

# Genetik suizidalen Verhaltens

D. Rujescu<sup>1</sup>; P. Zill<sup>1</sup>; M. Rietschel<sup>2</sup>; W. Maier<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München; <sup>2</sup>Zentralinstitut für seelische Gesundheit Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim; <sup>3</sup>Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Bonn

## Schlüsselwörter

Genetik, Suizid, Depression

## Keywords

Genetics, suicide, depression

## Zusammenfassung

Das Risiko für suizidales Verhalten wird durch ein komplexes Wechselspiel zwischen soziokulturellen Faktoren, traumatischen Lebensereignissen, psychiatrischer Vorgeschichte, Persönlichkeitsfaktoren und genetischer Vulnerabilität determiniert. Letzteres wird durch Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien unterstützt, die darauf hinweisen, dass Suizidhandlungen eine von der Heritabilität psychiatrischer Erkrankungen unabhängige genetische Komponente besitzen. Eine der größten epidemiologischen Untersuchungen konnte in diesem Zusammenhang zeigen, dass sich das Risiko für einen eigenen Suizidversuch um den Faktor 4,2 erhöhte, wenn die leibliche Mutter einen Suizidversuch begangen hatte, sowie um den Faktor 3,3 bei einem Suizidversuch des leiblichen Vaters. Dieser familiären Häufung könnte eine gewisse Vulnerabilität zugrunde liegen, die teilweise auf genetische Risikofaktoren zurück zu führen sein könnte. In diesem Artikel werden Strategien zur Suche nach genetischen Risikofaktoren für suizidales Verhalten auf molekularer Ebene aufgeführt (z. B. Kopplungs-, Assoziations-, Microarray- oder genomweite Assoziationsstudien) sowie die bisherige Datenlage zur Thematik diskutiert. Letztendlich ist zu hoffen, dass die genetische Untersuchung in Zukunft dazu beitragen kann, Patienten mit einem erhöhten Suizidrisiko zu identifizieren, sodass eine adäquate Therapie frühzeitig eingeleitet und die Suizidrate gesenkt werden kann.

## Summary

The risk of suicide-related behavior is supposed to be determined by a complex interplay of sociocultural factors, traumatic events, psychiatric history, personality traits, and genetic vulnerability. This view is supported by adoption and family studies indicating that suicidal acts have a genetic contribution that is independent of the heritability of Axis I and II psychopathology. One of the largest epidemiological studies showed that the risk for suicide attempts increased by factor 4.2 when the biological mother or by the factor 3.3 when the biological father had committed a suicide attempt. This familial accumulation of suicidal behavior could be partly due to genetic risk factors. Strategies to find genetic risk factors for suicidal behavior (e. g. linkage, association or microarray studies) as well as the current developments in this field will be discussed and reviewed. There is hope that genetic studies can be successful in their search for genetic susceptibility factors, which can be used to identify at-risk individuals needing intensified care, and thus help to decrease the suicide rate.

Suizidales Denken und Verhalten ist ein häufig vorkommendes Phänomen in der Bevölkerung. In Deutschland wird die Zahl der Suizidversuche auf jährlich 150 000 geschätzt, von denen ca. 11 000 in einem Suizid enden. Etwa 8% der Gesamtbevölkerung hatte im Verlauf des Lebens jemals Suizidgedanken und 2% einen Suizidversuch (80, 121). Das Suizidrisiko ist generell bei psychischen Störungen erhöht. Dabei stehen im Vordergrund affektive Störungen, Suchterkrankungen, akute Schizophrenien sowie Persönlichkeitsstörungen (13, 28, 35, 57, 59, 85, 110, 117, 159). Risikofaktoren für suizidales Verhalten sind unter anderem wiederholte Suizidideen, bereits erfolgte Suizidversuche, krisenhafte Lebenssituationen, zu denen familiäre bzw. soziale Belastungen und ernsthafte bzw. chronische Krankheiten zählen sowie suizidales Verhalten in der Familie (77, 80, 117).

