

# CORRELATI NEUROBIOLOGICI DELLE CONDOTTE SUICIDARIE

M. Boldrini, V. Arango, A. Martini, M. Rossi, E. Cavalieri, Underwood, J.J. Mann, G.F. Placidi.

M. Boldrini, M.D., PhD<sup>1,2,3</sup>  
V. Arango, Ph.D.<sup>2,3</sup>  
A. Martini, M.D.<sup>1</sup>  
M. Rossi, M.D.<sup>1</sup>  
E. Cavalieri, M.D.<sup>1</sup>  
Underwood, Ph.D.<sup>2,3</sup>  
J.J. Mann, M.D.<sup>2,3</sup>  
G.F. Placidi, M.D.<sup>1</sup>

**Parole chiave:** suicidio, serotonina, post mortem, neurobiologia, condotte suicidarie

## Indirizzo:

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università degli Studi di Firenze, Viale Morgagni 85, 50134 Firenze, Italia.

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Columbia College of Physicians and Surgeons, Columbia University, 1051 Riverside Drive, New York, NY 10032, USA.

<sup>3</sup>Department of Neuroscience, New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY 10032, USA.

## 1. Introduzione

Il suicidio è un grave problema sociale e sanitario. Negli Stati Uniti, nel 1998 30.525 persone sono decedute per suicidio, rendendo il suicidio l'ottava causa di morte per tutti i cittadini e la terza nella fascia d'età 15-24 anni. I soggetti di età superiore a 65 anni sono a rischio particolarmente elevato, avendo la più alta percentuale di morte autoinflitta di ogni altro gruppo di età (Purselle e Nemeroff 2003).

Le condotte suicidarie (CS) sono tutti quei comportamenti in qualche modo collegati all'atto finale del suicidio, definite come atti diretti contro sé stessi con l'intento di porre fine alla propria vita. Le CS possono variare per gravità, partendo da tentativi di suicidio (TS) a bassa letalità (di solito comportamenti impulsivi, spesso scatenati da crisi ambientali,

## RIASSUNTO

Il suicidio, la più estrema complicanza di molti disturbi psichiatrici è un grave problema sociale e sanitario, la cui biologia è stata studiata dal punto di vista di tre diversi sistemi neurotrasmettitoriali su tessuti cerebrali umani. La serotonina è il neurotrasmettitore più studiato, sia nella corteccia cerebrale, sia nel troncoencefalo, a cui appartengono i nuclei (dorsale e mediale del rafe) fonte dell'innervazione serotoninergica dell'intera corteccia; sono state individuate anche alterazioni della noradrenalina, specialmente per quanto riguarda le risposte allo stress, e della dopamina, in particolare in studi di challenge con amfetamine. Sembrano inoltre evidenti alterazioni genetiche in soggetti con familiarità per condotte suicidarie. La neurobiologia del suicidio, studiata su tessuti umani post mortem, ha trovato conferma anche in studi di brain imaging. Sulla base di risultati di questi studi è stato ipotizzato un modello di diatesi per le condotte suicidarie che prevede un incremento dell'impulsività legato ad un indebolimento dell'input serotoninergico alla corteccia prefrontale. Le terapie con dimostrata azione anti-suicidio come il Litio e la clozapina, agiscono probabilmente anche attraverso un meccanismo di controllo del comportamento impulsivo nei dei pazienti a rischio.

con scarso intento di porre fine alla propria vita e che possono rappresentare una modalità di richiesta di aiuto), ad atti altamente letali (TS falliti, con evidente intenzione di porre fine alla propria vita e con un alto grado di pianificazione) in cui la non-riuscita dell'atto è legata ad eventi fortuiti.

L'intento (definito come intenzione di porre fine alla propria esistenza) e la letalità del gesto sono fra loro correlate positivamente, correlano anche con alterazioni del sistema serotoninergico (Beck et al., 1976, Mann et al., 1996a, Linhean et al., 1996, Mann et al., 1992).

