



## Genetyka zachowań samobójczych

### Genetics of suicidal behavior

SYLWIA FUDALEJ<sup>1</sup>, MARCIN WOJNAR<sup>1</sup>, HALINA MATSUMOTO<sup>1</sup>, MARCIN FUDALEJ<sup>2</sup>

Z: 1. Katedry i Kliniki Psychiatrii Akademii Medycznej w Warszawie  
2. Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej Akademii Medycznej w Warszawie

#### STRESZCZENIE

**Cel.** W pracy przedstawiono przegląd genetycznych badań populacyjnych i molekularnych z zakresu etiologii zachowań samobójczych.

**Poglądy.** Badania molekularne dotyczą przede wszystkim związku samobójstw i genów układu serotoninowego. Sugerowane jest także znaczenie innych genów: genu monoaminotransferazy typu A, genów związanych z neurogenezą oraz genu kodującego cholecystokininę. Istnieją hipotezy, że predyspozycja do zachowań samobójczych jest ściśle związana z określonymi cechami temperamentu i wspólnie z nimi dziedziczona.

**Wnioski.** W świetle przedstawionych doniesień można stwierdzić, że podatność na zachowania samobójcze zależy od interakcji wielu czynników zarówno natury genetycznej, jak i środowiskowej. Skłonność do podejmowania zamachów na własne życie może być dziedziczona genetycznie niezależnie od predyspozycji do wystąpienia różnych zaburzeń psychicznych.

#### SUMMARY

**Objectives.** The paper presents an overview of population and molecular genetic studies dealing with etiology of suicidal behaviour.

**Background.** Molecular studies are concerned first and foremost with the relationship between suicide and serotonin system genes. It is suggested that other genes, such as mono-amino transferase Type A gene, neurogenesis-related genes, and the cholecystokinin encoding gene, also have an important role. A predisposition to suicidal behaviour is hypothesized to be closely associated and co-hereditary with certain temperamental traits.

**Conclusions.** In the light of findings reported in the literature susceptibility to suicidal behaviour can be regarded as dependent on interaction of many factors, both of genetic and environmental nature. A tendency to attempt suicide can be genetically determined and hereditary, irrespective of any predisposition to various mental disorders.

---

**Słowa kluczowe:** zachowania samobójcze / podatność / polimorfizm genetyczny  
**Key words:** suicidal behavior / susceptibility / genetic polymorphisms

---

#### WPROWADZENIE I EPIDEMIOLOGIA

Śmiertelność wskutek prób samobójczych jest ogromnym problemem na całym świecie, a zwłaszcza w krajach wysoko uprzemysłowionych. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia każdego roku blisko milion ludzi na świecie popełnia samobójstwo, co wskazuje na jedną śmierć samobójczą co 40 sekund [1]. Samobójstwa są jedną z głównych przyczyn zgonów, zwłaszcza wśród młodych ludzi. Częstość prób samobójczych, o wiele częstsze niż dokonane samobójstwa, szacowana jest na 20 do 50 milionów rocznie. Wskaźnik rocznej liczby samobójstw jest zróżnicowany w poszczególnych krajach i sięga od 0,1/100 tys. ludności w Egipcie, 4/100 tys. w Grecji (najniższy wskaźnik w Europie), aż do 40/100 tys. ludności na Węgrzech (najwyższy wskaźnik w Europie). W Polsce wskaźnik samobójstw przyjmuje wartości średnie, tj. wynosi około 10 zgonów na 100 tys. ludności rocznie [2].

Komenda Główna Policji informuje, że w 2004 r. w Polsce odnotowano nieomal 6 000 poważnych prób samobójczych, z których 4 893 zakończyło się zgonem [3]. Wśród ofiar zamachów samobójczych przeważają mężczyźni (84%), z reguły w wieku od 40 do 60 lat. Najczęstszym sposobem dokonania zamachu samobójczego jest powieszenie (78%).

W dalszej kolejności odnotowywane są: rzucenie się z wysokości, zażycie środków nasennych, rzucenie się pod koła pojazdu, flebotomia, utopienie. Około 23% osób podejmuje skuteczną próbę samobójczą pod wpływem alkoholu.

#### BADANIA POPULACYJNE

Próby poznania złożonej etiologii zachowań samobójczych są prowadzone od wielu lat na całym świecie. Od dawna wiadomo, że osoby cierpiące na takie zaburzenia psychiczne, jak zaburzenia afektywne jedno- i dwubiegunowe, schizofrenia, uzależnienia od substancji psychoaktywnych czy zaburzenia osobowości podejmują próby samobójcze znacząco częściej niż osoby zdrowe. Ryzyko podjęcia próby samobójczej jest u tych osób ok. 10–20 razy wyższe niż w populacji ogólnej [4].

Do niedawna uważano, że skłonność do zachowań samobójczych jest niejako jednym z objawów wymienionych jednostek chorobowych. Obecnie wysuwane są hipotezy, które zakładają, że predyspozycje do samobójstw są dziedziczone genetycznie, niezależnie od dziedziczenia wspomnianych powyżej zaburzeń psychicznych [5, 6]. Dotychczas opublikowano wyniki kilkudziesięciu badań populacyjnych,

w tym badań rodzin, bliźniąt oraz dzieci adoptowanych. Stwierdzono na ich podstawie wyższy wskaźnik zarówno prób samobójczych, jak i samobójstw dokonanych u krewnych osób, które popełniły samobójstwo. Tsuang [7] opisał nieomal czterokrotnie większe ryzyko zamachu samobójczego u krewnych pierwszego stopnia pacjentów, którzy popełnili samobójstwo, w porównaniu z krewnymi pacjentów, którzy nie przejawiali zachowań samobójczych.

Powell i wsp. [8] badali rodziny 112 pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, którzy popełnili samobójstwo w czasie hospitalizacji i rodziny 112 losowo wybranych pacjentów, którzy byli hospitalizowani w tym samym czasie. W rodzinach pacjentów, którzy zginęli na skutek zamachu samobójczego, próby samobójcze były 4,6 razy częstsze w porównaniu z grupą kontrolną. Wśród krewnych osób uzależnionych od alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych, które popełniły samobójstwo istnieje statystycznie większe ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych w stosunku do grupy kontrolnej [9, 10, 11]. Podobne wyniki badań uzyskano w odniesieniu do pacjentów z chorobą afektywną jednobiegunową, którzy zginęli w wyniku zamachu samobójczego. Malone i wsp. [12] stwierdzili 7,6 razy większe ryzyko próby samobójczej u rodziców pacjentów chorujących na depresję w porównaniu z grupą kontrolną.

Wyniki badań nie są tak jednoznaczne w odniesieniu do myśli samobójczych. Myśli samobójcze są niemal nieodłącznym przejawem myślenia depresyjnego, podobnie jak pesymizm, negatywna ocena siebie, otoczenia, przyszłości, poczucie beznadziejności i winy. Jednak tylko 15% pacjentów, u których rozpoznawane są zaburzenia afektywne jednobiegunowe, podejmuje skuteczną próbę samobójczą. Istnieje hipoteza, że jedynie osoby z genetyczną predyspozycją do zachowań samobójczych podejmują je pod wpływem myśli rezygnacyjnych i samobójczych [13].