## Familiäre Häufung suizidalen Verhaltens

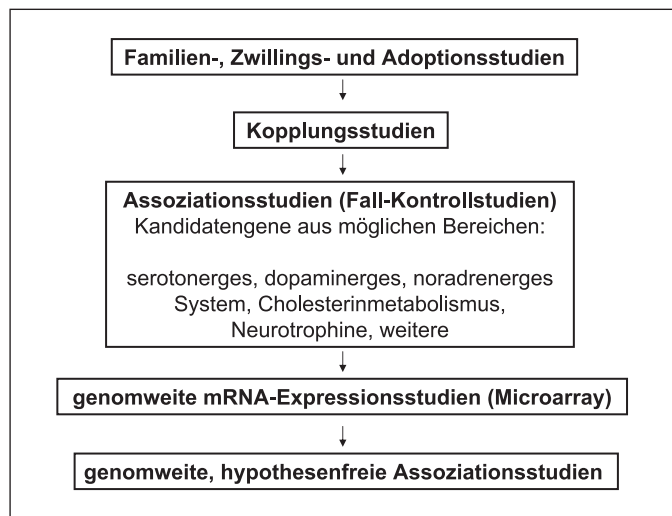
Familienstudien zeigen ein erhöhtes Risiko für Suizidalität bei Kindern von Eltern mit suizidalem Verhalten, insbesondere mit vollendetem Suizid (7, 11, 13, 76, 83, 109). Eine der größten epidemiologischen Untersuchungen konnte darüber hinaus zeigen, dass sich das Risiko für einen Suizidversuch um den Faktor 4,2 erhöhte, wenn die leibliche Mutter einen Suizidversuch begangen hatte, um den Faktor 3,3 bei einem Suizidversuch des leiblichen Vaters, um den Faktor 4,5 bei Geschwistern mit Suizidversuch sowie um den Faktor 3,7, wenn generell ein Familienmitglied einen Suizidversuch durchführte. Bei Suizidversuchen bei zwei oder mehr Familienmitgliedern stieg das Risiko für einen Suizidversuch um das 7,3-fache (84). Diese familiäre Häufung könnte sowohl auf ein gelerntes dysfunktionales Problemlöseverhalten hinweisen als auch auf eine genetisch bedingte Vulnerabilität (76, 83). Um diesen genetischen Anteil zu prüfen erfolgten Zwillings- und Adoptionsstudien. Roy und Kolle-

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dan Rujescu  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Ludwig-Maximilians-Universität  
Nußbaumstr. 7, 80336 München  
Dan.Rujescu@med.uni-muenchen.de

## Genetics of suicide-related behavior Nervenheilkunde 2009; 28: 211–216

Eingegangen am: 8. Dezember 2008;  
angenommen am: 13. Januar 2009



**Abb. 1**  
Übersicht über  
mögliche genetische  
Ansätze

## Serotonerges System

Eine Reihe von Befunden weist darauf hin, dass suizidale Handlungen im Zusammenhang mit erniedrigter serotonerger Neurotransmission stehen (79). Für eine Beteiligung des serotonergen Systems an suizidalem Verhalten sprechen Post-mortem-Untersuchungen, die Veränderungen des serotonergen Systems besonders im präfrontalen Kortex zeigen, z. B. in der Dichte prä- und postsynaptischer Serotoninbindungsstellen (5, 81). Klinische Studien zeigten erniedrigte Spiegel des Serotoninmetaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im Liquor von Suizidpatienten (6) sowie häufig in Zusammenhang mit impulsiv/aggressivem Verhalten (6, 142). Insgesamt scheint es einen Zusammenhang zwischen erniedrigter serotonerger Funktion und impulsiv/aggressiven sowie suizidalem Verhalten zu geben, weswegen die Untersuchung von Genen aus dem serotonergen System erfolgversprechend schien.

Die Enzyme **Tryptophanhydroxylase 1 und 2** sind die Schrittmacherenzyme der Serotoninsynthese. Sie katalysieren die Hydroxylierung von Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan, welches anschließend zu Serotonin decarboxyliert wird. Eine signifikante Assoziation des häufig untersuchten A218C-Polymorphismus in Intron 7 des TPH1-Gens mit suizidalem Verhalten konnte zwar in einer frühen Metaanalyse nicht identifiziert werden (68), spätere Metaanalysen zeigten jedoch eine signifikante Assoziation des A-Alles mit suizidalem Verhalten (8, 115). TPH2 scheint dabei im Vergleich zu TPH1 eine wichtigere Rolle im Gehirn einzunehmen, da TPH1 Knock-out-Mäuse nur ein mäßig erniedrigtes Serotonin im Hippocampus und im frontalen Kortex aufwiesen (153). Eine Untersuchung der Assoziation von zehn SNPs im TPH2-Gen mit suizidalem Verhalten zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit vollendetem Suizid, sowohl auf Einzel-SNP-Ebene als auch für mehrere Haplotypen (164). Eine weitere Studie bestätigt einen Zusammenhang von TPH2 mit suizidalem Verhalten (163), während weder in einem bipolaren (26) noch in einem schizophrenen Patientenkollektiv (27) Assoziationen festgestellt werden konnten. In einem Kollektiv alkoholabhängiger Probanden konnte ebenfalls keine Assoziation suizidalen Verhaltens mit Polymorphismen im TPH1- und TPH2-Gen identifiziert werden (61, 165).