La neurobiologia del suicidio è stata studiata da vari punti di vista, sia in vivo su soggetti con storia clinica di CS, sia attraverso studi *post mortem* su soggetti deceduti per suicidio, questi ultimi studi hanno il vantaggio di esaminare le strutture neurochimiche nella

forma più completa di CS, il suicidio portato a termine. Sono state così identificate alterazioni dei diversi sistemi neurotrasmettitoriali (serotonergico, noradrenergico e dopaminergico), alterazioni genetiche, e alterazioni della neuroanatomia in soggetti con CS. Attualmente, fra gli studi *in vivo*, grande importanza è rivestita dagli studi di brain imaging effettuati su soggetti con anamnesi di TS.

## **2. Gli studi *post mortem***

### **2.1. Il sistema serotonergico**

Le alterazioni del sistema serotonergico sono state studiate sia a livello della corteccia cerebrale, con particolare attenzione alla corteccia prefrontale (PFC), sia nel tronco dell'encefalo, in particolare nel Nucleo Dorsale del Rafe (DRN), fonte dell'innervazione serotonergica dell'intera corteccia.

#### **Corteccia cerebrale**

Le osservazioni di Stanley et al. (1982) e in seguito di Stanley e Mann (1983) hanno per primi identificato anomalie del sistema serotonergico nella PFC di vittime di suicidio. In seguito (Arango et al., 1995), è stato dimostrato come tali anomalie riguardassero in particolare la PFC ventromediale, nella quale i recettori 5-HT<sub>1A</sub> erano ridotti nei controlli rispetto ai soggetti suicidi in 85 delle 103 aree esaminate, mentre il trasportatore della serotonina (SERT) era ridotto nel gruppo dei suicidi. Le anomalie localizzate nella PFC ventromediale sembrano correlate al suicidio e indipendenti dalla storia di depressione maggiore (Mann et al., 2000).

Inoltre, sempre nella PFC, è stata dimostrata una up-regulation dei recettori postsinaptici 5HT<sub>2A</sub> oltre che dei 5HT<sub>1A</sub> nelle vittime di suicidio (Mann et al., 2001), ed è stato ipotizzato che questa sia una risposta compensatoria alla ridotta attività dei neuroni serotonergici. La PFC ventrale è un'area coinvolta nell'inibizione comportamentale e cognitiva (Shallice e Burgess, 1996), com'è dimostrato dal fatto che danni in quest'area

possono causare una disinibizione del comportamento impulsivo (Damasio et al., 1994). Si ipotizza pertanto che una riduzione della funzionalità del sistema serotonergico in quest'area possa produrre una ridotta inibizione comportamentale. Ciò metterebbe il soggetto depresso con alterazioni della PFC ventrale ad agire in risposta all'ideazione autolesiva, che sarebbe d'altra parte presente nella maggior parte dei soggetti depressi ma messa in atto solo in quelli che presentano una disfunzione della PFC ventrale.

### **Troncoencefalo**

Anche nel troncoencefalo sono state dimostrate attraverso studi *post mortem* alterazioni del sistema serotonergico correlate a quelle osservate nella corteccia.

I primi studi hanno dosato l'acido 5-idrossindolacetico (5-HIAA), metabolita della 5HT, e la concentrazione di serotonina in omogenati di tronco encefalico (Lloyd et al., 1974; Beskow et al., 1976). Successivamente, gli studi si sono incentrati sul DRN, fonte dell'innervazione serotonergica dell'intera corteccia (Bobillier et al., 1975, 1976, Wilson and Molliver 1977a, 1977b, Sakai et al., 1977). In questo nucleo sono stati analizzati vari parametri di funzionalità serotonergica. Uno studio immunocitochimico del DRN (Underwood et al., 1999) ha dimostrato che il numero di neuroni serotonergici del DRN è aumentato in soggetti vittime di suicidio rispetto a controlli sani. A livello recettoriale, sono stati esaminati gli autorecettori 5HT<sub>1A</sub> la cui capacità legante totale nel DRN di depressi vittime di suicidio era ridotta rispetto ai controlli (Arango et al., 2001). Si ipotizzava che una riduzione del feedback inibitorio ottenuto attraverso gli autorecettori 5HT<sub>1A</sub> possa essere una reazione compensatoria in risposta all'ipofunzionalità serotonergica nei soggetti vittime di suicidio.

