Temperaturen ausreichend lange gewährleistet, findet die Vervielfältigung ohne weiteres Zutun statt. Um die nötigen Konzentrationen zur weiteren Verwendung zu erreichen, wird die Temperaturabfolge mehrmals wiederholt. Die Polymerisation findet in einem programmierbaren Vollautomaten statt, in dem Protokolle mit genauen Temperaturen, Zeiten und Zykluszahlen ausgeführt werden. Dabei können je nach Gerät 96 - 384 Reaktionen gleichzeitig erfolgen. Für die vorliegende Studie wurde die Taq-Polymerase der Firma Life Technologies verwendet. Die Primer wurden von Invitrogen bezogen. dNTPs und Fertigpuffer mit Lösung oben genannter Salze stammten von Invitrogen. Deren PCR OptimizerTM-Kit diente zur Ermittlung bestmöglicher Reaktionsbedingungen.

3.4.4. Protokolle zur Genotypisierung der einzelnen Polymorphismen

3.4.4.1. 5-HT1B G861C SNP

Zur Vervielfältigung des 5-HT1B G861C SNP wurde das Primerpaar 5'-GAA ACA GAC GCC CAA CAG GAC-3' und 5'-CCA GAA GCC GCG AAA GAA GAT-3' verwendet. Die PCR wurde in Anlehnung an Lappalainen und Kollegen (1998) durchgeführt. Die Reaktionsansätze von insgesamt 50µl enthielten 50ng DNA, 0,2mM dNTPs, 15mM Ammoniumsulfat, 60mM Tris-HCl (pH 9), 2mM MgCl₂, je 0,1µM beider Primer und 1U Taq-Polymerase. Nach einem anfänglichen Denaturierungsschritt bei 94°C für 5 Minuten wurde die DNA in 40 PCR-Zyklen amplifiziert (für 30s Denaturierung der DNA-Doppelstränge bei 94°C; für 30s Anlagerung der Primer an die DNA bei 61°C; für 30s Elongation bei 72°C). Abschließend wurde der Reaktionsansatz für 5 Minuten bei 72°C gehalten. 25µl des PCR-Produktes wurden mit 5U HincII (New England Biolabs) verdaut, durch Gel-Elektrophorese in einem Ethidiumbromid-haltigen 2%-igen Agarosegel aufgetrennt und unter UV-Licht visualisiert. Befand sich an Position 861 Cytosin, so lieferte der Verdau Fragmente von 310bp und 142bp, wohingegen bei Guanin an Position 861 aufgrund der Abwesenheit der HincII-Erkennungsstelle das 452bp lange PCR-Produkt intakt blieb. Ein Fragment von 96bp war aufgrund einer zusätzlichen HincII-Erkennungsstelle immer vorhanden. Entsprechend der auf dem Agarosegel sichtbar werdenden Banden konnten die bei dem jeweiligen Individuum vorhandenen Allele (G und/oder C) abgelesen und damit der Genotyp (homozygot G/G bzw. C/C oder heterozygot G/C) bestimmt werden (vgl. Abb. 8).

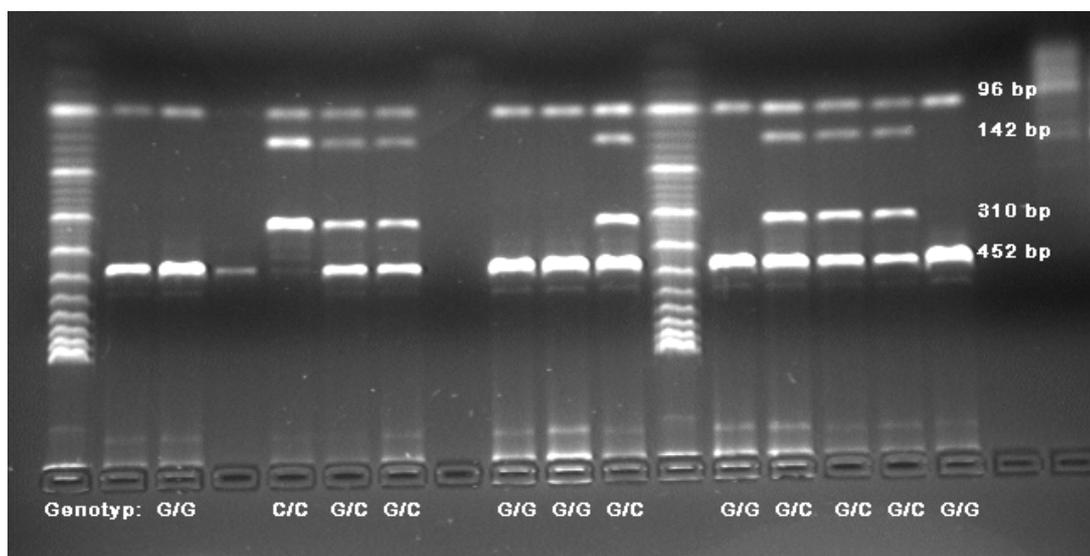


Abb. 8: Elektrophorese-Gel 5-HT1B G861C SNP

3.4.4.2. 5-HT2A G-1438A SNP

Zur Vervielfältigung des 5-HT2A G-1438A SNP wurden die Primer 5'-AAG CTG CAA GGT AGC AAC AGC-3' und 5'-AAC CAA CTT ATT TCC TAC CAC-3' verwendet. Die PCR wurde mit gewissen Abwandlungen durchgeführt wie von Collier und Kollegen (1997). Die PCR-Reaktionsansätze von insgesamt 50µl enthielten 200ng DNA, 0,4mM dNTPs, 15mM Ammoniumsulfat, 60mM Tris-HCl (pH 8,5), 3,5mM MgCl₂, je 0,2µM beider Primer und 1U Taq-Polymerase. Nach einem anfänglichen Denaturierungsschritt bei 94°C für 5 Minuten wurde die DNA in 40 PCR-Zyklen (94°C für 30s; 61°C für 30s; 72°C für 30s) amplifiziert. Abschließend wurde der Reaktionsansatz für 5 Minuten bei 72°C gehalten. 25µl des PCR-Produktes wurden mit 20U MspI (New England Biolabs) verdaut, durch Gel-Elektrophorese in einem Ethidiumbromid-haltigen 2%-igen Agarosegel aufgetrennt und unter UV-Licht visualisiert. Befand sich an Position -1438 Guanin, so lieferte der Verdau des 468bp langen PCR-Produkts Fragmente von 224bp und 244bp, wohingegen bei Anwesenheit von Adenin an dieser Stelle das PCR-Produkt intakt blieb. Entsprechend der auf dem Agarosegel sichtbar werdenden Banden konnten die bei dem jeweiligen Individuum vorhandenen Allele (A und/oder G) abgelesen und damit der Genotyp (homozygot A/A bzw. G/G oder heterozygot A/G) bestimmt werden (vgl. Abb. 9).

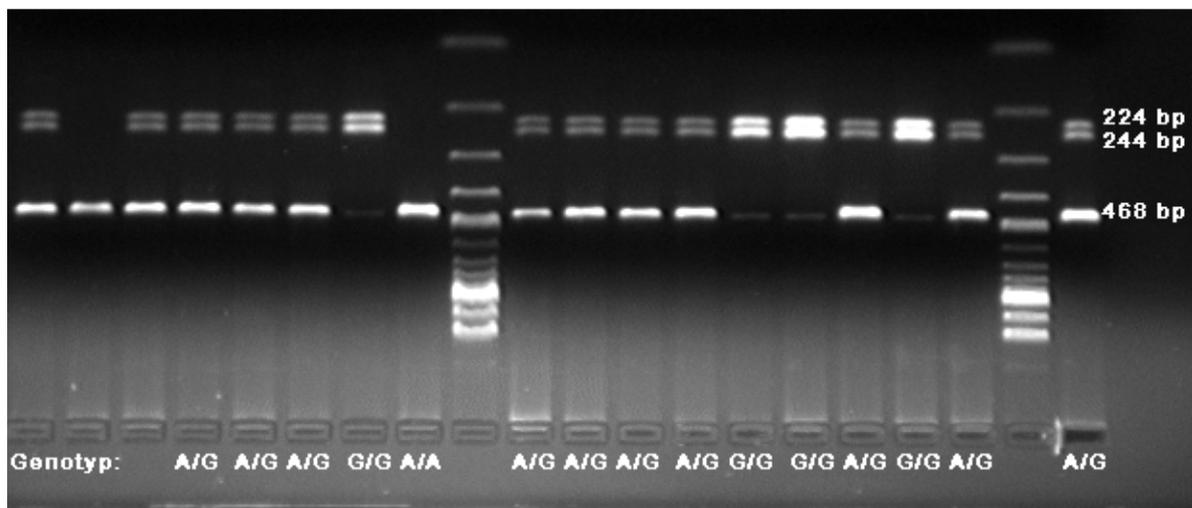


Abb. 9: Elektrophorese-Gel 5-HT2A G-1438A SNP

3.4.4.3. 5-HTTLPR

Um den 5-HTTLPR zu vervielfältigen, der aus einer 44bp langen Insertion/Deletion besteht, wurde das Primerpaar 5'-GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC AC-3' and 5'-GGC GTT GCC GCT CTG AAT GC-3' verwendet. Die PCR wurde mit Abwandlungen durchgeführt wie von Lesch und Kollegen (1996) beschrieben. Die Reaktionsansätze von insgesamt 50µl enthielten 100ng DNA, 0,4mM dNTPs, 0,2mM 7-Deaza-dGTP, 2,5µl DMSO, 15mM Ammoniumsulfat, 60mM Tris-HCl (pH 8,5), 2mM MgCl₂, je 0,2µM beider Primer und 1U Taq-Polymerase. Nach einem anfänglichen Denaturierungsschritt bei 94°C für 5 Minuten wurde die DNA in 40 PCR-Zyklen (94°C für 30s; 57°C für 30s; 72°C für 30s) amplifiziert. Der abschließende Polymerisationsschritt betrug 5 Minuten bei 72°C. Das PCR-Produkt wurde durch Gel-Elektrophorese in einem Ethidiumbromid-haltigen 1,5%-igen Agarosegel aufgetrennt und unter UV-Licht visualisiert. Die PCR-Reaktion lieferte Fragmente von 484bp oder 528bp. Entsprechend der auf dem Agarosegel sichtbar werdenden Banden konnten die bei dem jeweiligen Individuum vorhandenen Allele (S (short) und/oder L (long)) abgelesen und damit der Genotyp (homozygot S/S bzw. L/L oder heterozygot L/S) bestimmt werden (vgl. Abb. 10).

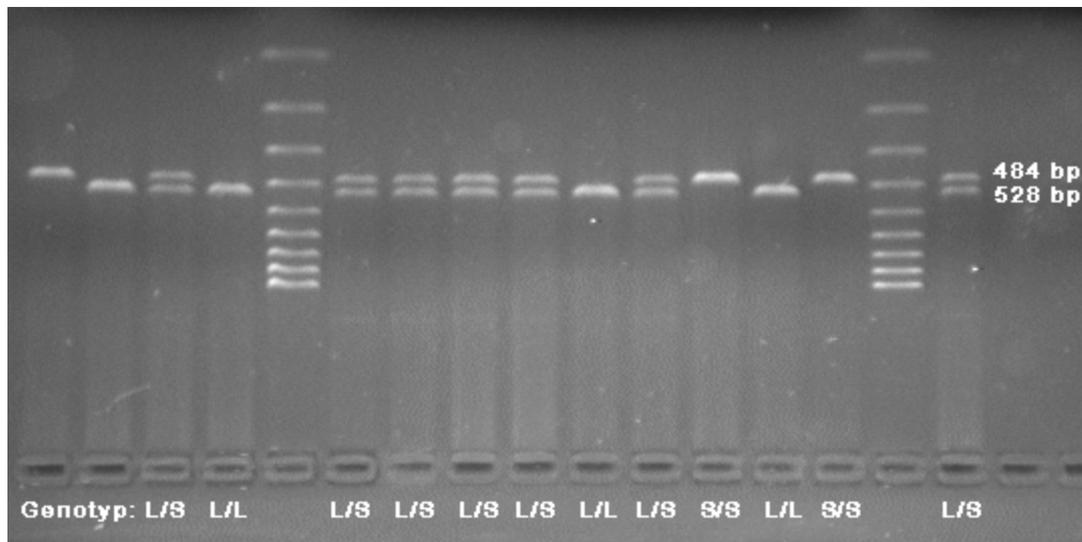


Abb. 10: Elektrophorese-Gel 5-HTTLPR

3.5. Statistische Analysen

Die statistischen Berechnungen wurden mit der SPSS 10.0 Software (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, 1999) durchgeführt. *T-* oder χ^2 -*Tests* wurden zur Untersuchung auf Unterschiede bezüglich soziodemographischer Variablen verwendet. Die Genotypverteilungen wurden auf das Vorliegen des *Hardy-Weinberg-Gleichgewichts* überprüft. Dies wurde mit dem χ^2 -*test for goodness of fit* getestet. Der Zusammenhang von Genotyp- und Allelhäufigkeit mit den unterschiedlichen Gruppenzugehörigkeiten wurde mit dem χ^2 -*Test* überprüft. Dies erfolgte in gleicher Weise für alle drei Polymorphismen. Dabei wurde die Kontrollgruppe den folgenden Patientengruppen gegenüber gestellt: alle Patienten insgesamt (SUZ), Patienten mit weichen Suizidversuchsmethoden (SUZ/W), mit harten Suizidversuchsmethoden (SUZ/H), mit allen affektiven Störungen im engeren Sinne (AFF), mit „Major depressive“ Episoden (MDE) und mit MDE und Anpassungsstörung zusammen (MDE+ANP). Alle Untergruppen sind unter 4.1.1. in ihrer Zusammensetzung genau beschrieben. Im Falle des 5-HT2A G-1438A SNP erfolgte zusätzlich die Gegenüberstellung von SUZ/W und SUZ/H.

In allen Analysen wurden 2-seitige asymptotische Signifikanzen verwendet. Ein α -Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert und von $p < 0,10$ als Trend.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung des Probandenkollektivs im Vergleich

4.1.1. Die Patientengruppe insgesamt (SUZ)

Insgesamt konnten 99 Patienten (34 Männer und 65 Frauen) mit Suizidversuch in die Studie aufgenommen werden. Ihr mittleres Alter betrug $39,9 \pm 13,3$ Jahre (Spannweite = 18–73 Jahre). 46 der 99 Patienten waren ledig, 32 verheiratet, in Partnerschaft lebend oder verwitwet und 21 geschieden oder getrennt lebend. 29 Patienten hatten ein niedriges (bis Hauptschule), 44 ein mittleres (ab Realschule) und 26 ein hohes (=Abitur) Bildungsniveau (vgl. Tab. 1., S.47). Folgende Hauptdiagnosen psychiatrischer Störungen nach DSM-IV waren vertreten: 51 Patienten mit unipolar depressiven Störungen (50 mit schweren depressiven Episoden (=MDE) und einer mit leichter Depression), 11 mit bipolaren Störungen, 4 mit Anpassungsstörungen, 3 mit Angst- oder Zwangsstörungen (davon einer mit Zwangsstörung und zwei mit generalisierter Angststörung), zwei mit Substanzmissbrauch oder Abhängigkeit (einmal Alkohol und einmal andere Suchtmittel), 15 mit Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis (Schizophrenie, schizophreniforme und schizoaffektive Störungen) und 13 mit Borderline-Persönlichkeitsstörung. Die Komorbidität von zwei oder mehr Diagnosen war häufig. Die Nebendiagnosen sind hier nicht aufgeführt. Um statistisch relevante Stichproben zu erhalten, wurden die aufgeführten Hauptdiagnosen nach zwei verschiedenen Einteilungen in Gruppen zusammengefasst. Zum einen wurden unipolar depressive Störungen, Bipolare Störungen, Anpassungsstörungen, Angst- und Zwangsstörungen sowie Substanzmissbrauch und Abhängigkeit zur Gruppe der „affektiven Störungen im weiteren Sinn“ (N=71) zusammengefasst. Eine zweite und dritte Gruppe bildeten die „Borderline-Persönlichkeitsstörungen“ (N=13) und die „Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis“ (N=15). Insgesamt waren die affektiven Störungen deutlich häufiger als Borderline-Persönlichkeitsstörungen oder Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis (71,7% / 13,1% / 15,2%) (vgl. Tab. 1, S.47). Für den Vergleich der Genotypverteilung zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe wurden alle affektiven Störungen im engeren Sinn (AFF: N=66) zusammen gefasst. Sie umfassten unipolar depressive Störungen, Anpassungsstörungen und bipolare Störungen. Eine weitere Gruppe wurde lediglich aus MDEs und Anpassungsstörungen gebildet (MDE+ANP: N=54). Die letzte Gruppe dieser Einteilung bestand ausschließlich aus MDEs (MDE: N=50).

Tab. 1:

Soziodemographische Daten und psychiatrische Diagnosen im Vergleich von Kontrollgruppe und Patientengruppe

		KON (N=296)	SUZ (N=99)	Vergleich KON vs. SUZ
Alter	(in Jahren)	46,5 ± 14,7	39,9 ± 13,3	T=3,946, df=393, p<0,001
Geschlecht	Männer	131 (44,3%)	34 (34,3%)	$\chi^2=2,997$, df=1, p=0,083
	Frauen	165 (55,7%)	65 (65,7%)	
Bildungs- niveau	niedrig	84 (28,4%)	29 (29,3%)	$\chi^2=8,759$, df=2, p=0,013
	mittel	90 (30,4%)	44 (44,4%)	
	hoch	122 (41,2%)	26 (26,3%)	
Familien- stand	1	87 (29,4%)	46 (46,5%)	$\chi^2=34,538$, df=2, p<0,001
	2	189 (63,8%)	32 (32,3%)	
	3	20 (6,8%)	21 (21,2%)	
psychiatr. Diagnosen	a	-	71 (71,7%)	-
	b	-	13 (13,1%)	
	c	-	15 (15,2%)	

KON: Kontrollgruppe;

SUZ: Patientengruppe insgesamt mit durchgeführtem Suizidversuch;

1 Ledig;

2 Verheiratet, in Partnerschaft lebend oder verwitwet;

3 Geschieden oder getrennt lebend;

a Affektive Störungen im weiteren Sinne;

b Borderline-Persönlichkeitsstörungen;

c Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis.

4.1.2. Die Kontrollgruppe (KON) im Vergleich zur Patientengruppe

In die Kontrollgruppe wurden 296 gesunde Probanden (131 Männer und 165 Frauen) eingeschlossen. Ihr mittleres Alter betrug 46,5±14,7 Jahre (Spannweite =19–79 Jahre). Im Vergleich zur Patientengruppe war das Alter signifikant höher (T=3,946, df=393, p<0,001). Die Probanden der Kontrollgruppe hatten ein signifikant höheres Bildungsniveau ($\chi^2=8,759$, df=2, p=0,013) und waren signifikant häufiger verheiratet, in Partnerschaft oder verwitwet ($\chi^2=34,538$, df=2, p<0,001). Die Geschlechtsverteilung zeigte einen Trend zugunsten der Männer in der Kontrollgruppe ($\chi^2=2,997$, df=1, p=0,083; KON / SUZ = 44,3% / 34,3%) (vgl. Tab. 1). Im Vergleich mit ausschließlich weichen Suizidversuchen war dieser Unterschied noch deutlicher ausgeprägt (KON/SUZ/W= 44,3% / 25,0%). Mit harten Suizidversuchsmethoden verhielt es sich genau umgekehrt (KON/SUZ/H= 44,3% / 51,4%).

4.1.3. Die Patientengruppe aufgeteilt nach weichen (SUZ/W) und harten (SUZ/H) Suizidversuchsmethoden

Bei der genaueren Charakterisierung der Suizidversuche wurden die Methoden von 64 Patienten als weich (SUZ/W) und von 35 als hart (SUZ/H) klassifiziert. Wie unter Punkt 1.1.5. bereits aufgeführt, galten Erhängen, Erstechen, Erschießen, Durchschneiden der Pulsader, Sprung von hohen Gebäuden oder vor Fahrzeuge, vorsätzliche schwere Autounfälle, Elektrizität und Feuer als harte Methoden, während Überdosis von illegalen und verschreibungspflichtigen Drogen, Abgasvergiftung, Ertränken und oberflächliches Manipulieren an den Handgelenken als weiche Methoden gerechnet wurden.

Die Gruppe mit harten Suizidversuchen unterschied sich in Alter ($T=0,481$, $df=97$ $p=0,632$), Bildungsniveau ($\chi^2=1,795$, $df=2$, $p=0,408$) und Familienstand ($\chi^2=1,069$, $df=2$, $p=0,586$) nicht signifikant von der Gruppe mit weichen Suizidversuchen. In der Gruppe mit harten Suizidversuchen (18 Männer und 17 Frauen) fanden sich anteilmäßig signifikant mehr Männer als in der Gruppe mit weichen Suizidversuchen (16 Männer und 48 Frauen) ($\chi^2=7,009$, $df=1$, $p=0,008$). Im Vergleich der Hauptdiagnosen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit harten oder weichen Suizidversuchsmethoden ($\chi^2=3,047$, $df=2$, $p=0,218$) (vgl. Tab. 2).

Tab. 2:

Soziodemographische Daten und psychiatrische Diagnosen der Patientengruppe im Vergleich von weichen und harten Methoden

		SUZ/W (N=64)	SUZ/H (N=35)	Vergleich SUZ/W vs. SUZ/H
Alter	(in Jahren)	39,4 ± 13,5	40,8 ± 13,0	$T=0,481$, $df=97$ $p=0,632$
Geschlecht	Männer	16 (25,0%)	18 (51,4%)	$\chi^2=7,009$, $df=1$, $p=0,008$
	Frauen	48 (75,0%)	17 (48,6%)	
Bildungs- niveau	niedrig	16 (25,0%)	13 (37,1%)	$\chi^2=1,795$, $df=2$, $p=0,408$
	mittel	31 (48,4%)	13 (37,1%)	
	hoch	17 (26,6%)	9 (25,7%)	
Familien- stand	1	32 (50,0%)	14 (40,0%)	$\chi^2=1,069$, $df=2$, $p=0,586$
	2	20 (31,3%)	12 (34,3%)	
	3	12 (18,8%)	9 (25,7%)	
psychiatr. Diagnosen	a	42 (65,6%)	28 (80%)	$\chi^2=3,047$, $df=2$, $p=0,218$
	b	11 (17,2%)	2 (5,7%)	
	c	11 (17,2%)	5 (14,3%)	

SUZ/W: Untergruppe mit weicher Suizidversuchsmethode;

SUZ/H: Untergruppe mit harter Suizidversuchsmethode;

Weitere Legende s. Tab. 1., S.47.