gen konnten zeigen, dass die kumulativen Konkordanzraten für vollendeten Suizid für eineiige Zwillinge bei 11,3% und für zweieiige Zwillinge bei 1,8% lagen (111). Darüber hinaus schätzte eine Studie an 6000 Zwillingen eine Heretabilität von 40 bis 55% unter der Annahme einer multifaktoriellen Übertragung (135). Adoptionsstudien unterstützen die Annahme einer genetischen Komponente suizidalen Verhaltens, indem sie zeigen, dass bei adoptierten Personen häufiger suizidales Verhalten beobachtet werden konnte, wenn es auch in der biologischen Familie Hinweise gab (14, 124, 125, 157). Interessanterweise ist ein wesentlicher Anteil der Suizide bei den biologischen Angehörigen nicht mit diagnostisch identifizierbaren psychiatrischen Erkrankungen verbunden. Dies zeigt, dass genetische Faktoren suizidalen Verhaltens nicht ausschließlich auf eine psychische Störung zurückzuführen sind (104), sondern, dass es genetische Faktoren gibt, die auch unabhängig von möglichen psychischen Erkrankungen Risikofaktoren für suizidales Verhalten darstellen. Es erscheint daher erfolgversprechend, nach unabhängigen genetischen Risikofaktoren für suizidales Verhalten zu suchen.

Eine Möglichkeit dieser Suche bieten **Kopplungsstudien**, die bei Geschwisterpaaren, Trios (Betroffene und Eltern) und Multiplexfamilien (Familien mit mehreren Betroffenen) angewendet werden und auf einem Gen-Kartierungsverfahren basieren, wobei zunächst die mit dem zu untersuchenden Phänotypen gekoppelten Loci vor der eigent-

lichen Identifizierung der Krankheitsgene bzw. der Krankheitsgenvarianten, bestimmt werden (►Abb. 1). Für suizidales Verhalten liegen leider sehr wenige dieser Studien vor. Innerhalb des COGA- (Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism) Kollektivs aus Alkoholabhängigen und deren biologischen Verwandten wurden in einer genomweiten Kopplungsstudie 336 Mikrosatelliten an 2282 Individuen genotypisiert. Untersuchungen im Hinblick auf Suizidversuche ergaben einen signifikanten maximalen LOD-Score von 4,2 für den qualitativen Phänotypen „jemals einen Suizidversuch unternommen“ auf Chromosom 2p11 (46). Eine zweite Studie dieser Art umfasste 81 Familien mit affektiven Störungen, in welcher eine signifikante Kopplung mit suizidalem Verhalten für Position 8p22-p21 sowie für diagnosespezifische Subgruppen auf Xq25–26.1, 2p12, 5q31-q33, 6q12 und 11q25 identifiziert werden konnten (166).

Neben diesem Ansatz wurden auf dem Gebiet der Genetik des suizidalen Verhaltens insbesondere **Assoziationsstudien** (Fall-Kontrollstudien) durchgeführt. Diese basieren auf einem statistischen Vergleich der Allelfrequenzen zwischen Trägern eines bestimmten Phänotyps (Suizidalität) und Kontrollpersonen. Da bislang genetische Varianten in ausgewählten Kandidatengen untersucht wurden, ist man auf Hypothesen über die Ursachen des untersuchten spezifischen Phänotyps angewiesen. Im Weiteren soll auf diese Untersuchungen eingegangen werden.

**Monoaminoxidasen (MAO)** sind mitochondriale Enzyme, von denen die oxidative Desaminierung verschiedener biogener Amine wie Dopamin, Noradrenalin und Serotonin katalysiert wird. Es existieren zwei von verwandten aber verschiedenen Genen kodierte Monoaminoxidasen (MAOA und MAOB). MAOA desaminiert vornehmlich Serotonin und Katecholamine und ein Polymorphismus (VNTR) in der Promoterregion des Gens unterliegt kopienpezifisch einer differierenden Transkriptionsrate (118). Während einige Arbeitsgruppen keinen Zusammenhang zwischen diesem VNTR und suizidalem Verhalten detektieren konnten (53, 65, 93), fanden Ho und Koautoren in einer Stichprobe mit affektiver Störung einen Hinweis auf einen geschlechtsspezifischen Unterschied, da nicht nur der untersuchte VNTR besonders in Frauen mit Suizidversuchen assoziiert war, sondern der ebenfalls untersuchte Fnu4H1-Polymorphismus ausschließlich bei Frauen eine signifikant unterschiedliche Allelverteilung aufwies (47). Komplementäre Ergebnisse zeigten sich in der Assoziation des mit einer erhöhten Aktivität einhergehenden Allels mit vollendetem Suizid nur in depressiven Männern (31). Zusätzlich wird MAOA mit der Kontrolle aggressiv/impulsivem Verhaltens (16) sowie der Entwicklung antisozialer Persönlichkeitseigenschaften in Verbindung gebracht (22). MAOB wird im Gehirn in Astrozyten und serotonergen Neuronen am stärksten exprimiert. Verminderte MAOB-Aktivität scheint nicht diagnosespezifisch zu sein, sondern mit einem impulsiven, (auto-)aggressiven Verhalten zu korrelieren (45, 73, 106, 108, 133, 143, 150, 151). Interessanterweise zeigten auch gesunde Probanden mit erniedrigter MAOB-Aktivität höhere Werte im Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) bezüglich impulsiver und (auto-)aggressiver Persönlichkeitszüge (23), Impulsivität und Reizbarkeit (120) sowie eine achtfache Inzidenz an Suiziden und Suizidversuchen (19).