Sempre a livello del DRN è stata poi analizzata la Triptofano idrossilasi (TPH, enzima limitante la sintesi della 5HT) tramite una tecnica di immunoautoradiografia, riscontrando un aumento della densità dell'enzima nei soggetti depressi vittime di

suicidio rispetto a controlli sani; questo dato può essere spiegato come un tentativo di risposta omeostatica alla ridotta funzionalità del sistema serotonergico nel suicidio, oppure come dovuto ad una forma di enzima ipofunzionante nel suicidio, causata da alterazioni genetiche, che comporterebbe la necessità di un aumento della produzione di enzima nel tentativo di compensare alla ridotta sintesi di serotonina (Boldrini et al., 2005).

Un altro importante parametro di funzionalità serotonergica preso in esame è stato il SERT, del quale si sono occupato molti autori. Sono stati eseguiti studi con metodiche diverse: su omogenati di membrane cellulari, su sezioni di tessuto di varie regioni dell'encefalo, e con differenti ligandi per il SERT. Di questi solo alcuni hanno analizzato il mesencefalo (Gross-Isseroff et al., 1989; Lawrence et al., 1990a, b, 1997, 1998; Little et al., 1997; Bligh-Glover et al., 2000; Arango et al., 2001) e fra questi solo 2 specificamente il DRN (Bligh-Glover et al., 2000; Arango et al., 2001). Da questi due ultimi lavori è emerso che non vi sono differenze statisticamente significative tra suicidi e controlli per quanto riguarda la densità del SERT nel DRN.

## **2.2 il Sistema Noradrennergico**

Gli studi in vivo sul sistema noradrennergico nelle CS sono scarsi. Non sembrano esserci correlazioni fra le CS e i livelli di catecolamine (Noradrenalina (NE), Adrenalina o loro metaboliti) nel CSF.

Analogamente, pochi studi post mortem sono stati condotti sul sistema noradrennergico in confronto a quelli sul sistema serotonergico (Mann et al., 1996b). I soggetti affetti da depressione mostrano risposte noradrennergica e cortisolo-dipendente allo stress esagerate (Weiss et al., 1994) rispetto ai controlli. Per quanto riguarda la NE, soggetti esposti a esperienze tragiche nell'infanzia possono presentare una risposta allo stress enfatizzata nell'età adulta (Heim e Nemeroff, 2001), mentre sarebbe ridotta la funzionalità del sistema noradrennergico basale (Weiss et al., 1994).

Inoltre, è stata riscontrata una riduzione dei neuroni noradrennergici nel Locus Coeruleus di soggetti vittime di suicidio affetti da depressione maggiore (Arango et al., 1996), dato rafforzato dalla presenza di ridotti livelli di NE e aumentati livelli di recettori alfa2 (presumibilmente risultato di una upregulation conseguente ai ridotti livelli di NE) (Ordway et al., 1994). Tuttavia, andando ad analizzare la Tirosina Idrossilasi, enzima limitante la sintesi della NE, non tutti gli autori sono concordi nel riscontrare una riduzione oppure un aumento dell'enzima stesso. Una delle ipotesi formulate è stata che i livelli di Tirosina Idrossilasi siano stato-dipendenti, poiché l'attività della Tirosina Idrossilasi aumenta in risposta ad una richiesta fisiologica di rilascio della NE (Weiss et al., 1994).

E' noto inoltre che la depressione, in particolare se associata a agitazione psicomotoria, è associata ad un aumento dell'attività dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene; un lavoro di Nemeroff et al. (1988) nella corteccia frontale di vittime di suicidio ha dimostrato una riduzione del binding del fattore di rilascio della corticotropina (CRF).

Lo studio del sistema noradrennergico e dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene nei soggetti con CS può costituire un anello di giunzione fra la diatesi soggettiva e la risposta allo stress nella genesi del suicidio. Questo è stato oggetto di studi su animali (Heim e Nemeroff, 2001, Viau et al., 1996, Hofer 1996, Husum e Mathe 2002) che hanno dimostrato come un'iperattivazione dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene sia presente in soggetti esposti a traumi in età precoce (quali ad esempio la separazione dalla madre).

