

Thomas Bronisch

Neurobiologie von suizidalem Verhalten und Aggression

Neurobiology of Suicidal Behaviour and Aggression

Zusammenfassung

Im Gegensatz zu aggressivem Verhalten ist suizidales Verhalten im Tierreich nicht zu finden. Der Suizid setzt Selbstreflexion voraus, d. h., das Individuum muss zwischen seinem beobachtenden und seinem erlebenden Ich unterscheiden können. Die Tatsache, dass suizidales Handeln eine genuin menschliche Eigenschaft zu sein scheint, legt nahe, den topographisch-anatomischen Ort für ein solches Verhalten in den phylogenetisch jüngsten Bereichen des Gehirns anzusiedeln, nämlich dem Stirnhirn und hier wiederum im sog. präfrontalen Cortex.

Biochemische Studien beinhalten Post-mortem-Studien, Liquorstudien, endokrine Stimulationstests, Erfassung peripherer Parameter sowie molekulargenetische Untersuchungen. Als wichtigster Befund ist hierbei eine Dysfunktion des serotonergen Transmittersystems anzusehen, aber auch eine Dysregulation des Stresshormonsystems, welches das serotonerge System beeinflusst. Diese neurobiologischen Befunde korrelieren mit den Verhaltensparametern Impulsivität und Aggressivität, wobei Aggressivität sowohl nach innen (Autoaggressivität/suizidales Verhalten) wie nach außen (Heteroaggressivität) gerichtet zu sein scheint und in Bezug auf suizidales Verhalten vor allem violente Suizidmethoden beinhaltet. Des Weiteren sind diese biologischen Befunde weitgehend unabhängig von psychiatrischen, insbesondere depressiven Erkrankungen zu sehen. Schließlich sind Impulsivität und Aggressivität auch vereinbar mit einem dysexekutiven Syndrom im Sinne einer Störung des dorsolateralen präfrontalen Cortex.

Eines der größten Probleme in der Behandlung suizidaler Patienten ist die mangelnde Vorhersehbarkeit und Kontrolle von – weiterem – suizidalem und aggressivem Verhalten. Dies mag einerseits an der fehlenden Einsicht der Patienten liegen, sich einer längerfristigen Therapie, vor allem nach einem Suizidversuch, zu unterziehen. Auf der anderen Seite mag es auch an der biologisch mitbegründeten fehlenden Impulskontrolle liegen mit einer Neigung zu überschießender Auto- und Heteroaggressivität. Impulsivität, Auto- und Heteroaggressivität sind aber psycho- wie pharmakotherapeutisch schlecht zu behandeln, wie empirische Studien zeigen. Auf der Grundlage eines umfassenderen Verständnisses pathobiochemischer Mechanismen ließen sich möglicherweise neuartige präventive und therapeutische Ansätze erarbeiten. So belegen kontrollierte Therapiestudien eine Reduktion von Suizidversuchen und Aggressivität durch Substanzen, die dem serotonergen Defizit entgegenwirken, wie zum

Beispiel Lithium und SSRIs, aber auch durch Neuroleptika, speziell atypische Neuroleptika.

Schlüsselwörter

suizidales Verhalten – Aggression – Neurobiologie – serotonerges System – Stresshormonsystem – Pharmakotherapie – Psychotherapie

Summary

Suicidal behavior could not be detected in animals in contrast to aggressive behavior. Suicide seems to be exclusively confined to men considering the phylogenesis. Suicide needs as a prerequisite self-reflection, i. e. the individual has to differentiate between an observing and an experiencing ego. From the topographical-anatomical point of view suicidal behaviour as a genuine human property may be located in the phylogenetically youngest area of the brain, i.e. the forebrain and – more distinctly – the so called prefrontal cortex.

Biochemical studies include post-mortem studies, CSF studies, endocrine stimulation tests, assessment of peripheral parameters as well as molecular genetic studies. The main findings are related to a dysfunction of the serotonergic transmitter system, but also to a dysregulation of the stress hormone system influencing the serotonergic system. The neurobiological findings correlate with behavioural parameters such as impulsivity and aggressiveness. Aggressiveness may be inward (auto-aggressiveness/suicidal behaviour) or outward (hetero-aggressiveness), whereby the biochemical findings are primarily related to violent suicide attempts. Furthermore, the biological underpinnings of suicidal behaviour seem to be quite independent from psychiatric disorders such as depressive disorders. Finally, impulsivity and aggressiveness are compatible with a dysexecutive syndrome in the sense of a dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex.

The lack of predictability and control of – further – suicidal behaviour is one of the salient problems in the treatment of suicidal patients. This might, on the one hand, be based on a lack of insight in the necessity of a long-term treatment, especially after a suicide attempt. On the other hand, this might also be a consequence of an at least partly biologically determined lack of impulse control with a preponderance of auto- and hetero-aggressiveness. Impulsivity, auto- and hetero-aggressiveness are treatable only to a limited extent, either using psycho- or pharmacotherapy, as empirical studies could demonstrate. Preventive and therapeutic approaches

should be developed on the basis of a more complex understanding of pathobiochemical mechanisms of suicidal behaviour and aggressiveness. Controlled therapy studies could already demonstrate a reduction of suicide attempts after administering compounds reducing the serotonergic deficit such as lithium and SSRIs as well as neuroleptics – especially atypical neuroleptics.

Keywords

suicidal behaviour – aggression – neurobiology – serotonergic system – stress hormone system – pharmacotherapy – psychotherapy

■ 1 Einleitung

Im Gegensatz zu aggressivem Verhalten ist suizidales Verhalten im Tierreich nicht zu finden. Der Suizid setzt Selbstreflexion voraus, d. h., das Individuum muss zwischen seinem beobachtenden und seinem erlebenden Ich unterscheiden können. Den Menschen zeichnet eine solche Fähigkeit aus, im Tierreich vermuten wir sie bei unseren nächsten Verwandten, den Primaten. Dabei fehlt ein direktes Tiermodell für Suizidalität (Crawley et al., 1985; Kraemer und Clarke, 1991). Selbst bei Primaten, bei denen – in seltenen Fällen – Fremdaggression bis hin zur Tötung des Artgenossen und Selbstverstümmelung vorkommen, wurden weder in freier Wildbahn noch in geschlossenen Gehegen Suizide beobachtet (Eibl-Eibesfeldt, 1995).

Die enge Verknüpfung von Depression und Suizidalität schlug sich auch in sämtlichen weltweiten psychiatrischen Klassifikationssystemen nieder, die Suizidalität nicht als eigenständige psychische Störung ansahen, sondern als *ein* Symptom einer depressiven Störung. Sigmund Freud verfasste eine der ersten psychologischen Theorien über die Entstehung von suizidalem Verhalten in seiner Arbeit „Trauer und Melancholie“ (1917). Für Freud war die Psychodynamik von suizidalem Verhalten und Depression nicht unterschiedlich, d. h., suizidales Verhalten und Depression sind anzusehen als eine Wendung der Aggression gegen das eigene Ich und eine ambivalente Einstellung gegenüber den Objekten (d. h. anderen Personen). Die Wendung der Aggression gegen das eigene Ich ist ausgedrückt durch Schuldgefühle, Selbstentwertung und schließlich in letzter Konsequenz Selbsttötung.

Für Menninger (1938) besitzt jeder Mensch ein angeborenes selbstdestruktives Allel, im Sinne der Triebtheorie einen Destruktionstrieb. Dieser Destruktionstrieb, von S. Freud in „Jenseits des Lustprinzips“ (1920) beschrieben, wird normalerweise durch das eigene Ich als triebregulierende Instanz in Schach gehalten. Es besteht also eine angeborene Tendenz des Menschen zur Selbstzerstörung und Aggressivität nach außen, die ihm allerdings nicht bewusst ist und die durch eine Schwächung des Ichs zum Vorschein kommt.

Menningers Theorie der Selbstdestruktivität hebt sich somit auch von der Suizidtheorie Freuds ab, die ja im Wesentlichen eine Theorie der Depression ist. Bei Freud (1917) wendet sich die Aggression des Depressiven gegen das eigene Ich, da er die Aggression nicht gegen andere Menschen richten darf.

Würde er dieses tun, verlöre er die andere Person, ohne die er nicht leben kann. Bei Freud ist also die Aggression nicht angeboren, sondern Folge einer ambivalenten Einstellung gegenüber anderen Personen, für die der Depressive zugleich Liebe und Hass empfindet.

■ 2 Definition von Suizidalität und Aggressivität – Impulsivität

2.1 Definition von Suizidalität

Drei Begriffe sind zu definieren, die Formen suizidalen Erlebens und Verhaltens beinhalten:

- Suizidideen
- Suizidversuche
- Suizide

Suizidideen können bedeuten: Nachdenken über den Tod im Allgemeinen und den eigenen Tod, Todeswünsche und suizidale Ideen im engeren Sinne. Hierbei handelt es sich um direkte Vorstellungen von der Suizidhandlung, d. h. „Ich möchte mich umbringen“ und „Wie kann ich mich umbringen?“. Die heute generell anerkannte Definition von Suizidversuch, im Englischen auch als Parasuizid bezeichnet, stammt von der Arbeitsgruppe der WHO von 1989 (Platt et al., 1992) und wurde zunächst in Englisch publiziert. Die autorisierte deutsche Version lautet wie folgt:

„Eine Handlung mit nicht tödlichem Ausgang, bei der ein Individuum absichtlich ein nicht habituelles Verhalten beginnt, das ohne Intervention von dritter Seite eine Selbstschädigung bewirken würde, oder absichtlich eine Substanz in einer Dosis einnimmt, die über die verschriebene oder im Allgemeinen als therapeutisch angesehene Dosis hinausgeht und die zum Ziel hat, durch die aktuellen oder erwarteten Konsequenzen Veränderungen zu bewirken.“

Diese Definition beinhaltet einerseits eine aktive Intention, sich selbst zu schädigen, aber nicht unbedingt sich zu töten. Der Todeswunsch war von Kreitman als nicht notwendig erachtet worden (Kreitman, 1986). Andererseits schließt diese Definition eine aktive Handlung mit dem Ziel der Veränderung äußerer Gegebenheiten ein. Sie berücksichtigt aber nicht eine Gruppe von selbstschädigenden Verhaltensweisen, die von einigen Autoren, wie z. B. Karl Menninger (1938), als verzögerte Selbsttötung beschrieben werden: Alkohol-, Medikamenten- und Drogenabhängigkeit, Magersucht oder u. U. auch riskante sportliche Aktivitäten mit einem hohen Risiko für Leib und Leben des Betroffenen (riskante Formen von Bergsteigen, Drachenfliegen, Skifahren, Autofahren etc.). Bei diesen Verhaltensweisen nimmt Karl Menninger einen dem Betroffenen nicht bewussten Todeswunsch an. Jedoch fehlen hier die aktive oder die aktive, bewusste Intention zu sterben sowie die auf einen kurzen Zeitraum begrenzte absichtliche Selbstschädigung. Schließlich vermisst man in der WHO-Definition die Frage nach dem Motiv der Suizidhandlung. Ein Suizid beinhaltet letztlich einen zum Tode führenden Suizidversuch.

Unter Selbstschädigung versteht man das sich absichtliche Zufügen von Verletzungen, die zu einer Läsion des Körpergewebes führen. Hierzu gehören: sich mit einem spitzen Ge-

genstand schneiden, sich Verbrennungen zufügen, sich Substanzen injizieren, die zu einer Entzündung und Eiterung bis hin zu einer Nekrose des betroffenen Gewebes führen können. Suizidversuche können sich mit Selbstschädigung überschneiden, da Suizidversuche mit einer Schädigung eines Gewebes einhergehen können. Beide müssen und können voneinander unterschieden werden. Ein Suizidversuch setzt immer die Intention, sterben zu wollen, voraus. Diese Intention kann mehr oder minder stark ausgeprägt sein. Die Selbstschädigung geht ohne Intention zu sterben einher, wenn auch die Verletzungen zu schwerwiegenden körperlichen Folgen und zu einem tödlichen Ausgang führen können (z. B. durch Verletzungen von größeren Gefäßen) (Bronisch, 2005).

2.2 Definition von Aggression

Aggression ist die beabsichtigte oder tatsächliche Zufügung von Reizen, die einem anderen Subjekt oder einem Objekt Schaden oder Schmerzen zufügen. In der neueren Psychologie wird der Aspekt der Beabsichtigung, also die Intention, als entscheidendes Merkmal für die Definition von Aggression gesehen. Aggression in einem vektoriellen Schema mit den drei Komponenten Affekt (*anger*), Verhalten (*injurious*) und Absicht (*intent*) charakterisiert (Archer und Browne, 1989).

Die am meisten im angloamerikanischen Raum benutzte Klassifikation von Aggression ist die von „premeditated“ versus „impulsive“ aggression. Premeditated aggression (vorsätzliche Aggression) beinhaltet ein geplantes Verhalten, das nicht typischerweise mit Frustration einhergeht oder eine Antwort auf unmittelbare Bedrohung ist (Barratt und Felthouse, 2003; Siever, 2008). Premeditated violence ist nicht begleitet von autonomer Erregung und ist mit klaren Zielen im Kopf geplant. Im Gegensatz dazu ist impulsive Aggression charakterisiert durch ein hohes Maß an autonomer Erregung und wird ausgelöst durch Provokation, assoziiert mit negativen Emotionen wie Ärger oder Furcht. Impulsive Aggression, auch bezeichnet als reaktive Aggression, affektive Aggression oder feindselige Aggression, wird dann pathologisch, wenn die aggressive Reaktion unverhältnismäßig zu der emotionalen Provokation auftritt. Wenn dagegen eine Bedrohung gefährlich ist und unmittelbar bevorsteht, kann die „premeditated aggression“ als defensive Aggression und damit als Teil eines normalen menschlichen Verhaltensrepertoires angesehen werden.

Eng verknüpft mit Aggressivität sind Reizbarkeit, Feindseligkeit und Impulsivität – Begriffe, die in der wissenschaftlichen Literatur immer wieder aufgeführt werden.

Aggressivität, Reizbarkeit, Feindseligkeit und Impulsivität, die der Aggressivität nahestehen, sind eine wichtige Determinante suizidalen Verhaltens und damit auch des Erkennens von suizidalem Verhalten. Im Gegensatz jedoch zu Freuds Theorie ist es nicht nur die nach innen, gegen das eigene Ich gerichtete Aggressivität, sondern vor allem auch die nach außen gerichtete Aggressivität: In prospektiven Studien, z. B. bei der Untersuchung von Probanden einer repräsentativen schweizerischen Normalbevölkerungsstichprobe, wurde nach 20 Jahren festgestellt, dass diejenigen, die einen Suizidversuch in der Zwischenzeit begangen hatten, hohe Werte auf einer Aggressivitätsskala aufwiesen gegenüber den Gesundgebliebenen und Probanden, die trotz Entwicklung einer De-

pression keinen Suizidversuch unternommen hatten (Angst und Clyton, 1986).

■ 3 Neuropsychologie des präfrontalen Cortex (PFC) und der subkortikalen Strukturen

Für die neurobiologischen Korrelate suizidalen und aggressiven Verhaltens sind die physiologischen Funktionen und deren Störungen zum Verständnis erforderlich.

3.1 Präfrontaler Cortex (PFC)

Bevor die wichtigsten Ergebnisse der biologischen Suizidforschung referiert werden, zunächst ein paar Bemerkungen zu dem „Zielorgan“ für Planung und Vollzug von suizidalen Handlungen, dem menschlichen Gehirn. Die Tatsache, dass suizidales Handeln eine genuin menschliche Eigenschaft zu sein scheint, legt nahe, den topographisch-anatomischen Ort für ein solches Verhalten in den phylogenetisch jüngsten Bereichen des Gehirns anzusiedeln, nämlich dem Stirnhirn und hier wiederum im PFC. Das Stirnhirn und vor allem der PFC zeigen in der Phylogenese den größten Zuwachs für Primaten und insbesondere für den *Homo sapiens*. Zytoarchitektonisch ist der PFC mit der höchsten Neuronenzellverknüpfung ausgestattet (Fuster, 1997). Primaten und *Homo sapiens* zeichnen sich gegenüber allen anderen Arten durch ein differenziertes Sozialverhalten aus (Kolb und Whishaw, 1993)

3.1.1 Anatomie des PFC

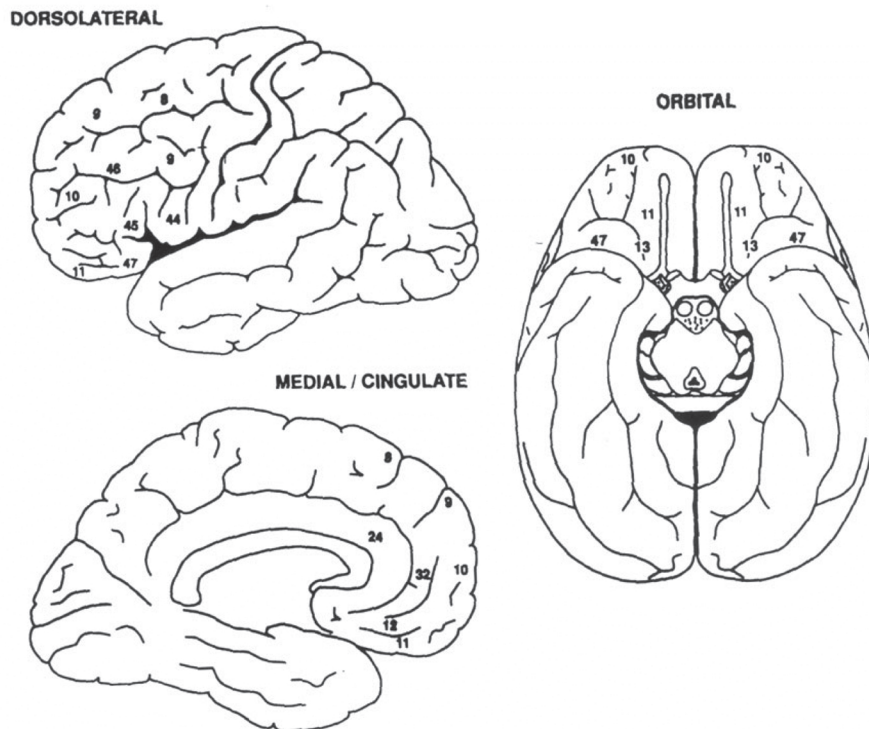
Es besteht weitgehende Übereinstimmung, dass dem PFC eine vorrangige Bedeutung bei den Prozessen des Planens und der Handlungskontrolle zukommt (Fuster, 1993; Stuss und Benson, 1986). Entsprechend finden sich Störungen dieser Prozesse vor allem nach präfrontalen Läsionen, aber auch nach Schädigungen des *medialen Thalamus* (Sandson et al., 1991), des *Nucleus caudatus* (Mendez et al., 1989) sowie des *Globus pallidus* (Strub, 1989).