Der **Serotonintransporter (5-HTT, SLC6A4)** ist in der präsynaptischen Membran serotonerger Neurone lokalisiert und verantwortlich für die Wiederaufnahme des ausgeschütteten Serotonins aus dem synaptischen Spalt. Die 5'-Region dieses Gens enthält eine 44 bp Insertions/Deletionsvariante (5-HTTLPR), welche zur differentiellen Transporterexpression und  $V_{max}$  für die Serotoninwiederaufnahme in transformierte

Lymphoblasten führt (71). Eine Metaanalyse zu suizidalem Verhalten mit insgesamt 2 539 Individuen zeigte eine Assoziation mit suizidalem Verhalten im Sinne einer Häufung der kurzen Variante in der Gruppe der Patienten, mit einer geringen aber hoch signifikanten Odds Ratio von 1,17 (1). Dieser Befund steht im Einklang mit ersten Studien, die eine Assoziation der kurzen Variante mit negativer Emotionalität im Sinne interpersoneller Feindseligkeit und depressiver Züge zeigen, Eigenschaften, die in Patienten mit suizidalem Verhalten ausgeprägter sind (105). Dieses Ergebnis konnte zwar in einer zweiten Metaanalyse, die 18 Studien mit 3 950 Probanden umfasste, nicht bestätigt werden (74), interessanterweise war jedoch die Gewalt (das Ausmaß und die Gewalttätigkeit mit der der Versuch durchgeführt wurde) mit dem kurzen Allel assoziiert, sodass die Autoren davon ausgehen, dass dieses Allel möglicherweise mit erhöhter Impulsivität/Aggressivität einhergeht. Ein Einfluss auf die Prädisposition zu suizidalem Verhalten, insbesondere im Sinne eines intermediären Phänotypen, scheint demnach möglich, bedarf aber weiterer detaillierter Studien.

Das serotonerge System verfügt über eine große Anzahl von **Serotoninrezeptorsubtypen**, sodass Serotonin sehr verschiedene Wirkungen auf unterschiedliche Neurone und auf verschiedene Teile desselben Neurons haben kann.

Bisher ist kein direkter Zusammenhang zwischen suizidalem Verhalten und Variationen im 5-HT1B-Rezeptorgen beschrieben worden. Lediglich in einer Studie konnte eine Assoziation des G861C-SNPs mit Suizidversuchen bei Persönlichkeitsstörungen identifiziert werden (86), zehn weitere Studien an unterschiedlichen Populationen konnten dies nicht bestätigen (3, 49, 54, 55, 87, 101, 116, 137, 145, 148).

Obwohl einige Post-mortem-Studien auf eine Beteiligung des 5-HT2A-Rezeptors an suizidalem Verhalten hinweisen, da die Rezeptorbindung im präfrontalen Kortex von Suizidopfern erhöht zu sein scheint (2, 5, 15, 51, 69, 82, 134, 147), gibt es keine eindeutigen Aussagen in Bezug auf genetische Assoziationsstudien. Während die meisten Studien keine Assoziation finden (1, 12, 24, 36, 90, 92, 102, 144, 147), wird in anderen Studien über eine Assoziation von SNPs im 5-HT2A-Re-

zeptorgen mit suizidalem Verhalten und insbesondere mit Subphänotypen berichtet (21, 30, 37, 162).

Für **weitere sieben 5-HT-Rezeptoren** (5-HT1A, 1D, 1E, 1F, 2C, 5A und 5-HT6) sind Assoziationsstudien in Hinblick auf suizidales Verhalten durchgeführt worden (88, 91, 101, 136, 148). Es wurde lediglich in einer Studie für einen SNP in der Promoterregion des 5-HT1A-Rezeptors (C1019G) eine Assoziation mit vollendetem Suizid beschrieben (70), die weder in einer japanischen Stichprobe (52) noch in einer Stichprobe zu Alkoholabhängigkeit (60) bestätigt werden konnte. Auch für das 5-HT1A-Rezeptorgen konnte weder eine Assoziation mit suizidalem Verhalten noch mit impulsiv/aggressivem Verhalten aufgezeigt werden (129, 130). Insgesamt sprechen diese Ergebnisse nicht für eine starke Beteiligung genetischer Variationen in Serotoninrezeptoren an der Suszeptibilität für suizidales Verhalten.

## Noradrenerge und dopaminerge Neurotransmittersysteme

Neben dem serotonergen System werden als weitere Risikofaktoren für suizidales Verhalten auch Veränderungen in noradrenergen und dopaminergen Neurotransmittersystemen angenommen. Es liegen Assoziationsstudien vor, die z. B. für an der Katecholaminbiosynthese oder dem dazugehörigen Katabolismus beteiligte Gene Assoziationen zu suizidalem Verhalten beschreiben.