4.2. Allel- und Genotypverteilung

4.2.1. 5-HT1B G861C SNP

Die Genotypverteilung entsprach unter Patienten ($\chi^2=0,158$, $df=2$, $p=0,924$) und gesunden Probanden ($\chi^2=0,025$, $df=2$, $p=0,987$) dem Hardy-Weinberg-Gleichgewicht.

Die Genotypverteilung unterschied sich nicht signifikant zwischen Kontroll- und Patientengruppe ($\chi^2=1,743$, $df=2$, $p=0,418$) (vgl. Tab. 3). Auch in der Allelhäufigkeit gab es keinen signifikanten Unterschied ($\chi^2=1,650$, $df=1$, $p=0,199$) (vgl. Tab. 4, S. 50). Es ergab sich in der Genotypverteilung auch dann kein signifikanter Unterschied, wenn die Kontrollgruppe mit weichen ($\chi^2=1,436$, $df=2$, $p=0,488$) bzw. harten ($\chi^2=3,331$, $df=2$, $p=0,191$) Suizidversuchsmethoden oder mit verschiedenen Gruppen der affektiven Störungen verglichen wurden (AFF: $\chi^2=1,265$, $df=2$, $p=0,531$; MDE: $\chi^2=0,264$, $df=2$, $p=0,876$; MDE+ANP: $\chi^2=0,818$, $df=2$, $p=0,664$) (vgl. Tab. 3). Ebenso verhielt es sich bezüglich der Allelhäufigkeit im Vergleich der Kontrollgruppe mit den Untergruppen. (SUZ/W: $\chi^2=0,299$, $df=1$, $p=0,585$; SUZ/H: $\chi^2=2,489$, $df=1$, $p=0,115$; AFF: $\chi^2=1,191$, $df=1$, $p=0,275$; MDE: $\chi^2=0,243$, $df=1$, $p=0,622$; MDE+ANP: $\chi^2=0,830$, $df=1$, $p=0,362$) (vgl. Tab. 4, S. 50).

Tab. 3:

Genotypverteilung des **5-HT1B G861C SNP** in der Kontrollgruppe, der Patientengruppe und deren Untergruppen sowie Vergleich mit der Kontrollgruppe

		G/G	G/C	C/C	<i>Vergleich vs. KON</i>
KON	(N=296)	157 (53%)	116 (39%)	23 (8%)	-
SUZ	(N=99)	60 (61%)	33 (33%)	6 (6%)	$\chi^2=1,743$, $df=2$, $p=0,418$
SUZ/W	(N=64)	38 (59%)	20 (31%)	6 (10%)	$\chi^2=1,436$, $df=2$, $p=0,488$
SUZ/H	(N=35)	22 (63%)	13 (37%)	- (0%)	$\chi^2=3,331$, $df=2$, $p=0,191$
AFF	(N=66)	40 (61%)	22 (33%)	4 (6%)	$\chi^2=1,265$, $df=2$, $p=0,531$
MDE	(N=50)	28 (56%)	19 (38%)	3 (6%)	$\chi^2=0,264$, $df=2$, $p=0,876$
MDE+ANP	(N=54)	32 (59%)	19 (35%)	3 (6%)	$\chi^2=0,818$, $df=2$, $p=0,664$

KON: Kontrollgruppe;

SUZ: Patientengruppe insgesamt mit durchgeführtem Suizidversuch;

SUZ/W: Untergruppe mit weichen Suizidversuchsmethoden;

SUZ/H: Untergruppe mit harten Suizidversuchsmethoden;

AFF: Alle affektiven Störungen im engeren Sinn;

MDE: „Major depressive“ Episoden;

MDE+ANP: „Major depressive“ Episoden und Anpassungsstörungen.

Tab. 4:

Allelverteilung des **5-HT1B G861C SNP** in der Kontrollgruppe, der Patientengruppe und deren Untergruppen sowie Vergleich mit der Kontrollgruppe

		G	C	<i>Vergleich vs. KON</i>
KON	(N=296)	430 (73%)	162 (27%)	-
SUZ	(N=99)	153 (77%)	45 (23%)	$\chi^2=1,650$, df=1, p=0,199
SUZ/W	(N=64)	96 (75%)	32 (25%)	$\chi^2=0,299$, df=1, p=0,585
SUZ/H	(N=35)	57 (81%)	13 (19%)	$\chi^2=2,489$, df=1, p=0,115
AFF	(N=66)	102 (77%)	30 (23%)	$\chi^2=1,191$, df=1, p=0,275
MDE	(N=50)	75 (75%)	25 (25%)	$\chi^2=0,243$, df=1, p=0,622
MDE+ANP	(N=54)	83 (77%)	25 (23%)	$\chi^2=0,830$, df=1, p=0,362

KON: Kontrollgruppe;

SUZ: Patientengruppe insgesamt mit durchgeführtem Suizidversuch;

SUZ/W: Untergruppe mit weichen Suizidversuchsmethoden;

SUZ/H: Untergruppe mit harten Suizidversuchsmethoden;

AFF: Alle affektiven Störungen im engeren Sinn;

MDE: „Major depressive“ Episoden;

MDE+ANP: „Major depressive“ Episoden und Anpassungsstörungen.

4.2.2. 5-HT2A G-1438A SNP

Die Genotypverteilung entsprach unter Patienten ($\chi^2=0,092$, df=2, p=0,955) und gesunden Probanden ($\chi^2=0,01$, df=2, p=0,993) dem Hardy-Weinberg Gleichgewicht.

Die Häufigkeit von A- und G-Allel lag sowohl in der Patienten- (A: 38%, G: 62%) als auch in der Kontrollgruppe (A: 43%, G: 57%) nah beieinander und unterschied sich im Vergleich der beiden Gruppen nicht signifikant ($\chi^2=1,442$, df=1, p=0,230) (vgl. Tab. 6, S.52). Auch in der Genotypverteilung ergab sich kein signifikanter Unterschied ($\chi^2=1,610$, df=2, p=0,447) (vgl. Tab. 5, S.52). Im Vergleich von der Kontrollgruppe mit den Patienten mit weichen Suizidversuchsmethoden wurde jedoch sowohl bei der Allelhäufigkeit ($\chi^2=5,754$, df=1, p=0,016) als auch der Genotypverteilung ($\chi^2=5,907$, df=2, p=0,052) eine Signifikanz gefunden (vgl. Tab. 5/6, S. 52). Dieser signifikante Unterschied bestätigte sich auch, wenn G-Allelträger (AG und GG) mit AA-Homozygoten verglichen wurden ($\chi^2=4,178$, df=1, p=0,041). Im Vergleich von GG-Homozygoten mit A-Allelträgern (AA und AG) zeigte sich ein Trend ($\chi^2=3,639$, df=1, p=0,056). Bei den harten Suizidversuchen ergab sich bei der Allelhäufigkeit ($\chi^2=1,344$, df=1, p=0,246) und Genotypverteilung ($\chi^2=1,503$, df=2, p=0,472) kein signifikanter Unterschied (vgl. Tab. 5/6, S. 52). Den absoluten Zahlen war zu

entnehmen, dass das G-Allel anteilmäßig bei weichen Suizidversuchsmethoden (69%) häufiger und bei harten Suizidversuchsmethoden (50%) seltener als in der Kontrollgruppe (57%) auftrat. Genauso verhielt es sich mit dem Auftreten des GG-Genotyps (SUZ/W 45%, SUZ/H 23%, KON 33%; vgl. Abb. 11). Dementsprechend war der Vergleich zwischen weichen und harten Suizidversuchsmethoden in Allelhäufigkeit ($\chi^2=6,761$, $df=1$, $p=0,009$) und Genotypverteilung ($\chi^2=7,204$, $df=2$, $p=0,027$) ebenfalls signifikant mit noch höherem Signifikanzniveau.

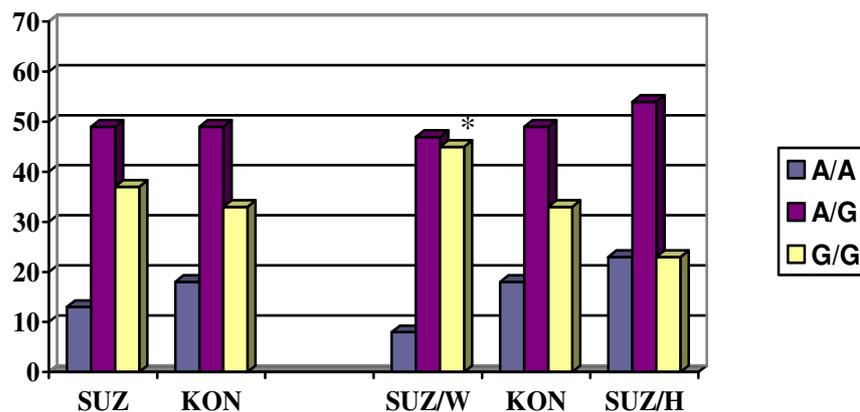


Abb. 11:

5-HT2A G-1438A SNP-Genotypverteilung (in %):

SUZ zeigt insgesamt keinen signifikanten Unterschied zu KON. Für SUZ/W findet sich signifikant häufiger der GG-Genotyp. Die GG-Genotyp-Häufigkeit nimmt von SUZ/W über KON zu SUZ/H kontinuierlich ab.

KON: Kontrollgruppe;

SUZ: Patientengruppe insgesamt mit durchgeführtem Suizidversuch;

SUZ/W: Untergruppe mit weichen Suizidversuchsmethoden;

SUZ/H: Untergruppe mit harten Suizidversuchsmethoden;

* signifikanter Unterschied zu KON.

In der Betrachtung der diagnostischen Untergruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich bei den affektiven Störungen insgesamt (AFF) in der Allelhäufigkeit eine Tendenz zugunsten des G-Allels ($\chi^2=2,770$, $df=1$, $p=0,096$). In der Genotypverteilung ($\chi^2=2,777$, $df=2$, $p=0,249$) deutete sich kein Unterschied an, auch nicht nach Zusammenfassung der G-Allel- ($\chi^2=1,424$, $df=1$, $p=0,233$) bzw. A-Allelträger ($\chi^2=2,225$, $df=1$, $p=0,136$). Die Gruppen der MDE und der MDE mit Anpassungsstörungen (MDE+ANP) zeigten im Vergleich mit der Kontrollgruppe keinerlei Tendenzen, weder in der Allelhäufigkeit (MDE: $\chi^2=1,596$, $df=1$, $p=0,206$; MDE+ANP: $\chi^2=2,144$, $df=1$, $p=0,143$) noch in der Genotypverteilung (MDE: $\chi^2=2,413$, $df=2$, $p=0,299$; MDE+ANP: $\chi^2=2,754$, $df=2$, $p=0,252$).

Tab. 5:

Genotypverteilung des **5-HT2A G-1438A SNP** in der Kontrollgruppe, der Patientengruppe und deren Untergruppen sowie Vergleich mit der Kontrollgruppe

		A/A	A/G	G/G	<i>Vergleich vs. KON</i>
KON	(N=296)	54 (18%)	145 (49%)	97 (33%)	-
SUZ	(N=99)	13 (13%)	49 (49%)	37 (37%)	$\chi^2=1,610$, df=2, p=0,447
SUZ/W	(N=64)	5 (8%)	30 (47%)	29 (45%)	$\chi^2=5,907$, df=2, p= 0,052
SUZ/H	(N=35)	8 (23%)	19 (54%)	8 (23%)	$\chi^2=1,503$, df=2, p=0,472
AFF	(N=66)	8 (12%)	30 (46%)	28 (42%)	$\chi^2=2,777$, df=2, p=0,249
MDE	(N=50)	8 (16%)	20 (40%)	22 (44%)	$\chi^2=2,413$, df=2, p=0,299
MDE+ANP	(N=54)	8 (15%)	22 (41%)	24 (44%)	$\chi^2=2,754$, df=2, p=0,252

Tab. 6:

Allelverteilung des **5-HT2A G-1438A SNP** in der Kontrollgruppe, der Patientengruppe und deren Untergruppen sowie Vergleich mit der Kontrollgruppe

		A	G	<i>Vergleich vs. KON</i>
KON	(N=296)	253 (43%)	339 (57%)	-
SUZ	(N=99)	75 (38%)	123 (62%)	$\chi^2=1,442$, df=1, p=0,230
SUZ/W	(N=64)	40 (31%)	88 (69%)	$\chi^2=5,754$, df=1, p= 0,016
SUZ/H	(N=35)	35 (50%)	35 (50%)	$\chi^2=1,344$, df=1, p=0,246
AFF	(N=66)	46 (35%)	86 (65%)	$\chi^2=2,770$, df=1, p= 0,096
MDE	(N=50)	36 (36%)	64 (64%)	$\chi^2=1,596$, df=1, p=0,206
MDE+ANP	(N=54)	38 (35%)	70 (65%)	$\chi^2=2,144$, df=1, p=0,143

KON: Kontrollgruppe;

SUZ: Patientengruppe insgesamt mit durchgeführtem Suizidversuch;

SUZ/W: Untergruppe mit weichen Suizidversuchsmethoden;

SUZ/H: Untergruppe mit harten Suizidversuchsmethoden;

AFF: Alle affektiven Störungen im engeren Sinn;

MDE: „Major depressive“ Episoden;

MDE+ANP: „Major depressive“ Episoden und Anpassungsstörungen.

4.2.3. 5-HTTLPR

Die 5-HTTLPR-Genotypverteilung entsprach unter Patienten ($\chi^2=0,230$, $df=2$, $p=0,891$) und unter gesunden Probanden ($\chi^2=0,246$, $df=2$, $p=0,884$) dem Hardy-Weinberg-Gleichgewicht. Die Häufigkeit des kurzen (S-Allel) und langen (L-Allel) Allels lag sowohl in der Patienten- (S: 40%, L: 60%) als auch in der Kontrollgruppe (S: 38%, L:62%) nah beieinander und unterschied sich im Vergleich der beiden Gruppen nicht signifikant ($\chi^2=0,265$, $df=1$, $p=0,607$) (vgl. Tab. 8, S.54). Die Genotypverteilung zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($\chi^2=1,252$, $df=2$, $p=0,535$) (vgl. Tab. 7). Wurde die Kontrollgruppe mit Probanden mit harten Suizidversuchsmethoden verglichen, so ergaben sich weder in der Allelhäufigkeit ($\chi^2=0,802$, $df=1$, $p=0,370$) noch in der Genotypverteilung ($\chi^2=1,986$, $df=2$, $p=0,370$) signifikante Unterschiede. Genauso verhielt es sich im Vergleich der Kontrollgruppe mit den Probanden mit weicher Suizidversuchsmethode (Allelverteilung: $\chi^2=1,686$, $df=1$, $p=0,194$, Genotypverteilung: $\chi^2=1,977$, $df=2$, $p=0,372$) (vgl. Tab. 7/8, S.53/54). Auch der Vergleich der Kontrollgruppe mit den diagnostischen Untergruppen ergab in Allelverteilung (AFF: $\chi^2=0,299$, $df=1$, $p=0,585$, MDE: $\chi^2=0,779$, $df=1$, $p=0,377$, MDE+ANP: ($\chi^2=0,693$, $df=1$, $p=0,405$) und Genotypverteilung (AFF: $\chi^2=0,840$, $df=2$, $p=0,657$, MDE: $\chi^2=1,292$, $df=2$, $p=0,524$, MDE+ANP: $\chi^2=0,872$, $df=2$, $p=0,647$) keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tab. 7/8, S.53/54).

Tab. 7:

Genotypverteilung des **5-HTTLPR** in der Kontrollgruppe, der Patientengruppe und deren Untergruppen sowie Vergleich mit der Kontrollgruppe

		L/L	L/S	S/S	Vergleich vs. KON
KON	(N=296)	110 (37%)	145 (49%)	41 (14%)	-
SUZ	(N=99)	37 (37%)	44 (44%)	18 (18%)	$\chi^2=1,252$, $df=2$, $p=0,535$
SUZ/W	(N=64)	20 (31%)	31 (48%)	13 (20%)	$\chi^2=1,977$, $df=2$, $p=0,372$
SUZ/H	(N=35)	17 (49%)	13 (37%)	5 (14%)	$\chi^2=1,986$, $df=2$, $p=0,370$
AFF	(N=66)	24 (36%)	30 (45%)	12 (18%)	$\chi^2=0,840$, $df=2$, $p=0,657$
MDE	(N=50)	17 (34%)	23 (46%)	10 (20%)	$\chi^2=1,292$, $df=2$, $p=0,524$
MDE+ANP	(N=54)	18 (33%)	26 (48%)	10 (19%)	$\chi^2=0,872$, $df=2$, $p=0,647$

L/L: 528bp-homozygot

L/S: heterozygot

S/S: 484bp-homozygot

Weitere Legende s. Tab. 8., S.54.

Tab. 8:

Allelverteilung des **5-HTTLPR** in der Kontrollgruppe, der Patientengruppe und deren Untergruppen sowie Vergleich mit der Kontrollgruppe

		L	S	<i>Vergleich vs. KON</i>
KON	(N=296)	365 (62%)	227 (38%)	-
SUZ	(N=99)	118 (60%)	80 (40%)	$\chi^2=0,265$, df=1, p=0,607
SUZ/W	(N=64)	71 (55%)	57 (45%)	$\chi^2=1,686$, df=1, p=0,194
SUZ/H	(N=35)	47 (67%)	23 (33%)	$\chi^2=0,802$, df=1, p=0,370
AFF	(N=66)	78 (59%)	54 (41%)	$\chi^2=0,299$, df=1, p=0,585
MDE	(N=50)	57 (57%)	43 (43%)	$\chi^2=0,779$, df=1, p=0,377
MDE+ANP	(N=54)	62 (57%)	46 (43%)	$\chi^2=0,693$, df=1, p=0,405

L: langes Allel mit 528bp Länge

S: kurzes Allel mit 482bp Länge

KON: Kontrollgruppe;

SUZ: Patientengruppe insgesamt mit durchgeführtem Suizidversuch;

SUZ/W: Untergruppe mit weichen Suizidversuchsmethoden;

SUZ/H: Untergruppe mit harten Suizidversuchsmethoden;

AFF: Alle affektiven Störungen im engeren Sinn;

MDE: „Major depressive“ Episoden;

MDE+ANP: „Major depressive“ Episoden und Anpassungsstörungen.

5. Diskussion

5.1. Grundhypothesen der vorliegenden Studie

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine Assoziationsstudie. Sie überprüfte einen Zusammenhang zwischen den drei Polymorphismen 5-HT1B G861C, 5-HT2A G-1438A und 5-HTTLPR und den Merkmalen Suizidversuch allgemein, weicher Suizidversuch und harter Suizidversuch. Eine Assoziation konnte für den 5-HT2A G-1438A SNP und zwar für das G-Allel mit weichen Suizidversuchen gezeigt werden. Andere Assoziationen bestätigten sich nicht.

5.2. Vergleich des Designs der vorliegenden und der bisher veröffentlichten Studien

Unterschiede in der Allel- und Genotypverteilung können zwischen unterschiedlichen Volksgruppen erheblich sein (Sanders et al., 2001; New et al., 2001). In der vorliegenden Studie wurden sowohl in Patienten- als auch Kontrollgruppe ausschließlich Personen deutscher Abstammung aufgenommen. So konnte eine Verfälschung der Ergebnisse durch ethnische Unterschiede ausgeschlossen werden. Gleichzeitig beschränkte sich dadurch die Aussage der Ergebnisse auf die Population der Deutschen.

Auch die anderen bisher für diese drei Polymorphismen durchgeführten Assoziationsstudien berücksichtigten den Einfluss ethnischer Gesichtspunkte und definierten die Populationen aus denen sie ihre Probanden rekrutierten. Die mehr oder weniger homogenen Populationen bezogen sich großteils auf Nationalitäten. Sie reichten von Amerikanern (5-HT1B: New et al., 2001. 5-HTT: Mann et al., 2000) über Ashkenazi Israeli (5-HTT: Zalsman et al., 2001; 2005a), Brasilianer (5-HTT: Campi-Azevedo et al., 2003), Chinesen (5-HT2A: Li et al., 2006. 5-HTT: Chong et al., 2000; Shen et al., 2004), Deutsche (5-HT1B: Stefulj et al., 2004; Rujescu et al., 2003. 5-HTT: Preuss et al., 2001; Rujescu et al., 2001), Engländer (5-HT2A: Li et al., 2006), Franzosen (5-HTT: Gorwood et al., 2000), Japaner (5-HT1B: Nishiguchi et al., 2001. 5-HT2A: Ohara et al., 1998; Ono et al., 2001), Kanadier (5-HTT: Fitch et al., 2001), Schweden (5-HTT: Roy et al., 2001), Slawen und Kroaten (5-HT1B: Stefulj et al., 2004. 5-HTT: Hranilovic et al., 2003) bis zu Spaniern (5-HTT:Barca-Garcia et al., 2002; 2004). Andere wählten aber auch länderübergreifende Populationen, beschränkten sich dabei aber auf Kaukasier (5-HT1B: Turecki et al., 2003. 5-HTT: Bellivier et al., 2000; Bondy et al.,

2000b; Geijer et al., 2000; Courtet et al., 2001; 2003; Bayle et al., 2003; Limosin et al., 2005). Campi-Azevedo und Kollegen (5-HTT: Campi-Azevedo et al., 2003) bezogen sich auf Brasilianer kaukasischen und afrikanischen Ursprungs. New und Kollegen (5-HT1B: New et al., 2001) differenzierten in ihrer Studie an Amerikanern zwischen Afroamerikanern, Amerikanern europäischen Ursprungs und Hispanics und betrachteten neben dem Kollektiv als Ganzes auch die Einzelgruppen der verschiedenen ethnischen Hintergründe. Interessanterweise erhielten sie in der Gesamtbetrachtung keine Assoziation der Allelverteilung mit Suizidversuchen. Erst nach der Differenzierung zeigte sich in der Gruppe der Amerikaner europäischen Ursprungs eine positive Assoziation mit dem G-Allel. Diese Beobachtung unterstreicht den Einfluss, den die Wahl der Population auf die Studienergebnisse hat.

Je homogener die Versuchsgruppen bezüglich ethnischer Gesichtspunkte gewählt wurden, desto spezifischer war deren Aussagekraft und desto eher konnte davon ausgegangen werden, dass die gezeigten bzw. widerlegten Effekte nicht durch ethnische Faktoren verfälscht wurden. Dementsprechend muss in der Beurteilung der einzelnen Studien die Versuchsgruppenwahl berücksichtigt werden. Da insgesamt Stichproben aus sehr vielen verschiedenen Grundgesamtheiten gewählt wurden, ist die Vergleichbarkeit der Studien untereinander eingeschränkt. In den Metaanalysen (5-HT2A: Li et al., 2006. 5-HTT: Anguelova et al., 2003; Lin et Tsai, 2004) wurden zum Teil Differenzierungen nach ethnischen Gesichtspunkten vorgenommen. Dennoch wird bei der Zusammenfassung der vorhandenen Studien mit den unterschiedlichen Populationen eine Einbuße in der Spezifität der Aussagen nicht zu vermeiden gewesen sein. Daher sind auch sie in ihrer Aussagekraft mit Vorsicht zu bewerten.

