

GENETIK UND NEUROBIOLOGIE SUIZIDALEN VERHALTENS - IMPLIKATIONEN FÜR PSYCHOPHARMAKOTHERAPIE UND PSYCHOTHERAPIE

GENETICS AND NEUROBIOLOGY OF SUICIDAL BEHAVIOR – IMPLICATIONS FOR PSYCHOPHARMACOTHERAPY AND PSYCHOTHERAPY

Jürgen Brunner und Thomas Bronisch

Zusammenfassung

Verschiedene psychiatrische Grunderkrankungen wie Depression, Schizophrenie, Suchterkrankungen, Angsterkrankungen oder Persönlichkeitsstörungen erhöhen das Risiko für suizidales Verhalten. Zusätzlich zu den genetischen Faktoren für die zugrunde liegenden psychiatrischen Erkrankungen scheint es auch eine separate genetische Komponente für suizidales Verhalten zu geben. Derzeit ist davon auszugehen, dass eine neurobiologisch determinierte oder vermittelte Disposition zu suizidalem Verhalten am ehesten aus einer nosologie-übergreifenden Impuls- und Aggressionskontrollstörung resultiert. In den letzten Jahren wurde die Hypothese aufgestellt, dass ein serotonerges Defizit im ventralen präfrontalen Cortex zu einer Impuls- und Aggressionskontrollstörung prädisponieren könnte. Molekulargenetischen Studien fokussierten serotonerge Kandidatengene. Die Ergebnisse sind jedoch präliminär und teilweise inkonsistent. Neben dem serotonergen System wurde auch eine Dysregulation des HPA-Systems nachgewiesen. Eine Reihe von Befunden weist auf Veränderungen des Cholesterin- und Lipidstoffwechsels hin. Kontrollierte Studien belegen die Reduktion von Suizidalität durch Antidepressiva und Lithium. Eines der größten Probleme in der Behandlung suizidaler Patienten ist die mangelnde Vorhersehbarkeit und Kontrolle suizidalen Verhaltens. Dies ist teilweise auf die vermehrte Impulsivität mit überschießender Autoaggressivität zurückzuführen. Empirische Studien zeigen, dass Impulsivität und Autoaggressivität nur schlecht pharmakologisch und psychotherapeutisch beeinflussbar sind. Zudem ist bei vielen Patienten nicht die Einsicht vorhanden, sich nach einem Suizidversuch einer längerfristigen Therapie zu unterziehen.

Schlüsselwörter

Suizidales Verhalten – Suizid – Neurobiologie – serotonerges System – HPA-System – Cholesterin – Pharmakotherapie – Psychotherapie

Summary

Heterogenous psychiatric disorders like depression, schizophrenia, substance-related disorders, anxiety disorders and personality disorders increase the risk of suicidal behavior. In addition to the genetic factors for the underlying psychiatric disorders, there seems to exist a separate genetic component for suicidal behavior. A diathesis for suicidal behavior may result from impaired control of impulsivity and aggression which may in part be determined or mediated by neurobiological mechanisms. Recently it was postulated that a serotonergic deficit in the ventral prefrontal cortex could predispose to impulsive and autoaggressive behavior in stressful life events. Molecular genetic studies focussed mainly on serotonergic candidate genes. The results, however, are preliminary and partially inconsistent. A series of neurobiological studies showed a dysregulation of the HPA system. A body of evidence suggest altered cholesterol and lipid metabolism. Controlled clinical trials show that antidepressants and lithium significantly reduce suicidal behavior. A serious problem in the treatment of suicidal patients is that suicidal behavior cannot be sufficiently predicted and controlled. This may be due to increased impulsivity with overshooting autoaggressivity. Empirical studies demonstrate that impulsivity and aggressivity only poorly respond to pharmacological treatment or psychotherapy. Many patients lack sufficient insight into the necessity of a long-term treatment after a suicide attempt.

Keywords

Suicidal behavior – suicide – neurobiology – serotonergic system – HPA system – cholesterol – pharmacotherapy – psychotherapy

Einleitung

Verschiedene psychiatrische Grunderkrankungen wie Depression, Schizophrenie, Suchterkrankungen, Angsterkrankungen oder Persönlichkeitsstörungen erhöhen das Risiko für suizidales Verhalten. In den letzten Jahren verdichteten sich Hinweise auf neurobiologische Veränderungen im Zusammenhang

mit suizidalem Verhalten, die jedoch unabhängig von diesen heterogenen Grunderkrankungen zu sein scheinen. Diese Veränderungen sind am ehesten mit einer nosologie-übergreifenden Impuls- und Aggressionskontrollstörung verknüpft, die zu autoaggressivem Verhalten in psychosozialen Belastungssituationen prädisponieren könnte.

Zusätzlich zu den genetischen Faktoren für die zugrunde liegenden psychiatrischen Erkrankungen scheint es auch eine separate Komponente für suizidales Verhalten zu geben (Roy et al., 1997). Die neurobiologische Suizidforschung etablierte sich erst in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts. Zunächst wurde die genetische Prädisposition mit Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien untersucht. Daneben wurden biochemische Korrelate bei Suizidopfern und bei Patienten nach einem Suizidversuch gesucht. Ein wichtiger und methodisch schwieriger Ansatz stellen Post-mortem-Untersuchungen an den Gehirnen von durch Suizid Verstorbenen dar. Andererseits wurden bei Patienten nach einem Suizidversuch periphere Parameter im Liquor und im Blut bestimmt sowie neuroendokrine Stimulationstests durchgeführt. In jüngster Zeit werden biochemische Veränderungen in vivo mittels funktioneller Bildgebung darzustellen versucht. Die neuesten Ansätze stellen molekulargenetische Untersuchungen von Kandidatengenen dar.

Bisher standen Veränderungen der serotonergen Neurotransmission im Zentrum der neurobiologischen Suizidforschung (Mann, 1998; Brunner und Bronisch, 1999). In diesem Beitrag werden molekulargenetische Untersuchungen, die wichtigsten Befunde zur serotonergen Neurotransmission, zum Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HPA-System) und zu Cholesterin und Lipiden dargestellt.

Andere Neurotransmittersysteme wie das noradrenerge und dopaminerge System, weitere Neuropeptide und exzitatorische Aminosäuren sind in anderen Übersichtsarbeiten abgehandelt worden (Brunner und Bronisch, 1999).

Abschließend werden psychopharmakologische und psychotherapeutische Implikationen erläutert.

Genetik

Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien zeigten eine genetische Komponente im Zusammenhang mit suizidalem Verhalten (Übersicht: Roy et al., 1999). Die von Roy et al. (1997) vorgenommene Metaanalyse der Daten aus Zwillingsuntersuchungen umfasst 399 Zwillingspaare, von denen sich ein Zwilling suizidiert hat; hiervon waren 129 monozygot und 270 dizygot. Die Konkordanzrate für Suizid lag bei den monozygoten Zwillingen mit 13,2 % statistisch signifikant höher als bei den dizygoten Zwillingen (0,7 %). Roy et al. (1997) untersuchten außerdem 5845 stationäre psychiatrische Patienten, von denen 243 eine positive Familienanamnese für Suizid aufwiesen. Hierbei zeigte sich, dass die Suizidversuchsrate bei den Patienten mit positiver Familienanamnese für Suizid signifikant höher lag (49 %) als bei den Patienten ohne familiäre Belastung (22 %). Interessant ist, dass nicht nur Patienten mit affektiven Störungen untersucht wurden, sondern eine höhere Suizidversuchsrate bei den Patienten mit einer positiven Familienanamnese für Suizid auch in anderen Diagnosegruppen gefunden wurde, nämlich bei schizophrenen Patienten und bei Patienten mit Persönlichkeitsstörungen.

Am wahrscheinlichsten ist ein polygener Erbgang. Es bleibt derzeit ungeklärt, worin die genetische Prädisposition für Suizid und Suizidversuche besteht. Handelt es sich um Gene,

die in erster Linie für die psychiatrische Grunderkrankung verantwortlich sind, auf deren Boden suizidales Verhalten auftritt, beispielsweise eine affektive Störung, eine Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis, eine Suchterkrankung oder eine Persönlichkeitsstörung? Oder handelt es sich vielleicht um genetische Faktoren, die Persönlichkeitseigenschaften wie Impulsivität, affektive Instabilität und Aggressivität teilweise determinieren, oder gar um „suizidspezifische“ Gene? Die aktuelle Datenlage weist darauf hin, dass genetische Faktoren zu einem erhöhten Risiko für Suizid und Suizidversuche beitragen, und zwar unabhängig von der zugrunde liegenden psychiatrischen Erkrankung. Am wahrscheinlichsten ist, dass genetische Faktoren zu einem so genannten „intermediate phenotype“ beitragen im Sinne erhöhter Impulsivität, einer Aggressionskontrollstörung (Auto- und Heteroaggressivität), Irritabilität mit Neigung zu dysphorischer Gereiztheit, affektiver Instabilität, psychomotorischen Auffälligkeiten und Substanzmissbrauch (Übersicht: Mann et al., 2001). Ein multi-genetisches Modell erscheint am plausibelsten, wobei verschiedene Suszeptibilitätsgene einen kleinen Effekt haben und zu einer Diathese für Impulsivität, Autoaggressivität und Suizidalität beitragen. Da das serotonerge System im Zentrum der neurobiologischen Suizidforschung steht, war es nahe liegend, serotonerge Kandidatengene zu untersuchen.