Obecnie pogląd o genetycznej składowej predyspozycji do zachowań samobójczych jest powszechnie akceptowany. Odziedziczalność, oceniana na podstawie epidemiologicznych badań genetycznych (badania bliźniąt mono- i dizygotycznych, badania adopcyjne) wynosi: 43% – w odniesieniu do myśli samobójczych, 44% – w odniesieniu do planów samobójczych i 55% – w odniesieniu do takich poważnych prób samobójczych, jak np. powieszenie, czy skoki z wysokości [14].

## GENETYCZNE BADANIA MOLEKULARNE

Znaczenie genetycznej predyspozycji do podejmowania prób samobójczych jest potwierdzone badaniami molekularnymi prowadzonymi od połowy lat dziewięćdziesiątych [15]. Liczne prace wykazały, że większe ryzyko zachowań samobójczych wiąże się z dysfunkcją w obrębie ośrodkowego układu serotoninowego. U pacjentów po dokonaniu zamachu samobójczym stwierdzono obniżone stężenie kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (5-HIAA), który jest metabolitem serotoniny oznaczanym w płynie mózgowo-rdzeniowym [16]. U pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, podejmujących próby samobójcze, opisano znacząco niższy wychwyt serotoniny przez receptory płytkowe w porównaniu z grupą kontrolną [17]. Obniżona aktywność układu serotoninowego oceniana na podstawie

zmniejszonej sekrecji prolaktyny po podaniu fenfluraminy pozostaje w związku z wystąpieniem zachowań samobójczych u osób z depresją [18, 19], u osób impulsywnych [20] oraz u pacjentów ze schizofrenią [21]. Jedno z ostatnio przeprowadzonych badań PET wykazało, że upośledzenie aktywności struktur okolicy przedczołowej i zaburzona reaktywność serotoninergiczna są powiązane ze skutecznością prób samobójczych i wydaje się, że te dysfunkcje mogą być ogniwem łączącym impulsywność i zamiar popełnienia samobójstwa [22]. Przedstawione wyniki badań upoważniają badaczy do przyjęcia hipotezy, że dysfunkcja układu serotoninowego jest ściśle skorelowana z predyspozycją do zachowań samobójczych. Dlatego też prowadzone dotychczas badania dotyczące poszczególnych genów związanych z dziedziczeniem skłonności samobójczych dotyczyły najczęściej tego układu.

## GEN HYDROKSYLAZY TRYPTOFANU (TPH)

Najwięcej badań molekularnych związanych z samobójstwami dotyczy genu kodującego hydroksylazę tryptofanu (TPH), która jest kluczowym enzymem uczestniczącym w syntezie serotoniny. Badania znaczenia tego genu w odniesieniu do skłonności samobójczych prowadzone są od kilkunastu lat. Jednak dopiero w 2003 r. odkryto, że istnieje dwa geny TPH znajdujące się na chromosomie 11 i na chromosomie 12, które kodują dwa różne enzymy: TPH1 i TPH2 [23]. W organizmach mysich TPH2 ma 150 razy większą ekspresję w ośrodkowym układzie nerwowym (o.u.n.) niż TPH1. W ludzkiej tkance nerwowej oba geny mają różną ekspresję, w różnym stosunku w poszczególnych regionach o.u.n. Okazuje się, że nowo opisany gen TPH2 ma ekspresję wyłącznie w ośrodkowym układzie nerwowym i jedynie ten gen odgrywa istotną funkcję w regulacji ośrodkowej aktywności układu serotoninowego [24], a co za tym idzie, istnieje prawdopodobieństwo, że może być związany także z genetyczną predyspozycją do zachowań samobójczych i innych zaburzeń psychicznych.

Liczne badania koncentrowały się na analizie związku podejmowanych prób samobójczych z polimorfizmami genu hydroksylazy tryptofanu (TPH1) znajdującymi się w intronie 7: A218C (allel A, allel C) i A779C (allel U, allel L). Hydroksylaza tryptofanu jest enzymem katalizującym oksigenację tryptofanu do 5-hydroksytryptofanu, z którego w procesie dekarboksylacji powstaje serotonina. Serotonina jest metabolizowana przy udziale monoamino-oksydazy typu A i B [25]. Metabolitem serotoniny, którego stężenie można oznaczyć w płynie mózgowo-rdzeniowym jest kwas 5-hydroksyindoloocetowy (5-HIAA). Nielsen i wsp. [26] w swoich badaniach z 1994 r. postanowili zweryfikować hipotezę zakładającą, że obniżone stężenie 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym będące przejawem obniżonego metabolizmu serotoniny i osłabionego neuroprzeżywalności serotoninowego [16] u osób z tendencją do zachowań samobójczych jest związane z polimorfizmem A779C genu TPH1. Badaniem objęta została stosunkowo mała grupa impulsywnych (N = 56) i nieimpulsywnych (N = 14) osób uzależnionych od alkoholu z próbami samobójczymi w wywiadzie. Stwierdzono częstsze występowanie jednego allelu L (heterozygota UL) lub dwóch alleli L

(homozygota LL) genu TPH1 u osób z obniżonym stężeniem 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym, które w przeszłości podejmowały impulsywne zamachy samobójcze.

Pozytywne wyniki badań wskazujące na istnienie związku polimorfizmów genu TPH1 (A218C, A779C) ze zwiększoną tendencją do zachowań samobójczych przedstawili także m.in.: Mann i wsp. [27], Rotondo i wsp. [28], Tsai i wsp. [29] oraz Paik i wsp. [30]. Wielu autorów donosiło równocześnie o braku występowania takiej zależności [31, 32, 33]. Wyniki wielu badań pozostają rozbieżne [6, 34].

Lalovic i Turecki [35] przedstawili metaanalizę obejmującą 17 publikacji dotyczących badań związku TPH1 z zachowaniami samobójczymi. Porównywali oni grupę badaną (pacjenci z próbą samobójczą w wywiadzie i ofiary samobójstw dokonanych,  $N = 1290$ ), z grupą kontrolną ( $N = 1475$ ). Równolegle porównywali grupę złożoną jedynie z pacjentów po zamachach samobójczych ( $N = 625$ ) z grupą kontrolną ( $N = 1475$ ). W obu analizach autorzy stwierdzili brak istotnej statystycznie zbieżności pomiędzy polimorfizmami genu TPH1 a zamachami samobójczymi.

Inna metaanaliza obejmująca 898 pacjentów z próbą samobójczą w wywiadzie lub ofiar samobójstw dokonanych i 1179 osobową grupę kontrolną wykazała znaczącą asocjację występowania allelu A (polimorfizm A218C) genu TPH1 z zachowaniami samobójczymi [36]. Metaanaliza przeprowadzona przez Bellivier i wsp. [37] także potwierdziła istotny związek pomiędzy polimorfizmem TPH1 A218C z zachowaniami samobójczymi.