Für die **Tyrosinhydroxylase (TH)**, dem Schrittmachenzym der Katecholaminbiosynthese (72), sind sowohl erhöhte (95) als auch erniedrigte (9) TH-Mengen im Locus coeruleus von Suizidopfern beschrieben worden. Eine schwedische Studie fand eine tendenzielle Assoziation des TH-K1-Allels eines pentaallelischen Short Tandem Repeats mit einem möglicherweise protektiven Effekt in der Gesamtstichprobe sowie eine signifikante Assoziation des TH-K3-Allels mit Suizidversuchen in einer Subgruppe von Patienten mit Anpassungsstörungen (97). In einer weiteren Stichprobe konnte für zwei alternative Polymorphismen im TH-Gen jedoch kein Zusammenhang mit suizidalem Verhalten bestätigt werden (38).

Die **Katechol-O-Methyltransferase (COMT)** inaktiviert die Katecholamine Dopamin und Noradrenalin. Der funktionelle Val158Met-Polymorphismus führt zu einer alleldosisabhängigen Veränderung der COMT-Aktivität. Hierbei weisen Valinhomozygote (H) eine drei- bis vierfach höhere Aktivität im Vergleich zu Methioninhomozygoten (L) auf, mit einer intermediären Aktivität für Heterozygote (66, 156). Einige Studien zu Assoziationen dieses Polymorphismus mit aggressivem Verhalten ergaben inkonsistente Ergebnisse (58, 62, 75, 138, 139, 152, 155, 161). Untersuchungen an einer deutschen Stichprobe von Suizidpatienten und Kontrollen konnten zwar keine Assoziation mit suizidalem Verhalten per se detektieren, es bestand jedoch ein Zusammenhang zwischen dem LL-Genotyp und dem häufigeren Auftreten violenter Suizidmethoden. Des Weiteren zeigten LL-Träger mehr nach außen gerichteten Ärger, während HH-Träger ihren Ärger stärker nach innen richteten, was auf eine Beteiligung des Polymorphismus an der Ausprägung aggressiven Verhaltens spricht (113). Dieser Zusammenhang mit aggressivem Verhalten scheint zusätzlich eine geschlechtsspezifische Komponente aufzuweisen, da die Assoziation des L-Allels mit violentem Suizid sowohl in einer finnisch/US-amerikanischen (89) als auch in einer japanischen Stichprobe (94) geschlechtsabhängig zu detektieren war.

Eine mögliche Beteiligung des dopaminergen Systems lässt sich aus einer Korrelation niedriger Spiegel des Dopaminmetaboliten Homovanillinsäure im Liquor mit suizidalem Verhalten ableiten (100). Des Weiteren zeigen depressive männliche Patienten sowie depressive Patienten mit einer Suizidvorgeschichte eine abgeschwächte Wachstumshormonausschüttung auf die Gabe des Dopaminagonisten Apomorphin (98, 99). Für einen SNP in der 3'-UTR des Dopamin D2-Rezeptorgens (DRD2) konnte eine Assoziation mit einer erhöhten Anzahl von Suizidversuchen sowie Angst und Depression in Alkoholpatienten festgestellt werden (34). Eine Insertions-/Deletionsvariante mit funktioneller Relevanz (-141C) zeigte ebenfalls eine signifikante Assoziation mit Suizidalität (56), während dies für eine Stichprobe uni- und bipolarer Patienten nicht gezeigt werden konnte (47). Studien zum Dopamin D4-Rezeptor konnten für den 48 bp VNTR keine Assoziation zu Suizidversuchen feststellen (96,

160). Untersuchungen zur Dopa-Decarboxylase, welche unter anderem die Decarboxylierung von L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) zu Dopamin katalysiert, zeigten marginale Assoziationen mit Suizid, Gewalt, Ärgerausdruck und Aggression (38).

*Post mortem* Studien zeigen eine verringerte Anzahl noradrenerger Neurone im Locus coeruleus bei Suizidopfern mit einer Major Depression (4) sowie ein erhöhtes Niveau der Tyrosinhydroxylase im Hirnstamm (95). Verschiedene Gruppen konnten eine erhöhte Bindung an den adrenergen Alpha-2-Rezeptor beobachten, während dies von anderen Gruppen nicht bestätigt werden konnte (43). Diese Veränderungen könnten auch einen Sekundäreffekt auf exzessiven Stress und hohe noradrenerge Aktivität vor dem Suizid darstellen (78). Sequeira und Mitarbeiter konnten in ihrer Studie an 110 Suizidopfern sowie 130 Kontrollen für drei in der Promoterregion lokalisierte Polymorphismen keine Assoziation mit Suizid feststellen (128).

