

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

3249.

BOKOR JÁNOS

Biológiai pszichiátria
című program

Programvezető: Dr. Lazáry Judit, orvosigazgató
Témavezető: Dr. Gonda Xénia, egyetemi docens

A szerotonin transzporter- és az interleukin-6 gén interakciója a distalis és proximalis stresszorokkal a befejezett öngyilkosság, a korábbi öngyilkossági kísérletek és a szuicid ideáció hátterében

Doktori értekezés

Dr. Bokor János

Semmelweis Egyetem
Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Gonda Xénia, Ph.D., habilitált egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Makkos Zoltán, Ph.D., osztályvezető főorvos
Dr. Dósa Ágnes, Ph.D., habilitált egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Kovács József, D.Sc., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Dósa Ágnes, Ph.D., habilitált egyetemi docens
Dr. Géczy Anna, Ph.D., egyetemi docens

Budapest
2025

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	6
1 Bevezetés	9
1.1 Öngyilkosság: Definíció, terminológia	10
1.2 Biológiai tényezők	11
1.3 Szuicid spektrum – fenotípusok	12
1.4 Az öngyilkosság epidemiológiai jellemzői	14
1.5 Az öngyilkosság kockázati tényezői	17
1.5.1 Nem	17
1.5.2 Életkor	18
1.5.3 Öngyilkossági kísérlet a kórtörténetben	18
1.5.4 Pszichiátriai betegségek	19
1.5.5 Családi állapot	19
1.5.6 Szexuális kisebbség	19
1.5.7 Reménytelenség	20
1.5.8 Foglalkozás, iskolai végzettség	20
1.5.9 Nem pszichiátriai krónikus betegségek	20
1.6 Az öngyilkosság protektív tényezői	23
1.7 Öngyilkosság és pszichiátriai betegségek összefüggései	23
1.7.1 Depresszió	23
1.7.2 Alkoholbetegség	24
1.7.3 Inszomnia	24
1.7.4 Poszttraumás stressz-zavar	24
1.8 Stressz-diatézis modell	25
1.9 Az öngyilkosság neurobiológiája	26
1.9.1 A szerotonerg rendszer összefüggése az öngyilkossággal	28
1.9.2 (Neuro)inflammáció és az öngyilkosság összefüggései	30

1.10	Az öngyilkosság genetikája	32
2	Célkitűzések	35
3	Módszerek	37
3.1	Postmortem vizsgálatok	37
3.1.1	A szerotonin transzporter gén <i>5-HTTLPR</i> polimorfizmusának vizsgálata	37
3.2	Élő személyeken végzett vizsgálatok	39
3.2.1	<i>5-HTTLPR</i> és <i>IL6</i>	39
4.	Eredmények	45
4.1	Postmortem <i>5-HTTLPR</i> polimorfizmus vizsgálat	45
4.1.1	Leíró adatok	45
4.2	Élő személyeken végzett <i>5-HTTLPR</i> vizsgálat	48
4.2.1	Leíró adatok	48
4.2.2	Az <i>5-HTTLPR</i> fő hatásának vizsgálata a korábbi öngyilkossági kísérletekre, az aktuális öngyilkossági gondolatokra, reménytelenségre, és halállal kapcsolatos jelenlegi gondolatokra	50
4.2.3	Az <i>5-HTTLPR</i> és a Gyermekkori kedvezőtlen események és traumák (CHA) interakciójának hatása korábbi öngyilkossági kísérletekre, az aktuális öngyilkossági gondolatokra, reménytelenségre, és halállal kapcsolatos jelenlegi gondolatokra	53
4.2.4	Az <i>5-HTTLPR</i> és a közelmúltbeli életesemények (RLE) kölcsönhatása az aktuális öngyilkossági gondolatokra, reménytelenségre, és halállal kapcsolatos jelenlegi gondolatokra	53
4.2.5	Az <i>5-HTTLPR</i> és a közelmúltbeli negatív életesemények (RLE) különböző altípusainak kölcsönhatása az aktuális öngyilkossági gondolatokra, reménytelenségre, és halállal kapcsolatos jelenlegi gondolatokra	57
4.3	<i>IL6</i> gén és az öngyilkosság összefüggésének vizsgálata	60
4.3.1	Leíró adatok	60
4.3.2	Az <i>IL6</i> genetikai variánsainak hatása a korábbi öngyilkossági kísérletekre, a jelenlegi öngyilkossági gondolatokra, a reménytelenségre és a halállal kapcsolatos jelenlegi gondolatokra	60

4.3.3	Az <i>IL6</i> genotípus a koragyermekkori nehézségekkel és traumákkal való interakciójának hatása a korábbi öngyilkossági kísérletekre, a jelenlegi öngyilkossági gondolatokra, a jelenlegi reménytelenségre és a halállal kapcsolatos jelenlegi gondolatokra	61
4.3.4	Az <i>IL6</i> és közelmúlt negatív életeseményei közötti interakció hatása a jelenlegi öngyilkossági gondolatokra, a jelenlegi reménytelenségre, és halállal kapcsolatos jelenlegi gondolatokra	62
4.3.5	Az <i>IL6</i> és a közelmúltbeli negatív életesemények különböző típusai interakciójának hatása a jelenlegi öngyilkossági gondolatokra, a jelenlegi reménytelenségre és a halállal kapcsolatos jelenlegi gondolatokra	62
5	Megbeszélés	70
5.1	Az 5-HTTLPR és az öngyilkosság összefüggései	70
5.1.1	Az 5-HTTLPR és a befejezett öngyilkosság összefüggéseit vizsgáló postmortem vizsgálat eredményeinek megvitatása	71
5.1.2	Az 5-HTTLPR genotípus, a korábbi szuicid kísérletek és az aktuális szuicid ideáció és kockázat összefüggéseit, valamint a korai traumák, az aktuális stresszorok és az aktuális stressz altípusainak interakciós hatását vizsgáló kutatásunk eredményeinek megvitatása	72
5.1.3	Az 5-HTTLPR s allél nem mutatott összefüggést a korábbi öngyilkossági kísérletekkel, azonban összefügg a halállal és meghalással kapcsolatos aktuális gondolatokkal	72
5.1.4	Nincs szignifikáns interakció az 5-HTTLPR genotípus és a gyermekkori traumák között a korábbi öngyilkossági kísérletek, az aktuális szuicid ideáció, a halállal és meghalással kapcsolatos aktuális gondolatok, illetve az aktuális reménytelenség esetében	73
5.1.5	Az 5-HTTLPR s allélja kölcsönhatásba lép az aktuális bensőséges kapcsolati problémákkal az aktuális szuicid kockázat esetében, azonban az aktuális stresszorok más típusaival nem	74
5.1.6	Az 5-HTTLPR genotípus nincs hatással a reménytelenségre, amely az öngyilkossági kockázat független tényezője	75

5.2	A szuicid kockázat és a gyulladás: az <i>IL6</i> gén, a korábbi szuicid kísérletek, az aktuális szuicid ideáció és kockázat, valamint a koragyermekkori és aktuális stressz interakciójával kapcsolatos vizsgálat eredményeinek megvitatása	76
5.2.1	Az <i>IL6</i> gén szerepe az öngyilkossággal összefüggésben	76
5.2.2	Az <i>IL6</i> variációjának hatása az öngyilkos magatartásra a környezeti stresszel interakcióban	77
5.2.3	Az <i>IL6</i> variációjának hatása az öngyilkos magatartásra a gyermekkori nehézségekkel interakcióban	79
5.2.4	A reménytelenség nincs összefüggésben az <i>IL6</i> gén variációjával	80
5.2.5	Az <i>IL6</i> variációjának szuicid fenotípusokkal való összefüggésével kapcsolatos eredmények klinikai hasznossága	80
5.3	A bemutatott vizsgálatok limitációi	81
6	Következtetések	83
7	Összefoglalás, Summary	85
8	Irodalomjegyzék	86
9	Saját publikációk jegyzéke	102
10	Köszönetnyilvánítás	105

Rövidítések jegyzéke

5-HIAA: 5-Hydroxyindoleacetic acid (5-hidroxiindolecetsav)

5-HT: 5-hidroxitriptamin

5-HT2a: 5-HT 2A receptor

5-HTT: 5-hidroxitriptamin transzporter

5-HTTLPR: 5-Hydroxytryptamine Transporter-linked promoter region (a promotor régióban található az ún. „hosszúság” polimorfizmus)

ACE: angiotensin converting enzyme (angiotenzin konvertáló enzim)

ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (figyelemhiányos hiperaktivitási zavar)

AEA: anandamid

BDNF: Brain-Derived Neurotroph Factor (Agyi eredetű növekedési faktor)

BMI: Body Mass Index (Testtömegindex)

BSI: Brief Symptom Inventory (Rövid tünetlista)

CHA: gyermekkori kedvezőtlen életesemények és traumák

COMT: Catechol-O-methyltransferase (katekol-O-metiltranszferáz)

CRH: Corticotropin-releasing hormone (kortikotropinfelszabadító hormon)

CTQ: Childhood Trauma Questionnaire (Gyermekkori Trauma Kérdőív)

CSF: Cerebrospinal fluid (agy-gerincvelői folyadék)

DAT1: dopamine transporter (dopamin transzporter)

DRD2: dopamine D₂ receptor (dopaminreceptor D₂)

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Mentális zavarok diagnosztikai és statisztikai kézikönyve)

FKBP5: FK506 binding protein 5

GABA: Gamma-Aminobutyric Acid (gamma-aminovajsav)

GABRA6: Gamma-Aminobutyric Acid Type A Receptor Subunit Alpha 6

GR: glükokortikoid-receptor

GWAS: genome-wide association study (teljesgenom-asszociációs vizsgálat)

Homer1: Homer protein homolog 1

HPA - hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely

HTR1B: 5-hydroxytryptamine 1B receptor

IL1: interleukin-1

IL6: Interleukin 6

L: long (hosszú)

LPS: lipopolysaccharid protein (lipopoliszacharid protein)

MAO: Monoamine oxidase (monoamin oxidáz)

mRNS: Messenger Ribonukleinsav

NOS1: Nitric oxide synthase 1

NR3C1: nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1

NRXN1: Neurexin 1

NTRK2: Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 2

PCR: polymerase chain reaction (polimeráz láncreakció)

PEA: N-palmitoylethanolamid

PFC: prefrontal cortex (prefrontális kéreg)

PTSD: Posttraumatic Stress Disorder (Poszttraumás stressz szindróma)

RLE: közelmúltbeli negatív életesemények

S: Short (rövid)

SKA2: Spindle and kinetochore-associated protein 2

SLC6A4: Solute Carrier Family 6 Member 4

SNP: Single Nucleotide Polymorphism (egyponos nukleotid-polimorfizmus)

SSAT: Spermine/spermidine N(1)-Acetyltransferase Gene

SSNRI: Selective Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors (Szelektív szerotonin- és noradrenalin visszavétel-gátlók)

SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (Szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók)

SUIC: korábbi öngyilkossági kísérletek

TH: Tyrosine hydroxylase (tirozin hidroxiláz)

TNF α : Tumor necrosis factor

TPH: Tryptophan Hydroxylase (triptofán-hidroxiláz)

TrkB: Tropomyosin receptor kinase B (tropomiozin receptor-kináz B)

WHO: World Health Organization

1 Bevezetés

Az öngyilkosság korunk egyik legdrámaibb, régóta fennálló társadalmi-egészségügyi problémája, melyről sok ismeretanyag áll ugyan rendelkezésünkre, azonban a háttérben megbúvó okai mindmáig feltérképezetlenek. Az öngyilkosság előrejelzése és megelőzése továbbra is kihívást jelent. Már önmagában az öngyilkosság megkísérlése is komoly lelki traumát és anyagi terhet jelent a szociális környezet és az egészségügy számára, nem beszélve az odavezető, gyakran igen hosszú útról, melyen az egyén keresztülmegy.

Az öngyilkosság témaköre nagyon régóta foglalkoztatja az emberiséget. Az első tudományos leírások Émile Durkheim francia szociológustól származnak, aki az öngyilkosság több típusát különítette el az emberi kapcsolatok szintjén, melynek alaptézise, hogy ha minél több kapcsolata van az egyénnek a környezetével, annál kevésbé esélyes, hogy öngyilkosságot fog követni. Megkülönböztette az egoista, valamint az altruista öngyilkosságot. A másik csoportot aszerint határozta meg, hogy milyen a viszonyulásuk a társadalomhoz az értékek és normák szintjén, vagyis, ha az egyén vágyai, normái, elvárásai eltérnek a társadalom által elfogadottól, hajlamosabb lesz az egyén az öngyilkosságra: anómiás és fatalista öngyilkosságot különböztetett meg. Az egoista öngyilkosság háttérében a társadalmi integráció alacsony foka áll, jellemző a nyugodt melankólia, a befelé fordulás, önelemzés. Az altruista csoportnál az integráció annyira erős, mely által az egyén elvész a társadalmi közösségben, az individualizáció alacsony fokú. Az anómiás öngyilkosságnál az egyént a társadalomszabályozó ereje határozza meg, vágyainak nincs korlátozó tényezője, az igények kielégíthetetlenek, míg a fatalistánál a túl erős szabályozás van. Durkheim már akkor leírta a házasság, család, személyes kapcsolatok protektív hatását. Terminológiáját ma már nem használjuk, azonban munkássága alapot adott e fontos témakör további tudományos megismeréséhez (Durkheim, 1982).

Az öngyilkosság rendkívül komplex folyamat eredménye, az öngyilkosság témaköre számos tudományterületet ösztönöz a vizsgálódásra, azonban fennáll a veszélye a leegyszerűsített kérdésfeltevéseknek és válaszoknak. A medicinális modellen belül a komplex szemlélet az érvényes: bio-pszicho-szociális, a stressz diatézis vagy a stressz-vulnerabilitás modell, mely által az öngyilkosság többféle értelmezési keretének megismerését teszi lehetővé (Vörös, 2011).

Az öngyilkosság hatása társadalmunkra, a mentális egészségre és a közegészségügyre megkérdőjelezhetetlen. Rendkívül összetett jelenségről lévén szó, az elmúlt években kidolgozott számos öngyilkossági modell és nagyszámú öngyilkossági kockázati tényező ellenére még mindig nem ismerjük kellőképpen az öngyilkosság hátterét, és nem rendelkezünk megfelelő kezelési stratégiákkal a prevalenciájának csökkentésére. Az öngyilkosság megelőzése kulcsfontosságú kérdés, mivel az öngyilkosság áldozatainak családja és szerettei nemcsak sok bánattal és szenvedéssel szembesülnek, hanem nagyobb a mentális betegségek és a későbbi öngyilkosság kockázata is (Khangura et al., 2018). Az öngyilkossági mortalitás csökkentése globális kényszer (World Health Organization, 2014). Az öngyilkosság fontosságát és relevanciáját, valamint azt, hogy önálló mentális egészségi állapot - nem pedig pusztán pszichiátriai rendellenességek szövődménye - az a tény is erősíti, hogy az öngyilkos viselkedést külön kategóriaként vették fel a DSM-5-be (APA, 2013), amely kiemeli az öngyilkos magatartás terhét és klinikai jelentőségét, a jobb megértés, valamint a hatékonyabb terápiás és megelőző megközelítések szükségességét. (Gonda et al., 2023) Ez az attitűd javíthatja az öngyilkossági szűrés beépülését a klinikai rutintesztekbe, és irányíthatja a hatékonyabb farmakoterápiás és pszichoterápiás beavatkozások kidolgozását (Sobanski et al., 2021).

A téma iránti kifejezett szakmai érdeklődésemet a családi érintettségen túl az indokolta, hogy igazságügyi orvosszakértőként nagyon gyakran találkozunk az öngyilkosság különféle típusaival, drámaiságával és gyakran az ezzel együtt járó értetlenséggel, ami ezt a jelenséget övezi. Fontos volt számomra a téma alapos áttekintése, a háttérben meghúzódó esetleges genetikai eltérések megértése abban a reményben, hogy a későbbiekben esetlegesen lehetőség nyílna az öngyilkossági rizikó pontosabb szűrésére, ezáltal az öngyilkosság megelőzésére.

1.1 Öngyilkosság: Definíció, terminológia

Öngyilkosságról akkor beszélhetünk, ha valaki az önpusztítás szándékával, arra alkalmas eszközzel és módon vet véget az életének. Ha e három tényező közül akár egy is hiányzik, akkor nem öngyilkosságról van szó (Sótonyi, 2011). Az öngyilkosság olyan komplex emberi jelenség mely dinamikusan változó folyamat végpontjaként értelmezhető, melynek kialakulásában individuális és társadalmi szintű interakciók játszanak szerepet. A korábbi modellek mellett a

modern szuicidológia az öröklött, biológiai determinánsok és környezeti tényezők komplex, kölcsönös egymásra hatását, interakcióját feltételezi (Viktor, 2011).

1.2 Biológiai tényezők

Az öngyilkosság a genetikai, biológiai, pszichológiai, környezeti és társadalmi tényezők közötti kölcsönhatások eredményeként alakul ki. Az öngyilkossági kockázatot vizsgáló tanulmányok a hajlamosító (distalis) és a kiváltó (proximalis) tényezők közötti kölcsönhatást hangsúlyozzák (Turecki et al., 2001), a distalis tényezők, amelyeket diatézis-szerű tényezőknek is neveznek, magukba foglalják a családi és genetikai hajlamot, valamint a korai gyermekkori kedvezőtlen eseményeket és traumákat, mint például az elhanyagolást, fizikai és szexuális bántalmazást, amelyek hozzájárulnak a stresszabályozási pályák epigenetikus változásai által az előidézett tartós neurobiológiai változásokhoz, az érzelmi diszregulációhoz, a végrehajtó funkciók károsodásához és más kognitív hiányosságokhoz (Esther van der Vegt et al., 2009).

Az öröklődés és a genetika is szerepet játszhat az öngyilkossági kockázatban. Egyes kutatások arra utalnak, hogy genetikai hajlamok, például olyan mentális betegségek, mint a depresszió vagy skizofrénia, örökölhetőek, és ezek a betegségek magasabb öngyilkossági kockázattal járhatnak. A neurokémiai egyensúly hiányok és a hormonális változások is befolyásolhatják az egyén mentális állapotát és viselkedését. A korábban elszenvedett traumák, a nem-szuicidális önsértés (pl. metszés, égetés, ütés, karmolás), az öngyilkossági gondolatok, az öngyilkossági kísérlet, a befejezett öngyilkosság között bonyolult összefüggéseket tártak fel. Az öngyilkossági gondolatok és az öngyilkos viselkedés közös genetikai hozzájárulása lehet a traumákhoz való kitettséghez. Az öngyilkossági kísérletek öröklődését családon belül 17-45%-ra becsülik, míg az öngyilkossági gondolatok, öngyilkos magatartás 30-55% közötti öröklődést mutat (Richmond-Rakerd et al., 2019). A pszichiátriai rendellenességek az öngyilkos magatartás egyik legfontosabb kockázati tényezője, a legerősebb genetikai korrelációt a depresszióval hozták összefüggésbe. A korábbi öngyilkossági kísérlet szintén fontos kockázati tényezője az öngyilkos magatartásnak. A kutatások szerint a nem halálos és halálos öngyilkossági kísérletek minőségileg különböző jelenségeknek tekinthetőek, ami arra utal, hogy léteznek befejezett öngyilkosságnál specifikus genetikai kockázati tényezők. A szomatikus betegségek, különösen a fájdalommal járó betegségek, alvásproblémák szintén

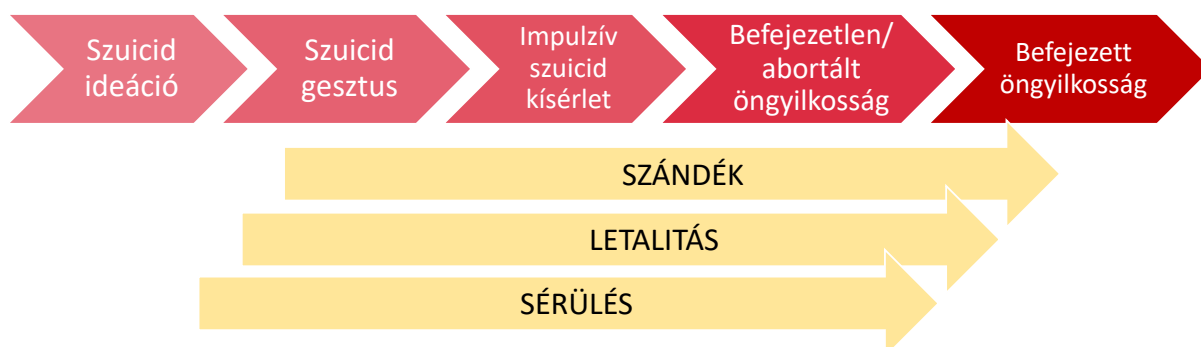
fontos tényezői az öngyilkosságnak, különösen az idősebb populációban, a fiatalabb populációban a magatartászavar, az impulzív-agresszív vonások nagyobb befolyással bírnak (Séguin et al., 2014). A proximális tényezők, mint a környezeti, társadalmi, gazdasági kockázati tényezők is összefüggésbe hozhatók az öngyilkossági kockázattal, például a munkahely elvesztése, kapcsolati problémák, társadalmi támogatás hiánya, vagy valamely szexuális vagy etnikai kisebbséghez tartozás (King et al., 2008). Több kockázati tényező kombinációja megsokszorozza az öngyilkos magatartás megnyilvánulásának esélyét, ezért ezeket a tényezőket mindig összefüggéseiben kell vizsgálni.

1.3 Szuicid spektrum – fenotípusok

A szuicid spektrum fogalma szerint a szuicid ideáció és kísérlet nem egy egyszerű bináris állapot, hanem egy sokkal összetettebb skálán helyezkedik el. A szuicid spektrumon belül többféle állapotot lehet azonosítani: alacsony kockázat, öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági szándék, öngyilkossági terv, öngyilkossági gesztus, öngyilkossági kísérlet, abortált vagy befejezetlen öngyilkosság, befejezett öngyilkosság. Alacsony kockázatúnak számítanak azok az egyének, akikben nem merülnek fel ilyen típusú gondolatok (1. ábra). Öngyilkossági gondolatok esetén az egyén elkezdhet öngyilkosságról gondolkodni vagy fantáziálni anélkül, hogy konkrét tervet hozna létre vagy cselekedne. Öngyilkossági szándékról akkor beszélünk, ha az egyén már eljutott a gondolatok szintjéről a cselekvés szintjére, tehát komolyan fontolgatja az öngyilkosságot, és elkezdi tervezni a részleteket. Öngyilkossági terv szakaszában az egyén már kidolgozott egy vagy több konkrét tervet az öngyilkosságra, és elkezdi megtervezni az eseményeket. Öngyilkossági kísérlet: Az egyén megpróbálja végrehajtani az öngyilkosságot, de az nem feltétlenül lesz befejezett. Abortált, vagy befejezetlen öngyilkosságról beszélünk akkor, amikor az egyén közel kerül az öngyilkossági kísérlethez, de nem fejezi be a cselekményt, így nem szenved sérülést. Befejezett öngyilkosságról akkor beszélünk, ha az egyén meghal az öngyilkosság következtében.

A szuicid spektrumon való elhelyezkedés dinamikus lehet, és az egyén állapota változhat az idő folyamán. Fontos kiemelni, hogy az öngyilkossági gondolatok és szándékok nagyon súlyosak, azok az egyének, akik az öngyilkossági spektrum bármely pontján helyezkednek el, azonnali felismerésre és szakellátásra szorulnak. Az időben nyújtott segítség és a megfelelő terápia

nagyban hozzájárulhat a mentális egészség javításához és az öngyilkosság megelőzéséhez (Hovey & King, 2002).



1. ábra: Szuicid spektrum

Az öngyilkosság oka és háttere rendkívül komplex, általában több tényező együttes hatásáról van szó. Nem dönthető el egyértelműen, hogy a környezet vagy a biológia dominál-e az öngyilkosság hátterében, mivel mindkét tényező fontos szerepet játszhat.

Környezeti tényezők: A szociális, gazdasági és környezeti körülmények jelentős hatással lehetnek a mentális egészségre és az öngyilkossági kockázatra. Stresszes életesemények, társadalmi elszigeteltség, szegénység, bántalmazás és más nehézségek hozzájárulhatnak az öngyilkossági ideációkhoz és viselkedéshez. A környezet támogató vagy éppen negatív hatása erőteljesen befolyásolhatja az egyén érzelmi és mentális állapotát.

Pszichológiai tényezők: Az egyéni pszichológiai faktorok, mint például a depresszió, szorongás, önértékelési problémák, pszichiátriai zavarok és érzelmi instabilitás, maladaptív sémák mind szerepet játszhatnak az öngyilkosság hátterében. Ezek a tényezők gyakran a környezeti és biológiai hatásokkal, pszichiátriai betegségekkel is összefonódnak.

Az öngyilkosság okainak és hátterének megértése rendkívül bonyolult, a különböző esetekben más-más tényezők játszhatnak kulcsfontosságú szerepet. Fontos hangsúlyozni, hogy az öngyilkosság megelőzése és kezelése sokoldalú megközelítést igényel, amely figyelembe veszi mind a biológiai, mind a környezeti tényezőket, és célja a mentális egészség erősítése, a támogató közeg kialakítása. (Gonda et al., 2023)

1.4 Az öngyilkosság epidemiológiai jellemzői

A bejelentett öngyilkossági esetek száma valószínűleg alulmarad a valódi öngyilkosságok számához képest a halálokok pontatlan megállapítása miatt (Rockett & Caine, 2015). Sokszor balesetnek, véletlennek vagy nem szándékosan elkövetettnek véleményezik a halálesetet, mert bizonytalan marad a valódi szándék, illetve szociális érzékenység és szociális stigma is jellemző az öngyilkosságra, továbbá vannak olyan országok, ahol az öngyilkosság illegálisnak minősül.

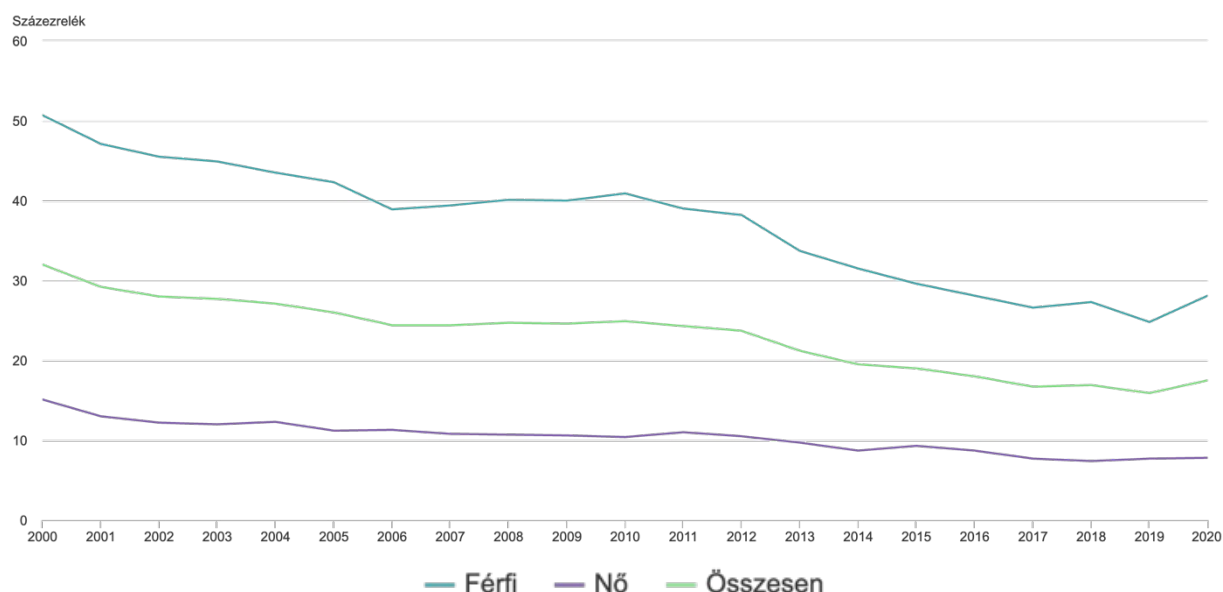
Évente hozzávetőleg 700 000 ember veszti életét öngyilkosság miatt világszerte (WHO, 2021); többen halnak meg öngyilkosságban, mint emberölésben és háborúban (ENSZ, 2009). Az öngyilkosság a második leggyakoribb halálok a 18-25 éves fiatal felnőtteknél, és a leggyakoribb az idősebb felnőtteknél (Briggs et al., 2019). A leggyakrabban használt módszerek az önakasztás, a peszticid fogyasztás, illetve a lőfegyver alkalmazása voltak. (World Health Organization. Geneva, Geneva, 17 June 2021.)