Spośród badań asocjacyjnych potwierdzających związek polimorfizmów genu TPH1 z dokonanymi samobójstwami warto wymienić badanie Bennetta i wsp. [38] oraz badanie Roya i wsp. [10], które obejmowało grupę par 24 bliźniąt monozygotycznych, z których jedno popełniło samobójstwo. Żyjące bliźniacze rodzeństwo ofiar samobójstw dokonanych miało znacząco statystycznie częściej allel L genu TPH1 w porównaniu z grupą kontrolną. Jednocześnie badano polimorfizmy genu transportera serotoniny, jednak żadnych zbieżności nie stwierdzono.

Zgodnie z założeniami serotoninowej koncepcji chorób afektywnych, w okresie depresji występuje niedobór serotoniny [39]. Leki hamujące wychwyt zwrotny serotoniny mają szerokie zastosowanie w leczeniu chorób afektywnych, co wydaje się najlepszym dowodem trafności powyższej koncepcji. Ponadto stężenie metabolitów serotoniny zarówno w moczu, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym jest obniżone u pacjentów z chorobą afektywną. Stwierdzono także, że stężenie kwasu 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym jest niższe u pacjentów cierpiących na zaburzenia afektywne z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie w stosunku do grupy kontrolnej [40]. Późniejsze doniesienia wiązały raczej omawiane obniżenie stężenia 5-HIAA z poziomem impulsywności u badanych pacjentów [41]. Związek podejmowania prób samobójczych przez pacjentów z chorobą afektywną z zaburzeniami przekątnictwa serotoninowego był również badany przy zastosowaniu metod genetyki molekularnej. Bellivier i wsp. [42] wykazali częstsze występowanie allelu A genu TPH1 u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w stosunku do grupy kontrolnej, którą stanowili zdrowi ochotnicy. Jednocześnie nie stwierdzono związku omawianego polimorfizmu z zachowaniami samobójczymi u pacjentów z chorobą afektywną

dwubiegunową (CHAD). Mann i wsp. [27] porównywali częstość występowania polimorfizmu A779C (allel U, allel L) genu TPH1 u pacjentów z chorobą afektywną jednobiegunową (CHAJ) z próbami samobójczymi w wywiadzie i bez takiego obciążenia. Stwierdzili częstsze występowanie allelu L u pacjentów z CHAJ i zachowaniami samobójczymi w wywiadzie. Związek polimorfizmu genu TPH1 z podatnością na zachowania autodestrukcyjne zostały potwierdzone także przez Tsai i wsp. [29] w odniesieniu do pacjentów z CHAJ. Jednocześnie nie znaleziono takiej korelacji w stosunku do pacjentów z CHAD.

Badania genetyczne dotyczące samobójstw u pacjentów leczących się z powodu schizofrenii były prowadzone m.in. przez Paika i wsp. [30] na populacji koreańskiej. Autorzy stwierdzili, że polimorfizm A218C genu TPH1 ma związek z zachowaniami samobójczymi u pacjentów ze schizofrenią. Jednocześnie opisali brak różnic w częstości występowania alleli A i C przy porównaniu genotypów pacjentów ze schizofrenią bez prób samobójczych w wywiadzie z grupą kontrolną składającą się ze zdrowych psychicznie wolontariuszy.

Kolejną grupą pacjentów, u których ryzyko popełnienia samobójstwa jest bardzo wysokie, są osoby uzależnione od alkoholu. Częstość samobójstw dokonanych w tej grupie pacjentów przewyższa nawet odsetki notowane u pacjentów z depresją [43]. W prowadzonych badaniach genetycznych stwierdzono związek pomiędzy polimorfizmem genu TPH1 (A779C) a samobójstwami osób uzależnionych od alkoholu. Stwierdzono częstsze występowanie allelu L u pacjentów uzależnionych od alkoholu z próbami samobójczymi w wywiadzie [26]. Zależność ta była wyraźniejsza po zawężeniu grupy badanej do osób o wysokim poziomie impulsywności [44].

Jedynie nieliczne badania molekularne obejmują równocześnie kilka grup pacjentów z różnymi rozpoznaniem zaburzeń psychicznych. Dotychczas ukazały się wyniki badania Hana i wsp. [45], którzy analizowali częstość występowania rzadkiego, niefunkcjonalnego polimorfizmu genu TPH1 (C1095T) w genomach blisko stuosobowej grupy osób leczących się z powodu różnych chorób psychicznych. Autorzy nie stwierdzili związku badanego polimorfizmu z samobójstwami ani z poszczególnymi jednostkami chorobowymi. Także Abbar i wsp. [46] badali związek występowania siedmiu polimorfizmów genu TPH1 u pacjentów z różnymi rozpoznaniem, którzy popełnili samobójstwo. Stwierdzili związek polimorfizmów w obrębie intronu 7, 8 i 9 oraz 3' regionu niekodującego z dokonanym samobójstwem. Zależność ta okazała się silniejsza po zawężeniu badanej grupy do osób, które odebrały sobie życie wybierając bardziej gwałtowne metody.

W 2004 r. zostały opublikowane pierwsze doniesienia dotyczące związku genu TPH2 z zaburzeniami psychicznymi. W 2004 r. Zill i wsp. [47] na podstawie analizy polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) stwierdzili istotny statystycznie związek jednego z dziesięciu analizowanych SNP w obrębie genu TPH2 z predyspozycją do CHAJ ( $p = 0,0012$ ; analiza haplotypów:  $p < 0,0001$ ). Stwierdzono także wyraźny związek polimorfizmu tego genu (allel T, rs 1843809) z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD). Wyszło hipotezę, że gen TPH2 jest ściśle związany z patofizjologią ADHD [48]. Powyższe doniesienia

otwierają nowy etap badań dotyczących genetyki różnych zaburzeń psychicznych, u podłoża których leżą nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu serotoninowego. Niewątpliwie bardzo ciekawe mogą być wyniki badań genu TPH2 w odniesieniu do zachowań samobójczych.

Omówione wyniki badań dotyczących polimorfizmów genów hydroksylazy tryptofanu pozwalają przyjąć, że są one związane z podatnością na zachowania samobójcze, poprzez dysfunkcję układu serotoninowego. Dysfunkcja ta fenotypowo przejawia się większą skłonnością do gniewu, impulsywności i podejmowania gwałtowniejszych i bardziej zagrażających prób samobójczych [49].

## GEN TRANSPORTERA SEROTONINY (5-HTT)

Kolejnym genem kandydującym badanym pod kątem predyspozycji do zachowań samobójczych jest gen transportera serotoniny (5-HTT), który znajduje się na chromosomie 17. Transporter serotoniny odpowiada za wychwyt zwrotny serotoniny z przestrzeni synaptycznej i odgrywa kluczową rolę w regulacji ośrodkowego układu serotoninowego. W 2000 r. Mann i wsp. [50] na podstawie autopsyjnych badań ofiar samobójstw dokonanych (niezależnie od rozpoznawanych za życia zaburzeń psychicznych) wykazali obniżoną liczbę cząsteczek 5-HTT w okolicy przedczołowej kory mózgowej.