## **2.3 il Sistema Dopaminergico**

Pochi studi post mortem hanno preso in esame il sistema dopaminergico, e troppo pochi sono i dati per poter dire con certezza se ci siano variazioni della Dopamina stessa o del suo metabolita acido omovanillico (HVA) nella PFC o nel tronco dell'encefalo (Mann et al., 1996b, Ohmori et al., 1992). Tuttavia sono stati studiati i recettori D1 e D2 nei soggetti vittime di suicidio, non riscontrando

alterazioni a livello del nucleo caudato (Hurd et al., 1997).

La maggior parte degli studi ha valutato la funzionalità dopaminergica dopo somministrazione di psicostimolanti, dimostrando che il challenge acuto con basse dosi di amfetamine riduce l'impulsività in volontari sani (de Wit et al., 2002), effetto probabilmente da attribuire all'attivazione di recettori dopaminergici presinaptici e quindi all'inibizione dell'attività dopaminergica stessa.

### 3. Studi di brain imaging

La valutazione del metabolismo regionale del glucosio tramite tomografia ad emissione di positroni (PET) ha preso in esame essenzialmente la PFC ventrale, area coinvolta nell'inibizione comportamentale e cognitiva (Shallice e Burgess, 1996). Un danno a livello di questa regione cerebrale può portare a disinibizione comportamentale, ed alla messa in atto di comportamenti impulsivi (Mann et al., 1999) con potenziale rischio di atti suicidari o violenti in soggetti con alterazioni del tono dell'umore. Ciò trova conferma anche in un lavoro di Raine et al., (1997), in cui venivano confrontati tramite PET soggetti che hanno commesso omicidi vs. soggetti che non ne hanno commessi, riscontrando una riduzione significativa del metabolismo del glucosio nelle aree prefrontali in coloro che avevano commesso omicidio rispetto ai controlli.

Scarsi studi di brain imaging hanno preso in esame soggetti con CS; più numerosi sono gli studi eseguiti su soggetti affetti da depressione maggiore, con o senza CS. Un paradigma nella valutazione della funzionalità del sistema serotoninergico è costituito dagli studi eseguiti con challenge con fenfluramina, in cui Mann et al. (1996d) ha dimostrato come in volontari sani questa sostanza, sia in grado di indurre significative variazioni del metabolismo del glucosio.

Successivamente, lo stesso autore (Mann et al., 1996c) ha confrontato il metabolismo del glucosio tramite PET dopo stimolo con fenfluramina in 6 soggetti affetti da

depressione (in wash out farmacologico) e 6 controlli sani, riscontrando un aumento del metabolismo nella PFC sinistra e nella corteccia temporoparietale dopo stimolazione nei soggetti sani, mentre al contrario, i soggetti affetti da depressione non presentavano aree di aumentato o ridotto metabolismo. Questo dato conferma l'alterata funzionalità e risposta del sistema serotoninergico nei pazienti depressi.

Uno dei target degli studi di brain imaging è l'individuazione di specifiche aree cerebrali ad alterato metabolismo che possono essere messe in relazione a differenti quadri clinici o sintomatologici. Recentemente Milak et al., (2005) ha valutato circa 300 pazienti con depressione maggiore in wash out farmacologico, correlando le alterazioni del metabolismo del glucosio in precise aree cerebrali con il punteggio della Hamilton Depression Rating Scale a 24 item scomposta in 5 parti (depressione dell'umore, diminuzione della motivazione, sintomi psicotici, ansia e disturbi del sonno). Questo studio ha evidenziato come il punteggio totale alla Hamilton sia positivamente correlato con l'attività nella corteccia frontale ventrale; al contrario, la perdita della motivazione era invece correlata negativamente con l'attività nelle aree corticali frontali.

### 4. Genetica del suicidio

Nelle CS è possibile individuare una elevata componente di rischio genetico; i soggetti con CS hanno una più elevato tasso di CS anche nella storia familiare (Roy, 1983), e i tassi di concordanza per suicidio e per CS sono più elevati nei gemelli monozigoti rispetto ai di zigoti (Roy et al., 1991, 1995). Tali dati sono confermati anche da studi su soggetti adottati, in cui il tasso di CS è più elevato nelle famiglie biologiche dei probandi con CS rispetto a quelle dei probandi senza CS (Schulsinger et al., 1979). L'ereditabilità del suicidio e delle CS è comparabile a quella di altri disturbi psichiatrici, quali disturbo bipolare e schizofrenia (Statham et al., 1998). Ancora non sono del tutto noti i geni imputati nella trasmissione delle CS, tuttavia sono stati essenzialmente indagati quelli appartenenti al sistema serotoninergico. In particolare, le

alterazioni principalmente riportate sono quelle relative ai geni codificanti per la TPH, per il SERT, e per tre recettori (*HTR1A*, *HTR2A* e *HTR1B*).

