

Aspekte der Genetik, Epigenetik und Gen-Umwelt-Interaktion bei suizidalem Verhalten

I. Giegling; D. Rujescu

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Schlüsselwörter

Suizidalität, Genetik, Gen, Serotonin, Gen-Umwelt-Analyse, Epigenetik

Zusammenfassung

Suizidalem Verhalten liegt ein komplexes Zusammenspiel von vielen Faktoren zugrunde. Es wirken unterschiedliche Risiken zusammen, wie psychiatrische Erkrankungen, Persönlichkeitsparameter (z. B. Aggression, Impulsivität, Neurotizismus), schwere Kindheitstraumata, chronische Erkrankungen, soziale Faktoren (z. B. Arbeitslosigkeit, fehlendes soziales Netz, traumatische Lebensereignisse), kognitive Flexibilität sowie neurobiologische und genetische Faktoren. Dabei fungieren die letzteren im Sinne prädisponierender Risikofaktoren in Wechselwirkung mit Umweltfaktoren. Im Folgenden sollen die konsistentesten genetischen Befunde zusammengefasst werden. Insbesondere wird auf die familiäre Häufung suizidalen Verhaltens sowie auf die geschätzte Heritabilität von ca. 40–55% eingegangen. Darüber hinaus werden Kandidatengenstudien insbesondere aus dem Feld des serotonergen Systems vorgestellt, neuere genomweite Assoziationsstudien diskutiert sowie Gen-Umwelt-Analysen und epigenetische Ansätze beleuchtet.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dan Rujescu
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Julius-Kühn-Str. 7, 06112 Halle
Tel. 0345/5573651, Fax 0345/5573607
dan.rujescu@uk-halle.de

Keywords

Suicidality, genetics, gene, serotonin, gene environment analysis, epigenetic

Summary

Suicidal behavior is based on a complex interaction of many different factors. There are different risks, such as psychiatric disorders, personality traits (e.g. aggression, impulsiveness, neuroticism), severe childhood traumas, chronic illnesses, social factors (e.g. unemployment, lack of a social network, traumatic life events), cognitive flexibility, as well as neurobiological and genetic factors. The latter of which act in the sense of predisposing risk factors in interaction with environmental factors. In the following, the most consistent genetic findings are summarized below. In particular, the familial accumulation of suicidal behavior as well as the estimated heritability of about 40–55% are discussed. Furthermore, candidate gene studies are presented especially from the field of the serotonergic system, recent genome-wide association studies are discussed as well as gene environment analyzes and epigenetic approaches are pointed out.

Aspects of genetics, epigenetics and gene environment interaction in suicidal behavior

Nervenheilkunde 2017; 36: 233–238
eingegangen am: 4. Oktober 2016
angenommen am: 30. November 2016

Familiäre Häufung suizidalen Verhaltens

Bereits vor fast 200 Jahren beobachtete Esquirol (19) eine Häufung von Suiziden und Suizidversuchen in Familien. Seitdem wurden viele Anstrengungen unternommen, mögliche familiäre Risikofaktoren für suizidales Verhalten zu detektieren. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder von Eltern mit suizidalem Verhalten selbst ein erhöhtes Risiko für Suizidalität aufweisen (35, 64). Die Autoren legten eine der größten epidemiologischen Untersuchungen an 14440 Personen mit suizidalem Verhalten und 144440 Kontrollpersonen vor und verdeutlichten, dass sich das Risiko für einen Suizidversuch um den Faktor 4,2 erhöhte, wenn die leibliche Mutter einen Suizidversuch begangen hatte. Darüber hinaus erhöhte sich das Risiko für einen Suizidversuch ebenso, wenn der leibliche Vater einen Suizidversuch unternommen hatte (Faktor 3,3), bei Geschwistern mit Suizidversuch (Faktor 4,5), wenn generell ein Familienmitglied einen Suizidversuch durchführte (Faktor 3,7) bzw. zwei oder mehr Familienmitglieder suizidales Verhalten aufwiesen (Faktor 7,3) (18, 35) Mit dieser Risikoeinschätzung ist jedoch nichts über die Ursache gesagt. Die familiäre Häufung könnte einerseits auf ein erlerntes dysfunktionales Verhalten in Krisensituationen hinweisen als auch auf eine genetisch bedingte Vulnerabilität. Zwillings- und Adoptionsstudien sind wichtige Methoden, um den genetischen Anteil zu prüfen.