Opisano dwa funkcjonalne polimorfizmy genu transportera serotoniny: polimorfizm VNTR i polimorfizm w regionie promotorowym – 5-HTTLPR. Polimorfizm VNTR w intronie 2 jest polimorfizmem zmiennej liczby tandemowych powtórzeń. Allele zawierają 9, 10, 11 lub 12 powtórzeń. Polimorfizm insercyjno-delecyjny w obrębie promotora genu 5-HTT polega na występowaniu allelu s, który ma krótszą o czterdzieści cztery pary zasad sekwencję i allelu dłuższego l. Allel s charakteryzuje się trzy razy mniejszą aktywnością transkrypcyjną niż allel l, co wpływa na istotne obniżenie aktywności białka transportera i wychwytu zwrotnego serotoniny z przestrzeni synaptycznej. Mniejsza aktywność układu serotoninowego u osób z allelem s została potwierdzona m.in. przez Reista i wsp. [51], którzy wykazali obniżone stężenie prolaktyny po podaniu D-fenfluraminy u osób z allelem s. Jednym z pierwszych doniesień łączących omawianą dysfunkcję układu serotoninowego spowodowaną obniżoną aktywnością transportera serotoniny z etiologią zaburzeń psychicznych była praca Lescha i wsp. [52]. Wysłunięto wówczas hipotezę, że krótszy allel genu 5-HTT wiążący się z mniejszą ekspresją genu determinuje ujawnianie się zachowań lękowo-unikających. W późniejszym okresie podejmowano próby oceny profilu osobowości w zależności od występowania allelu s lub l. Badania wskazywały na związek allelu s z neurotycznością, lękliwością, wrogością, skłonnością do unikania ryzyka [53]. Badania takie prowadzone były także w Polsce przez Samochowca i wsp. [54]. Cechy temperamentu oceniane były przy zastosowaniu inwentarzy osobowości TCI i NEO-FFI. Uzyskane wyniki nie potwierdziły istnienia ścisłego związku pomiędzy polimorfizmami genu 5-HTT a cechami osobowości mierzonymi wymienionymi kwestionariuszami.

W literaturze istnieje wiele doniesień potwierdzających związek polimorfizmów genu transportera serotoniny z za-

chowaniem samobójczymi i jednocześnie wiele prac negujących ten związek. Gorwood i wsp. [55] analizowali rolę funkcjonalnego polimorfizmu 5-HTTLPR jako czynnika ryzyka podejmowania prób samobójczych przez osoby uzależnione od alkoholu. Przedstawione przez nich wyniki nie potwierdzają związku allelu s z uzależnieniem od alkoholu, wskazują jednakże na asocjację z powtarzającymi się i bardziej zagrażającymi zamachami samobójczymi. Bellivier i wsp. [56] opisali wyraźną asocjację allelu s z impulsywnymi zamachami na życie. Podobne wyniki badań przedstawił Bondy i wsp. [57]. Także Courtet i wsp. [58, 59] stwierdzili, że częstość występowania allelu s (genotyp s/s lub s/l) jest znacząco wyższa u osób z impulsywnymi próbami samobójczymi w wywiadzie. Jednocześnie nie wykazali takiego związku po zawężeniu grupy badanej do osób, które podejmowały dokładnie zaplanowane (nieimpulsywne) zamachy samobójcze.

W 2003 r. Angeulova i wsp. [60] opublikowali metaanalizę obejmującą 12 badań dotyczących polimorfizmu 5-HTTLPR. Na podstawie łącznej analizy 2539 badanych genotypów potwierdzili istnienie związku allelu s z zachowaniami samobójczymi (OR = 1,17; CI: 1,04–1,32; p = 0,0009). Na podstawie kolejnej metaanalizy Lin i Tsai [61] nie wykazali częstszego występowania allelu s u osób z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie w porównaniu ze zdrowymi osobami stanowiącymi grupę kontrolną. Jednocześnie stwierdzili oni istotną statystycznie zależność występowania tego allelu z podejmowaniem impulsywnych prób samobójczych. Osoby podejmujące takie próby miały niemal pięciokrotnie częściej genotyp s/s, niż osoby podejmujące nieimpulsywne próby samobójcze. Courtet i wsp. [62] opisali sześciokrotnie większe ryzyko podjęcia kolejnej próby odebrania sobie życia w ciągu roku u osób z genotypem s/s.

W niedawno opublikowanych pilotażowych wynikach badań Baca-Garcia i wsp. [63] analizowali hipotezę zakładającą istnienie kontinuum pomiędzy zaburzeniem obsesyjno-kompulsywnym (OCD) a skrajnie impulsywnymi zachowaniami. Wykazali oni liniową zależność pomiędzy częstością występowania allelu s a nasileniem impulsywności. Pacjenci z OCD posiadali genotyp s/s lub s/l w 54%, grupa kontrolna składająca się ze zdrowych osób w 71%, a osoby z impulsywnymi próbami samobójczymi w wywiadzie w 82%. Te doniesienia sugerują istotniejszy związek posiadanego genotypu (s/s, s/l) niż rozpoznawanych jednostek chorobowych z określonym rodzajem zachowań, np. impulsywnością czy anankastycznością, jednakże powyższa hipoteza wymaga jeszcze dalszych badań.

Badania dotyczące związku polimorfizmów genu transportera serotoniny z zachowaniami samobójczymi były prowadzone wśród pacjentów z różnymi rozpoznaniem psychicznymi. Zależność występowania CHAD, CHAJ, zachowań samobójczych i polimorfizmu 5-HTT była przedmiotem wspomnianych powyżej badań prowadzonych przez Belliviera i wsp. [56]. W badaniach prowadzonych w Polsce przez Hauser i wsp. [64] stwierdzono związek występowania allelu s i genotypu s/l z chorobą afektywną dwubiegunową; nie badano jednak związku polimorfizmów transportera serotoniny z zachowaniami samobójczymi. W innych badaniach nie potwierdzono związku zamachów samobójczych podejmowanych przez osoby chorujące na

schizofrenię z występowaniem polimorfizmu w obrębie regionu promotora genu 5-HTT [65, 66].

Zmienność częstości występowania polimorfizmu 5-HTTLPR u osób uzależnionych od alkoholu była przedmiotem badań przeprowadzonych przez Hallikainena i wsp. [67]. Uzyskane wówczas wyniki sugerowały związek allelu s z podwyższonym ryzykiem wcześniejszego rozwinięcia się zespołu zależności alkoholowej na podłożu osobowości dyssocjalnej z tendencją do impulsywnych, gwałtownych zachowań. Preuss i wsp. [68] opisali asocjację allelu s 5-HTTLPR z impulsywnymi zamachami samobójczymi podejmowanymi przez osoby uzależnione od alkoholu. Gerra i wsp. [69] wskazują na związek genotypu s/s z predyspozycją do uzależnienia od opiatów. Zależność ta była wyraźniejsza po wyodrębnieniu grupy fenotypowej z wysokim poziomem impulsywności i agresji. Badanie nie potwierdziło natomiast związku z tendencjami samobójczymi.