Tryptophan-Hydroxylase-Gen

Es wurden verschiedene Polymorphismen im Intron 7 des Tryptophanhydroxylase-Gens (TPH-Gens) untersucht: A779C und A218C. Beide stehen miteinander im Kopplungsungleichgewicht. A779C wurde auch als L-Allel und A779A als U-Allel bezeichnet. Bei männlichen alkoholabhängigen, impulsiven Gewaltverbrechern wurde eine Assoziation zwischen dem L-Allel und Suizidversuchen beschrieben (Nielsen et al., 1994, 1998). Das Vorhandensein des L-Allels war mit niedrigen 5-HIAA-Konzentrationen im Liquor verbunden (Nielsen et al., 1994). In einer kleinen Gruppe monozygoter Zwillinge, wovon einer durch Suizid verstorben ist, fand sich gehäuft das L-Allel (Roy et al., 2001).

Studien bei Patienten mit affektiven Störungen in Japan (Kunugi et al., 1999) sowie eine große Multicenter-Studie in Europa (Souery et al., 2001) zeigten jedoch keine Assoziation des A218C-Polymorphismus (Kopplungsungleichgewicht mit A779C = L-Allel) mit Suizidversuch. Diskrepant zu diesen negativen Resultaten beschrieben Mann et al. (1997) eine höhere Frequenz des selteneren U-Allels bei amerikanischen kaukasischen Patienten mit Major Depression, die einen Suizidversuch unternommen hatten, im Vergleich zu depressiven Patienten ohne Suizidversuch. Konsistent mit diesen Befunden fanden Tsai et al. (1999 b) eine Assoziation zwischen dem A218A-Allel (Kopplungsungleichgewicht mit dem U-Allel) und Suizidversuch bei Patienten mit Major Depression. Insgesamt ist die Datenlage zu den Intron-7-Polymorphismen im Zusammenhang mit Suizidalität inkonsistent. Dies hängt möglicherweise mit den heterogenen Stichproben zusammen (alkoholabhängige, impulsive männliche Gewaltverbrecher vs. Patienten mit Major Depression).

Weitere TPH-Intron-Polymorphismen wurden bei 231 Probanden nach Suizidversuch und bei 281 Kontrollpersonen untersucht (Abbar et al., 2001): Hierbei handelt es sich um Intron 1b, Intron 3, Intron 8 und Intron 9. Eine Allelassoziation wurde bezüglich der Polymorphismen in den Introns 7, 8 und 9 gefunden. Der Haplotyp A218A-T465T-C160C lag häufiger bei Probanden mit Suizidversuch vor. Dieser Befund ist konsistent mit den Ergebnissen früher publizierter Studien (Mann et al., 1997; et al., 1999 b).

Es stellt sich die Frage nach der funktionellen Relevanz dieser Intron-Polymorphismen für die serotonerge Neurotransmission. Introns sind nicht-codierende DNA-Sequenzen, die benachbarte Exons eines Gens trennen. Während der Genexpression werden sowohl Introns als auch Exons zwar in RNA umgewandelt, die transkribierten Intronsequenzen werden jedoch anschließend beim RNA-Spleißen entfernt und fehlen in der mRNA. Zurzeit ist ungeklärt, ob Intronsequenzen für die Regulation der TPH-Expression eine Rolle spielen. Die erwähnten Intron-Polymorphismen könnten auch mit noch unbekanntem, funktionell relevanten Allelen im Kopplungsungleichgewicht sein.

Im Hinblick auf die Genotyp-Phänotyp-Korrelation sind die Ergebnisse der vorliegenden Studien teilweise diskrepant. Bei gesunden männlichen Probanden war das U-Allel mit einer abgeschwächten Prolactin-Antwort nach Stimulation mit d-Fenfluramin assoziiert (Manuck et al., 1999). Bei gesunden männlichen Probanden wurde auch eine Assoziation zwischen dem U-Allel und niedrigeren 5-HIAA-Konzentrationen im Liquor beschrieben (Jönsson et al., 1997). Träger des U-Allels zeigten höhere Scores für Heteroaggressivität, antisoziales Verhalten und Wut im Vergleich zu Probanden, die homozygot für das L-Allel waren (Manuck et al., 1999). Dieser Befund konnte an 154 gesunden Probanden und 86 Patienten mit Suizidversuch repliziert werden (Rujescu et al., a im Druck).

Neben den beschriebenen Intron-Polymorphismen wurden auch solche Genabschnitte analysiert, die die Transkription des TPH-Gens modulieren. Untersucht wurde der TPH-Promoter (TPH-P). Bei finnischen Gewaltverbrechern wurde eine Assoziation zwischen dem TPH-P-Polymorphismus A-6526G und Suizidversuchen beschrieben (Rotondo et al., 1999). Diese Assoziation war besonders ausgeprägt in der impulsiven Subgruppe. In dieser Stichprobe (Rotondo et al., 1999) wurde eine Allelassoziation zwischen A-6526G und A779C (L-Allel) gefunden. In einer Post-mortem-Studie bei 101 Suizidopfern und 129 gesunden Kontrollpersonen wurden 2 Polymorphismen in der Promoter-Region des TPH-Gens (A-6526G und G-5806T) sowie der Intron-7-Polymorphismus A218C untersucht (Turecki et al., 2001): Der Haplotyp A-6526G-A-5806T-A218C war signifikant häufiger bei den Suizidopfern zu finden, insbesondere bei Anwendern so genannter harter Suizidmethoden.

Serotonin-Transporter-Gen

Ausgehend von Post-mortem-Studien, die eine verminderte Anzahl von Serotonin-Transportern (5-HTT) im ventralen PFC

von Suizidopfern fanden, wurden genotypische Varianten des 5-HTT-Gens im Zusammenhang mit Suizidalität untersucht. Es existieren genotypische Varianten in der Promoterregion des 5-HTT-Gens (5-HTTLPR) mit unterschiedlicher Expression des 5-HTT-Gens. Eine biallelische Insertion/Deletion geht mit einer veränderten Genexpression einher (Lesch et al., 1996). Die kurze Form (S) des 5-HTTLPR-Locus ist assoziiert mit weniger 5-HTT-Bindungsstellen, verglichen mit der langen Form (L). Es wurde postuliert, dass die verminderte Anzahl von 5-HTT im ventralen PFC von Suizidopfern möglicherweise mit der kurzen Form des 5-HTTLPR assoziiert sein könnte. In einer Post-mortem-Studie an 82 Suizidopfern und 138 Kontrollen zeigte sich zwar eine Reduktion der 5-HTT-Bindungsstellen im ventralen PFC von Suizidopfern, allerdings war der 5-HTTLPR-Genotyp weder mit Suizid noch mit der Anzahl von 5-HTT assoziiert (Mann et al., 2000). Jedoch fanden Bondy et al. (2000 a) eine erhöhte Frequenz des kurzen Allels bei 58 Suizidopfern mit unbekanntem psychiatrischen Diagnosen, verglichen mit 110 gesunden Kontrollpersonen. Mehr als 90 % der Suizidopfer wiesen mindestens ein kurzes Allel auf. In manchen (aber nicht allen [Rujescu et al., 2001]) klinischen Studien zeigte sich eine höhere Frequenz des S-Allels bei Patienten mit Suizidversuch, insbesondere bei aggressiven Methoden mit potenziell hoher Letalität sowie bei repetitiven Suizidversuchen (Bellivier et al., 2000; Courtet et al., 2001; Gorwood et al., 2000). Inkonsistent mit diesen Resultaten wurde in einer Post-mortem-Studie aber eine höhere Frequenz des L-Allels bei depressiven Suizidopfern gefunden (Du et al., 1999). Auch wurde über eine Assoziation zwischen dem L-Allel und Hoffnungslosigkeit sowie Suizidgedanken bei einer Gruppe von Patienten mit heterogenen psychiatrischen Diagnosen berichtet (Russ et al. 2000).

5-HT_{2A}-Rezeptor-Gen

Bei Suizidopfern wurde eine erhöhte Anzahl von 5-HT_{2A}-Rezeptoren im PFC gefunden (Übersicht: Brunner und Bronisch, 1999). Im 5-HT_{2A}-Rezeptor-Gen wurde ein Polymorphismus an Position 102 (102T/C) beschrieben. Bei Patienten mit Major Depression zeigte sich in einer einzigen Studie eine Assoziation zwischen dem C-Allel und Suizidgedanken (Du et al., 2000). Die Assoziation zwischen Suizidgedanken und C-Allel konnte jedoch bei 84 Patienten mit Major Depression nicht repliziert werden (Bondy et al., 2000 b). In einer klinischen Studie wurden keine Abweichungen zwischen depressiven Patienten mit und ohne Suizidversuch hinsichtlich dieses Polymorphismus gefunden (Tsai et al., 1999 a). Auch in mehreren Post-mortem-Studien zeigte sich ebenfalls keine Assoziation zwischen C-Allel und Suizid (Bondy et al., 2000b; Du et al., 1999; Ono et al., 2001; Turecki et al., 1999).