Zwillingsstudien

Zwillingsstudien sind ein unerlässliches Mittel, um den erblichen Anteil an einem bestimmten Phänotypen (z. B. dem suizi-

dales Verhalten) zu bestimmen. Hierfür wird der Fakt des Vorliegens von eineiigen (monozygoten) und zweieiigen (heterozygoten) Zwillingspaaren genutzt. Zeigen monozygote Zwillinge häufiger z. B. suizidales Verhalten als heterozygote Paare, wird eher von einer genetischen Komponente ausgegangen. Die Zwillingforschung hat in der Suizidologie eine lange Tradition. Die umfangreichste Metaanalyse zu Zwillingstudien und suizidalem Verhalten wurde von Voracek und Loibl (61) vorgelegt. In einer extensiven Literatursuche wurden 32 Studien zwischen 1812 und 2006 eruiert und ausgewertet. Insgesamt gingen 168 monozygote Zwillingspaare ein, von denen 23 konkordant für suizidales Verhalten waren, d. h. beide Zwillinge wiesen gleiches Verhalten auf (13,7%). Dem gegenüber waren jedoch nur fünf dizygote Zwillingspaare von insgesamt 347 konkordant (1,4%). Ähnliche Zahlen weisen frühere Studien von Roy et al. (45) auf. Hierbei wurden 176 Zwillingspaare untersucht, bei welchen sich einer der oder beide Zwillinge suizidiert hatten. Insgesamt sieben von 62 monozygoten (11,3%) Zwillingspaaren verübten Suizid im Vergleich zu zwei von 114 zweieiigen Zwillingspaaren (1,8%). Insgesamt wird die Heritabilität suizidalen Verhaltens auf 40–55% geschätzt, wie eine Studie an 6000 Zwillingen zeigte (55). Eine neuere Studie gibt den genetischen Anteil sogar mit 58% an (56).

Adoptionsstudien

Adoptionsstudien geben insbesondere Auskunft über den umweltbedingten Anteil an der Varianz der Suizidalität. Sie konnten zeigen, dass der Einfluss der biologischen Familie größer ist als der der Adoptivfamilie. So liegt z. B. eine achtfach höhere Rate von Depressionen bei den biologischen Verwandten eineiiger Zwillinge sowie eine 15-fach höhere Rate von Suiziden bei biologischen Verwandten gegenüber den Adoptivverwandten vor (53, 66). Große epidemiologische Studie basierend auf dem schwedischen Register unterstützen die Befunde einer genetischen Komponente suizidalen Verhaltens (60). Interessanterweise gehen genetische Faktoren suizidalen Verhaltens nicht ausschließlich auf eine psychische Störung zurück, sondern

stellen teilweise übergreifende Risikofaktoren für suizidales Verhalten dar (43). So zeigte eine Studie der WHO mit über 108 664 Teilnehmern aus 21 Ländern, dass jede der 16 untersuchten DSM-IV-Diagnosen signifikant mit Suizidversuch assoziiert war. Das Risiko belief sich dabei innerhalb von Angststörungen auf 2,9 (2,5–3,4) für spezifische Phobien, auf bis zu 6,5 (5,4–7,6) für posttraumatische Belastungsstörungen; innerhalb affektiver Störungen auf 5,1 (4,0–6,6), für Dysthymie; auf bis zu 7,1 (5,5–9,3) bei bipolaren Störungen sowie innerhalb der Suchtstörungen auf 4,4 (3,7–5,3) bei Alkoholabhängigkeit bzw. auf bis zu 4,9 (3,8–6,2) bei Drogenmissbrauch oder -abhängigkeit (38). Keine der psychiatrischen Diagnosen dominierte die Assoziation mit suizidalem Verhalten, sodass es erfolgsversprechend wäre, nach eigenständigen genetischen Risikofaktoren für suizidales Verhalten zu suchen (43).

Molekulargenetik Kopplungsstudien

Es gibt molekulargenetische Methoden, um genetische Risikofaktoren zu bestimmen. Eine ist die Untersuchung von Geschwisterpaaren, Trios (Eltern und das betroffene Kind) und Multiplexfamilien (Familien mit mehreren Betroffenen), den Kopplungsstudien bzw. Linkage Studies. Diese screenen bestimmte Orte auf der DNA (Loci) nach Zusammenhängen mit dem interessierenden Phänotypen (z. B. suizidales Verhalten). Da dieses Verfahren sehr grob ist und die zu untersuchenden Genorte meist sehr viele Gene umfassen, stehen Kopplungsuntersuchungen nicht mehr im Mittelpunkt der Forschung. Trotzdem liegen einige Studien für suizidales Verhalten vor. Innerhalb der COGA-Studie zu Alkoholabhängigkeit (Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism) wurden signifikante Ergebnisse für den qualitativen Phänotypen „jemals einen Suizidversuch unternommen“ auf Chromosom 2p11 (24) gefunden. Eine zweite Studie dieser Art ermittelte eine signifikante Kopplung mit suizidalem Verhalten für Position 8p22-p21 sowie für diagnosespezifische Subgruppen auf Xq25–26.1, 2p12, 5q31-q33, 6q12 und 11q25 (72). Eine Region auf 2p12 konnte darüber hinaus von

Butler et al. (8) repliziert werden. Cross Disorder Analysen zwischen Alkoholabhängigkeit und suizidalem Verhalten zeigten darüber hinaus Hinweise auf eine Kopplung mit der 2p14–2q14.3 Region (16).