Eine anatomisch präzise Abgrenzung des PFC von den übrigen Teilen des Frontalhirns, d. h. dem prämotorischen, dem präzentralen und dem limbischen Anteil, gelingt auch nicht bei Verwendung verschiedener morphologischer wie funktionaler Kriterien (Damasio, 1991). Gemeinhin wird aber akzeptiert, die Grenze zwischen dem prämotorischen und dem PFC mit rostraler Begrenzung der Areale 46 und 44 nach Brodmann anzugeben (siehe Abb. 1).

Der PFC selbst wird in einen *dorsolateralen*, einen *orbitofrontalen* und einen *medialen* Anteil gegliedert. Der mediale limbische Anteil ist der anteriore cinguläre Cortex (ACC). Die Anteile unterscheiden sich phylogenetisch (Sanides, 1962) und scheinen zu drei anatomisch getrennten kortikosubkortikokortikalen Strukturen zu gehören (Alexander et al., 1986).

Von verschiedenen Autoren wurde angenommen, dass die drei Anteile des PFC wie auch die zugehörigen, d. h. in der Schleife liegenden subkortikalen Strukturen bei einer Schädigung zu jeweils unterschiedlichen funktionellen Beeinträchtigungen führen (Fuster, 1997).

Präfrontaler Cortex (PFC): Topographische Anatomie (Brodmann Areale)



3.1.2 Neuropsychologie des präfrontalen Cortex (PFC)

3.1.2.1 Dorsolateraler PFC

Im *dorsolateralen* PFC (Brodmann-Areale 8 - 9, 45 - 46) sind die *exekutiven Funktionen* verankert. Unter *exekutiven Funktionen* werden jene kognitive Prozesse des Planens und Handelns verstanden, die in unterschiedlichen Modellen als wesentliche Komponenten menschlicher Informationsverarbeitung und Handlungssteuerung gelten (Matthes-von Cramon G, von Cramon DY, 2000; Smith und Jonides, 1999).

Hierzu gehören:

Aufmerksamkeit und Inhibition (Attention and Inhibition):

Fokussieren der Aufmerksamkeit auf handlungsrelevante Informationen und Prozesse sowie Hemmung irrelevanter Informationen und Prozesse

Ablauforganisation (Task Management): Erstellen eines Ablaufprotokolls für eine komplexe Handlung, die rasche Wechsel zwischen den beteiligten Komponenten erfordert

Planen (Planing): Planen der Abfolge von Handlungsschritten zum Erreichen von Zielen

Überwachung (Monitoring): Fortlaufende Prüfung und Aktualisierung der Inhalte im Arbeitsgedächtnis zur Bestimmung des jeweils nächsten Schrittes in einer Handlungsfolge

Kodierung (Coding): Kodierung von Repräsentationen im Arbeitsgedächtnis nach der Zeit und dem Ort ihres Auftretens

Die Störung dieser Prozesse infolge einer Hirnschädigung wurde als *dysexekutives Syndrom* bezeichnet (Baddeley, 1986). Im Wesentlichen werden hierunter Störungen des Planens, des

Problemlösens, des Initiierens und der Inhibition von Handlungen sowie der Handlungskontrolle verstanden. Eine Schädigung des *dorsolateralen* PFC führt zu einer Störung der selektiven Aufmerksamkeit, d. h., externe und interne Stimuli können zur Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit nicht ausreichend unterdrückt werden. Der Patient wird sozusagen von Informationen überschwemmt, deren Auswahl und Integration nicht mehr möglich ist. Zusätzlich können perseverative Tendenzen bestehen. Es kommt zur Einschränkung der Handlungskontrolle, Mangel an Planung und Problemlösen; die Entwicklung von Handlungsstrategien wird erschwert (Duffy et al., 2001).

3.1.2.2 Orbitofrontaler PFC

Der *orbitofrontale* PFC (Brodmann-Areale 8 - 12 und 13) übt Hemmungsprozesse aus, um zielgerichtetes Verhalten zu ermöglichen und Interferenz zu unterdrücken (Beauregard et al., 2004). Die Registrierung und Bewertung von Belohnung und Bestrafung durch verschiedene Verstärker ist eine weitere Funktion (Kringelbach und Rolls, 2004). Der *orbitofrontale* PFC scheint immer dann in Aktion zu treten, wenn nicht genügend Information vorhanden ist, um den Handlungsvollzug festzulegen, und wenn entschieden werden muss, was bei Berücksichtigung von Stimulus und Antwort als Nächstes am besten zu tun ist (Elliott et al., 2000). Ferner scheint er an der Beurteilung von komplexen und abstrakten Verstärkern, wie z. B. Geld (vorderer Anteil), und von mehr einfachen Verstärkern, wie z. B. Geschmack und Schmerz (hinterer Anteil), beteiligt zu sein (Kringelbach und Rolls, 2004). Er scheint auch in der sozialen Wahrnehmung (Mah et al., 2004) sowie

im Erleben von Mitgefühl und Bedauern involviert zu sein (Camille et al., 2004).

Heutzutage werden der phylogenetisch ältere *mediale orbitofrontale* und der jüngere *laterale orbitofrontale* PFC voneinander unterschieden (Elliott et al., 2000). Der *mediale orbitofrontale* PFC dient der Impuls- und Affektkontrolle allgemein und aggressiven Ausbrüchen speziell (Davidson et al., 2000). Der *laterale orbitofrontale* PFC scheint dann involviert zu sein, wenn die gewählte Handlung die Unterdrückung von vorher belohnten Antworten erfordert (Elliott et al., 2000). Der *laterale orbitofrontale* PFC ist weiterhin involviert in emotionale Verarbeitungsprozesse, die für normale Entscheidungsprozesse notwendig sind (Bechara et al., 2000). Die Schädigung des *orbitofrontalen* PFC ist gekennzeichnet durch Affektveränderungen, von Euphorie bis Gereiztheit reichend, sowie durch paranoide Vorstellungen. Die Triebe sind enthemmt, und die moralische Urteilskraft ist eingeschränkt (Duffy et al., 2001). Bei Schädigungen scheint das Verfolgen von langfristigen Zielen unter Außerachtlassen von kurzfristigen Belohnungen, wie etwa ein riskantes Verhalten in sog. *rewards in gambling tasks*, nicht mehr möglich zu sein (Kringelbach und Rolls, 2004). Bei Schädigung des *medialen orbitofrontalen* PFC weisen die Patienten eine mangelnde Impuls- und Affektkontrolle auf. Ferner können durch die Amygdala vermittelte Furchtreaktionen oder allgemein negative Affekte nicht mehr kontrolliert werden (Baxter et al., 2000). Bei Schädigung des *lateralen orbitofrontalen* PFC ist die Fähigkeit der Erkennung von Angst speziell und negativen Emotionen allgemein eingeschränkt. Weiterhin ist die Fähigkeit zur realistischen Einschätzung von kurz- und langfristigen Vorteilen (sog. *rewards in gambling-tasks*) begrenzt, so dass es zu riskanten Entscheidungen von Versuchspersonen oder Patienten kommt. Weiterhin scheint es schwieriger zu sein, aus Fehlern zu lernen (Kringelbach und Rolls, 2004).

3.1.2.3 Anteriorer cingulärer Cortex (ACC)

Der ACC besteht aus dem zum medialen PFC gehörenden Anteil (Brodmann-Areal 32) und dem zum limbischen Cortex gehörenden Anteil des vorderen Cingulums (Brodmann-Areal 24) (Devinsky et al., 1995). Merkmale des ACC (Brodmann-Areale 24, 32) sind die Kontrolle von Aufmerksamkeit und Affekten in Verbindung mit der Amygdala sowie die Initiierung motorischer Aktion (Devinski et al., 1995; Davis und Whalen, 2001).

Schädigungen im Bereich des ACC zeigen sich in Form von Hyper- oder Hypomotilität und „somatischer Motilität“ (z. B. Initiierung und Durchführung von Bewegungen, Hypokinesie, Akinesie bis hin zum akinetischen Mutismus) sowie in Störungen von Aufmerksamkeit. Apathie ist das hervorsteckende Symptom (Duffy et al., 2001). Andererseits sind (auto-)aggressive Tendenzen sowohl im tierischen Verhalten wie auch beim Menschen mit traumatischen Schädigungen beobachtet worden, die durch Verminderung der hemmenden Funktion des ACC erklärt werden (Davidson et al., 2000).

3.2 Amygdala

Die Amygdala scheint für das Lernen von neuen Stimulus-Bedrohungs-Kontingenzen verantwortlich und auch wichtig

für die Expression von Hinweisen („cues“) auf spezifische Furcht zu sein (Davidson, 2002). Bechara et al. (2003) vermuten darüber hinaus, dass die Amygdala ein Äquivalent zum Hippocampus im Hinblick auf Emotionen ist, d. h., dass die Amygdala notwendig ist für den Erwerb neuer emotionaler Attribute (anterograde Emotionen), aber nicht für die Wiedergabe alter emotionaler Attribute (retrograde Emotionen). Selektive bilaterale Läsionen der Amygdala in reifen Makaken resultieren in einem Mangel an Furchtreaktionen gegenüber nicht lebendigen Objekten und in Verhaltensmustern, die einen Mangel an sozialer Kontrolle aufweisen (Amaral, 2002). Sehr vereinzelte Berichte von bilateralen Ausfällen der Amygdala beim Menschen weisen ebenfalls auf die Unfähigkeit hin, ärgerliche, ängstliche und traurige Gesichtsausdrücke in ihrer Ausprägung zu erkennen (Adolphs et al., 1999). Die Amygdala scheint aber auch in Lernvorgänge durch positiv bewertete Stimuli involviert zu sein. Die Amygdala scheint hierbei einen modulierenden Einfluss auf die vom Hippocampus abhängigen Gedächtnissysteme zu haben (Davis und Whalen, 2001).

3.3 Thalamus

Der Thalamus als Relaiszentrum ist für die Vermittlung von motorischer und sensorischer Information verantwortlich. Die Thalamuskern (50-60) projizieren auf ein einzelnes oder wenige gut definierte kortikale Gebiete. Multiple kortikale Areale erhalten Afferenzen von einzelnen Thalamuskernen und senden sie zurück zu den verschiedenen Thalamuskernen. Die kortikofugale Projektion bewirkt ein positives Feedback für den korrekten Input, während zur selben Zeit irrelevante Information unterdrückt wird (Herrero et al., 2002).

Symptome bei Läsionen im Thalamus stehen in enger Beziehung zu den involvierten Kernen. Vaskuläre Läsionen des Thalamus können zu Ausfällen im motorischen und sensorischen Bereich führen. Es kommt zur Einschränkung von Arousal und Orientierung, auch zu komplexen Veränderungen des Verhaltens und der Persönlichkeit, Verlust von Lernfähigkeiten und autobiographischem Gedächtnis, Defizite in den exekutiven Funktionen, Sprachdefizite, visuell-räumliche Defizite, Hemiparese und Hemiataxie, Dystonie und Tremor sowie Schmerzsyndrome (Schmahmann, 2003).

3.4 Basalganglien

Die Basalganglien (Striatum, Globus pallidus, Substantia nigra) bilden ein wesentliches Zentrum im komplexen extrapyramidal motorischen System. Die Basalganglien haben emotionale, motivationale, assoziative und kognitive Funktionen. Die gängigen Störungen bei Läsionen der Basalganglien sind Abulie (Apathie mit Verlust der Initiative und Verlust von spontanen kognitiven und emotionalen Reaktionen) und Dystonie, die sich in Form von Verhaltensauffälligkeiten und motorischen Störungen zeigt (Herrero et al., 2002).

3.5 Hippocampus

Der Hippocampus tritt in Aktion, wenn bestimmte Informationen mittel- oder langfristig im Gedächtnis verankert werden sollen (Posner und Dehaene, 1994). Der Hippocampus ist der Organisator von Lernen und Gedächtnis, zumindest

was das sog. deklarative Gedächtnis betrifft (Kolb und Wishaw, 1993). Der Hippocampus kontrolliert nur das Niederlegen und Abrufen von Gedächtnisinhalten, es sei denn, diese Inhalte sind in absolutes Routinewissen übergegangen, denn dann sind sie auch bei zerstörtem Hippocampus noch verfügbar (Squire und Zola-Morgan, 1991).

Patienten mit Zerstörung der beiden Hippocampi haben schwere Beeinträchtigungen des Erinnerungsvermögens (retrograde Amnesie) und der Fähigkeit, neues Wissen zu erwerben und auch für eine kurze Zeitspanne zu behalten (anterograde Amnesie); Patienten, die eine schwere anterograde Amnesie aufweisen, können Dinge behalten, solange sie ihre Aufmerksamkeit darauf richten (Kolb und Wishaw, 1993).

Der Hippocampus moduliert auch Aggression (Gregg und Siegel, 2001; Raine et al., 2004).

3.6 Empirische Studien

3.6.1 Neuropsychologische Studien

Keilp et al. (2001) untersuchten 50 nicht medizierte Patienten in einer Episode einer Major Depression: 21 davon hatten keine Vorgeschichte mit Suizidversuchen, 14 hatten in der Vorgeschichte Suizidversuche mit geringer Letalität, 15 mit hoher Letalität sowie 22 nicht psychiatrisch kranke Kontrollen. Die Gruppen waren vergleichbar in Alter, Ausbildung, Position im Beruf und geschätzter prämorbid Intelligenz. Die neuropsychologische Testbatterie schloss fünf zusammengesetzte Domänen ein: generelle intellektuelle Funktion zum Zeitpunkt der Untersuchung, Motorfunktion, Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen. Exekutive Funktionen wurden erfasst mit einer Testbatterie (FAS; Spreen und Strauss, 1998) aus letter fluency, animal category fluency (Spreen und Strauss, 1998; Benton et al., 1983), the Trail Making Test (Reitan und Wolson, 1985), Wisconsin Card Sorting Test (Heaton et al., 1993) und computerized A not B reaction time task (Baddeley, 1986). Die Ergebnisse waren wie folgt: Patienten mit Suizidversuch in der Vorgeschichte mit hoher Letalität erbrachten die schlechtesten Resultate aller Gruppen im Bereich exekutiver Funktionen und waren die einzige Gruppe, die signifikant schlechter abschnitt in den Bereichen genereller intellektueller Funktionen, Aufmerksamkeit und Gedächtnis als die Kontrollgruppe. Eine Diskriminanzanalyse deckte zwei Dimensionen auf: eine, die die Patienten mit Suizidversuchen mit hoher Letalität von allen anderen Gruppen unterschied (exekutive Funktionen), und die zweite, die alle depressiven Patientengruppen von der Kontrollgruppe unterschied (Aufmerksamkeit und Gedächtnis). Es gab keine Hinweise dafür, dass diese Patienten diesbezüglich selektive Ausfälle aufwiesen, d. h., die Defizite in den exekutiven Funktionen bedingt waren durch diffuse Hirnschäden, verursacht durch die Suizidversuche. In einer weiteren Arbeit mit Erhöhung der Fallzahlen (66 gesunde Kontrollen, 83 depressive Patienten ohne Suizidalität, 53 depressive Patienten mit einem oder mehreren niedrig letalen Suizidversuchen und 42 depressive Patienten mit einem oder mehreren hoch letalen Suizidversuchen) zeigten sich bei den Patienten mit Suizidversuchen gegenüber denen ohne Suizidversuche ausgeprägtere Defizite im Stroop Test (MacLeod, 1991) im Sinne einer verstärkten Aufmerksamkeitsstörung (Keilp et al., 2008).