### GENY RECEPTORÓW SEROTONINOWYCH

Badania określające rolę receptorów serotoninowych w patogenezie zachowań samobójczych są zdecydowanie mniej liczne i w zasadzie znajdują się dopiero w fazie wstępnej. Najczęściej dotyczą one receptorów: 5-HT1A, 5-HT2A i 5-HT1B. Związek polimorfizmu w obrębie genu 5-HT2A z samobójstwami i chorobą afektywną jednobiegunową potwierdziły wyniki badań prowadzonych przez Du i wsp. [70]. Tsai i wsp. [71] stwierdzili brak związku pomiędzy polimorfizmem A161T genu 5-HT1B z predyspozycją do zachowań samobójczych. Negatywne wyniki uzyskali także Khait i wsp. [72], którzy badali polimorfizm C102T genu 5-HT2A. Badania dotyczące związku genu 5-HT1B z zachowaniami samobójczymi w zdecydowanej większości również zakończone były uzyskaniem negatywnych wyników.

### GEN MONOAMINOOKSYDAZY TYPU A

W dostępnych doniesieniach niewiele jest danych potwierdzających związek polimorfizmów genu kodującego monoaminooksydazę typu A (MAO A) z zachowaniami samobójczymi, jednakże rola jaką odgrywa ten enzym w metabolizmie monoamin wskazuje na możliwość jego udziału w etiologii samobójstw. Courtet i wsp. [73] stwierdzili zależność pomiędzy polimorfizmem w rejonie promotorowym genu MAO A i predyspozycją do podejmowania impulsywnych zachowań samobójczych.

### GENY ZWIĄZANE Z NEUROGENEZĄ

Zachodzi związek pomiędzy układem serotoninowym i neurogenezą [74]. Przewlekłe przyjmowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny stymuluje neurogenezę [75]. Neurogenezę pobudza także podawanie litu [76], którego działanie zmniejszające ryzyko podejmowania prób samobójczych jest od dawna znane [77]. Klozapina zalecana w leczeniu pacjentów psychiatrycznych z wyraźnymi tendencjami samobójczymi również sty-

muluje neurogenezę [78]. Powyższe informacje pozwoliły wysnuć hipotezę o wpływie genów związanych z neurogenezą na ujawnianie się zachowań samobójczych. Najnowsze doniesienia wydają się tę propozycję potwierdzać [79]. Wskazują również na przypuszczalną rolę genów kodujących białka związane z neurogenezą (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF; białko 14–3–3  $\epsilon$ ) w patogenezie zachowań samobójczych [80].

### GEN KODUJĄCY CHOLECYSTOKININĘ

Cholecystokinina (CCK) pełni rolę neurotransmitera w ośrodkowym układzie nerwowym, głównie w receptorach dopaminowych, GABA-ergicznym i serotoninowym. Ma wpływ na różne procesy np. związane z przyjmowaniem pokarmu, zapamiętywaniem. Opisywane jest także jej działanie przeciwłękowe [81].

Harro i wsp. [82] donoszą o zwiększonej liczbie receptorów CCK w korze czołowej ofiar samobójstw dokonanych. Stwierdzono również podwyższone stężenie CCK w korze przedczołowej ofiar samobójstw [83]. Shindo i Yoshioka [84] badający populację prefektury Akita w Japonii stwierdzili związek polimorfizmu G196A w obrębie promotora genu CCK z zamachami samobójczymi dokonanymi w grupie mężczyzn, jednocześnie nie potwierdzili tej zależności w badanej grupie kobiet. Populacja prefektury Akita jest często obejmowana badaniami genetycznymi dotyczącymi samobójstw ze względu na wysoki wskaźnik samobójczości wyższy średnio o 10–15 punktów od wskaźnika w pozostałych rejonach kraju. Rocznie ponad czterdzieści osób na 100 000 mieszkańców ginie tu śmiercią samobójczą. Liczba ta jest pięciokrotnie wyższa niż liczba ofiar wypadków komunikacyjnych w tym regionie. Ohtani i wsp. [85] badali w tej populacji związek polimorfizmów genów układu serotoninowego (gen TPH1: intron 7A779C i A218C i gen kodujący receptor 5-HT1A) z tendencją do podejmowania zamachów samobójczych. Nie stwierdzili oni istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych alleli tych genów u ofiar samobójstw dokonanych i w grupie kontrolnej, a także różnic w dystrybucji alleli wymienionych polimorfizmów w populacji mieszkańców prefektury Akita i pozostałych regionów kraju.

### OMÓWIENIE

Etiologia zaburzeń psychicznych, w tym także zachowań samobójczych, jest złożona. Najprawdopodobniej zależy od wzajemnych interakcji wielu czynników zarówno natury genetycznej (wpływy różnych genów o niewielkich efektach działania, które się sumują i kumulują), jak i środowiskowej (np. traumatyczne wydarzenia życiowe, sytuacja rodzinna, wykorzystywanie seksualne w dzieciństwie). Jest to tzw. wieloczynnikowy model dziedziczenia. Można założyć, że genetycznie warunkowana skłonność do zachowań samobójczych ujawnia się dopiero wtedy, gdy zostanie przekroczony próg tej podatności (indywidualny dla każdej jednostki) na skutek działania czynników środowiskowych.

Wiele czynników ryzyka podejmowania zachowań samobójczych zostało już określonych (np. próby samobójcze

w wywiadzie, podjęcie pierwszej próby w okresie dzieciństwa i dorastania, uzależnienie od nikotyny, impulsywność, agresywność, niska samoocena, pesymizm, uzależnienie od alkoholu, zaburzenia osobowości, współwystępowanie zaburzeń afektywnych czy schizofrenii). Wyniki badań populacyjnych dowodzą, że skłonność do zachowań samobójczych występuje rodzinnie i jest dziedziczona genetycznie. Odziedziczalność, czyli „zmiennność badanej cechy w danej populacji, którą można przypisać wpływowi genetycznych różnic pomiędzy osobnikami w tej populacji” [86], jest różna w zależności od poszczególnych składowych spektrum zachowań samobójczych: myśli samobójcze, próby samobójcze bardziej lub mniej zagrażające, samobójstwa dokonane. Wartość odziedziczalności skłonności samobójczych wynosi średnio od 43% do 55%.

Dostępne wyniki badań pozwalają na postawienie hipotezy o genetycznie dziedziczonej predyspozycji do zachowań samobójczych, która polega na dysfunkcji ośrodkowego układu serotoninowego. Przyjmuje się, że upośledzenie aktywności ośrodkowego układu serotoninowego wiąże się nie tylko z obniżeniem nastroju, lecz także z poważnymi zaburzeniami behawioralnymi, takimi jak impulsywność, agresja czy zachowania samobójcze. Funkcjonalne polimorfizmy genów układu serotoninowego (TPH, 5-HTT i receptorów serotoninowych) związane z obniżeniem aktywności tego układu są tematem wielu genetycznych badań molekularnych dotyczących etiologii zachowań samobójczych.