5-HT_{1B}-Rezeptor-Gen

Möglicherweise sind genotypische Varianten im 5-HT_{1B}-Rezeptor-Gen an der Pathogenese von Major Depression, Aggressivität und Suizidalität beteiligt. 5-HT_{1B}-Rezeptor-Gen-Knockout-Mäuse weisen phänotypisch vermehrt Heteroaggressivität auf (Saudou et al., 1994). In zwei Post-mortem-

Studien wurden jedoch keine Beziehung zwischen zwei Polymorphismen im 5-HT_{1B}-Rezeptorgen (C129T und G861C) und Suizid, Major Depression oder Aggression gefunden (Huang et al., 1999; Nishiguchi et al., 2001). Im Unterschied zu diesen Post-mortem-Untersuchungen wurde bei Patienten mit Persönlichkeitsstörungen über eine Assoziation zwischen dem G861C-Allel und Suizidversuchen berichtet (New et al. 2001), während eine andere Studie keine Assoziation fand (Rujescu et al., b im Druck).

Serotonerge Neurotransmission

Liquor

Die neurobiologische Suizidforschung begann mit den Untersuchungen der Gruppe von Marie Åsberg am Karolinska-Institut in Stockholm (Åsberg et al., 1976): Patienten mit niedrigen 5-HIAA-Konzentrationen im Liquor wiesen signifikant häufiger Suizidversuche während und nach der Indexepisode auf als Patienten mit hohen 5-HIAA-Konzentrationen. Die beiden Patienten, die später durch Suizid starben, befanden sich in der Gruppe mit niedrigen 5-HIAA-Konzentrationen. Die Befunde von Åsberg et al. (1976) konnten in mehreren Studien repliziert werden (Metaanalyse: Lester, 1995). Diese Metaanalyse erbrachte drei Hauptresultate: (1) Patienten nach einem Suizidversuch wiesen niedrigere 5-HIAA-Konzentrationen im Liquor auf als psychiatrische Kontrollen. (2) Patienten mit so genannten harten Suizidversuchen zeigten niedrigere 5-HIAA-Konzentrationen als Anwender so genannter weicher Methoden. (3) Insbesondere zeigte die Metaanalyse von Lester (1995) den prädiktiven Wert von niedrigen 5-HIAA-Werten. Niedrige 5-HIAA-Konzentrationen im Liquor waren mit einem erhöhten Risiko für weitere Suizidversuche und Suizide assoziiert. Auch Nordström et al. (1994) konnten in einer Katamnesestudie nachweisen, dass niedrige 5-HIAA-Konzentrationen im Liquor bei Patienten nach einem Suizidversuch mit einem erhöhten Suizidrisiko innerhalb eines Jahres verknüpft waren.

Neuere Untersuchungen ergaben, dass depressive Patienten mit einem sorgfältig vorausgeplanten Suizidversuch mit potenziell hoher Letalität niedrigere 5-HIAA-Konzentrationen im Liquor aufwiesen als depressive Patienten mit Suizidversuchen mit geringem Letalitätsrisiko (Mann und Malone, 1997). Insgesamt werden niedrige 5-HIAA-Konzentrationen im Liquor als unspezifische Marker für impulsives, auto- und heteroaggressives Verhalten angesehen.

Post-mortem-Studien

Post-mortem-Untersuchungen weisen auf ein präsynaptisches serotonerges Defizit im PFC (vor allem im ventralen PFC, Brodmann-Areale 45 und 47) hin. So wurden in zahlreichen Studien eine Reduktion der präsynaptischen Serotonin-Transporter gefunden (Übersichten: Mann, 1998; Brunner und Bronisch, 1999; Originalarbeit: Mann et al., 2000). Weiterhin war die Anzahl postsynaptischer 5-HT-Rezeptoren (5-HT_{1A} und 5-HT_{2A}) im ventralen PFC erhöht (Übersichten: Arango et al., 1997; Mann, 1998; Brunner und Bronisch, 1999). Dieser Befund wurde interpretiert als mögliche kompensatori-

sche Hochregulation postsynaptischer 5-HT-Rezeptoren auf dem Boden der postulierten reduzierten präsynaptischen serotonergen Aktivität. Eine wesentliche Funktion des ventralen PFC besteht in der Inhibition impulsiven und aggressiven Verhaltens. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine verminderte serotonerge Innervation des ventralen PFC über eine Disinhibition Impulsivität und Autaggressivität begünstigen könnte. Daraus könnte eine Diathese/Vulnerabilität für suizidales Verhalten resultieren. Uns ist eine Studie bekannt, in der 5-HT_{2A}-Rezeptoren im PFC bei Patienten nach Suizidversuch mittels funktioneller Bildgebung in vivo untersucht wurden (Audenaert et al., 2001). Inkonsistent mit den meisten Post-mortem-Studien an Suizidopfern wurde jedoch eine Reduktion von 5-HT_{2A}-Rezeptoren bei 9 Patienten nach Suizidversuch im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (n = 12) gefunden.

Periphere Parameter

In Thrombozyten von Patienten nach Suizidversuch zeigten sich teilweise ähnliche Abweichungen wie in Gehirnen von Suizidopfern, nämlich eine Erhöhung postsynaptischer 5-HT_{2A}-Rezeptoren (Übersichten: Pandey, 1997; Brunner und Bronisch, 1999). Dies wurde interpretiert als ein weiterer Beleg für ein serotonerges Defizit. Jedoch ist ein Rückschluss von thrombozytären Parametern auf die zentrale serotonerge Aktivität äußerst problematisch (Müller-Oerlinghausen und Roggenbach, 2002). Ein weiterer Ansatz stellen neuroendokrine Stimulationstests dar (Übersicht: Brunner und Bronisch, 1999). Hierbei werden zentral wirksame Serotonin-Agonisten appliziert, die 5-HT_{2A}-Rezeptoren im hypothalamohypophysären System stimulieren. Im Blut wird dann beispielsweise die Prolactin-Antwort nach Stimulation mit d-Fenfluramin gemessen. Bei suizidalen Patienten wurde in einigen Studien eine abgeschwächte Prolactin-Antwort nach Stimulation mit d-Fenfluramin gefunden. Dies wurde als Hinweis auf ein zentrales serotonerges Defizit interpretiert (Übersicht: Brunner und Bronisch, 1999).

Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System

Eine Reihe von Einzelbefunden deutet auf eine Dysregulation des HPA-Systems bei Patienten nach einem Suizidversuch oder bei Suizidopfern hin. Einer der konsistentesten Befunde ist die Non-Suppression von Cortisol im Dexamethason-Suppressions-Test (DST) (Übersicht: Lester, 1992). Hierbei handelt es sich um einen prädiktiven Parameter für eine weitere Suizidgefährdung: In einer Katamnesestudie von Coryell und Schlessler (2001) mit einem Beobachtungszeitraum von 15 Jahren wurden 78 Patienten mit einer Major Depression oder einer schizoaffektiven Störung untersucht. Das Risiko für einen späteren Suizidversuch betrug bei den Patienten mit Non-Suppression im DST 27 % im Vergleich zu lediglich 3 % bei Patienten mit normalem Ergebnis im DST. Die Non-Suppression im DST erhöhte die Wahrscheinlichkeit für einen späteren Suizidversuch um das 14fache.

López et al. (1992) fanden eine Erhöhung von Pro-Opiomelanocortin-mRNA (POMC-mRNA) im Hypophysenvorderrappen von Suizidopfern. POMC ist der biosynthetische Vorläufer von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) und β -Endorphin. Die Aktivierung von Rezeptoren für Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) induziert die Transkription des POMC-Gens. Die Befunde von López et al. (1992) sind konsistent mit der Hypothese einer chronischen Hyperaktivität des HPA-Systems bei suizidalen Patienten.

Es wurde vermutet, dass die chronische Überaktivierung des HPA-Systems aus einer Hypersekretion von CRH resultiert. CRH ist insbesondere wegen seiner komplexen Interaktion mit der serotonergen Neurotransmission von pathophysiologischer Relevanz für die neurobiologische Suizidforschung (López et al., 1998; Ruggiero et al., 1999; van de Kar und Blair, 1999). Die chronische CRH-Injektion in den Intracerebroventrikulärraum bei Ratten hemmt die 5-HT-Freisetzung unter Stressbedingungen (Linthorst et al., 1997). Diese Befunde deuten darauf hin, dass eine chronische CRH-Hypersekretion inhibierend auf dorsale Raphekerne, dem Hauptursprungskerngebiet des zentralen 5-HT-Systems, wirkt. Die direkte Applikation von CRH in die Raphekerne hemmt die serotonerge Aktivität (Price et al., 1998). Ausgehend von diesen präklinischen Experimenten wurde vermutet, dass die CRH-Hypersekretion das serotonerge Defizit bei suizidalen Patienten weiter verstärken und dadurch zu impulsiven und autoaggressiven Verhaltensweisen prädisponieren könnte.