La TPH è presente nell'uomo in due forme, la TPH1 – non espressa nel cervello- e la TPH2, attualmente oggetto di studi genetici.

La regione promoter del SERT presenta due varianti alleliche (Long e Short, L e S rispettivamente), che differiscono per una lunghezza di 44 paia di basi. Delle due forme, la S è stata associata a CS di maggiore violenza in soggetti con disturbi dell'umore e in etilisti (Gorwood et al., 2000; Bellivier et al., 2000; Bondy et al., 2000). Tuttavia, Mann et al., (2000) hanno riscontrato un'associazione della forma S con la depressione maggiore ma non con il suicidio.

Per quanto riguarda il gene *HTR1A*, è nota la presenza di un polimorfismo (C1018G) (Nakhal et al., 1995), che sembra essere associata con psicosi, abuso di sostanze e disturbo di panico, ma non con disturbi dell'umore o con CS (Huang et al., 2002). Analogamente, la maggior parte degli studi non ha trovato associazione tra il polimorfismo T102C del gene *HTR2A* e storia di CS (Du et al., 1999, Tsai et al., 1999, Du et al., 2000, Turecki et al., 1999, Gejjer et al., 2000, Zhang et al., 1997). Anche il gene

*HTR1B* presenta due polimorfismi (C129T e G861C), riscontrati con la stessa frequenza in suicidi e controlli (Huang et al., 1999), ma associati in studi di *post mortem* ad una riduzione del 20% dei recettori cerebrali.

## 5. Conclusioni

Il suicidio è una grave complicanza di molti disturbi psichiatrici, essenzialmente disturbi dell'umore. È stato ipotizzato un modello di diatesi per le CS che prevede, oltre a fattori genetici, un incremento dell'impulsività legato ad un indebolimento dell'input serotonergico alla PFC. La neurobiologia delle CS è strettamente legata al trattamento farmacologico dei pazienti a rischio di CS, in particolare grazie all'azione anti-suicidio del Litio e della clozapina. I meccanismi per cui questi due principi abbiano un effetto "anti suicidio" non è ancora noto, tuttavia sembra in gran parte legato alla loro azione sul sistema serotonergico, poiché il litio aumenta l'attività serotonergica mentre la clozapina è un potente antagonista dei recettori 5HT<sub>2A</sub> (Mann 2003). Il suicidio è strettamente correlato ai livelli di aggressività e al binding dei recettori 5HT<sub>2A</sub> nella PFC (Mann et al., 1986), per cui bloccare questi recettori può essere terapeutico per ridurre il rischio di CS.