A WHO adatai szerint Magyarországon a 2019-es évben az öngyilkosságok száma 1612 volt, melyből 419 nő, és 1193 férfi. Ez 100.000 lakosra vetítve 16,6, mely magas értéknek számít a WHO európai régiójában. Ennél magasabb értékeket mértek Fehéroroszországban (21,2/100.000 fő), Belgiumban (18,3/100.000 fő), Kazahsztánban (17,6/100.000 fő), Lettországonban (20,1/100.000 fő), Litvániában (26,1/100.000 fő), Montenegróban (21/100.000 fő), Oroszországban (25,1/100.000 fő), Szlovéniában (19,8/100.000 fő) és Ukrajnában (21,6/100.000 fő). A legalacsonyabb értékek a WHO európai régiójában Törökországban (2,4/100.000 fő), Örményországban (3,3/100.000 fő), Cipruson (3,6/100.000 fő) és Azerbajdzsánban (4,1/100.000 fő) voltak (World Health Organization. Geneva, Geneva, 17 June 2021.). A 2021-es Eurostat adatok szerint Magyarországon az öngyilkosságok száma 100.000 lakosra vetítve 15,7-re javult a 2019-es 16,6-hoz viszonyítva [1. táblázat].

1. táblázat: Standardizált európai halálozási arányszám öngyilkosság szerint, 2021 [100.000 lakosra] Eurostat

<i>Ország, országcsoport</i>	<i>Öngyilkosság</i>
Ausztria	11,9
Belgium	14,3
Bulgária	7,8
Ciprus	2,7
Csehország	11,6
Dánia	9,5
Észtország	14
Finnország	13,5
Franciaország	13,3
Görögország	4,2
Hollandia	10,6
Horvátország	14,1
Írország	9,3
Lengyelország	12,2
Lettország	13,4
Litvánia	19,5
Luxemburg	6,1
<u>Magyarország</u>	15,7
Málta	6,6
Németország	10,3
Olaszország	5,9
Portugália	8,2
Románia	9,3
Spanyolország	7,9
Svédország	12,1
Szlovákia	7,5
Szlovénia	19,8
<i>EU-n kívül</i>	
Egyesült Királyság	8,3
Norvégia	12,1
Oroszország	11,7
Svájc	11,5
Szerbia	12,6
Törökország	5,3

Izrael	5,1
Japán	15,6
Koreai Köztársaság	24,3
Amerikai Egyesült Államok	14,7
Kanada	9
Mexikó	6,6
Ausztrália	12,7
<i>Forrás: Eurostat (Luxembourg); OECD Health Data adatbázis (OECD, Párizs).</i>	



2. ábra A halállal végződött öngyilkosságok százezer lakosra jutó száma (KSH)

Hazánkban 2000-2020 között közel felére csökkent az öngyilkosság következtében meghaltak népességszámhoz viszonyított aránya [2. ábra]. 2000-ben százezer férfi lakosra 51, százezer női lakosra 15 öngyilkosság okozta halálozás jutott, 2020-ra ez az arány a férfiak körében 28-ra, a nők esetében 8-ra mérséklődött. A vizsgált időszakban a nemek közötti különbségek kismértékben növekedtek. A férfiak öngyilkossági aránya 2020-ban közel négyszerese volt a nőkének. Ebben az időszakban korcsoportonként különböző mértékben mérséklődtek az öngyilkosság okozta arányszámok. A legveszélyeztetettebb korosztály mindkét nem esetében az 55-64 éves, illetve a 65 éves és annál idősebb korosztály. 2020-ban a leggyakoribb elkövetési mód az önakasztás volt (59%) (KSH).

1.5 Az öngyilkosság kockázati tényezői

Az öngyilkosság hátterében komplex genetikai, biológiai, pszichológiai, környezeti és társadalmi tényezők közötti kölcsönhatások állnak. Az öngyilkossági kockázat szoros összefüggésben áll a mentális betegséggel, a munkanélküliséggel, az alacsony jövedelemmel, a családi állapottal és az öngyilkossággal kapcsolatos családi terheltséggel. A legtöbb kockázati tényező hatása nemenként jelentősen eltér (Qin et al., 2003). A globális korosztályi standardizált öngyilkossági ráta 9,0/100 000/év volt. Ezek a számok az öngyilkosságot (önkárosítást) a 17. helyre teszik a vezető halálokok listáján. Az öngyilkosság 2019-ben a halálesetek mintegy 1,3%-át tette ki. Az öngyilkossági kockázat kialakulását magyarázó legtöbb modell a hajlamosító/disztális és a kiváltó/proximális tényezők közötti kölcsönhatást emeli ki (Turecki et al., 2019). A korábbi öngyilkossági kísérlet összefüggése az öngyilkossági kockázattal a legerősebb. Több együttes kockázati tényező megnöveli az öngyilkosság kockázatát, ezért az ilyen kockázati tényezőket mindig együttesen kell figyelembe venni. Az öngyilkossági halálozás csökkentése globálisan megfigyelhető, azonban az öngyilkosság rendkívül összetett jelenség. Annak ellenére, hogy az elmúlt években számos öngyilkossági modellt fejlesztettek ki és nagyszámú öngyilkossági kockázati tényezőt azonosítottak, még mindig nem rendelkezünk sem az öngyilkosság alapjainak megfelelő megértésével, sem megfelelő kezelési stratégiákkal az előfordulásának csökkentésére.

Az öngyilkosság áldozatainak viszonylag nagy hányada keresi fel háziorvosát vagy mentálhigiénés szakembert az öngyilkosságot megelőző hónapban (Saab et al., 2022).

1.5.1 Nem

A befejezett öngyilkosságok száma a férfiak körében magasabb (Tringer, 2010). 2012-ben a globális öngyilkossági ráta a férfiak körében 15/100.000, míg a nők körében 8/100.000 volt (World Health Organization. Geneva, Geneva, 17 June 2021.) Ezzel szemben az öngyilkossági kísérletek száma a nők körében négyszer-ötször magasabb. (Tringer, 2010) A nem önmagában azonban rendkívül csekély prediktív értékű a pszichiátriai és pszichoszociális rizikófaktorok ismerete nélkül.

1.5.2 Életkor

Az öngyilkosság kockázata nem minden korcsoportban azonos. Bár régióként jelentős eltérések vannak, a világ legtöbb részén a szuicidum a 70 év feletti életkorban a leggyakoribb, és a 15 év alattiak körében a legalacsonyabb (World Health Organization. Geneva, Geneva, 17 June 2021.). Ebben szerepet játszhat az egyre romló egészségi állapot, fizikai korlátozottság, a beszűkült tartalmak, gyógyszerhatások, a közeli hozzátartozók elvesztéséből adódó magányosság-érzés, szociális izoláció, kognitív hanyatlás, a kilátástalanság, reménytelenség érzése. Annak ellenére, hogy az elmúlt évtizedekben világszerte csökkent az öngyilkossági ráta, különösen az idősök körében, az idősök öngyilkossági aránya gyakorlatilag a világon mindenhol a legmagasabb maradt. Az idősök szuicid viselkedésének másik sajátossága, hogy a nemek közötti különbség (nő>férfi) az öngyilkossági kísérletek előfordulási gyakoriságában idős korban általában hasonló. Továbbá úgy tűnik, hogy az öngyilkossági gondolatok kevésbé gyakoriak idős korban, mint serdülőkorban és fiatal felnőttkorban (De Leo & Giannotti, 2021).

Az Egyesült Államokban az évente elkövetett öngyilkossági kísérletek száma a 18-25 év közötti korcsoportban a legmagasabb (Piscopo et al., 2016). Az öngyilkosságok aránya az Egyesült Államokban továbbra is növekszik a gyermekek és serdülők körében és továbbra is a második vezető halálozási ok a 10 és 24 év közötti fiatalok körében. Ezen korcsoportok esetében különös jelentősége van a közösségi médiának, a mintakövető magatartásnak. Bár a serdülők és a fiatal, középkorú felnőttek körében a globális öngyilkossági arány alacsonyabb, mint az idősebbeknél, ez nem jelenti azt, hogy a fiatalok körében elhanyagolható az öngyilkosság áldozatainak száma. A fiatalok (15-29 évesek) körében 2012-ben az öngyilkosság az összes haláleset 8,5%-át tette ki, ami a teljes népességet tekintve jóval meghaladja a 2019-es megfelelő értéket (1,3%) (World Health Organization. Geneva, Geneva, 17 June 2021.)

1.5.3 Öngyilkossági kísérlet a kórtörténetben

Becslések szerint a korábbi öngyilkossági kísérlet a legerősebb rizikófaktor a befejezett öngyilkosság szempontjából (World Health Organization. Geneva, Geneva, 17 June 2021.) Átlagosan minden száz öngyilkossági kísérletet elkövetett emberből egy hal meg az első kísérlettől számítva egy éven belül ténylegesen öngyilkosság által, ami az átlagpopulációhoz

képest 100-szoros rizikót jelent (Hawton et al., 2005). Ez a szám skizofréniában, unipoláris depresszióban, illetve bipoláris zavarban szenvedőknél a legmagasabb (Tidemalm et al., 2008).

1.5.4 Pszichiátriai betegségek

A pszichiátriai betegségek nagyon szoros összefüggést mutatnak az öngyilkossággal. A szuicid kísérletet elkövetők több, mint 90%-ánál pszichiátriai betegség diagnosztizálható (Hirschfeld & Russell, 1997), a befejezett öngyilkosságot elkövetők körében pedig 95%-ban van jelen valamilyen pszichiátriai betegség.

A pszichiátriai betegség súlyossága összefüggést mutat a szuicid rizikóval (Schreiber et al., 2010). Egy metaanalízis eredményei alapján az öngyilkossági rizikó 8,6% volt azon betegek körében, akiket pszichiátriai osztályon kezeltek és szuicid gondolataik voltak, 4% azon betegeknél, akiket valamilyen affektív kórkép miatt kezeltek osztályon, de nem voltak szuicid gondolataik, 2,2 % a pszichiátriai járóbetegek körében, míg kevesebb, mint 0,5 % az átlagpopulációban (Bostwick & Pankratz, 2000). Ha egyszerre több pszichiátriai betegség is fennáll, az tovább növeli a rizikót (Keller & Hanks, 1995).

A depresszió, alkohol- vagy egyéb élvezeti szerfüggőség, bipoláris zavar, személyiségzavarok, skizofrénia (Palmer et al., 2005), pánikzavar, poszttraumás stressz-zavar, delírium (utóbbi három összefoglaló néven: szorongásos zavarok) (Sareen et al., 2005) mutatnak leginkább összefüggést a szuicidummal.

1.5.5 Családi állapot

Az öngyilkosság gyakoribb azok körében, akik egyedül élnek, szemben a házasságban élőkkel, mely utóbbi állapot védő hatású. Egy 36 tanulmányt vizsgáló metaanalízis alapján a rizikónövekedés közel kétszeres az egyedül élők körében (Kyung-Sook et al., 2018).

1.5.6 Szexuális kisebbség

A szuicid viselkedés rizikója emelkedett a szexuális kisebbséghez tartozó csoportokban (Schreiber et al., 2010). Egy metaanalízis szerint, mely 46 tanulmányt vetett össze, az öngyilkossági kísérletek száma 12 hónap alatt két-háromszorosa volt a szexuális kisebbséghez tartozók között, mint a heteroszexuális populációban. A szám a biszexuális csoportban volt a

legmagasabb. Az élettartam-prevalencia közel négyszerese volt a szexuális kisebbségi csoportok körében (Salway et al., 2019).

1.5.7 Reménytelenség

A reménytelenség érzése számos pszichiátriai betegségben megjelenik, szoros összefüggést mutat az öngyilkossággal. Egy metaanalízis szerint, melyben 166 tanulmányt vizsgáltak, a reménytelenség-érzés összefüggést mutatott a szuicid gondolatokkal, kísérletekkel és befejezett öngyilkosságokkal (Ribeiro et al., 2018).

1.5.8 Foglalkozás, iskolai végzettség

Az alacsonyabb iskolai végzettségűek körében emelkedett öngyilkossági rátát találtak (Schreiber et al., 2010). A szuicid magatartás szintén magasabb a szakképzettséget nem igénylő munkát végzők körében, mint a szakképzettséget igénylő munkát végzők körében (McIntosh, 2016). Egy 34 tanulmányt vizsgáló metaanalízis azt találta, hogy az alacsonyabb képzettséget igénylő munkát végzők körében szignifikánsan magasabb volt az öngyilkossági esetek száma (Milner et al., 2013). A munkanélküliség szintén emelkedett szuicid rizikóval jár együtt (Schernhammer & Colditz, 2004). A magasabb szakképzettséget igénylő foglalkozást űzők körében alacsonyabb öngyilkossági kockázatot találtak, mint az átlagos szakképzettségű dolgozók körében (Schreiber et al., 2010). Ellenben az orvosok körében vizsgálva emelkedett szuicid rizikó mutatható ki. Egy metaanalízis, mely 25 tanulmányt vizsgált, azt találta, hogy mind a női, mind a férfi orvosok körében magasabb az öngyilkossági ráta, mint az átlagpopulációban (Schernhammer & Colditz, 2004).

1.5.9 Nem pszichiátriai krónikus betegségek

A szuicid magatartás rizikója növekszik a krónikus betegségek fennállásával, úgymint a diabetes mellitus, koszorúér-betegségek, porckorong-rendellenességek és egyéb gerincbetegségek, asthma bronchiale, krónikus obstruktív tüdőbetegség, maradványtünetekkel járó stroke, vagy egyéb betegségek. A közelmúltban történt műtéti beavatkozás úgyszintén emelkedett szuicid rátával jár (Kontaxakis et al., 1988). Ezen állapotok jelentős fájdalommal és életminőség-romlással járhatnak, kihatnak a mindennapi tevékenységekre, szociális kapcsolatokra, a betegségekre szedett gyógyszerek gyakran súlyos mellékhatásokkal járnak.

1.5.9.1 Krónikus fájdalom

A hosszú ideje tartó fájdalom jelentős mértékben rontja az életminőséget, így nem meglepő, hogy a krónikus fájdalom gyakran jelen van azon személyekben, akik öngyilkosságot terveznek vagy követnek el. Esetükben a leggyakoribb fájdalmak a krónikus hátfájás, a daganatos fájdalom és az arthritis (Schreiber et al., 2010). Egy retrospektív vizsgálat, mely 11 évre visszamenőleg vizsgált több, mint 120.000 öngyilkossági halálesetet azt találta, hogy a krónikus fájdalom az esetek 9%-ában volt jelen, azonban mivel az adatokat a halálesetek után gyűjtötték, feltételezik, hogy ez a szám valójában ennél magasabb (Petrosky et al., 2018). A krónikus fájdalommal küzdők körében a leggyakoribb öngyilkossági módszer a lőfegyver használata (54%), illetve az ópiát-túladagolás (16%) volt (Schreiber et al., 2010).

Az öngyilkossági kísérlet élettartam-prevalenciája a krónikus fájdalommal küzdő személyek körében 5 és 15% közötti, a szuicid gondolatoké pedig 20% körül van (Racine, 2018).

1.5.9.2 Neurológiai betegségek

A neurológiai betegségek emelkedett szuicid rizikóval járnak (Erlangsen et al., 2020). Számos olyan neurológiai kórkép van, melyre jelenleg nem áll rendelkezésre oki terápia, és jelentős mozgáskorlátozottsággal, fájdalommal, illetve az önellátóképesség csökkenésével jár. Többek között a traumás agysérülést elszenvedettek körében összefüggést mutattak ki a befejezett öngyilkossággal (Bahraini et al., 2013).

1.5.9.3 Testtömeg-index

A BMI értékeket összefüggésbe hozták a depresszióval és ezáltal az öngyilkossági kockázattal, egy 46 755 személyen végzett prospektív vizsgálat férfiak körében a testtömeg-index és a szuicid rizikó között fordított arányosságot találtak, a magasabb BMI összefüggésben volt az alacsonyabb öngyilkossági kockázattal (Mukamal et al., 2007).

1.5.9.4 Gyermekkori traumák

Az öngyilkossági rizikó emelkedett azon felnőttekben, akik gyermekkori bántalmazás áldozatai voltak. Egy öt prospektív tanulmányt vizsgáló metaanalízis szerint az öngyilkossági kísérletek száma közel kétszerese volt azon felnőttekben, akik gyermekkorukban szexuális bántalmazás áldozatai voltak, szemben a nem-bántalmazott csoporttal (Devries et al., 2014).

1.5.9.5 Lakókörnyezet

Egy 2017-es amerikai tanulmány azt találta, hogy a vidéken élők körében gyakoribb volt a szuicid viselkedés, mint a nagyvárosban élők között (Rubin, 2017).

1.5.9.6 Genetika és családi anamnézis

A családban előforduló öngyilkosság növeli a szuicid rizikót (Qin et al., 2002). Ikervizsgálatok alapján feltételezhetjük, hogy az öngyilkosságnak a környezeti tényezők mellett genetikai meghatározottsága is van, egyértelmű, hogy maga az öngyilkosság, vagy az esetlegesen mögötte álló pszichiátriai betegség öröklődik (Egeland & Sussex, 1985).

A családi, örökbefogadási és ikervizsgálatok egyértelműen a genetikai tényezők jelentős szerepét mutatják az öngyilkossági viselkedésben, amelyek hozzájárulnak a különböző vizsgálatokban becsült 30-55% közötti öröklődéshez (Tidemalm et al., 2008), amelynek átlaga 43%, ami általában véve hasonló a pszichiátriai betegségek öröklődéséhez, de legalábbis részben független az affektív zavarok genetikai átvitelétől (Bostwick & Pankratz, 2000). Az öngyilkosságot befejezők rokonainál 10-szeres az öngyilkossági viselkedés kockázata, és az egypetéjű ikerpároknál az öngyilkossági viselkedés - beleértve a kísérletet és a befejezettet is - 175-szörös relatív kockázata a kétpetéjűekhez képest (Palmer et al., 2005).

1.5.9.7 Lőfegyverhez való hozzáférés

Az Amerikai Egyesült Államokban az öngyilkosságok legnagyobb hányadát lőfegyverrel követik el. Évente több, mint 20 000 lőfegyverrel elkövetett öngyilkosságot regisztrálnak az országban (Kaufman et al., 2018). A fegyverekhez való hozzáférés szigorítása csökkentheti az öngyilkosságok számát. Egy 10 tanulmányt vizsgáló metaanalízis kimutatta, hogy a befejezett öngyilkosságok aránya háromszorosa volt azok körében, akiknek hozzáférése volt valamilyen lőfegyverhez, mint azoknál, akiknek nem volt (Anglemyer et al., 2014). Azt is bebizonyították, hogy a fegyverhez való hozzáférés csökkentése nem növeli az egyéb módon elkövetett öngyilkosságok számát (Anglemyer et al., 2014; Mann & Michel, 2016). A kérdés azért is különös figyelmet érdemel, mert a szuicid szándék a legtöbbször tranziens, impulzív, a lőfegyverek által elkövetett öngyilkosság pedig kifejezetten magas letalitású.

1.5.9.8 Média

A média közlései az öngyilkossági esetekről növelhetik a szuicid rizikót a populációban. Azt találták, hogy az általános öngyilkossági jelentések nem növelték a szuicid esetek számát, ellenben a hírességek által elkövetett öngyilkosságok hatására 13%-kal nőtt a szuicidum a populációban. Amennyiben az alkalmazott módszert is közölték, úgy 30%-kal nőtt az ugyanazon módszer általi öngyilkosságok száma a populációban (Gunnell & Biddle, 2020; Niederkrotenthaler et al., 2020).

Több releváns cikk született például a „Szomorú vasárnap” című dal nemzetközi szuicid epidémiát kiváltó hatásáról is (Stack et al., 2008).

1.6 Az öngyilkosság protektív tényezői

A szuicid viselkedés protektív tényezői kevésbé kutatottak és ismertek. A szociális támogatás és a családi környezet védőfaktorok (Kleiman & Liu, 2013). A terhesség és a szülővé válás szintén csökkenti az öngyilkossági rizikót (Qin & Mortensen, 2003) csakúgy, mint a vallásosság és a vallásgyakorlás (Stack & Lester, 1991). Általában a vallások követése védőfaktort jelent, bár ez vallásonként kis mértékben különböző mértékű lehet. A római katolikus vallásúak körében például alacsonyabb szuicid rátát találtak, mint a zsidó vallásúak között (Tringer, 2010). A rendszeres fizikai tevékenység, sport szintén védő hatású az öngyilkossággal szemben.

1.7 Öngyilkosság és pszichiátriai betegségek összefüggései

1.7.1 Depresszió

Az öngyilkosság esélye az átlag populációhoz viszonyítva 26-szoros a depressziósok körében. Mind az unipoláris, mind a bipoláris depresszió emelkedett öngyilkossági rizikóval jár. A depresszióval diagnosztizált betegek megközelítőleg fele elkövet öngyilkossági kísérletet, 20%-uk befejezett öngyilkosságot követ el. A szuicid kísérletet elkövetők között 80%-ban jelen

vannak depressziós tünetek. Ezen diagnózissal élő betegek körében, férfiak esetében 400/100.000 fő, míg nők esetében 200/100.000 fő az öngyilkosságok száma, ami igen magas (Tringer, 2010). Kiemelendő az Arató és munkatársai által Budapesten végzett retrospektív vizsgálat, melyben az öngyilkosságban elhunytak 63,5 %-ában találtak depressziós betegséget (Arató et al., 1988).

1.7.2 Alkoholbetegség

Az alkoholfogyasztás világszerte emelkedő tendenciát mutat az elmúlt évtizedekben. Az alkoholabúzus gyakran társul más pszichiátriai betegségekkel, ugyanakkor az alkoholnak szerepe lehet azon öngyilkosságokban is, ahol a pszichiátriai anamnézis negatív.

Az akut alkoholhasználat összefüggésben áll az öngyilkossággal. Gyakran ki tudtak mutatni emelkedett véralkoholszintet az öngyilkosságot elkövetők között (Sher, 2006). Ezen személyek gyakrabban alkalmaznak magasabb letalitású módszereket, ami magyarázható lehet a csökkent gátlásokkal, impulzivitással és károsodott ítélőképességgel. Az alkoholdependencia szintén emeli a szuicid rizikót.

Különösen veszélyeztetettek a szuicid rizikó szempontjából azon alkoholt fogyasztó középkorú, vagy idősebb férfiak, akiknek egyéb pszichiátriai betegségük is van, például hangulatzavar (Sher, 2006). Arató és munkatársai budapesti kutatásában a szuicid esetek körében 20%-ban találták meg az alkoholizmus fennállását, önmagában vagy affektív kórképpel együtt (Arató et al., 1988).

1.7.3 Inszomnia

Régóta ismert, hogy az inszomnia különböző mentális betegségekre hajlamosít, de újabban azt találták, hogy nem csak más pszichiátriai betegségeken keresztül, hanem önmagában is emeli a szuicid rizikót (McCall & Black, 2013).

1.7.4 Poszttraumás stressz-zavar

Az új, szokatlan életkörülményekhez az embernek alkalmazkodnia kell, az alkalmazkodást befolyásolhatja az új stresszor erőssége, az egyéni érzékenység. A belső és külső tényezők együttesen alakítják ki az új helyzetre való adaptív, vagy maladaptív válaszokat. A maladaptív megküzdési stratégiát alkalmazkodási zavarnak tekintjük, melynek része lehet az öngyilkossági

gondolatok, a fokozott öngyilkossági veszélyeztettség. Az alkalmazkodási zavarra továbbá jellemző az érzelmi labilitás, a distressz, a szociális szerepekben való elégtelen működés.

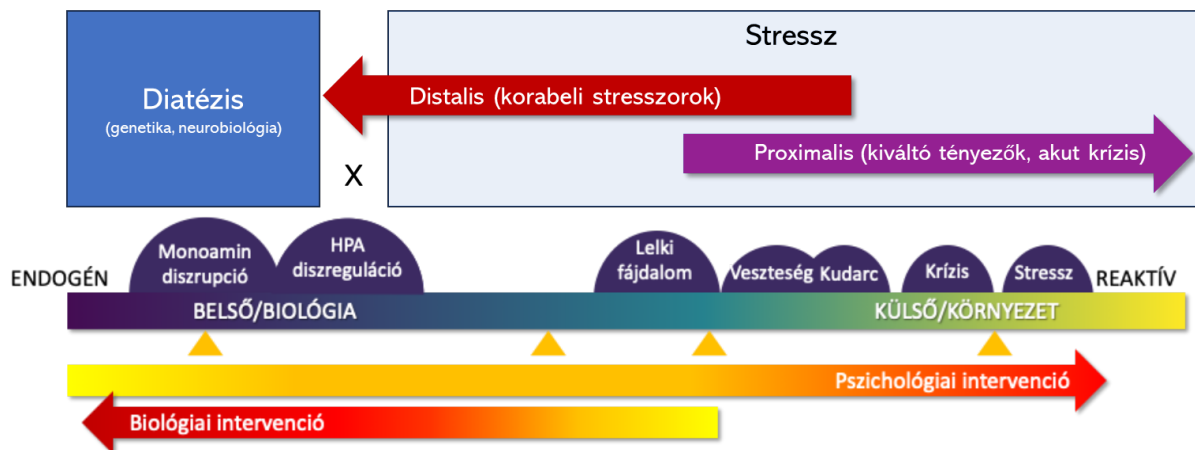
A stresszhatásra kialakuló pszichiátriai zavarokhoz soroljuk az akut stresszreakciót, a poszttraumás stresszzavart, a személyiség tartós változását katasztrófa átélése után. Traumatikus eseményt átélt személyeknél nagyobb százalékban fordulnak elő öngyilkossági gondolatok, illetve súlyos trauma következménye gyakran öngyilkos viselkedés. A trauma oka lehet tárgyvesztés (pl. hozzátartozó halála), szégyen, bűntudat és nárcisztikus sérelem. Megfigyelték, hogy a Trobriand-sziget őslakói öngyilkosságot követtek el a házasságtörés okozta megszégyenülés miatt. Leírták továbbá, hogy a súlyos gyermekkori traumatizáció, ezáltal a kialakult bűnösség érzés szintén megnöveli az öngyilkos késztetéseket. (Turecki et al., 2019)

1.8 Stressz-diatézis modell

Jelenleg széles körben elfogadott, hogy az öngyilkosság egy olyan komplex emberi jelenség, mely egy dinamikusan változó folyamat végpontjaként értelmezhető. A stressz-diatézis modell Mann (1999) által egy olyan pszichológiai modell (3. ábra), mely bizonyos emberi viselkedéseket egy örökletes sérülékenységgel és az átélt tapasztalatokból eredő stressz együttes hatása által próbál magyarázni. A modell tág értelmezési keretet ad az öngyilkos viselkedés komplex megértéséhez. A modell szerint a negatív életesemények, krízisállapotok, veszteség-élmények a biológiai sérülékenységgel talaján kibontakozó különböző személyiségvonások és mentális zavarok járulnak hozzá ahhoz a bonyolult folyamathoz mely végül az öngyilkossághoz vezet.