Während ethnische Hintergründe Einfluss auf Allel- und Genotypverteilung haben können, sind psychiatrische Co-Morbiditäten eng mit Suizidalität und dem serotonergen System verknüpft. Nach Bronisch und Wittchen (Bronisch und Wittchen, 1994) berichten nur 2% über einen Suizidversuch, ohne dass sie im Laufe ihres Lebens die Kriterien für eine psychiatrische Erkrankung erfüllten. Dementsprechend ist es nahe liegend, dass die vorliegende Studie die Gruppe der Suizidenten aus einem psychiatrischen Kollektiv rekrutierte. Dabei wurden abgesehen von organisch bedingten Erkrankungen alle DSM-IV Diagnosen mit eingeschlossen. Als Vergleichsgruppe dienten dem gegenüber von psychiatrischer Seite her komplett gesunde Personen ohne familiäre Belastung für psychiatrische Leiden. Dies brachte den Vorteil, einen größtmöglichen Unterschied bezüglich familiärer und krankheitsbedingter Einflüsse auf Suizidalität zu erhalten. Gleichzeitig wurden damit aber zahlreiche Störfaktoren in Kauf genommen, die neben Suizidalität

mitverantwortlich für gleichgerichtete und gegenläufige genetische Assoziationen sein und somit Zusammenhänge vortäuschen oder verschleiern könnten. Zahlreiche bisherige Studien wählten ein ähnliches Konzept indem sie Suizidenten mit unterschiedlichsten Co-Diagnosen mit gesunden Kontrollen (5-HT1B: Huang et al., 2003; Rujescu et al., 2003; Fekete et al., 2005. 5-HT2A: Ono et al., 2001; Cao et al., 2001; Li et al., 2006. 5-HTT: Bondy et al., 2000b; Geijer et al., 2000; Rujescu et al., 2001; Anguelova et al., 2003; Hranilovic et al., 2003; Fekete et al., 2005) bzw. einem unselektierten Kollektiv aus der Allgemeinbevölkerung (5-HTT: Joiner et al., 2002) verglichen.

Andere grenzten die Suizidenten auf spezifische psychiatrische Krankheitsbilder ein und verglichen sie ebenfalls mit gesunden Kontrollen. Zu den Krankheitsbildern zählten affektive Störungen (5-HTT: Ohara et al., 1998), Alkoholismus (5-HTT: Gorwood et al., 2000), Heroinabhängigkeit (5-HTT: Gerra et al., 2004) und psychotische Patienten (5-HTT: Shen et al., 2004). Mögliche Zusammenhänge der Erkrankungen mit den Kandidatengenomen waren so überschaubarer. Etliche Studien konnten einen noch spezifischeren Effekt von Suizidalität auf die Allel- und Genotypverteilung erzielen, indem sie neben der Eingrenzung auf einzelne Erkrankungen die Suizidenten mit Kontrollpersonen ohne Suizidversuch verglichen, die ebenfalls erkrankt waren. Auch derartige Studien lagen zu mehreren psychiatrischen Störungen vor, nämlich affektive Störungen (5-HT2A: Bonnier et al., 2002. 5-HTT: Du et al., 1999; 2001; Bellivier et al., 2000; Courtet et al., 2001; Campi-Azevedo et al., 2003; Correa et al., 2004), Alkoholismus (5-HTT: Preuss et al., 2001; Limosin et al., 2005), psychotische Störungen (5-HTT: Chong et al., 2000, Bayle et al., 2003; Campi-Azevedo et al., 2003; Correa et al., 2004) und Persönlichkeitsstörungen (5-HT1B: New et al., 2001). Die Reduktion von Störfaktoren auf die Allel- und Genotypverteilung der Polymorphismen bedeutete gleichzeitig aber eine Einengung der Zielgruppe, auf die die Ergebnisse bezogen werden konnten. Lin und Tsai (5-HT2A: Lin und Tsai, 2004) trugen dem in ihrer Metaanalyse Rechnung, indem sie 8 verschiedene krankheitsspezifische Studien gematcht nach Diagnosen zusammenfassten. So gewährleisteten sie eine relativ hohe Spezifität für Suizidalität und erweiterten gleichzeitig die Aussagefähigkeit auf Gruppen verschiedener psychiatrischer Diagnosen (Affektive Störungen, Schizophrenie und Alkoholismus).

Was die Vergleichbarkeit der vorliegenden mit bisher veröffentlichten Studien betrifft, ist sie zusätzlich zu den unterschiedlichsten ethnischen Gruppen durch die Vielfalt der verschiedenen diagnostischen Kollektive weiter eingeschränkt.

Darüber hinaus wurden in der bisherigen Forschung bezüglich der 3 serotonergen Kandidatengene die verschiedensten Formen von Suizidalität betrachtet. Unter der Annahme, dass

sich unter dem Dach der Suizidalität verschiedene Syndrome mit voneinander abweichenden ätiologischen Faktoren verbergen, begrenzte sich die vorliegende Studie auf Suizidversuche, die so gut wie möglich von parasuizidalen Handlungen abgegrenzt und zusätzlich nach weichen und harten Suizidversuchsmethoden unterschieden wurden. Dadurch konnte gewährleistet werden, dass sich für Suizidversuche spezifische Effekte in Abgrenzung zu anderen suizidalen Formen herauskristallisieren.

Bisher veröffentlichte Studien bezogen sich nur teilweise auf Suizidversuche. Für den 5-HT1B G861C SNP waren es 4 von 9 Studien (New et al., 2001; Huang et al., 2003; Rujescu et al., 2003; Fekete et al., 2005). Die anderen untersuchten Suizide (Huang et al., 1999; Nishiguchi et al., 2001; Stefulj et al., 2004 (2x); Fekete et al., 2005) oder Selbstverletzung und Suizidrisiko (Pooley et al., 2003). Ähnlich verhielt es sich bei dem 5-HT2A G-1438A SNP. Nur drei der in Tabelle 10 (S.67) aufgeführten Studien betrachteten Suizidversuche (Ohara et al., 1998; Cao et al., 2001; Bonnier et al., 2002). Zwei andere (Turecki et al., 1999; Ono et al., 2001) befassten sich mit vollendeten Suiziden. Und in der Metaanalyse von Li und Kollegen (Li et al., 2006) wurden Studien mit Suizidgedanken, Suizidversuchen und Suiziden zusammengefasst, so dass keine differenzierten Aussagen getroffen werden konnten. Den 5-HTTLPR betreffend wurden zahlreiche Studien zu Suizidversuchen durchgeführt (Ohara et al., 1998; Bellivier et al., 2000; Gorwood et al., 2000; Preuss et al., 2001; Rujescu et al., 2001; Zalsman et al., 2001; Barca-Garcia et al., 2002; 2004; 2005; Bayle et al., 2003; Courtet et al., 2001; 2003; 2004; Correa et al., 2004; Gerra et al., 2004; Fekete et al., 2005; Limosin et al., 2005). Darüber hinaus fanden sich nahezu ebenso viele zu anderen Formen von Suizidalität. Dazu zählten Suizide (Du et al., 1999; 2001; Bondy et al., 2000; Mann et al., 2000; Hranilovic et al., 2003; Helbecque et al., 2006), Selbstverletzung bzw. Suizidrisiko (Pooley et al., 2003), Suizidgedanken (Russ et al., 2000), nicht näher differenzierte Suizidalität (Caspi et al., 2003; 2003; Shen et al., 2004; Zalsman et al., 2005a;), monozygote Zwillinge von Suizidopfern (Roy et al., 2001) und Suizidversuche bzw. Suizide in der Verwandtschaft (Joiner et al., 2002). Abgesehen von wenigen Studien wurde also eine Differenzierung der verschiedenen Formen von Suizidalität vorgenommen wurde. Durch die Vielfalt der untersuchten Formen reduzierte sich die Zahl der effektiv vergleichbaren Studien allerdings deutlich. Eine Unterscheidung von weichen und harten Methoden nahmen vergleichsweise wenige Forschungsgruppen vor. Für den 5-HT2A G-1438A SNP wurde keine dergleichen gefunden. Zum 5-HT1B G861C SNP berichteten drei darüber (Rujescu et al., 2003; Turecki et al., 2003; Fekete et al., 2005). Am häufigsten wurden die Suizidversuchsmethoden bei dem 5-HTTLPR differenziert (Bellivier et al., 2000; Bondy et al., 2000b; Gorwood et al., 2000; Courtet et al.,

2001; Rujescu et al., 2001; Baca-Garcia et al., 2002; Bayle et al., 2003; Campi-Azevedo et al., 2003; Courtet et al., 2003; Fekete et al., 2005).

5.3. Diskussion der Ergebnisse bezüglich soziodemographischer Daten und Diagnoseverteilung unter Berücksichtigung epidemiologischer Daten

Bezüglich soziodemographischer Daten wurden Alter, Geschlecht, Zivilstand und Bildungsniveau verglichen. Das Durchschnittsalter in der Kontrollgruppe war bei vergleichbarer Standardabweichung und Spannweite signifikant höher als in der Patientengruppe. Dieser Befund stimmte mit epidemiologischen Daten überein, die ein gehäuftes Auftreten von Suizidversuchen im Alter von 15 bis 24 Jahren zeigten (vgl. Abb. 2, S.10). Dies galt für harte und weiche Suizidversuche gleichermaßen.

Das Verhältnis von Frauen zu Männern fiel sowohl in Kontroll- als auch in Suizidversuchsgruppe zugunsten der Frauen aus. In der Gruppe der Suizidversuche war dieser Unterschied allerdings gemäß einem Trend im Signifikanzniveau deutlicher als in der Kontrollgruppe. Auch dieser Befund spiegelt sich in der allgemeinen Epidemiologie wider. In nahezu allen Altersklassen werden deutlich mehr Suizidversuche durch Frauen begangen (vgl. Abb. 2, S.10). Interessanterweise zeigte sich im Vergleich von harten und weichen Suizidversuchen ein hochsignifikanter Unterschied der Geschlechtsverteilung. Während sie bei weichen Suizidversuchen noch deutlicher auf Seiten der Frauen lag, war das Verhältnis in der Gruppe der harten Suizidversuche umgekehrt. Dieser Befund entsprach erneut den epidemiologischen Daten, wie sie in Abbildung 4 (S.12) dargestellt sind. Er unterstützte damit die These, dass es sich bei harten und weichen Suizidversuchen um zwei verschiedene Phänotypen des suizidalen Syndroms handelt, wie es unter 1.1.5. postuliert wurde. Im groben Vergleich fiel außerdem auf, dass die Geschlechtsverteilung der harten Suizidversuche (mehr Männer als Frauen) der von Suiziden entsprach, insbesondere den Suiziden mit harten Methoden (vgl. Abb. 3, S.12). Umgekehrt entsprach die Geschlechtsverteilung der weichen Suizidversuche (mehr Frauen als Männer) der von Suiziden mit weichen Methoden (vgl. Abb. 3, S.12). Dies lässt die Interpretation zu, dass das suizidale Syndrom möglicherweise nicht nach vollendeten Suiziden und Suizidversuchen sondern nach harten und weichen Methoden unabhängig vom tödlichen Ausgang zu unterteilen ist. Anders ausgedrückt könnte von einem „Syndrom der vollendeten Suizide“ gesprochen werden, zu dem auch die Suizidversuche mit harten Methoden im Sinne von „missglückten Suiziden“ zählten, während es sich bei Suiziden mit

weicher Methode um „versehentlich tödlich endende Suizidversuche“ handelte. Gegen diese Theorie spricht die Altersverteilung. Für die harten Suizidversuche wäre ein deutlich überdurchschnittliches Alter zu erwarten, wie das bei den Suiziden der Fall ist (vgl. Abb. 1, S.10). Stattdessen war das Alter auch bei harten Suizidversuchen niedriger als in der Kontrollgruppe. Bezogen auf die vorliegende Studie handelte es sich bei der Fragestellung der Subtypen des suizidalen Syndroms eher um einen Nebenschauplatz. Um ihr genauer nachzugehen, wären Datenerhebungen mit anderen Schwerpunkten notwendig. Eine Klärung wäre insofern von Interesse, als eine Bestätigung der These eine Erleichterung für die Untersuchung von vollendeten Suiziden bedeuten könnte. So könnte sie möglicherweise zum Teil durch eine Betrachtung von harten Suizidversuchen ersetzt werden.

Bei Betrachtung des Bildungsniveaus ließ sich in der Patientengruppe ein signifikant niedrigeres Bildungsniveau als in der Kontrollgruppe feststellen. Die Patientengruppen untereinander unterschieden sich darin nicht. Abgesehen von wenigen geographischen Regionen wurde in mehreren anderen Studien das gleiche Phänomen festgestellt (Karlovic et al., 2005; Abel und Kruger, 2005; Lorant et al., 2005). Was den Zivilstand betrifft, sind in der Kontrollgruppe signifikant mehr Probanden verheiratet, in einer Partnerschaft oder verwitwet, unter den Patienten dagegen ledig, geschieden oder getrennt lebend. Diese Beobachtung wird sehr konsistent in vielen Erhebungen gemacht. Exemplarisch wird dazu auf Kreitman (Kreitmann, 1988), Bronisch (Bronisch, 1999), Weissmann und Kollegen (Weissmann et al., 1999), Mäkinen und Wassermann (Mäkinen und Wassermann, 2001) und Kumar und Kollegen (Kumar et al., 2006) verwiesen. Die erhobenen soziodemographischen Daten stimmten weitgehend mit bisher veröffentlichten Daten überein. Es konnte daher von einem repräsentativen Kollektiv von Suizidenten ausgegangen werden.

Was die Diagnoseverteilung betraf, traten unter den Suizidenten deutlich häufiger affektive Störungen (inklusive Anpassungsstörungen, Angst- und Zwangsstörungen sowie Substanzmissbrauch und -abhängigkeit) als Persönlichkeitsstörungen oder Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis auf (vgl. Tab. 1, S.47). Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen weichen und harten Suizidversuchsmethoden. Dies war ebenso wie schon die soziodemographischen Daten mit in der Literatur aufgeführten Erhebungen vergleichbar (Bronisch, 1996).

5.4. Diskussion der Ergebnisse bezüglich Allel- und Genotypverteilung

5.4.1. 5-HT1B G861C SNP

Die Hypothese einer Korrelation der Allelhäufigkeit oder des Genotyps des 5-HT1B G861C SNP mit der Durchführung von Suizidversuchen konnte durch die vorliegende Studie nicht unterstützt werden. Bei der genetischen Komponente von Suizidversuchen, die durch Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien belegt ist (Roy, 1983; 1999; Roy et al., 1991; 1995; Brent et al., 1996; Schulsinger et al., 1979; Wender et al., 1986), scheint der 5-HT1B G861C SNP dieser Studie zufolge demnach keine wesentliche Rolle zu spielen.

Ebenso wenig bestätigte sich eine Korrelation mit der Wahl einer weichen bzw. harten Suizidversuchsmethode oder mit affektiven Störungen. Es lässt sich also auch nicht auf einen entscheidenden Einfluss des Polymorphismus auf die Vererbung der betrachteten Subgruppen schließen.

Bisherige Veröffentlichungen (vgl. Tab. 9, S.63) berichteten weitgehend über eine fehlende Assoziation des 5-HT1B G861C SNP mit Suizidalität (Huang et al., 1999; Nishiguchi et al., 2001; Huang et al., 2003; Pooley et al., 2003; Rujescu et al., 2003; Turecki et al., 2003; Stefulj et al., 2004; Fekete et al., 2005). Einzige Ausnahme war die Studie von New und Kollegen (New et al., 2001). Bei ihr wurden Amerikaner mit Persönlichkeitsstörungen untersucht. Bei Betrachtung des gesamten Kollektivs wurde keine Assoziation gefunden. Aber durch Differenzierung nach den verschiedenen ethnischen Hintergründen zeigte sich in der Gruppe der europäisch-stämmigen Amerikaner ein Zusammenhang mit dem G-Allel des 5-HT1B G861C SNP. Rujescu und Kollegen (Rujescu et al., 2003) sowie Turecki und Kollegen (Turecki et al., 2003) bildeten zusätzlich Subgruppen. Sie unterschieden weiche und harte Suizid- bzw. Suizidversuchsmethoden, fanden aber beide keine Assoziation. Ebenso erging es Fekete und Kollegen (Fekete et al., 2005), die insgesamt vorwiegend Suizidversuche mit weichen Methoden verglichen. Vier Untersuchungen prüften eine Assoziation des Polymorphismus mit affektiven Störungen (Huang et al., 1999; Huang et al., 2003; Pooley et al., 2003; Rujescu et al., 2003; Fekete et al., 2005). Davon fanden Huang und Kollegen (Huang et al., 2003) einen positiven Zusammenhang mit schwer depressiven Störungen. Die Stichproben der Patientengruppen bewegten sich in ihrer Größe zwischen 100 und 400 Probanden.

Zusammenfassend fand nur eine der 9 Studien eine Assoziation des 5HT1B G861C SNP mit Suizidalität (New et al., 2001). Alle anderen Untersuchungen konnten ebenso wie die

vorliegende keinen Zusammenhang feststellen, auch diejenigen nicht, die zwischen weichen und harten Methoden unterschieden. Die Zusammenschau bisher veröffentlichter Studien spricht demnach gegen einen relevanten Anteil des SNP an der genetischen Komponente von Suizidalität und den bisher untersuchten Subgruppen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stellen einmal mehr einen Zusammenhang des 5HT1B G861C SNP mit Suizidalität in Frage. Dennoch konnte er nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Die 10 Studien ergaben zwar zusammen genommen eine beträchtliche Fallzahl. Es ist aber zu berücksichtigen, dass den verschiedenen Untersuchungen keine einheitlichen Bedingungen zugrunde liegen. Wie unter 5.2. erörtert, wurden Stichproben aus unterschiedlichen Populationen (Slawen, Kroaten, Japaner, Deutsche, Amerikaner) mit verschiedenen Formen von Suizidalität (Suizidversuche, Suizide, Selbstverletzung und Suizidrisiko) zugrunde gelegt. So wurden zum Beispiel unterschiedliche Formen von Suizidalität betrachtet. 5 Studien untersuchten Suizide (Huang et al., 1999; Nishiguchi et al., 2001; Stefulj et al., 2004 (2x); Fekete et al., 2005), 4 Studien Suizidversuche (New et al., 2001; Huang et al., 2003; Rujescu et al., 2003; Fekete et al., 2005) und eine Studie Selbstverletzung und Suizidrisiko (Pooley et al., 2003). In der Zusammenschau der bisher durchgeführten Studien waren die Fallzahlen jeder Population und jeder Form von Suizidalität für sich alleine so klein, dass geringe Effekte übersehen werden konnten. Dennoch erscheint es angesichts der gegenwärtigen Datenlage nicht Erfolg versprechend, kleine, bisher möglicherweise übersehene Effekte des 5-HT1B G861C SNP zu finden, indem die Fallzahlen durch weitere Forschung mit gleicher Fragestellung und einheitlichen Bedingungen bezüglich Form von Suizidalität und ethnischen Hintergründen erhöht werden. Dagegen gäbe es aber eine Vielzahl von Möglichkeiten, der Komplexität von Suizidalität mehr Rechnung zu tragen und völlig neue Aspekte mit einzubeziehen. Unter diesem Gesichtspunkt wäre weitere Forschung zu dem 5-HT1B G861C SNP wünschenswert.

Tab. 9:
Assoziationsstudien zum 5-HT1B G861C SNP

Studie	Kollektiv	Form der Suizidalität	Ass. +/-	Ass. H/W	Affekt. Strg.	Ass. +/-
Huang et al., 1999	Amerikaner (versch. Ursprungs) · 71 Suizidopfer vs. 107 nicht-suizidale Patienten · 45 mit MDD vs. 79 ohne	Suizide	-	/	MDD	-
New et al., 2001	145 Amerikaner mit PS (EA, AA, Hispanics, ...) vs. Kon.	Suizidversuche	-	/	/	/
	Subgruppe EA	Suizidversuche	+ (G)	/	/	/
Nishiguchi et al., 2001	163 Japanische Suizidopfer vs. 163 Kontrollen	Suizide	-	/	/	/
Huang et al., 2003	394 psychiatrische Patienten vs. 96 gesunde Kontrollen	Suizidversuche	-	/	MDD	+
Pooley et al., 2003	129 Suizidale vs. 329 Kontrollen	Selbstverletzung Suizidrisiko	- -	/	allg. Depr.	-
Rujescu et al., 2003*	148 Deutsche mit SV vs. 327 gesunde Kontrollen	Suizidversuche	-	-	unipolar / bipolar	-
Turecki et al., 2003	106 kaukasische Suizidopfer vs. 120 Kon.	Suizide	-	-	/	/
Stefulj et al., 2004	1) 245 deutsche Suizidopfer vs. 248 Kontrollen	Suizide	-	/	/	/
	2) 118 slawische/kroatische Suizidopfer vs. 192 Kon.	Suizide	-	/	/	/
	1) und 2)	Suizide	-	/	/	/
Fekete et al., 2005	114 Nicht-verw. mit SV vs. 56 gesunde Kontrollen	Suizidversuche (v.a. weiche)		- W	allg. Depr.	-

Ass. = Assoziation, + = positive Assoziation, - = keine Assoziation, H/W = harte bzw. weiche Suizid(versuchs)methode, / = nicht geprüft, AA = Afroamerikaner, EA = Amerikaner europäischen Ursprungs, Kon. = Kontrollen, allg. Depr. = allgemein depressive Störungen, MDD = „Major depressive disorder“ (schwere depressive Störung), PS = Persönlichkeitsstörung, SV = Suizidversuch, G = G-Allel, nicht-verw. = nicht-verwandt, Vgl. = Vergleich, vs. = versus, *z.T. gleiche Probanden wie in der vorliegenden Studie.