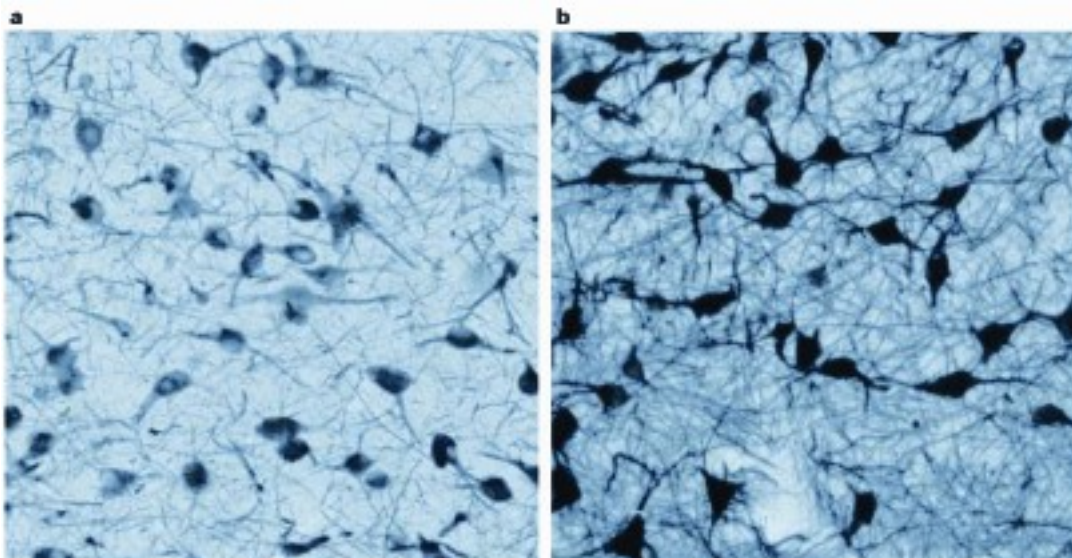


Figura 1. Sezioni di troncoencefalo marcate con anticorpi anti Triptofano idrossilasi al livello rostrale del DRN in un soggetto di controllo (a) e in uno vittima di suicidio (b). (Da Underwood et al., 1999).

### *Bibliografia*

Arango V, Underwood MD, Gubbi AV and Mann JJ. Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Res.* 688, 121–133, 1995.

Arango V, Underwood MD and Mann JJ. Fewer pigmented locus coeruleus neurons in suicide victims: preliminary results. *Biol. Psychiatry* 39, 112–120, 1996.

Arango V, Underwood MD, Boldrini M, Tamir H, Kassir SA, Hsiung S, Chen JJX, Mann JJ, Serotonin 1A receptors, serotonin transporter binding and serotonin transporter mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims, *Neuropsychopharmacology* 25 892– 903, 2001.

Beck AT, Weissman A, Lester D and Trexler L. Classification of suicidal behaviors. II. Dimensions of suicidal intent. *Arch. Gen. Psychiatry* 33, 835–837, 1976.

Bellivier, F. et al. Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behaviour in mood disorders. *Biol. Psychiatry* 48, 319–322, 2000.

Bligh-Glover W, Kolli TN, Shapiro-Kulnane L, Dilley GE, Friedman L, Balraj E Rajkowska G, Stockmeier CA. The serotonin transporter in the midbrain of suicide victims with major depression. *Biol Psychiatry* 47: 1015–1024, 2000.

Bobillier P, Petitjean F, Salvvert D, Ligier M, Seguin S. Differential projections of the nucleus raphe dorsalis and nucleus raphe centralis as revealed by autoradiography. *Brain Res* 85 205-210, 1975.

Bobillier P, Seguin S, Petitjean F, Salvvert D, Touret M, Jouvret M. The raphe nuclei of the cat brain stem: A topographical atlas of their efferent projections as revealed by autoradiography. *Brain Res* 113 449-486, 1976.

Boldrini M, Underwood MD, Mann JJ, Arango V. More tryptophan hydroxylase in the brainstem dorsal raphe nucleus in depressed suicides *Brain Res.* 1041(1):19-28, 2005.

Bondy, B., Erfurth, A., de Jonge, S., Kruger, M. & Meyer, H. Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide. *Mol. Psychiatry* 5, 193–195, 2000

Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. M. & Damasio, A. R. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* 264,1102–1105, 1994.

de Wit H, Enggasser JL and Richards JB. Acute administration of D-amphetamine decreases impulsivity in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 27, 813–825 2002.

Du L, Faludi G, Palkovits M, Demeter E, Bakish D, Lapierre YD, Sotonyi P, Hrdina PD. Frequency of long allele in serotonin transporter gene is increased in depressed suicide victims. *Biol.Psychiatry* 46, 196–201, 1999.

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.* 96, 56–60, 2000.

Geijer, T. et al. Search for association between suicide attempt and serotonergic polymorphisms. *Psychiatr. Genet.* 10, 19–26, 2000.

Gorwood, P., Batel, P., Ades, J., Hamon, M. & Boni, C. Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behavior. *Biol. Psychiatry* 48, 259–264 2000.

Gross-Isseroff R, Israeli M, Biegon A. Autoradiographic analysis of tritiated imipramine binding in the human brain post mortem: effects of suicide. *Arch Gen Psychiatry* 46: 237–241, 1989.

Heim C and Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol. Psychiatry* 49, 1023–1039 2001.