Jednocześnie są doniesienia o związku zaburzeń aktywności układu serotoninowego z patogenezą wielu zaburzeń psychicznych takich jak: zaburzenia afektywne, schizofrenia, uzależnienie od alkoholu i innych środków psychoaktywnych, czy zaburzenia osobowości. Jest wysoce prawdopodobne, że tendencje do zachowań samobójczych są dziedziczone genetycznie, niezależnie od dziedziczenia innych zaburzeń psychicznych [6]. W próbach weryfikacji tej hipotezy niezwykle istotne wydają się badania obejmujące grupy pacjentów z różnymi jednostkami chorobowymi. Niestety dotychczas ukazały się wyniki jedynie nielicznych takich prac. Należą do nich np. doniesienia Hana i wsp. [45] oraz Abbara i wsp. [46]. Badania molekularne predyspozycji do zachowań samobójczych podkreślają także znaczenie polimorfizmów innych genów, w tym genu MAO A, genów związanych z neurogenezą oraz genu cholecystokinininy. Dostępne wyniki badań są jednak często rozbieżne i wymagają dalszej weryfikacji.

Przyczyny uzyskiwania odmiennych wyników w przedstawionych badaniach molekularnych mogą być bardzo różne, począwszy od zbyt małej grupy badanej, heterogeniczności etnicznej, doboru grupy kontrolnej, jak również rodzaju badanych polimorfizmów. Problemem w badaniach genetycznych obejmujących zachowania samobójcze bywa często także brak ścisłej i jasno sprecyzowanej definicji samobójstwa (należałoby raczej mówić o spektrum zachowań samobójczych). Brak takiej definicji jest przyczyną trudności w powtarzalnym wyodrębnianiu fenotypów przez różne grupy badaczy. Definicja WHO dzieli zachowania samobójcze na dokonane i niedokonane, tzw. *parasuicide*, które określane są jako działania niezakończone zgonem. Są to działania umyślnie podejmowane przez jednostkę, które bez interwencji innych osób spowodują jej samouszkodzenie lub celowe zażycie substancji w dawce przewyższającej zwykle

zalecaną. Działania te mają na celu realizację zmian, do których ta osoba dąży poprzez aktualne lub oczekiwane konsekwencje fizyczne. Niejasna pozostaje też kwestia umiejscowienia myśli samobójczych w spektrum zaburzeń związanych z autoagresją. Wyniki badań populacyjnych sugerują ścisły związek myśli samobójczych i ich wspólne dziedziczenie z chorobami psychicznymi, podczas gdy próby samobójcze i samobójstwa dokonane wydają się być dziedziczone w sposób niezależny od zaburzeń psychicznych [87].

W świetle aktualnej wiedzy zakłada się, że zarówno zaburzenia psychiczne (np. zaburzenia afektywne, uzależnienie od alkoholu, schizofrenia czy zaburzenia osobowości), jak i zachowania samobójcze, mają w swej etiologii wyraźną składową genetyczną. Zrozumienie wzajemnych zależności pomiędzy dziedziczeniem tych zaburzeń przy jednoczesnym uwzględnieniu cech temperamentu i wpływu czynników środowiskowych jest ogromnym wyzwaniem. Wysuwane są przypuszczenia, że predyspozycja do popełnienia samobójstwa jest ściśle związana z określonymi cechami osobowości i wspólnie dziedziczona.

Niezwykle ważnym aspektem wyników badań obejmujących szerokie spektrum pacjentów jest zatem wskazywanie na możliwy związek podatności na zachowania samobójcze ze specyficznymi cechami osobowości, które są także dziedziczone genetycznie. Za takie cechy uważa się: impulsywność [88, 89, 90], agresywność [17], neurotyczność [91, 92], pesymistyczną ocenę przyszłości [93], niską samoocenę [94], trudności z podejmowaniem decyzji [95]. Wysuwana jest hipoteza, że polimorfizm genów wpływających na ujawnienie się tendencji samobójczych jest ściślej skorelowany z dziedziczeniem wspomnianych cech osobowości i temperamentu niż dziedziczeniem zaburzeń psychicznych. Dalsze badania dotyczące genetyki samobójstw powinny więc uwzględniać profil osobowości badanych pacjentów i być może traktować wymienione cechy jako zróżnicowane, odrębne fenotypy, tzw. endofenotypy.

W badaniach genetycznych dotyczących samobójstw, podobnie jak i innych zaburzeń psychicznych istotne jest wyodrębnienie homogennych pod względem fenotypowym grup osób badanych. Zaburzenia psychiczne są chorobami o złożonej etiologii i bardzo bogatej różnorodności obrazów klinicznych. Dodatkowo obraz psychopatologiczny jest uzależniony od interakcji wielu czynników zewnętrznych działających już od chwili poczęcia z uwarunkowaniami genetycznymi. Zróżnicowanie fenotypowe pacjentów i ofiar samobójstw dokonanych jest ogromne. Obecnie sugeruje się zasadność przyjmowania nie tylko pewnych cech osobowości, lecz także poszczególnych obrazów zachowań samobójczych (np.: próba samobójcza w wywiadzie, impulsywna próba samobójcza, myśli samobójcze) jako odrębnych endofenotypów wykorzystywanych w analizie wyników badań genetycznych.

Przedstawione hipotezy wymagają jeszcze wielu dalszych badań. Szczególnie wartościowe mogą być badania obejmujące pacjentów z różnymi rozpoznaniem psychicznymi i zachowaniami samobójczymi. Ważnym celem w dalszych pracach dotyczących samobójstw wydaje się być również poszukiwanie i zdefiniowanie endofenotypów, których badanie pozwoli na lepsze zrozumienie genetycznego podłoża zachowań samobójczych i umożliwi w przyszłości bardziej precyzyjne ukierunkowanie działania terapeutycznego.