Jollant et al. (2005) untersuchten 94 Patienten mit affektiven Störungen, davon 32 mit der Vorgeschichte eines Suizidversuches mit aggressiver Methode, 37 mit nicht aggressiver Methode und 25 ohne Suizidversuch in der Vorgeschichte. Als Kontrollen dienten 82 gesunde Personen. Die Patienten wurden untersucht, nachdem die Achse-I-Störung abgeklungen war. Rogers et al. (1999) konnten im Rahmen einer PET-Studie an gesunden Personen den Nachweis erbringen, dass der ventrale und orbitale PFC aktiviert wird, wenn zwischen kleinen wahrscheinlichen Belohnungen und großen unwahrscheinlichen Belohnungen gewählt werden muss. Als Messinstrument wurde daher der Iowa Gambling Task (Bechara et al., 1999) verwendet. Psychometrische Tests wurden zur Erfassung von Impulsivität, Ärger, Aggression (Barrett Impulsiveness Scale: Patton et al., 1995; Buss-Durkee Hostility Inventory: Buss und Durkee, 1957; Spielberger State-Trait Anger Expression Inventory: Forgays et al., 1997) und emotionale Instabilität (Affective Intensity Scale: Larsen und Diener, 1985; Affective Lability Scales: Harvey et al., 1989) angewandt. Beide Gruppen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte zeigten schlechtere Ergebnisse im Iowa Gambling Task als die Kontrollgruppe. Die Gruppe mit aggressiven Suizidversuchen schnitt schlechter ab als die Gruppe mit affektiver Störung ohne Suizidversuche. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich zwischen den Gruppen mit Suizidversuchen und den beiden Kontrollgruppen. Die Ergebnisse konnten nicht durch Alter, intellektuelle Fähigkeiten, Ausbildungsgrad, Anzahl der Suizidversuche, Alter bei erstem Suizidversuch, Achse-I-Störung in der Vorgeschichte und Medikation erklärt werden. Die Ergebnisse im Iowa Gambling Task korrelierten jedoch positiv mit affektiver Labilität und Ausdruck von Ärger, aber nicht mit Impulsivität.

3.6.2 Psychopathologische Studien mit Bildgebung

Zwei Studien untersuchten den PFC suizidaler Patienten und Kontrollen mittels PET (Oquendo et al., 2003) und SPECT (van Heeringen et al., 2003) und korrelierten die Befunde mit psychopathologischen und Persönlichkeitsskalen.

Oquendo et al. (2003) verglichen 16 depressive Patienten mit Suizidversuchen mit hoher Letalität und verglichen sie mit 9 depressiven Patienten mit geringer Letalität in Hinblick auf Schweregrad der Depression (Hamilton Depression Scale; Hamilton, 1960), Suizidintention und Suizidideen (Beck et al., 1961, 1975, 1979), Impulsivität (Barratt, 1965) sowie Aggressivität (Brown et al., 1979) und untersuchten sie zusätzlich mit einer neuropsychologischen Testbatterie. Die Patienten wurden unter Medikamentenfreiheit nach einfach blinder Gabe von Placebo und Fenfluraminhydrochlorid am nachfolgenden Tag gescannt. Eine PET-Untersuchung wurde mit Fluodeoxyglucose F 18 durchgeführt und der relative regional cerebral uptake (rCMRglu) sowie der serielle Prolactinspiegel bestimmt. Korrelationen wurden zwischen der relativen regionalen cerebralen Aufnahme der Glucose und den klinischen und neuropsychologischen Messungen (Neuropsychologische Testbatterie siehe Keilp et al., 2001) gerechnet. Die depressiven Patienten mit Suizidversuchen hoher Letalität zeigten geringere rCMRglu im *ventralen, medialen und lateralen* PFC im Vergleich zu den Patienten mit gerin-

ger Letalität. Diese Differenz war noch ausgeprägter unter Fenfluramin-Gabe. Geringere *ventromediale* PFC-Aktivität war assoziiert mit ausgeprägter lebenslanger Impulsivität, stärkerer Suizidintention, höherer Letalität der Suizidversuche. Höhere „verbal fluency“ als exekutive Funktion des *dorsolateralen* PFC war ebenfalls positiv korreliert mit der rCMRglu in denselben Gehirnregionen.

Van Heeringen et al. (2003) untersuchten im Rahmen einer SPECT-Untersuchung den Bindungsindex von Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptoren im PFC von 9 Patienten mit Suizidversuch und 13 gesunden Kontrollen mit Hilfe des hoch selektiven Liganden [123I]5-I-R91150. Die Ergebnisse wurden korreliert mit Persönlichkeitscharakteristika (Cloningers Temperament- und Charakter-Inventar: Cloninger et al., 1994 und 1998) und Ausprägung von Hoffnungslosigkeit (Beck-Hoffnungslosigkeit-Inventar: Beck et al., 1974). Patienten mit Suizidversuchen hatten im Vergleich zu den Kontrollen signifikant niedrigeres Bindungspotential der frontalen 5-HT_{2A}-Rezeptoren, eine stärkere Ausprägung von Hoffnungslosigkeit, einen höheren Wert auf der Temperamentsdimension „harm avoidance“ und niedrigere Werte auf den Charakterdimensionen „self-directedness“ und „cooperativeness“. Eine signifikante Korrelation bestand zwischen „harm avoidance“, Hoffnungslosigkeit und dem Bindungsindex.

Raine et al. (2000) fanden bei Probanden mit einer antisozialen Persönlichkeitsstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollen ein vermindertes Volumen der grauen Substanz im präfrontalen Cortex in Verbindung mit einer reduzierten autonomen Aktivität. Kiehl et al., (2001) berichteten von einer verminderten Aktivität in der Amygdala, im Hippocampus, parahippocampalen Gyrus, ventralen Striatum und vorderen und hinteren cingulären Gyrus bei kriminellen Psychopathen im Vergleich zu nicht kriminellen Kontrollpersonen.

3.7 Studien zu Suizidkorrelaten wie Ärger, Aggression, Angst und Furcht

3.7.1 Studien an Patienten mit Major Depression mit und ohne „anger attacks“

Dougherty et al. (2004) untersuchten in einer PET-Studie nicht medizierte Patienten mit einer Major Depression mit und ohne „anger attacks“ und gesunde Kontrollen. Dabei wurden die Patienten mittels autobiographischen narrativen Scripts während der PET-Untersuchung mit „anger induction“ konfrontiert. Die Kontrollen zeigten signifikant größeren cerebralen Blutfluss im linken *ventromedialen* PFC während der „anger induction“ als die Patienten mit einer Major Depression und „anger attacks“. In den Kontrollen zeigte sich während „anger induction“ eine inverse Korrelation zwischen dem cerebralen Blutfluss in dem linken *ventromedialen* PFC und der linken Amygdala, bei den Patienten mit Major Depression und „anger attacks“ hingegen eine positive Korrelation. Keine signifikante Korrelation bestand zwischen diesen Gehirnregionen bei der Gruppe der Patienten mit einer Major Depression ohne „anger attacks“.

3.7.2 Studien zur Provokation von Aggression, Ärger, Angst und Traurigkeit bei gesunden Personen

PET-Studien mit gesunden Probanden, bei denen mit Hilfe

selbstinduzierter Affekte wie Angst, Traurigkeit und Ärger der regionale Blutfluss gemessen wurde, konnten zeigen, dass Ärgerinduktion eine Aktivierung im Bereich des linken *orbitofrontalen* PFC und dem rechten ACC sowie im Bereich der beiden vorderen temporalen Pole und des Thalamus bewirkt (Dougherty et al., 1999; Kimbrell et al., 1999). Blair et al. (1999) fanden in ihrer PET-Studie von gesunden Personen bei Exposition mit Gesichtern mit Traurigkeit und Ärger eine vermehrte Aktivität im *orbitofrontalen* PFC und im ACC. Pietrini et al. (2000) stellten bei Exposition von gesunden Probanden mit Bildern von neutralem und aggressivem Verhalten eine Reduktion des Regional Cerebral Blood Flow im Bereich des *orbitofrontalen* PFC fest.

3.8 Schlussfolgerungen

Der *orbitofrontalen* PFC und das serotonerge System sind miteinander verbunden durch Impulskontrolle (New et al., 2002), und Patienten mit Suizidversuchen haben eine Tendenz zu verminderter Impulskontrolle (Mann, 1998; Brunner und Bronisch, 1999). Defizite im Treffen von Entscheidungen sind bei einer Reihe von psychiatrischen Erkrankungen beobachtet worden: Suchterkrankungen, affektive Störungen, Verhaltensstörungen im Kindes- und Jugendalter, impulsiv-aggressive Störungen, antisoziale und Borderline-Persönlichkeitsstörungen (Jollant et al., 2005).

PET-Untersuchungen (Oquendo et al., 2003) erbrachten Hinweise für eine verminderte Aktivierung des *dorsalen, ventralen und medialen* PFC bei den Patienten mit Suizidversuchen mit hoher Letalität. Van Heeringen et al. (2003) fanden bei Depressiven mit Suizidversuchen im Vergleich zu gesunden Kontrollen ein vermindertes Bindungspotential der 5-HT_{2A}-Rezeptoren im PFC, auch hier wieder in Korrelation mit psychopathologischen und Persönlichkeitsvariablen: Patienten mit Suizidversuchen hatten im Vergleich zu den Kontrollen ein signifikant niedrigeres Bindungspotential der frontalen 5-HT_{2A}-Rezeptoren, eine stärkere Ausprägung von Hoffnungslosigkeit, einen höheren Wert auf der Temperamentsdimension „harm avoidance“ und niedrigere Werte auf den Charakterdimensionen „self-directedness“ und „cooperativeness“. Eine signifikante Korrelation bestand zwischen „harm avoidance“, Hoffnungslosigkeit und dem Bindungsindex.

Die oben erwähnten Studien an Patienten mit Major Depression mit und ohne „anger attacks“ und an gesunden Personen mit „anger induction“ bieten auch Hinweise dafür, dass eine gestörte Affektregulation, vor allem im Bereich der Regulation von „anger“, eventuell auch von Aggressivität und Feindseligkeit, wesentlicher Bestandteil der neuropsychologischen Defizite sein könnte. Hierzu passen auch Studien an Patienten und Gesunden, die vor allem mit SSRIs durchgeführt wurden. Es zeigte sich bei Patienten und gesunden Personen eine Reduktion von Impulsivität, Feindseligkeit und negativer Affektivität sowie eine Zunahme von kooperativem Verhalten.

Die bei Suizidalen beobachteten Auffälligkeiten könnten grundsätzlich mit der Depression als Grunderkrankung in Zusammenhang stehen. Diese Auffälligkeiten zeigen sich in der Neuropathologie (Harrison, 2002; Lacerda et al., 2004) und in den bildgebenden Verfahren, die PFC, ACC, Thalamus

und Striatum, Amygdala und Hippocampus umfassen (Drevets, 2000). Die neuropsychologischen Veränderungen finden sich vor allem im Bereich exekutiver Funktionen (Fossati et al., 2002). Während der akuten Phase einer depressiven Erkrankung wurden kognitive Defizite in den meisten kognitiven Domänen beobachtet. Auch vor Entlassung der stationär behandelten Patienten waren die kognitiven Funktionen im abnormen Bereich, wenn auch weniger ausgeprägt. Geteilte Aufmerksamkeit war der beste Prädiktor für Therapie-Response, Symptomremission und Rückfallrisiko (Majer et al., 2004).

Hinsichtlich der neuropsychologischen Studien wurden aber mit Ausnahme jener von van Heeringen et al. (2003) Depressive ohne Suizidalität als Kontrollen genommen. Eine weitere Gruppe von Patienten mit suizidalem Verhalten ist die mit Borderline-Persönlichkeitsstörungen. Hier findet sich eine Reihe von PET- und f-MRI-Studien, die im Bereich von *dorsolateralen*, *orbitofrontalen* PFC, ACC und Amygdala ebenfalls Veränderungen finden konnten, die den hier zitierten Studien über suizidale Patienten sehr ähnlich sind. Da ein Großteil dieser Patienten ebenfalls suizidales, selbstschädigendes und auch heteroaggressives Verhalten aufweist, ist eine Differenzierung derzeit noch nicht möglich (Bronisch, 2001; Soloff et al., 2000; Herpertz et al., 2001; Juengling et al., 2003; Tebartz van Elst et al., 2003; Hazlett et al., 2005). In einer neuen Studie mittels fMRI zeigten Patienten mit BPS während einer Aufgabe mit affektivem Startle-Reflex eine stärkere Amygdalaaktivierung und Überreaktion auf unangenehme Stimuli, wenn der Startle-Reflex während unangenehmer Wörter gegenüber neutralen oder angenehmen Wörtern eingeführt wurde (Hazlett et al., 2005).

Es stellt sich auch generell die Frage, ob es Unterschiede in den Ergebnissen der funktionellen Bildgebung und den neuropsychologischen Befunden bei heteroaggressivem und autoaggressivem Verhaltens gibt (Mann, 1998; Davidson et al., 2000; Dougherty et al., 2004).

■ 4 Neurobiologische Studien

4.1 Serotonerges System

4.1.1 Post-mortem-Studien

Eine weitere Forschungsstrategie beinhaltet die Untersuchung des Gehirngewebes von Suizidopfern im Vergleich zu Personen, die akut verstorben sind. Die wichtigsten sog. Post-mortem-Studien hinsichtlich der Art des Suizides, der Anzahl der postsynaptischen 5-HT₂-Rezeptoren, der Lokalisation der 5-HT₂-Rezeptoren, der Art der psychiatrischen Erkrankung sowie der Variablen der Kontrollgruppen sind bei Brunner und Bronisch (1999) zusammengestellt.

Aus den geringen Fallzahlen dieser Studien – mit Ausnahme der Studie von Lowther et al. (1994) – wird schon deutlich, dass die Rekrutierung solcher Suizidopfer und der entsprechenden Kontrollen außerordentlich schwierig ist. Ein weiteres Problem ist die Erhebung einer exakten psychiatrischen Vorgeschichte der Suizidopfer und natürlich auch der Kontrollen. Große methodische Probleme bereiten auch die Todesursache (akutes Sterben oder protrahiertes Sterben) und vor allem das Zeitintervall zwischen dem eingetretenen Tod

und der chemischen Fixierung des Gehirngewebes („post-mortem delay“). Schließlich spielt auch noch die Spezifität der Bindungssubstanz (z. B. Imipramin, Paroxetin präsynaptisch, Ketanserin postsynaptisch) eine wichtige Rolle.

Dementsprechend sind die Ergebnisse der einzelnen Studien uneinheitlich, und es können daher nur tentative Aussagen gemacht werden. Die konsistentesten Ergebnisse liegen für die 5-HT₂-Bindungsstellen vor, die in verschiedenen Gehirnarealen gemessen wurden. Es findet sich präsynaptisch (verminderte Imipramin- und Paroxetin-Bindung) ein serotonerges Defizit im präfrontalen Cortex mit Zunahme der 5-HT₂-Rezeptoren postsynaptisch (vermehrte Ketanserin-Bindung) im Sinne einer kompensatorischen upregulation. Diese Veränderungen scheinen unabhängig von der psychiatrischen Diagnose und auch unabhängig von der vorbestehenden psychotropen Medikation der Suizidopfer zu sein.

Direktere Hinweise auf ein präsynaptisches Defizit ergaben sich aus Untersuchungen des postmortalen Hirngewebes von Suizidopfern. Das wichtigste serotonerge Kerngebiet stellen die Raphekerne im Hirnstamm dar. Shaw et al. (1967) fanden erniedrigte Serotonin-Konzentrationen im Hirnstamm von Suizidopfern.

Als weiterer präsynaptischer Parameter wurden in Post-mortem-Studien Serotonin-Transporter untersucht, die mit Imipramin oder Paroxetin markiert werden können. Einige Autoren stellten im präfrontalen Cortex von Suizidopfern eine verminderte Anzahl präsynaptischer Serotonin-Transporter fest (Arango et al., 1995; Mann et al., 1996; Übersicht: Gross-Isseroff et al., 1998). Jedoch wurde in zahlreichen Studien keine Abweichungen hinsichtlich der Serotonin-Transporterzahl im präfrontalen Cortex gefunden (Auswahl neuerer Originalarbeiten: Little et al., 1997; Rosel et al., 1997; Lawrence et al., 1998). Die Gründe für die diskrepanten Befunde liegen in methodischen Problemen der Post-mortem-Studien. Zahlreiche Faktoren beeinflussen die Ergebnisse, wie beispielsweise das Zeitintervall zwischen Eintritt des Todes und Aufbereitung der Gehirne („post-mortem delay“), die Dauer der agonalen Phase, Medikamenteneffekte, Alter, Geschlecht, neuroanatomische Lokalisation, biochemische Analysemethode (Liganden etc.) sowie jahreszeitliche und circadiane Schwankungen (Mann, 1998).

Im präfrontalen Cortex von Suizidopfern wurde eine erhöhte Dichte postsynaptischer 5-HT₂-Rezeptoren gefunden (Arora und Meltzer, 1989; Arango et al., 1990; Hrdina et al., 1993). Dieser Befund wird als postsynaptische Überempfindlichkeit („upregulation“) auf dem Boden des präsynaptischen serotonergen Defizits gewertet. Allerdings konnten neuere Studien an größeren Kollektiven (z. B. Lowther et al., 1994; Stockmeier et al., 1997) diesen Befund nicht replizieren.