5.4.2. 5-HT2A G-1438A SNP

Die Hypothese einer Korrelation der Allelhäufigkeit oder des Genotyps des 5-HT2A G-1438A SNP mit der Durchführung von Suizidversuchen konnte nicht bestätigt werden. Ebenso wenig bestätigte sich eine Korrelation mit der Wahl einer harten Suizidversuchsmethode. Dagegen unterstützten die Befunde die Hypothese einer Assoziation von weichen Suizidversuchen sowohl mit der Allelhäufigkeit als auch dem Genotyp des 5-HT2A G-1438A SNP. Der Befund wurde durch ein ebenfalls signifikantes Ergebnis im Vergleich von G-Allelträgern und A-Homozygoten sowie von A-Allelträgern mit G-Homozygoten zusätzlich bestätigt. Die Ergebnisse fielen eindeutig zugunsten des G-Allels und des GG-Genotyps in der Gruppe der weichen Suizidversuche aus.

Über die ursprünglich aufgestellten Thesen hinaus wurden harte und weiche Suizidversuchsmethoden untereinander verglichen. Ein signifikanter Unterschied zugunsten der G-Allele und GG-Genotypen bei den weichen Suizidversuchsmethoden fiel noch deutlicher aus, als im Vergleich zur Kontrollgruppe. Abbildung 11 (S.51) zeigt eine kontinuierliche Abnahme der GG-Genotyp-Häufigkeit von SUZ/W über KON zu SUZ/H.

Im Vergleich der Kontrollgruppe mit affektiven Störungen zeigte sich in der Allelverteilung ein Trend zugunsten des G-Allels, nicht jedoch in der Genotypverteilung.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Allel- und Genotyphäufigkeit des 5-HT2A G-1438A SNP nicht mit Suizidversuchen allgemein, jedoch mit weichen Suizidversuchsmethoden korreliert.

Die ersten von 1998 bis 2001 durchgeführten Studien zum G-1438A SNP (vgl. Tab. 10, S.67) konnten keine Assoziation mit Suizidalität nachweisen (Ohara et al., 1998; Turecki et al., 1999; Ono et al., 2001). Zwei davon (Turecki et al., 1999; Ono et al., 2001) untersuchten vollendete Suizide verschiedener Grundgesamtheiten. Ohara und Kollegen bezogen sich auf Suizidversuche (Ohara et al., 1998). Die Stichprobengrößen bewegten sich zwischen 50 und 170 suizidalen Patienten. Auch Cao und Kollegen fanden im Vergleich von 149 Patienten mit Suizidversuch und 190 gesunden Kontrollen keinen Zusammenhang mit dem G-1438A SNP (Cao et al., 2001). Sie betrachteten aber zusätzlich eine Subgruppe mit ausschließlich Männern. Dabei ergab sich eine Assoziation mit dem GG-Genotyp. 2002 untersuchten Bonnier und Kollegen ein Kollektiv von Patienten mit affektiven Störungen (127 mit bipolaren Störungen und 65 mit schweren depressiven Störungen) im Vergleich zu 142 gesunden Personen (Bonnier et al., 2002). Dabei kam das A-Allel in der Gruppe der affektiven Störungen gehäuft vor. Sie unterteilten die Patientengruppe zusätzlich in solche mit

Suizidversuchen und/oder positiver Familienanamnese und solche ohne beides. Dabei zeigte sich bei negativer Familienanamnese ohne eigene Suizidversuche ebenfalls eine Häufung des A-Allels. Werden die Befunde so interpretiert, dass diese Häufung auf den Effekt der affektiven Störungen zurückzuführen ist, ließe dies die These zu, dass in der Gruppe der Suizidversuche eine Häufung des G-Allels durch den Effekt der affektiven Störungen maskiert sein könnte. Es wäre vereinbar mit dem Ergebnis von Cao und Kollegen (Cao et al., 2001). Eine Metaanalyse von Li und Kollegen dagegen lieferte ein widersprüchliches Ergebnis (Li et al., 2006). Sie fasste den 5-HT2A G-1438A SNP betreffende sieben bis Juli 2005 durchgeführte Studien zusammen, darunter auch drei der bereits genannten (Ohara et al., 1998; Ono et al., 2001; Cao et al., 2001). Dabei fand sich eine Assoziation von Suizidalität mit dem A-Allel, wenn AA- und AG-Genotyp zusammengefasst wurden, nicht aber im Vergleich von A- versus G-Allel oder AA- versus AG- und GG-Genotyp. Eine Assoziation mit affektiven Störungen wurde nicht geprüft.

Wie bei den meisten bisherigen Studien (Ohara et al., 1998; Turecki et al., 1999; Ono et al., 2001; Cao et al., 2001; Bonnier et al., 2002) wurde auch in der vorliegenden Untersuchung keine Assoziation des 5-HT2A G-1438A SNP mit der gesamten Gruppe Suizidaler gefunden. Das Ergebnis stimmte demnach nicht mit dem der Metaanalyse von Li und Kollegen (Li et al., 2006) überein, die einen Zusammenhang mit A-Allelträgern (AA- und AG-Genotyp) fanden. Zu beachten ist dabei die unter 5.2. diskutierte Heterogenität bezüglich ethnischer Gesichtspunkte (Asiaten und Europäer verschiedener Länder), Komorbiditäten (allgemein psychiatrische Erkrankungen oder schwere depressive und bipolare Störungen) und verschiedener Formen von Suizidalität (Suizidversuche, Suizide, Suizidgedanken), die sowohl die einzelnen Studien im Vergleich, als auch die Beurteilung der Metaanalyse von Li und Kollegen (Li et al., 2006) betrifft. Es wäre daher denkbar, dass durch Vergrößerung der Fallzahlen von homogeneren Populationen eine Aufklärung gegensätzlicher Effekte möglich ist. Dazu sind zusätzliche Studien mit einheitlichen Grundgesamtheiten und Beschränkung der Suizidalitätsformen auf Suizidversuche notwendig.

Das Erfassen und Untersuchen von Subgruppen ist eine weitere Möglichkeit bisher verborgene Assoziationen zu entdecken und widersprüchliche Ergebnisse aufzuklären. Dafür sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Studie. Während mit der gesamten Gruppe der Suizidversuche keine Korrelation des SNP gefunden werden konnte, zeigte sich ein Zusammenhang mit der Subgruppe weicher Methoden zugunsten des GG-Genotyps. Der G-1438A SNP kodiert demnach nicht für eine Prädisposition zu Suizidversuchen allgemein, sondern für ein Merkmal, dass mit der Wahl der Methode zusammenhängt. Der Befund

erinnert an die Beobachtung von Åsberg und Kollegen, dass der Serotonin-Spiegel im Liquor nicht mit Depressivität direkt, wohl aber mit Suizidversuchen, Suiziden und der Härte der Methoden assoziiert ist (Åsberg et al., 1976a/b). Im Rahmen der Literaturrecherchen wurde nur eine Studie gefunden, die im Zusammenhang mit dem G-1438A SNP über eine Betrachtung von Subgruppen berichtete. Cao und Kollegen unterteilten die Gruppe mit Suizidversuchen nach Frauen und Männern (Cao et al., 2001). Dabei fanden sie bei Männern einen signifikant höheren Anteil des GG-Genotyps. Diese Gruppenunterteilung ist primär nicht mit der vorliegenden zu vergleichen. Es ist aber bekannt, dass unter Männern die harten Suizidversuchsmethoden überwiegen (vgl. Abb. 4, S.12), wie das auch in der gegenwärtigen Untersuchung der Fall war (vgl. Tab. 1, S.47). Auf diesem Hintergrund ist das Ergebnis der vorliegenden Studie als widersprüchlich zu werten. Um zu klären, ob die Hypothese einer Assoziation des G-1438A SNP mit weichen Suizidversuchsmethoden dennoch beibehalten werden kann, sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen erforderlich. Dies gilt insbesondere, nachdem der Subgruppenbildung von Suizidalität in der Beschäftigung mit dem 5-HT_{2A} G-1438A SNP bisher kaum Beachtung geschenkt wurde. Gerade die Subgruppenbildung in harte und weiche Methoden könnte jedoch von entscheidendem prognostischem Wert im klinischen Bereich werden. So könnte bei Auftreten von Suizidgedanken ein genetischer Risikomarker einen Hinweis auf die Schwere von möglichen Suizidversuchen geben und somit Einfluss auf die Wahl von nötigen Sicherheitsvorkehrungen zum Schutz der Patienten haben.

Als wichtige Einflussgröße auf Suizidalität müssen auch die affektiven Störungen berücksichtigt werden, um gefundene Zusammenhänge nicht fehl zu interpretieren. Dies ist von besonderer Bedeutung, nachdem sowohl Suizidalität als auch Depressivität mit dem Serotoninsystem zusammenhängen. Die vorliegende Studie zu dem 5-HT_{2A} G-1438A SNP zeigte in der Betrachtung der affektiven Störungen einen Trend zugunsten des G-Allels, wie das auch bei den weichen Suizidversuchsmethoden der Fall war. Bonnier und Kollegen dagegen fanden eine Assoziation zugunsten des A-Allels (Bonnier et al., 2002). Diese Befunde sind bei Beachtung der Gruppenzusammensetzung durchaus miteinander vereinbar. Während in der vorliegenden Untersuchung alle Patienten eine Vorgeschichte mit Suizidversuchen hatten, betrachtete das Team von Bonnier affektive Störungen mit und ohne Suizidversuche. Die Häufung des A-Allels wurde bei differenzierter Betrachtung nur in der Gruppe ohne Suizidversuche nachgewiesen. Insofern ist der Trend zugunsten des G-Allels in der vorliegenden Studie vermutlich nicht durch den Einfluss der affektiven Störungen sondern durch die Suizidalität selbst bedingt.

Tab. 10:

Assoziationsstudien zum 5-HT2A G-1438A SNP

Studie	Kollektiv	Form der Suizidalität	Ass. +/-	Ass. H/W	Affekt. Strg.	Ass. +/-
Ohara et al., 1998	95 Japaner mit aff. Strg. vs. 106 gesunde Kon. (Depr. ohne SV vs. Depr. mit SV)	Suizidversuche	-	/	allg. Depr.	-
Turecki et al., 1999	56 Suizidopfer vs. 126 Kon.	Suizide	-	/	/	/
Ono et al., 2001	151 jap. Suizidopfer vs. gesunde Kontrollen	Suizide	-	/	/	/
Cao et al., 2001	149 Suizidversuche vs. 190 gesunde Kontrollen	Suizidversuche	-	/	/	/
		SV bei Männern	+ GG			
Bonnier et al., 2002	192 Pat. mit Aff. Strg. mit/ohne SV (127 mit bipol. Strg. und 65 mit MDD) vs. 142 ges. Kon.	Suizidversuche u./o. family history:	-	/	bipolar und unipolar (Korrelation ausgeprägt bei Bipolar I-Strg.)	+ A
		Keine SV (selbst und in Familie)	+ A			
Li et al., 2006 (Metaanalyse)	1 engl. Und 6 chin. Studien: Suizidale vs. gesunde Kontrollen	Suizidgedanken/-versuche und Suizide	-	/	/	/
		A vs. G	-			
		AA vs. AG/GG	-			
		AA/AG vs. GG	+			

Ass. = Assoziation, + = positive Assoziation, - = keine Assoziation, H/W = harte bzw. weiche Suizid(versuchs)methode, / = nicht geprüft, A = A-Allel, G = G-Allel, AA/AG/GG = AA-/AG-/GG-Genotyp, chin. = chinesisch, engl. = englisch, jap. = japanisch, ges. Kon. = gesunde Kontrollen, aff./bipol. Strg. = affektive/bipolare Störungen, allg. Depr. = allgemein depressive Störungen, MDD = „Major depressive disorder“ (schwere depressive Störung), Pat. = Patienten, SV = Suizidversuch, u./o. = und/oder, vs. = versus.

5.4.3. 5-HTTLPR

Die Hypothese einer Korrelation der Allelhäufigkeit oder des Genotyps des 5-HTTLPR mit der Durchführung von Suizidversuchen konnte durch die vorliegende Untersuchung nicht unterstützt werden. Ebenso wenig bestätigte sich eine Korrelation mit der Wahl einer weichen bzw. harten Suizidversuchsmethode. Auch eine Assoziation mit affektiven Störungen bestätigte sich nicht. Bei der genetischen Komponente von Suizidversuchen, die durch Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien belegt ist (Roy, 1983; 1999; Roy et al., 1991; 1995; Brent et al., 1996; Schulsinger et al., 1979; Wender et al., 1986), scheint der 5-HTTLPR dieser einzelnen Studie zufolge demnach weder insgesamt noch bezüglich der Subgruppen eine wesentliche Rolle zu spielen.

Über die letzten Jahre wurden zahlreiche Studien über den Zusammenhang zwischen 5-HTTLPR und suizidalem Verhalten veröffentlicht (vgl. Tab. 11, S.74-77). Die Ergebnisse fielen sehr unterschiedlich aus. Insgesamt 14 Studien konnten keine statistisch signifikanten Assoziationen nachweisen (Ohara et al., 1998; Chong et al., 2000; Geijer et al., 2000; Mann et al., 2000; Fitch et al., 2001; Roy et al., 2001; Rujescu et al., 2001; Zalsman et al., 2001; Courtet et al., 2003; Pooley et al., 2003; Correa et al., 2004; Zalsman et al., 2005a; Helbecque et al., 2006; Zalsman et al., 2006). Vier davon betrachteten zusätzlich zu allgemeiner Suizidalität Subgruppen und konnten auch damit keinen Zusammenhang finden. Bei den Subgruppen handelte es sich um harte Suizidversuche (Courtet et al., 2003; Rujescu et al., 2001; Zalsman et al., 2006), impulsive/aggressive Suizidenten (Pooley et al., 2003) bzw. wiederholte Suizidversuche (Zalsman et al., 2006).

In den anderen 20 Veröffentlichungen wurden signifikante Zusammenhänge beschrieben, die allerdings häufig widersprüchlich waren (Du et al., 1999; 2001; Bellivier et al., 2000; Bondy et al., 2000; Gorwood et al., 2000; Russ et al., 2000; Courtet et al., 2001; Preuss et al., 2001; Zalsman et al., 2001; Baca-Garcia et al., 2002; Joiner et al., 2002; Bayle et al., 2003; Campi-Azevedo et al., 2003; Caspi et al., 2003; Hranilovic et al., 2003; Courtet et al., 2004; Gerra et al., 2004; Baca-Garcia et al., 2005; Fekete et al., 2005; Limosin et al., 2005).

6 Studien zeigten eine höhere Frequenz des L-Allels (Du et al., 1999; 2001; Russ et al., 2000; Zalsman et al., 2001; Hranilovic et al., 2003; Fekete et al., 2005). Bei zweien handelte es sich nur um einen Trend zugunsten des L-Allels (Hranilovic et al., 2003; Fekete et al., 2005), der sich bei Fekete und Kollegen vor allem auf weiche Suizidversuche bezog. Signifikant häufiger fand sich das L-Allel in 2 Studien (Du et al., 1999; 2001, teilweise auf identischen Datensätzen basierend), die depressive Suizidopfer mit depressiven Nichtsuizidalen

verglichen. Zwei weitere Arbeitsgruppen zeigten in einem Kollektiv von Suizidversuchen einen Zusammenhang des LL-Genotyps mit den Subgruppen „Gewalttätigkeit“ (Zalsman et al., 2001) bzw. „vermehrte Hoffnungslosigkeit und Suizidgedanken“ (Russ et al., 2000), nicht aber mit Suizidversuchen allgemein.

Dem entgegen wurde in 15 Studien eine erhöhte Frequenz des S-Allels (bzw. SL-/SS-Genotyp) im Zusammenhang mit Suizidalität gefunden (Bellivier et al., 2000; Bondy et al., 2000; Gorwood et al., 2000; Courtet et al., 2001; Preuss et al., 2001; Barca-Garcia et al., 2002; Joiner et al., 2002; Bayle et al., 2003; Campi-Azevedo et al., 2003; Caspi et al., 2003; Courtet et al., 2004; Gerra et al., 2004; Shen et al., 2004; Baca-Garcia et al., 2005; Limosin et al., 2005). An zwei Kollektiven (Preuss et al., 2001: Deutsche mit Alkoholabhängigkeit; Baca-Garcia et al., 2005: impulsive Frauen) zeigte sich dieser Zusammenhang für Suizidversuche allgemein. Eine Differenzierung wurde nicht vorgenommen. Bellivier und Kollegen (Bellivier et al., 2000) sowie Bayle und Kollegen (Bayle et al., 2003) konnten diese Assoziation in einem Kollektiv von affektiven bzw. schizophrenen Störungen dagegen nur für die Gruppe harter Suizidversuche nachweisen, was dem Ergebnis von Fekete und Kollegen (Fekete et al., 2005) eines Zusammenhangs von weichen Suizidversuchen mit dem L-Allel nicht widersprechen würde. Kongruent dazu erhöhte sich bei 4 Forschungsgruppen die ohnehin schon gegebene Signifikanz, als sie harte Suizid- bzw. Suizidversuchsmethoden gesondert betrachteten (Bondy et al., 2000; Gorwood et al., 2000; Courtet et al., 2001; Campi-Azevedo et al., 2003). Baca-Garcia und Kollegen (Baca-Garcia et al., 2002) fanden im Gegensatz zu den anderen als einzige eine Assoziation des S-Allels mit weichen Suizidversuchsmethoden. Sie konnten diese Assoziation allerdings nur für weibliche im Gegensatz zu männlichen Suizidenten nachweisen. Bei Limosin und Kollegen (Limosin et al., 2005) lag das umgekehrte Geschlechterverhältnis vor. Dafür differenzierten sie nicht zwischen harten und weichen Methoden. In einer Studie (Shen et al., 2004) wurde bei fehlendem Zusammenhang mit allgemeiner Suizidalität eine Assoziation mit wiederholtem im Gegensatz zu einmaligem suizidalem Verhalten gezeigt. Joiner und Kollegen (Joiner et al., 2002) wiesen eine Assoziation des SS-Genotyps mit einer positiven Familienanamnese von Suiziden nach. Bezüglich Suizidalität und 5-HTTLPR sind auch zwei prospektive Studien durchgeführt worden, die ebenfalls eine Assoziation mit dem S-Allel erbrachten. Bei der einen wurde eine repräsentative Geburtenkohorte in einer prospektiven Längsstudie untersucht. S-Allelträger legten im Zusammenhang mit „stressful life events“ gehäuft suizidales Verhalten an den Tag (Caspi et al., 2003). Im anderen Fall wurden Patienten, die aufgrund von Suizidversuchen hospitalisiert waren, für ein Jahr beobachtet. Unter denjenigen, die erneut einen Suizidversuch

begingen, fand sich eine erhöhte S-Allelfrequenz (Courtet et al., 2004), ein Befund, der die Ergebnisse von Shen und Kollegen (Shen et al., 2004) unterstrich, der einmaliges mit wiederholtem suizidalem Verhalten verglich.

Die zahlreichen Ergebnisse basierten auf den unterschiedlichsten Nuancen von Fragestellungen. Zur Bündelung wurden bisher zwei Metaanalysen durchgeführt (Anguelova et al., 2003; Lin und Tsai, 2004). Mit einer Ausnahme bei Anguelova und Kollegen (Anguelova et al., 2003), nämlich die Studie von Russ und Kollegen (Russ et al., 2000: allgemeine Suizidalität inkl. Hoffnungslosigkeit und Suizidgedanken), schlossen beide Metaanalysen nur Fallkontrollstudien ein, die an Formen von Suizidalität ausschließlich Suizide und oder Suizidversuche betrachteten und berücksichtigten soweit wie möglich auch ethnische Hintergründe. Lin und Tsai (Lin und Tsai, 2004) integrierten zusätzlich zu den von Anguelova und Kollegen (Anguelova et al., 2003) verwendeten Studien zwei ältere (Roy et al., 1997; Ohara et al., 1998) und 5 jüngere Studien (Bayle et al., 2003; Campi-Azevedo et al., 2003; Courtet et al., 2003; Hranilovic et al., 2003; Pooley et al., 2003), von denen 6 keine Assoziation mit dem 5-HTTLPR nachweisen konnten. Dementsprechend fielen die Ergebnisse der Metaanalysen auch etwas anders aus. Anguelova und Kollegen (Anguelova et al., 2003) fanden im Vergleich mit gesunden Kontrollen eine signifikante Assoziation mit Suizidversuchen, jedoch nicht mit Suiziden. Lin und Tsai (Lin und Tsai, 2004) konnten dagegen nur im Vergleich zu psychiatrischen Kontrollgruppen einen Zusammenhang mit Suizidversuchen nachweisen. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen fanden sie zwar eine signifikante Assoziation mit harten Suizidversuchen und Suiziden, aber nicht mit Suizidversuchen und Suiziden allgemein. Aufgrund der deutlich höheren Fallzahl (3950 vs. 2539) ist die Analyse von Lin und Tsai (Lin und Tsai, 2004) als repräsentativer zu bewerten. Allerdings ist die Vergleichbarkeit der beiden Metaanalysen unabhängig von Fallzahl und eingeschlossenen Studien eingeschränkt, da die Berechnungen auf unterschiedlichen Fragestellungen beruhten. Lin und Tsai (Lin und Tsai, 2004) differenzierten zwischen harten und weichen Methoden, nicht aber zwischen Suiziden und Suizidversuchen. Bei Anguelova und Kollegen (Anguelova et al., 2003) verhielt es sich umgekehrt. Trotz der Unterschiede fanden beide Übersichtsarbeiten eindeutig eine Assoziation der verschiedenen Gruppen von Suizidversuchen mit S-Allelträgern.

Seit der Metaanalyse von Lin und Tsai (Lin und Tsai, 2004) wurden weitere 10 Studien zu dem 5-HTTLPR und Suizidalität publiziert (Correa et al., 2004; Courtet et al., 2004; Gerra et al., 2004; Shen et al., 2004; Baca-Garcia et al., 2005; Fekete et al., 2005; Limosin et al., 2005; Zalsman et al., 2005a; Helbecque et al., 2006; Zalsman et al., 2006). Außer bei Helbecque und Kollegen (Helbecque et al., 2006) wurden keine Suizide sondern ausschließlich

Suizidversuche untersucht. Fünf Studien konnten keine Assoziation feststellen (Correa et al., 2004; Gerra et al., 2004; Zalsman et al., 2005a; Helbecque et al., 2006; Zalsman et al., 2006). Zwei fanden eine Assoziation mit dem S-Allel (Baca-Garcia et al., 2005; Limosin et al., 2005). Fekete und Kollegen (Fekete et al., 2005) untersuchten überwiegend weiche Methoden und fanden einen Trend zugunsten des L-Allels. Shen und Kollegen (Shen et al., 2004) sowie Courtet und Kollegen (Courtet et al., 2004) nahmen eine bisher nie getroffene Differenzierung vor. Sie verglichen einmalige mit wiederholten Suizidversuchen und fanden beide eine Assoziation des S-Allels mit letzteren. Suizidversuche insgesamt waren bei Courtet und Kollegen (Courtet et al., 2004) nicht im Studiendesign enthalten (prospektive Studie an Probanden mit einem Suizidversuch). Bei Shen und Kollegen (Shen et al., 2005) zeigten sie keinen signifikanten Zusammenhang. Abgesehen von Fekete und Kollegen (Fekete et al., 2005) nahmen unter den 10 neuen Studien nur Zalsman und Kollegen (Zalsman et al., 2006) eine Differenzierung von Suizidversuchen vor, die allerdings nicht nach Suizidversuchsmethoden sondern nach einem medizinischen Letalitätsscore sowie nach der Anzahl der Suizidversuche erfolgte. Keine der Differenzierungen erbrachte einen Zusammenhang mit dem 5-HTTLPR.