## Weitere Ansätze

Neben den bislang beschriebenen Ansätzen, gibt es eine Vielzahl weiterer Hypothesen geleiteter Untersuchungen zu suizidalem Verhalten, auf die im Weiteren exemplarisch eingegangen werden soll.

**Neurotrophine** kontrollieren die Entwicklung von Neuronen sowie die synaptische Plastizität. Insbesondere werden neurotrophe Faktoren durch wachsende Neurone ausgeschüttet und schützen diese vor Apoptose. Untersuchungen von Post-mortem-Gehirnen von 27 Suizidopfern und 21 nicht psychiatrischen Kontrollen zeigten eine signifikante Reduktion sowohl des mRNA- als auch des Proteinlevels des brain-derived neurotrophic factors (BDNF) im präfrontalen Kortex und im Hippocampus der Suizidopfer (32). Hong und Kollegen konnten für den funktionellen BDNF Val66Met-Polymorphismus keine Assoziation mit affektiven Störungen oder suizidalem Verhalten feststellen (48). Weitere Untersuchung zu Neurotrophinen zeigten, dass das minore Allele des S205L-Polymorphismus des Neurotrophinrezeptors p75NTR signifikant seltener in Suizidpatienten auftrat (64) und bringen damit Hinweise auf eine Beteiligung am suizidalen Geschehen.

Niedrige **Cholesterinspiegel** scheinen mit einem erhöhten Risiko für violentes und aggressives Verhalten assoziiert zu sein (42). Ein gestörter Cholesterinmetabolismus könnte zu einem serotonergen Defizit im ZNS beitragen und die Suszeptibilität für suizidales Verhalten erhöhen (17, 18). Durch eine experimentelle Reduktion des Gehalts an Cholesterin, dem Hauptbestandteil der Lipiddoppelmembran, konnte eine Verringerung der Serotonintransporteraktivität infolge eines Verlusts der Substrataffinität sowie einer Reduktion der maximalen Transportrate beobachtet werden (119). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Cholesterin die spezifische Ligandenbindung und die Bindungsaffinität des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors im bovinen Hippocampus moduliert (103). Eine Studie zur Assoziation von Polymorphismen in Genen, die in die Cholesterinbiosynthese oder -transport involviert sind (HMGCR, DHCR7, LPL, LDLR und APOE) mit suizidalem Verhalten sowie mit impulsiv/aggressivem Verhalten konnte keinen signifikanten Zusammenhang feststellen (67). Interessanterweise konnte zwar für den G2457A SNP in der 3'-UTR des humanen ABC-Transporters, welcher in die Aufrechterhaltung der Cholesterinhomöostase involviert zu sein scheint (123) keine Assoziation mit suizidalem Verhalten identifiziert werden (112), eine Genotypisierung weiterer SNPs zeigte jedoch eine marginale Assoziation nicht nur mit Suizidversuchen, sondern auch mit Ärgerausdrucksverhalten (41).

Darüber hinaus wurde eine Reihe weiterer Gene aus unterschiedlichen Systemen in Hinblick auf suizidales Verhalten untersucht.

Der **Substanz P** wird eine Rolle bei der Ätiologie der Depression zugeschrieben (10) sowie den Substanz-P-Rezeptorantagonisten (NK1-Antagonisten) eine mögliche antidepressive Wirkung (63). Substanz P scheint dabei in die Regulation des serotonergen Systems über den dorsalen Raphekerne involviert zu sein, welcher viele in das Vorderhirn projizierender serotonerger Neurone enthält. Das **Angiotensin-I-Converting-Enzym (ACE)** zeigte eine breite Substratspezifität und degradiert Substanz P im ZNS (132). Der funktionelle Alu Insertions/Deletionspolymorphismus in Intron 16 führt zu einer veränderten Plasmaaktivität des ACE (107). Es wurde für diese Variante in keiner der zwei untersuchten Patientenstichproben mit Ma-

jor Depression eine signifikante Assoziation mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte detektiert (50). Weitere Kandidatengene erschlossen sich aus tierexperimentellen Vorbefunden zu aggressivem Verhalten. Der **Tachykininrezeptor 1** (TACR1) war hierbei von besonderem Interesse und obwohl Assoziationsstudien mit Polymorphismen in diesem Gen keine Assoziation mit suizidalem Verhalten per se zeigten, war das Allel mit höheren Aggressivitätswerten assoziiert (39). Ebenfalls aus vorangegangenen Tierbefunden zu aggressivem Verhalten heraus wurden Polymorphismen im **Stickstoffmonoxid Neurotransmittersystem (NO)** untersucht. Eine Assoziationsstudie zur neuronalen (NOS1) sowie endotheligen (NOS3) Stickstoffmonoxidsynthase konnte für einen NOS1-Haplotypen einen signifikanten Zusammenhang mit suizidalem und aggressivem Verhalten sowie für NOS3 einen protektiven Haplotypen identifizieren (114).