4.1.2 Liquoruntersuchungen

Der Beginn moderner biologischer Suizidforschung ist mit den Untersuchungen der Gruppe um Marie Åsberg in Schweden im Jahre 1976 zu datieren: Åsberg und Mitarbeiter (1976) untersuchten 68 depressive Patienten auf die Veränderung des serotonergen Transmittersystems hin, indem sie das Abbauprodukt des Serotonins, 5-HIAA (5-Hydroxyindolessigsäure/Hydroxy Indole Acetic Acid), im Liquor analysierten. Die

Befunde zeigten zwei Untergruppen der 68 Patienten: eine Gruppe mit niedrigen Werten von 5-HIAA und eine Gruppe mit hohen Werten von 5-HIAA im Liquor. Es konnten keine Charakteristika gefunden werden, die diese beiden Gruppen unterscheiden; aber in der Gruppe mit niedrigen 5-HIAA-Werten befanden sich die beiden Patienten, die später Suizid begingen. Weitere Untersuchungen dieser Gruppe sowie eine Vielzahl von Replikationsstudien konnten die Befunde der Gruppe um Marie Åsberg erhärten und weiter differenzieren (Metaanalyse von Lester, 1995).

Die Gruppe mit niedrigen 5-HIAA-Werten zeichnet sich durch harte Suizidmethoden aus, ist durch die Verhaltensmerkmale Impulsivität und Aggressivität gekennzeichnet und weist durchwegs niedrigere 5-HIAA-Werte auf als Depressive ohne violente Suizidversuche in der Vorgeschichte. Zusätzlich stellte sich heraus, dass Probanden mit (impulsiven) Mordtaten, Vergewaltigung sowie Brandstifter und psychiatrische Patienten mit impulsivem oder aggressivem Verhalten ohne Suizidversuch die gleichen Veränderungen von 5-HIAA im Liquor aufwiesen wie Patienten mit harten Suizidversuchsmethoden (Åsberg und Nordstrom, 1988). In Katamnesestudien konnte der prädiktive Wert von niedrigem 5-HIAA im Liquor für späteres suizidales Verhalten bestätigt werden (Lester, 1995; siehe auch Tab. 1).

Für andere Abbauprodukte von Transmittersystemen wie dem noradrenergen Transmittersystem (3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol, MHPG) und dem dopaminergen System (Homovanillinsäure, HVA) wurden im Gegensatz zum serotonergen Transmittersystem keine konsistenten Ergebnisse gefunden (Lester, 1995).

4.1.3 Thrombozytenparameter

Thrombozyten werden wegen der teilweise analogen 5-HT-Rezeptoreigenschaften als peripheres Modell für zentrale Neurone angesehen. Dasselbe Gen kodiert sowohl für thrombozytäre als auch für die im Gehirn exprimierten 5-HT_{2A}-Rezeptoren (Pandey, 1997). Die primäre Struktur des 5-HT_{2A}-Rezeptors im frontalen Cortex und im Thrombozyten ist identisch (Cook et al., 1994).

Interessanterweise zeigten Untersuchungen des serotonergen Systems in Thrombozyten suizidaler Patienten ähnliche Veränderungen wie die Post-mortem-Studien, nämlich eine Ver-

minderung der Serotonin-Transporter (DeLeo et al., 1991) und erhöhte 5-HT₂-Rezeptoren (Pandey et al., 1995). In einer neuen Multicenterstudie konnten Lauterbach et al. (2006) allerdings die Ergebnisse hinsichtlich der 5-HT₂-Rezeptoren für Suizidalität nicht bestätigen, dafür aber auf suizidales Verhalten bezogene Persönlichkeitszüge Impulsivität und Aggressivität.

Die Ergebnisse erscheinen weitgehend konsistent, was die erhöhte Rezeptordichte in den Thrombozyten und postsynaptisch im präfrontalen Cortex betrifft. Der gemeinsame pathophysiologische Mechanismus ist noch unklar. Es fehlen jedoch einerseits Studien, die die Befunde an den Thrombozyten mit den Befunden im Liquor korrelieren, andererseits Studien, die Aussagen über den prädiktiven Wert der erhöhten Rezeptordichte und von späterem suizidalem Verhalten machen.

In einer Multicenterstudie konnten keine Zusammenhänge zwischen Veränderungen der MAO-B-Aktivität in Thrombozyten und Suizidversuchen bzw. Aggressivität und Impulsivität als Persönlichkeitsvariablen festgestellt werden (Lewitzka et al., 2008).

4.1.4 Neuroendokrine Stimulationstests

Ein weiterer Beleg für ein serotonerges Defizit bei suizidalen Patienten ergab sich aus neuroendokrinen Stimulationstests. Das Prinzip dieser Untersuchungen beruht auf der Erfassung serotonerger Neurone im hypothalamohypophysären System nach Stimulation mit Serotonin-Agonisten. D-Fenfluramin ist ein indirekter Serotonin-Agonist, der die Konzentration von Serotonin im synaptischen Spalt erhöht, indem er präsynaptische Speichervesikel entleert und die Rückaufnahme des Transmitters in präsynaptische Nervenendigungen hemmt. Das freigesetzte Serotonin bewirkt über eine Stimulation postsynaptischer 5-HT₂-Rezeptoren die Freisetzung von Prolaktin aus dem Hypophysen-Vorderlappen. Damit erfasst der d-Fenfluramin-Test gleichsam das „Netto“-Resultat prä- und postsynaptischer Einflüsse auf die serotonerge Neurotransmission. Als Hinweis auf eine verminderte serotonerge Aktivität wurde bei suizidalen Patienten eine abgeschwächte Prolaktin-Antwort nach Stimulation mit d-Fenfluramin gefunden (Coccaro et al., 1989a, b; Malone et al., 1996). Ein weiterer Stimulationstest erfasst ausschließlich postsynaptische 5-HT_{2A}-Rezeptoren: Der Serotonin-Präkursor 5-Hydroxy-

Tabelle 1: Auto- und Heteroaggressivität, Impulsivität, Letalität und erniedrigte Werte von 5-HIAA

Studien	Autoaggressivität	Heteroaggressivität	Impulsivität	Letalität
Lester (1995) (Metaanalyse)	+			
Brown (1979, 1982)		+		
Virkunnen (1987, 1994)		+		
Coccaro (1997a)		+		
Mann u. Malone (1997a)				+
Cremniter (1999)			+	

Tryptophan (5-HTP) induziert eine ACTH-vermittelte Cortisol-Freisetzung. Bei depressiven suizidalen Patienten wurde eine signifikant erhöhte Cortisol-Antwort nachgewiesen (Pandey, 1997). Dieser Befund weist auf eine Hochregulation postsynaptischer 5-HT_{2A}-Rezeptoren hin.

Provokationsstudien mit Fenfluramin zeigen eine verminderte Prolaktin-Antwort von Borderline-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen, wobei die verminderte Antwort von Prolaktin nicht mit dem Schweregrad der depressiven Verstimmung korreliert, sondern mit impulsiver Aggressivität (Coccaro et al., 1989a, b). Myers et al. (1994) konnten diese Ergebnisse allerdings nur insoweit bestätigen, als lediglich die Patienten mit Persönlichkeitsstörungen aus dem dramatischen Cluster eine verminderte Prolaktin-Response auf Fenfluramin aufwiesen, die eine ausgeprägtere Angst und Erregbarkeit bei stationärer Aufnahme zeigten. Eine Dysfunktion des serotonergen Systems, dargestellt mit dem Fenfluramin- und dem m-CCP-Test als Ausdruck der zentralen 5-HT-Aktivität, scheint mit pathologischer Aggressivität als zentralem Merkmal bei Patienten mit Persönlichkeitsstörungen zu korrelieren (Coccaro et al., 1997a).

Rinne et al. (2000) untersuchten mit dem postsynaptischen Provokationstest m-CCP Borderline-Patientinnen mit und ohne anhaltenden Missbrauch in der Kindheit im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Die Borderline-Patientinnen mit anhaltendem Missbrauch in der Vorgeschichte zeigten eine deutlich abgeschwächte Prolaktin-Antwort. Die Persönlichkeitszüge „Impulsivität“ und „affektive Instabilität“ kommen unabhängig voneinander gehäuft bei Angehörigen von Borderline-Patienten vor (Silverman et al., 1987). Die Verwandten ersten Grades von Patienten mit einer verminderten Antwort von Prolaktin hatten ebenfalls ein erhöhtes Risiko von impulsiven Persönlichkeitszügen, ebenso wie Zwillinge, die gemeinsam oder getrennt aufgewachsen sind (Coccaro et al., 1993, 1994).

4.1.5 Molekulargenetische Untersuchungen

Hierbei wurden bisher die folgenden Polymorphismen untersucht:

- Tryptophan-Hydroxylase: (a) Intron-7-Polymorphismen (L-Allel [779C], U-Allel [779A], A218C), (b) Tryptophan-Hydroxylase-Promoter (TPH-P),
- 5-HT-Transporter: (a) 5-HTTLPR, (b) Intron 2: VNTR,
- 5-HT_{2A}-Rezeptoren: (a) 5-HT_{2A}-T102C, (b) His₄₅₂-Tyr-Polymorphismus.
- MAO-A-Aktivität

Tryptophan-Hydroxylase: Die erste Untersuchung zu molekulargenetischen Polymorphismen des Tryptophan-Hydroxylase-Gens wurde von Nielsen et al. (1994) publiziert. Tryptophan-Hydroxylase (TPH) ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Serotonin-Biosynthese. Das TPH-Gen ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 11 lokalisiert (Nielsen et al., 1998). Nielsen et al. (1994) beschrieben einen Polymorphismus im Intron 7 des TPH-Gens. Es fand sich eine Assoziation des Allel TPH 17 779C (L-Allel) mit Suizidalität. 34 von 36 Patienten mit einem Suizidversuch wiesen das L-Allel auf (15 LL und 19 UL). Multiple Suizidversuche waren

am häufigsten beim Vorhandensein des L-Allel (v. a. LL und weniger UL), so dass das L-Allel mit einem erhöhten Risiko für repetitive Suizidversuche assoziiert ist. In einer Replikationsstudie konnten dieselben Autoren (Nielsen et al., 1998) diese Ergebnisse bestätigen. Das Vorhandensein des L-Allel (TPH 17 779C) war mit einem erhöhten Suizidrisiko assoziiert, während dem U-Allel (TPH 17 779A) eine protektive Bedeutung beizumessen ist. Im Unterschied zu diesen Ergebnissen fanden Mann et al. (1997a) bei 51 Patienten mit Major Depression eine höhere Frequenz des U-Allel in der Gruppe der suizidalen Patienten. Interessanterweise war in der Replikationsstudie von Nielsen et al. (1998) in der Gruppe der nicht impulsiven Gewaltverbrecher das U-Allel mit einem erhöhten Suizidrisiko assoziiert, ein Befund, der mit den Ergebnissen von Mann et al. (1997b) konsistent ist. Die vorläufige Auswertung einer schwedischen Studie von 28 eineiigen Zwillingen, von den sich der eine suizidiert hatte, zeigte (Roy et al., 1997), dass von 17 der bisher untersuchten Zwillinge 16 das L-Allel aufwiesen (7 LL und 9 UL, jedoch nur 1 UU). Bei Patienten mit einer Persönlichkeitsstörung (n = 40) war der LL-Genotyp signifikant mit erhöhten Impulsivitäts-/Aggressivitäts-Scores assoziiert (Roy et al., 1997). Bezüglich der funktionellen Bedeutung des TPH-Polymorphismus spekulieren Nielsen et al. (1994, 1998), dass das L-Allel (TPH 17 779C) möglicherweise mit einer verminderten 5-HT-Synthesekapazität assoziiert ist. Diese Hypothese wird unterstützt durch den Befund niedrigerer 5-HIAA-Konzentrationen im lumbalen Liquor beim Vorhandensein des L-Allel (Nielsen et al., 1994). Allerdings ist zur funktionellen Bedeutung des L-Allel kritisch anzumerken, dass es sich hierbei um einen Intron-Polymorphismus handelt und alle Introns (intervenierende, nicht codierende Sequenzen) aus dem primären Transkript entfernt werden. Somit ist wahrscheinlicher, dass eine mit diesem TPH-Intron-7-Polymorphismus assoziierte, noch unbekannt Mutation funktionell relevant ist (Nielsen et al., 1998). In Übereinstimmung mit den Resultaten von Nielsen et al. (1994, 1998) fanden auch Rotondo et al. (1999) eine Assoziation zwischen dem L-Allel (779C) und Suizidalität, während Kunugi et al. (1999) in ihrer Studie diesen Zusammenhang nicht bestätigen konnten. Über einen anderen Polymorphismus im TPH-Gen (A218C) wurden zwei Studien mit negativem Ergebnis publiziert (Bellivier et al., 1997; Kunugi et al., 1999). Eine Arbeitsgruppe aus Montpellier (Abbar et al., 1994) konnte keine Assoziation zwischen der genotypischen TPH-Variante *Ava* II und Suizidalität feststellen. Jedoch ist der Zusammenhang dieses TPH-Polymorphismus mit dem L-Allel (Nielsen et al., 1994, 1998) unbekannt. Rotondo et al. (1999) beschrieben einen Zusammenhang zwischen einem Polymorphismus im Promoter des TPH-Gens (-6526A>G) und Suizidalität. Unter Verwendung unterschiedlicher statistischer Methoden fanden Bellevier et al. (2004) und Courtet et al. (2005) in einer Metaanalyse von 9 Studien mit den SNP A218C bei Kaukasiern eine höhere Häufigkeit des A218-Allel in Patienten mit suizidalem Verhalten.

5-HT-Transporter: Dem Serotonin-Transporter (5-HTT) kommt eine tragende Rolle in der serotonergen Neurotransmission zu. Bereits frühere Post-mortem-Befunde wie-

sen auf eine veränderte Dichte des 5-HTT im Gehirn von Suizidopfern hin (Arango et al., 1995; Arranz et al., 1994; Rosel et al., 1997). Auch wenn diese Befunde nicht in allen Studien bestätigt wurden, ergaben Untersuchungen des 5-HTT an Thrombozyten (als peripheres Modell) ebenfalls einen Hinweis auf veränderte 5-HT-Transporter (Übersicht: Pandey, 1997; Roy, 1999). Ausgehend von diesen Vorbefunden sowie einem kürzlich identifizierten funktionellen biallelischen (L- und S-Allel) Polymorphismus in der Promoter-Region des 5-HTT (5-HTTLPR), wurde die DNA von kaukasischen Suizidopfern genotypisiert. Eine erste Auswertung von 58 Suizidenten ergab im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine hoch signifikante Erhöhung des S-Allel bei den Suizidopfern, was auf eine deutlich veränderte Funktion des Transporterproteins hinweist (Bondy et al., 2000 a). Nach Erhöhung der Stichprobe auf > 200 Suizidopfer und der zusätzlichen Untersuchung der DNA von Unfallopfern bzw. von Personen, die an Herz-Kreislauf-Erkrankungen gestorben waren, blieb das Ergebnis weiterhin signifikant (Bondy et al., 2000b). Im Unterschied zu den Ergebnissen von Bondy et al. (2000a, b) beschrieben jedoch Du et al. (2000) einen Zusammenhang zwischen dem L-Allel (5-HTTLPR) und Suizidalität. Die Arbeitsgruppe von J. J. Mann (2000) bestimmte den 5-HTTLPR-Polymorphismus bei 220 Suizidopfern und Kontrollpersonen. Es zeigte sich eine Assoziation zwischen 5-HTTLPR-Genotyp und Depression, jedoch keine Beziehung zu Suizidalität. Im ventralen präfrontalen Cortex der Suizidopfer war die Anzahl der 5-HT-Transporter (markiert mit ^3H -Cyanoimipramin) vermindert. Allerdings stand die Anzahl der 5-HT-Transporter in keiner Beziehung zum 5-HTTLPR-Genotyp. Bisher liegt ein negatives Ergebnis hinsichtlich eines Intron-2-Polymorphismus (VNTR = variable number tandem repeat) im 5-HTT-Gen vor (Bellivier et al. 1997).

In einer Metaanalyse von Anguelova et al. (2003) mit 12 Studien von 1168 Fällen (Suizidopfer und Patienten mit Suizidversuchen) und 1371 Kontrollen wurde eine signifikante Assoziation von S-Allel und suizidalem Verhalten festgestellt; allerdings gab es keine signifikante Assoziation zwischen Suizidopfern allein und Kontrollen. Eine zweite Metaanalyse mit 1521 Patienten nach Suizidversuch oder Suizid und 2429 Kontrollen erbrachte folgende Ergebnisse: Lin und Tsai (2004) fanden keine Assoziation des 5-HTTLPR-Allel mit suizidalem Verhalten. Das Ergebnis blieb konstant, wenn nur Kaukasier in die Analyse mit einbezogen worden waren. In einer speziellen Analyse von 190 Patienten mit violentem Suizidversuch oder Suizid und 733 normalen Kontrollen zeigten die Autoren eine signifikante Assoziation mit dem S-Allel und violentem suizidalem Verhalten, das durch den Gebrauch von hochgradig letalen und aggressiven Suizidmethoden charakterisiert war.

Bah et al. (2008) untersuchten die Serotonin-Verfügbarkeit mittels SPECT von männlichen Patienten mit Suizidversuch und Kontrollen und dem 5-HTTLPR-Polymorphismus in der Promoterregion des Serotonin-Transporters. Sie fanden eine niedrige Serotonin-Verfügbarkeit, assoziiert mit dem S-Allel des 5-HTTLPR-Polymorphismus in den Patienten mit Suizidversuch im Vergleich zu den Kontrollen.