Assoziationsstudien

Neben dem Ansatz der Kopplungsstudien werden auf dem Gebiet der Genetik suizidalen Verhaltens insbesondere Assoziationsstudien (Fall-Kontroll-Studien) durchgeführt. Sie basieren auf einem statistischen Vergleich der Allel-, Genotyp- und Haplotypfrequenzen zwischen Trägern eines bestimmten Merkmals (z. B. Suizidalität) und Kontrollpersonen. Es werden hypothesengeleitete Kandidatengenstudien und hypothesenfreie genomweite Assoziationen unterschieden.

Abhängig vom technischen Fortschritt der Genotypisierungsmethoden beliefen sich die ersten Kandidatengenstudien auf Gene aus dem serotonergen System (z. B. Tryptophanhydroxylase-, 5-HT-Rezeptor-, Serotonintransporterpolymorphismen), den noradrenergen oder dopaminergen Neurotransmittersystemen.

TPH1 und TPH2

Die Enzyme Tryptophanhydroxylase 1 und 2 (TPH 1 und 2) sind die Schrittmacherenzyme der Serotoninsynthese. Sie katalysieren die Hydroxylierung von Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan, welches anschließend zu Serotonin decarboxyliert wird. Metaanalysen zum häufig untersuchten A218C-Polymorphismus im Intron 7 des TPH1-Gens konnten die Häufung des A-Allels bei Patienten mit suizidalem Verhalten zeigen (4, 47). Weitere Metaanalysen unterstützen den Einfluss von TPH1-Polymorphismen auf suizidales Verhalten (1, 4, 13, 23, 31, 39, 47). TPH2, eine zweite Variante des serotonergen Schrittmacherenzym, scheint im Vergleich zu TPH1 eine wichtigere Rolle im Gehirn einzunehmen, da TPH1-knockout-Mäuse nur ein mäßig erniedrigtes Serotonin im Hippocampus und im frontalen Kortex aufwiesen (62). Eine erste Untersuchung der Assoziation zeigte zwar einen signifikanten Zusammenhang mit vollendetem Suizid (71), wei-

tere Studien erbrachten jedoch widersprüchliche Ergebnisse (12, 23, 39, 58).

Monoaminoxidasen

Monoaminoxidasen (MAO) sind mitochondriale Enzyme, die die oxidative Desaminierung biogener Amine wie Dopamin, Noradrenalin und Serotonin katalysieren. Es finden sich zwei von verwandten, aber verschiedenen Genen kodierte Monoaminoxidasen (MAOA und MAOB). MAOA desaminiert vornehmlich Serotonin und Catecholamine. Es liegen Studien zur Assoziation von MAOA und suizidalem Verhalten vor. Obwohl eine Metaanalyse (25) keinen Zusammenhang findet, scheint es doch einen indirekten Zusammenhang über impulsiv-aggressives Verhalten als Risikofaktor für suizidales Verhalten zu geben. Dies basiert auf frühen Studien von Brunner et al. (7) sowie Caspi et al. (10). MAOB wird im Gehirn in Astrozyten und serotonergen Neuronen am stärksten exprimiert. Eine verminderte MAOB-Aktivität scheint nicht diagnosespezifisch zu sein, sondern mit einem impulsiven, (auto-)aggressiven Verhalten zu korrelieren (2). Der Zusammenhang zu Suizidalität ist jedoch inkonsistent.

Serotonin

Der Serotonintransporter (5-HTT, SLC6A4) ist in der präsynaptischen Membran serotonerger Neurone lokalisiert. Er ist zuständig für die Wiederaufnahme des ausgeschütteten Serotonins aus dem synaptischen Spalt. Besonders interessant ist eine Region 5' dieses Gens, welche eine 44bp Insertions/Deletionsvariante enthält (30). Clayden et al. (13) analysierten 31 Fall-Kontroll-Studien mit 6324 Patienten und 10285 Kontrollen. Eine Assoziation zeigt sich nur in der Untergruppe der Patienten mit durchgeführtem Suizidversuch, nicht jedoch mit vollendetem Suizid. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Schild et al. (50) in ihrer Metaanalyse. Interessanterweise gibt es Hinweise auf eine Assoziation des Serotonintransporters mit erhöhter Impulsivität und Aggressivität, zwei Persönlichkeitseigenschaften, die wiederholt mit einem erhöhten Risiko für suizidales Verhalten einhergehen (3, 15).

Das serotonerge System verfügt über eine große Anzahl von Serotoninrezeptorsubtypen, sodass Serotonin verschiedene Wirkungen auf unterschiedliche Neurone und auf verschiedene Teile desselben Neurons haben kann. Im Folgenden soll exemplarisch auf einzelne Serotoninrezeptoren eingegangen werden.

HTR1B-Rezeptor

Dieser kommt vor allem in der Zellmembran von Zellen der glatten Muskulatur und im Zentralnervensystem vor. Bisher ist kein direkter Zusammenhang zwischen suizidalem Verhalten und Variationen im HTR1B-Rezeptorgen beschrieben worden. Lediglich in einer Studie konnte eine Assoziation des G861C SNPs mit Suizidversuchen bei Persönlichkeitsstörungen identifiziert werden (37), weitere Studien an unterschiedlichen Populationen konnten dies jedoch nicht bestätigen (48, 49).