A személyiségfejlődés során, illetve a felnőtt korban a személyt érő különböző traumák, stressz, negatív életesemények és lélektani krízisek hozzájárulhatnak az öngyilkos viselkedés kifejlődéséhez. A szuicid kísérletet elkövetők egyes csoportjainál a negatív életesemények gyakori előfordulása szoros pozitív kapcsolatban állt a depresszióval, a reménytelenséggel, az indulatossággal, míg az önértékeléssel negatív összefüggést mutatott. A negatív történéseknek szerepe lehet a személyiség diszharmonikus fejlődésében, negatív életesemények hatására, mint például anyagi problémák, interperszonális konfliktusok, társadalmi támogatás hiánya inadekvát coping mechanizmusok által végül öngyilkos viselkedést eredményezhet. A

pszichológiai tényezők biológiai környezetbe ágyazottan egymást kölcsönösen felerősítve a gén-környezeti interakció által járulhatnak hozzá a szuicid folyamat kialakulásához. (Vörös, 2011)



3. ábra: A szuicid viselkedés stressz-diatézis modellje alapján

1.9 Az öngyilkosság neurobiológiája

Az öngyilkos viselkedés bonyolult biológiai, pszichológiai és környezeti tényezők egymásra hatásának eredménye. Fontos szerepe van a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengelynek a környezeti ingerekre adott válaszreakciókban, a stresszválaszban. E rendszer hibás működése, mely lehet alul-vagy túlműködés, számos kórkép etiológiájában számottevő tényező. A mellékvese által termelt kortizol alacsony szintje depressziós, míg magas szintje szorongásos tüneteket okozhat.

Az öngyilkos viselkedés kutatása során számos etiológiai modell került leírásra, mellyel magyarázni próbálták a kialakulását. A stressz-vulnerabilitás modell szerint a genetikai háttér és szerzett, élet során ható pozitív és negatív életeseményekkel, környezeti faktorokkal együtt meghatározzák az egyén vulnerabilitását (Wasserman, 2021).

Számos kutatás vizsgálta a biológiai rizikófaktorok fontosságát az öngyilkossági magatartásban. Genetikai vizsgálatok felvetették több gén szerepét is a szuicid viselkedésben

(pl. szerotonin transzporter gén *5-HTTLPR* polimorfizmusa, triptofán-hidroxiláz-2, *GABRA6*, 5-HT_{2a} receptor, BDNF – brain derived neurotrophic factor, dopamin D₂ receptor, COMT, MAO, alfa-2a adrenerg receptor, ACE, apolipoprotein-E, SSAT -spermine/spermidine N(1)-acetyltransferase gene), de ezek szignifikáns összefüggését az öngyilkossággal nem bizonyította minden vizsgálat (Tsai et al., 2011). Ugyanakkor a kimutatható családon belüli halmozódás az öngyilkosság genetikai rizikója mellett szól (Brezo et al., 2008).

Magyarországon Arató írta le, hogy a *violens* öngyilkosságban elhunytak cerebrospinalis folyadékában alacsonyabb 5-hidroxi-indolecetsav (5-HIAA) szint mérhető, ami a szerotonin-anyagszere alacsonyabb szintjét támasztja alá (Banki et al., 1984).

Feltételezések szerint több útvonal megváltozott működése is hozzájárul az öngyilkos viselkedés neurobiológiai hátteréhez. Összességében a szerotonerg rendszer az öngyilkos viselkedés egyik legígéretesebb diagnosztikai, prediktív és terápiás indikátoraként jelent meg (Johnson et al., 2022). A szerotonerg rendszer rendellenességeit később a megváltozott gyulladásos útvonalakkal, a kynurenin-rendszerrel és más monoaminerg és neurotrófikus jelátviteli útvonalakkal is összekapcsolták. A szerotonerg és dopaminerg rendszert kódoló géneket, valamint az agyi eredetű neurotrófikus faktort (BDNF), a THP1-et vizsgálva összefüggést mutattak korábbi tanulmányokkal, amelyek az agresszióval összefüggő alacsonyabb 5-HIAA agy-gerincvelői folyadék (CSF) szintekről számoltak be, ezáltal növelve az impulzivizást és így az öngyilkossági kísérletek magasabb kockázatát. Az alacsonyabb központi BDNF és BDNF mRNS szint és csökkent BDNF TrkB receptor és a teljes hosszúságú vagy csonka izoformák mRNS expressziós szintje bizonyos agyi régiókban (prefrontális kéreg -PFC- és hippokampusz) az öngyilkosság áldozatainak agyában (Dwivedi et al., 2003). Továbbá korrelációt mutattak ki a magasabb metilációs státusz és az alacsonyabb BDNF mRNS-expresszió között, ami a metiláció transzkripciót gátló hatására utal, és felveti annak lehetőségét, hogy a neuroplaszticitást befolyásoló epigenetikai szabályozásnak potenciális szerepe lehet az öngyilkosságban (Kim & Lee, 2017).

A neuroendokrin rendszer elégtelen működése, amely elsősorban a HPA-tengely gátolt működéséhez kapcsolódik és amelyet a korai életkori kedvezőtlen események és a hippokampusz glükokortikoid-receptor (GR) aktivitásának diszregulációja közötti összefüggés magyaráz, az öngyilkossági viselkedés egyik fő kockázati tényezője lehet. A gyermekkori

trauma során a GR-expresszió abnormálisan csökken és a HPA tengely működés zavarát okozhatja, ezáltal fokozott öngyilkossági kockázattal járhat. A gyermekkori táplálkozási elégtelenség, az anyai szeparáció és a gyermekkori bántalmazás korai rizikófaktorok tekinthető, mely a HPA tengely sérült működése miatt a megváltozott stresszreakció által képes növelni az öngyilkossági viselkedés valószínűségét (Carballo et al., 2008).

A neuroinflammáció kiemelkedő szerepét az újabb kutatások bizonyítják, amely szerint az abnormális proinflammatorikus citokinszintek az öngyilkos viselkedés patofiziológiájában egyre inkább szerepet játszanak (Serafini et al., 2021). Összességében az öngyilkosság fokozott kockázatának kitett betegeknél specifikus gyulladásos elváltozások azonosíthatók a központi idegrendszerben, az agy-gerincvelői folyadékban (CSF) és a periférián.

Az endokannabinoidok lehetséges szerepét az utóbbi években az öngyilkos viselkedés lehetséges biomarkereként vizsgálták. A közelmúltban az endogén kannabinoidok, például az anandamid (AEA) és az N-palmitoylethanolamid (PEA) abnormálisan magasabb szérumszintjét találták az öngyilkossági kísérletet elkövetőknél a pszichiátriai kontrollokhoz képest, ami arra utal, hogy az endokannabinoidok hiperaktivitása hozzájárulhat az öngyilkos viselkedéshez (Herranz-Herrer et al., 2020).

Emellett vizsgálták a koleszterinszint és az öngyilkossági magatartás közötti kapcsolatot, ez volt az első tanulmány, amely kimutatta a magas szérum összkoleszterin-koncentráció és a violens öngyilkosság fokozott kockázatának pozitív kapcsolatát (Tanskanen et al., 2000).

1.9.1 A szerotonerg rendszer összefüggése az öngyilkossággal

A szerotonin (5-hidroxitriptamin) egy monoamin típusú neurotranszmitter, mely számos funkcióval rendelkezik. Ezen funkciók jelenleg nem teljes egészében ismertek, de feltételezhetően kulcsszerepe van a viselkedési folyamatokban: az étvágy szabályozásában, az érzelmi életben, az alvás-ébrenlét ciklus szabályozásában, motoros és kognitív folyamatokban (Hrdina, 1996). A szerotonin transzporter farmakológiai szempontból kiemelt jelentőséggel bírt az elmúlt évtizedekben a hangulati labilitás szempontjából, az SSRI bevezetése forradalmian hatott az affektív zavarok kezelésében. A molekula a tudományos kutatások fókuszában van, a kutatások ellentmondásos eredményei arra utalnak, hogy genetikai szinten jóval összetettebb rendszerek szerepelnek a mentális zavarok, öngyilkosság hátterében, mint azt addig gondolták,

sem a környezeti faktorok, sem a genetikai faktorok önmagukban nem tehetők felelőssé. (Gonda, 2008). Az 5-HTT szerotonin transzporter proteint az SLC6A4 (Solute Carrier Family 6 Member 4) gén kódolja. Az *5-HTTLPR* (serotonin transporter-linked promoter region) ennek a génnek a promóter régióját jelöli, melynek polimorfizmusa szerepet játszhat affektív betegségekben, az antidepresszáns terápiára adott válaszban, így a szuicid viselkedésben. Kimutattak hosszú (L) és rövid (S) allélokat. Megkülönböztetünk L_A és L_G variánsokat, ugyanis felfedeztek egy A/G SNP-t (single-nucleotide polymorphism) az L allélen (Kobiella et al., 2011). Számos kutatás vizsgálta a különböző *5-HTTLPR* allélvariációk és az öngyilkosság közötti összefüggést, mely a mai napig nem tisztázott. Vannak vizsgálatok, melyek szignifikáns összefüggést írnak le az *5-HTTLPR* polimorfizmus és az öngyilkosság között (Bondy et al., 2000; Wasserman et al., 2007). Más vizsgálatok nem találtak egyértelmű összefüggést (Bokor et al., 2017; Rujescu et al., 2001). Van olyan vizsgálat, mely ki tudta mutatni az *5-HTTLPR* genotípus és a major depresszió közti összefüggést, de közvetlenül az öngyilkossággal nem talált összefüggést (Mann et al., 2000).

Az öngyilkos és depressziós betegek agy-gerincvelői folyadékának alacsony 5-HIAA-szintje (Kyung-Sook et al., 2018; Sareen et al., 2005), és az öngyilkos agy különböző releváns régióiban a szerotonin transzporter alacsonyabb expressziójáról szóló későbbi jelentések (Salway et al., 2019) alapján a szerotonerg rendszert már korán kapcsolatba hozták az öngyilkos viselkedéssel, és ezt követően a szerotonerg rendszer génjei elsődleges jelekké váltak az öngyilkosság genetikai hátterének kutatásában. Már a pszichiátriai genetika korai korszakában a figyelem az *5-HTTLPR-re*, egy 44 bázispáros inszerciós-deléciós polimorfizmusra (rs4795541) összpontosult, amely a transzkripció starthelytől felfelé helyezkedik el a promóter régióban, és szerepet játszik a 17. kromoszómán (17q11.2) található *SLC6A4* szerotonin transzporter gén szabályozásában, amely a szerotonin visszavételéért felelős preszinaptikus transzmembránfehérjét kódolja. Az *5-HTTLPR* 14 ismétlődésű rövid variánsa (s allél), amely a 16 ismétlődésű hosszú variánshoz (l allél) képest csökkent expresszióhoz járul hozzá (McIntosh, 2016; Milner et al., 2013), összefüggést mutatott számos, az öngyilkos viselkedés megjelenésével kapcsolatos jelenséggel, beleértve a depressziót (Chang et al., 2013), az affektív temperamentumot (Schernhammer & Colditz, 2004), az agressziót (Crump et al., 2014) és az impulzivitást (Petrosky et al., 2018), különösen a környezeti stresszel összefüggésben. Az *5-HTTLPR-t* az öngyilkossági gondolatok fokozott kockázatában szerepet játszó

személyiségjegyek háttérében is kimutatták, beleértve például az alexitímiát (Erlangsen et al., 2020), ami hasznosnak bizonyulhat az öngyilkossági kockázat előrejelzésében, szűrésében és kezelésében (Bahraini et al., 2013). Bár számos későbbi vizsgálat foglalkozott az *5-HTTLPR* öngyilkosságban és a kapcsolódó kockázati tényezőkben betöltött szerepével, e vizsgálatok ellentmondásos eredményei miatt nincs egyetértés.

Az öngyilkosság vizsgálata különösen nehéz, mivel megnyilvánulásai, és feltehetően okai is rendkívül heterogének. Ez a sokféleség gyakran ellentmondásos kutatási eredményekhez vezet, ezért egy adott vizsgálati mintán belül kiemelten fontos az öngyilkosság különböző típusainak elkülönítése (violens, nem violens, befejezett, kísérlet). Azonban mivel az öngyilkosság vizsgálata nehéz, a korábbi vizsgálatok ezt figyelmen kívül hagyták a minta-elemszám növelése érdekében. Emellett sok esetben nehéz megállapítani, hogy a halál oka valóban öngyilkosság volt-e. A fentiekben említettek és számos egyéb ok következtében nem tisztázott az *5-HTTLPR* és az öngyilkosság kapcsolata.

1.9.2 (Neuro)inflammáció és az öngyilkosság összefüggései

A citokinek a szabályozó polipeptidek heterogén csoportja, amelyeket immunkompetens sejtek, például limfociták és makrofágok bocsátanak ki és szerepet játszanak a szervezet védekező és a szövetek helyreállítási folyamataiban és amellett, hogy képesek átjutni a vér-agy gáton aktív szállítással, az agyban is termelődnek az idegsejtekben, asztrocitákban és aktivált mikroglia-sejtekben, így közvetlen kapcsolatot biztosítanak az immunrendszerrel (Blackwell & Christman, 1996). A citokineket egyre inkább hírvivő molekulákként ismerik el, amelyek modulálják a neuroendokrin funkciókat, részt vesznek a neuroinflammatorikus és neurodegeneratív folyamatokban, és szerepet játszanak idegrendszeri fejlődési rendellenességekben és neurobiológiai stresszel kapcsolatos állapotokban, például hangulatzavarokban vagy öngyilkosságban (Keaton et al., 2019). A proinflammatorikus citokinek, az *IL-6*, *IL-1* és a *TNF-alfa* tűnnek a legrelevánsabbnak, figyelembe véve agyi hatásukat és az egyik legfigyelemreméltóbb és legrelevánsabb jellemzője a pleiotrópia (Serafini et al., 2021).

Az *IL-6* az immunreakciók pleiotróp citokin közvetítője, amelynek funkciói közé tartozik az akut fázisú fehérvérjék termelése a májban, a B-limfociták proliferációja és differenciálódása, az oszteoklasztok aktiválása és láz indukciója az agyban (E. Y.-C. Ting et al., 2020). Az *IL-6*

jelátvitelnek két típusa van: a gyulladáscsökkentő vagy klasszikus út, és a proinflammatorikus út vagy transzszignalizáció. Az IL-6 a klasszikus úton kötődik a membránhoz kötött IL-6R-hez, és a proinflammatorikus úton az oldható IL-6R-hez. A proinflammatorikus útvonalat az agy különböző sejtípusai használják. Az IL-6 közvetlenül kötődhet a központi idegrendszer neuronjainak receptoraihoz, és kimutatták, hogy közvetlenül befolyásolja az akciós potenciálok kiváltását, amelyek befolyásolhatják az érzelmek és a viselkedés változásait, beleértve az öngyilkossági szándék és viselkedés fokozott kockázatát (Keaton et al., 2019).

A citokinek, köztük az *IL-6*, számos mechanizmuson keresztül járulnak hozzá az agy és a viselkedés változásaihoz. A citokinreceptorok, beleértve az IL-6 receptorokat is, specifikus agyi régiókban találhatók, és így közvetlen hatást gyakorolhatnak az idegsejtek működésére, és specifikus hatásokat válthatnak ki a viselkedésre és az érzelmekre; például az IL-6 receptorok a medulla oblongata, a hipotalamusz, a hippocampusz, a cerebellum és a prefrontális kéreg szerotonin neuronjain helyezkednek el. A citokinek ezenkívül módosítják a monoamin neurotranszmitterek és különösen a szerotonin és metabolitok koncentrációját és működését az öngyilkosság patofiziológiájában szerepet játszó különböző agyi régiókban, beleértve a prefrontális kéreg, a hippocampuszt és az amygdalát. A citokinek a HPA-tengely működésében is változásokat idéznek elő, a másik fő rendszer, amely az öngyilkos viselkedésben szerepet játszik. Ezenkívül a gyulladás és a megnövekedett citokinszint szintén összefügg a kinurenin útvonal aktiválásával a metabolitok downstream termelődésével, ami hatással van a glutamát neurotransmissziójára. Végso soron a szabályozó corticostriatalis körök megzavarása a megnövekedett citokinszint következtében a végrehajtó funkciók, az érzelemszabályozás, a reménytelenség és az impulzivitás rendellenességeihez vezet, ami hozzájárul az öngyilkossági sebezhetőséghez. Tekintettel azonban a központi idegrendszerben betöltött szerepükre, a citokinek, beleértve az IL-6-ot, nagy valószínűséggel jelentős hatást gyakorolnak a magzati és későbbi idegrendszeri fejlődésre (Ratnayake et al., 2013).

A korábbi tudományos áttekintések arra a következtetésre jutottak, hogy a neuroinflammáció döntő szerepet játszhat az öngyilkos viselkedés patofiziológiájában, beleértve az öngyilkos gondolatokat, kísérleteket és a befejezett öngyilkosságot. Felmerült a kérdés, hogy a gyulladásos válasz lehetséges moderátorai esetlegesen növelik az öngyilkossággal szembeni sebezhetőséget vagy rezilienciát. (Serafini et al., 2020) A magasabb proinflammatorikus

citokinek koncentrációja a vérben, a liquorban, a post mortem agyban az öngyilkos viselkedéshez kapcsolódnak, ami arra utal, hogy a citokinek hatással lehetnek a veszélyeztetett egyének öngyilkos viselkedésére. A citokinek közül a leggyakrabban az IL-6 a hozható összefüggésbe az öngyilkos viselkedéssel (Dolsen et al., 2021; Miná et al., 2015). Az IL-6-ot a serkentett makrofágok, monociták, fibroblastok és endothelsejtek állítják elő, újabb kutatások szerint az idegrendszerben is előállítódik a mikroglia sejtekben. Az IL-6 fokozza a májban az akut fázis fehérjék előállítását, serkenti a limfociták differenciálódását, az aktivált B-limfociták plasmasejttekké történő átalakulását és az immunglobulinok termelését. Az IL-6 fokozott termelését a Tumor Necrosis Faktor- α , Interleukin-1 β és a thrombocita eredetű növekedési faktor idézik elő a makrofágok serkentésével. A gyulladásos folyamat során gyulladást csökkentő (antiinflammatorikus citokinek), valamint egyéb másodlagos mediátorok is képződnek, melyek ezáltal a gyulladásos folyamatot szabályozzák. Fontos tehát, hogy az IL-6 szerepe komplex, az egészség fenntartása, betegség elkerülése szempontjából szabályozott mennyiségben van szükség rá. Ismert, hogy az autoimmun betegségekben túlzott, vagy szabályozatlan IL-6 termelődés áll fenn, mint például a reumatoid arthritis és egyéb idült gyulladásos megbetegedések.

Az IL-6 és más citokinek szerepének megértése a mentális betegségekben még mindig komoly és mélyreható kutatásokat, további vizsgálatokat igényel, hogy megértsük a citokinek szerepét az öngyilkossági viselkedésben. Az öngyilkosság megelőzésében és a mentális egészség támogatásában fontos szerepe van annak, hogy megértsük a gyulladásos fehérjék szerepét és esetlegesen előre jelezhető legyen az öngyilkossági rizikó. A mentális betegségek nem immunológiai megbetegedések, azonban az immunrendszer aktiválása révén részt vesz számos tünet megjelenésében.

1.10 Az öngyilkosság genetikája

Az öngyilkosság genetikai felépítése kevésbé ismert, ami akadályozza a biomarkerek vagy genetikai előrejelzők meghatározását. Bizonyos gének, genetikai variációk összefüggésbe hozhatók az öngyilkossági kísérletekkel vagy gondolatokkal. Az öngyilkossághoz kapcsolódó genetikai kutatásokat elsősorban a családi összefüggésekben és közeli hozzátartozók körében

végezték. Az eredmények sokféle képet mutattak, azonban számos kutatás összefüggést talált, hogy bizonyos genetikai tényezők kapcsolatba hozhatók az öngyilkossági viselkedéssel, befejezett öngyilkossággal. Egyes génvariációk szerepet játszhatnak a neurotranszmittereken keresztül az érzelmi szabályozásban, hangulatban, mely által hatással lehetnek az öngyilkosságra. Az öngyilkosság családi öröklődése részben független a pszichiátriai betegségek öröklődésétől, ami arra utal, hogy az öngyilkosságra jellemző genetikai tényezők genetikai alapú, tulajdonságszerű öngyilkossági kockázathoz vezetnek. Az epidemiológiai, családi és ikervizsgálatok az öngyilkossági fenotípusok öröklődését 17-55% közé becsülik, 43%-ra az öngyilkossági gondolatokat, 55%-ra az öngyilkossági kísérletet és 47%-ra a befejezett öngyilkosságokat (Edwards et al., 2021). Az öngyilkossági kísérlet vagy elkövetés valószínűsége legalább tízszer nagyobb az öngyilkosságot elkövetők hozzátartozóinál, függetlenül a pszichiátriai rendellenességektől (Kim et al., 2005). Az öngyilkos viselkedés SNP-alapú öröklődőképessége sokkal kisebb, mint az epidemiológiai vizsgálatokban becsült öröklődőképesség és a közelmúltban nagy GWAS-okban 3%-ra becsülték az öngyilkossági kísérletek esetében, 5-7%-ra az öngyilkossági kísérletek/halál esetén, továbbá 7,6%-ra az öngyilkossági gondolatok és viselkedés esetén. E kutatási eredmények arra utalnak, hogy a környezeti hatások kulcsszerepet játszanak az öngyilkossági fenotípus kifejeződésében. A legátfogóbb áttekintő vizsgálatok az öngyilkossági fenotípusok hátterében 438 génjelöltet azonosítottak, amelyek többsége szerotonerg génekre, különösen a *TPH*-ra és az *SLC6A4*-re összpontosított. Sokkal kisebb számban vizsgálták a gyulladásban és immunválaszban szerepet játszó géneket (*TNFA*, *IL1*), a dopaminerg géneket (*DRD2*, *DAT1*, *TH*), a HPA tengely génjeit (*CRH*, *FKBP5*, *NR3C1*, *SKA2*), a neurotrófikus vagy neuroplaszticitással kapcsolatos géneket (*BDNF*, *HOMER1*, *NTRK2*, *NRXN1*). Bár e vizsgálatok egyike sem mutatott megbízható összefüggést, a replikáció általános sikertelensége mellett 27 metaanalízis támogatta az *FKBP5*, *NOS1*, *SLC6A4*, *TPH1*, *HTR1B* és *BDNF* variánsok szerepét. Az öngyilkossági fenotípusokra vonatkozó későbbi GWAS-vizsgálatokban ezen gének egyike sem igazolódott. Eddig 31 GWAS vizsgálatot végeztek az öngyilkossági fenotípusokkal kapcsolatban. Az öngyilkossági kísérletre vonatkozó legnagyobb GWAS 12 genom-szerte szignifikáns lókuszt azonosított. Az öngyilkos viselkedést korábban a DNS-metilációval hozták összefüggésbe, az öngyilkosság szempontjából releváns, epigenetikusán módosított génjelöltek közé tartoznak a γ -aminovajsav (GABA) neurotranszmissziót, a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese (HPA) tengellyel

kapcsolatos stresszválaszrendszert és a poliaminrendszert kódoló gének. Összességében úgy tűnik, hogy a DNS-metiláció alapú epigenetikus tényezők meghatározzák több sejtes útvonal diszfunkcióját a neurokognitív és neurovegetatív funkciókban részt vevő kritikus agyi régiókban, ami károsodott információfeldolgozást eredményez (Turecki, 2014). Továbbá úgy tűnik, hogy egyes géneket specifikus epigenetikai módosítók, az úgynevezett nem kódoló mikroRNS-ek kórosan szabályoznak (Smalheiser et al., 2012). A környezeti események és tapasztalatok által befolyásolt epigenetikai változásokra összpontosító EWAS vizsgálatok szintén jelentős eredményeket hoztak (Mirza et al., 2022).

2 Célkitűzések

Kutatásaim során az öngyilkos viselkedésekkel kapcsolatban az alábbi kérdésekre kerestem választ:

1. Gyakoribb-e a szerotonin transzporter gén s allélja öngyilkosság következtében elhunyt személyekben, mint más, természetes okból elhunyt (korban és nemben nem illesztett) személyekben?
2. Van-e összefüggés a szerotonin transzporter genotípusa, az életkor és a nem között öngyilkosság következtében elhunyt személyek esetében?

E célkitűzések vizsgálatára a Budapesti Igazságügyi- és Biztosítás Orvostani Intézetében boncolásra került személyek esetében megállapítottuk a genotípust.

3. Van-e összefüggés az *5-HTTLPR* genotípus, és a korábbi öngyilkossági kísérletek között?
4. Van-e interakció az *5-HTTLPR* genotípus és a koragyermekkori traumák között a korábbi öngyilkossági kísérletek tekintetében?
5. Van-e összefüggés az *5-HTTLPR* genotípus és az öngyilkossági kockázattal összefüggő rizikófaktorok, így a reménytelenség és a szuicid gondolatok között?
6. Van-e interakció az *5-HTTLPR* genotípus, a koragyermekkori traumák, és az aktuális stresszorok között az öngyilkossági kockázattal összefüggő rizikófaktorok, így a reménytelenség és a szuicid gondolatok esetében?

E hipotézisek vizsgálatára a 2588 fős NewMood minta esetében elvégeztük az *5-HTTLPR* genotípus meghatározását, felmértük a korai traumákat és az aktuális, elmúlt egy évben bekövetkezett stresszorokat, adatot gyűjtöttünk a korábbi öngyilkossági kísérletekkel kapcsolatban, illetve felmértük az aktuális reménytelenséget, szuicid gondolatokat, és a halállal kapcsolatos gondolatokat. Külön vizsgáltuk az aktuális stresszorok négy csoportját.

1. Van-e összefüggés az *IL6* gén varianciája, és a korábbi öngyilkossági kísérletek között?
2. Van-e interakció az *IL6* gén varianciája és a koragyermekkori traumák között a korábbi öngyilkosság kísérletek esetében?

3. Van-e összefüggés az *IL6* gén variáciája, és az aktuális szuicid gondolatok, reménytelenség, és halállal való foglalkozás között?
4. Van-e interakció az *IL6* gén variáciája és a koragyermekkorai traumák vagy az aktuális életesemények között az aktuális szuicid gondolatok, reménytelenség, és halállal való foglalkozás esetében?

A fenti hipotézisek vizsgálatára az 1762 fős NewMood mintán vizsgáltuk az *IL6* genotípust, felmértük a korai traumákat és az aktuális, elmúlt egy évben bekövetkezett stresszorokat, adatot gyűjtöttünk a korábbi öngyilkossági kísérletekkel kapcsolatban, illetve felmértük az aktuális reménytelenséget, szuicid gondolatokat, és a halállal kapcsolatos gondolatokat.

3 Módszerek

3.1 Postmortem vizsgálatok

Kutatócsoportunk az elmúlt években számos kutatást végzett a szerotonin transzporter gén és a személyiség, a hangulatzavarok, illetve az öngyilkossággal összefüggésben álló egyéb tényezők közti kapcsolat feltárása érdekében az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet neuropszichofarmakológiai munkacsoportjával, valamint később a Semmelweis Egyetem Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztályával együttműködésben, és számos tanulmányt publikáltak. Nem került elemzésre azonban az öngyilkossággal összefüggésben az *5-HTTLPR* genotípus, kizárólag a lehetséges endofenotípusok összefüggései kerültek fókuszba. Feltételezhető, hogy a violens, befejezett öngyilkosságok esetén az *5-HTTLPR* s allél előfordulása gyakoribb, mint az általános populációban vagy a nem violens öngyilkosságok esetében. Tekintettel a szerotonerg működés nemek közötti különbségeire, valószínűsíthető, hogy a biológiai nem szintén befolyásolja ezt az összefüggést (Bokor et al., 2017).