5-HT_{2A}-Rezeptoren: Die ebenfalls immer wieder beschriebene Erhöhung der 5-HT_{2A}-Rezeptoren-Dichte als Folge des postulierten zentralen 5-HT-Mangels hat einige Arbeitsgruppen veranlasst, eine mögliche Assoziation bekannter Polymorphismen im Gen des 5-HT_{2A}-Rezeptors zu untersuchen. Obwohl eine Arbeit auf eine mögliche Beziehung zwischen dem C-Allel im 5-HT_{2A}-T102C-Polymorphismus hinwies, ließ sich dies sowohl in einer eigenen (Bondy et al., 2000b) als auch in anderen Untersuchungen (Tsai et al., 1999; Turecki et al., 2001) nicht bestätigen. Bezüglich des His₄₅₁-Tyr-Polymorphismus wurde bisher ein negatives Resultat publiziert (Du et al., 2000). In einer Metaanalyse von Lin und Tsai (2004) konnte keine Assoziation zwischen 5-HTTLPR-Allelen und suizidalem Verhalten gefunden werden. Allerdings zeigte sich eine Assoziation zwischen den 190 Patienten mit violenten Suizidversuchen im Vergleich zu normalen Kontrollen. In einer Metaanalyse von Anguelova et al. (2003) war keine Assoziation zwischen 5-HT_{2A}-Polymorphismus und suizidalem Verhalten zu finden. Das 5-HT_{2A}-Tyrosin-452I-Gen ist assoziiert mit aggressivem Verhalten, beginnend in der Kindheit (Mik et al., 2007).

MAO-A-Aktivität: Ein Allel für niedrige MAO-A-Aktivität ist assoziiert mit Aggression in einem holländischen Stammbaum (Brunner et al., 1993). Probanden mit niedriger Aktivität des MAO-A-Gens zeigen mehr Aggression und eine signifikante Volumenreduktion in der bilateralen Amygdala sowie im anterioren cingulären und im subgenualen anterioren cingulären Cortex (Meyer-Lindenberg et al., 2006). Ein Allel der MAO-A ist assoziiert mit der Borderline-Persönlichkeitsstörung (Ni et al., 2007). MAO-A-Aktivität scheint mit negativen Bedingungen beim Aufziehen von Säuglingen und Kleinkindern (Missbrauch und Vernachlässigung) zusammenzuhängen, die aggressives Verhalten bei Rhesusaffen (Newman et al., 2005) und bei Menschen (Caspi et al., 2002; Kim-Cohen et al., 2006; Reif et al., 2007) fördern. Serotonin-Transporter (5-HTT)-Polymorphismen sind ebenfalls in einigen Populationen assoziiert mit aggressivem Verhalten (Davridge et al., 2004; Partkar et al., 2002).

Diese allelischen Varianten könnten in der Weise mit der Umwelt interagieren, dass Individuen mit niedriger MAO-A-Aktivität, wenn sie unter Misshandlungen in der Kindheit gelitten hatten, eher antisoziales Verhalten im Erwachsenenalter zeigen als Kinder unter denselben Bedingungen mit hoher MAO-A-Aktivität (Caspi et al., 2002; Siever, 2008).

Es bestehen weitere genetische Studien zu den dopaminergen und noradrenergen Transmittersystemen, die bisher aber sehr inkonsistente Ergebnisse hervorgebracht haben (Rujescu et al., 2007).

4.1.6 Affektive Reagibilität

Herpertz et al. (1997a) untersuchten die affektive Reagibilität bei einer Gruppe von 100 Patienten mit einer Persönlichkeitsstörung mit einem Affekt-Stimulations-Test und setzten die Ergebnisse in Bezug zu Impulsivität und Aggressivität. Der Affekt-Stimulations-Test beinhaltete die Darbietung einer Kurzgeschichte, welche die Analyse von affektiv getönten Antworten zu Qualität, Intensität und Veränderungen über die

Zeit erlaubt. Impulsive Persönlichkeiten zeigten stark affektiv getönte Antworten und schnellen Affektwechsel, eine emotionale Überreagibilität schien allerdings nicht vorzuliegen. Dieses Ergebnis wurde noch einmal durch eine Stimulation mit Dias mit angenehmer neutraler und unangenehmer emotionaler Valenz an 24 Borderline-Patientinnen und 27 normalen Probandinnen bestätigt (Herpertz et al., 1999): Weder Selbstbeurteilung noch psychophysiologische Parameter unterschieden die Gruppen voneinander. Die Borderline-Patientinnen zeigten eher eine verminderte elektrodermale Antwort im Sinne einer physiologischen Unterstimulierung. In einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe (Herpertz et al., 1997b) fand sich bei 165 Probanden eine enge Korrelation zwischen Impulsivität und selbstschädigendem Verhalten. Bei 32 Probanden wurde zusätzlich der Fenfluramin-Provokationstest angewandt, der eine abgeschwächte Antwort bei den Probanden mit selbstverletzendem Verhalten zeigte.

4.1.7 Schlussfolgerungen

Die oben geschilderten Befunde zu Liquor, Thrombozyten und neuroendokrinen Stimulationstests stehen somit im Einklang mit denen der Post-mortem-Studien, die eine *Unterfunktion* des serotonergen Systems postulieren mit einem präsynaptischen serotonergen Defizit und einer verminderten Serotoninausschüttung. Daraus folgen ein verminderter 5-HIAA-Spiegel im Liquor, eine höhere Dichte von 5-HT₂-Rezeptoren in den Thrombozyten und eine kompensatorische upregulation der postsynaptischen 5-HT₂-Rezeptoren im präfrontalen Cortex (Mann, 1998; Brunner und Bronisch, 1999) (siehe Tab. 2).

Diese neurobiologischen Befunde korrelieren mit den Verhaltensparametern Impulsivität und Aggressivität, wobei Aggressivität sowohl nach innen (Autoaggressivität/suizidales Verhalten) wie nach außen (Heteroaggressivität) gerichtet zu sein scheint und in Bezug auf suizidales Verhalten vor allem violente Suizidmethoden beinhaltet. Des Weiteren scheinen diese biologischen Befunde weitgehend unabhängig von psychiatrischen, insbesondere depressiven Erkrankungen aufzutreten (Übersicht Bronisch, 1996). Schließlich wären Impulsivität und Aggressivität auch vereinbar mit einem *dys-exekutiven Syndrom* im Rahmen einer Störung des dorso-lateralen präfrontalen Cortex. Hierbei kann die Schädigung primär, d. h. im präfrontalen Cortex (z. B. verminderte Rezeptordichte) liegen oder sich sekundär entwickelt haben, d.h. durch eine Fehlfunktion eines subkortikalen Zentrums (z. B. der Raphekerne im Mittelhirn) oder eines Transmittersystems (z. B. des serotonergen Systems).

Diese Annahme wird unterstützt durch tierexperimentelle Untersuchungen an Affen. Ein serotonerges Defizit (niedrige 5-HIAA-Spiegel im Liquor, abgeschwächte Prolaktin-Antwort nach Stimulation mit d-Fenfluramin) war mit erhöhten Aggressivitätsscores assoziiert (Doudet et al., 1995).

Die Studien zur Genetik von suizidalem und aggressivem Verhalten sind zum Teil immer noch widersprüchlich, wobei sich erst im Rahmen größerer Kollektive gewisse Trends abzeichnen, vorwiegend im serotonergen System und im Bereich der MAO-Aktivität. Diese Trends laufen allerdings auf die Verhaltensvariablen Impulsivität und Aggressivität bzw. Suizide und Suizidversuche mit aggressiven Methoden hinaus (Rujescu et al., 2007).

Tabelle 2: Synopsis der neurobiologischen Befunde zur „Serotonin-Hypothese der Suizidalität“ (J. Mann, 1998; Brunner und Bronisch, 1999)

Art der Studie	↓ präsynaptische serotonerge Aktivität	Überempfindlichkeit postsynaptischer 5-HT-Rezeptoren
Post-mortem-Studien	<p>↓ präsynaptische Imipramin-Bindungsstellen (5-HT-Transporter) im präfrontalen Cortex</p> <p>↓ 5-HT und 5-HIAA im Hirnstamm (Raphekerne)</p>	↑ 5-HT ₂ -Rezeptordichte im präfrontalen Cortex
Liquor	↓ 5-HIAA-Konzentration	
Neuroendokrinol. Stimulationstests	? Prolaktin-Antwort im Fenfluramin-Test (prä- und postsynaptischer Stimulationstest)	↑ Cortisol-Antwort im 5-HTP-Test (5-HT ₂ -Rezeptoren)
Thrombozyten	↓ Imipramin-Bindungsstellen (Serotonin-Transporter)	↑ 5-HT ₂ -Rezeptordichte
Molekulargenetik	Tryptophan-Hydroxylase-Polymorphismus (TPH) Serotonin-Transporter Polymorphismus	5-HT _{2a} Rezeptor Polymorphismus

4.2 Dysregulation des HPA-Systems

Im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus wird das Corticotropin releasing hormone (CRH) synthetisiert, das in der Hypophyse die Ausschüttung von Corticotropin (ACTH) stimuliert. Zahlreiche Befunde deuten auf eine Dysregulation des HPA-Systems mit vermehrter CRH-Freisetzung bei suizidalen Patienten hin.

In Post-mortem-Studien war das CRH im Liquor von Suizidopfern erhöht (Arató et al., 1989). Dieser Befund konnte jedoch in vivo bei suizidalen Patienten nicht bestätigt werden (Berrettini et al., 1986; Träskman-Bendz et al., 1992; Roy, 1993).

Im frontalen Cortex depressiver Suizidopfer fanden Nemeroff et al. (1988) eine verminderte CRH-Rezeptoren-Dichte. Dieser Befund wurde interpretiert als kompensatorische Desensibilisierung („downregulation“) infolge der postulierten erhöhten CRH-Sekretion. Hucks et al. (1997) konnten diesen Befund jedoch nicht replizieren. Weitere Hinweise auf eine Hyperaktivität des HPA-Systems sind die Post-mortem-Befunde eines erhöhten Gehaltes von POMC-mRNA (POMC = Pro-Opio-Melanocortin, biosynthetischer Vorläufer von ACTH) im Hypophysenvorderlappen von Suizidopfern (López et al., 1992) sowie die autopsisch nachgewiesene Hypertrophie der Nebennierenrinde bei Suizidopfern (Szigethy et al., 1994).

Die gestörte Regulation des HPA-Systems zeigte sich auch in neuroendokrinen Funktionstests. Cortisol wurde bei suizidalen Patienten durch Dexamethason nicht adäquat supprimiert. Diese Nonsuppression im sogenannten Dexamethason-Suppressions-Test war prädiktiv für eine weitere Suizidgefährdung (Übersicht: Lester, 1992). Brunner et al. (2001) fanden erniedrigte CRH-Konzentrationen im Liquor von Patienten nach Suizidversuch im Vergleich zu psychiatrischen Kontrollen.

Arginin Vasopressin (AVP) ist assoziiert mit kooperativem und aggressivem Verhalten. Coccaro et al. (1998) beobachteten eine positive Korrelation zwischen Liquor-AVP-Konzentration und einer positiven Lebensgeschichte mit aggressivem Verhalten, selbst wenn serotonerge Aktivität kontrolliert wurde. Brunner et al. (2002) konnten jedoch keine Korrelation zwischen AVP und Patienten mit Suizidideen oder Suizidversuchen im Vergleich zu psychiatrischen Kontrollen finden. Im Hinblick auf die mögliche pathophysiologische Relevanz der gestörten Regulation des HPA-Systems bei suizidalen Patienten wurde spekuliert, dass eine Reihe der beschriebenen serotonergen Veränderungen aus der Überaktivierung des HPA-Systems resultieren könnte. Möglicherweise verstärkt die CRH-Hypersekretion das serotonerge Defizit (Brunner und Bronisch, 1999).

Rinne et al. (2002) untersuchten die Funktion der HPA-Achse bei Borderline-Patientinnen mit dem Dex-CRH-Test, ein kombinierter Dexamethason-/Corticotropin-releasing-hormone-Test. 24 Patienten wiesen dabei einen längeren Zeitraum anhaltenden Missbrauch in der Kindheit auf, während die andere Gruppe von 12 Patientinnen ohne Missbrauch war und 12 Patientinnen zusätzlich die Diagnose einer PTSD hatten, 11 eine Major Depression. Zusätzlich wurden 11 gesunde Kontrollen untersucht. Chronisch missbrauchte Borderline-Patientinnen hatten eine signifikant erhöhte ACTH- und Cortisol-Antwort auf den DEX/CRH-Test im Vergleich zu den nicht missbrauchten Patientinnen. Die zusätzliche Diagnose einer PTSD schwächte die ACTH-Antwort ab. Eine Überempfindlichkeit der HPA-Achse der chronisch missbrauchten Borderline-Patientinnen könnte für die verstärkte Ausschüttung des ACTH aus der Hypophyse verantwortlich sein. Hierbei scheinen der langfristige Missbrauch und nicht die Diagnosen einer Borderline-Persönlichkeitsstörung, einer PTSD oder einer Major Depression verantwortlich zu sein.

Tabelle 3: Impulskontrolle und Kontrolle suizidalen Verhaltens durch selektive Serotonin-Reuptakehemmer

Studie	Substanz	Patienten	Probanden	Persönlichkeitszüge/Diagnosen	Behandlungserfolg
Coccaro et al. (1997b)	Fluoxetin 20 - 60 mg/die	+		„impulsivity“ „irritability“ „aggressivity“ keine Major Depression	↓ ↓ ↓
Knutson et al. (1998)	Paroxetin 20 mg/die		+	„assaultative behavior“ „negative affectivity“ „affiliative behavior“	↓ ↓ ↑
Verkes et al. (1998)	Paroxetin 40 mg/die	+		wiederholte Suizidversuche keine Major Depression	↓
Harmer et al. (2004)	Citalopram 20 mg/die Reboxetin 8 mg/die		+	facial expressions and memory of anger and fear	↓

■ 5 Therapiestudien

5.1 Pharmakotherapie

Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass Antidepressiva nicht nur in der Behandlung von depressiven Symptomen, sondern auch von Suizidalität (Suizidideen, Suizidversuche, Suizid) erfolgreich sind. Eine Vielzahl kontrollierter Studien konnte auch zeigen, dass Suizidideen unter antidepressiver Behandlung mit einer breiten Palette von unterschiedlichen Antidepressiva deutlich abnehmen (Möller, 1992). Allerdings ist das Ausschlusskriterium der allermeisten Studien akute Suizidalität. Bisher konnte allerdings nur in einer einzigen kontrollierten Studie der Nachweis erbracht werden, dass eine Reduktion von Suizidversuchen mit Hilfe eines Neuroleptikums möglich war (Montgomery et al., 1983). Auf der anderen Seite existieren vereinzelte Case Reports und kontrollierte Studien, die ein Ansteigen von Suizidideen und Suizidversuchen (einschließlich aggressiver Ausbrüche) mit Substanzen wie Desimipramin, Maprotilin und Fluoxetin beobachtet haben (Möller, 1992).

Vor diesem Hintergrund sind Studien interessant, die impulsives, aggressives und suizidales Verhalten bei Probanden und Patienten untersuchten, die *nicht* unter einer depressiven Störung im Sinne einer Major Depression litten. In Tabelle 3 sind diese Studien aufgelistet.

Alle vier Studien konnten eine Reduktion von impulsivem bzw. aggressivem Verhalten oder von suizidalem Verhalten bei gesunden männlichen und weiblichen Probanden, bei Patienten mit wiederholtem impulsivem Verhalten und bei Patienten mit wiederholten Suizidversuchen nachweisen.

Antisuizidale Eigenschaften, auf einer soliden wissenschaftlichen Basis nachgewiesen, scheint derzeit nur das Phasenprophylaktikum Lithium zu besitzen. In einer Reihe von retrospektiven Studien im Rahmen von Lithium-Ambulanzen wurde bestätigt, dass Lithium im Vergleich zur Normalbevölkerung die Suizidrate von Patienten mit affektiven Störungen vermindert, unabhängig von der Wirksamkeit von Lithium auf den Verlauf der affektiven Störung, unabhängig von dem Ansprechen der Patienten auf Lithium im Rahmen der affektiven Störung und unabhängig von der Compliance der Patienten hinsichtlich der Betreuung durch die Lithium-Ambulanzen. Die Suizidrate erreichte hierbei das Niveau der Normalbevölkerung (Ahrens, 1997; Tondo et al., 1997). Die Suizidversuchsrate fiel ebenfalls ab, wenn identische Zeitperioden vor und nach dem Beginn der Lithiumbehandlung verglichen wurden (Müller-Oerlinghausen et al., 1992a, b). Hierbei scheint die antisuizidale Wirkung auch zumindest teilweise unabhängig von der phasenprophylaktischen Wirkung zu sein (Ahrens et al., 2001).

Die beste empirische Evidenz für eine antisuizidale Wirksamkeit findet sich in prospektiven Studien, die mit ganz wenigen Ausnahmen einen statistisch signifikanten antisuizidalen Effekt nachwiesen (Cipriani et al., 2005). Allerdings ist hier auch nicht auszuschließen, dass ein konsequentes Monitoring der Patienten Suizide und Suizidversuche verhindert hat.

Wenig aussagekräftig sind Studien zu Mood-Stabilizern. Interessant ist hier sicherlich der Vergleich von Lithium und Carbamazepin in einer prospektiven Studie zur Rückfalls-

prophylaxe bei rezidivierenden unipolaren Depressionen, die eine deutliche Überlegenheit von Lithium gegenüber Carbamazepin zeigte (Thies-Flechner et al., 1996). Schließlich konnten Goodwin et al. (2003) in einer retrospektiven Kohortenstudie über die Behandlung von manisch-depressiven Erkrankungen eine Überlegenheit von Lithium gegenüber Valproinsäure nachweisen (Bronisch, 2008).