Bei Betrachtung der bisherigen Studienlage lässt sich zusammenfassend sagen, dass alle signifikanten Assoziationen fast ausschließlich das S-Allel betrafen. Bei Differenzierung der Methoden war dies mit einer einzigen Ausnahme (Baca-Garcia et al., 2002) auf harte Suizidversuchs- und Suizidmethoden zurückzuführen (vorwiegend an Kaukasiern untersucht). Diese Befunde bestätigten sich in der Metaanalyse von Lin und Tsai (Lin und Tsai, 2004). Neuere Studien differenzierten nicht zwischen weichen und harten Methoden.

In der Diskussion der positiven Studienergebnisse bezüglich S-Allel bzw. SS- und SL-Genotyp bezogen sich fast alle Autoren auf die von Lesch und Kollegen (Lesch et al., 1996) publizierte Funktionalität des Polymorphismus. Den S-Individuen (SS- oder SL-Genotyp) wurde eine niedrige und den L-Individuen (LL) eine hohe Expression des 5-HTT zugeschrieben. Die Annahme beruhte auf Ergebnissen von Untersuchungen an transformierten lymphoblastoiden Zellreihen, wie unter 1.4.4. beschrieben. Entsprechend der Hypothese einer verminderten serotonergen Aktivität bei Suizidalität (vgl. 1.3.2.) wäre daher eine Assoziation mit der kurzen Form (S) des 5-HTTLPR zu erwarten. Diese Hypothese wurde durch die aktuelle Studienlage wie oben dargelegt weitgehend unterstützt. Abweichende Befunde müssen aber nicht unbedingt nur auf systematischen Fehlern, Zufallsbefunden oder sonstigen untersuchungsbedingten Gründen beruhen. Zu beachten ist nämlich, dass die Ergebnisse von Lesch und Kollegen (Lesch et al., 1996) nicht unumstritten

waren. In zwei anderen Studien (Mann et al., 2000; Preuss et al., 2000b) wurde die Expression des Serotonintransporters nicht von dem 5-HTTLPR beeinflusst und eine weitere Untersuchung (Du et al., 1999) kam zu dem gegenteiligen Ergebnis einer Erhöhung der 5-HTT-Expression im Zusammenhang mit dem S-Allel. Bisher fand auch die Tatsache kaum Beachtung, dass das L-Allel aufgrund eines SNPs in der Insertionsvariante nochmals zu unterscheiden ist (Nakamura et al., 2000; Hu et al., 2005). Laut Zalsman und Kollegen (Zalsman et al., 2006) wurden 10,5% aller L-Allele als L_G-Allele identifiziert, denen im Gegensatz zu den L_A-Allelen ebenso wie den S-Allelen eine niedrigere Expression des 5-HT-Transporters zugeschrieben wurde (Hu et al., 2005). Dies könnte ein Grund für die unterschiedliche Beurteilung der Funktionalität des 5-HTTLPR sein. Eine Studie von Hranilovic und Kollegen (Hranilovic et al., 2004) ließ auf ein weiteres, bisher nicht in Betracht gezogenes Phänomen schließen. Sie fand zwar primär keine Auswirkung des 5-HTTLPR auf die Expression bzw. Bindungskapazität des 5-HTT. Lag er jedoch gekoppelt mit einer Variante des VNTR-2 im zweiten Intron des 5-HTT-Gens vor, so wurde eine erhöhte Genexpression beobachtet. Widersprüchliche Ergebnisse der bisherigen Forschung zu dem 5-HTTLPR könnten also neben zusätzlichen Allelen auch darauf zurückzuführen sein, dass derartige Interaktionen noch nicht mit einbezogen wurden. Ähnlich verhält es sich mit Einflüssen äußerer Faktoren. Eine prospektive Studie von Caspi und Kollegen (Caspi et al., 2003) lieferte Hinweise, dass Assoziationen des 5-HTTLPR mit Suizidalität erst in der Interaktion mit äußeren Einflussfaktoren zur Geltung kommen könnten, in ihrem Fall im Zusammenhang mit „stressfull life events“. Zusammenfassend gesagt, zeigt die aktuelle Studienlage zu dem 5-HTTLPR die enorme Komplexität der Thematik auf, die sich in den zahlreichen, unterschiedlichen Fragestellungen widerspiegelt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung ließen sich unter den 14 Studien einreihen, die keinen Zusammenhang zwischen 5-HTTLPR und Suizidalität finden konnten. Dagegen berichteten 20 andere Veröffentlichungen über eine Assoziation meist mit S-Allelträgern. Mögliche Gründe für diese widersprüchlichen Ergebnisse sollen nochmals anhand eines Vergleichs dieser Studie mit der Metaanalyse von Lin und Tsai (Lin und Tsai, 2004) erörtert werden. Diese fasste einen Großteil der Untersuchungen zusammen, die eine Assoziation von Suizidalität mit dem 5-HTTLPR fanden. Trotzdem wurde nur bedingt eine Assoziation nachgewiesen. Teilweise stimmten die Ergebnissen der Analyse mit der vorliegenden Untersuchung überein. Dies galt dann, wenn alle 18 betrachteten Studien zusammenfasst wurden und gleichzeitig nicht zwischen weichen und harten Suizidversuchsmethoden verglichen wurde. Hauptursache scheint die Zusammensetzung der verschiedenen

Kontrollgruppen zu sein (gesunde Kontrollen, unselektiertes Kollektiv aus der Allgemeinbevölkerung, Nichtsuizidale mit Alkoholismus bzw. Depression bzw. Schizophrenie). Die isolierte Betrachtung der Studien, die als Kontrollgruppen statt gesunden Probanden Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen verwendeten, brachte nämlich eine signifikante Assoziation mit dem 5-HTTLPR zum Vorschein. Ebenso kam es im Vergleich mit harten Suizidversuchen zu einem abweichenden Ergebnis. Während in der vorliegenden Untersuchung auch nach Differenzierung der Subgruppen von weichen und harten Methoden keine Assoziation gefunden wurde, traf dies bei Lin und Tsai (Lin und Tsai, 2004) zu. Neben der deutlich geringeren Fallzahl und der Wahl der Kontrollgruppen könnten dafür weitere Unterschiede im Studiendesign verantwortlich sein. Wie unter 5.2. diskutiert, waren die in den Metaanalysen zusammengefassten Studien bezüglich zahlreicher anderer Faktoren nicht vergleichbar. Die Probanden stammten aus unterschiedlichen ethnischen Hintergründen (Amerikaner, Ashkenazi Israeli, Brasilianer, Chinesen, Deutsche, Franzosen, Kanadier, Schweden, Spanier, Südslawen, Kroaten). Es wurden Kollektive verschiedener Krankheitsbilder (Affektive Störungen, Alkoholismus, Heroinabhängigkeit psychotische Störungen) betrachtet und verschiedenste Arten von Suizidalität (Suizidversuche, Suizide, Selbstverletzung bzw. Suizidrisiko, Suizidgedanken, allgemein Suizidalität, monozygote Zwillinge von Suizidopfern, Suizidalität in der Verwandtschaft) untersucht.

Hinweise auf weitere Ursachen dafür, dass bei der vorliegenden Erhebung möglicherweise eine Assoziation von Suizidversuchen mit dem 5-HTTLPR verpasst wurde, lieferten die Studien von Hranilovic und Kollegen (2004) und Caspi und Kollegen (2003). Hranilovic und Kollegen (2004) zeigten, dass eine Auswirkung des 5-HTTLPR auf die Expression bzw. Bindungskapazität des 5-HTT nur bei Kopplung mit einer bestimmten Variante des VNTR-2 im zweiten Intron des 5-HTT-Gens vorkam. Wenn die Genexpression und damit die Funktionalität des Polymorphismus von einer derartigen Kopplung abhängen, ist es nahe liegend, dass auch die Assoziation mit Suizidalität davon beeinflusst wird. Die prospektive Studie von Caspi und Kollegen (2003) wies auf noch einen weiteren Zusammenhang hin. Sie ließ darauf schließen, dass Assoziationen des 5-HTTLPR mit Suizidalität erst in der Interaktion mit äußeren Einflussfaktoren zur Geltung kommen. So fand sie nur eine Häufung von S-Allelträgern, wenn Suizidalität in Verbindung mit „stressful life events“ vorkam. Unabhängig davon konnte keine Häufung nachgewiesen werden.

Tab. 11:

Assoziationsstudien zum 5-HTTLPR

Studie	Kollektiv	Form der Suizidalität	Ass. +/-	Ass. H/W	Affekt. Strg.	Ass. +/-
Ohara et al., 1998	80 Pat. mit affekt. Strg. vs. 92 gesunde Kontrollen	Suizidversuche	-	/	Affekt. Strg.	-
Du et al., 1999; 2001	24 depr. Suizidopfer vs. 31 Kontrollen	Suizide bei Depression	+ LL	/	Depr.	-
Bellivier et al., 2000	237 Kaukasier mit affekt. Strg. m/o SV vs. 187 Kon.	Suizidversuche (73 W, 26 H)	-	+ H (S)	/	/
Bondy et al., 2000b	58 kauk. Suizidopfer vs. 110 gesunde Kontrollen	Suizide	+ S/SS	+ H	/	/
Chong et al., 2000	76 chin. Schizophrene mit vs. 262 ohne SV	Suizidversuche	-	/	/	/
Geijer et al., 2000	165 Kauk./Europ. In Schweden vs. 99 ges. Kon.	Suizidversuche	-	/	unipol. Depr.	/
Gorwood et al., 2000	110 franz. C2-Abhängige vs. 61 gesunde Kontrollen	Suizidversuche	+ S	++ H	/	/
Mann et al., 2000	220 amerik. Suizidopfer	Suizide	-		MDD	+
Russ et al., 2000	51 Suizidale vs. 51 Kon. weniger vs. erhöhte Suizidalität unter Suizidalen	allg. Suizidalität Hoffnungslosigkeit und Suizidgedanken	- + LL	/	/	/
Courtet et al., 2001	51 w-europ. Depressive Kaukasier mit hartem SV vs. 139 Kon. ohne SV	Harte Suizidversuche	+ S/SS	+ H (nicht vs. W)	/	/
Fitch et al., 2001	Kanadische Suizidopfer	Suizide	-	/	/	/
Preuss et al., 2001	deutsche Alkoholiker mit vs. ohne SV (insg. 163)	Suizidversuche bei Alkoholismus	+ S	/	/	/

Ass. = Assoziation, + = positive Assoziation, - = keine Assoziation, H/W = harte bzw. weiche Suizid(versuchs)methode, / = nicht geprüft, allg. = allgemein, insg. = insgesamt, , vs. = versus, Kon. = Kontrollen, franz. = französisch, amerik. = amerikanisch, kauk. = kaukasisch/Kaukasier, w-/europ. = westeuropäisch/Europäer, chin. = chinesisch, affekt.Strg. = affektive Störungen, depr. = depressiv, unipol.Depr. = unipolare Depression, MDD = „Major depressive disorder“ (schwere depressive Störung), C2-Abhängige = Alkoholabhängige, SV = Suizidversuch, L/S = L-/S-Allel, LL/LS/SS = LL-/LS-/SS-Genotyp.

Tab. 11 - Fortsetzung:
Assoziationsstudien zum 5-HTTLPR

Studie	Kollektiv	Form der Suizidalität	Ass. +/-	Ass. H/W	Affekt. Strg.	Ass. +/-
Roy et al., 2001	21 eineiige Zwillinge von schwedischen Suizidopfern vs. 86 Kon. der Allg.-Bev.	überlebende eineiige Zwillinge von Suizidopfern	-	/	/	/
Rujescu et al., 2001*	124 deutsche Suizidenten vs. 185 ges. Kon.	Suizidversuche	-	-	allg. aff. Strg.	-
Zalsman et al., 2001	48 Ashkenazi Israeli mit vs. ohne Suizidversuch	Suizidversuche	-	/	/	/
Baca-Garcia et al., 2002	180 Span. mit SV (121 f, 59m) vs. 212 Kon. (93 f, 119 m)	Suizidversuche	+ S (f)	++ W	/	/
Joiner et al., 2002	Zufallsstichprobe von 47 Probanden aus Allg.-Bev.	SV und Suizide in der Familiengeschichte	+ SS	/	/	/
Anguelova et al., 2003 (Metaanalyse)	12 Studien: 1168 Suizidenten vs. 1371 ges. Kon.	Suizide und Suizidversuche	+ S/SS	/	/	/
	9 Studien: 991 Suizidenten vs. 110 ges. Kon.	Suizidversuche	++ S/SS			
	3 Studien: 177 Suizidopfer vs. 261 ges. Kon.	Suizide	-			
Bayle et al., 2003	185 franz.-kauk. Schizo. mit SV vs. 159 Kon.	Suizidversuche (H vs. W bzw. Kontr.)		+ H (S)	(Schizo)	-
Campi-Azevedo et al., 2003	Depr. u. schizo. Brasilianer (Afrik. u. kauk. Ursprung)	Suizide und Suizidversuche	+ S/SS	+ H	/	/

Ass. = Assoziation, + = positive Assoziation, - = keine Assoziation, H/W = harte bzw. weiche Suizid(versuchs)methode, / = nicht geprüft, allg. = allgemein, insg. = insgesamt, Zshg. = Zusammenhang, vs. = versus, f = Frauen, m = Männer, ges.Kon. = gesunde Kontrollen, Allg.-Bev. = Allgemeinbevölkerung, franz. = französisch, afrik. = afrikanisch, kauk. = kaukasisch, Span. = Spanier, affekt.Strg. =affektive Störungen, depr. =depressiv, Sympt. = Symptome, unipol. Depr. = unipolare Depression, MDD = „Major depressive disorder“ (schwere depressive Störung), schizo. = schizophren/Schizophrenie, SV = Suizidversuch, L/S = L-/S-Allel, LL/LS/SS = LL-/LS-/SS-Genotyp, *z.T. gleiche Probanden wie in der vorliegenden Studie.

Tab. 11 - Fortsetzung:
Assoziationsstudien zum 5-HTTLPR

Studie	Kollektiv	Form der Suizidalität	Ass. +/-	Ass. H/W	Affekt. Strg.	Ass. +/-
Caspi et al., 2003	Repräsentative Geburtenkohorte	Suizidalität in Zshg. mit "stressfull life events"	+ S/SS	/	Depr. Sympt./ Depr.	+ S
Courtet et al., 2003	166 w-europ. Kauk. mit W SV vs. 139 Kon. ohne SV	Weiche Suizidversuche	-	- W	/	/
Hranilovic et al., 2003 (5-HTTLPR/VNTR2 komb.)	135 Suizidopfer vs. 299 ges. Kon. (kroat/südslaw)	Suizide (v.a. harte)	t. L	/	/	/
Pooley et al., 2003	129 Suizidale vs. 329 Kontrollen	Selbstverletzung Suizidrisiko	- -	/	allg. Depr.	-
Baca-Garcia et al., 2004	Spanier mit SV(152f, 64m) vs. 223 Kontr.(124f, 99m)	(Impulsivität/ Aggressivität)	(-)	/	/	/
Correa et al., 2004	237 Pat. mit MDD bzw. Schizo. mit vs. ohne SV	Suizidversuche	-	/	/	/
Courtet et al., 2004 1-Jahres follow-up Studie	103 nach SV hospitalisierte Patienten	Wiederholter SV im Beobachtungszeitraum	+ S/SS	/	/	/
Gerra et al., 2004	101 Heroinabhängige vs. 101 gesunde Kontrollen	(Heroinabhängigkeit) Suizidversuche	(+SS) -	/	/	/
Lin et Tsai, 2004 (Metaanalyse)	18 St.: 1521 Suizidenten vs. 2429 ges. Kon.	Suizidversuche und Suizide	-	/	/	/
	8 St.: 511 Suizidenten vs. 831 psych.Kon. (gematcht nach Diagnosen)	Suizidversuche	+ S/SS	/	/	/
	Je 5 St.: 190 H vs. 375 W vs.733 ges. Kon.	Suizidversuche und Suizide	/	++ H(S)	/	/

Ass. = Assoziation, + = positive Assoziation, - = keine Assoziation, H/W = harte bzw. weiche Suizid(versuchs)methode, / = nicht geprüft, t. = Trend, allg. = allgemein, komb. = kombiniert, St. = Studien, f = Frauen, m = Männer, vs. = versus, afrik. = afrikanisch, w-europ. = westeuropäisch, kauk. = kaukasisch/Kaukasier, kroat. = kroatisch, südslaw. = südslawisch, psych./ges. Kon. = psychiatrische/gesunde Kontrollen, affekt. Strg. = affektive Störungen, depr. = depressiv/Depression, MDD = „Major depressive disorder“ (schwere depressive Störung), Schizo. = Schizophrene, SV = Suizidversuch, L/S = L-/S-Allel, SS = SS-Genotyp.

Tab. 11 - Fortsetzung:

Assoziationsstudien zum 5-HTTLPR

Studie	Kollektiv	Form der Suizidalität	Ass. +/-	Ass. H/W	Affekt. Strg.	Ass. +/-
Shen et al., 2004	272 psychot. chin. Pat. mit vs. 275 ohne Suizidalität vs. 628 ges. Kon.	Suizidalität allg.	-			
		einmalig vs. wiederh. suizidales Verhalten	+	/	/	/
Baca-Garcia et al., 2005	118 imp. f mit SV vs. 112 nicht imp. f ohne SV	Suizidversuche	+ S/SS	/	/	/
Fekete et al., 2005	114 Nicht-verw. mit SV vs. 56 gesunden Kontrollen	Suizidversuche (v.a. weiche)	t. L	t. W	/	/
Limosin et al., 2005	100 franz. C2-abhängige Kaukasier (52 f, 48 m) mit vs. ohne SV	Suizidversuche	+ S/SS (m)	/	/	/
Zalsman et al., 2005a	32 suiz. vs. 28 nichtsuiz. Ashkenazi Israeli	Suizidalität	-	/	/	/
Helbecque et al., 2006	62 Suizidopfer vs. 72 Kon.	Suizide	-	/	/	/
Zalsman et al., 2006 (trialellisch: $L_A/L_G/S$)	191 Pat. mit affekt.Strg. (63 davon mit SV) vs. 125 gesunde Kontrollen	Suizidversuche allg. u. differenziert nach Zahl und Letalitätsscore	-	-	Schwere v. Depr.	+ S/L _G

Ass. = Assoziation, + = positive Assoziation, - = keine Assoziation, H/W = harte bzw. weiche Suizidversuchsmethode, / = nicht geprüft, allg. = allgemein, f = Frauen, m = Männer, Nicht-verw. = Nichtverwandte, vs. = versus, t. = Trend, ges. Kon. = gesunde Kontrollen, chin. = chinesisch, franz. = französisch, affekt.Strg. = affektive Störungen, psychot. = psychotisch, imp. = impulsiv, Pat. = Patienten, C2-abhängig = alkoholabhängig, Depr. = Depressivität, suiz. = suizidal, SV = Suizidversuch, L/S = L-/S-Allel, SS = SS-Genotyp.

5.5. Ausblick

In der bisherigen Diskussion der einzelnen Polymorphismen wurden bereits einige Möglichkeiten sinnvoller Erweiterung der bestehenden Forschung angeschnitten. Darüber wird in diesem Kapitel mit einigen Ergänzungen ein Überblick gegeben. Sinn und Zweck einer Ausweitung der Forschung sollte die Aufklärung von widersprüchlichen Ergebnissen und das Aufdecken bisher unentdeckt gebliebener Assoziationen sein.

Eine der naheliegendsten Maßnahmen dazu wäre die größtmögliche Erhöhung der Fallzahlen, um die statistische Aussagekraft zu steigern und so auch kleinere Effekte zu erfassen. Es könnte so aussehen, dass sich möglichst viele Forschungsgruppen auf der Grundlage der bisher verwendeten Fragestellungen auf ein einheitliches Studiendesign einigten, das sich auf genau definierte ethnische Hintergründe, Komorbiditäten und Formen von Suizidalität festlegte. Dies würde die bestehenden Daten so ergänzen, dass spätere Metaanalysen an Aussagekraft gewinnen und möglicherweise einige der gegenwärtigen Widersprüche aufgeklärt werden könnten. Es käme größeren Multicenter-Studien gleich. Ein derartiges Vorgehen wäre für neue Forschungsansätze mit erweiterten Fragestellungen von vornherein wünschenswert.

Nachdem Suizidalität durch sehr viele verschiedene Faktoren beeinflusst wird und die Serotoninrezeptoren sowie der Serotonintransporter an multiplen, unterschiedlichen, cerebralen und anderen Abläufen im menschlichen Organismus beteiligt sind und somit bei verschiedensten Krankheitsbildern und Persönlichkeitsmerkmalen eine Rolle spielen, ist es schwierig die erhaltenen Forschungsergebnisse spezifisch der Suizidalität zuzuordnen. Um klare Aussagen treffen zu können, wäre es daher nötig, die verschiedenen Einflüsse und Mechanismen soweit wie möglich einzugrenzen und alle anderen auszuschalten. Die bisher zur Sprache gekommenen Einflussfaktoren waren psychiatrische Erkrankungen, äußere Auslöser sowie Risiko- und protektive Faktoren von Suizidalität. Wie unter 5.4.3. besprochen, legte die Metaanalyse von Lin und Tsai (Lin und Tsai, 2004) nahe, dass die Wahl unterschiedlicher Kontrollgruppen Möglichkeiten birgt, den isolierten Einfluss von Suizidalität auf Allel- und Genotypverteilung der Polymorphismen besonders zu gewichten. Es wurden Kontrollgruppen mit psychiatrischen Patienten ohne Suizidalität gebildet. Auf diese Weise kamen Assoziationen von Suizidalität mit Allel- und Genotypverteilung zum Vorschein, die im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen nicht gefunden werden konnten. Dieses Prinzip könnte noch differenzierter genutzt werden. Ziel wäre es Kontrollgruppen Nichtsuizidaler zu bilden, die abgesehen von einer familiären Belastung in ihrem Risikoprofil noch genauer als

nur bezüglich psychiatrischer Erkrankungen mit der Gruppe Suizidaler übereinstimmte. Es könnten Einflüsse weiterer Risikofaktoren und verschiedener protektiver Faktoren berücksichtigt werden, zu denen neben den psychiatrischen Erkrankungen chronische somatische Erkrankungen, psychosoziale Hintergründe und „critical life-events“ zählen. Wassermann (Wassermann, 2001) oder Bronisch (Bronisch, 1999) bieten einen Überblick über weitere Risikofaktoren. Alternative zur Berücksichtigung einzelner Einflüsse könnte die Erfassung eines allgemeinen Risikoniveaus sein. Dabei bestünde die Möglichkeit, auf bereits existierende „Risk scales“ (Bürk et al., 1985) zurück zu greifen. Basierend auf die erreichten Skalenwerte könnten Gruppen mit höherem und niedrigerem Suizidrisiko gebildet und zum „Matchen“ der Vergleichsgruppen von Suizidalen und Nichtsuizidalen eingesetzt werden.