HTR2A-Rezeptor

Obwohl einige Post-mortem-Studien auf eine Beteiligung des HTR2A-Rezeptors an suizidalem Verhalten hinweisen, da die Rezeptorbindung im präfrontalen Kortex von Suizidopfern erhöht zu sein scheint (6, 33, 54), gibt es keine Konsistenz in Bezug auf genetische Assoziationsstudien. Während die meisten Studien keine Assoziation finden (53), wird in anderen Studien über eine Assoziation von SNPs im HTR2A-Rezeptorgen mit suizidalem Verhalten und insbesondere mit Subphänotypen berichtet (9, 17, 21, 70). Eine Metaanalyse bestätigt den fehlenden Zusammenhang mit suizidalem Verhalten (63).

Für weitere serotonerge Rezeptoren sind Assoziationsstudien in Hinblick auf suizidales Verhalten durchgeführt worden. Die Datenlage hierzu ist meist nicht eindeutig. Insbesondere kristallisiert sich die Notwendigkeit der Differenzierung zwischen Patienten mit Suizidversuch bzw. Suizid heraus, da beide Gruppen sich hinsichtlich soziodemografischer Parameter unterscheiden. Darüber hinaus scheint die Unterteilung in Endophänotypen für suizidales Verhalten beispielsweise impulsiv-aggressive Persönlichkeitseigenschaften lohnenswert (1).

Andere Neurotransmittersysteme

Insgesamt sind die Ergebnisse der Kandidatengenstudien mit suizidalem Verhalten sehr heterogen. Es gibt Studien zu Polymorphismen in Genen z. B. des dopaminergen oder noradrenergen Systems. So liegen Untersuchungen vor zur Tyrosinhydroxylase, dem Schrittmacherezym der Catecholaminbiosynthese und der DOPA-Decarboxylase (22) oder zur Catechol-O-Methyltransferase (COMT), welche die Catecholamine Dopamin und Noradrenalin inaktiviert. Eine Metaanalyse zum bekannten Val158Met-Polymorphismus konnte keine Assoziation finden (57). Es gibt eine Vielzahl weiterer hypothesengeleiteter Untersuchungen zu suizidalem Verhalten, z. B. zu Neurotrophinen, die an der neuronalen Entwicklung sowie an der synaptischen Plastizität beteiligt sind. Exemplarisch soll hier nur auf den Wachstumsfaktor BDNF eingegangen werden, den brain-derived neurotrophic factor. Zai et al. (69) führten eine Metaanalyse hinsichtlich des Markers Val66Met (rs6265, 196G>A) an insgesamt 3352 Patienten mit suizidalem Verhalten und Kontrollen durch und konnten zeigen, dass das Met-Allel mit früheren Suizidversuchen assoziiert ist. Weitere Studien mit größeren Stichproben, v. a. aber enger definierten Phänotypen, z. B. impulsiv-aggressivem Verhalten sind nötig, um in Zukunft eindeutige Aussagen aus diesen Ergebnissen ableiten zu können.

Genomweite Assoziationsstudien

Neben Kandidatengenstudien sind dank des technischen Fortschritts vielfältige neue Untersuchungsmöglichkeiten genetischer Variationen möglich. Mittlerweile werden in genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) über eine Million genetischer Basenaustauschpolymorphismen mittels eines Chips pro Person untersucht. Da suizidales Verhalten nicht auf einzelne Diagnosen beschränkt ist, gibt es unterschiedliche Ansätze, um suizidales Verhalten genomweit zu untersuchen, auf die im Folgenden exemplarisch eingegangen werden soll.

Treatment Emergent Suicidal Ideation (TESI)

Ein Bereich umfasst Pharmakogenetikstudien insbesondere zu Antidepressiva und dem dabei unter Umständen auftretenden suizidalen Verhalten als Nebenwirkung. Laje et al. (29) haben in diesem Zusammenhang eine genomweite Assoziationsstudie zu TESI durchgeführt. Eine klinische Stichprobe von Patienten mit einer Major Depression wurde im Rahmen der STAR*D-Studie (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) mit Citalopram über 14 Wochen behandelt. 90 Patienten, die suizidales Verhalten entwickelt hatten, und eine gematchte Kontrollgruppe wurden genomweit untersucht. Eine Variante im PAPLN-Gen (papilin, proteoglycan-like sulfated glycoprotein) war genomweit signifikant, d. h. war auch dann signifikant, wenn für multiples Testen korrigiert wurde. Eine Replikation in anderen Studien blieb aus. Eine weitere TESI-Studie untersuchte 706 depressive Patienten, welche entweder mit Escitalopram oder Nortriptylin über 12 Wochen im Rahmen der GEN-DEP-Studie (Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression) behandelt wurden. 244 Patienten entwickelten suizidale Ideationen und wurden genomweit untersucht. Der am stärksten assoziierte Polymorphismus (rs11143230) lag 30 kb downstream eines Genes, welches für die Guanindesaminase (GDA) kodiert (42). Auch hier stehen Replikationen aus. Eine Untersuchung von Polygenic Risk Scores konnte keine signifikanten Ergebnisse erbringen (36). Eine dritte genomweite TESI-Studie innerhalb der MARS-Studie untersuchte insgesamt 397 depressive Patienten, wovon 8,1% (n = 32) TESI entwickelten. Es konnten keine genomweiten Assoziationen gefunden werden (34). Insgesamt haben solche Pharmakogenetikstudien zwar den Vorteil der meist prospektiven Untersuchung mit sehr gut definierten Phänotypen, gleichzeitig macht dies jedoch den Nachteil aus, dass auf diese Weise meist nur geringe Fallgrößen erreicht werden können, die nicht die nötige Power für genetische Studien aufweisen.