Unter allen Pharmaka, die aggressive Zustände und Impulsivität noch am besten behandeln, ist ebenfalls Lithium mit Abstand die wirksamste Substanz (Wickham und Reed, 1987; Malone et al., 2000). Die antiaggressive Wirkung wie die antisuizidale Wirkung könnten in der serotonergen Eigenschaft von Lithium liegen (Price et al., 1990).

Auch Mood-Stabilizer und atypische Neuroleptika scheinen eine gute antiaggressive Wirkung zu zeigen (siehe Tab. 4). Bei schizophrenen Patienten scheint hierbei Clozapin am besten zu wirken (Volavka et al., 1993, 1999; Krakowski et al., 2006).

Tabelle 4: Medikamentöse Behandlung aggressiven und impulsiven Verhaltens^{a)}

A. Akute Erregungszustände:

- Hochpotente Neuroleptika (Haloperidol 5-15 mg, Benperidol 5-10 mg), evtl. in Kombination mit niedrigpotenten Neuroleptika (Levomepromazin 25-50 mg)
- Benzodiazepine (Diazepam, Lorazepam)

B. Wiederholtes aggressives Verhalten:

I. Lithium

- Sheard et al. (1976) EBL I (Gefängnisinsassen)
- Craft et al. (1987) EBL II (Intelligenzminderung)
- Lee et al. (1992) EBL III
- Malone et al. (1994) EL III (Kinder)

II. Antikonvulsiva

a) Carbamazepin

- Tariot et al. (1998) EBL I-II (Demenz)
- Cueva et al. (1996) EBL I-II (Kinder): CBZ – Placebo: kein sign. Unterschied
- Yatham et al. (1988) EBL V
- Yassa et al. (1983) EBL V (Schizophrenie)

b) Valproinsäure (?)

III. Kombination Lithium + Carbamazepin

- Buck et al. (1986) EBL V

IV. Atypische Neuroleptika: Clozapin (Olanzapin?)

- Volavka et al., (1993) EBL III (n=331)
- Ratey et al. (1993) EBL III
- Rabinowitz et al. (1996) EBL III
- Chengappa et al. (1999) EBL III (Psychose + Borderline-Störung)

a) EBL = Evidence Based Level (Core evidence)

I: Metaanalysen randomisierter Studien

II: Mindestens eine randomisierte kontrollierte Studie

III: Nicht experimentelle gut konstruierte Studien

IV: Nicht experimentelle Beobachtungsstudien

V: Klinische Evidenz von Experten und Konsensus-Konferenzen

5.2 Psychotherapie

Leider konnte bis jetzt in kontrollierten Studien kein eindeutiger Nachweis erbracht werden, dass psychotherapeutische und sozialtherapeutische Maßnahmen zur signifikanten Reduktion weiterer Suizidversuche von Personen nach Suizidversuchen führen (Crawford, 2007). Dies mag einerseits an der fehlenden Einsicht der Patienten liegen, sich einer längerfristigen Therapie, vor allem nach einem Suizidversuch, zu unterziehen. Auf der anderen Seite mag es auch an der biologisch mitbegründeten fehlenden Impulskontrolle liegen mit einer Neigung zu überschießender Auto- und Heteroaggressivität. Impulsivität, Auto- und Heteroaggressivität sind aber psycho- wie pharmakotherapeutisch schlecht angebar, wie empirische Studien zeigen.

Eine Untergruppe von Suizidenten mit häufigen Suizidversuchen und einer hohen Suizidrate von 8 %-9 % in Langzeitkatamnesen sind Patienten mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung. Ein wesentliches Charakteristikum dieser Gruppe ist mangelnde Impulskontrolle mit auto- und heteroaggressiven Verhaltensweisen (Bronisch, 2001). Für diese Untergruppe von Patienten wurden in den letzten 20-30 Jahren zwei komplexe Therapieverfahren entwickelt, die sich entweder an die psychoanalytische Psychotherapie oder an die verhaltenstherapeutisch-kognitive Therapie anlehnen: Transference Focused Psychotherapy (TFP; Clarkin et al., 1999) und Dialectical Behavioral Therapy (DBT; Linehan, 1993). Trotz der konzeptuell und in praxi sehr unterschiedli-

chen Vorgehensweisen der Psychoanalyse und der Verhaltenstherapie finden sich unserer Ansicht nach wesentlich mehr Gemeinsamkeiten als Unterschiede im therapeutischen Vorgehen, wobei die Impulsivität ein Charakteristikum dieser Patienten ist, das psychotherapeutisch schwer anzugehen scheint (siehe Tab. 5) (Brunner und Bronisch, 2002).

Die Evaluation dieser beiden Therapieformen gibt Hinweise dafür, dass sie erfolgreich das impulsive, selbstverletzende und suizidale Verhalten der Patienten reduzieren können (Linehan et al., 1993; Clarkin et al., 2001).

■ 6 Ausblick

Bis zum 2. Weltkrieg war Suizidalität eng verknüpft mit Depressivität, depressiver Erkrankung und in den einschlägigen diagnostischen Klassifikationssystemen als ein Symptom einer depressiven Störung oder Erkrankung geführt worden. Mit der nach dem 2. Weltkrieg sich entwickelnden neurobiologischen und neuropsychologischen Forschung in der Psychiatrie generell und in der Suizidforschung speziell zeigte sich, dass suizidales Verhalten eng verbunden ist mit einem Mangel an Impulskontrolle und Aggressivität. Es lag daher nahe, sich direkt die neurobiologischen Korrelate von aggressivem und impulsivem Verhalten bei Patienten generell und gesunden Kontrollen anzuschauen und mit den Ergebnissen aus der neurobiologischen Suizidforschung zu vergleichen. Hierbei erwies sich auch die Betrachtung einer spezifischen Gruppe

Tabelle 5: Vergleich zweier psychotherapeutischer Behandlungskonzepte für Borderline-Persönlichkeitsstörungen: Transference Focused Psychotherapy (TFP) und Dialectical Behavior Therapy (DBT)

TFP	DBT
<p>Evaluierung Entwicklung über 30 Jahre Manual geleitet Kontrollierte Outcome-Studien</p>	<p>Evaluierung Entwicklung über 20 Jahre Manual geleitet Kontrollierte Outcome-Studien</p>
<p>Formale Kriterien Vorzugsweise ambulante Behandlung Einzeltherapie Niedrige Frequenz der Therapiesitzungen Möglichkeit der Langzeitbehandlung</p>	<p>Formale Kriterien Vorzugsweise ambulante Behandlung Einzeltherapie und Gruppentherapie Niedrige Frequenz der Therapiesitzungen Möglichkeit der Langzeitbehandlung</p>
<p>Inhaltliche Kriterien Hauptsächliche Vorgehensweise: Psychotherapeutische Beziehung Sorge um lebensbedrohliches Verhalten Direkte Intervention im sozialen Feld Information über den Hintergrund des Verhaltens: Krankheitsteaching In jedem Stadium der Therapie mit der Lebensgeschichte arbeiten</p>	<p>Inhaltliche Kriterien Hauptsächliche Vorgehensweise: Psychotherapeutische Beziehung und Verhaltenskontrolle Sorge um lebensbedrohliches Verhalten Direkte Intervention im sozialen Feld Information über den Hintergrund des Verhaltens: Krankheitsteaching Im späteren Stadium der Therapie mit der Lebensgeschichte arbeiten</p>

von Patienten als besonders hilfreich, nämlich die Gruppe der Borderline-Persönlichkeitsstörungen. Diese Patienten vereinen in sich suizidales und selbstschädigendes sowie impulsives und aggressives Verhalten.

Die „Serotonin-Hypothese der Suizidalität“ postuliert ein präsynaptisches serotonerges Defizit im präfrontalen Cortex und subkortikalen Strukturen, das zu impulsiven und auto- und heteroaggressiven Verhaltensweisen disponiert (Mann, 1998). Sofern positive Ergebnisse hinsichtlich neurobiologischer Veränderungen bei Suizidalität bestehen, so handelt es sich entweder um Suizide oder um Suizidversuche mit violenten – harten – aggressiven Methoden. Die Frage bleibt allerdings offen, ob diese violenten Suizidmethoden Ausdruck sind für eine verminderte Aggressionskontrolle oder für eine ausgeprägte Intention zu sterben.

Aus den referierten sehr ähnlichen Ergebnissen der Neurobiologie von aggressivem und suizidalem Verhalten könnte eine neurobiologisch determinierte Vulnerabilität im serotonergen System für Suizidalität und Aggressivität resultieren. Zahlreiche Befunde deuten weiterhin auf eine Dysregulation des HPA-Systems mit CRH-Hypersekretion bei suizidalen und aggressiven Patienten hin. Aufgrund präklinischer Daten ist es denkbar, dass die chronische Überaktivierung des HPA-Systems das serotonerge Defizit verstärkt (Brunner und Bronisch, 1999; Siever, 2008).

Die Kombination von psychopathologischen Befunden, neuropsychologischen und neurobiologischen Parametern ermöglicht in der genetischen Forschung die Erfassung von sogenannten Endophänotypen, die zwischen dem psychopathologischen Phänotyp und dem Genotyp eine Brücke schlagen (sogenannter intermediärer Phänotyp). Diese Endophänotypen sollen die Forschung näher an die biologischen Urprünge von physiologischem und pathologischem Verhalten bringen (Gottesman und Gould, 2003). Die Befunde der Dysfunktion im serotonergen System geben Hinweise dafür, dass genetische oder durch frühe Traumatisierung bedingte Auffälligkeiten im serotonergen System über den Endophänotyp der mangelnden Impuls- und Aggressionskontrolle vermittelt werden.

Mit Hilfe der in der Neuropsychologie und Neurobiologie erhobenen Befunde könnten somit die biologischen, aber auch psychologischen Wurzeln von Suizidalität, Aggressivität und Impulsivität besser verstanden werden. Hierbei ist die Verknüpfung von Impulsivität und Aggressivität aber nicht unproblematisch, da Korrelationsberechnungen zwischen Impulsivitäts- und reinen Aggressivitätsmaßen nur eine Höhe von 0,5 oder 0,6 erreichen, d.h. die gemeinsame Varianz lediglich bei ca. 30 % liegt (Plutchik und van Praag, 1994). In diesem Zusammenhang wären weiterführende molekulargenetische Untersuchungen und die Anwendung bildgebender Verfahren aufschlussreich und zukunftsweisend (Bronisch, 2006).

Neben dieser grundlagenorientierten „Kausalforschung“ besteht eine wesentliche Aufgabe zukünftiger Forschungsbemühungen der Neurobiologie im Hinblick auf eine unmittelbare klinisch-praktische Nutzenanwendung in der Validierung von prädiktiven Parametern, die idealerweise einfach und schnell verfügbar sind und mit nicht invasiven Methoden bestimmt werden können (Brunner und Bronisch, 1999).

Schließlich könnten mit Hilfe neuerer Erkenntnisse aus der

neurobiologischen Forschung bessere Therapiestrategien entwickelt werden. Eines der größten Probleme in der Behandlung von Patienten ist die mangelnde Vorhersehbarkeit und Kontrolle von – weiterem – suizidalem und aggressivem Verhalten. Dies mag einerseits an der fehlenden Einsicht der Patienten liegen, sich vor allem nach einem Suizidversuch einer längerfristigen Therapie zu unterziehen. Dadurch gerät der Suizident in eine erneute suizidale Krise, auf deren Bewältigung er nicht ausreichend vorbereitet ist. Auf der anderen Seite mag es bei einer Neigung zu überschießender Auto- und Heteroaggressivität auch an der biologisch mitbegründeten fehlenden Impulskontrolle liegen. Impulsivität, Auto- und Heteroaggressivität sind aber psychotherapeutisch wie pharmakotherapeutisch bisher schlecht zu behandeln.

Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Thomas-Christian Wetter danke ich ganz herzlich für die Zusammenstellung der wissenschaftlichen Literatur zur medikamentösen Behandlung aggressiven und impulsiven Verhaltens.

■ 7 Literatur

- Abbar M, Courtet P, Amadéo S, Caer Y, Mallet J, Baldy-Moulinier M, Castelnaud D, Malafosse A (1994): Suicidal behavior and the tryptophan hydroxylase gene. *Arch Gen Psychiatry* 52: 846 – 849
- Adolphs R, Tranel D, Hamann S, Young AW, Calder AJ, Phelps EA, Anderson A, Lee GP, Damasio AR (1999): Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia* 37:1111-1117
- Ahrens B (1997): Mortality studies and the effectiveness of drugs in long-term treatment. *Pharmacopsychiatry* 30(Suppl.):57-61
- Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B (2001): Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry* 34:132-136
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986): Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9:357-381
- Amaral D (2002): The primate amygdala and the neurobiology of social behavior: implications for understanding social anxiety. *Biol Psychiatry* 51:11-17
- Angst J, Clayton P (1986): Premorbid personality of depressive, bipolar, and schizophrenic patients with special reference to suicidal issues. *Compr Psychiatry* 27:511-532
- Angelova M, Benkelfat C, Turecki G (2003): A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. *Mol Psychiatr* 8:646-653
- Arango V, Ernsberger P, Marzuk PM, Chen JS, Tierney H, Stanley M, Reis DJ, Mann JJ (1990): Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT₂ and b-adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 47:1038-1047
- 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 Res* 688:121-133
- Arató M, Bánki CM, Bissette G, Nemeroff CB (1989): Elevated CSF CRF in suicide victims. *Biol Psychiatry* 25:355-359
- Archer J, Browne K (1989): Concept and approaches to the study of aggression. In: Archer J, Browne K (eds.): *Human aggression: naturalistic approaches* London: Routledge, Kegan Paul, pp 3-24

- Arora RC, Meltzer HY (1989): Serotonergic measures in the brains of suicide victims: 5-HT₂ binding sites in the frontal cortex of suicide victims and control subjects. *Am J Psychiatry* 146:730-736
- Arranz B, Eriksson A, Mellerup E, Plenge P, Marcuson J (1994): Brain 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, and 5-HT₂ receptors in suicide victims. *Biol Psychiatry* 35:457-463
- Åsberg M, Träskman L, Thorén P (1976): 5-HIAA in the cerebrospinal fluid: a biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry* 33:1193-1197
- Åsberg M, Nordström P (1988): Biological correlates of suicidal behavior. In: (Möller H-J, Schmidtke A, Welz R (eds.): *Current issues of suicidology*. Berlin, New York: Springer, pp 221-241
- Baddeley AD (1986): *Working Memory*. Oxford: Clarendon Press
- Bah J, Lindström M, Westberg L, Manneras L, Ryding E, Henningson S, Melke J, Rosén I, Träskman-Bendz L, Eriksson E (2008): Serotonin transporter gene polymorphisms: effect on serotonin transporter availability in the brain of suicide attempters. *Psychiatr Res Neuroimaging* 162:221-229
- Barratt ES (1965): Factor analysis of some psychometric measures of impulsiveness and anxiety. *Psychol Rep* 16:131-139
- Barratt ES, Felthouse AR (2003): Impulsive versus premeditated aggression: implications for men's real decisions. *Behav Sci Law* 21:619-630
- Baxter MG, Parker A, Lindner CCC, Izquierdo AD, Murray EA (2000): Control of response selection by reinforcer value requires interaction of amygdala and orbital prefrontal cortex. *J Neurosci* 20:4311-4319
- Beauregard M, Lévesque J, Paquette V. (2004): Neural basis of conscious and voluntary self-regulation of emotion. In: Beauregard M (ed.): *Consciousness, emotional self-regulation and the brain*. Amsterdam, Philadelphia: John Benjamins Publishing Company, pp 163-194
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR, Lee GP (1999): Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *J Neurosci* 19:5473-5481
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR (2000): Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 10:295-307
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR (2003): Role of the amygdala in decision-making. *Ann NY Acad Sci* 985:356-369
- Beck AT, Beck R, Kovacs M (1975): Classification of suicidal behaviors. I. quantifying intent and medical lethality. *Am J Psychiatry* 132:285-287
- Beck AT, Kovacs M, Weisman A (1979): Assessment of suicidal intention: the scale for suicide ideation. *J Consult Clin Psychol* 47:343-352
- Beck AT, Ward CH, Mendelsson M, Mock J, Erbaugh J (1961): An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4: 53-63
- Beck AT, Weisman A, Lester D, Trexler L (1974) The measurement of pessimism: the hopelessness scale. *J Consult Clin Psychol* 42:861-865
- Bellever F, Chaste P, Malafosse A (2004) Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior: a meta-analysis. *Am J Med Genet Behav. Neuropsychiatr Genet* 124:87-91
- Bellivier F, Laplanche JL, Leboyer M, Feingold J, Bottos C, Allilaire JF, Launay JM (1997): Serotonin transporter gene and manic depressive illness: an association study. *Biol Psychiatry* 41:750-752
- Benton AL, Hamsher K, Sivan AB (1983): *Multilingual aphasia examination*. 3rd ed. Iowa City, Iowa: AJA Associates
- Berrettini WH, Nurnberger JI, Narrow W, Simmons-Alling S, Gershon ES (1986): Cerebrospinal fluid studies of bipolar patients with and without a history of suicide attempts. *Ann NY Acad Sci* 487:197-201
- Blair RJR, Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Dolan RJ (1999): Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain* 122:883-893
- Bondy B, Erfurth A, de Jonge S, Krüger M, Meyer H (2000 a): Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide: preliminary findings. *Mol Psychiatr* 5:193-195
- Bondy B, Kuznik J, Baghai T, Schüle C, Zwantger P, Minov C, de Jonge S, Rupprecht R, Meyer H, Engel RR, Eisenmenger W, Ackenheil M (2000 b): Lack of association of serotonin-2A receptor gene polymorphism (T102C) with suicidal ideation and suicide. *Am J Med Genet* 96:1-5
- Bronisch T (1996): The relationship between suicidality and depression. *Arch Suicide Res* 2:235-254
- Bronisch T (2001): *Neurobiologie der Persönlichkeitsstörungen mit Schwerpunkt auf Borderline-Persönlichkeitsstörungen*. Psychotherapie 6:233-246
- Bronisch T (2005): Selbstschädigung. In: Zaudig M, Traumann R-D, Joraschky P, Möller H-J, Rupprecht R, Sass H (Hrsg.): *Therapielexikon Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. Berlin: Springer, pp. 699-700
- Bronisch T (2006): Neuropsychologie suizidalen Verhaltens. *Suizidprophylaxe* 33:66-78
- Bronisch T (2008): Role of Mood Stabilizers. In: Shrivastava A (ed.): *Handbook of suicide behaviour with special reference to developing countries*. London: Gaskell Publications, in press
- Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, Jimerson DC, Klein WJ, Bunney WE, Goodwin FK (1982): Aggression, suicide, and serotonin: relationship to CSF amine metabolites. *Am J Psychiatry* 139:741-746
- Brown GL, Goodwin FK, Ballenger JC, Goyer PF, Major LF (1979): Aggression in humans. Correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatr Res* 1:131-139
- Brunner J, Bronisch T (1999): Neurobiologische Korrelate suizidalen Verhaltens. *Fortschr Neurol Psychiatr* 67:391-412
- Brunner J, Bronisch T (2002): Genetik und Neurobiologie suizidalen Verhaltens – Implikationen für Psychopharmakotherapie und Psychotherapie. *Psychotherapie* 7:260-272
- Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO, Ropers HH, van Oost BA (1993): Abnormal behaviour associated with a point mutation in the structural gene for monoamino oxidase A. *Science* 262:578-580
- Brunner J, Keck ME, Landgraf R, Uhr M, Namendorf Ch, Bronisch T (2002): Vasopressin in CSF and Plasma in depressed suicide attempters: preliminary results. *Eur Neuropsychopharmacol* 12: 489-494
- Brunner J, Stalla GK, Stalla J, Uhr M, Grabner A, Wetter T, Bronisch T (2001): Decreased corticotropin-releasing hormone (CRH) concentrations in the cerebrospinal fluid of eucortisolemic suicide attempters. *J Psychiatr Res* 35: 1-9
- Buck OD, Havey P (1986): Combined carbamazepine and lithium therapy for violent behavior (letter). *Am J Psychiatry* 143:1487
- Buss AH, Durkee A (1957): An inventory for assessing different kinds of hostility. *J Consult Clin Psychol* 21:343-349
- Camille N, Coricelli G, Sallet J, Pradat-Diehl P, Duhamel J-R, Sirigu A (2004): The involvement of the orbitofrontal cortex in the experience of regret. *Science* 304:1167-1170
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R (2002): Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 297:851-854
- Chengappa KNR, Ebeling T, Kang JS, Levine J, Parepally H (1999) Clozapine reduces severe self-mutilation and aggression in psychotic patients with Borderline-Personality disorder. *J Clin Psychiatry* 60:477-484

- Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR (2005): Lithium in the prevention of suicidal behavior and all cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 162:1805-1819
- Clarkin JF, Yeomans FE, Kernberg OF (1999): *Psychotherapy for Borderline-Personality*. New York: John Wiley und Sons
- Clarkin JF, Yeomans FE, Kernberg OF (2001): *Psychotherapie der Borderline-Persönlichkeit. Manual zur psychodynamischen Therapie*. Stuttgart, New York: Schattauer
- Cloninger C, Przybeck T, Svrakic D, Wetzel R (1994): The genetics and psychobiology of the seven factor model of personality: In: Silk K (ed.): *Biology of Personality Disorders*. Washington DC: American Psychiatric Press, pp. 63-93
- Cloninger C, Svrakic D, Przybeck T (1998): A psychological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 30:975-990
- Coccaro EF (1989a): Central serotonin and impulsive aggression. *Br J Psychiatry* 155(Suppl. 8):52-62
- Coccaro EF, Bergeman CS, McClearn GE (1993): Heritability of irritable impulsiveness: a study of twins reared together and apart. *Psychiatr Res* 48:229-242
- Coccaro EF, Kavoussi RJ, Trestman RL, Gabriel SM, Cooper B, Siever LJ (1997a): Serotonin function in human subjects: intercorrelations among central 5-HT indices and aggressiveness. *Psychiatr Res* 73:1-14
- Coccaro EF, Kavoussi RJ, Hauger RL (1997b): Serotonin function and antiaggressive response to fluoxetine: a pilot study. *Biol Psychiatry* 42:546-552
- Coccaro EF, Kavoussi RJ, Hauger RL, Cooper TB, Ferris CF (1998): Cerebrospinal fluid vasopressin levels: correlates with aggression and serotonin function in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry* 55:708-714
- Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, Mohs RC, Davis KL (1989b): Serotonergic abnormalities in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry* 46:587-599
- Coccaro EF, Silverman JM, Klar HM, Horvath TB, Siever LJ (1994): Familial correlates of reduced central serotonergic system function in patients with personality disorders. *Arch Gen Psychiatry* 51:318-324
- Cook EH, Fletcher KE, Wainwright M, Marks N, Yan S, Leventhal BL (1994): Primary structure of the human platelet serotonin 5-HT_{2A} receptor: Identity with frontal cortex serotonin 5-HT_{2A} receptor. *J Neurochemistry* 63:465-469
- Courtet P, Jollant F, Castelneau D, Buresi C, Malafosse A (2005): Suicidal behavior: relationship between phenotype and serotonergic genotype. *Am J Med Genet. C Seminar Med Genet* 133:25-33
- Craft M, Ismail IA, Krishnamurti D, Mathews J, Regan A, Seth RV, North PM (1987): Lithium in the treatment of aggression in mentally handicapped patients. A double-blind trial. *Br J Psychiatry* 150:685-689
- Crawford M Thomas O, Khan N, Kulinskaya E (2007): Psychosocial interventions following self-harm. *Br J Psychiatry* 190:11-17
- Crawley JN, Sutton ME, Pickar D (1985): Animal models of selfdestructive behavior and suicide. *Psychiatr Clin North Am* 8:299-310
- Cremniter D, Jamain S, Kollenbach K, Alvarez J-C, Lecrubier Y, Gilton A, Jullien P, Bonnet F, Spreux-Varoquaux O (1999): CSF 5-HIAA levels are lower in impulsive as compared to non-impulsive violent suicide attempters and control subjects. *Biol Psychiatry* 45:1572-1579
- Cueva JE, Overall JE, Small AM, Armenteros JL, Perry R, Campbell M (1996): Carbamazepine in aggressive children with conduct disorder: a double-blind and placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:480-490
- Damasio HC (1991): Neuroanatomy of frontal lobe in vivo: a comment on methodology. In: Levin HS, Eisenberg HM, Benton AL (eds.): *Frontal lobe function and dysfunction*. Oxford: Oxford University Press, pp. 217-229
- Davidson RJ (2002): Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biol Psychiatry* 51:68-80
- Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL (2000): Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation – a possible prelude to violence. *Science* 289:591-594
- Davis M, Whalen PJ (2001): The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatr* 6:13-34
- Davridge KM, Atkinson L, Douglas L, Lee V, Shapiro S, Kennedy JL, Beitchman JH (2004): Association of serotonin transporter and 5-HT 1D β receptor genes with extreme, persistent and pervasive aggressive behaviour in children. *Psychiatr Genet* 14:143-146
- DeLeo D, Caneva A, Marazziti D, Conti L (1991): Platelet imipramine binding in intensive care unit suicidal patients. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 241:85-7
- Devinski O, Morrell MJ, Vogt BA (1995): Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 118:279-306
- Doudet D, Hommer D, Higley JD, Andreason PJ, Moneman R, Suomi SJ, Linnoila M (1995): Cerebral glucose metabolism, CSF 5-HIAA levels, and aggressive behavior in rhesus monkeys. *Am J Psychiatry* 152:1782-7
- Dougherty DD, Shin LM, Alpert NM, Pitman RK, Orr SP, Lasko M, Macklin ML, Fischman AJ, Rauch SL (1999): Anger in healthy men: a PET study using script-driven imagery. *Biol Psychiatry* 46:466-472
- Dougherty DD, Rauch SL, Deckersbach T, Marci C, Loh R, Shin LM, Alpert NM, Fischman AJ, Fava M (2004): Ventromedial prefrontal cortex and amygdala dysfunction during anger induction Positron Emission Tomography study in patients with major depressive disorder with anger attacks. *Arch Gen Psychiatry* 61:795-804
- Drevets WC (2000): Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 48:813-829
- 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. *Am J Med Genet* 96:56-60
- Duffy JD, John ChB, Campbell III JJ (2001): Regional prefrontal syndromes: a theoretical and clinical overview. In: Salloway SP, Malloy PF, Duffy JD (eds.): *The frontal lobes and neuropsychiatric illness*. Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc., pp. 113-123
- Eibl-Eibesfeldt J (1995): *Die Biologie menschlichen Verhaltens. Grundriss der Humanethologie*. München, Zürich: Piper
- Elliott R, Dolan RJ, Frith CD (2000): Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal Cortex: evidence from human neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 10:308-317
- Forgays DG, Forgays DK, Spielberger CD (1997): Factor structure of the State-Trait Anger Expression Inventory. *J Pers Assess* 69:497-507
- Fossati P, Ergis AM, Allilaire JF (2002): Executive functioning in unipolar depression: a review. *Encephale* 28:97-107
- Freud S (1917): Trauer und Melancholie. *Gesammelte Werke*, Bd. X. London: Imago (1940), S. 427-446
- Freud S (1920): Jenseits des Lustprinzips. *Gesammelte Werke*, Bd. X. London: Imago (1940), S. 3-69
- Fuster JM (1993): Frontal lobes. *Curr Opin Neurobiol* 3:160-165
- Fuster JM (1997): *Anatomy of the prefrontal cortex. The Prefrontal Cortex*. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, pp. 6-42
- Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D (2003): Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA* 290:1467-1473

- Gottesman II, Gould TD (2003): The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160:636-645
- Gregg TR, Siegel A (2001): Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: implications for human aggression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 25:91-140
- Gross-Isseroff R, Biegon A, Voet H, Weizman A (1998): The suicide brain: a review of postmortem receptor/transporter binding studies. *Neurosci Biobehav Rev* 22:653-661
- Hamilton M (1960): A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56-62
- Harmer CJ, Shelley NC, Cowen PJ, Goodwin M (2004): Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. *Am J Psychiatry* 161:1256-1263
- Harrison PJ (2002): The neuropathology of primary mood disorder. *Brain* 125:1428-1449
- Harvey PD, Greenberg BR, Serper MR (1989): The Affective Lability Scales: development, reliability and validity. *J Clin Psychol* 45:786-793
- Hazlett EA, New AS, Newmark R, Haznedar MM, Lo JN, Speiser LJ, Chen AD, Mitropoulos V, Minzenberg M, Siever LJ, Buchsbaum MS (2005): Reduced anterior and posterior cingulate gray matter in Borderline-Personality disorder. *Biol Psychiatry* 58:614-623
- Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis G (1993): *Wisconsin Card Sorting Test Manual*, revised and expanded. Odessa Florida: Psychological Assessment Resources
- Herpertz SC, Gretzer A, Steinmeyer EM, Muehlbauer V, Schuerkens A, Sass H (1997b): Affective instability and impulsivity in personality disorder. Results of an experimental study. *J Affect Disord* 44:31-37
- Herpertz SC, Sass H, Favazza A (1997a): Impulsivity in self-mutilative behavior: psychometric and biological findings. *J Psychiatr Res* 31:451-465
- Herpertz SC, Kunert HJ, Schwenger UB, Sass H (1999): Affective response in borderline personality disorder – a psychophysiological approach. *Am J Psychiatry* 156:1550-1556
- Herpertz SC, Werth U, Lukas G, Qunaibi M, Schuerkens A, Kunert H-J, Freese R, Flesch M, Mueller-Isberner R, Osterheider M, Sass H (2001): Emotion in criminal offenders with psychopathy and borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 58:737-745
- Herrero M-T, Barcia C, Navarro JM (2002) Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst* 18:386-404
- Hrdina PD, Demeter E, Vu TB, Sótónyi P, Palkovits M (1993): 5-HT uptake sites and 5-HT₂ receptors in brain of antidepressant-free suicide victims/depressives: increase in 5-HT₂ sites in cortex and amygdala. *Brain Res* 614:37-44
- Hucks D, Lowther S, Crompton MR, Katona CLE, Horton RW (1997): Corticotropin-releasing factor binding sites in cortex of depressed suicides. *Psychopharmacology* 134:174-78
- Jollant F, Bellivier F, Leboyer M, Astruc B, Torres S, Verdier R, Castelnau D, Malafosse A, Courtet P (2005): Impaired decision making in suicide attempters. *Am J Psychiatry* 162:304-310
- Juengling FD, Schmahl C, Heßlinger B, Ebert D, Bremner JD, Gostomzyk J, Bohus M, Lieb K (2003): Positron Emission Tomography in female patients with Borderline-Personality disorder. *J Psychiatr Res* 37:109-115
- Keilp JG, Gorlyn M, Oquendo MA, Burke AK, Mann JJ (2008): Attention deficit in depressed suicide attempters. *Psychiatr Res* 159:7-17
- Keilp JG, Sackheim HA, Brodsky BS, Oquendo MA, Malone KM, Mann JJ (2001): Neuropsychological dysfunction in suicide attempters. *Am J Psychiatry* 158:735-741
- Kiehl KA, Smith AM, Hare RD, Mendrek A, Forster BB, Brink J, Liddle PF (2001): Limbic abnormalities in affective processing by criminal psychopaths as revealed by functional Magnetic Resonance Imaging. *Biol Psychiatry* 50:677-684
- Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, Williams B, Newcombe R, Craig IW, Moffitt TE, (2006): MAO-A, maltreatment, and gene environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 11:903-913
- Kimbrell TA, George MS, Parekh PI, Ketter TA, Podell DM, Danielson AL, Repella JD, Benson BE, Willis MW, Herscovitch P, Post RM (1999): Regional brain activity during transient self-induced anxiety and anger in healthy adults. *Biol Psychiatry* 46:454-465
- Knutson B, Wolkowitz OM, Cole SW, Chan T, Moore EA, Johnson RC, Terpstra J, Turner R, Reus V (1998): Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. *Am J Psychiatry* 155:373-379
- Kolb B, Whishaw IQ (1993): *Neuropsychologie*. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag
- Kraemer GW, Clarke AS (1991): The behavioral neurology of selfinjurious behavior in rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology* 14:141-168
- Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB (2006): Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 63:622-629
- Kreitman N (1986): Die Epidemiologie des Suizids und Parasuizids. In: Kisker KP, Lauter H, Meyer J-E, Müller C, Strömgren E (Hrsg.): *Psychiatrie der Gegenwart. 2. Krisenintervention. Suizid. Konsiliarpsychiatrie*. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 87-106
- Kringelbach ML, Rolls ET (2004): The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in Neurobiology* 72: 341-372
- Kunugi H, Takei N, Aoki H, Nanko S (1999): Low serum cholesterol in suicide attempters. *Biol Psychiatry* 41:196-200
- Lacerda ALT, Keshavan MS, Hardan AY, Yorbik O, Brambilla P, Sassi RB, Nicoletti N, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Soares JC (2004): Anatomic evaluation of the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 55: 353-358
- Larsen RJ, Diener E (1985): A multitrait-multimethod examination of affective structure: hedonic level and emotional intensity. *Pers Individ Diff* 6:631-636
- Lauterbach E, Brunner J, Hawellek B, Ising M, Bondy B, Rao M-L, Frähert C, Lewitzka U, Rujescu D, Müller-Oerlinghausen B, Schley J, Heuser I, Maier W, Felber W, Bronisch T (2006): Platelet 5-HT_{2A} receptor activity and tryptophan availability in depression are not associated with recent history of suicide attempts but with personality traits characteristic for suicidal behaviour. *J Affect Disord* 91:57-62
- Lawrence KM, Kanagasundaram M, Lowther S, Katona CLE, Crompton MR, Horton RW (1998): [³H] Imipramine binding in brain samples from depressed suicides and controls: 5-HT uptake sites compared with sites defined by desmethylimipramine. *J Affect Disord* 47:105-12
- Lee HK, Reddy TB, Travin S, Bluestone H (1992): A trial of lithium citrate for the management of acute agitation of psychiatric inpatients: a pilot study (letter). *J Clin Psychopharmacol* 12:361-2
- Lester D (1992): The dexamethasone suppression test as an indicator of suicide: a meta-analysis. *Pharmacopsychiatry* 25:265-70
- Lester D (1995): The concentration of neurotransmitter metabolites in the cerebrospinal fluid of suicidal individuals: a meta-analysis. *Pharmacopsychiatry* 28:45-50