## PIŚMIENNICTWO

- World Health Organization. Figures and facts about suicides. Geneva: 1999. [http://www.who.int/mental\\_health/media/en/382.pdf](http://www.who.int/mental_health/media/en/382.pdf).
- Health Evidence Network 2004. For which strategies of suicide prevention is there evidence of effectiveness? [http://www.euro.who.int/HEN/Syntheses/suicideprev/20040713\\_2](http://www.euro.who.int/HEN/Syntheses/suicideprev/20040713_2).
- Statystyka – samobójstwa. Zespół Prasowy Komendy Głównej Policji. <http://www.kgp.gov.pl/>.
- Harris EC, Barraclough B. Suicide as outcome for mental disorders: metaanalysis. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 205–8.
- Brent DA, Bridge J, Johnson BA, Connolly J. Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 1145.
- Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 819–28.
- Tsuang M. Risk of suicide in relatives of schizophrenics, manics, depressives, and controls. *J Clin Psychiatry* 1983; 139: 1257–61.
- Powell J, Geddes J, Deeks J, Goldacre M, Hawton K. Suicide in psychiatric hospital inpatients: risk factors and their predictive power. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 266–72.
- Roy A. Relation of family history of suicide to suicide attempts in alcoholics. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 2050–1.
- Roy A, Segal NL. Suicide behavior in twins: a replication. *J Affect Disord* 2001; 66: 71–4.
- Roy A. Characteristic of drug addicts who attempt suicide. *Psychiatry Res* 2003; 121: 99–103.
- Malone KM, Corbitt EM, Li S, Mann JJ. Prolactin response to fenfluramine and suicide attempt lethality in major depression. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 324.
- Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 99S.
- 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.
- Roy A, Rylander G, Sarchiapone M. Genetics of suicides. Family studies and molecular genetics. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 836: 135–57.
- Mann JJ, Malone KM, Psych MR, Sweeney JA, Brown RP, Linnoila M, Stanley B, Stanley M. Attempted suicide characteristics and cerebrospinal fluid amine metabolites in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15, 576.
- 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* 1999; 156: 1451–3.
- Mann JJ, Malone KM, Psych MR, Sweeney JA, Brown RP, Linnoila M, Stanley B, Stanley M. Attempted suicide characteristics and cerebrospinal fluid amine metabolites in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15 (6): 576–86.
- Correa H, Duval F, Mokrani M, Bailey P, Tremeau F, Staner L, Diep TS, Hode Y, Crocq MA, Macher JP. Prolactin response to D-fenfluramine and suicidal behavior in depressed patients. *Psychiatry Res* 2000; 93: 189.
- Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, Mohs RC, Davis KL. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 587.
- Correa H, Duval F, Mokrani MC, Bailey P, Tremeau F, Staner L, Diep TS, Crocq MA, Macher JP. Serotonergic function and suicidal behavior in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 56: 75.
- Oquendo MA, Placidi GP, Malone KM, Campbell C, Keilp J, Brodsky B, Kegeles LS, Cooper TB, Parsey RV, van Heertum RL, Mann JJ. Positron emission tomography of regional brain metabolic responses to a serotonergic challenge and lethality of suicide attempts in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 14.
- 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 (5603): 76.
- Shaltiel G, Shamir A, Agam G, Belmaker RH. Only tryptophan hydroxylase (TPH)-2 is relevant to the CNS. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 136 (1): 106.
- Cooper JR, Melcer I. The enzymatic oxidation of tryptophan to 5-hydroxytryptophan in the biosynthesis of serotonin. *J Pharmacol Exp Ther* 1961; 132: 265–8.
- 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.
- 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.
- Rotondo A, Schuebel K, Berger A, Aragon R, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D, Nielsen D. Identification of four variants in the tryptophan hydroxylase promoter and association to behavior. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 360–8.
- Tsai SJ, Hong CJ, Wang YC. Tryptophan hydroxylase gene polymorphism (A218C) and suicide behaviors. *Neuroreport* 1999; 10: 3773–5.
- Paik I, Toh K, Kim J, Lee C. TPH gene may be associated with suicide behavior, but not with schizophrenia in the Korea population. *Hum Hered* 2000; 50: 365–9.
- McQuillin A, Lawrence J, Kalsi G, Chen A, Gurling H, Curtis D. No allelic association between bipolar affective disorder and tryptophan hydroxylase gene. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 99–101.
- Kirov G, Owen MJ, Jones I, McCandless F, Craddock N. Tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 98–9.
- Ono H, Shirakawa O, Nishiguchi N, Nishimura A, Nushida H, Ueno Y, Maeda K. Tryptophan hydroxylase gene are not associated with suicide. *Am J Med Genet* 2000; 96: 861–3.
- Roy A, Nielsen D, Rylander G, Sarchiapone M, Segal N. Genetics of suicide in depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (supl 2): 12.
- Lalovic A, Turecki G. Meta-analysis of the association between tryptophan hydroxylase and suicide behavior. *Am J Med Genet* 2002; 114: 533–40.
- Rujescu D, Giegling I, Sato T, Hartmann AM, Moller HJ. Genetic variations in tryptophan hydroxylase in suicidal behavior: analysis and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 465.
- Bellivier F, Chaste P, Malafosse A. Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior: a meta-analysis. *Am J Med Genet* 2004; 124B: 87.
- Bennett PJ, McMahon WM, Watabe J, Achilles J, Bacon M, Coon H, Grey T, Keller T, Tate D, Tcaciuc I, Workman J, Gray D. Tryptophan hydroxylase polymorphisms in suicide victims. *Psychiatr Genet* 2000; 10: 13–7.
- Coppen A, Wood K. Five-hydroxytryptamine in the pathogenesis of affective disorders. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1982; 34: 249–58.
- Murphy DL. *Psychopharmacology: a generation of progress*. New York: Raven Press; 1978: 1235–47.
- Brown GL, Goodwin FK, Bellenger JC, Goyer PF, Major LF. Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Res* 1979; 1: 131–9.
- Bellivier F, Chaste P, Malafosse A. Association between tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 33–7.
- Inskip HM, Harris EC, Barraclough B. Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 35–7.