3.1.1 A szerotonin transzporter gén *5-HTTLPR* polimorfizmusának vizsgálata

A vizsgálatba 200 öngyilkosság következtében elhunyt személyt, valamint 200 nem öngyilkosság miatt elhunyt kontrollszemélyt (természetes és baleseti halálesetek) vontunk be, melyek az Igazságügyi és Biztosítás-Orvostani Intézetben kerültek boncolásra. A mintagyűjtés 2014 január és 2016 június között történt. A vizsgálatba bevont valamennyi boncolásra kerülő személy esetében a halál oka egyértelműen meghatározható volt, a kontrollcsoportnál nagy biztonsággal kizárható volt az öngyilkosság, a vizsgált csoportnál pedig, a bonclelet mellett, sokszor egyéb jelek is (búcsúlevél, korábbi öngyilkossági kísérletek, helyszín elrendezése stb.) öngyilkossági szándékra utaltak. Az öngyilkos-, illetve a kontrollszemélyektől DNS vizsgálat céljára nyálmintát, szükség esetén vérmintát biztosítottunk. Rögzítettük az öngyilkosság körülményeit, típusát. A vizsgálat teljesen anonim módon zajlott. Minden résztvevő egy kódszámot kapott, a kódszám mellé az elhunyt nemét, életkorát és a halálozás típusát rögzítettük. A vizsgálatot az ETT Tudományos és Kutatásetikai bizottsága hagyta jóvá.

Polimeráz láncreakción (PCR) alapuló, már beállított módszerrel végeztük el az *5-HTTLPR* genotípus meghatározását. Vizsgáltuk a szerotonin transzporter gén promoter régiójában elhelyezkedő 44 bázispár méretű inzerció/delécio típusú polimorfizmust és összehasonlítottuk a vizsgálati csoportok között. DNS-t izoláltunk a személyek kódszámával ellátott mintáiból Chelex-eljárással (Bio-Rad, USA). A mintákból izolált DNS koncentrációját spektrofotométerrel megmértük, majd összeállítottuk a PCR reakciót, a DNS templát bemérése során 20 ng DNS-t használtunk. A mintánként 25 µl végtérfogatú reakcióelegy a DNS templát mellett a következőket tartalmazta: 0,1 µM forward primer, 0,1 µM reverse primer, 0,1 mM dNTP, 1,5 mM MgCl₂, 20 µg szarvasmarha szérum albumin (BSA), 1 x puffer (16 mM (NH₄)₂SO₄, 67 mM Tris-HCl (pH=8,8, 25 °C), 0,01% Tween-20) és 0,15 egység Silverstar DNS polimeráz enzim (Eurogentec, Belgium).

A PCR reakciót az alábbi hőmérsékleti profilú program szerint végeztük: a kezdeti denaturációs lépés 94 °C 5 perc, majd az amplifikáció 35 cikluson keresztül 95 °C 30 másodperc, 61 °C 30 másodperc, 72 °C 1 perc volt, ezt követte a végső extenziós lépés, ami 72 °C 10 perc volt.

Poliakrilamid gélelektroforézissel méret szerint elválasztottuk a PCR során keletkezett termékeket, így kétféle allél (s=short, rövid, 484 bp méretű és l=long, hosszú, 528 bp méretű allél) volt elkülöníthető. A 8%-os nem denaturáló poliakrilamid gélbe töltött mintákat 16 °C -on 1000 V, 10 mA, 5 W körülmények között futtattuk horizontális poliakrilamid gélen, majd ezüstfestéssel detektáltuk a keletkezett fragmenseket, és meghatároztuk az egyes mintákban a szerotonintranszporter *5-HTTLPR* genotípusát (ss, sl vagy ll).

3.1.1.1 Statisztikai elemzés:

Khi-négyzet próbával hasonlítottuk össze a genotípus meghatározást követően a genotípusfrekvenciák eloszlását a teljes mintákban (öngyilkos vs. nem öngyilkos, nem violens öngyilkosok vs. kontrollcsoportok, illetve violens öngyilkosok vs. kontroll) és nemenkénti bontásban is. A szakirodalomban bevett módon történt a violens és nem violens öngyilkosságok osztályozása, így a különféle mérgezések kerültek a nem violens, míg minden más elkövetési módszer a violens csoportba (Döme et al., 2010). Nem csak a 3 allélváltozat (ll; ls; ss) gyakoriságát hasonlítottuk össze, hanem a recesszív (ss vs. ll+ls) és a domináns (ll vs. ls+ss) modelleket is alkalmaztuk (Owens et al., 2012). A kutatásunkban az öngyilkosság

körülményeiről, indítékairól, motivációiról nem állt módunkban adatokat gyűjteni, ezek vonatkozásában nem álltak rendelkezésre információk. A vizsgálatba bevont személyeket egy kóddal azonosítottunk. A DNS mintákat anonimizáltan, az intézetünk DNS laboratóriumában tároltuk. Az adatokat leíró statisztikai módszerrel, ANOVA módszerrel, kontingencia táblákkal és logisztikus regresszióval elemeztük. Szignifikáns eltérésnek a $p < 0.05$ értéket tekintettük. Az SPSS 23.0 verziójú programcsomagot használtuk fel a statisztikai analízishez (Bokor et al., 2017).

3.2 Élő személyeken végzett vizsgálatok

Az élő személyeken végzett kutatásunk célja, hogy megvizsgáljuk az *5-HTTLPR* polimorfizmus és az *IL6* gén variációjának hatását nagy európai általános mintán gén x környezeti interakciós vizsgálatokon keresztül. Az *5-HTTLPR* polimorfizmus tekintetében vizsgáltuk a korábbi öngyilkossági kísérletek, öngyilkossági ideációk és korai gyermekkori és aktuális stresszorok összefüggését; az *IL6* gén variációinak hatását a korai gyermekkori nehézségekkel és a közelmúltban bekövetkezett negatív életeseményekkel kölcsönhatásban az öngyilkosság különböző típusaival, beleértve a korábbi öngyilkossági kísérleteket és aktuális szuicid gondolatokat. Jelenleg sok az egymásnak ellentmondó tanulmány, e gének szerepéről egyértelmű állásfoglalás nincs, ennek ellenére az öngyilkossági viselkedést kevesen vizsgálták gén x környezeti interakciós modellekben. Az öngyilkossági kockázat megismerésében fontos ismerni a környezeti hatások által kiváltott biológiai hajlamot.

Az öngyilkos magatartások többsége, mintegy 90%-a pszichiátriai rendellenességekkel összefüggésben fordul elő, de a pszichiátriai betegeknek csak egy kisebb része, mintegy 5%-a hal meg öngyilkosság következtében, ami arra utal, hogy a genetikai és biokémiai tényezőkön, környezeti tényezőkön és stresszorokon kívül, valamint a stresszválasz rendszer működési zavara szintén szerepet játszik az öngyilkosság kialakulásában.

3.2.1 *5-HTTLPR* és *IL6*

3.2.1.1 Résztvevők

A vizsgálatban alkalmazott minta a NewMood projekt (New Molecules in Mood Disorders, Sixth Framework of the EU, LSHM-CT-2004-503474) része volt. Az *5-HTTLPR* vizsgálat

tekintetében összesen 2588 egymással rokoni kapcsolatban nem álló, európai fehér etnikai származású önkéntes résztvevőt toboroztak Manchesterben és Budapesten (1808 nő és 780 férfi) a 18 és 60 év közötti korosztályból, 2005 és 2008 között, háziorvosokon vagy az interneten keresztül (www.newmood.co.uk) akik részére kérdőívsomagot és genetikai mintavételi készletet küldtek. Az *IL6* gén 1762 rokoni kapcsolatban nem álló felnőtt, saját bevallása szerint európai fehér származású egyén esetében került genotipizálásra.

A kritériumok között szerepelt az önkéntes részvétel, a tájékozott beleegyezés aláírása, a genetikai minta biztosítása és a kérdőívsomag visszaküldése. A beválasztás független volt a pszichiátriai anamnézistól. Azokat az alanyokat, akiknek a DNS-mintáját nem sikerült genotipizálni, valamint azokat, akiknél hiányoztak a kérdőíves adatok, kizártuk a statisztikai tesztekben. A vizsgálatot az ETT Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá, és minden tekintetben megfelelt a Helsinki Nyilatkozatban foglalt elveknek. A vizsgálat előtt valamennyi résztvevő tájékozott beleegyező nyilatkozatot írt alá.

3.2.1.2 A vizsgált fenotípusok

A korábbi öngyilkossági kísérleteket (SUIC) önbevallás útján rögzítettük. Az aktuális öngyilkossági kockázatot a Rövid tünetlista (Brief Symptom Inventory; BSI) (Derogatis, 1993) erre vonatkozó tételei segítségével mértük, beleértve a 3., „Az élet befejezésével kapcsolatos gondolatok” (BSI03); 18. „Jövő reménytelenségével kapcsolatos gondolatok” (BSI18), valamint 21. „Halállal és meghalással kapcsolatos gondolatok” (BSI21) tételeket. E jelenségeket a megelőző hétre vonatkozóan 0-4-ig terjedő skálán értékelték a résztvevők. Emellett környezeti stresszorokat és életeseményeket is vizsgáltunk két formában. A gyermekkori kedvezőtlen életeseményeket és traumákat (CHA) a Gyermekkori Trauma Kérdőív (CTQ) (Bernstein et al., 1994) rövid formájával mértük, mely az érzelmi és fizikai bántalmazást, valamint az érzelmi és fizikai elhanyagolást vizsgálja. Az elmúlt 12 hónapban bekövetkezett közelmúltbeli negatív életeseményeket (RLE) a Fenygető Életesemények Listája (List of Threatening Life Experiences) mérőeszközzel vizsgáltuk (Brugha et al., 1985) mely négy validált kategóriában rögzíti a környezeti hatásokat (Rijsdijk et al., 2001). E négy kategória tartalmazza a pénzügyi nehézségeket (RLE-pénzügyi), a személyes problémákat (RLE-személyes), a bensőséges kapcsolati problémákat (RLE-kapcsolat) és a társas háló zavarait (RLE-társas). Az alsóskálák közötti korrelációt korábbi vizsgálatokban, vagy nem

szignifikánsnak (az RLE-társas és az RLE-pénzügyi; valamint az RLE-társadalmi és az RLE-kapcsolat között), vagy szignifikánsnak, de elhanyagolhatónak találták (Gonda et al., 2016).

3.2.1.3 5-HTTLPR

3.2.1.3.1 Genetikai adatok

A jelen elemzést 2358 alanyon végeztük, akik megfelelő fenotípusos adatokat szolgáltatottak, és az *5-HTTLPR* génre vonatkozó genotipizálás sikeres volt (Juhasz et al., 2009). A vizsgálat során a DNS-t szájnyalakahártya sejtekből nyertük. Az *5-HTTLPR* genotípus azonosításához Illumina CoreExom PsychChip-et használtunk a korábbi cikkeinkben leírtak szerint (Lazary et al., 2008). A minőség-ellenőrzés és az imputálás lépéseit korábbi cikkekben (Lazary et al., 2008) ismertettük. Minden laboratóriumi munka az ISO 9001:2000 minőségirányítási követelményeknek megfelelően történt, és a fenotípus tekintetében vak volt.

3.2.1.3.2 Statisztikai analízis

A leíró statisztikákhoz és az egyváltozós lineáris modellekhez az IBM SPSS Statistics 25 programot használtuk. A Hardy-Weinberg egyensúly számolásához, a ritkább allél gyakoriság megállapításához (MAF) valamint a minőség ellenőrzési lépésekhez, illetve domináns, recesszív és additív genetikai elemzések során alkalmazott lineáris és logisztikus regressziós modellekhez a Plink v1.90 (<https://www.cog-genomics.org/plink2>) programot használtuk. Valamennyi modellben az életkor, a nem és a populáció, kovariánsként szerepelt. Az elemzéseket R 3.0.2-ben egyedileg írt szkriptek támogatták (R Core Team, 2013). Az egyes kimeneti változók esetében (SUIC, BSI-03, BSI-18, BSI-21) külön modelleket futtatunk. Első lépésben az *5-HTTLPR* fő hatását vizsgáltuk, majd ezt követően gén-környezet interakciós elemzéseket végeztünk. Az interakciós elemzések magukban foglalták a CHA-val való interakciót SUIC kimeneti változó esetén, valamint a CHA-val, RLE-vel és az RLE altípusaival való interakciót, beleértve a közelmúltbeli kapcsolati problémákat (RLE-kapcsolat), a közelmúltban felmerülő pénzügyi problémákat (RLE-pénzügyi), a közelmúltbeli személyes problémákat (RLE-személyes), valamint a közelmúltbeli társas háló problémákat (RLE-társas)) a BSI03, BSI18 és BSI21 kimeneti változók esetében. Valamennyi elemzést additív, domináns és recesszív modellek szerint végeztük. A szignifikancia küszöb $p < 0,05$ volt. A többszörös összehasonlítások korrigálására Benjamini-Hochberg False Discovery Rate (FDR) Q-értékeket számoltunk. A $<0,05$ Q-értékkel rendelkező eredményeket tekintettük szignifikánsnak. Végül

az eredmények vizualizálásának megkönnyítése érdekében az elemzések során folyamatosnak tekintett RLE pontszámokat három kategóriába soroltuk, mint 0 esemény, 1 esemény, 2 vagy több esemény.

3.2.1.4 IL6

3.2.1.4.1 Genetikai adatok

A résztvevők szájnyalkahártya-törletet adtak egy genetikai mintavevő készlet segítségével, amely egy DNS kimutatására alkalmas mintavevő pálcát (Cytobrush plus C0012, Durbin PLC) tartalmazott. A genomiális DNS izolálása Freeman és mtsai protokollja alapján történt (Freeman et al., 2003). A genotipizálást Illumina CoreExom PsychChip segítségével végeztük. A genotipizálás az ISO 9001:2000 minőségirányítási követelményeknek megfelelően történt, és a fenotípus tekintetében vak volt.

A variáns annotációt a GRCh37/hg19 adatbázis alapján végeztük. A további haplotípusok becslését SHAPEIT módszerrel, majd a hiányzó genotípusok imputálását az IMPUTE2 segítségével végeztük. Ennek segítségével 186 SNP-t azonosítottunk az *IL6* génen (a génhatárok mindkét oldalon 10 kilobázis (kb) párral történő kitolásával) (6. ábra).

3.2.1.4.2 Statisztikai analízis

A genotipizálást követően 1762 egyén esetében állt rendelkezésre *IL6* génen 186 variánsának genotípusa. Ezt követően az egyes SNP-k esetében 3 lépésből álló minőség-ellenőrzési protokollt alkalmaztunk, amely a Hardy-Weinberg egyensúly (HWE; $>1 \times 10^{-5}$), a hiányzási arányok (MF; $<0,05$) és a minor allélgyakoriságok (MAF; $>0,01$) kiszámítását foglalta magában a Coleman és munkatársai által javasolt kritériumok alapján (Coleman et al., 2016). A minőségellenőrzés során és a főhatás és interakciós modellek számításakor a Plink v1 0.9-et használtunk. A minőségellenőrzést 86 SNP élte túl, a további elemzésekben ezek az SNP-k szerepeltek.

A genotípus főhatásának és a gén-környezet interakciók korábbi öngyilkossági kísérletekre (SUIC), valamint az élet befejezésével kapcsolatos gondolatok (BSI03), a reménytelenségre (BSI18) és a halállal és meghalással kapcsolatos gondolatokra (BSI21) gyakorolt hatásának feltárására, logisztikus és lineáris regressziós modelleket alkalmaztunk.

Először a genotípus egyes kimeneti fenotípusokra gyakorolt főhatását elemeztük. Ezután gén-környezet interakciós modelleket futtattunk gyermekkori kedvezőtlen események és traumák (CHA), a korábbi öngyilkossági kísérletek (SUIC), az élet befejezésével kapcsolatos gondolatok (BSI03), a jövő reménytelenségével kapcsolatos gondolatok (BSI18) és a halállal és meghalással kapcsolatos gondolatok (BSI21) esetén; illetve a közelmúltban bekövetkezett negatív életeseményekkel interakcióban (RLE) az élet befejezésével kapcsolatos gondolatok (BSI03), reménytelenség (BSI18) és halállal és meghalással kapcsolatos jelenlegi gondolatok (BSI21) esetén.

Ezután az összes regressziós modellt, beleértve a fő hatást és az interakciót, egy clumping folyamat követte a Plink CLUMP függvényének használatával. A clumping olyan statisztikai módszer, mely egymással korreláló SNP-kből „clumpokat” hoz létre a kapcsolat öröklődésük (LD) empirikus becslése alapján, meghatározva a legszignifikánsabb vagy index SNP-t. A clumpinghoz használt négy paraméter a következő volt: a clumping index SNP-jének maximális p-értéke 0,001; a másodlagos SNP-k maximális p-értéke 0,05 volt; a minimális LD R² 0,5 volt; és a fizikai távolság küszöbe 250 kilobázis volt.

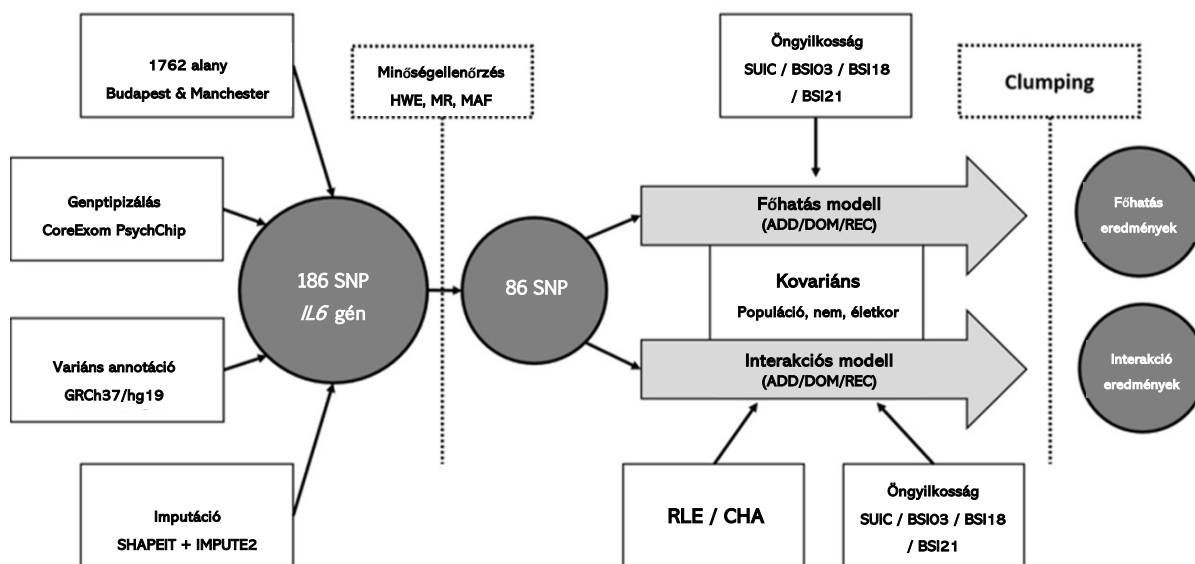
Másodlagos elemzésként vizsgáltuk a genotípus és a közelmúltban bekövetkezett különböző életesemények interakciós hatásait is, beleértve a pénzügyi nehézségeket (RLE-pénzügyi), a személyes problémákat (RLE-személyes), a bensőséges kapcsolati problémákat (RLE-kapcsolati) és a társas hálóval kapcsolatos zavarokat (RLE-társas).

Valamennyi elemzést additív, domináns és recesszív modellek szerint végeztük. Minden statisztikai modellben kovariánsként szerepelt a populáció (Manchester vagy Budapest), a nem és az életkor. Emellett a gén-környezet interakciós modellek esetében mind a további SNP-k, mind a másik stresszor (CHA/RLE) főbb hatásait is bevontuk kovariánsként.

A szignifikanciaérték határa $p < 0,05$ volt. Bonferroni-módszert alkalmaztunk a többszörös összehasonlítások korrigálására, melynek értéke az elvégzett számolások alapján $p = p < 0,0015$ volt. A másodlagos elemzések esetében a korrigált p érték $p < 0,0014$ volt.

A fenti elemzésekben a Plink v1.90-et használtuk a hiányzási ráta (MR; $< 0,05$), a Hardy-Weinberg egyensúly (HWE; $> 1 \times 10^{-5}$) és a minor allélgyakoriság (MAF; $> 0,01$) kiszámítására a minőségellenőrzés lépéseihez; clumpingoláshoz; valamint lineáris és

logisztikus regressziós modellek futtatására az *IL6* gén genetikai variációjának fő és interakciós hatásainak vizsgálatra során. Az elemzéseket az R 3.0.2-ben egyedileg írt scriptek támogatták (R Core Team, 2013), illetve szintén R programcsomagot használtunk a szignifikáns eredmények hatásainak illusztrálására (4.0.3-as verzió a ggplot2 csomaggal). A leíró statisztikákat az IBM SPSS Statistics 25 segítségével futtattuk. A kutatás módszertanának összefoglalását az 4. ábra mutatja.



4. ábra: Az *IL6* génváltozatok a korábbi öngyilkossági kísérletekre (SUIC) és a Brief Symptom Inventory (BSI) öngyilkossági tételeire gyakorolt hatásának vizsgálatára használt minták, módszertan és statisztikai elemzések mind a fő hatásmodellekben, mind a proximális (utóbbi negatív életesemények) és a disztális (gyermekkori kedvezőtlen események és traumák) stresszorok kölcsönhatásban. SNP, Single Nucleotide Polymorphism; SUIC, korábbi öngyilkossági kísérletek; BSI, Brief Symptom Inventory; BSI03, Az élet befejezésével kapcsolatos gondolatok ("Thoughts of ending your life"); BSI18, Jövő reménytelenségével kapcsolatos gondolatok („Feeling hopeless about the future”); BSI21, Halállal és meghalással kapcsolatos gondolatok ("Thoughts about death and dying"); RLE, Negatív életesemények; CHA, Childhood Adversity; HWE, Hardy-Weinberg egyensúly; MR, missing rate; MAF, Minor Allele Frequency; ADD, additív modell; DOM, domináns modell; REC, recesszív modell.

4. Eredmények

4.1 Postmortem 5-HTTLPR polimorfizmus vizsgálat

4.1.1 Leíró adatok

Az 1. táblázatban mutatjuk be a különféle öngyilkossági halálokok gyakoriságát. A mintánkban szignifikáns eltérést mutatott a Hardy-Weinberg egyensúlytól a genotípusok eloszlása (khi-négyzet=17.08, $p<0.001$).

Életkori megoszlást illetően szignifikáns eltérés volt az öngyilkos és a kontrollcsoport között ($p<0,001$), az öngyilkos csoportban 58 (SD: 17.87), míg a kontrollcsoportban 69 év (SD: 16.54) volt az átlagéletkor. Jelentősen több férfi volt mindkét csoportban (öngyilkos 148 férfi (74%), 52 nő, kontrollcsoportban 138 férfi (69%), 62 nő), ennek megfelelően a nemek arányában nem volt szignifikáns eltérés (khi-négyzet=1.227; $df=1$; $p=0.268$). Az öngyilkosok csoportján belül a violens és a nem violens öngyilkosságok aránya a következő volt: 162/38 (81% vs. 19%). A férfiak és nők aránya a violens és a nem violens csoportokban 124/38, illetve 24/14 volt (khi-négyzet=2.866; $p=0.09$; $df=1$).

Nem találtunk szignifikáns eltérést a genotípusok eloszlásában a kontroll és öngyilkos csoportok között (öngyilkosok: ll $n=70$, ss $n=51$, sl $n=79$; a kontrollcsoport: ll $n=64$, ss $n=57$, sl $n=79$ (khi- négyzet=0.602, $df=2$, $p=0.740$)). Ugyanígy nem volt szignifikáns különbség a kontroll és öngyilkos csoportok között, ha a domináns (ll vs. ls+ss összehasonlítás; khi-négyzet=0.404; $p=0.525$; $df=1$) vagy a recesszív (ss vs. ls+ll; khi-négyzet=0.457; $p=0.499$; $df=1$) modellel számoltunk. Sem a férfiak (khi-négyzet=1,278, $df=2$, $p=0,528$) sem a nők esetén (khi-négyzet=2.183, $df=2$, $p=0.336$) nem találtunk szignifikáns eltérést a genotípus eloszlásban az öngyilkosok és kontrollok csoportja között. Ugyanez elmondható a domináns (férfiakban: khi-négyzet=1.205, $p=0.272$, $df=1$; nőkben khi-négyzet=0.241, $p=0.624$, $df=1$), illetve a recesszív modellt (férfiakban: khi-négyzet=0.061; $p=0.804$; $df=1$; nőkben khi-négyzet=1.193, $p=0.275$, $df=1$) alkalmazva is.

A violens öngyilkosok csoportját a kontrollokéval összehasonlítva szintén nem volt szignifikáns eltérés a genotípus gyakoriságban (khi-négyzet=1.333; $p=0.514$; $df=2$) és ez igaz

maradt a domináns (khi- négyzet=1.008; $p=0.315$; $df=1$), illetve a recesszív modellt használva is (khi-négyzet=0.900; $p=0.343$; $df=1$). A nonviolens öngyilkos vs. kontrollcsoport összehasonlítás szintén nem mutatott eltérést a genotípus gyakoriságban (khi-négyzet=0.491; $p=0.782$; $df=2$), akkor sem, ha az összehasonlítás a domináns (khi- négyzet=0.482; $p=0.488$; $df=1$) vagy a recesszív modell (khi-négyzet=0.147; $p=0.701$; $df=1$) szerint történt. A violens módon öngyilkosságot elkövető férfiak vs. kontroll férfiak sem tértek el egymástól a genotípus eloszlásukat tekintve (khi-négyzet=1.287; $p=0.525$; $df=2$), akkor sem, ha a domináns (khi-négyzet=1.283; $p=0.257$; $df=1$) vagy a recesszív modell (khi-négyzet=0.309; $p=0.578$; $df=1$) szerint számoltunk. A non violens szuicidium kapcsán elhunyt férfiak vs. kontroll férfiak között sem találtunk eltérést a genotípusban (khi- négyzet=1.175; $p=0.556$; $df=2$), akkor sem, ha a domináns (khi-négyzet=0.127; $p=0.721$; $df=1$), illetve a recesszív modellt használtuk (khi-négyzet=0.581; $p=0.446$; $df=1$). A genotípus eloszlás nem különbözött a violens módszerrel öngyilkosságot elkövető nők vs. kontrollcsoportba tartozó nők között (khi- négyzet=1.453; $p=0.484$; $df=2$) (ezen nem változtatott a domináns (khi-négyzet=0.056; $p=0.812$; $df=1$), illetve a recesszív modell használata sem (khi-négyzet=1.378; $p=0.241$; $df=1$). Nem születtek szignifikáns eredmények a non-violens nők vs. kontrollcsoportba tartozó nők összehasonlításában is (genotípus: khi- négyzet=3.899; $p=0.142$; $df=2$; domináns modell: khi-négyzet=2.692; $p=0.101$; $df=1$; recesszív modell: khi- négyzet=0.117; $p=0.733$; $df=1$).

Az öngyilkos csoporton belül, a violens és a nem violens öngyilkosságot elkövetők esetében sem volt szignifikáns eltérés a genotípusok eloszlásában (khi-négyzet=1.771, $df=2$, $p=0.412$) (a domináns modellt használva: khi-négyzet=1.555, $df=1$, $p=0.212$; a recesszív modellt használva: khi-négyzet: 0.913; $df=1$; $p=0.339$). Nemek szerinti bontásban sem voltak szignifikánsak a violens vs. non violens összehasonlítások: férfiak genotípus: khi-négyzet: 1.242; $p=0.537$; $df=2$; férfiak domináns modell: khi-négyzet: 0.076; $p=0.782$; $df=1$; férfiak recesszív modell: khi-négyzet: 1.173; $p=0.279$; $df=1$; nők genotípus: khi-négyzet: 2.955; $p=0.228$; $df=2$; nők domináns modell: khi-négyzet: 2.950; $p=0.086$; $df=1$; nők recesszív modell: khi-négyzet: 0.227; $p=0.634$; $df=1$.