Eine andere Möglichkeit, den Schwerpunkt auf die erbliche Komponente von Suizidalität zu legen, wäre der Vergleich von zwei Gruppen, die beide aus suizidalen Patienten bestünden, sich jedoch in der familiären Belastung unterschieden. Suizidalität bei familiärer Belastung bzw. ohne familiäre Belastung würden sozusagen als 2 Subgruppen betrachtet werden. Diese könnte mit dem gut etablierten, unter 3.3.4. beschriebenen „Family history assessment module“ (FHAM) erfasst werden.

Ein weiterer Ansatzpunkt zukünftiger Forschung wäre das Aufdecken zusätzlicher, bisher unbekannter Subtypen von Suizidalität, so dass ätiologisch homogenere Gruppen gebildet werden könnten. Neben der Methode der Suizidversuche ist beispielsweise eine Einteilung nach verschiedenen, zu einem Suizidversuch führenden Intentionen denkbar. Dazu wäre der in der vorliegenden Studie bereits erfasste „Intent Score Scale“ (Pierce, 1981; vgl. 3.3.7.) geeignet. Des Weiteren lassen sich Subgruppen von Verhaltens- und Persönlichkeitsmerkmalen wie Impulsivität und Aggressivität bilden, was häufig schon gemacht wurde. Es kann dabei auf bewährte Messinstrumente zurückgegriffen werden. Bisher fanden unter anderem das BDHI (= Buss-Durkee-Hostility-Inventary; Gerra et al., 2004), die BGABS (= Brown-Goodwin Aggressive Behavior Scale; Baca-Garcia et al., 2004) und die BIS (= Barratt Impulsiveness Scale; Baca-Garcia et al., 2004; Bayle et al., 2003) Verwendung. Die Forschungsgruppe, mit der die Daten der vorliegenden Studie erhoben wurden, brachte mittlerweile wiederholt auch das STAXI (=State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar; Giegling et al., 2006; 2007; Gietl et al., 2007; Seretti et al., 2007) zum Einsatz. Sinnvoll wäre es, für die gleichen Fragestellungen möglichst immer auf dieselben Messinstrumente zurück zu greifen, um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Studien erreichen zu können.

Neben den Phänomenen, dass Suizidalität sowohl durch genetischen als auch zahlreiche andere Faktoren beeinflusst wird und das Serotoninsystem nicht nur bei Suizidalität sondern

bei zahlreichen anderen Krankheitsbildern und Persönlichkeitsmerkmalen eine Rolle spielt, sind zusätzlich biochemische Zusammenhänge zu berücksichtigen, die die Funktionalität der serotonergen Polymorphismen mitbestimmen. Dazu zählen insbesondere genetische Kopplungsphänomene. Die vermehrte Beachtung davon verspricht eine deutliche Ausweitung der Möglichkeiten, zusätzliche Erkenntnisse über genetische Zusammenhänge mit Suizidalität zu gewinnen. Einzelne Fälle genetischer Kopplungsphänomene wurden im Verlauf der Arbeit bereits angesprochen. So fand die Studie von Hranilovic und Kollegen (Hranilovic et al., 2004) eine Auswirkung des 5-HTTLPR auf die Expression bzw. Bindungskapazität des 5-HTT, die nur dann auftrat, wenn der Polymorphismus gekoppelt mit einer bestimmten Variante des VNTR-2 im zweiten Intron des 5-HTT-Gens vorlag. Nur in dieser Konstellation konnte auch eine Assoziation mit Suiziden nachgewiesen werden. Für den 5-HT2A G-1438A SNP beobachteten Parsons und Kollegen (Parsons et al., 2004) ein ähnliches Kopplungsphänomen mit bestimmten Transkriptionsfaktoren, das Einfluss auf die Aktivität zweier 5-HT2A-Promotoren hat. Wieweit bestimmte Konstellationen zwischen dem 5-HT2A G-1438A SNP, den betreffenden Transkriptionsfaktoren und den zwei Promotoren mit Suizidalität assoziiert sind, wurde allerdings bisher nicht untersucht. Es ist zu vermuten, dass bei allen drei in der vorliegenden Studie untersuchten Polymorphismen derartige Zusammenhänge eine Rolle spielen. Über die bekannten Kopplungsphänomene hinaus sind Interaktionseffekte mit Genabschnitten des gesamten serotonergen Systems oder auch anderer Transmittersysteme denkbar. Wenn statt einzelner, isolierter Polymorphismen verschiedene „Genotyp-Kombinationen“ von gekoppelten Polymorphismen überprüft werden, tut sich ein weites Feld zukünftiger Forschung auf.

Bei der Fülle der beschriebenen Möglichkeiten, die das Betrachten kleinster Details erfordern, ist darauf zu achten, das Ziel nicht aus den Augen zu verlieren, die vielen Bruchstücke von neuen Erkenntnissen auf ein erweitertes Gesamtkonzept von Suizidalität hinzuführen und sie für klinische Anwendungsmöglichkeiten nutzbar zu machen.

6. Zusammenfassung

Gestützt auf die bisherige Suizidforschung baute die vorliegende Untersuchung auf die Theorie auf, dass Suizidalität im Zusammenhang mit dem serotonergen System steht und eine genetische Komponente besitzt, die über das serotonerge System vermittelt wird. Unter dieser Annahme wurde eine Assoziationsstudie zu drei bekannten Polymorphismen von Kandidatengen des serotonergen Systems durchgeführt, den G861C SNP des 5-HT_{1B}-Rezeptorgens, den G-1438A SNP des 5-HT_{2A}-Rezeptorgenspromotors und den 44bp DIP des 5-HT-Transportergenspromotors. Für die Studie wurden 99 psychiatrische Patienten mit Suizidversuch und 296 gesunde Probanden im Alter von 18-79 Jahren rekrutiert. Es erfolgte eine genaue Charakterisierung von Patienten und Probanden inklusive Erfassung aller Suizidversuche mit Differenzierung der Methodenwahl und psychiatrischer Diagnosestellung nach DSM-IV mittels SKID-I und SKID-II. Mit PCR, Verdau durch Restriktionsenzyme und Gel-Elektrophorese wurde eine Genotypisierung der drei Polymorphismen durchgeführt. Es erfolgten statistische Analysen mit dem χ^2 -Test zur Überprüfung von Assoziationen.

Im Vergleich mit Suizidversuchen allgemein ergab sich für keinen Polymorphismus ein signifikantes Ergebnis. Für den 5-HT_{2A} G-1438A SNP zeigte sich aber ein Zusammenhang des G-Allels und G/G-Genotyps mit weichen Suizidversuchsmethoden. Könnte dieser Befund durch weitere Studien mit größeren Fallzahlen bestätigt werden, so wäre die Möglichkeit eines klinischen Einsatzes als genetischer Risikomarker denkbar. Um dieses Ziel zu erreichen, wäre es sinnvoll, das Design bereits vorhandener Untersuchungen für nachfolgende Studien zu übernehmen, um hohe Fallzahlen für einheitliche Populationen zu erzielen. Die gegenwärtige molekularbiologische Forschung im Bereich der Suizidalität ist aber nicht nur „zahlenmäßig“ ausbaufähig. Alt bekannte Einflussgrößen wie Risikofaktoren und protektive Faktoren, eine Präzisierung der Charakteristika von Subgruppen sowie neue Erkenntnisse über verschiedenste Einflüsse auf die funktionelle Relevanz von Polymorphismen könnten zur Erweiterung der Forschungsinhalte dienen.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABCG1	– ATP-Binding Cassette, Subfamily G, Member 1
ACTH	– Adrenocorticotropes Hormon = Corticotropin
CRF	– Corticotropin-Releasing-Faktor
CRH	– Corticotropin-Releasing-Hormon
CSF	– cerebrospinal fluid
DIP	– Deletion-/Insertion-Polymorphismus
DMSO	– Dimethylsulfoxid
DNA	– Desoxyribonukleinsäure
dNTP	– Desoxynukleosidtriphosphate
Nukleotidbasen:	
A	– Adenin
C	– Cytosin
G	– Guanin
T	– Thymin
DSM-IV	– Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, 4. Überarbeitung
5-HIES/5-HIAA	– 5-Hydroxyindolessigsäure
5-HT	– 5-Hydroxytryptamin = Serotonin
5-HTP	– 5-Hydroxy-Tryptophan
5-HTT/SERT	– Serotonin-Transporter
5-HTTLPR	– 44bp Deletion-/Insertion-Polymorphismus des 5-HT- Transportergenpromotors (5-HTT gene-linked polymorphic region)
5-HT1B	– 5-HT1B-Rezeptor
5-HT2A	– 5-HT2A-Rezeptor
HPA-System	– Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System
ICD-10	– Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Überarbeitung
KON	– Kontrollgruppe
MAO	– Monamin-Oxygenase bzw. Monamin-Oxidase
MDE	– “Major depressive” Episode
MgCl ₂	– Magnesiumchlorid
MMST	– Mini-Mental-State-Test
PCR	– Polymerase-Kettenreaktion

Abkürzungsverzeichnis

PS	– Persönlichkeitsstörung
RFLP	– Restriktions-Fraktions-Längen-Polymorphismen
SKID I und II	– Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV, Achse I und II
SNP	– single nucleotide polymorphism
SSR	– simple sequence repeat
SSRI	– serotonin reuptake inhibitor
SUZ	– Patientengruppe
SUZ/W	– Untergruppe mit weichen Suizidversuchsmethoden
SUZ/H	– Untergruppe mit harten Suizidversuchsmethoden
VNTR-2	– variable number of tandem repeat-Polymorphismus im 2. Intron des 5-HTT-Gens
WHO	– World Health Organization
ZNS	– Zentralnervensystem

LITERATURVERZEICHNIS

- Abel EL, Kruger ML (2005) Educational attainment and suicide rates in the United States. *Psychological report* **97(1)**: 25-28
- Abdolmaleky HM, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MG (2004) Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia. *Schizophrenia research* **67(1)**: 53-62
- Ahrens B, Linden M (1996) Is there a suicidality syndrome independent of specific major psychiatric disorders? Results of a split half multiple regression analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **94**: 79-86
- Anguelova M, Benkelfat C, Truecki G (2003) A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. *Molecular Psychiatry* **8(7)**: 646-653
- Ansorge MS, Zhou M, Lira A, Hen R, Gingrich JA (2004) Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science* **306**: 879-881
- Arango V, Underwood MD, Gubbi AV, Mann JJ (1995) Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Research* **688**: 121-133
- Arango V, Underwood MD (1997) Serotonin chemistry in the brain of suicide victims. In: Maris R, Silverman M, Canetto S [Hrsg.] (1997) Review of Suicidology. *Guilford Press, New York* 1. Auflage: 237-250
- Arató M, Bánki CM, Bissette G, Nemeroff CB (1989) Elevated CSF CRF in suicide victims. *Biological Psychiatry* **25**: 355-359
- Arias B, Gasto C, Catalan R, Gutierrez B, Pintor L, Fananas L (2001) The 5-HT(2A) receptor gene 102T/C polymorphism is associated with suicidal behavior in depressed patients. *American Journal of Medical Genetics* **105(8)**: 801-804

- Arora RC, Meltzer HY (1989) Serotonergic measures in the brain of suicide victims: 5-HT₂ binding sites in the frontal cortex of suicide victims and control subjects. *American Journal of Psychiatry* **146**: 730-736
- Arora RC, Meltzer HY (1993) Serotonin₂ receptor binding in blood platelets of schizophrenic patients. *Psychiatry Research* **47**: 111-119
- Arranz B, Eriksson A, Mellerup E, Plenge P, Marcusson J (1994) Brain 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D} and 5-HT₂ receptors in suicide victims. *Biological Psychiatry* **35**: 457-463
- Åsberg M, Thoren P, Träskman L, Bertilsson L, Ringberger V (1976a) „Serotonin depression“ – a biochemical subgroup within affective disorders?. *Science* **191**: 478-480
- Åsberg M, Träskman L, Thoren P (1976b) 5-HIAA in the cerebrospinal fluid – a biochemical suicide predictor?. *Archives of General Psychiatry* **33**: 1193-1197
- Åsberg M, Nordström P, Träskman-Bendz L (1986) Cerebrospinal fluid studies in suicide: an overview. *Annals of the New York Academy of Sciences* **487**: 243-255
- Åsberg M, Nordström P (1988) Biological correlates of suicidal behavior. In: Möller HJ, Schmidtke A, Welz R [Hrsg.] Current issues of suicidology. *Springer, Berlin, Heidelberg, New York*: 221-241
- Baca-Garcia E, Vaquero C, Diaz-Sastre C, Saiz-Ruiz J, Fernandez-Piqueras J, de Leon L (2002) A gender-specific association between the serotonin transporter gene and suicide attempts. *Neuropsychopharmacology* **26(5)**: 692-695
- Baca-Garcia E, Vaquero C, Diaz-Sastre C, Garcia-Resa E, Saiz-Ruiz J, Fernandez-Piqueras J, de Leon J (2004) Lack of association between the serotonin transporter promoter gene polymorphism and impulsivity or aggressive behavior among suicide attempters and healthy volunteers. *Psychiatry Research* **126(2)**: 99-106
- Baca-Garcia E, Salgado BR, Segal HD, Lorenzo CV, Acosta MN, Romero MA, Hernandez MD, Saiz-Ruiz J, Fernandez Piqueras J, de Leon J (2005) A pilot genetic study of the continuum between compulsivity and impulsivity in females: the serotonin transporter

- promoter polymorphism. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* **29(5)**: 713-717
- Bachus SE, Hyde TM, Akil M, Weickert CS, Vawter MP, Kleinman JE (1997) Neuropathology of suicide. A review and an approach. *Annals of the New York Academy of Sciences* **836**: 201-219
- Ballenger J, Goodwin F, Major L et al. (1979) Alcohol and central serotonin metabolism in man. *Archives of General Psychiatry* **36**: 224-227
- Banki CM, Arató M, Papp Z, Kurcz M (1984) Biochemical markers in suicidal patients – investigations with cerebrospinal fluid amine metabolites and neuroendocrine tests. *Journal of affective disorders* **6**: 341-350
- Barners NM, Sharp T (1999) A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* **38(8)**: 1083-1152
- Barratt ES (1965) Factor analysis of some psychometric measures of impulsiveness and anxiety. *Psychological reports* **16**: 547-554
- Baumann P (1991) Serotonin und Suizid. In: Heinrich K, Hippus H, Pöldinger W [Hrsg.] Serotonin – ein funktioneller Ansatz für die psychiatrische Diagnose und Therapie? *Springer, Berlin, Heidelberg, New York*: 79-94
- Baumgarten HG, Grozdavonic Z (1995) Neuroanatomie und Neurophysiologie der zentralen noradrenergen und serotonergen Neuronensysteme. In: Wolfersdorf M, Kaschka WP [Hrsg.] (1995) Suizidalität – Die biologische Dimension (Tropon-Symposium, Bd. 10). *Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York*: 17-32
- Bayle FJ, Leroy S, Gourion D, Millet B, Olie JP, Poirier MF, Krebs MO (2003) 5HTTLPR polymorphism in schizophrenic patients: further support for association with violent suicide attempts. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics* **119(1)**: 13-17
- Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT (1999) Personality Traits and Cognitive Styles as Risk Factors for Serious Suicide Attempts among Young People. *Suicide and Life-Threatening Behavior* **29(1)**: 37-47

- Beck AT (1967) Depression: Clinical, experimental and theoretical aspects. *Harper & Row, London*
- Bellivier F, Szoke A, Henry C, Lacoste J, Bottos C, Nosten-Bertrand M, Hardy P, Rouillon F, Launay JM, Laplanche JL, Leboyer M (2000) Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders. *Biological Psychiatry* **48(4)**: 319-322.
- Bengel D, Murphy DL, Andrews AM, Wichems CH, Feltner D, Heils A, Mossner R, Westphal H, Lesch KP (1998) Altered brain serotonin homeostasis and locomotor insensitivity to 3,4-methylenedioxymethamphetamine (“Ecstasy”) in serotonin transporter-deficient mice. *Molecular Pharmacology* **53(4)**: 193-195
- Biegan A, Grinspoon A, Blumenfeld B, Bleich A, Apter A, Mester R (1990) Increased serotonin 5-HT₂ receptor binding on blood platelets of suicidal men. *Psychopharmacology* **100**: 165-167
- Bondy B, Kuznik J, Baghai T, Schüle C, Zwanzger P, Minov C, de Jonge S, Rupprecht R, Meyer H, Engel RR, Eisenmenger W, Ackenheil M (2000a): Lack of association of serotonin-2A receptor gene polymorphism (T102C) with suicidal ideation and suicide. *American Journal of Medical Genetics* **96(6)**: 831-835
- Bondy B, Erfurth A, de Jonge S, Kruger M, Meyer H (2000b) Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide. *Molecular Psychiatry* **5(2)**: 193-195
- Bondy B, Buettner A, Zill P (2006) Genetics of suicide. *Molecular Psychiatry* **11**: 336–351
- Bonnier B, Gorwood P, Hamon M, Sarfati Y, Boni C, Hardy-Bayle MC (2002) Association of 5-HT_{2A} receptor gene polymorphism with major affective disorders: the case of a subgroup of bipolar disorder with low suicide risk. *Biological Psychiatry* **51(9)**: 762-765
- Boston PF, Dursun SM, Reveley MA (1996) Cholesterol and mental disorder. *The British Journal of Psychiatry* **169**: 682-689

- Bouwknicht JA, Hijzen TH, van der Gugten J, Maes RA, Hen R, Olivier B (2001) Absence of 5-HT(1B) receptors is associated with impaired impulse control in male 5-HT(1B) knockout mice. *Biological psychiatry* **49(7)**: 557-568
- 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* **53**: 1145-1152
- Brezo J, Paris J, Turecki G (2006) Personality traits as correlates of suicidal ideation, suicide attempts, and suicide completions: a systematic review. *Acta psychiatrica Scandinavica* **113(3)**: 180-206
- Bronisch T (1996) The relationship between suicidality and depression. *Archives of Suicide Research* **2**: 235-254
- Bronisch T, Wittchen HU (1994) Suicidal ideation and suicide attempts: Comorbidity with depression, anxiety disorders and substance abuse disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* **244**: 93-98
- Bronisch T (1999) Der Suizid. *Beck, München* Orig.-Ausg. – 3.Auflage
- Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, Jimerson DC, Klein WJ, Bunney WE, Goodwin FK (1982) Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites. *American Journal of Psychiatry* **139(6)**: 741-746.
- Brunner D, Hen R (1997) Insights into the neurobiology of impulsive behavior from serotonin receptor knockout mice. *Annals of the New York Academy of Sciences* **836**:81-105
- Brunner J, Bronisch T (1999) Neurobiologische Korrelate suizidalen Verhaltens. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie* **67**: 391-412
- Brunner D, Buhot MC, Hen R, Hofer M (1999) Anxiety, motor activation and maternal-infant interactions in 5HT1B knockout mice. *Behavioral Neuroscience* **113(3)**: 587-601
- Bürk F, Kurz A, Möller HJ (1985) Suicide Risk Scales: Do they help to predict suicidal behaviour? *European archives of psychiatry and neurological sciences* **235**: 153-157

- Campi-Azevedo AC, Boson W, De ML, Romano-Silva MA, Correa H (2003) Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with suicidal behavior. *Molecular psychiatry* **8**: 899–900
- Cao L, Li T, Xu K, Liu X (2001) Association analysis of attempted suicide and 5-HT_{2A} receptor gene. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* **18(3)**: 195-197
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* **301**: 386-389
- Castanon N, Scearce-Levie K, Lucas JJ, Rocha B, Hen R (2000) Modulation of the effects of cocaine by 5-HT_{1B} receptors: a comparison of knockouts and antagonists. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* **67(3)**: 559-566
- Chong SA, Lee WL, Tan CH, Tay AH, Chan AO, Tan EC (2000) Attempted suicide and polymorphism of the serotonin transporter gene in Chinese patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* **97**: 101–106
- Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, Mohs RC, Davis KL (1989) Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders: correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Archives of General Psychiatry* **46**: 587-599
- Collier DA, Arranz MJ, Li T, Mupita D, Brown N, Treasure J (1997) Association between 5-HT_{2A} gene promoter polymorphism and anorexia nervosa. *The Lancet* **350**: 412
- Cooper SJ, Kelly CB, King DJ (1992) 5-Hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid and prediction of suicidal behavior in schizophrenia. *Lancet* **340**: 940-941
- Correa H, De Marco L, Boson W, Viana MM, Lima VF, Campi-Azevedo AC, Noronha JC, Guatimosim C, Romano-Silva MA (2002) Analysis of T102C 5HT_{2A} polymorphism in Brazilian psychiatric inpatients: relationship with suicidal behavior. *Cellular and molecular Neurobiology* **22(5-6)**: 813-817
- Correa H, Campi-Azevedo AC, De Marco L, Boson W, Viana MM, Guimaraes MM, Costa E, Miranda DM, Romano-Silva MA (2004) Familial suicide behaviour: association with