Infolge dieser präklinischen Untersuchungen wurden CRH und CRH-Rezeptoren im postmortalen Hirngewebe und im Liquor cerebrospinalis von Suizidopfern bestimmt. Bei Suizidopfern wurden keine Abweichungen der immunologisch gemessenen CRH-Konzentrationen in verschiedenen Hirngebieten gefunden (Charlton et al., 1988; Leake et al., 1990). Nemeroff et al. (1988) stellten eine reduzierte CRH-Rezeptoren-Dichte in den frontalen Cortices von 26 Suizidopfern fest im Vergleich zu 29 Kontrollpersonen. Dieser Befund wurde gewertet als eine Desensibilisierung von CRH-Rezeptoren auf dem Boden der postulierten chronischen CRH-Hypersekretion. Im Unterschied zu diesen Befunden fanden Hucks et al. (1997) keine Unterschiede hinsichtlich der CRH-Rezeptoren-Dichte in den frontalen Cortices von 44 Suizidopfern mit der retrospektiven Diagnose einer Depression (psychologische Autopsiestudie), verglichen mit der Kontrollgruppe. Diese diskrepanten Befunde sind wahrscheinlich auf methodische Unterschiede zurückzuführen, wie z.B. unterschiedliche Hirngebiete, Zeitabstand zwischen Eintritt des Todes und Aufbereitung der Gehirne (post-mortem delay), Suizidmethoden, psychopharmakologische Medikation und Radio-Immuno-Assay (RIA).

Arató et al. (1989) fanden höhere CRH-Konzentrationen in dem durch Suboccipitalpunktion gewonnenen Liquor bei Suizidopfern im Vergleich zu nicht psychiatrischen Kontrollpersonen, die einen plötzlichen Herztod erlitten hatten. Die postmortale Messung der CRH-Konzentrationen im cisternalen Liquor unterliegt zahlreichen Einflussfaktoren, die als Artefaktquellen berücksichtigt werden müssen, unter ande-

rem Todesursachen, Agoniedauer, Medikamenteneffekte, Zeitspanne bis zur Gewinnung des Liquors, Präanalytik und Analysemethoden.

Bestimmungen von CRH im lumbalen Liquor in vivo bei Patienten nach einem Suizidversuch sind präliminär und aufgrund methodischer Diskrepanzen uneinheitlich: In den meisten Studien wurden keine Unterschiede zwischen Patienten nach Suizidversuch und Kontrollpersonen gefunden (Berrettini et al., 1986; Banki et al., 1987; Roy 1992, 1993). Träskman-Bendz et al. (1992) fanden, dass Patienten mit wiederholten Suizidversuchen niedrigere CRH-Konzentrationen im Liquor aufwiesen als Patienten mit singulärem Suizidversuch. In einer eigenen Untersuchung (Brunner et al., 2001 b) zeigten sich niedrigere CRH-Konzentrationen im Liquor bei Patienten mit verschiedenen psychiatrischen Diagnosen nach einem Suizidversuch. Jedoch ist die Interpretation von CRH-Konzentrationen im Liquor im Hinblick auf pathophysiologische Hypothesen problematisch und spekulativ. Einerseits unterliegen die CRH-Konzentrationen im lumbalen Liquor einer erheblichen circadianen Rhythmik (Geraciotti et al., 1992, 1997; Kling et al., 1994). Außerdem ist der Ursprung des im lumbalen Liquor bestimmten CRH unklar.

Cholesterin und Lipide

Eine Metaanalyse von Interventionsstudien zur Prävention der koronaren Herzkrankheit zeigte überraschenderweise einen Anstieg der nicht kardiovaskulären Mortalität (Suizide, Trauma, Gewaltverbrechen) durch medikamentöse und diätetische Cholesterinsenkung (Muldoon et al., 1990). Allerdings ist diese Metaanalyse aufgrund bedeutsamer methodischer Einschränkungen wenig aussagekräftig (Brunner et al., 2001 a, 2002). Eine kürzlich publizierte Metaanalyse derselben Autoren (Muldoon et al., 2001) an mehr als 70.000 Personen zeigte, dass die Primär- und Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit durch diätetische und pharmakologische Maßnahmen zu keinem Anstieg der Suizid- oder Traumamortalität führt. Insbesondere reduzieren Statine die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, reduzieren die Gesamtmortalität und führen zu keinem Anstieg der Suizidmortalität (Brunner et al., 2001 a, 2002). Insgesamt ergibt sich aus der Datenlage kein Hinweis auf eine Erhöhung der Suizidgefahr durch cholesterinsenkende Therapien.

Aufgrund der vor mehr als 10 Jahren aufgestellten Hypothese, dass Cholesterinsenkung zu einem Anstieg von Suiziden führen könnte, wurden zahlreiche klinische Studien an psychiatrischen Patienten mit verschiedenen Diagnosen durchgeführt. Einige Studien zeigten niedrigere Cholesterinkonzentrationen bei Patienten nach einem Suizidversuch (Übersicht: Brunner et al., 2001 a, 2002; wichtige Originalarbeiten: Golier et al., 1995; Kim et al., 2002; Kunugi et al., 1997; Papassotiropoulos et al., 1999). Offenbar können die niedrigeren Cholesterinkonzentrationen nach Suizidversuch nicht allein auf Appetitminderung und Malnutrition im Rahmen depressiver Störungen zurückgeführt werden, da einige Studien Parameter des Ernährungszustandes (z. B. Body-Mass-

Index) berücksichtigten. Allerdings bleibt eine Reihe von methodischen Einwänden (Brunner et al., 2001 a, 2002).

Einige epidemiologische Studien (Übersicht: Brunner et al., 2001 a, 2002) zeigten eine Assoziation zwischen niedrigen Cholesterinkonzentrationen und Suiziden. Andere Studien konnten dies nicht bestätigen: In einer großen Stichprobe von 22.432 Personen zeigte sich keine Assoziation zwischen Cholesterin und Mortalität aufgrund von Suiziden, Traumata und Gewaltverbrechen (Vartiainen et al., 1994). Iribarren et al. (1995) berichteten über eine Zunahme des Suizidrisikos mit steigenden Cholesterinkonzentrationen. In einer Population von 37.635 Personen zeigte sich ebenfalls eine positive Beziehung zwischen Cholesterin und dem Risiko für Suizid mit harten Methoden. Personen in der höchsten Cholesterinkategorie (> 8,0 mmol/l oder 309,4 mg/dl) hatten ein zweifach höheres Risiko für Suizid mit harten Methoden im Vergleich zur niedrigsten Cholesterinkategorie (< 5,0 mmol/l oder 193,3 mg/dl).

Aufgrund von In-vitro-Studien wurde postuliert, dass Cholesterin in neuronalen Membranen die serotonerge Neurotransmission moduliert (Übersicht: Brunner et al., 2001 a, 2002; Originalarbeit: Scanlon et al., 2001). Auf eindrucksvolle Weise konnte die Modulation der serotonergen Aktivität in vivo tierexperimentell bei Affen gezeigt werden: Eine diätetische Cholesterinsenkung führte zu einer verminderten serotonergen Neurotransmission, die sich in einer abgeschwächten Prolactin-Antwort nach d-Fenfluramin-Stimulation (Muldoon et al., 1992) und in reduzierten 5-HIAA-Konzentrationen im Liquor (Kaplan et al., 1994, 1997) zeigte. Die Tiere mit cholesterin-armer Diät und verminderter serotonerger Aktivität verhielten sich aggressiver gegenüber ihren Artgenossen. Humane Studien zur Modulation der serotonergen Aktivität durch Cholesterin sind präliminär (Terao et al., 1997, 2000) und erbrachten überwiegend negative Ergebnisse (Ringo et al., 1994; Sarchiapone et al., 2001).

Neuerdings wird essenziellen Fettsäuren (insbesondere Omega-3-Fettsäuren) eine pathogenetische Relevanz bei Depression und Suizidalität beigemessen, wobei die Datenlage hierzu äußerst präliminär und inkonsistent ist (Brunner et al., 2001 a, 2002).

Therapiestudien

Psychopharmakotherapie

Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, Antidepressiva seien nicht nur in der Behandlung von depressiven Symptomen, sondern auch von Suizidalität erfolgreich. 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 meisten klinischen Studien akute Suizidalität. Psychologische Autopsiestudien belegten lediglich bei 10 – 14 % der Suizidopfer mit Major Depression eine Behandlung mit Antidepressiva in ausreichend wirksamer Dosierung (Isometsä et al.,

1994). Neuere klinische Untersuchungen zeigten, dass ein beträchtlicher Anteil depressiver, suizidgefährdeter Patienten nur unzureichend Antidepressiva erhielt (Oquendo et al., 1999). Ausgehend von den referierten neurobiologischen Befunden zum serotonergen System wurde eine antisuizidale bzw. suizidprophylaktische Wirkung der selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRIs) vermutet. Die früher übliche Zurückhaltung bei der Behandlung suizidgefährdeter Patienten mit antriebssteigernden Antidepressiva erscheint bei der aktuellen Datenlage obsolet (Montgomery et al., 1992; Leon et al., 1999).

Black et al. (1989) berichteten über das Mortalitätsrisiko von 1076 ehemaligen stationären Patienten mit uni- und bipolaren affektiven Störungen im Vergleich zu der Mortalitätsrate der Allgemeinbevölkerung. Die Patienten wurden in vier Gruppen unterteilt hinsichtlich ihrer Behandlung während des stationären Aufenthaltes: Elektrokrampftherapie (EKT), adäquate und inadäquate Antidepressiva-Behandlung und keine Behandlung. Ein hohes Suizidrisiko fand sich für die Patienten in allen vier Therapiegruppen im Vergleich zur Normalbevölkerung während eines Katamnesezeitraumes von zwei Jahren. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Gruppen.