Kíváncsiak voltunk arra, hogy a vizsgált gén változatai összefüggést mutattak-e az áldozatok korával. A teljes szuicid csoportban a koreloszlás genotípusonként a következőképpen nézett ki (átlag (és szórás) évben kifejezve): ss=60.5 (18.1); sl=56,1 (17.2); ll=59.1(18.5). A Shapiro-

Wilk teszt alapján mindhárom genotípusban (ll; sl; ss) a koreloszlás normális volt, illetve a Levene-teszt alapján az ANOVA másik feltétele, a szóráshomogenitás is teljesült. Az ANOVA eredménye szerint a csoportok között nem volt szignifikáns koreltérés ($F=1.056$; $p=0.35$; $df=2$). A domináns modell szerinti csoportosításban a koreloszlás a következőképpen nézett ki (átlag (és szórás) évben kifejezve): $ss+sl=57.8$ (17.6); $ll=59.1$ (18.5). Az ANOVA feltételei teljesültek, az elvégzett számítás itt sem mutatott szignifikáns korkülönbséget a csoportok között ($F=0.235$; $p=0.629$; $df=1$). A recesszív modell szerinti csoportosításban a koreloszlás a következőképpen nézett ki (átlag (és szórás) évben kifejezve): $ll+sl=57.5$ (17.8); $ss=60.5$ (18.1). Az ANOVA eredménye nem mutatott szignifikáns korkülönbséget a csoportok között ($F=1.058$; $p=0.305$; $df=1$) (ugyanakkor megjegyeznénk, hogy a kritériumok közül nem teljesült az $sl+ll$ csoportban a kor normál eloszlása). A férfi öngyilkosok csoportjában a koreloszlás genotípusonként a következő volt (átlag (és szórás) évben kifejezve): $ss=58.6$ (18.2); $sl=54.0$ (15.5); $ll=58.3$ (18.6). Az ANOVA feltételei teljesültek, de a számítás nem mutatott szignifikáns különbséget a csoportok átlagéletkorában ($F=1.089$; $p=0.339$; $df=2$). A domináns modell szerinti csoportosításban a férfi öngyilkosok koreloszlása a következőképpen nézett ki (átlag (és szórás) évben kifejezve): $ss+sl=56.0$ (16.8); $ll=58.3$ (18.6). Az ANOVA feltételei teljesültek, nincs szignifikáns korkülönbség a két csoport között ($F=0.584$; $p=0.446$; $df=1$). A recesszív modell szerinti csoportosításban a férfi áldozatok koreloszlása a következő volt (átlag (és szórás) évben kifejezve): $ll+sl=56.2$ (17.2); $ss=58.6$ (18.2). Az ANOVA feltételei teljesültek, nincs szignifikáns korkülönbség a két csoport között ($F=0.565$; $p=0.453$; $df=1$). Az öngyilkos nők csoportjában a koreloszlás genotípusonként a következő volt (átlag (és szórás) évben kifejezve): $ss=69.4$ (15.3); $sl=60.3$ (19.8); $ll=61.5$ (18.3). Az ANOVA feltételei teljesültek, de a számítás nem mutatott szignifikáns különbséget a csoportok átlagéletkorában ($F=0.826$; $p=0.444$; $df=2$). A domináns modell szerinti csoportosításban az öngyilkos nők koreloszlása a következőképpen nézett ki (átlag (és szórás) évben kifejezve): $ss+sl=62.7$ (18.9); $ll=61.5$ (18.3). Az ANOVA feltételei teljesültek, nincs szignifikáns korkülönbség a két csoport között ($F=0.041$; $p=0.839$; $df=1$). A recesszív modell szerinti csoportosításban a női áldozatok koreloszlása a következő volt (átlag (és szórás) évben kifejezve): $ll+sl=60.8$ (19.0); $ss=69.4$ (15.3). Az ANOVA feltételei teljesültek, nincs szignifikáns korkülönbség a két csoport között ($F=1.64$; $p=0.206$; $df=1$).

Végül logisztikus regresszió alkalmazásával is vizsgáltuk a nem, az életkor és a genotípus hatását az öngyilkossági kockázatra. Az additív modell nem volt szignifikáns ($B=0.110$, $Wald=0.785$, $df=1$, $p=0.375$). A modellben csak a kor hatása volt szignifikáns ($OR=1.037$; $p<0.001$; $df=1$; $B=0.036$), vagyis esetünkben, ahogy nő az adott egyén kora, úgy válik egyre esélyesebbé, hogy a kontrollcsoportba tartozik (mindez nem meglepő, hiszen mint feljebb már említettük a kontrollcsoportba tartozók szignifikánsan idősebbek voltak). A logisztikus regresszió eredménye a domináns ($B=-0.217$, $Wald=0.946$, $df=1$, $p=0.331$) és recesszív modellek ($B=-0.088$, $Wald=0.138$, $p=0.710$) esetében sem volt szignifikáns. Logisztikus regresszió alkalmazásával szignifikáns összefüggést találtunk az *sl* genotípus és a fiatalabb életkorban bekövetkezett öngyilkosság között az additív modell esetében ($OR=1,037$; $p<0,001$; $df=1$; $B=0,036$). (Bokor et al., 2017)

2. táblázat Halálokok gyakorisága az öngyilkosok csoportjában

Halálok	N
Önagasztás	99
Mérgezés	38
Magasból ugrás	34
Mozgó objektum (vonat) elé ugrás	10
Szűrő- és vágóeszköz használata	7
Lőfegyver	5
Áramütés	3
Fulladás	2
Robbanás	1
Többféle módszer egyidejű használata	1

4.2 Élő személyeken végzett *5-HTTLPR* vizsgálat

4.2.1 Leíró adatok

Vizsgálati populációnk leíró adatait az 3. táblázat tartalmazza. Az *5-HTTLPR* a teljes mintánkban Hardy-Weinberg egyensúlyban volt ($p=0,8942$). A minor (s) allél gyakorisága 0,4271 volt. Gén-környezet korrelációkat vizsgálva elmondható, hogy a lineáris regressziós modellek alapján az *5-HTTLPR* genotípusnak nem volt szignifikáns hatása sem a közelmúltbeli

életeseményekre (RLE) (sem összességében, sem egyes alkategóriákra) sem pedig a gyermekkori traumákra (CHA) (4. táblázat).

3. táblázat A vizsgált populáció leírása

DEMOGRÁFIAI VÁLTOZÓK				
Nem	Férfi: 723 (30.66%) Nő: 1635 (69.33%)			
Életkor	Minimum	Maximum	Átlag	SEM
	18	60	32.80	0.2190
FENOTÍPUSOK				
Korábbi öngyilkossági kísérletek	Nem: 2074 (88%)			
	Igen: 284 (12%)			
Aktuális szuicid rizikó faktorok				
BSI03 (az élet befejezésével kapcsolatos gondolatok)	0	4	0.32	0.0199
BSI18 (reménytelenség érzése)	0	4	0.90	0.0295
BSI21 (a halállal kapcsolatos jelenlegi gondolatok)	0	4	0.62	0.0262
KÖRNYEZETI STRESSZOROK				
Gyermekkori kedvezőtlen életesemények és traumák	0	16	3.29	0.0694
Közelmúltbeli életesemények (RLE)	0	8	1.22	0.0266
RLE-kapcsolati	0	2	0.14	0.0080
RLE-pénzügyi	0	3	0.21	0.0106
RLE-személyes	0	3	0.36	0.0128
RLE-társas hálózati	0	3	0.41	0.0133
GENOTÍPUSOK				
Ss	438 (18.58%)			
Sl	1138 (48.26%)			
Ll	782 (33.16%)			
MAF (minor allél frekvencia)	0.43 (s)			

4.2.2 Az 5-HTTLPR fő hatásának vizsgálata a korábbi öngyilkossági kísérletekre, az aktuális öngyilkossági gondolatokra, reménytelenségre, és halállal kapcsolatos jelenlegi gondolatokra

Az 5-HTTLPR főhatása nem volt kimutatható a korábbi öngyilkossági kísérletre additív ($Q=0,7134$), domináns ($Q=0,7134$) vagy recesszív modellekben ($Q=0,7134$) (5. táblázat). Azonban az 5-HTTLPR-nek szignifikáns főhatása volt a jelenlegi öngyilkossági gondolatokra (BSI-03) domináns ($Q=0,0344$) modellben, ahol az s allél jelenléte magasabb pontszámokkal járt, azonban az additív ($Q=0,0669$) vagy recesszív modellekben ($Q=0,8532$) nem volt szignifikáns hatás (6. táblázat). Az 5-HTTLPR-nek nem volt szignifikáns főhatása az öngyilkossági kockázat egyéb jelenlegi markereire, így a jövővel kapcsolatos reménytelenségre (BSI-18), ($Q=0,4320$, $Q=0,4320$, $Q=0,4792$ az additív, domináns és recesszív modell esetében) és a halállal kapcsolatos gondolatokra (BSI-21) ($Q=0,1872$, $Q=0,4083$, $Q=0,1872$ az additív, domináns és recesszív modell esetében) (7. táblázat).

4. táblázat Az 5-HTTLPR hatása a környezeti stresszorok előfordulására: gén-környezet korreláció

	ADD		DOM		REC	
	p	Q	p	Q	p	Q
CHA	0.3402	0.4862	0.5502	0.5502	0.2885	0.5709
RLE összes	0.1044	0.4534	0.0343	0.2058	0.3660	0.5709
RLE-kapcsolati	0.7481	0.7481	0.5257	0.5502	0.5371	0.6445
RLE-pénzügyi	0.2267	0.4534	0.0868	0.2160	0.6905	0.6905
RLE-személyes	0.4052	0.4862	0.2098	0.3147	0.3806	0.5709
RLE-társas hálózati	0.2076	0.4534	0.1080	0.2160	0.2128	0.5709

ADD – additív modell, DOM – domináns modell, REC-recesszív modell, RLE-közelmúltbeli életesemények, Q-FDR Q érték a többszörös összehasonlításra. **A vastag betű** a korrekció előtti nominálisan szignifikáns értékeket jelzi ($p<0.05$); **a vastag dőlt betű** a többszörös összehasonlítás miatt végzett korrekciót túlélő értékeket jelzi ($p<0.05$, FDR $q<0.05$).

5. táblázat Az 5-HTTLPR hatása a korábbi öngyilkossági kísérletekre: főhatás és interakció koragyermekkori kedvezőtlen életeseményekkel és traumákkal (CHA)

	ADD				DOM				REC			
5-HTTLPR	OR	SE	P	FDR Q	OR	SE	P	FDR Q	OR	SE	P	FDR Q
Főhatás	1.0 49	0.09 26	0.60 58	0.71 34	1.0 68	0.14 05	0.63 92	0.71 34	1.0 62	0.16 49	0.71 34	0.71 34
CHA interakció	1.1 78	0.10 86	0.13 12	0.48 12	1.2 61	0.16 5	0.16 04	0.48 12	1.2 36	0.19 64	0.28 02	0.56 04

ADD – additív modell, DOM – domináns modell, REC-recesszív modell, RLE-közelmúltbeli életesemények, Q-FDR Q érték a többszörös összehasonlításra. **A vastag betű** a korrekció előtti nominálisan szignifikáns értékeket jelzi ($p < 0.05$); **a vastag dőlt betű** a többszörös összehasonlítás miatt végzett korrekciót túlélő értékeket jelzi ($p < 0.05$, FDR $q < 0.05$).

6. táblázat Az 5-HTTLPR hatása az aktuális szuicid gondolatokra (BSI-03 Gondolatok az élet befejezéséről): főhatás és interakció gyermekkori kedvezőtlen eseményekkel és traumákkal (CHA)

	ADD				DOM				REC			
5-HTTLPR	Beta	SE	P	FDR Q	Beta	SE	P	FDR Q	Beta	SE	P	FDR Q
Főhatás	0.07 152	0.03 127	0.02 229	0.06 69	0.12 93	0.04 68	0.00 57	0.03 44	0.04 51	0.05 68	0.42 66	0.85 32
CHA interakció	0.00 25	0.03 86	0.94 57	0.95 80	0.00 30	0.05 73	0.95 80	0.95 80	0.00 67	0.06 99	0.92 34	0.95 80

ADD – additív modell, DOM – domináns modell, REC-recesszív modell, RLE-közelmúltbeli életesemények, Q-FDR Q érték a többszörös összehasonlításra. **A vastag betű** a korrekció előtti nominálisan szignifikáns értékeket jelzi ($p < 0.05$); **a vastag dőlt betű** a többszörös összehasonlítás miatt végzett korrekciót túlélő értékeket jelzi ($p < 0.05$, FDR $q < 0.05$).

7. táblázat Az 5-HTTLPR hatása a Reménytelenségre (BSI-18 Reménytelenség): főhatás és interakció gyermekkori kedvezőtlen életeseményekkel és traumákkal (CHA)

	ADD				DOM				REC			
5-HTTLPR	Beta	SE	P	FDR Q	Beta	SE	P	FDR Q	Beta	SE	P	FDR Q
Főhatás	0.0608	0.0374	0.1041	0.4320	0.0818	0.0560	0.144	0.4320	0.07971	0.06777	0.2396	0.4792
CHA interakció	-0.0134	0.0455	0.768	0.9216	-0.0248	0.0678	0.7148	0.9216	-0.0049	0.0822	0.9524	0.9524

ADD – additív modell, DOM – domináns modell, REC-recesszív modell, RLE-közelmúltbeli életesemények, Q-FDR Q érték a többszörös összehasonlításra. A **vastag betű** a korrekció előtti nominálisan szignifikáns értékeket jelzi ($p < 0.05$); **a vastag dőlt betű** a többszörös összehasonlítás miatt végzett korrekciót túlélő értékeket jelzi ($p < 0.05$, FDR $q < 0.05$).

8. táblázat Az 5-HTTLPR hatása a halállal és meghalással kapcsolatos gondolatokra (BSI-21 Gondolatok a halálról és meghalásról): főhatás és interakció gyermekkori kedvezőtlen életeseményekkel és traumákkal (CHA)

	ADD				DOM				REC			
5-HTTLPR	Beta	SE	P	FDR Q	Beta	SE	P	FDR Q	Beta	SE	P	FDR Q
Főhatás	0.0489	0.0313	0.1188	0.1872	0.0388	0.0469	0.4083	0.4083	0.1035	0.0567	0.0681	0.1872
CHA interakció	0.0633	0.0382	0.0978	0.1872	0.0694	0.0569	0.2229	0.2675	0.1062	0.0692	0.1248	0.1872

ADD – additív modell, DOM – domináns modell, REC-recesszív modell, RLE-közelmúltbeli életesemények, Q-FDR Q érték a többszörös összehasonlításra. A **vastag betű** a korrekció előtti nominálisan szignifikáns értékeket jelzi ($p < 0.05$); **a vastag dőlt betű** a többszörös összehasonlítás miatt végzett korrekciót túlélő értékeket jelzi ($p < 0.05$, FDR $q < 0.05$).

4.2.3 Az 5-HTTLPR és a Gyermekkori kedvezőtlen események és traumák (CHA) interakciójának hatása korábbi öngyilkossági kísérletekre, az aktuális öngyilkossági gondolatokra, reménytelenségre, és halállal kapcsolatos jelenlegi gondolatokra

Az 5-HTTLPR-nek egyik modellben sem volt szignifikáns hatása a gyermekkori nehézségekkel interakcióban a korábbi öngyilkossági kísérletre ($Q=0,7134$, $Q=0,7134$, $Q=0,7134$, additív, domináns és recesszív modellek) (5. táblázat). Hasonlóképpen nem volt kimutatható szignifikáns 5-HTTLPR x CHA interakciós hatás a jelenlegi öngyilkossági gondolatokra (BSI-03 Az élet befejezésével kapcsolatos gondolatok; $Q=0,9580$, $Q=0,9580$, $Q=0,9580$ az additív, domináns és recesszív modellek esetében) (6. táblázat); a jelenlegi reménytelenségre (BSI-18 Jövő reménytelenségével kapcsolatos gondolatok; $Q=0,9216$, $Q=0,9216$, $Q=0,9524$ az additív, domináns és recesszív modelleknél) (7. táblázat); vagy a halállal kapcsolatos aktuális gondolatokra (BSI-21 Halállal és meghalással kapcsolatos gondolatok; $Q=0,1872$, $Q=0,2675$, $Q=0,1872$, az additív, domináns és recesszív modellek esetében) (8. táblázat).

4.2.4 Az 5-HTTLPR és a közelmúltbeli életesemények (RLE) kölcsönhatása az aktuális öngyilkossági gondolatokra, reménytelenségre, és halállal kapcsolatos jelenlegi gondolatokra

Nem tapasztaltunk szignifikáns interakciós hatást az 5-HTTLPR genotípus és a közelmúltban bekövetkezett életesemények esetében az aktuális öngyilkossági gondolatokra (BSI-03 Gondolatok a halálról és meghalásról; $Q=0,7455$, $Q=0,6052$, $Q=0,3540$, additív, domináns és recesszív modelleknél) (9. táblázat), a reménytelenség esetében (BSI-18; $Q=0,3992$, $Q=0,2160$, $Q=0,7817$, additív, domináns és recesszív modellek) (10. táblázat), és a halállal vagy meghalással kapcsolatos gondolatok esetében sem (BSI-21; $Q=0,2690$, $Q=0,6124$, $Q=0,3981$, az additív, domináns és recesszív modellek esetében) (11. táblázat).

9. táblázat Az 5-HTTLPR hatása az élet befejezésével kapcsolatos gondolatokra: (BSI-03 Gondolatok a halálról és meghalásról): főhatás és interakció a közelmúltbeli életeseményekkel (RLE)

	ADD				DOM				REC			
5-HTTLPR	β	SE	P	FDR Q	β	SE	P	FDR Q	β	SE	P	FDR Q
Főhatás	0.071 5	0.031 3	0.022 3	0.133 7	0.129 3	0.046 8	0.005 7	0.021 8	0.045 1	0.056 8	0.426 6	0.639 9
RLE interakció	- 0.013 6	0.041 9	0.745 5	0.745 5	0.040 9	0.061 3	0.504 3	0.605 2	- 0.124 2	0.079 4	0.118	0.354 0
RLE-kapcsolati interakció	0.048 3	0.028 1	<i>0.086</i> 2	0.216 0	0.121 2	0.045 1	0.007 3	0.021 8	0.007 1	0.051 8	0.890 7	0.912 8
RLE-pénzügyi interakció	- 0.041 5	0.039 0	0.287 5	0.431 2	0.003 2	0.059 4	0.957 7	0.957 7	- 0.144	0.071 4	0.043 9	0.263 1
RLE-személyi	0.042 7	0.089 1	0.632 2	0.745 5	0.092 3	0.134 1	0.491 4	0.605 2	0.018 0	0.163 8	0.912 8	0.912 8
RLE-társas háló interakció	0.182 9	0.113 2	0.106 3	0.212 6	0.261 2	0.168 3	0.120 7	0.241 4	0.227	0.212 2	0.284 8	0.569 6

RLE-kapcsolat: bensőséges kapcsolati problémák; RLE-pénzügyi: pénzügyi problémák; RLE-személyi: személyes problémák; RLE-társas háló: társas hálóval kapcsolatos problémák; ADD: additív modell, DOM: domináns modell, REC: recesszív modell. **A vastag betű** a korrekció előtti nominálisan szignifikáns értékeket jelzi ($p < 0.05$); **a vastag dőlt betű** a többszörös összehasonlítás miatt végzett korrekciót túlélő értékeket jelzi ($p < 0.05$, FDR $q < 0.05$).

10. táblázat Az 5-HTTLPR fő hatása és interakciói a közelmúltbeli életeseményekkel (RLE) és az RLE altípusokkal a reménytelenségre (BSI18 Jövő reménytelenségével kapcsolatos gondolatok)

	ADD				DOM				REC			
5-HTTLPR	β	SE	P	FDR Q	B	SE	P	FDR Q	β	SE	P	FDR Q
Főhatás	0.0608					0.056	0.144					

		0.037 4	0.104 1	0.399 2	0.081 8			0.216 0	0.079 7	0.067 8	0.239 6	0.718 8
RLE interakci ó	0.0634	0.049 4	0.199 6	0.399 2	0.108 4	0.072 6	0.135 7	0.216 1	0.046 7	0.092 8	0.614 7	0.781 7
RLE- kapcsola ti interakci ó	0.0472 8	0.033 6	0.159 2	0.399 2	0.096 2	0.052 5	0.067 1	0.216 2	0.027 8	0.061 6	0.651 4	0.781 7
RLE- pénzügyi interakci ó	- 0.0174	0.042 3	0.681 4	0.681 4	- 0.045 5	0.063 0	0.470 2	0.564 2	0.010 4	0.077 4	0.893 4	0.893 4
RLE- személyi	- 0.0482	0.066 2	0.466 8	0.560 2	- 0.145 2	0.094 9	0.126	0.216 4	0.071 2	0.118 1	0.546 7	0.781 7
RLE- társas háló interakci ó	0.0615	0.072 9	0.398 8	0.560 2	0.021 6	0.113 4	0.848 7	0.848 7	0.171 9	0.131 8	0.192 2	0.718 8

RLE-kapcsolati: bensőséges kapcsolati problémák; RLE-pénzügyi: pénzügyi problémák; RLE-személyi: személyes problémák; RLE-társas háló: társas hálóval kapcsolatos problémák; ADD: additív modell, DOM: domináns modell, REC: recesszív modell. **A vastag betű** a korrekció előtti nominálisan szignifikáns értékeket jelzi ($p < 0.05$); **a vastag dőlt betű** a többszörös összehasonlítás miatt végzett korrekciót túlélő értékeket jelzi ($p < 0.05$, FDR $q < 0.05$).

11. táblázat Az 5-HTTLPR fő hatása és interakciói a közelmúltbeli életeseményekkel (RLE) és RLE altípusokkal a halállal kapcsolatos jelenlegi gondolatokra (BSI21 Halállal és meghalással kapcsolatos gondolatok)

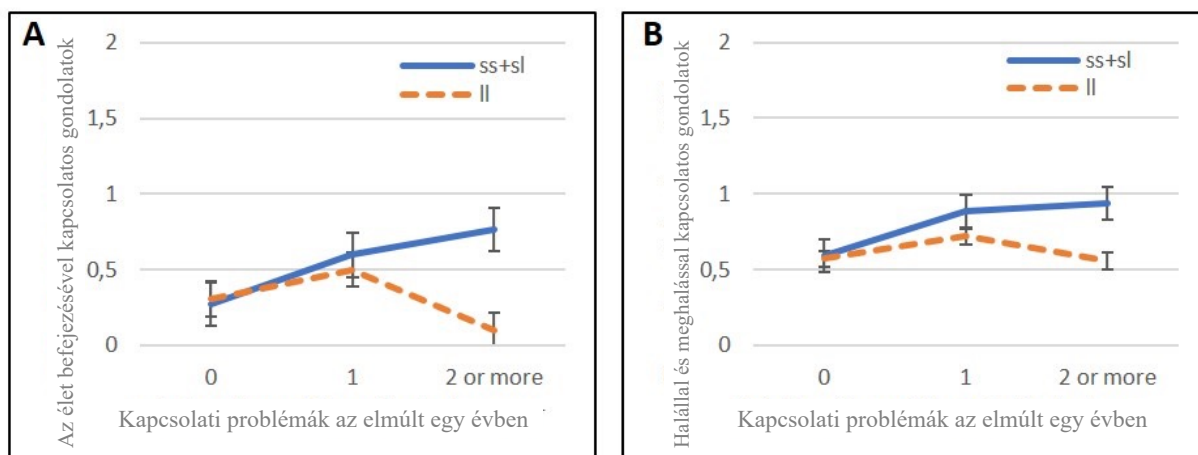
	ADD				DOM				REC			
5- HTTLPR	β	SE	P	FDR Q	β	SE	P	FDR Q	β	SE	P	FDR Q

Főhatás	0.0489	0.0313	0.118 8	0.269 0	0.038 8	0.046 9	0.408 3	0.612 4	0.103 5	0.057	0.068 1	0.398 1
RLE interakci ó	0.0625	0.0417	0.134 5	0.269 0	0.107 5	0.061 3	0.079 5	0.612 4	0.049 4	0.078 6	0.529 7	0.398 1
RLE- kapcsola ti interakci ó	0.0780	0.0275 5	0.004 7	0.028 1	0.136 4	0.043 1	0.001 6	0.009 4	0.076 1	0.050 6	0.132 7	0.398 1
RLE- pénzügyi interakci ó	0.0161 2	0.0352	0.646 9	0.753 9	0.024 3	0.052 4	0.643 6	0.643 6	0.018 3	0.064 4	0.776 2	0.920 2
RLE- személyi	0.0173	0.0550	0.753 9	0.753 9	- 0.042 8	0.078 8	0.587 5	0.643 6	0.120 0	0.098 2	0.221 9	0.443 8
RLE- társas háló interakci ó	0.0532	0.0604	0.378 6	0.567 9	0.136 5	0.093 8	0.146	0.292 0	- 0.011 0	0.109 3	0.920 2	0.920 2

RLE-kapcsolati: bensőséges kapcsolati problémák; RLE-pénzügyi: pénzügyi problémák; RLE-személyi: személyes problémák; RLE-társas háló: társas hálóval kapcsolatos problémák; ADD: additív modell, DOM: domináns modell, REC: recesszív modell. **A vastag betű** a korrekció előtti nominálisan szignifikáns értékeket jelzi ($p < 0.05$); **a vastag dőlt betű** a többszörös összehasonlítás miatt végzett korrekciót túlélő értékeket jelzi ($p < 0.05$, FDR $q < 0.05$).

4.2.5 Az 5-HTTLPR és a közelmúltbeli negatív életesemények (RLE) különböző altípusainak kölcsönhatása az aktuális öngyilkossági gondolatokra, reménytelenségre, és halállal kapcsolatos jelenlegi gondolatokra

Az 5-HTTLPR és a közelmúltbeli negatív életesemények különböző altípusai közti interakcióra vonatkozó elemzések erős szignifikáns hatást mutattak ki a közelmúltban megtapasztalt bensőséges kapcsolati problémák (RLE-kapcsolat) esetén a jelenlegi öngyilkossági gondolatokra vonatkozóan (BSI03 Az élet befejezésével kapcsolatos gondolatok) domináns modellben ($Q=0,0218$) (5. ábra), de nem volt hatás az additív ($Q=0,2160$) vagy recesszív modellekben ($Q=0,9128$). Az 5-HTTLPR-nek nincs szignifikáns interakciós hatása más közelmúltbeli életesemény-altípusokkal, mint pl. a közelmúlt pénzügyi nehézségei (RLE-pénzügyi; $Q=0,4312$, $Q=0,9577$, $Q=0,2631$ az additív, domináns és recesszív modelleknél); közelmúltbeli személyes problémák (RLE-személyes; $Q=0,7455$, $Q=0,6052$, $Q=0,9128$ az additív, domináns és recesszív modelleknél); vagy a közelmúltbeli társas hálóval kapcsolatos problémák (RLE-társas; $Q=0,2126$, $Q=0,2414$, $Q=0,5696$ az additív, domináns és recesszív modelleknél) (9. táblázat).