Suizidversuche

Eine weitere Möglichkeit ist es, so wie bereits bei Kandidatengenstudien beschrieben, Gruppen von Patienten mit durchgeführtem Suizidversuch versus Kontrollprobanden genomweit zu untersuchen. Studien beschränkten sich meist auf unipolare oder bipolare Depressionen. Die erste genomweite Assoziationsstudie zu Suizidversuchen wurde von Perlis et al. (40) publiziert. Im Rahmen einer Stichprobe von Bipolar I und II sowie unipolar depressiven Patienten wurde erfasst, ob jemals ein Suizidversuch in der Vergangenheit stattgefunden hatte. Das beste Ergebnis ergab sich für einen Polymorphismus außerhalb eines Gens (rs1466846). Eine Replikation dieses Ergebnisses steht aus. Eine weitere GWAS bei Patienten mit Major Depression zeigte ebenfalls keine genomweite Signifikanz (52).

Willour et al. (67) zeigten in einer GWAS an 1201 bipolaren Patienten mit Suizidversuch und 1497 bipolaren Patienten ohne diesen zwar keine Replikation in einer unabhängigen Stichprobe, die Kombination beider Stichproben erbrachte jedoch ein grenzwertiges Ergebnis mit dem Polymorphismus rs300774 auf Chromosom 2p25. Diese Region war in früheren Kopplungsstudien mit suizidalem Verhalten in Zusammenhang gebracht worden und umfasst das ACP1 (acid phosphatase 1) Gen, dessen Expression signifikant erhöht ist in bipolaren Patienten mit durchgeführtem Suizid. Darüber hinaus ist das

Fazit

Insgesamt besteht Einigkeit, dass suizidales Verhalten multifaktoriell bedingt ist, wobei ein entscheidender Faktor eine gewisse genetische Prädisposition darstellt. Diese Prädisposition ist jedoch nur im Zusammenspiel weiterer Risikofaktoren zu sehen. Nichtsdestotrotz ist das Forschungsfeld der Genetik suizidalen Verhaltens sehr wichtig, um grundlegende Mechanismen besser zu verstehen. Aktuell gibt es jedoch keine neurobiologischen Parameter, die so valide sind, dass sie in der klinischen Versorgung eingesetzt werden könnten.

ACP1-Protein eine Tyrosinphosphatase, welche den Wnt-Pathway beeinflusst, der am Lithiumstoffwechsel beteiligt ist (67). Ebenfalls keine genomweite Signifikanz erzielte die Studie von Zai et al. (69), welche drei unabhängige bipolare Stichproben untersuchten. Eine Studie von Galfalvy et al. (20), welche diagnoseübergreifend 577 Patienten mit Suizidversuch und Suizid sowie 1233 Kontrollen analysierte, konnte ebenfalls keine genomweite Signifikanz ermitteln. Insgesamt bleibt festzuhalten, dass genomweite Assoziationsstudien zwar ein sehr erfolgversprechendes Verfahren darstellen, z. B. innerhalb der Schizophrenie gesehen (51), dass für suizidales Verhalten die Stichprobenzahlen jedoch noch deutlich zu gering sind. Auch die Phänotypen an sich, z. B. TESI, als auch alle Formen von Suizidversuchen bzw. durchgeführtem Suizid sind wahrscheinlich für genetische Studien noch zu unspezifisch.