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 konnte nachgewiesen werden, dass Lithium die Suizid- und Suizidversuchsrate von Patienten mit affektiven Störungen vermindert (Müller-Oerlinghausen et al., 1992 a, b), unabhängig von der Wirksamkeit von Lithium auf den Verlauf der affektiven Störung (Ahrens und Müller-Oerlinghausen, 2001) und unabhängig von der Compliance der Patienten hinsichtlich der Betreuung durch die Lithiumambulanzen. Die Suizidrate erreichte hierbei das Niveau der Normalbevölkerung (Ahrens, 1997; Tondo et al., 1997).

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). Bei der antiaggressiven wie auch bei der antisuizidalen Wirkung von Lithium könnten serotonerge Mechanismen eine Rolle spielen (Price et al., 1990).

Vor diesem Hintergrund sind Studien interessant, die impulsives, aggressives und suizidales Verhalten bei Probanden und Patienten untersuchten, die nicht unter einer Major Depression litten. In Tabelle 1 sind diese Studien aufgelistet.

Alle drei 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.

Tabelle 1: Impulskontrolle und Kontrolle suizidalen Verhaltens durch selektive Serotonin-Reuptakehemmer

Studie	Substanz	Patienten	Probanden	Persönlichkeitszüge/ Diagnosen	Behandlungserfolg
Coccaro et al. (1997)	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	↓

In dieser Hinsicht ist auch die Studie von Thies-Flechtner et al. (1996) interessant, die bei dem Vergleich von Lithium mit trizyklischen Antidepressiva und Carbamazepin hinsichtlich der Rezidivprophylaxe von rezidivierenden Depressionen in der Gruppe der mit Lithium Behandelten keinen Suizid in einem Katamnesezeitraum von zwei Jahren fand, aber in der Gruppe mit trizyklischen Antidepressiva vier und in der Carbamazepin-Gruppe fünf Suizide beobachteten. Carbamazepin war genauso wirksam wie Lithium und Antidepressiva als Rezidivprophylaxe, nicht jedoch bei der Reduktion der Suizidhäufigkeit.

Psychotherapie

Bei den Studien zur Psychotherapie handelt es sich um empirische Studien, die eine Nachbetreuung von Patienten nach Suizidversuch mit einem spezifischen therapeutischen Programm (experimentelle Gruppe) verglichen haben mit Patienten mit der allgemein üblichen Nachbetreuung (Diagnosestellung und Vermittlung in eine ambulante Psychotherapie) als Kontrollgruppe. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, gibt es nur eine Studie (Welu, 1977) mit einer kurzen Katamnesezeitraum und einer signifikanten Reduktion von Suiziden und nur eine Studie (van Heeringen et al., 1995) mit einer signifikanten (auf dem 10%-Niveau) Reduktion von Suizidversuchen. Im Rahmen der gepoolten Daten (Cochrane-Analyse) ließ sich ebenfalls kein signifikanter Effekt der experimentellen Therapien nachweisen (Hawton et al., 1998). Ein Wirksamkeitsnachweis bei dem Vergleich einer spezifischen mit einer Routinebehandlung ist schwer zu erbringen. Da Suizide in solchen Therapiegruppen mit kleinen Fallzahlen in Zeiträumen von Monaten bis zu mehreren Jahren ein außerordentlich seltenes Ereignis sind, können diese kaum als Erfolgskriterium herangezogen werden (Möller, 1989). Nur hinsichtlich psychischer Symptome und sozialer Anpassung schnitten die Experimentalgruppen in einigen der Studien besser ab als die Kontrollgruppen.

Eine Untergruppe von Suizidenten mit häufigen Suizidversuchen und hohen Suizidraten 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). Tabelle 3 gibt Gemeinsamkeiten und Unterschiede dieser beiden Therapieformen wieder.

Trotz der konzeptuell und in praxi sehr unterschiedlichen 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 angebar scheint. Die Evaluation dieser beiden Therapieformen gibt Hinweise dafür, dass sie erfolgreich das impulsive, selbstverletzende und suizidale Verhalten der Patienten reduzieren können (Linehan et al., 1991, 1994; Clarkin et al., 2001).

Schlussfolgerungen

Die „Serotonin-Hypothese der Suizidalität“ (Mann, 1998) postuliert ein präsynaptisches serotonerges Defizit im präfrontalen Cortex, das zu impulsiven und autoaggressiven Verhaltensweisen disponieren könnte. Daraus könnte eine neurobiologisch determinierte Vulnerabilität für suizidales Verhalten resultieren. Zahlreiche Befunde deuten auf eine Dysregulation des HPA-Systems mit CRH-Hypersekretion bei suizidalen Patienten hin. Aufgrund präklinischer Daten ist es denkbar, dass die chronische Überaktivierung des HPA-Systems das serotonerge Defizit verstärkt (Brunner und Bronisch, 1999).

Tabelle 2: Klinische Kontrollgruppenstudien zur Evaluation suizidprophylaktischer Maßnahmen (Cochrane-Analyse)

Studie	Art der Nachbetreuung (Experimentalgruppe)	Nachbetreu- ungsdauer	Patienten	Katamnese- zeitraum	Effizienzkriterien		
					S	SV	andere
Chowdhury et al. (1973)	Regelmäßige Termine mit Psychiater	6 Monate	SV n = 197	6 Monate	-	-	+
Welu (1977)	Wöchentliche Kontakte mit Sozialarbeiter	4 Monate	SV n = 120	4 Monate	+		-
Gibbons et al. (1978)	Krisenintervention durch Sozialarbeiter	53 Monate	SV n = 400	1 Jahr	-		+
Lieberman und Eckman (1981)	10-täg. stat. Intensivtherapie u. Richtlinien f. Weiterbetreuung durch niedergelassene Psychiater u. sozialpsychiatr. Institutionen	bis zu 2 Jahre	SV n = 24	2 Jahre	-	-	+
Hawton et al. (1981)	Häusliche (vs. ambulante) Behandlung	3 Monate	SV n = 96	1 Jahr		-	+
Hawton et al. (1987)	Ambulante Betreuung: train. Team-Mitarbeiter	2 Monate	SV n = 80	9 Monate	-	-	+
Möller et al. (1987)	Compliance-Förderung durch Motivationsarbeit und "continuity of care"	3 Monate	SV n = 68	1 Jahr	-	-	-
Salkovskis et al. (1990)	Kognitive Therapie mit Problemlösung	6 Monate	SV n = 20	1 Jahr	-	-	+
Allard et al. (1992)	Besuch zu Hause, Telefonkontakt, Therapie nach Bedarf	1 Jahr	SV N = 150	1 Jahr	-	-	
Morgan et al. (1993)	Angebot der Weiterbehandlung	-	SV N = 212	1 Jahr	-	-	-
Mc Leavey et al. (1994)	Interpersonelle Problemlösungstherapie	1 Monat	SV N = 39	1 Jahr	-	+	+
Cotgrove et al. (1995)	Angebot der Weiterbehandlung	-	SV n = 105	1 Jahr	-	-	
v. Heeringen et al. (1995)	Compliance-Förderung durch Besuch einer Krankenschwester zu Hause	1 Jahr	SV n = 516	1 Jahr	-	(+)	
van der Sande et al. (1997)	Kriseninterventionsstation und Nachsorge durch Krankenschwester	3 Monate	SV n = 274	1 Jahr	-	-	-
Rotheram-Borus al. (2000)	Krisenintervention auf interner Aufnahme und Information der Mütter	1 Woche	SV N = 140	18 Monate	-	-	+

S = Suizide, SV = Suizidversuche, + = p < 0.05; (+) = p < 0.1; - = nicht signifikant zur Kontrollgruppe verschieden

Eines der größten Probleme in der Behandlung suizidaler Patienten ist die mangelnde Vorhersehbarkeit und Kontrolle weiteren suizidalen Verhaltens. Dies mag einerseits an der fehlenden Einsicht der Patienten liegen, sich einer längerfristigen Therapie zu unterziehen, vor allem nach einem Suizidversuch. Dadurch gerät der Suizident in eine erneute suizidale Krise, auf deren Bewältigung er nicht ausreichend vorbereitet ist. Auf der anderen Seite mag es auch an der biologisch mit-

begründeten mangelnden Impulskontrolle liegen mit einer Neigung zu überschießender Auto- und Heteroaggressivität. Impulsivität, Auto- und Heteroaggressivität sind aber psychotherapeutisch wie pharmakologisch schlecht angebar. Auf der Grundlage eines besseren Verständnisses genetischer und pathobiochemischer Mechanismen ließen sich möglicherweise neuartige präventive und therapeutische Ansätze erarbeiten. So belegen kontrollierte Therapiestudien eine

Reduktion von Suiziden und Suizidversuchen durch Substanzen, die dem serotonergen Defizit entgegenwirken, wie zum Beispiel SSRIs (Verkes et al., 1998) und Lithium (Ahrens und Müller-Oerlinghausen, 2001; Ahrens et al., 1997; Tondo et al., 1997). In diesem Zusammenhang wären weiterführende molekulargenetische Untersuchungen und die Anwendung bildgebender Verfahren aufschlussreich und zukunftsweisend. Neben dieser „Kausalforschung“ besteht eine wesentliche Aufgabe zukünftiger Forschungsbemühungen der Neurobiologie im Hinblick auf eine unmittelbare klinisch-praktische Nutzenanwendung in der Validierung prädiktiver Parameter, die idealerweise einfach und schnell verfügbar sind und mit nichtinvasiven Methoden bestimmt werden können. Diese Arbeit wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des Förderschwerpunktes „Kompetenznetze in der Medizin“ gefördert.