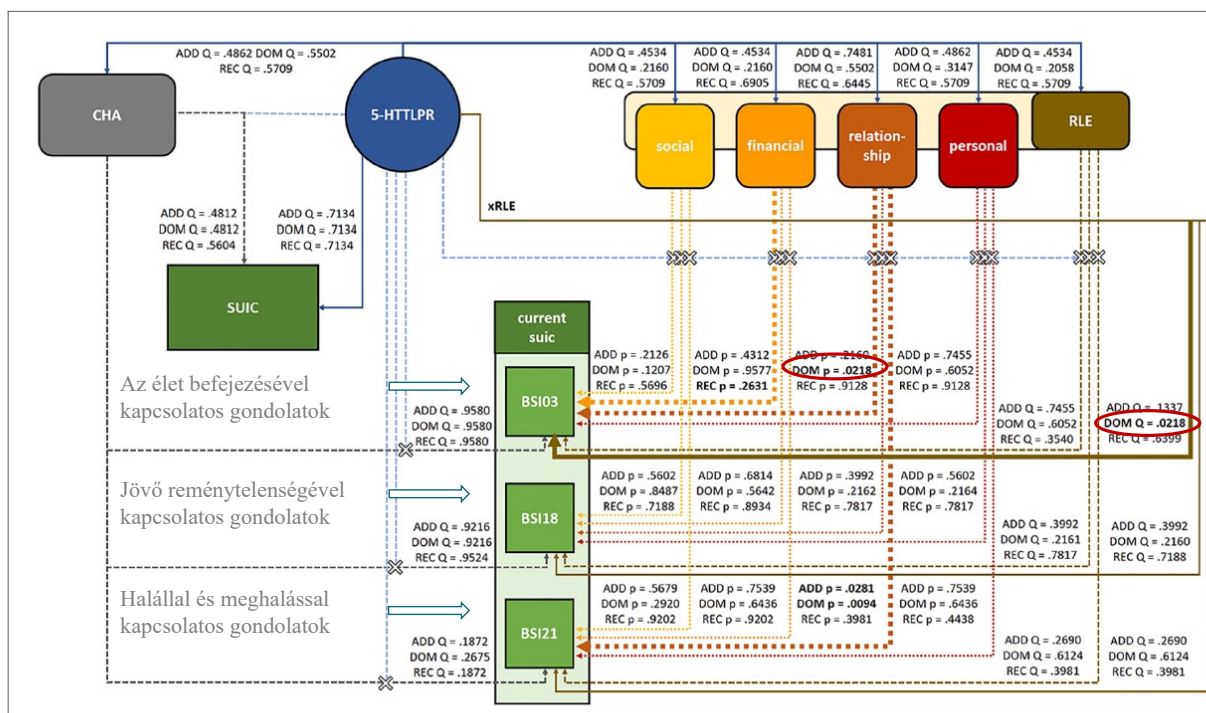
5. ábra: Az 5-HTTLPR genotípus szignifikáns hatása az elmúlt év párkapcsolati problémáival kapcsolatos közelmúltbeli életeseményekkel kölcsönhatásban (RLE-kapcsolat) a jelenlegi öngyilkossági gondolatokra és a halállal kapcsolatos jelenlegi gondolatokra a domináns modellben (ss+sl vs ll genotípus). A közelmúltbeli életesemények 0 (nem jeleztek közelmúltbeli életeseményeket), 1 (1 jelzett életesemény) és 2 (2 vagy több életesemény az elmúlt évben) kategóriába sorolhatók. A lineáris regresszió szignifikáns kölcsönhatást mutatott az 5-HTTLPR genotípus és a párkapcsolati problémákkal kapcsolatos közelmúltbeli életesemények (RLE-kapcsolat) között az élet befejezésével kapcsolatos gondolatok (BSI03 A saját élet befejezésével kapcsolatos gondolatok) ($Q=0,0218$) (A) és a halállal és meghalással kapcsolatos gondolatok (BSI21 Halállal vagy meghalással kapcsolatos gondolatok) ($Q=0,0094$) (B) a domináns modellben. Az s allél jelenléte az öngyilkossági gondolatok és a halállal

kapcsolatos jelenlegi gondolatok súlyosbodásával jár együtt, és az előző évben egyre több párkapcsolati probléma tapasztalható.

A Reménytelenség esetében (BSI18 Jövő reménytelenségével kapcsolatos gondolatok) egyetlen modellben sem jelent meg szignifikáns interakciós hatás az *5-HTTLPR* genotípus és a közelmúlt életeseményei között, mint például az RLE-kapcsolat ($Q=0,39912$, $Q=0,2162$, $Q=0,7817$ additív, domináns és recesszív modellek); RLE-pénzügyi ($Q=0,6814$, $Q=0,5462$, $Q=0,8934$ az additív, domináns és recesszív modelleknél); RLE-személyes problémák ($Q=0,5602$, $Q=0,2164$, $Q=0,7817$ az additív, domináns és recesszív modelleknél); vagy RLE-társas ($Q=0,5602$, $Q=0,8487$, $Q=0,7188$ az additív, domináns és recesszív modelleknél) (10. táblázat) alskálák esetében.

A halállal és meghalással kapcsolatos gondolatok (BSI21) esetében erős szignifikáns hatást találtunk az *5-HTTLPR* és a közelmúltbeli bensőséges kapcsolati problémák (RLE-kapcsolat) között az additív ($Q=0,0281$) és a domináns ($Q=0,0094$) modellek szerint (5. ábra), de a recesszív modellben nem jelent meg ez a hatás ($Q=0,3981$). A másik három közelmúltbeli életesemény-altípus esetében - a közelmúltbeli pénzügyi problémák (RLE-pénzügyi; $Q=0,7539$, $Q=0,6436$, $Q=0,9202$ additív, domináns és recesszív modelleknél); közelmúltbeli személyes problémák (RLE-személyes; $Q=0,7539$, $Q=0,6436$, $Q=0,4438$ az additív, domináns és recesszív modelleknél); vagy a közelmúltban fellépő társas hálóval kapcsolatos problémák (RLE-társas; $Q=0,5679$, $Q=0,2920$, $Q=0,9202$ az additív, domináns és recesszív modelleknél) egyetlen modellben sem mutatkozott szignifikáns interakciós hatás (11. táblázat).

A vizsgált hatásokat, beleértve a jelentős eredményeket, a 6. ábra mutatja.



6. ábra: 5-HTTLPR fő hatásai és kölcsönhatásai a gyermekkori kedvezőtlen eseményekkel és traumákkal (CHA), a közelmúltbeli életeseményekkel (RLE) és a közelmúltbeli életesemények altípusaival az öngyilkossági kísérletekre (SUIC), az élet befejezésével kapcsolatos gondolatok (BSI03 Az élet befejezésével kapcsolatos gondolatok), a jövő reménytelenségével kapcsolatos gondolatok (BSI18 Jövő reménytelenségével kapcsolatos gondolatok), és a halállal és meghalással kapcsolatos gondolatok (BSI21 Halállal és meghalással kapcsolatos gondolatok). A jelen tanulmányban vizsgált fő hatások és interakciós hatások közül az 5-HTTLPR jelentős fő hatással volt az élet befejezésével kapcsolatos gondolatok (BSI03 Az élet befejezésével kapcsolatos gondolatok) a domináns modellben, és szignifikáns kölcsönhatásban volt a jelenlegi öngyilkossági gondolatokkal kapcsolatos közelmúltbeli kapcsolati problémákkal (BSI03 A saját élet befejezésével kapcsolatos gondolatok) a domináns és a halállal és meghalással kapcsolatos gondolatok (BSI21 Halállal és meghalással kapcsolatos gondolatok) a domináns és additív modellekben. A rövid allél jelenléte minden esetben magasabb pontszámmal járt. A folytonos vonalak a fő hatásokat, a szaggatott vonalak „X”-szel a kölcsönhatásokat jelzik; A jelentős hatásokat félkövér vonallal, a jelentős Q értékeket pedig félkövérrel jelöltük. CHA, gyermekkori kedvezőtlen események és traumák; SUIC, öngyilkossági kísérletek; RLE, közelmúltbeli életesemények; szociális, közelmúltbeli társas hálózattal kapcsolatos stresszorok; pénzügyi, közelmúltbeli pénzügyi nehézségek; párkapcsolati, bensőséges kapcsolati problémák; személyes, közelmúltbeli személyes problémák; jelenlegi öngyilkosság, aktuális öngyilkossági kockázati markerek; BSI03, az élet befejezésével kapcsolatos gondolatok; BSI18, Jövő reménytelenségével kapcsolatos gondolatok; BSI21, Halállal és meghalással kapcsolatos gondolatok.

4.3 *IL6* gén és az öngyilkosság összefüggésének vizsgálata

4.3.1 Leíró adatok

A vizsgálat leíró elemzésének eredményei a 12. táblázatban láthatók.

12. táblázat Az elemzett minta leíró statisztikái, a minta jellemzői

	N		%	
Összes	1762			
Nem				
Férfi	504		28.60%	
Nő	1258		71.40%	
Korábbi öngyilkossági kísérlet	208		11.80%	
	<i>minimum</i>	<i>maximum</i>	<i>átlag</i>	<i>SD</i>
Életkor	18	60	32.56	10.47
BSI03 Az élet befejezésével kapcsolatos gondolatok	0	4	0.34	0.86
BSI18 Jövő reménytelenségével kapcsolatos gondolatok	0	4	0.95	1.31
BSI21 Halállal és meghalással kapcsolatos gondolatok	0	4	0.67	1.16
RLE	0	8	1.21	1.27
CHA	0	16	3.28	3.34

BSI, Rövid tünetlista; RLE, közelmúltbeli életesemények; CHA, gyermekkori kedvezőtlen események és traumák; SD, standard eltérés (szórás)

4.3.2 Az *IL6* genetikai variánsainak hatása a korábbi öngyilkossági kísérletekre, a jelenlegi öngyilkossági gondolatokra, a reménytelenségre és a halállal kapcsolatos jelenlegi gondolatokra

A logisztikus regressziós (SUIC) és lineáris regressziós modellek (BSI03, BSI18, BSI21) számos olyan egyedi SNP-t azonosítottak, amelyek elérték a nominális szignifikancia küszöböt, azonban mivel a p értékek minden esetben meghaladták a clumping index SNP-jéhez megadott maximális küszöböt ($p = 0,001$), clumpokat nem lehetett azonosítani.

4.3.3 Az *IL6* genotípus a koragyermekkorai nehézségekkel és traumákkal való interakciójának hatása a korábbi öngyilkossági kísérletekre, a jelenlegi öngyilkossági gondolatokra, a jelenlegi reménytelenségre és a halállal kapcsolatos jelenlegi gondolatokra

Az *IL6* és a gyermekkorai nehézségek közötti interakcióra vonatkozó logisztikus regressziós modellek a korábbi öngyilkossági kísérletek esetében három szignifikáns clumpot eredményeztek (egyét az additív és kettőt a domináns modelleknél), amelyek túléltek a többszörös tesztelés korrekcióját (13. táblázat; 7. ábra). Az additív modellben egy három SNP-t tartalmazó clumpot azonosítottunk, mely esetében az index SNP rs2069835 volt, és a minor C allél hatása protektív volt ($p = 0,0004$;). A domináns modellben az egyik azonosított clump négy SNP-t tartalmazott, amelyben az rs2069835 volt az index SNP és a minor C allél hatása protektív volt ($p = 0,0004$), míg a másik clump 3 SNP-t tartalmazott, az rs1880241 volt az index SNP és a minor G allél, rizikóhatást hordozott ($p = 7,08 \times 10^{-5}$).

Az *IL6* és a gyermekkorai kedvezőtlen események és traumák interakciójának elemzése az élet befejezésével kapcsolatos gondolatok (BSI03) esetében három szignifikáns clumpot eredményezett (kettőt az additív és egyet a domináns modellben), amelyek mindegyike egy-egy SNP-ből állt. Az additív modellben azonosított clump/SNP az rs2069837, a minor G allél rizikóallél hatással rendelkezett ($p = 0,0006$). Ezenkívül az rs7458109 SNP mint önálló clump, mind az additív, mind a domináns modellekben szignifikáns volt, a minor C allél hatása rizikóhatás ($p = 0,0006$ és $p = 0,0004$ az additív és a domináns modellek esetében)).

Az *IL6* és a gyermekkorai kedvezőtlen események és traumák közötti interakció a reménytelenség (BSI18) esetében nem eredményezett szignifikáns clumpokat.

Az *IL6* és a gyermekkorai kedvezőtlen események és traumák közötti interakció a halállal és meghalással kapcsolatos gondolatok (BSI21) gyakorolt hatásának elemzése három szignifikáns clumpot eredményezett (egy-egy az additív, domináns és recesszív modellek esetében). Az additív modell esetében egy 24 SNP-t tartalmazó clumpot azonosítottunk, melynek index SNPje rs1474348 volt, a minor C allél hatása protektív volt ($p = 0,0005$). A domináns modell esetében egy 5 SNP-t tartalmazó clumpot találtunk, az index SNP rs4719714 volt és a minor T allél kockázati allélnak bizonyult ($p = 0,0007$). A recesszív modellben egy 19 SNP-t tartalmazó

clumpot azonosítottunk, ahol az rs2069845 volt az index SNP, és a minor G allél, mint protektív allél volt jelen ($p = 0,0002$).

4.3.4 Az *IL6* és közelmúlt negatív életeseményei közötti interakció hatása a jelenlegi öngyilkossági gondolatokra, a jelenlegi reménytelenségre, és halállal kapcsolatos jelenlegi gondolatokra

Az *IL6* és a közelmúltbeli negatív életesemények (RLE) közötti interakció hatásának vizsgálata az élet befejezésével kapcsolatos gondolatok (BSI03) három szignifikáns clumpot eredményezett (egy a domináns és kettő a recesszív modelleknél). A domináns modellben egy hét SNP-t tartalmazó clumpot azonosítottunk, amelyben az index SNP az rs4719713 volt, és a minor G allél hatása kockázati volt ($p = 0,0003$). A recesszív modellben az egyik azonosított clump 4 SNP-t tartalmazott – az index SNP az rs7805828 volt, és a minor A allél hatása protektív volt ($p = 7,39 \times 10^{-5}$); míg a másik clump hat SNP-t tartalmazott, az index SNP-je az rs60056354 volt, aminek a minor T allélja védő allélként volt jelen ($p = 0,0007$) (10. ábra).

Az *IL6* és a közelmúltbeli negatív életesemények (RLE) közötti interakció sem a reménytelenségre (BSI18), sem a halállal és meghalással kapcsolatos gondolatokra (BSI21) nem volt szignifikáns hatással.

4.3.5 Az *IL6* és a közelmúltbeli negatív életesemények különböző típusai interakciójának hatása a jelenlegi öngyilkossági gondolatokra, a jelenlegi reménytelenségre és a halállal kapcsolatos jelenlegi gondolatokra

Az *IL6* és a pénzügyi problémákkal kapcsolatos közelmúltbeli negatív életesemények (RLE-pénzügyi) közötti interakció vizsgálata az élet befejezésével kapcsolatos gondolatok (BSI03) esetében két szignifikáns clumpot eredményezett, amelyek közül az egyik szignifikáns volt mind az additív, illetve domináns modellekben. Az additív és domináns modellekben egyaránt szignifikáns clump három SNP-t tartalmaz, index SNP-je exm609179, a minor A allél rizikóhatást hordoz ($p = 0,0002$), míg a recesszív modellben egy 15 SNP-t tartalmazó clumpot találtunk, melynek index SNP-je az rs1554606 SNP-t, melynek a minor T allélja protektív ($p = 0,0002$). A személyes problémákkal kapcsolatos életeseményekkel való interakcióban (RLE-

személyes) egy clumpot azonosítottunk, amely mind az additív, mind a domináns modellekben szignifikáns volt. A clump 6 SNP-t tartalmazott, az index SNP a rs34328912 volt, melynek minor C alléllja rizikóallél ($p = 0,0003$). A bensőséges kapcsolatokkal (RLE-bensőséges) vagy a társas hálóval (RLE-társas) kapcsolatos közelmúltbeli negatív életesemények és az *IL6* variánsai közötti interakció esetében nem tapasztaltunk szignifikáns hatást a jelenlegi öngyilkossági gondolatok esetében. Ugyanakkor a bensőséges kapcsolatokkal összefüggő közelmúltbeli életesemények (RLE-bensőséges) illetve a társas hálóval kapcsolatos jelenlegi életesemények (RLE-társas) és az *IL6* közötti interakció hatása szignifikáns volt a halállal és meghalással kapcsolatos gondolatok (BSI21) esetében. A bensőséges kapcsolatokkal érintő közelmúltbeli életesemények (RLE bensőséges) esetében két clumpot azonosítottuk. Az egyik clump 16 SNP-t tartalmazott az additív és 14 SNP-t a domináns modellben; az index SNP mindkét modell esetében rs7802307 volt, a minor T allél hatása protektív volt ($p = 0,0008$ és $p = 0,0009$ az additív és a domináns modellek esetében). Az *IL6* és a társas hálóval kapcsolatos életesemények (RLE-társas) közti interakció szignifikáns volt a recesszív modellben, és egy clumpot eredményezett, amely 2 SNP-t tartalmazott, az index SNP rs7802307 volt, a minor T allél hatása protektív volt ($p = 0,0005$). A halállal és meghalással kapcsolatos gondolatok (BSI21) esetében nem találtunk szignifikáns interakciós hatást az *IL6* és a másik két életesemény típus, a pénzügyi problémák (RLE-pénzügyi) illetve a személyes problémák (RLE-személyes) esetében.

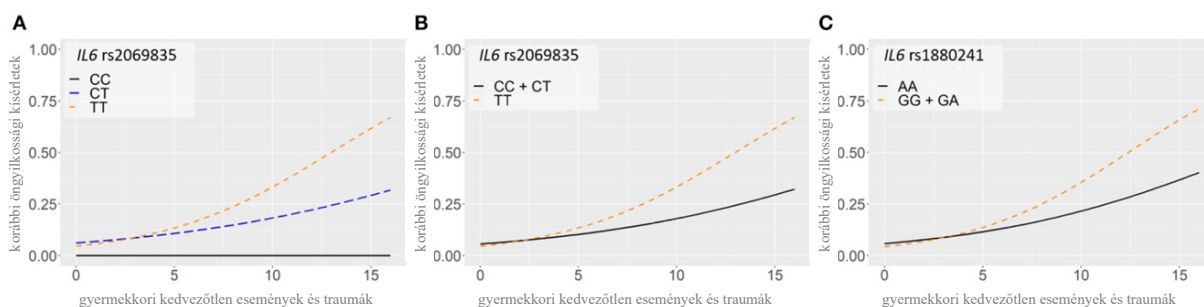
A reménytelenség (BSI18) esetében nem találtunk szignifikáns interakciós hatást egyik közelmúltbeli életesemény-altípussal sem.

13. táblázat Az *IL6* és a gyermekkori kedvezőtlen események és traumák interakciós hatása a korábbi öngyilkossági kísérletekkel

<i>IL6</i> x CHA: korábbi öngyilkossági kísérletek						
SNP	OR	SE	95%CI	Minor allél	Rizikó/protektív	p
Additív modell						
rs2069835	0.47	0.21	0.31 - 0.72	C	Protektív	0.0004
rs13438415	0.52	0.21	0.35 - 0.79	A	Protektív	0.0020
rs2069824	0.53	0.22	0.35 - 0.81	C	Protektív	0.0032

Domináns modell						
rs1880241	2.04	0.18	1.44 - 2.90	G	Rizikó	0.0001
rs62449494	1.94	0.18	1.38 - 2.74	G	Rizikó	0.0002
rs7805828	2.01	0.18	1.42 - 2.83	A	Rizikó	0.0001
rs2069835	0.46	0.22	0.30 - 0.70	C	Protektív	0.0003
rs7801617	0.64	0.22	0.41 - 0.99	A	Protektív	0.0439
rs13438415	0.51	0.21	0.33 - 0.77	A	Protektív	0.0014
rs2069824	0.51	0.22	0.34 - 0.79	C	Protektív	0.0022

Az egyes clumpok top SNP-it vastag betűvel jelöljük, az egyes clumpban lévő tag SNP-k a top SNP alatt vannak felsorolva. A többszörös tesztelésre vonatkozó korrekciókat túlélő P-értékek szerepelnek. CHA, gyermekkori kedvezőtlen események és traumák; OR, Odds ratio; SE, standard error; 95%CI, 95%-os konfidenciaintervallum.



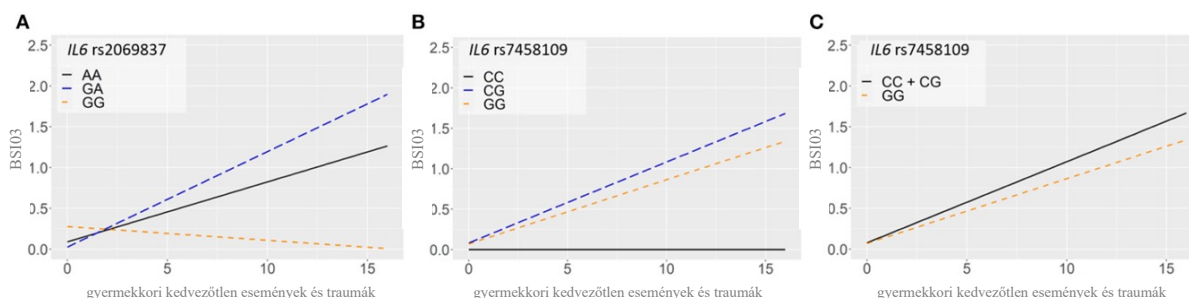
7. ábra Az IL6 és a gyermekkori kedvezőtlen események és traumák közötti kölcsönhatás logisztikus regressziós modelljei az egyén korábbi öngyilkossági kísérleteivel három szignifikáns clumpot eredményeztek (egyét az additív és kettőt a domináns modelleknél), amelyek túléltek a többszörös tesztelés korrekcióját. Az additív modellben egy három SNP-t tartalmazó clump alakult ki, ahol az rs2069835 volt a top SNP és a kisebb C allél, mint protektív allél ($p = 0,0004$) (A). A domináns modellben egy clump, amely 4 SNP-t tartalmaz, ahol az rs 2069835 a top SNP és a kisebb C allél mint protektív allél ($p = 0,0004$) (B), és egy másik clump, amely 3 SNP-t tartalmaz, ahol az rs1880241 a top SNP és a kockázati allélként kisebb G allélt ($p = 7,08 \times 10^{-5}$) (C) azonosítottak. Az ábra szemléltetési célból R felhasználásával készült.

14. táblázat Az IL6-variáció és a gyermekkori kedvezőtlen események és traumák közötti kölcsönhatás az élet befejezésével kapcsolatos gondolatokkal

IL6 x CHA: jelenlegi öngyilkossági kockázat						
SNP	Beta	SE	95%CI	Minor allél	Rizikó/Protektív	p
AZ ÉLET BEFEJEZÉSÉVEL KAPCSOLATOS GONDOLATOK (BSI03)						
Additív modell						

rs7458109	0.48	0.14	0.21 - 0.76	C	rizikó	0.0006
rs2069837	0.30	0.09	0.13 - 0.48	G	rizikó	0.0006
Domináns modell						
rs7458109	0.51	0.14	0.23 - 0.79	C	rizikó	0.0004

Az egyes clumpok top SNP-je félkövérrel van jelölve, a többi SNP az egyes clumpokban a top SNP alatt van felsorolva. A többszörös tesztelésre vonatkozó korrekciókat túlélő P-értékek szerepelnek. SE, standard hiba; 95%CI, 95%-os konfidenciaintervallum.



8. ábra: Lineáris regressziós modellek az IL6 és az élet befejezésével kapcsolatos gondolatok gyermekkori kedvezőtlen események közötti kölcsönhatásról (BSI03) három szignifikáns clumpot eredményeztek, amelyek mindegyike egy-egy SNP-ből állt. Az additív modellben az egyik azonosított clump rs2069837-et tartalmazott, kockázati allélként a kisebb G allélt ($p = 0,0006$) (A). Ezenkívül egy SNP-t is tartalmazó clump, az rs7458109 szignifikáns volt mind az additív, mind a domináns modellekben, a kisebb C kockázati allélként ($p = 0,0006$ és $p = 0,0004$ az additív és a domináns modelleknél) (B, C). Az ábra szemléltetési célból R felhasználásával készült.

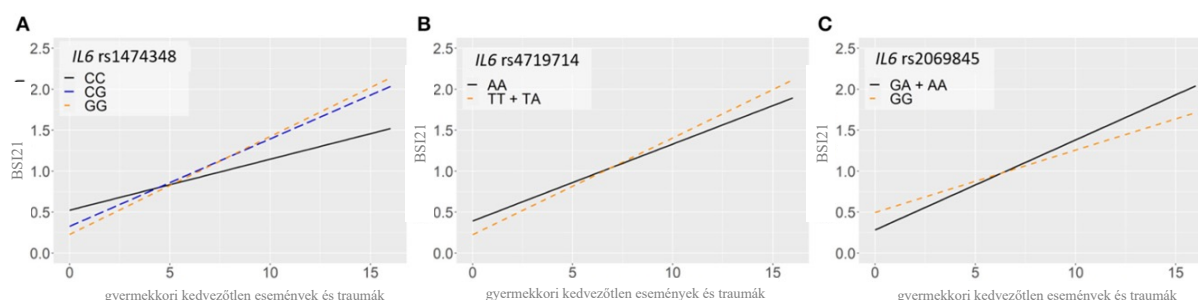
15. táblázat Az IL6 variációja és a gyermekkori kedvezőtlen események közötti kölcsönhatás a halállal és meghalással kapcsolatos gondolatokkal.

IL6 x CHA: jelenlegi öngyilkossági kockázat						
SNP	Beta	SE	95%CI	Minor allél	Rizikó/protektív	p
HALÁLLAL ÉS MEGHALÁSSAL KAPCSOLATOS GONDOLATOK (BSI21)						
Additív modell						
rs1474348	-0.15	0.04	-0.24 - -0.07	C	protektív	0.0005
rs6461662	-0.09	0.04	-0.18 - -0.01	G	protektív	0.0273
rs6963591	-0.09	0.04	-0.18 - -0.01	A	protektív	0.0315
rs6963866	-0.09	0.04	-0.18 - -0.01	C	protektív	0.0290
rs1546762	-0.09	0.04	-0.18 - -0.01	C	protektív	0.0314
rs1546763	-0.09	0.04	-0.18 - -0.01	G	protektív	0.0314
rs4719713	-0.09	0.04	-0.18 - -0.01	G	protektív	0.0302
rs1880241	0.09	0.04	0.01 - 0.17	G	rizikó	0.0240

rs1880242	-0.10	0.04	-0.18 - -0.01	G	protektív	0.0213
rs2002792	0.11	0.04	0.02 - 0.19	G	rizikó	0.0142
rs7802307	-0.15	0.04	-0.23 - -0.06	T	protektív	0.0009
rs1800795	-0.15	0.04	-0.24 - -0.07	C	protektív	0.0006
rs2069832	-0.15	0.04	-0.24 - -0.07	A	protektív	0.0006
rs1474347	-0.15	0.04	-0.24 - -0.07	C	protektív	0.0005
rs1554606	-0.15	0.04	-0.23 - -0.06	T	protektív	0.0006
rs2069845	-0.15	0.04	-0.23 - -0.06	G	protektív	0.0005
rs7787893	-0.13	0.04	-0.22 - -0.05	A	protektív	0.0019
rs35436671	-0.13	0.04	-0.22 - -0.05	G	protektív	0.0023
rs12700390	-0.13	0.04	-0.22 - -0.04	G	protektív	0.0030
rs12700391	-0.13	0.04	-0.22 - -0.04	C	protektív	0.0030
rs7781534	-0.13	0.04	-0.22 - -0.04	A	protektív	0.0031
rs4722168	-0.13	0.04	-0.22 - -0.04	G	protektív	0.0033
rs1581497	-0.13	0.04	-0.22 - -0.05	C	protektív	0.0028
rs1829927	-0.13	0.04	-0.22 - -0.04	G	protektív	0.0031
Domináns modell						
rs4719714	0.22	0.06	0.09 - 0.34	T	rizikó	0.0007
rs56728381	0.21	0.06	0.09 - 0.34	C	rizikó	0.0008
rs73683966	0.20	0.06	0.08 - 0.33	G	rizikó	0.0016
rs73683967	0.20	0.06	0.08 - 0.33	G	rizikó	0.0013
rs10499563	0.21	0.06	0.09 - 0.34	G	rizikó	0.0008
Recesszív modell						
rs2069845	-0.27	0.07	-0.42 - -0.13	G	protektív	0.0002
rs7802307	-0.25	0.08	-0.40 - -0.10	T	protektív	0.0012
rs1800795	-0.27	0.08	-0.42 - -0.12	C	protektív	0.0005
rs2069832	-0.26	0.08	-0.41 - -0.11	A	protektív	0.0007
rs1474348	-0.26	0.08	-0.41 - -0.11	C	protektív	0.0006
rs1474347	-0.26	0.08	-0.41 - -0.11	C	protektív	0.0006
rs1554606	-0.27	0.07	-0.42 - -0.13	T	protektív	0.0002
rs7787893	-0.23	0.08	-0.37 - -0.08	A	protektív	0.0028
rs35436671	-0.23	0.08	-0.38 - -0.07	G	protektív	0.0041
rs12700390	-0.22	0.08	-0.38 - -0.06	G	protektív	0.0056
rs12700391	-0.22	0.08	-0.38 - -0.06	C	protektív	0.0056
rs7781534	-0.22	0.08	-0.38 - -0.07	A	protektív	0.0054
rs4722168	-0.22	0.08	-0.38 - -0.07	G	protektív	0.0053

rs1581497	-0.22	0.08	-0.38 - -0.07	C	protektív	0.0049
rs1829927	-0.22	0.08	-0.38 - -0.07	G	protektív	0.0054

Az egyes clumpok top SNP-je félkövérrel van jelölve, a többi SNP az egyes clumpokban a top SNP alatt van felsorolva. A többszörös tesztelésre vonatkozó korrekciókat túlélő P-értékek szerepelnek. SE, standard hiba; 95% CI, 95%-os konfidenciaintervallum.