Hofer MA. On the nature and consequences of early loss. *Psychosom. Med.* 58, 570–581, 1996.

Huang Y et al. Human 5-HT<sub>1A</sub> receptor C1019G polymorphism and psychopathology. *Soc. Neurosci. Abstr.* 706.20 (2002).

Huang Y, Grailhe R, Arango V, Hen R, Mann JJ. Relationship of psychopathology to the human serotonin<sub>1B</sub> genotype and receptor binding kinetics in postmortem brain tissue. *Neuropsychopharmacology* 21, 238–246, 1999.

Hurd YL, Herman MM, Hyde TM, Bigelow LB, Weinberger DR, Kleinman JE. Prodynorphin mRNA expression is increased in the patch vs matrix compartment of the caudate nucleus in suicide subjects. *Mol. Psychiatry* 2, 495–500, 1997.

Husum H, Mathe AA. Early life stress changes concentrations of neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone in adult rat brain. Lithium treatment modifies these changes. *Neuropsychopharmacology* 27, 756–764, 2002.

Lawrence KM, De Paermentier F, Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL, Horton RW. Brain 5-HT uptake sites, labelled with [<sup>3</sup>H]paroxetine, in antidepressant-free depressed suicides. *Brain Res* 526: 17–22 (1990a).

Lawrence KM, De Paermentier F, Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL,

Horton RW. Symmetrical hemispheric distribution of 3H-paroxetine binding sites in post-mortem human brain from controls and suicides. *Biol Psychiatry* 28: 544–546, 1990b.

Lawrence KM, De Paermentier F, Lowther S, Crompton MR, Katona CL, Horton RW. Brain 5-hydroxytryptamine uptake sites labeled with [<sup>3</sup>H]paroxetine in antidepressant drug treated depressed suicide victims and controls. *J Psychiatry Neurosci* 22: 185–191, 1997.

Lawrence KM, Kanagasundaram M, Lowther S, Katona CL, Crompton MR, Horton RW. [<sup>3</sup>H] imipramine binding in brain samples from depressed suicides and controls: 5-HT uptake sites compared with sites defined by desmethylimipramine. *J Affect Disord* 47: 105–112, 1998.

Linehan MM. Suicidal people. One population or two? *Ann. NY Acad. Sci.* 487, 16–33 1986.

Little KY, McLaughlin DP, Ranc J, Gilmore J, Lopez JF, Watson SJ, Carroll FI, Butts JD. Serotonin transporter binding sites and mRNA levels in depressed persons committing suicide. *Biol Psychiatry* 41: 1156–1164, 1997.

Malison RT, Price LH, Berman R, van Dyck CH, Pelton GH, Carpenter L, Sanacora G, Owens MJ, Nemeroff CB, Rajeevan N, Baldwin RM, Seibyl JP, Innis RB, Charney DS. Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [<sup>123</sup>I]-2-betacarbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane and single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry* 44: 1090–1098, 1998.

Mann JJ, Stanley M, McBride PA, McEwen BS. Increased serotonin-2 and  $\beta$ -adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch. Gen. Psychiatry* 43, 954–959, 1986.

Mann JJ, Arango V, Marzuk PM, Theccanat S, Reis DJ. Evidence for the 5-HT hypothesis of suicide. A review of post-mortem studies. *Br. J. Psychiatry Suppl.* 7–14 1989.

Mann JJ, McBride PA, Brown RP, Linnoila M, Leon AC, DeMeo M,

Mieczkowski T, Myers JE, Stanley M. Relationship between central and peripheral serotonin indexes in depressed and suicidal psychiatric inpatients. *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 442–446, 1992.

Mann JJ, 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* 15, 576–586, 1996a.

Mann JJ, Underwood MD, Arango V in *Biology of Schizophrenia and Affective Disease* (ed. Watson, S. J.) 197–220 (American Psychiatric Press Inc., Washington DC) 1996b.

Mann JJ, Malone KM, Diehl DJ, Perel J, Cooper TB, Mintun MA. Demonstration in vivo of reduced serotonin responsivity in the brain of untreated depressed patients. *Am J Psychiatry*;153:174–182, 1996c.