Literatur

- Abbar M, Courtet P, Bellivier F, Leboyer M, Boulenger JP, Castelhan D, Ferreira M, Lambercy C, Mouthon D, Paoloni-Giacobino P, Vessaz M, Malafosse A, Buresi C: Suicide attempts and the tryptophan hydroxylase gene. *Mol Psychiatry* 2001;6:268-273
- Ahrens B: Mortality studies and the effectiveness of drugs in long-term treatment. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:57-61
- Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B: Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry* 2001;34:132-136
- Allard R, Marshall M, Plante MC: Intensive follow-up does not decrease the risk of repeat suicide attempts. *Suicide Life Threat Behav* 1992;22:303-314
- Arango V, Underwood MD, Mann JJ: Postmortem findings in suicide victims. Implications for *in vivo* imaging studies. *Ann NY Acad Sci* 1997;836:269-287
- Arató M, Bánki CM, Bissette G, Nemeroff CB: Elevated CSF CRF in suicide victims. *Biol Psychiatry* 1989;25:355-359

Tabelle 3: Vergleich zweier psychotherapeutischer Behandlungskonzepte für Borderline-Persönlichkeitsstörungen: Transference Focused Psychotherapy (TFP)^{a)} and Dialectical Behavior Therapy (DBT)^{b)}

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

a) Clarkin JF, Yeomans FE, Kernberg OF: Psychotherapy for Borderline Personality. New York: John Wiley & Sons, 1999. Deutsch: Psychotherapie der Borderline-Persönlichkeit. Manual zur psychodynamischen Therapie. Stuttgart, New York: Schattauer, 2001

b) Linehan MM: Cognitive-behavioral Treatment of Borderline Personality Disorder. New York: Guilford Press, 1993. Deutsch: Dialektisch-Behaviorale Therapie der Borderline-Persönlichkeitsstörung. München: CIP-Medien, 1996

- Åsberg M, Träskman L, Thorén P: 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:1193-1197
- Audenaert K, van Laere K, Dumont F, Slegers G, Mertens J, van Heeringen C, Dierckx RA: Decreased frontal serotonin 5-HT_{2a} receptor binding index in deliberate self-harm patients. *Eur J Nucl Med* 2001;28:175-182
- Banki CM, Bissette G, Arató M, O'Connor L, Nemeroff CB: CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987;144:873-877
- Bellivier F, Szöke A, Henry C, Lacoste J, Bottos C, Nosten-Bertrand M, Hardy P, Rouillon F, Launay JM, Laplanche JL, Leboyer M: Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000;48:319-322
- Berrettini WH, Nurnberger JI, Narrow W, Simmons-Alling S, Gershon ES: Cerebro-spinal fluid studies of bipolar patients with and without a history of suicide attempts. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1986;487:197-201
- Black DW, Warrack G, Winokur G: The Iowa Record Linkage Study. I. Suicides and accidental deaths among psychiatric patients. *Arch Gen Psychiatry* 1989;42:71-75
- Bondy B, Erfurth A, de Jonge S, Krüger M, Meyer H: Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide. *Molecular Psychiatry* 2000 a;5:193-195
- Bondy B, Kuznik J, Baghai T, Schule C, Zwanzger P, Minov C, de Jonge S, Rupprecht R, Meyer H, Engel RR, Eisenmenger W, Ackenheil M: Lack of association of serotonin-2A receptor gene polymorphism (T102C) with suicidal ideation and suicide. *Am J Med Genet* 2000 b;96:831-835
- Bronisch T: Neurobiologie der Persönlichkeitsstörungen mit Schwerpunkt auf Borderline Persönlichkeitsstörungen. *Psychotherapie* 2001;6:233-246
- Brunner J, Bronisch T: Neurobiologische Korrelate suizidalen Verhaltens. *Fortschr Neurol Psychiat* 1999; 67:391-412
- Brunner J, Parhofer KG, Schwandt P: Cholesterin, Omega-3-Fettsäuren und Suizidrisiko – Empirische Evidenz und pathophysiologische Hypothesen. *Fortschr Neurol Psychiat* 2001 a;69:460-467
- Brunner J, Parhofer KG, Schwandt P: Cholesterol, essential fatty acids, and suicide. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:1-5
- Brunner J, Stalla GK, Stalla J, Uhr M, Grabner A, Wetter TC, Bronisch T: Decreased corticotropin-releasing hormone (CRH) concentrations in the cerebrospinal fluid of eucortisolemic suicide attempters. *J Psychiatr Res* 2001 b;35:1-9
- Charlton BG, Cheetham SC, Horton RW, Katona CLE, Crompton MR, Ferrier IN: Cortico-tropin-releasing factor immunoreactivity in post-mortem brain from depressed suicides. *Journal of Psychopharmacology* 1988;2:13-18
- Chowdhury N, Hicks RC, Kreitman N: Evaluation of an aftercare service of parasuicide (attempted suicide) patients. *Soc Psychiatry* 1973;8:67-81
- Clarkin JE, Foelsch PA, Levy KN, Hull JW, Delaney JC, Kernberg OF: The development of a psychodynamic treatment for patients with Borderline Personality Disorder: a preliminary study of behavioral change. *J Pers Disord* 2001;15:487-495
- Clarkin JF, Yeomans FE, Kernberg OF: *Psychotherapy for Borderline Personality*. New York: John Wiley & Sons, 1999. Deutsch: *Psychotherapie der Borderline-Persönlichkeit*. Manual zur psychodynamischen Therapie. Stuttgart, New York: Schattauer, 2001
- Coccaro EF, Kavoussi RJ, Hauger RL: Serotonin function and anti-aggressive response to fluoxetine: a pilot study. *Biol Psychiatry* 1997;42:546-552
- Coryell W, Schlessner M: The dexamethasone suppression test and suicide prediction. *Am J Psychiatry* 2001;158:748-753
- Cotgrove AJ, Zirinsky L, Black D, Weston D: Secondary prevention of attempted suicide in adolescence. *J Adolescence* 1995;18:569-577
- Courtet P, Baud P, Abbar M, Boulenger JP, Castelnaud D, Mouthon D, Malafosse A, Buresi C: Association between violent suicidal behavior and the low activity allele of the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry* 2001;6:338-341
- Du L, Bakish D, Lapierre YD, Ravindran AV, Hrdina PD: Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disorder. *Am J Med Genet (Neuropsychiatric Genetics)* 2000;96:56-60
- Du L, Faludi G, Palkovits M, Demeter E, Bakish D, Lapierre YD, Sótónyi P, Hrdina PD: Frequency of long allele in serotonin transporter gene is increased in depressed suicide victims. *Biol Psychiatry* 1999;46:196-201
- Geraciotti TD, Loosen PT, Orth DN: Low cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone concentrations in eucortisolemic depression. *Biol Psychiatry* 1997;42:166-174
- Geraciotti TD, Orth DN, Ekhaton NN, Blumenkopf B, Loosen PT: Serial cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone concentrations in healthy and depressed humans. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992;74:1325-1330
- Gibbons JS, Butler J, Urwin P, Gibbons JL: Evaluation of a social work service for self-poisoning patients. *Br J Psychiatry* 1978; 133:111-118
- Golier JA, Marzuk PM, Leon AC, Weiner C, Tardiff K: Low serum cholesterol level and attempted suicide. *Am J Psychiatry* 1995;152:419-423
- Gorwood P, Batel P, Adès J, Hamon M, Boni C: Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behavior. *Biol Psychiatry* 2000;48:259-264
- Hawton K, Arensmann E, Townsend E, Bremner S, Feldman E, Goldney R, Gunnel D, Hazell P, van Heeringen K, House A, Owens D, Sakinofsky I, Träskman-Bendz L: Deliberate self-harm: systematic review of efficacy of psychosocial and pharmacological treatments in preventing repetition. *BMJ* 1998;317:441-447
- Hawton K, Bancroft J, Catalan J, Kingston B, Stedford A, Welch N: Domiciliary and out-patient treatment of self-poisoning patients by medical and non-medical staff. *Psychol Med* 1981;11:169-177
- Hawton K, McKeown S, Dav A, Martin P, O'Connor M, Yule J: Evaluation of out-patient counseling compared with general practitioner care following overdose. *Psychol Med* 1987;17:751-761
- Huang YY, Grailhe R, Arango V, Hen R, Mann JJ: Relationship of psychopathology to the human serotonin_{1B} genotype and receptor binding kinetics in postmortem brain tissue. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:238-246
- Hucks D, Lowther S, Crompton MR, Katona CLE, Horton RW: Corticotropin-releasing factor binding sites in cortex of depressed suicides. *Psychopharmacology* 1997;134:174-178
- Iribarren C, Reed DM, Wergowske G, Burchfiel CM, Dwyer JH: Serum cholesterol level and mortality due to suicide and trauma in the Honolulu heart program. *Arch Int Med* 1995;155:695-700
- Isometsä E, Henriksson M, Heikkinen M, Aro H, Lönnqvist J: Suicide and the use of antidepressants. Drug treatment of depression is inadequate. *BMJ* 1994;308:915
- Jönsson EG, Goldman D, Spurlock G, Gustavsson JP, Nielsen DA, Linnoila M, Owen MJ, Sedvall GC: Tryptophan hydroxylase and catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms: Relationships to monoamine metabolite concentrations in CSF of healthy volunteers. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 1997; 247:297-302