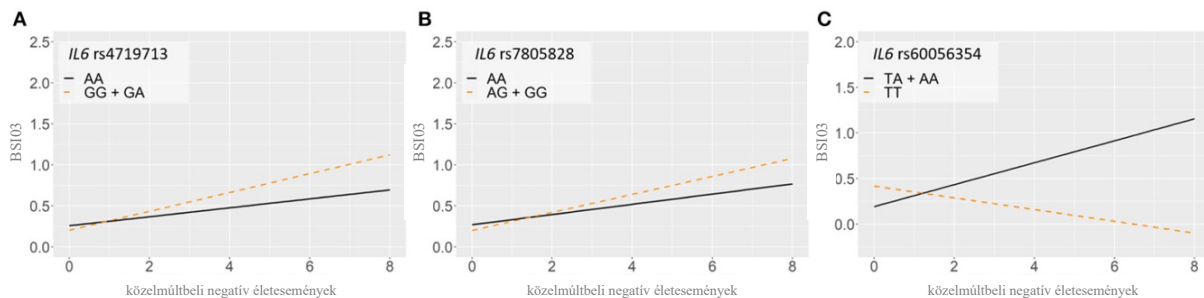


9. ábra: Lineáris regressziós modellek az IL6 és a gyermekkori kedvezőtlen események és traumák közötti kölcsönhatásról a halállal és meghalással kapcsolatos gondolatok (BSI21) három jelentős clumpot eredményeztek. Az additív modell esetében egy 24 SNP-t tartalmazó clump alakult ki, ahol az rs1474348 volt a top SNP és a minor C allél, mint védő allél ($p = 0,0005$) (A). A domináns modell esetében 5 SNP-t tartalmazó clumpot találtunk, ahol a top SNP rs4719714 és a mellék T allél mint kockázati allél ($p = 0,0007$) (B). A recesszív modellben egy 19 SNP-t tartalmazó clumpot azonosítottak, ahol az rs2069845 volt a top SNP, és a minor G allél, mint védő allél ($p = 0,0002$) (C). Az ábra szemléltetési célból R felhasználásával készült.

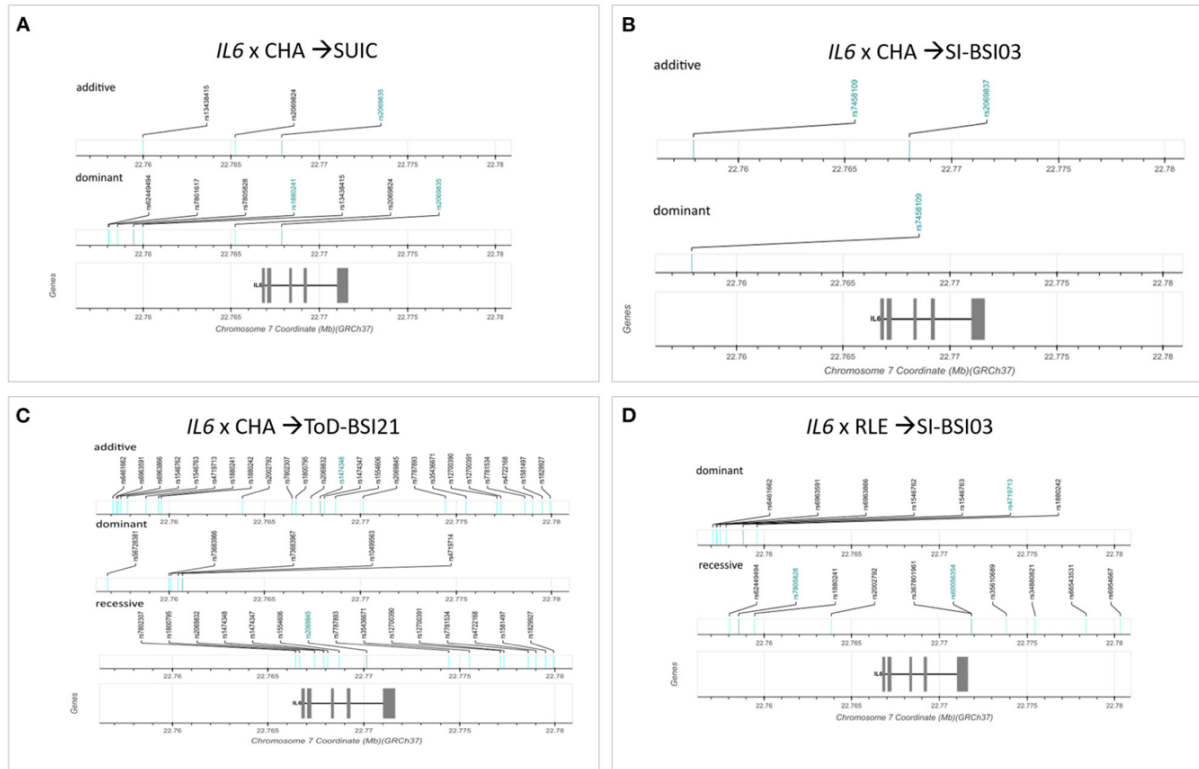
16. táblázat: Az IL6-variáció és a közelmúltbeli negatív életesemények kölcsönhatása az öngyilkosság jelenlegi markereire.

IL6xRLE: jelenlegi öngyilkossági kockázat						
SNP	Beta	SE	95%CI	Minor allél	Rizikó/protektív	p
AZ ÉLET BEFEJEZÉSÉVEL KAPCSOLATOS GONDOLATOK (BSI03)						
Domináns modell						
rs4719713	0.27	0.07	0.12 - 0.42	G	rizikó	0.0003
rs6461662	0.27	0.07	0.12 - 0.42	G	rizikó	0.0003
rs6963591	0.27	0.07	0.12 - 0.42	A	rizikó	0.0003
rs6963866	0.27	0.07	0.12 - 0.41	C	rizikó	0.0004
rs1546762	0.27	0.07	0.12 - 0.42	C	rizikó	0.0003
rs1546763	0.27	0.07	0.12 - 0.42	G	rizikó	0.0003
rs1880242	0.27	0.07	0.12 - 0.42	G	rizikó	0.0003
Recesszív model						

rs7805828	-0.32	0.08	-0.48 - -0.16	A	protektív	7.39E-05
rs62449494	-0.31	0.08	-0.47 - -0.15	G	protektív	0.0002
rs1880241	-0.19	0.08	-0.34 - -0.04	G	protektív	0.0146
rs2002792	-0.29	0.08	-0.44 - -0.14	G	protektív	0.0002
rs60056354	-0.38	0.11	--0.61 - -0.16	T	protektív	0.0007
rs367801961	-0.38	0.11	-0.61 - -0.16	A	protektív	0.0007
rs35610689	-0.39	0.12	-0.63 - -0.16	G	protektív	0.0018
rs34880821	-0.39	0.12	-0.63 - -0.16	A	protektív	0.0012
rs66543531	-0.40	0.12	-0.63 - -0.16	T	protektív	0.0011
rs6954667	-0.39	0.12	-0.62 - -0.16	A	protektív	0.0008



10. ábra: Az IL6 és a közelmúltbeli negatív életesemények (RLE) közötti kölcsönhatásra vonatkozó lineáris regressziós modellek az élet befejezésével kapcsolatos gondolatok (BSI03) három jelentős clumpot eredményeztek. A domináns modellben egy hét SNP-t tartalmazó clumpot azonosítottak, amelyekben a top SNP rs4719713 és a minor G allél, mint kockázati allél ($p = 0,0003$) (A). A recesszív modellben az egyik azonosított clump 4 SNP-t tartalmazott a top SNP rs7805828-val és a minor A allélt védő allélként ($9 = 7,39 \times 10^{-5}$) (B); míg a másik clump hat SNP-t tartalmazott a top SNP-vel rs60056354 és a minor T allélt védő allélként ($p = 0,0007$) (C). Az ábra szemléltetési célból R felhasználásával készült.



11. ábra: Az öngyilkos fenotípusokat befolyásoló, jelentős SNP-csoportok genomális elhelyezkedése az *IL6* génben különböző típusú stresszekkel való kölcsönhatásban. A korábbi öngyilkossági kísérletek során az *IL6* és a gyermekkori kedvezőtlen események közötti kölcsönhatás logisztikus regressziós modelljei három szignifikáns clumpot eredményeztek (egyét az additív és kettőt a domináns modelleknél) (A). Lineáris regressziós modellek az *IL6* és az élet befejezésével kapcsolatos gondolatok (BSI03) gyermekkori kedvezőtlen események közötti kölcsönhatásról három szignifikáns clumpot eredményeztek (kettőt az additív és egyet a domináns modelleknél), amelyek mindegyike egy-egy SNP-ből állt (B). Lineáris regressziós modellek az *IL6* és a gyermekkori kedvezőtlen események közötti kölcsönhatásról a halállal és meghalással kapcsolatos gondolatok (BSI21) három jelentős clumpot eredményeztek (C). Az *IL6* és a közelmúltbeli negatív életesemények (RLE) közötti kölcsönhatásra vonatkozó lineáris regressziós modellek az élet befejezésével kapcsolatos gondolatok (BSI03) három szignifikáns clumpot eredményeztek (D).

5 Megbeszélés

5.1 Az 5-HTTLPR és az öngyilkosság összefüggései

Az 5-HTTLPR az öngyilkos viselkedéshez kapcsolódó potenciális genetikai marker, részben azért, mert összefüggésbe hozható számos potenciálisan kapcsolódó idegi, klinikai és személyiségjellemzővel, beleértve a hippocampális térfogatot (Eker et al., 2010), az amygdala reaktivitását (Munafò et al., 2008), valamint az öngyilkossággal korábban összefüggésbe hozott személyiségjegyekkel például a neuroticizmussal (Gonda et al., 2009), affektív temperamentumokkal (Gonda et al., 2006), agresszióval (Gonda et al., 2011) és a depresszióon kívül számos pszichiátriai rendellenességgel, beleértve a szorongásos zavarokat, a szerhasználati zavarokat, az ADHD-t, az autizmust, az étkezési zavarokat és a pszichoszomatikus rendellenességeket, amelyek arra utalnak, hogy az 5-HTTLPR általános vulnerabilitást közvetít a mentális és viselkedési zavarokkal szemben, és szerepet játszik a környezet hatásainak módosításában a mentális problémák kialakulásában (Mandelli & Serretti, 2013).

A számos ellentmondásos eredményt követően az 5-HTTLPR öngyilkos viselkedésre vonatkozó metaanalízist végeztek el, amelyek ugyanilyen ellentmondó eredményeket hoztak, egyes tanulmányok nem számoltak be eredményről, de más tanulmányok pozitív eredményeket mutattak (Lin & Tsai, 2004; Schild et al., 2013). A legutóbbi, 45 vizsgálatot tartalmazó metaanalízis nem talált szignifikáns összefüggést a teljes mintában, valószínűleg az egyes vizsgálatok közötti nagy klinikai és szociodemográfiai különbségek miatt, azonban pozitív összefüggésről számoltak be az s allél és a megnövekedett kockázat között a violens öngyilkos magatartás tekintetében a szerhasználók körében (Fanelli & Serretti, 2019). Jelenlegi megállapításaink, amelyek nem tudták azonosítani az 5-HTTLPR hatását a korábbi öngyilkossági kísérletekre, de összefüggést mutatnak a jelenlegi öngyilkossági gondolatokkal, az e változat öngyilkos viselkedésben való részvételével kapcsolatos megállapítások ellentmondásos természetét tükrözik. Rámutatnak az öngyilkos viselkedés különböző megnyilvánulásai mögött meghúzódó lehetséges heterogenitásra, különös tekintettel arra, hogy a jelenlegi öngyilkossági kockázat előrejelzői esetében csak az öngyilkossági gondolatok (az

élet befejezését érintő gondolatok) mutattak összefüggést, de a reménytelenség vagy a halállal kapcsolatos gondolatok nem függtek össze az *5-HTTLPR*-rel. Ez utóbbi megállapítások azt is jelzik, hogy különböző genetikai faktorok és eltérő utak játszhatnak szerepet az öngyilkosság növekvő kockázatát kiváltó folyamatok közötti finom különbségekben, és felhívják a figyelmet a kockázati tényezők és a kockázati fenotípusok gondos megkülönböztetésére az öngyilkos viselkedés genetikai hátterével foglalkozó tanulmányokban. Két kutatásunkban, egyikben befejezett öngyilkosságok, a másikban korábbi szuicid kísérletek és aktuális szuicid kockázati fenotípusok esetében vizsgáltuk az *5-HTTLPR* és az öngyilkosság összefüggéseit, részben stresszel interakcióban. Eredményeink segíthetnek a fenti ellentmondásos eredmények tisztázásában.

5.1.1 Az *5-HTTLPR* és a befejezett öngyilkosság összefüggéseit vizsgáló postmortem vizsgálat eredményeinek megvitatása

Postmortem kutatásunk nem talált szignifikáns összefüggést az *5-HTTLPR* s allél előfordulása és a befejezett öngyilkosságok között. Ugyanakkor eredményeink alapján a fiatalon öngyilkosságban elhunyt személyek körében az *sl* genotípus szignifikánsan gyakoribb volt a kontrollcsoporthoz képest.

Postmortem vizsgálatunk negatív eredményei mögött több módszertani korlát is állhatott. A minta kis mérete nem teszi lehetővé megbízható következtetések levonását, különösen mivel az öngyilkosság poligénes eredetű, és az egyes genetikai variánsok hatása csekély. A kontrollcsoportban baleseti halálesetek is szerepeltek, amelyek esetében az öngyilkossági szándék teljes kizárása nem garantálható. Emellett a genotípus-eloszlás szignifikánsan eltért a Hardy–Weinberg-egyensúlytól. Vizsgálatunk továbbá nem rendelkezett pszichiátriai diagnózisokra vonatkozó adatokkal, például affektív vagy pszichotikus kórképekre, illetve személyiségzavarokra, mivel pszichológiai autopszia és részletes adatbázis nem állt rendelkezésünkre. Szintén nem tudtunk információt gyűjteni a korai gyermekkori vagy a közelmúltbeli életeseményekről és stresszorokról, amelyek mind az öngyilkosság hátterében, mind az *5-HTTLPR* polimorfizmussal való kapcsolatban szerepet játszhatnak.

5.1.2 Az 5-HTTLPR genotípus, a korábbi szuicid kísérletek és az aktuális szuicid ideáció és kockázat összefüggéseit, valamint a korai traumák, az aktuális stresszorok és az aktuális stressz altípusainak interakciós hatását vizsgáló kutatásunk eredményeinek megvitatása

Élő személyekben, korábbi öngyilkossági kísérletekkel, illetve aktuális szuicid gondolatokkal és kockázattal kapcsolatos vizsgálatunk eredményei alátámasztják az 5-HTTLPR hatását az öngyilkos viselkedésre nézve a korábbi ellentmondásos eredményeket követően, azonban csak bizonyos feltételek mellett, bizonyos fenotípusok esetében és adott környezeti eseményekkel interakcióban. Eredményeink azt mutatják, hogy az 5-HTTLPR az öngyilkossági spektrumnak csak bizonyos aspektusaiban vesz részt, nevezetesen az öngyilkossági gondolatokban, de nem a korábbi öngyilkossági kísérletekben, és csak a közelmúltbeli stressz bizonyos típusaival lép kölcsönhatásba, a gyermekkori kedvezőtlen eseményekkel nem. Ez az eredmény segíthet tisztázni a korábbi ellentmondásos kutatási eredményeket, ahol nem specifikálták például az aktuális stressz egyes altípusait, hanem összességében nézték a közelmúltbeli stressz hatását.

5.1.3 Az 5-HTTLPR s allél nem mutatott összefüggést a korábbi öngyilkossági kísérletekkel, azonban összefügg a halállal és meghalással kapcsolatos aktuális gondolatokkal

Vizsgálatunk eredményei egyértelműen alátámasztják, hogy az 5-HTTLPR nem csak a befejezett öngyilkosságra, de a korábbi szuicid kísérletekre sincs önmagában hatással. Ez arra enged következtetni, hogy a szuicid spektrum csak egy részével tárható fel összefüggés, illetve, elsősorban azt a feltételezést támasztja alá, hogy az 5-HTTLPR elsősorban a környezeti stresszorok iránti vulnerabilitásban, a környezeti stressz szuicid kockázatra gyakorolt hatásának közvetítésében játszik szerepet, így hatása a vizsgált szuicid fenotípusokra a stressz hatásának figyelmen kívül hagyása mellett nem észlelhető.

5.1.4 Nincs szignifikáns interakció az *5-HTTLPR* genotípus és a gyermekkori traumák között a korábbi öngyilkossági kísérletek, az aktuális szuicid ideáció, a halállal és meghalással kapcsolatos aktuális gondolatok, illetve az aktuális reménytelenség esetében

Vizsgálatunk eredményei szerint a koragyermekkori traumák nem lépnek interakcióba az *5-HTTLPR* genotípussal egyetlen szuicid fenotípus esetében sem.

Az első publikáció, amely az *5-HTTLPR* gén s alléljának szerepét vizsgálta a közelmúltbeli stresszorokra való fokozott érzékenységben – és ezáltal a depresszió, az öngyilkossági gondolatok, valamint az öngyilkossági kísérletek kockázatának növekedésében – kimutatta, hogy a korai gyermekkori traumák (az élet első 10 évében) és az *5-HTTLPR* genotípus között szignifikáns kölcsönhatás áll fenn a depresszió előrejelzésében (bár nem az öngyilkosság esetében) (Caspi et al., 2003).

Később merült fel az a feltételezés, miszerint az *5-HTTLPR* elsősorban a korai gyermekkori stresszhatások idegrendszeri fejlődésre gyakorolt befolyását közvetíti. Ez az agyműködés megváltozásához vezethet a hangulat- és érzelemszabályozásban szerepet játszó területeken, ami kedvezőtlen kognitív és viselkedési minták kialakulásához járulhat hozzá, növelve ezzel a depresszió és az öngyilkosság kockázatát (Valderrama et al., 2017). Néhány kutatás kifejezetten a koragyermekkori stresszorok és az *5-HTTLPR* közötti kölcsönhatásokat vizsgálta az öngyilkos viselkedés kockázatára vonatkozóan, de az eredmények itt is ellentmondásosak. Az *5-HTTLPR* jelentős hatását mutatták ki öngyilkossági kísérletet elkövetett depressziós betegek esetében, akiket gyermekkorukban fizikailag és szexuálisan bántalmaztak, de nem voltak részesei érzelmi bántalmazásnak, míg egy másik, szerhasználók körében végzett vizsgálatban szintén az öngyilkossági kísérletek és az *5-HTTLPR* genotípus és a korai gyermekkori trauma közötti kölcsönhatás összefüggéséről számoltak be (Roy et al., 2007). Ezenkívül kifejezetten az öngyilkossági gondolatokkal, valamint az *5-HTTLPR* és a korai rossz bánásmód közötti kölcsönhatásról számoltak be gyermekeknél (Cicchetti et al., 2010). Eredményeink, melyek szerint nincs interakció az *5-HTTLPR* genotípus és a koragyermekkori traumák között,

ellentmondanak ezeknek a megállapításoknak, ami legalábbis részben a különböző vizsgálati mintáknak és a különböző vizsgált szuicid fenotípusoknak köszönhető.

5.1.5 Az 5-HTTLPR s allélja kölcsönhatásba lép az aktuális bensőséges kapcsolati problémákkal az aktuális szuicid kockázat esetében, azonban az aktuális stresszorok más típusaival nem

Szintén az 5-HTTLPR hatásával kapcsolatos első eredmények arra is rámutattak, hogy az 5-HTTLPR s alléljának szerepe lehet a közelmúlt stresszorokkal szembeni érzékenység növekedésében, valamint a stressz expozíció hatására kialakuló depresszióban (Caspi et al., 2003). Ezután számos egymásnak ellentmondó egyéni tanulmány és metaanalízis született, és a legújabb és legnagyobb ilyen metaanalízis nem talált szignifikáns összefüggést (Culverhouse et al., 2018). Azonban kevesebb kutatás foglalkozott Caspi és munkatársai ugyanabban a vizsgálatban közölt eredményeivel, amelyek megnövekedett öngyilkossági gondolatokról és kísérletekről számoltak be az 5-HTTLPR s allél azon hordozóiban, akik a közelmúltban súlyosabb stressznek voltak kitéve. Kölcsönhatást mutattak ki a közelmúltbeli stresszorok és az 5-HTTLPR között olyan depressziós betegeknél, akik öngyilkossági kísérletet hajtottak végre (Peyrot et al., 2013), míg néhány más tanulmány negatív eredményről számolt be az öngyilkossági gondolatokra vonatkozóan (Coventry et al., 2010). Egy hasonló, de idős populáción végzett vizsgálat szignifikáns kölcsönhatásról számolt be mind a stresszes életesemények, mind a szociális támogatás megnyilvánulásai és az 5-HTTLPR genotípus között az öngyilkossági gondolatok 2 éves incidenciája tekintetében (Kim et al., 2014). Végül egy fiatalokból álló mintában szignifikáns összefüggésről számoltak be a nem öngyilkossági célból történt önsértés, valamint az s allél és az interperszonális stressz közötti kölcsönhatással kapcsolatban (Hankin et al., 2015).

A fenti tanulmányok némelyikével ellentétben nem találtunk kölcsönhatást a közelmúltbeli össz-stressz és az 5-HTTLPR genotípus között sem az öngyilkossági gondolatok (az élet befejezéséről szóló gondolatok), sem az egyéb öngyilkossági kockázati tényezők, például a reménytelenség vagy a halállal kapcsolatos gondolatok tekintetében. Szignifikáns interakciós

hatást azonosítottunk azonban a közelmúltbeli stresszorok egy speciális típusa, a bensőséges kapcsolatokkal összefüggő negatív életesemények esetében az öngyilkossági gondolatok és a halál gondolata esetén, ahol az s allél jelenléte súlyosabb öngyilkossági gondolatokkal járt együtt, súlyosabb kapcsolati problémák esetében,

Eredményeink tehát azt mutatják, hogy az *5-HTTLPR* szerepet játszik bizonyos típusú, közelmúltbeli stresszes életesemények iránti érzékenység növelésében, és ezek jelenléte mellett befolyásolja az öngyilkossági gondolatokat és kockázatot. Ugyanakkor mivel az *5-HTTLPR* ezek szerint csak bizonyos stressztípusok hatását közvetíti, hatása nem detektálható sem akkor, ha a stresszorokat figyelmen kívül hagyjuk, sem akkor, ha nem különböztetjük meg a különböző aktuális stressztípusokat. Ennél is fontosabb, hogy eredményeink alátámasztják korábbi hipotézisünket, miszerint a különböző típusú stresszorok hatása különböző neurobiológiai utak közvetítésével járulhat hozzá különböző fenotípusok vagy klinikai jelenségek megjelenéséhez (Gonda et al., 2018).

5.1.6 Az *5-HTTLPR* genotípus nincs hatással a reménytelenségre, amely az öngyilkossági kockázat független tényezője

Végül meg kell említenünk, hogy az *5-HTTLPR* nem mutatott hatást sem közvetlenül, sem a koragyermekkori vagy aktuális stresszel interakcióban a reménytelenségre, amely az öngyilkosság és az öngyilkossági kockázat független kognitív prediktora (Beck et al., 1975; Mccullumsmith et al., 2014). Így jelen kutatásunk eredményei, melyek szignifikáns összefüggést találtak egyes suicid fenotípusok és az *5-HTTLPR* s allél között bizonyos stressztípusokkal interakcióban, arra utalnak, hogy az *5-HTTLPR* nem a reménytelenségen keresztül vesz részt az öngyilkos viselkedésben és gondolatokban (Bokor et al., 2020).

5.2 A szuicid kockázat és a gyulladás: az *IL6* gén, a korábbi szuicid kísérletek, az aktuális szuicid ideáció és kockázat, valamint a koragyermekkori és aktuális stressz interakciójával kapcsolatos vizsgálat eredményeinek megvitatása

Vizsgálatunk az *IL6* gén 186 variánsának együttes hatását vizsgálta az öngyilkossági spektrum különböző megnyilvánulásaira, beleértve a korábbi öngyilkossági kísérleteket, a jelenlegi öngyilkossági gondolatokat és az aktuális kockázat egyéb markereit, mint például a halálról való gondolkodás és a reménytelenség.

Egyetlen vizsgált fenotípus esetében sem találtunk szignifikáns fő hatást, azonban környezeti stresszorokkal kölcsönhatásban számos szignifikáns eredményt azonosítottunk. A korábbi öngyilkossági kísérletek esetében a korai gyermekkori nehézségekkel kölcsönhatásban 3 clumpot azonosítottunk, egyet az additív, kettőt pedig a domináns modellekben, és mindkét modellben az rs206985 emelkedett ki a top SNP-ként.

Az öngyilkossági kockázat jelenlegi markerei esetében a gyermekkori traumákkal kölcsönhatásban 3 clumpot azonosítottunk, amelyek befolyásolják a jelenlegi szuicid gondolatokat (az rs7458109 a top SNP mind az additív, mind a domináns modellekben); és három clumpot, amelyek halállal kapcsolatos aktuális gondolatokkal mutattak összefüggést.

A közelmúltbeli negatív életeseményekkel interakcióban 3 variáncsoportot azonosítottunk, melyek szignifikáns hatással vannak az aktuális szuicid gondolatokra.

5.2.1 Az *IL6* gén szerepe az öngyilkossággal összefüggésben

Egy korábbi teljesgenom elemzéses vizsgálatban (GWAS) az öngyilkos viselkedéssel összefüggésben legerősebb szignifikanciát mutató gének a gyulladással függtek össze (Galfalvy et al., 2015), emellett más újabb vizsgálatok eredményei szintén arra utalnak, hogy a szuicid gondolatokat előrejelző legszignifikánsabb gének között szintén szerepel az *IL6* (Dolsen et al.,

2021; Niculescu et al., 2015). A szuicid kockázat hátterében feltételezik az antiinflammátoros és proinflammátoros citokinek közti egyensúly felborulását (Eftekharian et al., 2018).

Egy SNP-alapú korrelációs és Mendel-féle randomizációs megközelítést alkalmazó friss kutatás konzisztens kapcsolatot mutatott ki az IL-6 jelátvitellel összefüggő genetikai markerek és az öngyilkosság között (Kappelmann et al., 2021).

Annak ellenére, hogy a fentebbiek alapján feltételezhetően szerepe van az öngyilkos viselkedésben, csak néhány tanulmány vizsgálta közvetlenül az *IL6* genetikai variációját az öngyilkossággal összefüggésben, és e vizsgálatokban is csak egy-egy SNP hatását nézték, és nem vették figyelembe a stresszorok hatását. Ezzel szemben jelen vizsgálatunkban az *IL6* gén 185 SNP-jének közös hatását vizsgáltuk, és mind a korai traumák, mind az aktuális stresszorok interakciós hatását is figyelembe vettük. (Ljungman et al., 2009; Noss et al., 2015)(Eftekharian et al., 2018).