- probands suicide attempt characteristics and 5-HTTLPR polymorphism. *Acta psychiatrica Scandinavica* **110(6)**: 459-464
- Courtet P, Baud P, Abbar M, Boulenger JP, Castelnaud D, Mouthon D, Malafosse A, Buresi C (2001) Association between violent suicidal behavior and the low activity allele of the serotonin transporter gene. *Molecular psychiatry* **6(3)**: 338-341
- Courtet P, Buresi C, Abbar M, Baud P, Boulenger JP, Castelnaud D, Mouthon D, Malafosse A (2003) No association between non-violent suicidal behavior and the serotonin transporter promoter polymorphism. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics* **116(1)**: 72-76
- Courtet P, Picot MC, Bellivier F, Torres S, Jollant F, Michelon C, Castelnaud D, Astruc B, Buresi C, Malafosse A (2004) Serotonin transporter gene may be involved in short-term risk of subsequent suicide attempts. *Biological psychiatry* **55(1)**: 46-51
- Crabbe J, Philip T, Feller D, Hen R, Wenger C, Lessov C, Schafer G (1996) Elevated alcohol consumption in null mutant mice lacking 5-HT_{1B} receptors. *Nature genetics* **13**: 98-101
- Crawford J, Sutherland GR, Goldney RD (2000): No evidence for association of 5-HT_{2A} receptor polymorphism with suicide. *American Journal of Medical Genetics* **96(6)**: 879-880
- Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR (1994) The return of Phineas Gage: Clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* **264**: 1102-1105
- Dean B, Hayes W (1996) Decreased frontal cortical serotonin 2A receptors in schizophrenia. *Schizophrenia Research* **21(3)**: 133-139
- de Quervain DJF, Henke K, Aerni A, Coluccia D, Wollmer MA, Hock C, Nitsch RM, Papassotiropoulos A (2003) A functional genetic variation of the 5-HT_{2A} receptor affects human memory. *Nature Neuroscience* **6**: 1141-1142

- Du L, Faludi G, Palkovits M, Demeter E, Bakish D, Lapierre YD, Sotonyi P, Hrdina PD (1999) Frequency of long allele in serotonin transporter gene is increased in depressed suicide victims. *Biological psychiatry* **46(2)**: 196-201
- Du L, Bakish D, Lapierre YD, Ravindran AV, Hrdina PD (2000) Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disorder. *American Journal of Medical Genetics* **96**: 56-60
- Du L, Faludi G, Palkovits M, Bakish D, Hrdina PD (2001) Serotonergic genes and suicidality. *Crisis* **22(2)**: 54-60
- Duan J, Sanders AR, Molen JE, Martinolich L, Mowry BJ, Levinson DF, Crowe RR, Silverman JM, Gejman PV (2003) Polymorphisms in the 5'-untranslated region of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene affect gene expression. *Molecular psychiatry* **8(11)**: 901-910
- Duden, Fremdwörterbuch. 6.Auflage (1997). (Der Duden: Band 5) *Dudenverlag, Mannheim, Wien, Zürich*
- Durkheim E (1897) *Le Suicide: Etude de Sociologie 1897. Deutsch: Der Selbstmord. Suhrkamp, Frankfurt a.M.*
- Egeland JA, Sussex JN (1985) Suicide and family loading for affective disorders. *Journal of the American Medical Association* **254(7)**: 915-918
- Enoch MA, Kaye WH, Rotondo A, Greenberg BD, Murphy DL, Goldman D (1998) 5-HT2A promoter polymorphism -1438G/A, anorexia nervosa, and obsessive-compulsive disorder. *The Lancet* **351**: 1785-1786
- Ernst C, Schmid G, Angst J (1992) The Zurich Study XVI. Early antecedents of depression. A longitudinal prospective study on incidence in young adults. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* **242**: 142-151
- Ertugrul A, Kennedy JL, Masellis M, Basile VS, Jayathilake K, Meltzer HY (2004) No association of the T102C polymorphism of the serotonin 2A receptor gene (HTR2A) with suicidality in schizophrenia. *Schizophrenia research* **69(2-3)**: 301-305

- Esquirol JED (1838) Des maladies mentales, *Paris. Deutsch: Ackerknecht EH [Hrsg.] Von den Geisteskrankheiten. Hans Huber, Bern, Stuttgart 1989*
- Ewart GD, Cannell D, Cox GB, Howells AJ (1994) Mutational analysis of the traffic ATPase (ABC) transporters involved in uptake of eye pigment precursors in *Drosophila melanogaster*. Implications for structure-function relationships. *Journal of biological chemistry* **269(14)**: 10370-10377
- Fabre V, Beaufour C, Evrard A, Rioux A, Hanoun N, Lesch KP, Murphy DL, Lanfumey L, Hamon M, Martres MP (2000a) Altered expression and functions of serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in knock-out mice lacking the 5-HT transporter. *European Journal of Neuroscience* **12(7)**: 2299-2310
- Fabre V, Boutrel B, Hanoun N, Lanfumey L, Fattaccini CM, Demeneix B, Adrien J, Hamon M, Martres MP (2000b) Homeostatic regulation of serotonergic function by the serotonin transporter as revealed by nonviral gene transfer. *Journal of Neuroscience* **20(13)**: 5065-5075
- Fehr C, Grintschuk N, Szegedi A, Anghelescu I, Klawe C, Singer P, Hiemke C, Dahmen N (2000) The HTR_{1B} 861 G > C receptor polymorphism among patients suffering from alcoholism, major depression, anxiety disorders and narcolepsy. *Psychiatry Research* **97**: 1-10
- Feinn R, Nellissery M, Kranzler HR (2005) Meta-analysis of the association of a functional serotonin transporter promoter polymorphism with alcohol dependence. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics* **133**: 79-84
- Fekete S, Zill P, Bondy B (2005) Suicide attempt, psychopathology and genetics. *Psychiatria Hungarica* **20(1)**: 18-24
- Ferrari MD, Saxena PR (1993) Clinical and experimental effects of sumatriptan in humans. *Trends in pharmacological sciences* **14(4)**: 129-133
- Fitch D, Lesage A, Seguin M, Trousignant M, Bankelfat C, Rouleau GA, Turecki G (2001) Suicide and the serotonin transporter gene. *Molecular psychiatry* **6**: 127-128

- Frank GK, Kaye WH, Meltzer CC, Price JC, Greer P, McConaha C, Skovira K (2002) Reduced 5-HT_{2A} receptor binding after recovery from anorexia nervosa. *Biological Psychiatry* **52(9)**: 896-906
- Freud S (1927) Mourning and melancholia. In: Johnes [Hrsg.] Collected papers vol. 4. Hogarth Press, London 137-156
- Fydrich Z, Renneberg B, Schmitz B, Wittchen HU (1997) Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse II: Persönlichkeitsstörungen. Hogrefe, Göttingen
- Gardner DL, Lucas PB, Cowdry RW (1990) CSF metabolites in borderline personality disorder compared with normal controls. *Biological Psychiatry* **28**: 247-254
- Geijer T, Frisch A, Persson ML, Wasserman D, Rockah R, Michaelovsky E, Apter A, Jonsson EG, Nothen MM, Weizman A (2000) Search for association between suicide attempt and serotonergic polymorphisms. *Psychiatric Genetics* **10(1)**: 19-26
- Gerra G, Garofano L, Santoro G, Bosari S, Pellegrini C, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Moi A, Brambilla F, Donnini C (2004) Association between low-activity serotonin transporter genotype and heroin dependence: behavioral and personality correlates. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics* **126(1)**: 37-42
- Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, Rujescu D (2006) Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT-2A gene. *Journal of affective disorders* **96(1-2)**: 75-81
- Giegling I, Rujescu D, Mandelli L, Schneider B, Hartmann AM, Schnabel A, Maurer K, De Ronchi D, Möller HJ, Serretti A (2007) Tachykinin receptor 1 variants associated with aggression in suicidal behavior. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics*. **144(6)**: 757-761
- Gietl A, Giegling I, Hartmann AM, Schneider B, Schnabel A, Maurer K, Möller HJ, Rujescu D (2007) ABCG1 gene variants in suicidal behavior and aggression-related traits. *European neuropsychopharmacology* **17(6-7)**: 410-416

- Gorwood P, Batel P, Ades J, Hamon M, Boni C (2000) Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behavior. *Biological psychiatry* **48(4)**: 259-264
- Grabe HJ, Lange M, Wolff B, Volzke H, Lucht M, Freyberger HJ, John U, Cascorbi I (2005) Mental and physical distress is modulated by a polymorphism in the 5-HT transporter gene interacting with social stressors and chronic disease burden. *Molecular Psychiatry* **10**: 220-224
- Hariri A R, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, Egan MF, Weinberger DR (2002) Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* **297**: 400-403
- Heilä H, Isometsä ET, Henriksson MM, Heikkinen ME, Marttunen MJ, Lönnqvist JK (1997) Suicide and schizophrenia: a nationwide psychological autopsy study on age- and sex-specific clinical characteristics of 92 suicide victims with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* **154(9)**: 1235-1242
- Heils A, Teufel A, Petri S, Seemann M, Bengel D, Balling U, Riederer P, Lesch KP (1995) Functional promoter and polyadenylation site mapping of the human serotonin (5-HT) transporter gene. *Journal of Neural Transmission* **102**: 247-254
- Helbecque N, Sparks DL, Hunsaker JC, Amouyel P (2006) The serotonin transporter promoter polymorphism and suicide. *Neuroscience letters* **400(1-2)**: 13-15
- Henseler H (1974) Narzißtische Krisen – Zur Psychodynamik des Selbstmords. *Rowohlt, Reinbeck*
- Herman AI, Philbeck JW, Vasilopoulos NL, Depetrillo PB (2003) Serotonin transporter promoter polymorphism and differences in alcohol consumption behaviour in a college student population. *Alcohol and Alcoholism* **38**: 446-449
- Hoefgen B, Schulze TG, Ohlraun S, vonWiddern O, Hofels S, Gross M, Heidmann V, Kovalenko S, Eckermann A, Kolsch H, Metten M, Zobel A, Becker T, Nothen MM, Propping P, Heun R, Maier W, Rietschel M (2005) The power of sample size and homogenous (sic) sampling: association between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and major depressive disorder. *Biological Psychiatry* **57**: 247-251

- Holmes C, Arranz MJ, Powell JF, Collier DA, Lovestone S (1998) 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor polymorphisms and psychopathology in late onset Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics* **7**:1507-1509
- Hoyer D, Middlemiss DN (1989) Species differences in the pharmacology of terminal 5-HT autoreceptors in mammalian brain. *Trends in pharmacological sciences* **10**: 130-132
- Hranilovic D, Stefulj J, Furac I, Kubat M, Balijsa M, Jernej B (2003) Serotonin transporter gene promoter (5-HTTLPR) and intron 2 (VNTR) polymorphisms in Croatian suicide victims. *Biological psychiatry* **54(9)**: 884-889
- Hranilovic D, Stefulj J, Schwab S, Borrmann-Hassenbach M, Albus M, Jernej B, Wildenauer D (2004) Serotonin transporter promoter and intron 2 polymorphisms: relationship between allelic variants and gene expression. *Biological Psychiatry* **55(11)**: 1090-1094
- Hu X, Oroszi G, Chun J, Smith TL, Goldman D, Schuckit MA (2005) An expanded evaluation of the relationship of four alleles to the level of response to alcohol and the alcoholism risk. *Alcoholism, clinical and experimental research* **29**: 8-16
- Huang YY, Grailhe R, Arango V, Hen R, Mann JJ (1999) Relationship of psychopathology to the human serotonin_{1B} genotype and receptor binding kinetics in postmortem brain tissue. *Neuropsychopharmacology* **21(2)**: 238-246
- Huang YY, Oquendo MA, Friedman JM, Greenhill LL, Brodsky B, Malone KM, Khait V, Mann JJ (2003) Substance abuse disorder and major depression are associated with the human 5-HT_{1B} receptor gene (HTR1B) G861C polymorphism. *Neuropsychopharmacology* **28(1)**: 163-169
- Hwu HG, Chen CH (2000) Association of 5-HT_{2A} receptor gene polymorphism and alcohol abuse with behavior problems. *American Journal of Medical Genetics* **96(6)**:797-800
- Inayama Y, Yoneda H, Sakai T, Ishida T, Nonomura Y, Kono Y, Takahata R, Koh J, Sakai J, Takai A, Inada Y, Asaba H (1996) Positive association between a DNA sequence variant in the serotonin 2A receptor gene and schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics* **67**: 103-105

- Jönssen EG, Goldman D, Spurlock G, Gustavsson JP, Nielsen DA, Linnoila M, Owen MJ, Sedvall GC (1997) Tryptophan hydroxylase and catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms: Relationships to monoamine metabolite concentrations in CSF of healthy volunteers. *European archives of clinical neuroscience* **247**: 297-302
- Joiner TE, Johnson F, Soderstrom K (2002) Association between serotonin transporter gene polymorphism and family history of attempted and completed suicide. *Suicide and life-threatening behavior* **32(3)**: 329-332
- Karlovic D, Gale R, Thaller V, Martinac M, Katinic K, Matosic A (2005) Epidemiological study of suicide in Croatia (1993-2003)--comparison of Mediterranean and continental areas. *Collegium antropologicum* **29(2)**: 519-525
- Kessler J, Markowitsch HJ, Denzler P (1988) Mini-Mental-Status-Test (Deutschsprachige Fassung). *Beltz Test Gesellschaft, Weinheim*
- Khait VD, Huang YY, Zalsman G, Oquendo MA, Brent DA, Harkavy-Friedman JM, Mann JJ (2005) Association of serotonin 5-HT_{2A} receptor binding and the T102C polymorphism in depressed and healthy Caucasian subjects. *Neuropsychopharmacology* **30(1)**: 166-172
- Kim SJ, Cox N, Courchesne R, Lord C, Corsello C, Akshoomoff N, Guter S, Leventhal BL, Courchesne E, Cook EH (2002) Transmission disequilibrium mapping at the serotonin transporter gene (SLC6A4) region in autistic disorder. *Molecular Psychiatry* **7**: 278-288
- Kreitman N (1988) Suicide, age and marital status. *Psychological medicine* **18**: 121-128
- Kulesa CHE, Möller HJ, Schaller S, Schmidtke A, Torhorst A, Wächtler C, Wechsung P, Wedler H (1984) Basisdokumentation suizidalen Verhaltens. *Beltz Test Gesellschaft, Weinheim*
- Kumar CT, Mohan R, Ranjith G, Chandrasekaran R (2006) Characteristics of high intent suicide attempters admitted to a general hospital. *Journal of affective disorders* **91(1)**: 77-81

- Lappalainen J, Dean M, Charbonneau L, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D (1995) Mapping of the serotonin 5-HT_{1D} β autoreceptor gene on chromosome 6 and direct analysis for sequence variants. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics* **60**: 157-161
- Lappalainen J, Long JC, Eggert M, Ozaki N, Robin RW, Brown GL, Naukkarinen H, Virkkunen M, noila M, Goldman D (1998) Linkage of Antisocial Alcoholism to the Serotonin 5-HT_{1B} Receptor Gene in 2 Populations. *Archives of General Psychiatry* **55**: 989-994
- Lasky-Su JA, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT (2005) Meta-analysis of the association between two polymorphisms in the serotonin transporter gene and affective disorders. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiat. Genet.)* **133B**: 110-115
- Lesch K-P, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL (1996) Association of Anxiety-Related Traits with a Polymorphism in the Serotonin Transporter Gene Regulatory Region. *Science* **274**: 1527-1531
- Lester D (1995) The concentration of neurotransmitter metabolites in the cerebrospinal fluid of suicidal individuals: a meta-analysis. *Pharmacopsychiatry* **28**: 45-50
- Li D, Duan Y, He L (2006) Association study of serotonin 2A receptor (5-HT_{2A}) gene with schizophrenia and suicidal behavior using systematic meta-analysis. *Biochemical and biophysical research communications* **340(3)**: 1006-1015
- Liao DL, Hong CJ, Shih HL, Tsai SJ (2004) Possible association between serotonin transporter promoter region polymorphism and extremely violent crime in Chinese males. *Neuropsychobiology* **50(4)**: 284-287
- Lidberg L, Åsberg M, Sundqvist-Stensman UB (1984) 5-hydroxy-inoleacetic acid levels in attempted suicides who have killed their children. *Lancet* **2(8408)**:928
- Limosin F, Loze JY, Boni C, Hamon M, Ades J, Rouillon F, Gorwood P (2005) Male-specific association between the 5-HTTLPR S allele and suicide attempts in alcohol-dependent subjects. *Journal of psychiatric research* **39(2)**: 179-182

- Lin PY, Tsai G (2004) Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biological psychiatry* **55(10)**:1023-1030
- Linnoila M, Virkkunen M, Scheinin M, Nuutila A, Rimon R, Goodwin FK (1983) Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sciences* **33**: 2609-2614
- Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN (2003) Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nature Genetics* **33**: 177-182
- Lorant V, Kunst AE, Huisman M, Costa G, Mackenbach J; EU Working Group on Socio-Economic Inequalities in Health (2005) Socio-economic inequalities in suicide: a European comparative study. *The British journal of psychiatry* **187**: 49-54
- López-Ibor JJ, Saiz-Ruiz J, Cobos de Ios JCP (1985) Biological correlations of suicide and aggressivity in major depression (with melancholia): 5-hydroxyindoleacetic acid and cortisol in cerebral spinal fluid, dexamethasone suppression test and therapeutic response to 5-hydroxytryptophan. *Neuropsychobiology* **14**: 67-74
- Lowther S, Katona CLE, Crompton MR, Horton RW (1997) 5-HT_{1D} and 5-HT_{1E/1F} binding sites in depressed suicides: Increased 5-HT_{1D} binding in globus pallidus but not cortex. *Molecular Psychiatry* **2**: 314-321
- Mäkinen IH, Wassermann D (2001) Some social dimensions of suicide. In: Wassermann D (2001) Suicide – an unnecessary death. *Martin Dunitz Ltd, London*: 101-108
- Mann JJ (1995a) Violence and aggression. In: Bloom FE, Kupfer DJ [Hrsg.] Psychopharmacology. The fourth generation of progress. *Raven Press, New York*: 1919-1982
- Mann JJ, McBride PA, Malone KM, DeMeo MD, Keilp J (1995b) Blunted serotonergic responsivity in depressed patients. *Neuropsychopharmacology* **13**: 53-64
- Mann JJ, Malone KM, Nielsen DA, Goldman D, Erdos J, Gelernter J (1997) Possible association of a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene with suicidal behavior in depressed patients. *American Journal of Psychiatry* **154**: 1451-1453

- Mann JJ (1998) The neurobiology of suicide. *Nature Medicine* **4**: 25-30
- Mann JJ,aternaux C, Haas G, Malone K (1999) Towards a clinical model of suicidal behaviour in psychiatric patients. *American Journal of Psychiatry* **156**: 181-189
- Mann JJ, Huang YY, Underwood MD, Kassir SA, Oppenheim S, Kelly TM, Dwork AJ, Arango V (2000) A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide (see comments). *Archives of General Psychiatry* **57**: 729-738
- Mann JJ, Brent DA, Arango V (2001) The Neurobiology and Genetics of Suicide and Attempted Suicide: A Focus on the Serotonergic System. *Neuropsychopharmacology* **24(5)**: 467-477
- 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* **45**: 603-614
- Markovitz JH, Tolbert L, Winders SE (1999) Increased serotonin receptor density and platelet GPIIb/IIIa activation among smokers. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* **19(3)**: 762-766
- Martin GR, Humphrey PPA (1994) Receptors for 5-hydroxytryptamine: Current perspectives on classification and nomenclature. *Neuropharmacology* **33**: 261-273
- Massot O, Rousselle JC, Fillion MP, Januel D, Plantefol M, Fillion G (1999) 5-HT1B receptors: a novel target for lithium. Possible involvement in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* **21(4)**: 530-541
- Masuda K, Hashizume C, Ogata N, Kikusui T, Takeuchi Y, Mori Y (2004) Sequencing of canine 5-hydroxytryptamine receptor (5-HTR) 1B, 2A, 2C genes and identification of polymorphisms in the 5-HTR1B gene. *The Journal of veterinary medical science* **66(8)**: 965-972
- McBride PA, Brown RP, DeMeo M, Keilp J, Mieczkowski T, Mann JJ (1994) The relationship of platelet 5-HT2 receptor indices to major depression, personality traits, and suicidal behavior. *Biological Psychiatry* **35**: 295-308

- McGuffin P, Marusic A, Farmer A (2001) What can psychiatric genetics offer suicidology? *Crisis* **22(2)**: 61-65
- McMahon FJ, Buervenich S, Charney D, Lipsky R, Rush AJ, Wilson AF, Sorant AJM, Papanicolaou GJ, Laje G, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Manji H (2006) Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *American journal of human genetics* **78**: 804-814
- Meltzer HY, Bastani B, Jayathilake K, Maes M (1997) Fluoxetine, but not tricyclic antidepressants, potentiates the 5-hydroxytryptophan-mediated increase in plasma cortisol and prolactin secretion in subjects with major depression or with obsessive compulsive disorders. *Neuropsychopharmacology* **17**: 1-11
- Mitterauer B (1985) Neuro- und sozialpsychiatrische Aspekte der Selbstmordverhütung. *Medizinische Wochenschrift* **22**: 561-568
- Mitterauer B, Leibetseder M, Pritz WF, Sorgo G (1987) Zur hereditären Eigenständigkeit des Selbstmordes im Rahmen des manisch-depressiven Krankheitsgeschehens. In: Holzerbeck W [Hrsg.] Beiträge zur gerichtlichen Medizin. *Deuticke, Wien*: 433-444
- Mitterauer B, Leibetseder M, Pritz WF, Sorgo G (1988) Comparisons of psychopathological phenomons of 422 manic-depressive patients with suicide-positive and suicide-negative family history. *Acta psychiatrica scandinavica* **77**: 438-442
- Mitterauer B (1990) A contribution to the discussion of the role of the genetic factor in suicide, based on five studies in an epidemiological defined area (Province of Salzburg, Austria). *Comprehensive psychiatry* **31**: 557-565
- Moret C and Briley M. (2000) The possible role of 5-HT 1B/D receptors in psychiatric disorders and their potential as a target for therapy. *European Journal of Pharmacology* **404**: 1-12
- Munafò MR, Lingford-Hughes AR, Johnstone EC, Walton RT (2005) Association between the serotonin transporter gene and alcohol consumption in social drinkers. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics* **135**: 10-14

- Muldoon MF, Rossouw JE, Manuck SB, Glueck CJ, Kaplan JR, Kaufmann PG (1993) Low or lowered cholesterol and risk of death from suicide and trauma. *Metabolism* **42**: 45-56
- Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H (1999a) Polymorphisms of the human homologue of the Drosophila white gene are associated with mood and panic disorders. *Molecular Psychiatry* **4(2)**: 155-162
- Nakamura T, Matsushita S, Nishiguchi N, Kimura M, Yoshino A, Higuchi S (1999b) Association of a polymorphism of the 5HT2A receptor gene promoter region with alcohol dependence. *Molecular Psychiatry* **4(1)**: 85-88
- Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H (2000) The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows 10 novel allelic variants. *Molecular Psychiatry* **5**: 32-38
- Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G, Andorn AC, Stanley M (1988) Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Archives of General Psychiatry* **45**: 577-579
- New AD, Gelernter J, Goodman M, Mitropoulou V, Koenigsberg H, Silverman J, Siever LJ (2001) Suicide, impulsive aggression, and HTR1B genotype. *Biological psychiatry* **50(1)**: 62-65
- Newson-Smith JGB, Hirsch SR (1979) Psychiatric symptoms in self-poisoning patients. *Psychological medicine* **9**: 493-500
- Nielson DA, Virkkunen M, Lappalainen J, Eggert M, Brown GL, Long JC, Goldman D, Linnoila M (1998): A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Archives of General Psychiatry* **55**: 593-602
- Nishiguchi N, Shirakawa O, Ono H, Nishimura A, Nushida H, Ueno Y, Maeda K (2001) No evidence of an association between 5HT1B receptor gene polymorphism and suicide victims in a Japanese population. *American Journal of Medical Genetics* **105(4)**: 343-345
- Ohara K, Nagai M, Tsukamoto T, Tani K, Suzuki Y, Ohara K (1998) 5-HT2A receptor gene promoter polymorphism -1438G/A and mood disorders. *Neuroreport* **9**: 1139-1141