- Kaplan JR, Muldoon MF, Manuck SB, Mann JJ: Assessing the observed relationship between low cholesterol and violence-related mortality. Implications for suicide risk. *Ann N Y Acad Sci* 1997;836:57-80
- Kaplan JR, Shively CA, Fontenot MB, Morgan TM, Howell SM, Manuck SB, Muldoon MF, Mann JJ: Demonstration of an association among dietary cholesterol, central serotonergic activity, and social behavior in monkeys. *Psychosom Med* 1994;56:479-484
- Kim YK, Lee HJ, Kim JY, Yoon DK, Choi SH, Lee MS: Low serum cholesterol is correlated to suicidality in a Korean sample. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:141-148
- Kling MA, DeBellis MD, O'Rourke DK, Listwak SJ, Geraciotti TD, McCutcheon IE, Kalogeras KT, Oldfield EH, Gold PW: Diurnal variation of cerebrospinal fluid immunoreactive corticotropin-releasing hormone levels in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:233-239
- Knutson B, Wolkowitz OM, Cole SW, Chan T, Moore EA, Johnson RC, Terpstra J, Turner R, Reus V: Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. *Am J Psychiatry* 1998;155:373-379
- Kunugi H, Ishida S, Kato T, Sakai T, Tatsumi M, Hirose T, Nanko S: No evidence for an association of polymorphisms of the tryptophan hydroxylase gene with affective disorders or attempted suicide among Japanese patients. *Am J Psychiatry* 1999;156:774-776
- Kunugi H, Takei N, Aoki H, Nanko S: Low serum cholesterol in suicide attempters. *Biol Psychiatry* 1997;41:196-200
- Leake A, Perry EK, Perry RH, Fairbairn AF, Ferrier IN: Cortical concentrations of corticotropin-releasing hormone and its receptor in Alzheimer type dementia and major depression. *Biol Psychiatry* 1990;28:603-608
- Leon AC, Keller MB, Warshaw MG, Mueller TI, Solomon DA, Coryell W, Endicott J: Prospective study of fluoxetine treatment and suicidal behavior in affectively ill subjects. *Am J Psychiatry* 1999;156:195-201
- Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL: Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-1531
- Lester D: The dexamethasone suppression test as an indicator of suicide: a meta-analysis. *Pharmacopsychiatry* 1992;25:265-270
- Lester D: The concentration of neurotransmitter metabolites in the cerebrospinal fluid of suicidal individuals: a meta-analysis. *Pharmacopsychiatry* 1995;28:45-50
- Lieberman RP, Eckman T: Behavior therapy vs insight-oriented therapy for repeated suicide attempters. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:1126-1130
- Linehan MM: *Cognitive-behavioral Treatment of Borderline Personality Disorder*. New York: Guilford Press, 1993. Deutsch: *Dialektisch-Behaviorale Therapie der Borderline-Persönlichkeitsstörung*. München: CIP-Medien, 1996
- Linehan MM, Armstrong HE, Suarez A, Allmon D, Heard: Cognitive-behavioral treatment of chronically parasuicidal borderline patients. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:1060-1064
- Linehan MM, Tutek DA, Heard HL, Armstrong HE: Interpersonal outcome of cognitive behavioral treatment for chronically suicidal borderline patients. *Am J Psychiatry* 1994;151:1771-1776
- Linthorst ACE, Flachskamm C, Hopkins SJ, Hoadley ME, Labeur MS, Holsboer F, Reul JM: Long-term intracerebroventricular infusion of corticotropin-releasing hormone alters neuroendocrine, neurochemical, autonomic, behavioral, and cytokine responses to a systemic inflammatory challenge. *J Neurosci* 1997;17:4448-4460
- López JF, Chalmers DT, Little KY, Watson SJ: Regulation of serotonin 1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry* 1998;43:547-573
- López JF, Palkovits M, Arató M, Mansour A, Akil H, Watson SJ: Localization and quantification of pro-opiomelanocortin mRNA and glucocorticoid receptor mRNA in pituitaries of suicide victims. *Neuroendocrinology* 1992;56:491-501
- Malone RP, Delaney MA, Luebbert JF, Cater J, Cambell M: A double-blind placebo-controlled study of lithium in hospitalized aggressive children and adolescents with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:649-654
- Mann JJ: The neurobiology of suicide. *Nat Med* 1998;4:25-30
- Mann JJ, Brent DA, Arango V: The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system. *Neuropsychopharmacology* 2001;24:467-477
- Mann JJ, Huang YY, Underwood MD, Kassir SA, Oppenheim S, Kelly TM, Dwork AJ, Arango V: A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:729-738
- Mann JJ, Malone KM: Cerebrospinal fluid amines and higher-lethality suicide attempts in depressed inpatients. *Biol Psychiatry* 1997;41: 62-171
- Mann JJ, Malone KM, Nielsen DA, Goldman D, Erdos J, Gelernter J: Possible association of a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene with suicidal behavior in depressed patients. *Am J Psychiatry* 1997;154:1451-1453
- Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Dent KM, Mann JJ, Muldoon MF: Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene. *Biol Psychiatry* 1999;45:603-614
- Mc Leavey BC, Dalv RJ, Ludgate JW, Murray CM: Interpersonal problem-solving skills training in the treatment of self-poisoning patients. *Suicide Life Threat Behav* 1994;24:382-394
- Möller H-J: Efficacy of different strategies of aftercare for patients who have attempted suicide. *J R Soc Med* 1989;82:643-647
- Möller H-J: Antidepressants – do they decrease or increase suicidality? *Pharmacopsychiatry* 1992;25:249-253
- Möller H-J, Bürk F, Kurz A, Torhorst A, Wächter C, Lauter H: An empirical study of different aftercare strategies for patients who attempted suicide: the effect of psychotherapy on compliance and outcome. In: Daily RJ, Sand EA (eds.): *Psychological treatment of mental illness. Research strategies and design*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1987, 67-76
- Montgomery SA, Montgomery DB, Green M, Bullock T, Baldwin D: Pharmacotherapy in the prevention of suicidal behavior. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:27S-31S
- Morgan HG, Jones EM, Owen JH: Secondary prevention of non-fatal deliberate self-harm. The green card study. *Br J Psychiatry* 1993;163:111-112
- Müller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Grof E, Grof P, Lenz G, Schou M, Simhandl C, Thau K, Volk J, Wolf R, Wolf T: The effect of long-term lithium treatment on the mortality of patients with manic-depressive and schizoaffective illness. *Acta Psychiatr Scand* 1992a;86:218-222
- Müller-Oerlinghausen B, Roggenbach J: Concretism in biological suicide research – Are we eating the menu instead of the meal? Some thoughts on present research strategies. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:44-49
- Müller-Oerlinghausen B, Müser B, Vol J: Suicides and parasuicides in a high-risk patient group on and off lithium long-term medication. *J Affect Disord* 1992 b;25:261-270