Da die Häufigkeit von Suizidversuchen im Vergleich zu Suiziden bei Frauen höher als bei Männern ist (122) und sich diese Beobachtung auch auf die Major Depression ausweiten lässt, liegt die Annahme einer Beteiligung von **Östrogen-Signaltransduktionswegen** an der Ausprägung suizidalen Verhaltens nahe. Tsai und Kollegen konnten in einer Studie signifikante Unterschiede der Genotypfrequenzen von Polymorphismen im Östrogenrezeptor-Alpha-Gen bei weiblichen, nicht aber bei männlichen Patienten mit Depression feststellen (146). Keine Assoziation war für das Vorhandensein von Suizidversuchen in der Vorgeschichte detektierbar. In einer weiteren Untersuchung konnte weder ein Zusammenhang zwischen Polymorphismen im ESRI-Gen mit vollendetem Suizid oder Suizidversuchen noch mit ärger- oder aggressionsverwandtem Verhalten gezeigt werden (40).

Das **Wolfram-Syndrom** ist häufig mit schweren Depressionen, Psychosen, impulsiv/aggressivem Verhalten und Suizidversuchen vergesellschaftet (140). In einer Studie an 100 Suizidopfern und 100 Kontrollen ergab die Genotypisierung von 33 Sequenzvarianten zwar für keine dieser Varianten eine signifikante Assoziation mit suizidalem Verhalten (25), in einer weiteren Studie an 230 Kaukasiern konnte für den SNP H611R jedoch eine signifikante Assoziation mit suizidalem Verhalten festgestellt werden, wobei dem G/G-Genotyp höhere Werte von Impulsivität

und Novelty Seeking zugewiesen werden konnten (127).

**SCNA8 und VAMP4:** Wasserman und Kollegen genotypisierten 250 SNPs in Genen mit Bedeutung für die Signaltransduktion bzw. die Entwicklung im Zentralnervensystem und damit potenzieller Relevanz für suizidales Verhalten (154). In 77 Trios konnten sie mittels TDT eine signifikante Assoziation mit einem Marker im SCN8A-Gen zeigen, welches für das Alpha-Polypeptid eines im ZNS exprimierten spannungsabhängigen Natriumkanals kodiert (20, 29). Des Weiteren fanden sich Assoziationen mit dem VAMP4-Gen, welches möglicherweise eine Rolle beim vesikulärem Transport in der Synapse spielt (33).

### Fazit

Insgesamt lässt sich sagen, dass weder für die ursprünglich angenommenen vielversprechenden serotonergen Gene noch für eine Vielzahl von weiteren Kandidatengenen valide Assoziationen mit suizidalem Verhalten per se vorliegen. Dies hat mehrere Gründe. Für einige Genvarianten, die in der Ursprungsuntersuchung positive Befunde zeigten, wurden bislang keine weiteren Replikationsuntersuchungen durchgeführt und/oder Replikationsergebnisse zeigten inkonsistente Befunde. Inkonsistente Befunde können einerseits dadurch bedingt sein, dass die Erstuntersuchung falsch positive Befunde lieferte, das heißt, die untersuchten Gene bzw. Genvarianten tatsächlich keinen Beitrag leisten. Andererseits ist es auch möglich, dass die Nichtreplizierbarkeit positiver Befunde auf statistische und methodische Probleme des Untersuchungsansatzes wie unzureichende Stichprobengrößen und ethnische sowie phänotypische nicht homogene Stichproben zurückzuführen sind.

Aus dieser Beobachtung heraus versprechen hypothesenfreie Ansätze wie z. B. genomweite **mRNA-Expression (Microarray)** hoffnungsvoll zu sein. Microarray-Studien aus humanem Post-mortem-Gewebe des dorsolateralen und ventralen präfrontalen Kortex von 19 Suizidopfern und 19 Kontrollen ergaben weder auf Einzelgenebene noch in Signalkaskaden (pathways) signifikante Expressionsunterschiede, wobei die Selektion der verwendeten Region als mögliche Ursache für dieses Ergebnis diskutiert wird (131). Andere Micro-

### Ausblick

Eine weitere Möglichkeit, die Schwächen des Kandidatengenansatzes zu überwinden, ergibt sich mit der Weiterentwicklung der Genotypisierungstechniken, die mittlerweile die parallele Genotypisierung von einer Million und mehr SNPs bei einer Person erlauben. Diese genomweiten **Assoziationsstudien** könnten dazu beitragen, völlig neue und unerwartete genetische Ursachen für suizidales Verhalten oder assoziierte Phänotypen zu erhalten. So konnte in einer Studie mit 420 000 Markern zu Neurotizismus an 4 000 Personen eine Assoziation mit einem neuen Gen (MAMDC1) als Risikofaktor für erhöhten Neurotizismus gefunden werden (149). Es