Gen-Umwelt-Analysen

Da suizidales Verhalten meist mit einem auslösenden Ereignis einhergeht, entwickelten sich die Gen-Umwelt-Analysen immer stärker. Die Publikation von Caspi et al. (11) hatte eine Vorreiterrolle. Der Serotonintransporter, insbesondere die Region 5' dieses Gens, welche eine 44bp Insertions/Deletionsvariante enthält, wurde in Interaktion mit stressvollen Lebensereignissen analysiert. Es zeigte sich, dass Personen mit einer oder zwei Kopien der kurzen Variante (short-allele) der genetischen Variation mehr depressive Symptome und Suizidalität entwickelten, je mehr stressvollen Lebensereignissen sie ausgesetzt waren. Die letzten Jahre folgten einige ähnliche Studien z. B. zu Lebensereignissen wie Kindheitstrauma (32). Leider konnten umfangreiche Metaanalysen keine eindeutige Aussage zu dieser Interaktion machen. Zahlreiche weitere Gen-Umwelt-Analysen z. B. innerhalb von Genen des serotonergen Systems (5HTR1A, 5HTR2A, TPH1, TPH2), des dopaminergen Systems (DRD2, SLC6A3), des noradrenergen Systems (SLC6A2, DBH) oder innerhalb der Monoamine (MAOA, COMT), zeigen noch sehr widersprüchliche Ergebnisse auf (32). Interessanterweise scheinen Gen-

Umwelt-Interaktionen aus dem Bereich der HPA-Achse (5) wie FKBP5 mit Kindheits-traumata (14, 44, 45) eher stabil. Es bleibt abzuwarten, ob sich diese Interaktionen replizieren lassen.

Epigenetik

Neben Häufigkeitsunterschieden einzelner Basenaustauschpolymorphismen, spielt die Regulation von Genen eine große Rolle. Dieses „An- und Abschalten“ von Genen ist Gegenstand der Epigenetik. Epigenetische Veränderungen können entstehen durch chemische oder physikalische Umweltfaktoren, aber auch durch biologische, psychische und soziale Faktoren. Der Begriff der Epigenetik bezieht sich auf alle meiotisch und mitotisch vererbaren Veränderungen in der Genexpression, die nicht in der DNA-Sequenz kodiert sind. Zu den Hauptmechanismen epigenetischer Regulationsprozesse gehören die DNA-Methylierung, posttranslationale Histonmodifikationen und die Beteiligung nicht kodierender RNA (ncRNA). Auch auf dem Forschungsfeld suizidalen Verhaltens halten epigenetische Untersuchungen immer mehr Einzug. Im Zusammenhang mit suizidalem Verhalten wurden DNA-Methylierungen untersucht. Hierbei handelt es sich um eine Übertragung von Methylgruppen (-CH₃) an bestimmte Stellen der DNA, durch die diese modifiziert wird. Erste Studien in Ratten zeigten Zusammenhänge auf zwischen mütterlicher Fürsorge und späterem Verhalten auf Stress, insbesondere hinsichtlich der HPA-Aktivität. Diese Zusammenhänge konnten epigenetisch erklärt werden (65). Anschließende humane Studien insbesondere zu sexuellem Missbrauch in der Kindheit und einer hyperaktiven HPA-Achse bzw. erhöhter Stressantwort wurden z. B. mit einer erhöhten DNA-Methylierung im glucocorticoidem Rezeptorgen assoziiert und wiederholt bestätigt (41). Auch für das Gen FKBP5, welches in Mechanismen der HPA-Achse angesiedelt ist, konnten unterschiedliche Methylierungsmuster im Zusammenhang mit sexuellem Missbrauch berichtet werden (28, 59). Weitere epigenetische Studien wurden darüber hinaus insbesondere im Zusammenhang mit dem BDNF-Gen

durchgeführt. Auch hier gibt es positive Korrelationen zwischen unterschiedlichen Methylierungsmustern und Suizidalität (26, 27). Ähnlich wie bei Gen-Umwelt-Analysen auf Kandidatengenbasis bleibt auch bei den epigenetischen Studien abzuwarten, inwieweit sich diese Ergebnisse sicher replizieren lassen.

Interessenkonflikt

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Literatur

1. Antypa N, Serretti A, Rujescu D. Serotonergic genes and suicide: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1125–42.
2. Antypa N et al. MAOA and MAOB polymorphisms and anger-related traits in suicidal participants and controls. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 263: 393–403.
3. Barzman D, Geise C, Lin PI. Review of the genetic basis of emotion dysregulation in children and adolescents. *World J Psychiatry* 2015; 5: 112–7.
4. Bellivier F, Chaste P, Malafosse A. Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior: a meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 124B: 87–91.
5. Breen ME, Seifuddin F, Zandi PP, Potash JB, Willour VL. Investigating the role of early childhood abuse and HPA axis genes in suicide attempters with bipolar disorder. *Psychiatr Genet* 2015; 25(3): 106–11.
6. Bronisch T et al. A multicenter study about Neurobiology of Suicidal Behavior: design, development, and preliminary results. *Arch Suicide* 2015; Res 9: 19–26.
7. Brunner HG et al. X-linked borderline mental retardation with prominent behavioral disturbance: phenotype, genetic localization, and evidence for disturbed monoamine metabolism. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 1032–39.
8. Butler AW et al. A genomewide linkage study on suicidality in major depressive disorder con rms evidence for linkage to 2p12. *Am J Med Genet Part B* 2010; 153B: 1465–73.
9. Cao L, Li T, Xu K, Liu X. Association analysis of attempted suicide and 5-HT_{2A} receptor gene. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2001; 18: 195–7.
10. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002; 297: 851–854.
11. Caspi A et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301: 386–9.
12. Choong MY, Tee SF, Tang PY. Meta-analysis of polymorphisms in TPH2 gene and suicidal behavior. *Psychiatry Res* 2014; 220: 1163–6.
13. Clayden RC, Zaruk A, Meyre D, Thabane L, Samaan Z. The association of attempted suicide with genetic variants in the SLC6A4 and TPH genes de-

pends on the definition of suicidal behavior: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry* 2012; 2: e166.