- Ohara K, Nagai M, Tani K, Tsukamoto T, Ohara K (1999) Schizophrenia and the serotonin-2A receptor promotor polymorphism. *Psychiatry research* **85**: 221-224
- Ono H, Shirakawa O, Nishiguchi N, Nishimura A, Nushida H, Ueno Y, Maeda K (2001) Serotonin 2A receptor gene polymorphism is not associated with completed suicide. *Journal of Psychiatric Research* **35(3)**: 173-176
- Pandey GN, Pandey SC, Janicak PG, Marks RC, Davis JM (1990) Platelet serotonin-2 receptor binding sites in depression and suicide. *Biological Psychiatry* **28**: 215-222
- Pandey GN, Pandey SC, Dwivedi Y, Sharma RP, Janicak PG, Davis JM (1995) Platelet serotonin-2A receptors: a potential biological marker for suicidal behavior. *American journal of psychiatry* **152**: 850-855
- Pandey GN (1997) Altered serotonin function in suicide – evidence from platelet and neuroendocrine studies. *Annals of the New York Academy of Sciences* **836**: 182-200
- Papalos DF, Yu YM, Rosenbaum E, Lachman HM (1996) Modulation of learned helplessness by 5-hydroxytryptamine_{2A} receptor antisense oligodeoxynucleotides. *Psychiatry research* **63(2-3)**: 197-203
- Parsons MJ, D'Souza UM, Arranz MJ, Kerwin RW, Makoff AJ (2004) The -1438G/A polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biological Psychiatry* **56**: 406-410
- Pierce DW (1981) The predictive validation of a suicide intent scale: a five year follow-up. *British Journal of Psychiatry* **139**: 391-396
- Pooley EC, Houston K, Hawton K, Harrison PJ (2003) Deliberate self-harm is associated with allelic variation in the tryptophan hydroxylase gene (TPH A779C), but not with polymorphisms in five other serotonergic genes. *Psychological Medicine* **33(5)**: 775-783
- Preuss UW, Koller G, Bahlmann M, Soyka M, Bondy B (2000a) No association between suicidal behavior and 5-HT_{2A}-T102C polymorphism in alcohol dependents. *American Journal of Medical Genetics* **96**: 877-878

- Preuss UW, Soyka M, Bahlmann M, Wenzel K, Behrens S, de Jonge S, Kruger M, Bondy B (2000b) Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism (5-HTTLPR), [3H]paroxetine binding in healthy control subjects and alcohol-dependent patients and their relationships to impulsivity. *Psychiatry Research* **96**: 51–61
- Preuss UW, Koller G, Soyka M, Bondy B (2001) Association between suicide attempts and 5-HTTLPR-S-allele in alcohol-dependent and control subjects: further evidence from a German alcohol-dependent inpatient sample. *Biological Psychiatry* **50(8)**: 636-639
- Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang AS, Ganapathy V, Blakely RD (1993) Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **90**: 2542-2546
- Ramboz S, Saudou F, Amara DA, Belzung C, Segu L, Misslin R, Buhot M-C, Hen R (1996) 5-HT1B receptor knock out – Behavioral consequences. *Behavioural Brain Research* **73**: 305-312
- Reimer C (1985) Psychotherapie der Suizidalität. In: Pöldinger W, Reimer C [Hrsg.] (1985) Psychiatrische Aspekte suizidalen Verhaltens. *Tropon, Köln*
- Rice JP, Reich T, Buchholz KK, Neumann RJ, Fishman R, Rochberg N, Hesselbrock VM, Nurnberger JI Jr, Schuckit MA, Begleiter H (1995) Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcoholism, clinical and experimental research* **19(4)**: 1018-1023
- Rocha BA, Scarce-Levie K, Lucas JJ, Hiroi N, Castanon N, Crabbe JC, Nester EJ, Hen R (1998) Increased vulnerability to cocaine in mice lacking the serotonin-1B-receptor. *Nature* **393**: 175-178
- Role LW, Kelly JP (1991) The Brain Stem: Cranial Nerve Nuclei and the Monoaminergic Systems. In: Kandel ER, Schwartz J, Jessell [Hrsg.] (1991) Principles of neural science. *Prentice-Hall International Inc. East Norwalk, USA*: 693-699
- Rotondo A, Mazzanti C, Dell'Osso L, Rucci P, Sullivan P, Bouanani S, Gonnelli C., Goldman D, Cassano GB (2002) Catechol O-methyltransferase, serotonin transporter, and

- tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in bipolar disorder patients with and without comorbid panic disorder. *American Journal of Psychiatry* **159**: 23-29
- Roy A (1983) Family history of suicide. *Archives of General Psychiatry* **40**: 971-974
- Roy A, Linnoila M (1986) Alcoholism and suicide. *Suicide and life-threatening behavior* **16**: 244-273
- Roy A, Segal NL, Centerwall BS, Robinette CD (1991) Suicide in twins. *Archives of General Psychiatry* **48**: 29-32
- Roy A (1993) Genetic and biologic risk factors for suicide in depressive disorders. *The Psychiatric quarterly* **64(4)**: 345-358
- Roy A, Segal N, Sarchiapone M (1995) Attempted suicide among living co-twins of twin suicide victims. *American Journal of Psychiatry* **152**: 1075-1076
- Roy A (1999) Genetics of suicide in depression. *The Journal of Clinical Psychiatry* **60(2)**: 12-17
- Roy A, Rylander G, Forslund K, Åsberg M, Mazzanti CM, Goldman D, Nielsen DA (2001) Excess tryptophan hydroxylase 17 779C allele in surviving cotwins of monozygotic twin suicide victims. *Neuropsychobiology* **43(4)**: 233-236
- Rujescu D, Giegling I, Dahmen N, Szegedi A, Angheliescu I, Gietl A, Schäfer M, Müller-Sicheneder F, Bondy B, Möller HJ (2000) Association study of suicidal behavior and affective disorders with a genetic polymorphism in ABCG1, a positional candidate on chromosome 21q22.3. *Neuropsychobiology* **42(1)**: 22-25
- Rujescu D, Giegling I, Sato T, Moeller HJ (2001) A polymorphism in the promoter of the serotonin transporter gene is not associated with suicidal behavior. *Psychiatric genetics* **11(3)**: 169-172
- Rujescu D, Giegling I, Sato T, Moller HJ (2003) Lack of association between serotonin 5-HT1B receptor gene polymorphism and suicidal behavior. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics* **116(1)**: 69-71

- Russ MJ, Lachman HM, Kashdan T, Saito T, Bajmakovic-Kacila S (2000) Analysis of catechol-O-methyltransferase and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in patients at risk for suicide. *Psychiatry research* **93(1)**: 73-78
- Sanders AR, Cao Q, Taylor J., Levin TE, Badner JA, Cravchik A, Comeron JM, Naruya S, Del Rosario A, Salvi DA, Walczyk KA, Mowry BJ, Levinson DF, Crowe RR, Silverman JM, Gejman PV (2001) Genetic diversity of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene. *Genomics* **72(1)**: 1-14
- Sanders AR, Duan J, Gejman PV (2002) DNA variation and psychopharmacology of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene. *Pharmacogenomics* **3(6)**: 745-762
- Saudou F, Amara DA, Dierich A, Lemeur M, Ramboz S, Segu L, Buhot M-C, Hen R (1994) Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT1B-receptor. *Science* **265**: 1875-1878
- Schinka JA, Busch RM, Robichaux-Keene N (2004) A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Molecular Psychiatry* **9**: 197-202
- Schmidtke A (1995) Suizid- und Suizidversuchsraten in Deutschland. In: Wolfersdorf M, Kaschka WP [Hrsg.] (1995) Suizidalität – Die biologische Dimension (Tropon-Symposium, Bd. 10). *Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York*: 17-32
- Schulsinger F (1972) Psychopathy: heredity and environment. *International Journal of Mental Health* **I**: 190-206
- Schulsinger F, Kety SS, Rosenthal D, Wender PH (1979) A family study of suicide. In: Schou M, Strömgen E [Hrsg.] Origin, prevention and treatment of affective disorders. *Academic Press Inc, Orlando*: 278-287
- Schwenkmezger P, Hodapp V, Spielberger CD (1992) Das State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar STAXI: Handbuch. *Verlag Hans Huber, Bern Göttingen Toronto*
- Serretti A, Mandelli L, Giegling I, Schneider B, Hartmann A, Schnabel A, Maurer K, Möller HJ, 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* **144**: 291-299
- Shallice T, Burgess P (1996) The domain of supervisory processes and temporal organization of behavior. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* **351**: 1405-1412
- Shaw DM, Camps FE, Eccleston EG (1967) 5-Hydroxytryptamine in the hind-brain of depressive suicides. *The British Journal of Psychiatry* **113**: 1407-1411
- Shen Y, Li H, Gu N, Tan Z, Tang J, Fan J, Li X, Sun W, He L (2004) Relationship between suicidal behavior of psychotic inpatients and serotonin transporter gene in Han Addictive behaviors 2005 Jul;30(6):1144-53, The relationship of aggression to suicidal behavior in depressed patients with a history of alcoholism. Sher L, Oquendo MA, Galfalvy HC, Grundebaum MF, Burke AK, Zalsman G, Mann JJ. Chinese. *Neuroscience Letters* **372(1-2)**: 94-98
- Sher L, Oquendo MA, Galfalvy HC, Grundebaum MF, Burke AK, Zalsman G, Mann JJ (2005) The relationship of aggression to suicidal behavior in depressed patients with a history of alcoholism. *Addictive behaviors* **30(6)**: 1144-1153
- Sidenberg DG, Bassett AS, Demchyshyn L, Niznik HB, Macciardi F, Kamble AB, Honer WG, Kennedy JL (1993) New polymorphism for the human serotonin 1D receptor variant (5-HT1D β) not linked to schizophrenia in five Canadian pedigrees. *Human Heredity* **43**: 315-318
- Siegel A, Roeling TA, Gregg TR, Kruk MR (1997) Neuropharmacology of brain-stimulation-evoked aggression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **23(3)**: 359-389.
- Slassi A (2002) Recent advances in 5-HT1B/1D receptor antagonists and agonists and their potential therapeutic applications. *Current topics in medicinal chemistry* **2(6)**: 559-574.
- Sorbi S, Nacmias B, Tedde A, Ricca V, Mezzani B, Rotella CM (1998) 5-HT2A promotor polymorphism in anorexia nervosa. *The Lancet* **351**: 1785

- Spurlock G, Heils A, Holmans P, Williams J, D'Souza UM, Cardo A, Murphy KC, Jones L, Buckland PR, McGuffin P, Lesch KP, Owen MJ (1998) A family based association study of T102C polymorphism in 5HT2A and schizophrenia plus identification of new polymorphisms in the promoter. *Molecular Psychiatry* **3(1)**: 42-49
- Stanley M, Mann JJ (1983) Increased Serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet* **29**: 214-216
- 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* **28(4)**: 839-855
- Stefulj J, Buttner A, Skavic J, Zill P, Balija M, Eisenmenger W, Bondy B, Jernej B (2004) Serotonin 1B (5HT-1B) receptor polymorphism (G861C) in suicide victims: association studies in German and Slavic population. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics* **127(1)**: 48-50
- Svenningsson P, Chergui K, Rachleff I, Flajolet M, Zhang X, El Yacoubi M, Vaugeois JM, Nomikos GG, Greengard P (2006) Alterations in 5-HT_{1B} Receptor Function by p11 in Depression-Like States. *5757(311)*: 77-80
- Tan EC, Chong SA, Chan AO, Tan CH (2002) No evidence for association of the T102C polymorphism in the serotonin type 2A receptor with suicidal behavior in schizophrenia. *American journal of medical genetics*. **114(3)**: 321-322
- Tepper SJ, Rapoport AM, Shefrell FD (2002) Mechanisms of action of the 5-HT_{1B/1D} receptor agonists. *Archives of neurology* **59(7)**: 1084-1088
- Torres GE, Gainetdinov RR, Caron MG (2003) Plasma membrane monoamine transporters: Structure, regulation and function. *Nature reviews. Neuroscience*. **4**: 13-25
- Tozzi F, Bulik CM (2003) Candidate genes in eating disorders. *Current drug targets. CNS and neurological disorders* **2(1)**: 31-39
- Träskman L, Åsberg M, Bertilsson L, Thoren P (1981) Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior. *Archives of General Psychiatry* **38**: 631-636

- Tsai SJ, Hong CJ, Hsu CC, Cheng CY, Liao WY, Song HL, Lai HC (1999) Serotonin-2A receptor polymorphism (102T/C) in mood disorders. *Psychiatry Research* **87(2-3)**: 233-237
- Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Chen TJ, Wang YC, Lin WK (2004) Association study of serotonin 1B receptor (A-161T) genetic polymorphism and suicidal behaviors and response to fluoxetine in major depressive disorder. *Neuropsychobiology* **50(3)**: 235-238
- Turecki G, Briere R, Dewar K, Antonetti T, Lesage AD, Seguin M, Chawky N, Vanier C, Alda M, Joover R, Benkelfat C, Rouleau GA (1999) Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide. *American Journal of Psychiatry* **156(9)**: 1456-1458
- Turecki G, Sequeira A, Gingras Y, Seguin M, Lesage A, Tousignant M, Chawky N, Vanier C, Lipp O, Benkelfat C, Rouleau GA (2003) Suicide and serotonin: study of variation at seven serotonin receptor genes in suicide completers. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics* **118(1)**: 36-40
- Van Praag HM, Plutchik R, Conte H (1986) The serotonin hypothesis of (auto)aggression. Critical appraisal of the evidence. *Annals of the New York Academy of Sciences* **487**: 150-167
- Walitza S, Wewetzer C, Warnke A, Gerlach M, Geller F, Gerber G, Gorg T, Herpetz-Dahlmann B, Schulz E, Remschmidt H, Hebebrand J, Hinney A (2002) 5-HT(2A) promoter polymorphism -1438G/A in children and adolescents with obsessive-compulsive disorders. *Molecular Psychiatry* **7**: 1054-1057
- Wassermann D (2001) A stress-vulnerability model and the development of the suicidal process. In: Wassermann D (2001) Suicide – an unnecessary death. *Martin Dunitz Ltd, London*: 14-27
- Weinacker B, Schmidtke A, Löhr C. (2003) Epidemiologie von Suizid und Suizidversuch. In: Giernalczyk T (2003) Suizidgefahr – Verständnis und Hilfe (2. Auflage). *DGVT-Verlag, Tübingen*

- Weissmann M, Fox K, Klerman GL (1973) Hostility and depression associated with suicide attempts. *American Journal of Psychiatry* **130(4)**: 450-455
- Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen HU, Yeh EK (1999) Prevalence of suicide ideation and suicide attempts in nine countries. *Psychological medicine* **29(1)**: 9-17
- Wender PH, Seymour SK, Rosenthal D, Schulsinger F, Ortmann J, Lunde I (1986) Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Archives of General Psychiatry* **43**: 923-929
- Wittchen HU, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M (1997) Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse I: Psychische Störungen. *Hogrefe, Göttingen*
- Wolfersdorf M (1995) Suizidalität – Begriffsbestimmung und Entwicklungsmodelle suizidalen Verhaltens. In: Wolfersdorf M, Kaschka WP [Hrsg.] (1995) Suizidalität – Die biologische Dimension (Tropon-Symposium, Bd. 10). *Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York*: 1-16
- WHO Geneva (2002) World report on violence and health. *Online-Book Chapter 7*: 185, 191
- Wing JK, Cooper JE, Sartorius N (1974) Measurement and classification of psychiatric symptoms. *University Press, Cambridge*
- Zalsman G, Frisch A, Bromberg M, Gelernter J, Michaelovsky E, Campino A, Erlich Z, Tyano S, Apter A, Weizman A (2001) Family-based association study of serotonin transporter promoter in suicidal adolescents: no association with suicidality but possible role in violence traits. *American journal of medical genetics* **105(3)**: 239-245
- Zalsman G, Anderson GM, Peskin M, Frisch A, King RA, Vekslerchik M, Sommerfeld E, Michaelovsky E, Sher L, Weizman A, Apter A (2005a) Relationships between serotonin transporter promoter polymorphism, platelet serotonin transporter binding and clinical phenotype in suicidal and non-suicidal adolescent inpatients. *Journal of neural transmission* **112(2)**: 309-315

- Zalsman G, Frisch A, Baruch-Movshovits R, Sher L, Michaelovsky E, King RA, Fischel T, Hermesh H, Goldberg P, Gorlyn M, Misgav S, Apter A, Tyano S, Weizman A (2005b) Family-based association study of 5-HT(2A) receptor T102C polymorphism and suicidal behavior in Ashkenazi inpatient adolescents. *International journal of adolescent medicine and health* **17(3)**: 231-238
- Zalsman G, Huang Y, Oquendo MA, Burke AK, Hu X, Brent DA, Ellis SP, Goldman D, Mann J (2006) Association of a triallelic serotonin transporter gene promotor region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of Depression. *American journal of psychiatry* **163**: 1588-1593
- Zaw KM (1981) A suicide family. *British journal of psychiatry* **139**: 68-69
- Zhang HY, Ishigaki T, Tani K, Chen K, Shih JC, Miyasato K, Ohara K, Ohara K (1997) Serotonin2A receptor gene polymorphism in mood disorders. *Biological Psychiatry* **41(7)**:768-773
- Zhuang X, Gross C, Santarelli L, Compan V, Trillat A-C, Hen R (1999) Altered emotional states in knockout mice lacking 5-HT1A or 5-HT1B receptors. *Neuropsychopharmacology* **21**: 52S-60S

DANKSAGUNG

Ich möchte mich ganz herzlich bei all denen bedanken, die zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle sind Herr PD Dr. med. Dan Rujescu und Frau Dipl.-Psych. Ina Giegling zu nennen. Vielen Dank für das Thema, für die Begleitung in der einführenden Famulatur, während der experimentellen Phase und auch darüber hinaus. Danke für die Möglichkeit, zu jeder Tages- und Nachtzeit Zugang zum Labor zu haben und unkompliziert sämtliche notwendigen Geräte und Materialien zur Verfügung gestellt zu bekommen. Danke auch für die Organisation von Fortbildungen und von privaten Treffen mit dem gesamten Doktoranden-Team. Ihr habt es geschafft, Wertschätzung und eine nette Atmosphäre zu vermitteln. Danke für Eure Geduld, Euer Verständnis, Eure Hilfsangebote und Eure Ermutigungen, nicht aufzugeben! Dir Ina, herzlichen Dank für alle statistischen Auswertungen und Erklärungen dazu. Und danke für Euer gewissenhaftes Korrigieren und für alle guten Vorschläge. Dieser Dank gilt ganz besonders auch Frau Annette Hartmann. Danke für all die Zeit und Geduld, die Du zum Korrekturlesen investiert hast.

Ich möchte mich für die gute und schöne Zusammenarbeit mit allen Mitdoktoranden bedanken und dabei besonders Andrea Ebner, Anton Gietl und Andre Kirner erwähnen.

Herzlichen Dank auch allen Patienten und Probanden, die sich bereitwillig für Blutentnahme und beinahe endlose Befragungen zur Verfügung gestellt haben. Ich habe von Ihrer Offenheit und Ihren Lebenserfahrungen zweifellos auch persönlich profitiert.

Besonders möchte ich mich auch bei meiner Familie für deren Unterstützung bedanken. Ich weiß, dass meine Oma und meine Eltern keine Gelegenheit ausgelassen haben, mich im Gebet zu begleiten. Danke Euch für Euer Mitfiebern und für jede Ermutigung. Der gleiche Dank gilt auch Uta Gottschalk. Danke für jedes Gebet und danke für den Doktorbär, der alle Arbeit fleißig mitverfolgt hat. Danke auch allen anderen Geschwistern für jede Nachfrage, jedes aufmunternde Wort und alles Zuhören und wenn nötig auch für das „In Ruhe Lassen“.

Auf keinen Fall will ich meine Vermieter und Freunde, Familie Damoiseaux und Familie Geiser vergessen. Danke für Euer Begleiten und Mittragen und danke für jede Mahlzeit, zu der ich mich mit an den fertig gedeckten Tisch setzen konnte. Danke auch für jede Ermutigung und Ablenkung.

Danke, mein Vater im Himmel, für all die wertvollen Menschen, die du mir zur Seite gestellt hast und danke, Herr Jesus, für dein tägliches Begleiten!

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 02.09.1976
Geburtsort: Remscheid (Nordrhein-Westfalen)
Familienstand: ledig

Schulbildung

09/1982-07/1986 Grundschule im Landkreis Dachau
09/1986-06/1995 Deutschherren-Gymnasium in Aichach

Hochschulbildung

09/1995-10/2002 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Praktisches Jahr

08/2001-11/2001 Chirurgische Klinik, Stadtspital Triemli Zürich(CH)
12/2001-03/2002 Medizinische Poliklinik, Klinikum Innenstadt, LMU München
04/2002-07/2002 Psychiatrische Klinik, Klinikum Innenstadt, LMU München

Ärztin im Praktikum

04/2003-09/2004 Medizinische Abteilung für Nieren- und Hochdruckerkrankungen,
Chefarzt Prof. Dr. med. Johannes Mann
Städtisches Krankenhaus München-Schwabing

Assistenzärztin

12/2004-08/2006 Psychosomatische Abteilung Klinik SGM Langenthal(CH)
Chefarzt Dr. med. René Hefti
09/2006-08/2007 Gynäkologie und Geburtshilfe Regionalspital Emmental, Burgdorf(CH)
Chefarzt Dr. med. Matthias Scheidegger

Hobbys / Persönliches

Bei strahlendem Sonnenschein liebe ich Wandern und Fahrradfahren.
Wenn es regnet und stürmt genieße ich anregende Gespräche bei einer heißen Tasse Tee mit Spekulatius.