44. 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.
45. Han L, Nielsen DA, Rosenthal NE, Jefferson K, Kaye W, Murphy D, Altemus M, Humphries J, Cassano G, Rotondo A, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D. No coding variant of the tryptophan hydroxylase gene detected in seasonal affective disorder, obsessive-compulsive disorder, anorexia nervosa, and alcoholism. *Biol Psychiatry* 1999; 45 (5): 615–9.
46. Abbar M, Courtet P, Bellivier F, Leboyer M, Boulenger JP, Castelnaud D, Ferreira M, Lambercy C, Mouthon D, Paoloni-Giacobino A, Vessaz M, Malafosse A, Buresi C. Suicide attempts and the tryptophan hydroxylase gene. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 268–73.
47. 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.
48. Sheehan K, Lowe N, Kirley A, Mullins C, Fitzgerald M, Gill M, Hawi Z. Tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene variants associated with ADHD. *Mol Psychiatry* 2005. Epub ahead of print.
49. Courtet P, Jollant F. Suicidal behavior: relationship between phenotype and serotonergic genotype. *Am J Med Genet* 2005; 133C: 25–33.
50. Mann JJ, Huang YY, Underwood MD, Kassir SA, Oppenheim S, Kelly TM, Dwork AJ, Arango V. A serotonin transporter gene promoter polymorphism and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 729–38.
51. Reist C, Mazzanti C, Vu R, Tran D, Goldman D. Serotonin transporter promoter polymorphism is associated with attenuated prolactin response to fenfluramine. *Am J Med Genet* 2001; 4: 363–8.
52. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller 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.
53. Reif A, Lesch KP. Toward a molecular architecture of personality. *Behav Brain Res* 2003; 139: 1–20.
54. Samochowiec J, Syrek S, Michal P, Ryżewska-Wodecka A, Samochowiec A, Horodnicki J, Zakrzewska M, Kucharska-Mazur J. Polymorphisms in the serotonin transporter and monoamine oxidase A genes and their relationship to personality traits measured by the temperamental and character inventory and NEO-FFI in healthy volunteers. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 174–81.
55. Gorwood P, Batel P, Ades J, Hamon M, Boni C. Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behavior. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 259–64.
56. Bellivier F, Szoke 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 suicide behavior in mood disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 319–22.
57. Bondy B, Erfurth A, de Jonge S, Kruger M, Meyer H. Possible association of the short allele of the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 193–5.
58. Courtet P, Buresi C, Abbar M, Baud P, Boulenger JP, Castelnaud D, Mouthon D, Malafosse A. Association between violent suicide behavior and low activity allele of the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 338–41.
59. Courtet P, Buresi C, Abbar M, Baud P, Boulenger JP, Castelnaud D, Mouthon D, Malafosse A. No association between non-violent suicide behavior and the serotonin transporter promoter polymorphism. *Am J Med Genet* 2003; 116b: 72–6.
60. Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II Suicidal behavior. *Mol Psychiatry* 2003; 8 (7): 646–53.
61. Lin PY, Tsai G. Association between serotonin transporter polymorphisms and suicide: results of a metaanalysis. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 1023–30.
62. Courtet P, Picot MC, Bellivier F, Torres S, Jollant F, Michelon C, Castelnaud D, Astruc B, Buresi C, Malafosse A. Serotonin transporter gene may be involved in short-term risk of subsequent suicide attempts. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 46–51.
63. Baca-Garcia E, Salgado BR, Segal HD, Lorenzo CV, Acosta MN, Romero MA, Hernandez MD, Saiz-Ruiz J, Fernandez Piqueras J, de Leon J. A pilot genetic study of the continuum between compulsivity and impulsivity in females: the serotonin transporter promoter polymorphism. *Biol Psychiatry* 2005. Epub ahead of print.
64. Hauser J, Leszczyńska A, Samochovec J, Czerski PM, Ostapowicz A, Chłopocka M, Horodnicki J, Rybakowski JK. Association analysis of the insertion/deletion polymorphism in serotonin transporter gene in patients with affective disorder. *Eur Psychiatry* 2003; 18 (3): 129–32.
65. Chong SA, Lee WL, Tan CH, Tay AH, Chan AO, Tan EC. Attempted suicide and polymorphism of the serotonin transporter gene in Chinese patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000; 97 (2–3): 101–6.
66. Shen Y, Li H, Gu N, Tan Z, Tang J, Fan J, Li X, Sun W, He L. Relationship between suicidal behavior of psychotic inpatients and serotonin transporter gene in Han Chinese. *Neurosci Lett* 2004; 372 (1–2): 94–8.
67. Hallikainen T, Saito T, Lachman HM, Volavka J, Pohjainen T, Ryyanen OP, Kauhanen J, Syvalahti E, Hietala J, Tiihonen J. Association between low activity serotonin transporter gene and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 385–8.
68. Preuss UW, Koller G, Soyka M, Bondy B. Association between suicide attempts and 5-HTTLPR-S-allele in alcohol-dependent and control subjects: further evidence from a German alcohol-dependent inpatient sample. *Biol Psychiatry* 2001; 50 (8): 636–9.
69. Gerra G, Garofano L, Santoro G, Bosari S, Pellegrini C, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Bussandri M, Moi A, Brambilla F, Donnini C. Association between low-activity serotonin transporter genotype and heroin dependence: behavioral and personality correlates. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 126 (1): 37–42.
70. 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.
71. Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Chen TJ, Wang YC, Lin WK. Association study of serotonin 1B receptor (A161T) genetic polymorphism and suicidal behaviors and response to fluoxetine in major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 2004; 50 (3): 235–8.
72. Khait VD, Huang YY, Zalsman G, Oquendo MA, Brent DA, Harkavy-Friedman JM, Mann JJ. Association of serotonin 5-HT2A receptor binding and the T102C polymorphism in depressed and healthy Caucasian subjects. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30 (1): 166–72.
73. Courtet P, Jollant F, Buresi C, Castelnaud D, Mouthon D, Malafosse A. The monoamine oxidase A gene may influence the means used in suicide attempts. *Psychiatr Genet* 2005; 15 (3): 189–93.
74. Gaspar P, Cases O, Maroteaux L. The developmental role of serotonin: news from molecular genetics. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 1002–12.



75. Jacobs BL, Praag H, Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 262–9.
76. Chen G, Rajkowska G, Du F, Seraji-Bozorgzad N, Manji HK. Enhancement of hippocampal neurogenesis by lithium. *J Neurochem* 2000; 75: 1729–34.
77. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treating the suicidal patient with bipolar disorder. Reducing suicide risk with lithium. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 932: 24–38.
78. Halim ND, Weickert CS, McClintock BW, Weinberger DR, Lipska BK. Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1063–9.
79. Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60 (8): 804–15.
80. Yanagi M, Shikawa O, Kitamura N, Okamura K, Sakurai K, Nishiguchi N, Hashimoto T, Nushida H, Ueno Y, Kanbe D, Kawamura M, Araki K, Nawa H, Maeda K. Association of 14–3–3  $\epsilon$  gene haplotype with completed suicide in Japanese. *J Hum Genet* 2005; 50: 210–6.
81. Crawley JN, Corwin RL. Biological action of cholecystokinin. *Peptides* 1994; 15: 731–55.
82. Harro J, Marcusson J, Oreland L. Alterations in brain cholecystokinin receptors in suicide victims. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992; 2: 57–63.
83. Bachus SE, Hyde TM, Herman MM, Egan MF, Kleiman JE. Abnormal cholecystokinin mRNA levels in entorhinal cortex in schizophrenics. *J Psychiatr Res* 1997; 31: 233–56.
84. Shindo S, Yoshioka N. Polymorphism of the cholecystokinin gene promoter region in suicide victims in Japan. *Forensic Sci Int* 2005; 150: 85–90.
85. Ohtani M, Shindo S, Yoshioka N. Polymorphisms of the tryptophan hydroxylase gene and serotonin 1A receptor gene in suicide victims among Japanese. *Tohoku J Exp Med* 2004; 202 (2): 123–33.
86. Oniszczenko W. Genetyczne podstawy ludzkich zachowań. Gdańsk: GWP; 2005.
87. Brent D, Mann JJ. Family Genetic studies, suicide and suicidal behavior. *Am J Med Genet* 2005; 133C: 13–24.
88. Evenden J. Impulsivity: A discussion of clinical and experimental findings. *J Psychopharmacology* 1999; 13: 180–92.
89. Rujescu D, Giegling I, Bondy B, Gietl A, Zill P, Moller HJ. Association of anger-related traits with SNPs in the TPH gene. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 1023–9.
90. Moeller FG, Barrat ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1783–93.
91. Larsen RJ, Ketelaar T. Personality and susceptibility to positive and negative emotional states. *J Perc Soc Psychol* 1991; 61: 132–40.
92. Goldberg D. Vulnerability factors for common mental illness. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 69S–71S.
93. Pollock LR, Williams JM. Problem solving in suicide attempters. *Psychol Med* 2004; 34: 163–7.
94. Neiss MB, Sedikiles C, Stevenson J. Self-esteem: A behavioral genetic perspective. *Eur J Personality* 2002; 16: 351–68.
95. Pollock LR, Williams JM. Effective problem solving in suicide attempters depends on specific autobiographic recall. *Suicide Life Threat Behav* 2001; 31: 386–96.

*Adres: Dr Sylwia Fudalej, Katedra i Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej, ul. Nowowiejska 27, 00-665 Warszawa, e-mail: sylwia-sn@wp.pl*