- Muldoon M, Manuck SB, Matthews KA: Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *Br Med J* 1990;301:309-314
- Muldoon MF, Kaplan JR, Manuck SB, Mann JJ: Effects of a low-fat diet on brain serotonergic responsiveness in cynomolgus monkeys. *Biol Psychiatry* 1992;31:739-742
- Muldoon MF, Manuck SB, Mendelsohn AB, Kaplan JR, Belle SH: Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomised clinical trials. *Br Med J* 2001;322:11-15
- Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G, Andorn AC, Stanley M: Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:577-579
- New AS, Gelernter J, Goodman M, Mitropoulou V, Koenigsberg H, Silverman J, Siever LJ: Suicide, impulsive aggression, and HTR1B genotype. *Biol Psychiatry* 2001;50:62-65
- Nielsen DA, Goldman D, Virkkunen M, Tokola R, Rawlings R, Linnoila M: Suicidality and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorphism. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:34-38
- Nielsen DA, Virkkunen M, Lappalainen J, Eggert M, Brown GL, Long JC, Goldman D, Linnoila M: A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:593-602
- Nishiguchi N, Shirakawa O, Ono H, Nishimura A, Nushida H, Ueno Y, Maeda K: No evidence of an association between 5HT1B receptor gene polymorphism and suicide victims in a Japanese population. *Am J Med Genet (Neuropsychiatric Genetics)* 2001;105:343-345
- Nordström P, Samuelsson M, Åsberg M, Träskman-Bendz L, Åberg-Wistedt A, Nordin C, Bertilsson L: CSF 5-HIAA predicts suicide risk after attempted suicide. *Suicide Life Threat Behav* 1994;24:1-9
- Ono H, Shirakawa O, Nishiguchi N, Nishimura A, Nushida H, Ueno Y, Maeda K: Serotonin 2A receptor gene polymorphism is not associated with completed suicide. *J Psychiatr Res* 2001;35:173-176
- Oquendo MA, Malone KM, Ellis SP, Sackeim HA, Mann JJ: Inadequacy of antidepressant treatment for patients with major depression who are at risk for suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 1999;156:190-194
- Pandey GN: Altered serotonin function in suicide. Evidence from platelet and neuroendocrine studies. *Ann N Y Acad Sci* 1997;836:182-200
- Papassotiropoulos A, Hawellek B, Frahnert C, Rao GS, Rao ML: The risk of acute suicidality in psychiatric inpatients increases with low plasma cholesterol. *Pharmacopsychiatry* 1999;32:1-4
- Price LH, Charney DS, Delgado DS, Henninger GR: Lithium and serotonin function: Implications for the serotonin hypothesis of depression. *Psychopharmacology* 1990;100:3-12
- Price ML, Curtis AL, Kirby LG, Valentino RJ, Lucki I: Effects of corticotropin-releasing factor on brain serotonergic activity. *Neuropsychopharmacology* 1998;18:492-502
- Ringo DL, Lindley SE, Faull KF, Faustman WO: Cholesterol and serotonin: seeking a possible link between blood cholesterol and CSF 5-HIAA. *Biol Psychiatry* 1994;35:957-959
- Rotheram-Borus MJ, Piacentini J, Cantwell C, Belin TR, Song J: The 18-month impact of an emergency room intervention for adolescent female suicide attempters. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68:1081-1093
- Rotondo A, Schuebel KE, Bergen AW, Aragon R, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D, Nielsen DA: Identification of four variants in the tryptophan hydroxylase promoter and association to behavior. *Mol Psychiatry* 1999;4 360-368
- Roy A: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and suicidal behavior in depression. *Biol Psychiatry* 1992;32:812-816
- Roy A: Neuropeptides in relation to suicidal behavior in depression. *Neuropsychobiology* 1993;28:184-186
- Roy A, Nielsen D, Rylander G, Sarchiapone M, Segal N: Genetics of suicide in depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (suppl 2):12-17
- Roy A, Rylander G, Forslund K, Åsberg M, Mazzanti CM, Goldman D, Nielsen DA: Excess tryptophan hydroxylase 17 779C allele in surviving cotwins of monozygotic twin suicide victims. *Neuropsychobiology* 2001;43:233-236
- Roy A, Rylander G, Sarchiapone M: Genetics of suicide. Family studies and molecular genetics. *Ann N Y Acad Sci* 1997;836: 135-157
- Ruggiero DA, Underwood MD, Rice PM, Mann JJ, Arango V: Corticotropin-releasing hormone and serotonin interact in the human brainstem: behavioral implications. *Neuroscience* 1999; 91:1343-1354
- Rujescu D, Giegling I, Bondy B, Gietl A, Zill P, Möller H-J: Association of anger-related traits with SNPs in the TPH gene. *Mol Psychiatry* (a im Druck)
- Rujescu D, Giegling I, Sato T, Gietl A, Möller H-J: Lack of association between serotonin 5-HT1B receptor gene polymorphism and suicidal behavior. *Am J Med Genet (Neuropsychiatric Genetics)* (b im Druck)
- Rujescu D, Giegling I, Sato T, Möller HJ: A polymorphism in the promoter of the serotonin transporter gene is not associated with suicidal behavior. *Psychiatr Genet* 2001;11:169-172
- Russ MJ, Lachman HM, Kashdan T, Saito T, Bajmakovic-Kacila S: Analysis of catechol-O-methyltransferase and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in patients at risk for suicide. *Psychiatry Res* 2000;93:73-78
- Salkovskis PM, Atha C, Storer D: Cognitive-behavioral problem-solving in the treatment of patients with repeatedly attempted suicide: a controlled trial. *Br J Psychiatry* 1990;157:871-876
- Sarchiapone M, Camardese G, Roy A, Della Casa S, Satta MA, Gonzalez B, Berman J, De Risio S: Cholesterol and serotonin indices in depressed and suicidal patients. *J Affect Disord* 2001;62:217-219
- Saudou F, Amara DA, Dierich A, LeMeur M, Ramboz S, Segu L, Buhot MC, Hen R: Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT_{1B} receptor. *Science* 1994;265:1875-1878
- Scanlon SM, Williams DC, Schloss P: Membrane cholesterol modulates serotonin transporter activity. *Biochemistry* 2001; 40:10507-10513
- Souery D, van Gestel S, Massat I, Blairy S, Adolfsson R, Blackwood D, Del-Favero J, Dikeos D, Jakovljevic M, Kaneva R, Lattuada E, Lerer B, Lilli R, Milanova V, Muir W, Nöthen M, Oruc L, Papadimitriou G, Propping P, Schulze T, Serretti A, Shapira B, Smeraldi E, Stefanis C, Thomson M, van Broeckhoven C, Mendlewicz J: Tryptophan hydroxylase polymorphism and suicidality in unipolar and bipolar affective disorders: a multicenter association study. *Biol Psychiatry* 2001;49:405-409
- Tanskanen A, Vartiainen E, Tuomilehto J, Viinamäki H, Lehtonen J, Puska P: High serum cholesterol and risk of suicide. *Am J Psychiatry* 2000;157:648-650
- Terao T, Nakamura J, Yoshimura R, Ohmori O, Takahashi N, Kjoima H, Soeda S, Shinkai T, Nakano H, Okuno T: Relationship between serum cholesterol levels and meta-chlorophenylpiperazine-induced cortisol responses in healthy men and women. *Psychiatry Res* 2000;96:167-173
- Terao T, Yoshimura R, Ohmori O, Takano T, Takahashi N, Iwata N, Suzuki T, Abe K: Effect of serum cholesterol levels on meta-chlorophenylpiperazine-evoked neuroendocrine responses in healthy subjects. *Biol Psychiatry* 1997;41:974-978

- Thies-Flechtner K, Müller-Oerlinghausen B, Seibert W, Walther A, Greil W: Effect of prophylactic treatment on suicide risk in patients with major affective disorders. *Pharmacopsychiatry* 1996;29:103-107
- Tondo L, Jamison KR, Baldessarini RJ: Effect of lithium maintenance on suicidal behavior in major mood disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1997;836:339-351
- Träskman-Bendz L, Ekman R, Regnéll G, Öhman R: HPA-related CSF neuropeptides in suicide attempters. *European Neuropsychopharmacology* 1992;2:99-106
- Tsai SJ, Hong CJ, Hsu CC, Cheng CY, Liao WY, Song HL, Lai HC: Serotonin-2A receptor polymorphism (102T/C) in mood disorders. *Psychiatry Res* 1999a;87:233-237
- Tsai SJ, Hong CJ, Wang YC: Tryptophan hydroxylase gene polymorphism (A218C) and suicidal behaviors. *Neuroreport* 1999b;10:3773-3775
- Turecki G, Brière R, Dewar K, Antonetti T, Lesage AD, Séguin M, Chawky N, Vanier C, Alda M, Joober R, Benkelfat C, Rouleau GA: Prediction of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide. *Am J Psychiatry* 1999;156:1456-1458
- Turecki G, Zhu Z, Tzenova J, Lesage A, Séguin M, Tousignant M, Chawky N, Vanier C, Lipp O, Alda M, Joober R, Benkelfat C, Rouleau GA: TPH and suicidal behavior: a study in suicide completers. *Molecular Psychiatry* 2001;6:98-102
- van de Kar LD, Blair ML: Forebrain pathways mediating stress-induced hormone secretion. *Front Neuroendocrinol* 1999;20:1-48
- van der Sande R, Van Rooijen L, Buskens E, Allar E, Hawton K, Van der Graaf Y, Van Engeland H: Intensive in-patient and community intervention versus routine care after attempted suicide. *Br J Psychiatry* 1997;171:35-41
- van Heeringen C, Jannes S, Buylaert W, Henderick H, de Bacquer D, van Remoortel J: The management of non-compliance with referral to out-patient after-care among attempted suicide patients: a controlled intervention study. *Psychol Med* 1995;25:963-970
- Vartiainen E, Puska P, Pekkanen J, Tuomilehto J, Lönnqvist J, Ehnholm C: Serum cholesterol concentrations and mortality from accidents, suicide, and other violent causes. *Br Med J* 1994; 13:445-447
- Verkes RJ, van der Mast RC, Hengeveld MW, Tuyl JP, Zwinderman AH, van Kempen GMJ: Reduction by paroxetine of suicidal behavior in patients with repeated suicide attempts but not major depression. *Am J Psychiatry* 1998;155:543-547
- Welu TC: A follow-up program for suicide attempters: evaluation of effectiveness. *Suicide Life Threat Behavior* 1977;7:17-30
- Wickham EA, Reed JV: Lithium for the control of aggressive and self-mutilating behavior. *Int Clin Psychopharmacol* 1987; 2:181-190

Dr. med. Jürgen Brunner
Prof. Dr. med. Thomas Bronisch

Max-Planck-Institut für Psychiatrie
80804 München
Kraepelinstr. 10
Tel.: (089) 30622 388
Fax: (089) 30622 223
E-Mail: jbrunner@mpipsykl.mpg.de