array-Untersuchungen im orbitalen Gyrus von Suizidopfern mit einer Major Depression und Kontrollen wiesen auf die Bedeutung verschiedener experimenteller Parameter hin (44). In dieser Stichprobe konnte eine differenzielle Expression verschiedener Gene identifiziert werden, unter anderem des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptors, für den eine Heraufregulation um das 1,8-fache bei depressiven Suizidenten beobachtet wurde. Den in einer japanischen Stichprobe identifizierte Zusammenhang des 14-3-3 Epsilon mit Suizid wurde durch signifikante Assoziation zweier SNPs in diesem Gen mit vollendetem Suizid bestärkt (158). Sequeira und Koautoren konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen erniedrigter Expression der Sperminderase N1-Acetyltransferase (SSAT) mRNA im dorsolateralen präfrontalen und im Motorkortex bei vollendetem Suizid detektieren und durch nachfolgende Genotypisierung eine Assoziation des SSAT342C-Allels mit suizidalem Verhalten nachweisen (126). Darüber hinaus konnte in Microarray-Experimenten für neun Transkripte eine mittels quantitativer RT-PCR validierte differenzielle Genexpression im orbitofrontalen Kortex von Suizidopfern nachgewiesen werden (141). Zwar sind die funktionelle Relevanz dieser sowie mögliche kausale Genvarianten noch nicht bekannt. Genexpressionsstudien könnten jedoch zur Aufklärung neurobiologischer Hintergründe suizidalen Verhaltens sowie zur Identifizierung neuer Kandidatengene und Pathways dienen.

bleibt abzuwarten, ob diese neuen Ansätze einen erhofften Beitrag zur Aufklärung des genetischen Risikos des suizidalen Verhaltens leisten können, entscheidend wird zudem die weitere Einbeziehung intermediärer Phänotypen, wie Aggression, Impulsivität oder Neurotizismus sein, die möglicherweise zeigen werden, dass zwar mit suizidalem Verhalten per se wenige Assoziationen zu finden sein werden, möglicherweise mit diesen genauer umschriebenen Endophänotypen als Risikofaktoren für suizidales Verhalten jedoch schon. Weitere Studien in dieser Richtung werden hoffentlich in den nächsten Jahren tiefere Einblicke in die Genetik suizidalen Verhaltens erlauben.

Wichtig ist es, ausreichend große Familien- und Patientenstichproben zu rekrutieren und diese aufwendig klinisch zu charakterisieren. Nur so können relevante Aussagen zu speziellen genetischen Risikofaktoren möglich sein. Um z. B. ein Prädispositionsgen, welches das Erkrankungsrisiko um das zweifache erhöht, mittels Kopplungsanalyse identifizieren zu können, werden mehr als 2000 Familien benötigt. Diese Zahl kann je nach

der Frequenz der genetischen Variante des Prädispositionsgens in der Bevölkerung oder wenn Gen-Umweltinteraktionen berücksichtigt werden sollen, auf mehrere Millionen ansteigen. Realistischer sind die Zahlen für Assoziationsstudien, aber auch hier werden einige Tausend Patienten zum Nachweis eines Suszeptibilitätsgens benötigt. Solche großen Patienten- und Kontrollkollektive können nur im Rahmen multizentrischer nationaler und internationaler Kooperationen erreicht werden, wie in Deutschland im Rahmen der Kompetenznetze für die Medizin. Durch überregionale Kooperationen innerhalb des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) seit 1999 geförderten Kompetenznetz „Depression/Suizidalität“ stehen über 1000 klinisch umfangreich charakterisierte Patienten in den zuständigen Zentren der Psychiatrischen Kliniken in München und Bonn innerhalb des Teilprojektes 5 (Molekulargenetik/Pharmakogenetik) für genetische Untersuchungen zur Verfügung.

Letztlich wird das Verständnis der genetischen Grundlagen suizidalen Verhaltens so-

wie affektiver Störungen auch das Zusammenwirken mit nicht biologischen Umweltfaktoren besser erklären können. Es ist sicher, dass es nicht das EINE Gen für suizidales Verhalten geben wird, sondern dass es sich stets um ein Zusammenspiel vieler verschiedener Gene sowie um das Interagieren vieler psychischer, psychosozialer, und/oder biologischer Faktoren handeln wird. Die Kenntnis valider Risikofaktoren sowie eine individuelle Risikoeinschätzung in der psychiatrischen und psychotherapeutischen Praxis ist für eine sorgfältige Diagnose der Suizidalität und der damit verbundenen einleitenden therapeutischen Maßnahmen erforderlich. Diese Risikoabschätzung sollte routinemäßig ebenfalls genetische Aspekte beinhalten. Es ist abzusehen, dass es gerade auf diesem Gebiet durch die rasante Entwicklung der Genomik in den nächsten Jahren viele neue Risikofaktoren für suizidales Verhalten geben wird.

Die Literatur zu diesem Artikel finden Sie online unter [www.schattauer.de](http://www.schattauer.de) oder [www.nervenheilkunde-online.de](http://www.nervenheilkunde-online.de).