Mann JJ, Malone KM, Diehl JD, Perel J, Nichols TE, Mintun MA. Positron emission tomographic imaging of serotonin activation effects on prefrontal cortex in healthy volunteers. *J Cereb Blood Flow Metab*;16:418–426, 1996d

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* 57, 729–738, 2000.

Mann JJ. and Arango V. in *Suicide: An Unnecessary Death* (ed. Wasserman, D.) 29–34 Martin Dunitz Ltd, London, 2001.

Nakhai B, Nielsen DA, Linnoila M and Goldman D. Two naturally occurring amino acid substitutions in the human 5-HT1A receptor: glycine 22 to serine 22 and isoleucine 28 to valine 28. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 210, 530–536, 1995.

Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G, Andorn AC and Stanley M. Reduced corticotropin releasing factor binding sites

in the frontal cortex of suicide victims. *Arch. Gen. Psychiatry* 45, 577–579, 1988.

Ohmori T, Arora RC, Meltzer HY. Serotonergic measures in suicide brain: the concentration of 5-HIAA, HVA, and tryptophan in frontal cortex of suicide victims. *Biol. Psychiatry* 32, 57–71, 1992.

Ordway GA, Widdowson PS, Smith KS, Halaris A. Agonist binding to  $\alpha$ 2-adrenoceptors is elevated in the locus coeruleus from victims of suicide. *J. Neurochem.* 63,617–624, 1994.

Purselle DC and Nemeroff CB. Serotonin Transporter: A Potential Substrate in the Biology of Suicide. *Neuropsychopharmacology* 28, 613–619, 2003.

Roy A. Family history of suicide. *Arch. Gen. Psychiatry* 40, 971–974, 1983.

Roy A, Segal NL, Centerwall BS, Robinette CD. Suicide in twins. *Arch. Gen. Psychiatry* 48, 29–32, 1991.

Roy A, Segal NL, Sarchiapone M. Attempted suicide among living co-twins of twin suicide victims. *Am. J. Psychiatry* 152, 1075–1076, 1995.

Sakai K, Salvetti D, Touret M, Jouvet M. Afferent connections of the nucleus raphe dorsalis in the cat as visualized by the horseradish peroxidase technique. *Brain Res* 137: 11-35, 1977.

Schulsinger F, Kety SS, Rosenthal D, Wender PH in *Origin, Prevention and Treatment of Affective Disorders* (eds Schou, M. & Stromgren, E.) 277–287 (Academic Press, New York, 1979).

Shallice T and Burgess P. The domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 351, 1405–1412, 1996.

Stanley M, Virgilio J, Gershon S. Tritiated imipramine binding sites are decreased in the frontal cortex of suicides. *Science* 216, 1337–1339, 1982.

Stanley M and Mann JJ. Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet* 1, 214–216, 1983.

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.* 28, 839–855, 1998.

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.* 87, 233–237, 1999.

Turecki G, Briere R, Dewar K, Antonetti T, Lesage AD, Seguin M, Chawky N, Vanire C, Alda M, Joober R, Benkelfat C, Rouleau GA. Prediction of level 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* 156, 1456–1458, 1999.

Underwood MD, Khaibulina AA, Ellis SP, Moran A, Rice PM, Mann JJ, Arango V. Morphometry of the dorsal raphe nucleus serotonergic neurons in suicide victims. *Biol. Psychiatry* 46, 473–483, 1999.

Viau V, Sharma S, Meaney MJ. Changes in plasma adrenocorticotropin, corticosterone, corticosteroid-binding globulin, and hippocampal glucocorticoid receptor occupancy/translocation in rat pups in response to stress. *J. Neuroendocrinol.* 8, 1–8, 1996.

Weiss GK, Ratner A, Voltura A, Savage D, Lucero K, Castillo N. The effect of two different types of stress on locus coeruleus  $\alpha$ -2 receptor binding. *Brain Res. Bull.* 33, 219–221, 1994.

Wilson MA, Molliver ME. The organization of serotonergic projections to cerebral cortex in primates: Regional distribution of axon terminals. *Neuroscience* 44: 537-553, 1991a.

Wilson MA, Molliver ME. The organization of serotonergic projections to cerebral cortex in primates: Retrograde transport studies. *Neuroscience* 44: 555-570, 1991b.

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* 41, 768–773, 1997.