- Lewitzka U, Müller-Oerlinghausen B, Brunner J, Hawellek B, Rujescu D, Ising M, Lauterbach E, Broocks A, Bondy B, Rao M, Frahnert C, Felber W, Heuser I, Hohagen F, Maier W, Bronisch T (2008): Is MAO-B activity in platelets associated with the occurrence of suicidality and behavioural personality traits in depressed patients? *Acta Psychiatr Scand* 117:41-49
- Lin PY, Tsai G (2004): Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 55:1023-1030
- Linehan MM (1993): *Cognitive-behavioral Treatment of Borderline-Personality Disorder*. New York: Guilford Press. Deutsch: *Dialektisch-Behaviorale Therapie der Borderline-Persönlichkeitsstörung*. München: CIP-Medien (1996)
- Little KY, McLaughlin DP, Ranc J, Gilmore J, Lopez JF, Watson SJ, Carroll FI, Butts JD (1997): Serotonin transporter binding sites and mRNA levels in depressed persons committing suicide. *Biol Psychiatry* 41:1156-1164
- López JF, Palkovits M, Arató M, Mansour A, Akil H, Watson SJ (1992): Localization and quantification of pro-opiomelanocortin mRNA and glucocorticoid receptor mRNA in pituitaries of suicide victims. *Neuroendocrinology* 56:491-501
- Lowther S, De Paermentier F, Crompton MR, Katona CLE, Horton RW (1994): Brain 5-HT₂ receptors in suicide victims: violence of death, depression and effect of antidepressant treatment. *Brain Res* 642:281-289
- MacLeod C (1991): A half-century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol Bull* 109:163-203
- Mah L, Arnold MC, Grafman J (2004): Impairment of social perception associated with lesions of the prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 161:1247-1255
- Majer M, Ising M, Künzel H, Binder EB, Holsboer F, Modell S, Zihl J (2004): Impaired divided attention predicts delayed response and risk to relapse in subjects with depressive disorders. *Psychol Med* 34:1453-1463
- Malone KM, Corbitt EM, Shuhua LI, Mann JJ (1996): Prolactin response to fenfluramine and suicide attempt lethality in Major Depression. *Br J Psychiatry* 168:324-333
- Malone RP, Delaney MA, Luebbert JF, Cater J, Cambell M (2000): A double-blind placebo-controlled study of lithium in hospitalized aggressive children and adolescents with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry* 57:649-654
- Malone RP, Luebbert J, Pena-Ariet M, Biesecker K, Delaney MA (1994): The overt aggression scale in a study of lithium in aggressive conduct disorder. *Psychopharmacol Bull* 30:215-218
- Mann JJ (1998): The neurobiology of suicide. *Nature Med* 4:25-30
- Mann JJ, Henteleff RA, Lagattuta TF, Perper JA, Li S, Arango V (1996): Lower ³H-paroxetine binding in cerebral cortex of suicide victims is partly due to fewer high affinity, non-transporter sites. *J Neural Transm* 103:1337-1350
- 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. *Arch Gen Psychiatry* 57:720-738
- Mann JJ, Malone KM (1997a): Cerebrospinal fluid amines and higher-lethality suicide attempts in depressed inpatients. *Biol Psychiatry* 41:162-171
- Mann JJ, Malone KM, Nielson DA, Goldmann D, Erdos J, Gelernter J (1997b): Possible association of a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene with suicidal behavior in depressed patients. *Am J Psychiatry* 154:1451-1453
- Matthes-von Cramon G, von Cramon DY (2000): Störungen exekutiver Funktionen. In: Sturm W, Herrmann M, Walleesch C-W (Hrsg.): *Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie*. Lisse NL: Swets und Zeitlinger, S. 392-410
- Mendez MF, Adams NL, Lewandowski KS (1989): Neurobehavioral changes associated with caudate lesions. *Neurology* 39:349-54
- Menninger K (1938): *Man against himself*. Deutsch: *Selbsterstörung*. Psychoanalyse des Selbstmordes. 3. Aufl. Frankfurt/M: Suhrkamp (1989)
- Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW, Kolachana B, Hairi A, Pezawas L, Blasi G, Wabnitz A, Honea R, Verchinski B, Callicott JH, Egan M, Mattay V, Weinberger DR (2006): Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:6269-6274
- Mik HM, Ehtesham S, Baldassarra L, De Luca V, Davidge K, Bender D, Tharmalingam S, Kennedy JL, Beitchman JH (2007): Serotonin system genes and childhood-onset aggression. *Psychiatr Genet* 17:11
- Möller H-J (1992): Antidepressants-do they decrease or increase suicidality? *Pharmacopsychiatry* 25:249-253
- Montgomery SA, Roy D, Montgomery DB (1983): The prevention of recurrent suicidal acts. *Br J Clin Pharmacol* 15:183-188
- Müller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Grof E, Grof P, Lenz G, Schou M, Simhandl, Thau K, Volk J, Wolf R, Wolf T (1992b): The effect of long-term lithium treatment on the mortality of patients with manic-depressive and schizo-affective illness. *Acta Psychiatr Scand* 86:218-222
- Müller-Oerlinghausen B, Müser-Causemann B, Volk J (1992a): Suicides and parasuicides in a high-risk patient group on and off lithium long-term medication. *J Affect Disord* 25:261-270
- Myers JE, Mieczkowski T, Perel J, Askanazi J, Liebowitz MR, Fier AJ, Kinney J, Klein DF (1994): Abnormal behavioral responses to fenfluramine in patients with affective and personality disorders. *Biol Psychiatry* 35:112-120
- Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G, Andorn AC, Stanley M (1988): Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 45:577-579
- New AS, Hazelet EA, Buchsbaum MS, Goodman M, Reynolds D, Mitropoulou V, Sprung L, Shaw RB Jr, Koenigsberg H, Platholi J, Silverman J, Siever LJ (2002): Blunted prefrontal cortical 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography response to metachlorophenylpiperazine in impulsive aggression. *Arch Gen Psychiatry* 59:621-629
- Newman TK, Syaagalio YV, Barr CS, Wendland JR, Champoux M, Graessöle M, Suomi SJ, Higley JD, Lesch KP (2005): Monoamine oxidase A gene promoter variation and rearing experience influences aggressive behavior in rhesus monkeys. *Biol Psychiatry* 57:167-172
- Ni X, Sicard T, Bulgin N, Bismil R, Chan K, McMain S, Kennedy JL (2007): Monoamine oxidase A gene is associated with borderline personality disorder. *Psychiatr Genet* 17:153-157
- Nielsen DA, Goldman D, Virkkunen M, Tokola R, Rawlings R, Linnoila M (1994): Suicidality and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorphism. *Arch Gen Psychiatry* 51:34-38
- Nielsen 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. *Arch Gen Psychiatry Archives of General Psychiatry* 55: 593-602
- Oquendo MA, Placidi GPA, Malone KM, Campbell C, Keilp J, Brodsky B, Kegeles LS, Cooper TB, Parsey RV, Van Heertum RL, Mann JJ (2003): Positron Emission Tomography of regional metabolic responses to a serotonergic challenge and lethality of suicide attempts in Major Depression. *Arch Gen Psychiatry* 60:14-22
- Pandey GN (1997): Altered serotonin function in suicide — evidence from platelet and neuroendocrine studies. *Ann N Y Acad Sci* 836:182-200

- Pandey GN, Pandey SC, Dwivedi Y, Sharma RP, Janicak PG, Davis JM (1995): Platelet serotonin-2A receptors: a Allel biological marker for suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 152:850-55
- Patton JH, Stanford MS, Barratt ES (1995): Factor structure of the Barrett Impulsiveness Scale. *J Clin Psychol* 51:768-774
- Partkar AA, Berrettini WH, Hoehle M, Thronton CC, Gotthel E, Hill K, Weinstein SP (2002): Serotonin transporter polymorphisms and measures of impulsivity, aggression, and sensation seeking among African American cocaine-dependent individuals. *Psychiatr Res* 110:103-115
- Pietrini P, Guazeli M, Basso G, Jaffe K, Grafman J (2000): Neural correlates of imaginal aggressive behaviour assessed by Positron Emission Tomography in healthy subjects. *Am J Psychiatry* 157:1772-1781
- Platt S, Bille-Brahe U, Kerkhof A, Schmidtke A, Bjerke T, Crepet P, De Leo D, Haring C, Lönnqvist J, Michel K, Phillippe A, Pommereau X, Querejeta I, Salander-Renberg E, Temesvary B, Wasserman D, Sampato Faria J (1992): Parasuicide in Europe: the WHO/EURO multicentre study on parasuicide. I. Introduction and preliminary analysis for 1989. *Acta Psychiatr Scand* 85:97-104
- Plutchik R, van Praag HM (1994): The nature of impulsivity: definitions, ontology, genetics, and relations to aggression. In: Hollander E, Stein DJ (eds.): *Impulsivity and aggression*. Chichester: Wiley, pp. 7-24
- Posner MI, Dehaene S (1994): Attentional networks. *TINS* 17:75-779
- Price LH, Charney DS, Delgado DS, Henninger GR (1990): Lithium and serotonin function: Implications for the serotonin hypothesis of depression. *Psychopharmacology* 100:3-12
- Rabinowitz J, Avnon M, Rosenberg V (1996): Effect of clozapine on physical and verbal aggression. *Schizophr Res* 22:249-255
- Raine A, Lencz T, Bihrl S, Lalasse L, Colletti P (2000): Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 57:119-127
- Raine A, Ishikawa SS, Arce E, Lencz T, Knuth HK, Bihrl S, La Casse L, Colletti P (2004): Hippocampal structural asymmetry in unsuccessful psychopaths. *Biol Psychiatry* 55:185-191
- Ratey JJ, Leveroni C, Kilmer D, Gutheil C, Swartz B (1993): The effects of clozapine on severely aggressive psychiatric inpatients in a state hospital. *J Clin Psychiatry* 54:219-223
- Reif A, Rosler M, Freitag CM, Schneider M, Eujen A, Kissling C, Wenzler D, Jacob CP, Retz-Junginger P, Thome J, Lesch KP, Retz W (2007): Nature and nurture predispose to violent behavior: serotonergic genes and adverse childhood environment. *Neuropsychopharmacology* 32:2375-2383
- Reitan RM, Wolfson D (1985): *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery*. Tucson Arizona: Neuropsychol Press
- Rinne T, de Kloet R, Wouters L, Goekoop JG, de Rijk R, van den Brink W (2002): Hyperresponsiveness of hypothalamus-pituitary-adrenal axis to combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone challenge in female Borderline-Personality disorder patients with a history of sustained childhood abuse. *Biol Psychiatry* 52:1102-1112
- Rinne T, Westenberg HGM, den Boer JA, van den Brink W (2000): Serotonergic blunting to meta-chlorophenylpiperazine (m-CCP) highly correlates with sustained childhood abuse in impulsive and autoaggressive female borderline patients. *Biol Psychiatry* 47:548-556
- Rogers RD, Owen AM, Middleton HC, Williams EJ, Pickard JD, Sahakian BJ, Robbins TW (1999): Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. *J Neurosci* 19:9029-9038
- Rosel P, Arranz B, Vallejo J, Oros M, Menchón JM, Alvarez P, Navarro MA (1997): High affinity [3H]imipramine and [3H]paroxetine binding sites in suicide brains. *J Neural Transm* 104:921-929
- Rotondo A, Schuebel KE, Bergen AW, Aragon R, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D, Nielsen DA (1999): Identification of four variants in the tryptophan hydroxylase promoter and association to behavior. *Mol Psychiatr* 4:370-368
- Roy A (1993): Neuropeptides in relation to suicidal behavior in depression. *Neuropsychobiology* 28:184-6
- Roy A (1999): Suicidal behavior in depression: relationship to platelet serotonin transporter. *Neuropsychobiology* 39:71-75
- Roy A, Rylander G, Archiapone M (1997) Genetics of suicide – family studies and molecular genetics. *Ann N Y Acad Sci* 836:135-157
- Rujescu D, Thalmeier A, Möller H-J, Bronisch T, Giegling I (2007): Molecular genetic findings in suicidal behavior: what is beyond the serotonergic system? *Arch Gen Psychiatry* 11:17-40
- Sandson J, Daffner KR, Carvalho PA, Mesulam MM (1991): Frontal lobe dysfunction following infarction of the left-sided medial thalamus. *Arch Neurology* 48:1300-1303
- Sanides F (1962): *Die Architektur des menschlichen Stirnhirns*. Berlin, Heidelberg: Springer
- Schmahmann JD (2003): Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke* 34:2264-2278
- Shaw DM, Camps FE, Eccleston EG (1967): 5-Hydroxytryptamine in the hind-brain of depressive suicides. *Br J Psychiatry* 113:1407-1411
- Sheard MH, Marini JL, Bridges CI, Wagner E (1976): The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. *Am J Psychiatry* 133:1409-1413
- Siever LJ (2008): Neurobiology of aggression and violence. *Am J Psychiatry* 165:429-442
- Silverman JM, Siever LJ, Mohs RC (1987): Risk for affective and personality disorders in relatives of personality disordered patients. *Abstracts Society Biol Psychiatry* 23:133
- Smith EE, Jonides J (1999): Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 283:1657-1660
- Soloff PH, Meltzer CC, Greer PJ, Constantine D, Kelly TM (2000): A fenfluramine-activated FDSG-PET study of Borderline-Personality disorder. *Biol Psychiatry* 47:540-547
- Spreen O, Strauss E (1998): *A compendium of neuropsychological tests: Administrations, norms and commentary*. 2nd ed. New York: Oxford University Press
- Squire LR, Zola-Morgan S (1991): The medial temporal lobe memory system. *Science* 253:1380-1386
- Stockmeier CA, Dille GE, Shapiro LA, Overholser JC, Thompson PA, Meltzer HY (1997): Serotonin receptors in suicide victims with Major Depression. *Neuropsychopharmacology* 16:162-173
- Strub RL (1989): Frontal lobe syndrome in a patient with bilateral globus pallidus lesions. *Arch Neurology* 46:1024-1027
- Stuss DT, Benson DF (1986): *The frontal lobes*. New York: Raven
- Szigethy E, Conwell Y, Forbes NT, Cox C, Caine ED (1994): Adrenal weight and morphology in victims of completed suicide. *Biol Psychiatry* 36:374-380
- Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, Cox C, Patel S, Jakimovich L, Irvine C (1998): Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 155:54-61
- Tebartz van Elst L, Hesslinger B, Thiel T, Geiger E, Haegle K, Lemieux L, Lieb K, Bohus M, Hennig J, Ebert D (2003): Frontolimbic brain abnormalities in patients with Borderline-Personality disorder: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 54:163-171
- Thies-Flechtner K, Müller-Oerlinghausen B, Seiber, W, Walther A, Greil W (1996) Effect of prophylactic treatment on suicide risk in patients with major affective disorders. *Pharmacopsychiatry* 29:103-107

- Tondo L, Jamison KR, Baldessarini RJ (1997): Effect of lithium maintenance on suicidal behavior in major mood disorders. *Ann NY Acad Sci* 836:339-351
- Träskman-Bendz L, Ekman R, Regnéll G, Öhman R (1992): HPA-related CSF neuropeptides in suicide attempters. *Eur Neuropsychopharmacol* 2:99-106
- Tsai SJ, Hong CJ, Wang YC (1999): Tryptophan hydroxylase gene polymorphism (A218C) and suicidal behaviors. *Neuroreport* 10:3773-3775
- Turecki G, Zhu D, Tzenova J, Lesage AD, Seguin M, Tousignant M, Chawky N, Vanier C, Lipp O, Benkelfat C, Rouleau GA (2001): TPH and suicidal behaviour: a study in suicide completers. *Mol Psychiatr* 6:98-102
- Van Heeringen C, Audenaert K, Van Laere K, Dumont F, Slegers G, Mertens J, Dierckx RA (2003): Prefrontal 5-HT_{2A} receptor binding index, hopelessness and personality characteristics in attempted suicide. *J Affect Disord* 74:149-158
- Verkes RJ, van der Mast RC, Hengeveld MW, Tuyl JP, Zwinderman AH, van Kempen GMJ (1998): Reduction by paroxetine of suicidal behavior in patients with repeated suicide attempts but not Major Depression. *Am J Psychiatry* 155:543-547
- Virkunen M, Nuutila A, Goodwin FK, Linnoila M (1987): Cerebral fluid metabolite levels in male arsonists. *Arch Gen Psychiatry* 44:241-247
- Virkunen M, Rawlings R, Tokola R, Poland RE, Guidotti A, Nemeroff C, Bissette G, Kalogeras K, Karonen SL, Linnoila M (1994): CSF biochemistries, glucose metabolism, and diurnal activity rhythms in alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 51:20-33
- Volavka J, Zito JM, Vitrai J, et al. (1993) Clozapine effects on hostility and aggression in schizophrenia (letter). *J Clin Psychopharmacol* 13:287-289
- Volavka J (1999): The effects of clozapine on aggression and substance abuse in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 60:43-46
- Wickham EA, Reed JV (1987): Lithium for the control of aggressive and self-mutilating behavior. *Int Clin Psychopharmacol* 2:181-190
- Yassa R, Dupont D (1983): Carbamazepine in the treatment of aggressive behavior in schizophrenic patients: a case report. *Can J Psychiatry* 28:566-568
- Yatham LN, McHale PA (1988): Carbamazepine in the treatment of aggression: a case report and a review of the literature (Review). *Acta Psychiatr Scand* 78: 188-190

■ Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Thomas Bronisch
 Max-Planck-Institut für Psychiatrie
 Klinik | Kraepelinstr. 10 | 80804 München
 Tel: 089/30622-239 | Fax: 089/30622-223
 bronisch@mpipsykl.mpg.de