14. De la Cruz-Cano E. Association between FKBP5 and CRHR1 genes with suicidal behavior: A systematic review. *Behav Brain Res* 2016; 317: 46–61.
15. De Medeiros Alves V, Bezerra DG, de Andrade TG, de Melo Neto VL, Nardi AE. Genetic Polymorphisms Might Predict Suicide Attempts in Mental Disorder Patients: A Systematic Review And Meta-Analysis. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2015; 14(7): 820–7.
16. Dick DM et al. Evidence for genes on chromosome 2 contributing to alcohol dependence with conduct disorder and suicide attempts. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B(6): 1179–88.
17. 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* 2000; 96: 56–60.
18. Erlangsen A, Fedyszyn I. Danish nationwide registers for public health and health-related research. *Scand J Public Health* 2015; 43: 333–9.
19. Esquirol JE. Des maladies mentales [deutsch: Die Geisteskrankheiten in Beziehung zur Medizin und Staatsarzneikunde. Berlin: Voß (2 Bände)]. Paris: Tircher 1838.
20. Galfalvy H et al. A genome-wide association study of suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2015; 168(7): 557–63.
21. Giegling I, Hartmann AM, Moller HJ, Rujescu D. Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT_{2A} gene. *J Affect Disord* 2006; 96: 75–81.
22. Giegling I, Moreno-De-Luca D, Calati R, Hartmann AM, Möller HJ, De Ronchi D, Rujescu D, Serretti A. Tyrosine hydroxylase and DOPA decarboxylase gene variants in personality traits. *Neuropsychobiology* 2009; 59: 23–7.
23. González-Castro TB, Juárez-Rojop I, López-Narváez ML, Tovilla-Zárate CA. Association of TPH-1 and TPH-2 gene polymorphisms with suicidal behavior: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 196.
24. Hesselbrock V et al. The search for genetic risk factors associated with suicidal behavior. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 70S–76S.
25. Hung CF et al. Monoamine oxidase A gene polymorphism and suicide: an association study and meta-analysis. *J Affect Disord* 2012; 136: 643–9.
26. Kang HJ et al. BDNF promoter methylation and suicidal behavior in depressive patients. *J Affect Disord* 2013; 151(2): 679–85.
27. Kim JM et al. BDNF promoter methylation associated with suicidal ideation in patients with breast cancer. *Int J Psychiatry Med* 2015; 49(1): 75–94.
28. Klengel T et al. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci* 2013; 16(1): 33–41.
29. Laje G et al. Genome-wide association study of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of depressed outpatients. *Pharmacogenomics* 2009; 19: 666–74.
30. 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: 1527–31.
31. Li D, He L. Meta-analysis shows association between the tryptophan hydroxylase (TPH) gene and schizophrenia. *Hum Genet* 2006; 120: 22–30.
 32. Mandelli L, Serretti A. Gene environment interaction studies in depression and suicidal behavior: An update. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 2375–97.
 33. Mann JJ, Stanley M, McBride PA, McEwen BS. Increased serotonin and beta-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 954–9.
 34. Menke A et al. Genome-wide association study of antidepressant treatment-emergent suicidal ideation. *Neuropsychopharmacol* 2012; 37: 797–807.
 35. Mittendorfer-Rutz E, Rasmussen F, Wasserman D. Familial clustering of suicidal behaviour and psychopathology in young suicide attempters. A register-based nested case control study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008; 43: 28–36.
 36. Mullins N et al. Genetic relationships between suicide attempts, suicidal ideation and major psychiatric disorders: a genome-wide association and polygenic scoring study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2014; 165B: 428–37.
 37. New AS, Gelernter J, Goodman M, Mitropoulou V, Koenigsberg H, Silverman J, Siever LJ. Suicide, impulsive aggression, and HTR1B genotype. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 62–5.
 38. Nock MK et al. Cross-national analysis of the associations among mental disorders and suicidal behavior: findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLoS Med* 2009; 6: 1–17.
 39. Pawlak J et al. Suicide behavior as a quantitative trait and its genetic background. *J Affect Disord* 2016; 206: 241–50.
 40. Perlis RH et al. Genome-wide association study of suicide attempts in mood disorder patients. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1499–507.
 41. Perroud N et al. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Transl Psychiatry* 2011; 1(12): e59.
 42. Perroud N et al. Genome-wide association study of increasing suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. *Pharmacogenomics* 2012; 12: 68–77.
 43. Qin P, Agerbo E, Mortensen PB. Suicide risk in relation to family history of completed suicide and psychiatric disorders: a nested case-control study based on longitudinal registers. *Lancet* 2002; 360: 1126–30.
 44. Roy A, Segal NL, Centerwall BS, Robinette CD. Suicide in twins. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 29–32.
 45. Roy A, Gorodetsky E, Yuan Q, Goldman D, Enoch MA. Interaction of FKBP5, a stress-related gene, with childhood trauma increases the risk for attempting suicide. *Neuropsychopharmacol* 2010; 35: 1674–83.
 46. Roy A, Hodgkinson CA, Deluca V, Goldman D, Enoch MA. Two HPA axis genes, CRHBP and FKBP5, interact with childhood trauma to increase the risk for suicidal behavior. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 72–9.
 47. Rujescu D, Giegling I, Sato T, Hartmann AM, Möller HJ. Genetic variations in tryptophan hydroxylase in suicidal behavior: analysis and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 465–73.
 48. Rujescu D, Giegling I, Sato T, Möller HJ. Lack of association between serotonin 5-HT1B receptor gene polymorphism and suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 116B: 69–71.
 49. Sadowski M, Dennis B, Clayden RC, Elsheikh W, Rangarajan S, Dejesu J, Samaan Z. The role of the serotonergic system in suicidal behavior. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 1699–716.
 50. Schild AH, Pietschnig J, Tran US, Voracek M. Genetic association studies between SNPs and suicidal behavior: a meta-analytical field synopsis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 46: 36–42.
 51. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511: 421–7.
 52. Schosser A et al. Genomewide association scan of suicidal thoughts and behaviour in major depression. *PLoS One* 2011; 6: e20690.
 53. Schulsinger F. A family study of suicide. In: Schov M, Stromgren G. *Origin, Prevention and Treatment of Affective Disorders*. New York: Academic Press 1979; 277–87.
 54. Stanley M, Mann JJ. Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet* 1983; 1: 214–6.
 55. Statham DJ, Heath AC, Madden PA, Bucholz KK, Bierut L, Dinwiddie SH, Slutske WS, Dunne MP, Martin NG. Suicidal behaviour: an epidemiological and genetic study. *Psychol Med* 1998; 28: 839–55.
 56. Thornton LM, Welch E, Munn-Chernoff MA, Lichtenstein P, Bulik CM. Anorexia nervosa, major depression, and suicide attempts: Shared genetic factors. *Suicide Life Threat Behav* 2016; 46(5): 525–34.
 57. Tovilla-Zarate C et al. No association between COMT val158met polymorphism and suicidal behavior: meta-analysis and new data. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 151.
 58. Tsai SJ, Hong CJ, Liou YJ. Recent molecular genetic studies and methodological issues in suicide research. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 809–17.
 59. Tyrka AR, Ridout KK, Parade SH, Paquette A, Marsit CJ, Seifer R. Childhood maltreatment and methylation of FKBP5 binding protein 5 gene (FKBP5). *Dev Psychopathol* 2015; 27(2): 1637–45.
 60. Von Borczyskowski A, Lindblad F, Vinnerljung B, Reintjes R, Hjern A. Familial factors and suicide: an adoption study in a Swedish National Cohort. *Psychol Med* 2011; 41: 749–58.
 61. Voracek M, Loibl LM. Genetics of suicide: a systematic review of twin studies. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119: 463–75.
 62. Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hortnagl H, Voits M, Fink H, Bader M. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 2003; 299: 76.
 63. Wang JY, Jia CX, Lian Y, Sun SH, Lyu M, Wu A. Association of the HTR2A 102T/C polymorphism with attempted suicide: a meta-analysis. *Psychiatr Genet* 2015; 25: 168–77.
 64. Wasserman D, Rihmer Z, Rujescu D, Sarchiapone M, Sokolowski M, Titelman D, Zalsman G, Zemishlany Z, Carli V; European Psychiatric Association. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry* 2012; 27: 129–41.
 65. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004; 7(8): 847–54.
 66. Wender PH, Kety SS, Rosenthal D, Schulsinger F, Ortman J, Lunde I. Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 923–9.
 67. Willour VL et al. A genome-wide association study of attempted suicide. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 433–44.
 68. Zai CC et al. The brain-derived neurotrophic factor gene in suicidal behaviour: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15: 1037–42.
 69. Zai CC et al. A genome-wide association study of suicide severity scores in bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2015; 65: 23–9.
 70. Zhang HY, Ishigaki T, Tani K, Chen K, Shih JC, Miyasato K, Ohara K, Ohara K. Serotonin2A receptor gene polymorphism in mood disorders. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 768–73.
 71. Zill P, Buttner A, Eisenmenger W, Moller HJ, Bondy B, Ackenheil M. Single nucleotide polymorphism and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene in suicide victims. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 581–6.
 72. Zubenko GS, Maher BS, Hughes HB, III, Zubenko WN, Scott SJ, Marazita ML. Genome-wide linkage survey for genetic loci that affect the risk of suicide attempts in families with recurrent, early-onset, major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 129B: 47–54.