5.2.2 Az *IL6* variációjának hatása az öngyilkos magatartásra a környezeti stresszel interakcióban

Eredményeink arra utalnak, hogy az *IL6* gén hatása a vizsgált szuicid fenotípusokra csak abban az esetben volt megfigyelhető, ha figyelembe vettük a környezeti stresszorok hatását is, és a hatás mind a korai traumákkal, mind az aktuális stresszel interakcióban megjelent. Ezen eredmény összhangban van az *5-HTTLPR* korábbi szuicid kísérletekre és aktuális szuicid rizikóra gyakorolt hatását vizsgáló kutatásaink fenti eredményével, illetve azokkal a korábbi megfigyelésekkel, amelyek szerint számos pszichiátriai állapotban (Bagdy et al., 2012; Gonda et al., 2019), köztük depresszióban a genetikai tényezők nem közvetlenül befolyásolják a zavar kialakulását, hanem a környezeti tényezők iránti érzékenység befolyásolásán keresztül fejtik ki hatásukat.

A stressz jól ismert hatással van a neuropszichiátriai betegségekre, mely hatást részben immunológiai-gyulladásos folyamatok közvetítik (Miller et al., 2017). A stresszkeltő életeseményeknek és a társas stresszhatásoknak, például a társadalmi vereségnek, veszteségnek

vagy elutasításnak való kitettség emberi és állati modellekben egyaránt befolyásolta az immunfunkció különböző aspektusait, többek között a proinflammátoros citokinek upregulációját eredményezve (Eisenberger et al., 2017). A gyulladás növeli a fenyegetéssel összefüggő neurális érzékenységet a negatív társas tapasztalatokkal szemben, fokozza a jólétet vagy biztonságot fenyegető veszélyekkel szembeni érzékenységet, valamint fokozza a jutalommal összefüggő neurális érzékenységet a pozitív társas tapasztalatokra (Eisenberger et al., 2017). A pszichológiai stressz a klinikai vizsgálatokban fokozott gyulladásához vezet (Rohleder, 2014), az IL-6 szintje akár négyszer magasabb krónikus stressz esetén, mint a stressz nélkül (Kiecolt-Glaser et al., 2003; E. Y. Ting et al., 2020). Az akut stressz és az életeseményhez kapcsolódó stressz korábbi kutatásokban szintén korrelál a vér megnövekedett IL-6 szintjével (E. Y. Ting et al., 2020).

Az *IL6* gén genetikai varianciája várhatóan befolyásolja, hogy stresszel szembeni expozíció esetében milyen mértékben növekszik az IL-6 szintje. Egy vizsgálatban a házastársukat elvesztő idősebb felnőtteknél kétszeresére emelkedett az IL-6-szint, azonban ezt a hatást mérsékelte az *IL6* génben az rs1800795 variáns G alléljának jelenléte (Schultze-Florey et al., 2012), E variáns két szignifikáns clumpunkban is megjelent. Hasonlóan Schultze-Florey et al. eredményeihez, saját modelljeinkben az rs1800795 szignifikáns hatását azonosítottuk a környezeti hatásokkal interakcióban, azonban a mi vizsgálatunkban a hatás a kora gyermekkori nehézségekkel interakcióban jelent meg, a közelmúltbeli életesemények esetében azonban nem volt szignifikáns. Továbbá e variáns C allélja, mely Schultze-Florey és munkatársai kutatásaiban is stressz hatására változatlan IL-6 szinttel társult, a mi eredményeink esetében is védő allélként jelent meg (Schultze-Florey et al., 2012).

Míg ez az SNP nem mutatott hatást a vizsgálatunkban a közelmúltbeli stresszel való kölcsönhatásban, számos olyan variáncsoportot találtunk, amelyek az elmúlt év negatív életeseményeivel interakcióban szignifikáns hatással voltak az aktuális szuicid gondolatokra. Nem tudtunk azonban olyan variáncsoportokat azonosítani, amelyek kölcsönhatásba léptek a közelmúltbeli stresszel más öngyilkossági kockázati markerekre vonatkozóan, mint például a halállal vagy a reménytelenséggel kapcsolatos aktuális gondolatok. Mivel azonban korábbi kutatásaink eredményei már rámutattak, hogy adott génvariánsok hatása csak bizonyos aktuális stressz-típusokkal interakcióban detektálható (Bokor et al., 2020; Gonda et al., 2019), ebben az

esetben is megvizsgáltuk az *IL6*-variáció és a közelmúltban előforduló különböző stressztípusok közötti kölcsönhatást is. Modelljeink különálló variáncsoportokat azonosítottak, amelyek szignifikánsan kölcsönhatásba lépnek a közelmúltban felmerülő pénzügyi problémákkal vagy az öngyilkossági gondolatokkal kapcsolatos személyes problémákkal, valamint az bensőséges kapcsolati problémákkal és a társas hálót érintő problémákkal a halállal és meghalással kapcsolatos gondolatok esetében, ami ismét alátámasztja, hogy a különböző típusú stresszorok különböző genetikai változatok közvetítésével fejtik ki hatásukat.

5.2.3 Az *IL6* variációjának hatása az öngyilkos magatartásra a gyermekkori nehézségekkel interakcióban

A korai életszakaszokban tapasztalt traumákat és nehézségeket az öngyilkossággal szembeni fokozott vulnerabilitás egyik fő tényezőjeként írják le (Brodsky & Stanley, 2008). A gyermekkori rossz bánásmód befolyásolja az immunválaszt, ami hajlamosít a felnőttkorra is megmaradó tartós fokozott gyulladásos állapotokra, ami hosszú távú következményekkel jár mind az agyra, mind a viselkedésre nézve (Danese & S, 2017), beleértve a kóros kortizol stresszválaszokat, a gyulladásos citokinek tartósan megnövekedett szintjét, valamint a későbbi pszichoszociális stresszre adott fokozottabb gyulladásos reakciókat (Fagundes et al., 2013). Egy depressziós betegeket vizsgáló tanulmányban a gyulladásos, köztük a proinflammátoros citokin gének expresszióját összefüggésbe hozták a gyermekkori adverz élményekkel, és a fokozott öngyilkossági kockázattal, míg alacsonyabb szintű proinflammátoros génexpressziót figyeltek meg azoknál, akik nem tapasztaltak súlyos gyermekkori adverz eseményeket és alacsony öngyilkossági kockázatot mutattak. Ezek az eredmények is arra utalnak, hogy az immunrendszer közvetítő szerepet tölt be a gyermekkori nehézségek és a gyulladás hosszan tartó aktiválódása révén megnövekedett öngyilkossági kockázat között (Schiweck et al., 2020).

Vizsgálatunkban az *IL6* variánsai interakciós hatást mutattak a gyermekkori nehézségekkel mind az öngyilkossági kísérletekre, mind a jelenlegi öngyilkossági gondolatokra és a halállal kapcsolatos aktuális gondolatokra vonatkozóan. Amint azt korábban említettük, az is

figyelemre méltó, hogy csoportjainkban két olyan változatot azonosítottunk, amelyeket már korábban is összefüggésbe hoztak az öngyilkossággal, így eredményeink alátámasztják ezek szerepét a szuicid kockázattal összefüggésben.

5.2.4 A reménytelenség nincs összefüggésben az *IL6* gén variációjával

A reménytelenséget az öngyilkos magatartás egyik kulcsfontosságú és független kockázati tényezőjeként azonosították (Beck et al., 1975). Vizsgálatunkban nem találtunk összefüggést az *IL6* variációja és a reménytelenség között, sem fő hatásként, sem a közelmúltban tapasztalt stresszel vagy gyermekkori nehézségekkel kölcsönhatásban. Ez meglepő azon korábbi tanulmányoknak a fényében, amelyek pozitív összefüggést találtak a reménytelenség és a különböző napszakokban vett szérumban és nyálmintákban mérhető IL-6 szintek között (Sjögren et al., 2006), valamint összefüggésekről számoltak be a reménytelenség és az IL-6 szintje között depressziós betegekben. Azt találták, hogy a kognitív sebezhetőséget tükröző, magasabb szintű reménytelenséget mutató serdülők az IL-6 szint magasabb növekedésével reagáltak a laboratóriumi körülmények között alkalmazott akut stresszre (Giletta et al., 2018).

5.2.5 Az *IL6* variációjának szuicid fenotípusokkal való összefüggésével kapcsolatos eredmények klinikai hasznossága

A gyulladás szerepének és az *IL6* gén hozzájárulásának megértése számos lehetséges következménnyel jár a klinikai munka terén. Az *IL6* genotípus potenciális biomarkerként használható a depressziós betegek azon specifikus alcsoportjainak azonosítására, akik fokozottan érzékenyek a gyulladásra; valamint azon veszélyeztetett páciensek azonosítására, akik gyermekkori kedvezőtlen események vagy a közelmúltbeli stressz expozíció esetén jelentősebb kockázatnak vannak kitéve és így esetükben kiemelt jelentőségűek a preventív beavatkozások (Serafini et al., 2020). Ebben a tekintetben fontos, hogy a pszichológiai terápiák,

mint például a kognitív viselkedésterápia (Moreira et al., 2015) vagy a szupportív-expresszív dinamikus pszichoterápia (SEDP) is kimutatottan csökkentik az IL-6 szintet, a farmakológiai ágensek mellékhatásai nélkül, így jól alkalmazhatóak prevencióra vagy korai intervencióra abban az esetben, amikor még a káros hatások nem azonosíthatóak, azonban az *IL6* genotípus és a stresszexpozíció együttes jelenléte felhívja a figyelmet a fokozott kockázatra (Del Grande da Silva et al., 2016). Az *IL6* genotípus összefüggése az ilyen terápiák hatékonyságával az IL-6 szint és az öngyilkossági kockázat csökkentésében szintén további vizsgálatokat érdemel.

Az akut és hosszú távú öngyilkossági kockázat potenciális biomarkereinek feltárása mellett új megközelítésre is szükség van az öngyilkosság kezelésében - új kezelési célpontok azonosításával, különösen mivel a szuicid kockázat csökkentésére alkalmazott jelenlegi farmakológiai szerek kizárólag az elsődleges pszichiátriai diagnózis, például a depresszió kezelésére összpontosítanak (Brundin et al., 2015). A citokinek érzelmekre és viselkedésre, valamint például a szuicid kockázattal összefüggő pszichés folyamatokra gyakorolt specifikus hatásainak feltárása lehetőséget teremt új farmakológiai terápiás célpontok azonosítására (Brundin et al., 2015; Miller et al., 2017; Kappelman et al., 2021). A potenciális új célpontok mellett számos más, már jóváhagyott gyulladáscsökkentő farmakológiai szer is tesztelhető magas szuicid kockázatú egyéneknél. Összefoglalva, a potenciális biomarkerek, például az *IL6*-variációjának vizsgálata segíthet azonosítani azokat, akik számára a jövőben hatékonyak lehetnek a szuicid kockázat csökkentésében a gyulladásos célpontokat célzó szerek.

5.3 A bemutatott vizsgálatok limitációi

Vizsgálati eredményeink értelmezéséhez ki kell emelnünk a bemutatott kutatások limitációit.

A befejezett öngyilkosságok esetében végzett postmortem kutatás limitációt már említettük a negatív eredmények értelmezésekor. Fontos megemlíteni, különösen a másik két kutatásunk fényében, hogy e minta esetében nem állt módunkban adatokat gyűjteni a korai gyermekkori és közelmúltbeli életeseményekkel és stresszorokkal kapcsolatban, melyek interakciós hatását figyelembe véve esetleg detektálhattuk volna az *5-HTTLPR* hatását.

Az élő személyekben, az *5-HTTLPR* és az *IL6* szuicid kísérletekre és aktuális szuicid kockázati faktorokra gyakorolt hatásával kapcsolatban végzett kutatás limitációi átfednek. E vizsgálatokban a közelmúlt életeseményeire és az aktuális öngyilkossági gondolatokra

vonatkozó kérdőívünk keresztmetszeti volt, így nem tudtuk vizsgálni a közelmúlt életeseményeinek longitudinális hatását az öngyilkos viselkedésre. Ezért lehetséges, hogy a közelmúltban bekövetkezett életesemények nyomán hosszabb időn belül fellépő öngyilkossági gondolatokat vagy viselkedést vizsgálatunkban nem sikerült azonosítani. Ezenkívül nem határoztuk meg a közelmúltbeli életesemények időpontját a jelenlegi öngyilkossági gondolatokhoz képest. Másodszor, az RLE-t és a CHA-t visszamenőlegesen rögzítették, és így ezek az adatok emlékezeti/felidézési torzításnak vannak kitéve. Harmadszor, a közelmúltbeli életeseményeket az *5-HTTLPR* vizsgálatban csak négy kategóriába soroltuk, azonban lehetséges, hogy az aktuális életeseményeken belül más fontos stressztípusok is elkülöníthetők. Bár a korábbi vizsgálatainkban közölt életesemények különböző kategóriái között gyenge volt a korreláció, az is lehetséges, hogy elszigetelt esetekben ezek az életesemények nem függetlenek egymástól, ami befolyásolhatja az eredményeket. Negyedszer, minden kérdőíves adatunk, beleértve az aktuális szuicid kockázati fenotípusokat, a korábbi öngyilkossági kísérleteket, a gyermekkori kedvezőtlen eseményeket és az aktuális életeseményeket, önbevalláson alapulnak. Ötödször, vizsgálati mintánk általános, nem epidemiológiai és nem reprezentatív, önkénteseken alapuló populációs minta. Hatodszor, vizsgálatunkban két, földrajzilag eltérő almintát használtunk, és a származást jelen tanulmányban nem vizsgáltuk molekuláris módszerekkel. Ennek figyelembevételéhez a populációt kovariánsként használtuk minden statisztikai adatunkban, amelyek hamis hatásokhoz vezethetnek.

6 Következtetések

Összességében kutatásaimban két gén, a szerotonintranszporter gén *5-HTTLPR* variánsa, és az *IL6* gén esetében vizsgáltam a génvariánsok hatását különböző szuicid fenotípusokra, főhatásként, valamint korai traumákkal és aktuális életeseményekkel, illetve ez utóbbin belül a stresszorok 4 fő altípusával interakcióban. Eredményeim szerint az egyes gének hatása eltér egyrészt attól függően, hogy milyen szuicid fenotípust vizsgálunk, másrészt attól függően, hogy figyelembe vesszük-e és hogyan a környezeti stressz hatását. Nem csak a korai traumák és az aktuális stresszorok hatása tér el markánsan, de számos esetben még összességében a közelmúltbeli életesemények figyelembevételkor nem tapasztalható hatás, azonban, ha ezeket altípusokra bontjuk, megjelennek a szignifikáns hatások. A legtöbb esetben a vizsgált génvariánsok hatása a stresszorok figyelembevétele nélkül nem detektálható.

Eredményeim szerint az *5-HTTLPR* nem gyakorol főhatást a befejezett öngyilkosságra, az öngyilkossági kísérletekre, de hatással van az aktuális szuicid gondolatokra és az egyéb aktuális szuicid kockázati markerekre. A korábbi öngyilkossági kísérletekre az *5-HTTLPR* a gyermekkori traumák figyelembevételkor sem volt hatással. Az aktuális szuicid kockázat esetében szintén nem volt interakciós hatása a gyermekkori traumáknak, azonban az aktuális traumák egyetlen típusa, a bensőséges kapcsolatokat érintő negatív életesemények esetében megjelent a szignifikáns hatás az aktuális szuicid ideációra. Vagyis az *5-HTTLPR* hatása csak az aktuális kockázat esetében és kizárólag az aktuális stressz egyetlen altípusa esetében volt detektálható.

Az *IL6* gén variációjának vizsgálatakor szintén az találtam, hogy nincs a variációnak főhatása a korábbi kísérletekre vagy az aktuális szuicid kockázatra, vagyis ebben az esetben is a gén hatása kizárólag stresszel interakcióban detektálható. Az *IL6* gén esetében, szemben az *5-HTTLPR* variánssal, számos szignifikáns hatást találtunk koragyermekkori traumákkal interakcióban a korábbi szuicid kísérletek és az aktuális szuicid ideáció és halállal kapcsolatos gondolatok esetében egyaránt. Emellett e génvariáció esetében szignifikáns interakciós hatást tapasztaltunk aktuális stresszorokkal is az aktuális szuicid ideáció esetében, mind az össz-stressz, mind egyes stressztípusok esetében.

Az elvégzett kutatások legfőbb megállapítása, hogy a szuicid viselkedések vizsgálatakor alaposan külön kell választani a különböző szuicid fenotípusokat, minden esetben figyelembe kell venni a stresszhatásokat, mivel ennek hiányában számos gén hatása nem detektálható, és ezen belül az egyes stressztípusokat is fontos külön vizsgálni. Kutatásaim eredményei arra is felhívják a figyelmet, hogy a különféle stresszorok (koragyermekkor, valamint aktuális stressz és ezen belül különféle típusú aktuális életesemények) más-más hatással vannak a szuicid kockázatra, és ezek hatását eltérő génvariánsok közvetítik.

7 Összefoglalás, Summary

A kutatásaimban a legfontosabb molekuláris szuicid rizikófaktorokat igyekeztem bemutatni, fókuszálva az *5-HTTLPR*, *IL6* gének különböző szuicid fenotípusokra (befejezett öngyilkosság, korábbi szuicid kísérlet, aktuális szuicid ideáció és egyéb aktuális szuicid markerek) gyakorolt önálló hatására, valamint különféle típusú stresszorokkal való gén x környezet interakciók hatására. Vizsgálataim a gének, stresszorok, szuicid fenotípusok közötti összefüggések bonyolult mintázatát tárták fel, felhívva a figyelmet arra, hogy a szuicid kockázat hátterében álló genetikai hatások csak számos tényező figyelembevételével tárhatók fel. A szuicid viselkedés molekuláris hátterének pontosabb megismerése, a gének hatásának megértése elengedhetetlen ahhoz, hogy a szuicid veszélyeztetettséget időben kiszűrjük, és a jövőben többet tudjunk tenni az öngyilkossági halálozás csökkentése érdekében.

In my research, I aimed to identify key molecular risk factors for suicide, with a particular focus on the independent effects of the *5-HTTLPR* and *IL6* genes on various suicidal phenotypes - namely, completed suicide, prior suicide attempts, current suicidal ideation, and other contemporary suicidal markers. I also examined the gene $\times$ environment interaction effects of these genes in the context of different types of stressors. My findings revealed a complex pattern of associations among genes, stressors, and suicidal phenotypes, underscoring that the genetic underpinnings of suicide risk can only be elucidated by considering multiple interacting factors. A more precise understanding of the molecular basis of suicidal behavior and the role of specific genetic influences is essential for the early identification of individuals at risk, and for enhancing future efforts to reduce suicide mortality.

8 Irodalomjegyzék

- Anglemyer, A., Horvath, T., & Rutherford, G. (2014). The accessibility of firearms and risk for suicide and homicide victimization among household members: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 160(2), 101-110.
- Arató, M., Demeter, E., Rihmer, Z., & Somogyi, E. (1988). Retrospective psychiatric assessment of 200 suicides in Budapest. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 77(4), 454-456.
- Bagdy, G., Juhasz, G., & Gonda, X. (2012). A new clinical evidence-based gene-environment interaction model of depression. *Neuropsychopharmacol Hung*, 14(4), 213-220.
- Bahraini, N. H., Simpson, G. K., Brenner, L. A., Hoffberg, A. S., & Schneider, A. L. (2013). Suicidal ideation and behaviours after traumatic brain injury: a systematic review. *Brain Impairment*, 14(1), 92-112.
- Banki, C. M., Arató, M., Papp, Z., & Kurcz, M. (1984). Biochemical markers in suicidal patients. Investigations with cerebrospinal fluid amine metabolites and neuroendocrine tests. *J Affect Disord*, 6(3-4), 341-350. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(84\)80012-9](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(84)80012-9)
- Beck, A. T., Kovacs, M., & Weissman, A. (1975). Hopelessness and suicidal behavior: An overview. *Jama*, 234(11), 1146-1149.
- Bernstein, D. P., Fink, L., Handelsman, L., Foote, J., Lovejoy, M., Wenzel, K., Sapareto, E., & Ruggiero, J. (1994). Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *The American journal of psychiatry*, 151(8), 1132-1136.
- Blackwell, T., & Christman, J. (1996). Sepsis and cytokines: current status. *British journal of anaesthesia*, 77(1), 110-117.
- Bokor, J., Gonda, X., Döme, P., Faludi, G., Dinya, E., & Lászik, A. (2017). A szerotonin transzporter gén 5-HTTLPR polimorfizmusa és az öngyilkosság összefüggése: eset-kontroll elrendezésű pilot vizsgálat.
- Bokor, J., Krause, S., Torok, D., Eszlari, N., Sutori, S., Gal, Z., Petschner, P., Anderson, I. M., Deakin, B., Bagdy, G., Juhasz, G., & Gonda, X. (2020). "Out, out, brief candle! Life's but a walking shadow": 5-HTTLPR Is Associated With Current Suicidal Ideation but Not With Previous Suicide Attempts and Interacts With Recent Relationship Problems. *Front Psychiatry*, 11, 567. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00567>

- Bondy, B., Erfurth, A., De Jonge, S., Krüger, M., & Meyer, H. (2000). Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide. *Molecular Psychiatry*, 5(2), 193-195.
- Bostwick, J. M., & Pankratz, V. S. (2000). Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry*, 157(12), 1925-1932. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.12.1925>
- Brezo, J., Klempan, T., & Turecki, G. (2008). The genetics of suicide: a critical review of molecular studies. *Psychiatr Clin North Am*, 31(2), 179-203. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2008.01.008>
- Brodsky, B. S., & Stanley, B. (2008). Adverse childhood experiences and suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am*, 31(2), 223-235. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2008.02.002>
- Brugha, T., Bebbington, P., Tennant, C., & Hurry, J. (1985). The List of Threatening Experiences: a subset of 12 life event categories with considerable long-term contextual threat. *Psychological medicine*, 15(1), 189-194.
- Brundin, L., Erhardt, S., Bryleva, E. Y., Achtyes, E. D., & Postolache, T. T. (2015). The role of inflammation in suicidal behaviour. *Acta Psychiatr Scand*, 132(3), 192-203. <https://doi.org/10.1111/acps.12458>
- Carballo, J. J., Akamnonu, C. P., & Oquendo, M. A. (2008). Neurobiology of Suicidal Behavior. An Integration of Biological and Clinical Findings. *Archives of Suicide Research*, 12(2), 93-110. <https://doi.org/10.1080/13811110701857004>
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., & Braithwaite, A. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389.
- Chang, S.-S., Stuckler, D., Yip, P., & Gunnell, D. (2013). Impact of 2008 global economic crisis on suicide: time trend study in 54 countries. *Bmj*, 347.
- Cicchetti, D., Rogosch, F. A., Sturge-Apple, M., & Toth, S. L. (2010). Interaction of child maltreatment and 5-HTT polymorphisms: Suicidal ideation among children from low-SES backgrounds. *Journal of pediatric psychology*, 35(5), 536-546.
- Coleman, J. R., Euesden, J., Patel, H., Folarin, A. A., Newhouse, S., & Breen, G. (2016). Quality control, imputation and analysis of genome-wide genotyping data from the

- Illumina HumanCoreExome microarray. *Brief Funct Genomics*, 15(4), 298-304.
<https://doi.org/10.1093/bfpg/elv037>
- Coventry, W. L., James, M. R., Eaves, L. J., Gordon, S. D., Gillespie, N. A., Ryan, L., Heath, A. C., Montgomery, G. W., Martin, N. G., & Wray, N. R. (2010). Do 5HTTLPR and stress interact in risk for depression and suicidality? Item response analyses of a large sample. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 153(3), 757-765.
- Crump, C., Sundquist, K., Sundquist, J., & Winkleby, M. A. (2014). Sociodemographic, psychiatric and somatic risk factors for suicide: a Swedish national cohort study. *Psychological medicine*, 44(2), 279-289.
- Culverhouse, R. C., Saccone, N. L., Horton, A. C., Ma, Y., Anstey, K. J., Banaschewski, T., Burmeister, M., Cohen-Woods, S., Etain, B., & Fisher, H. L. (2018). Collaborative meta-analysis finds no evidence of a strong interaction between stress and 5-HTTLPR genotype contributing to the development of depression. *Molecular Psychiatry*, 23(1), 133-142.
- Danese, A., & S, J. L. (2017). Psychoneuroimmunology of Early-Life Stress: The Hidden Wounds of Childhood Trauma? *Neuropsychopharmacology*, 42(1), 99-114.
<https://doi.org/10.1038/npp.2016.198>
- De Leo, D., & Giannotti, A. V. (2021). Suicide in late life: A viewpoint. *Prev Med*, 152(Pt 1), 106735. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106735>
- Del Grande da Silva, G., Wiener, C. D., Barbosa, L. P., Gonçalves Araujo, J. M., Molina, M. L., San Martin, P., Oses, J. P., Jansen, K., Dias de Mattos Souza, L., & Azevedo da Silva, R. (2016). Pro-inflammatory cytokines and psychotherapy in depression: Results from a randomized clinical trial. *J Psychiatr Res*, 75, 57-64.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.01.008>
- Derogatis, L. R. (1993). Brief symptom inventory. *European Journal of Psychological Assessment*.
- Derogatis, L. R., & Melisaratos, N. (1983). The brief symptom inventory: an introductory report. *Psychological medicine*, 13(3), 595-605.

- Devries, K. M., Mak, J. Y., Child, J. C., Falder, G., Bacchus, L. J., Astbury, J., & Watts, C. H. (2014). Childhood sexual abuse and suicidal behavior: a meta-analysis. *Pediatrics*, 133(5), e1331-e1344.
- Dolsen, E. A., Prather, A. A., Lamers, F., & Penninx, B. W. (2021). Suicidal ideation and suicide attempts: associations with sleep duration, insomnia, and inflammation. *Psychological medicine*, 51(12), 2094-2103.
- Durkheim, É. (1982). *Az öngyilkosság: Szociológiai tanulmány* (2. kiad ed.). Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó.
- Dwivedi, Y., Rizavi, H. S., Conley, R. R., Roberts, R. C., Tamminga, C. A., & Pandey, G. N. (2003). Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 60(8), 804-815. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.8.804>
- Edwards, A. C., Ohlsson, H., Mościcki, E., Crump, C., Sundquist, J., Lichtenstein, P., Kendler, K. S., & Sundquist, K. (2021). On the Genetic and Environmental Relationship Between Suicide Attempt and Death by Suicide. *Am J Psychiatry*, 178(11), 1060-1069. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20121705>
- Eftekharian, M. M., Noroozi, R., Omrani, M. D., Sharifi, Z., Komaki, A., Taheri, M., & Ghafouri-Fard, S. (2018). Single-nucleotide polymorphisms in interleukin 6 (IL-6) gene are associated with suicide behavior in an Iranian population. *Journal of Molecular Neuroscience*, 66, 414-419.
- Egeland, J. A., & Sussex, J. N. (1985). Suicide and family loading for affective disorders. *Jama*, 254(7), 915-918.
- Eisenberger, N. I., Moieni, M., Inagaki, T. K., Muscatell, K. A., & Irwin, M. R. (2017). In Sickness and in Health: The Co-Regulation of Inflammation and Social Behavior. *Neuropsychopharmacology*, 42(1), 242-253. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.141>
- Eker, M. C., Kitis, O., Okur, H., Eker, O. D., Ozan, E., Isikli, S., Akarsu, N., & Gonul, A. S. (2010). Smaller hippocampus volume is associated with short variant of 5-HTTLPR polymorphism in medication-free major depressive disorder patients. *Neuropsychobiology*, 63(1), 22-28.

- Erlangsen, A., Stenager, E., Conwell, Y., Andersen, P. K., Hawton, K., Benros, M. E., Nordentoft, M., & Stenager, E. (2020). Association between neurological disorders and death by suicide in Denmark. *Jama*, 323(5), 444-454.
- Esther van der Vegt, E. J., van der Ende, J., Ferdinand, R. F., Verhulst, F. C., & Tiemeier, H. (2009). Early childhood adversities and trajectories of psychiatric problems in adoptees: evidence for long lasting effects. *J Abnorm Child Psychol*, 37(2), 239-249. <https://doi.org/10.1007/s10802-008-9272-2>
- Fagundes, C. P., Glaser, R., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2013). Stressful early life experiences and immune dysregulation across the lifespan. *Brain Behav Immun*, 27(1), 8-12. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.06.014>
- Fanelli, G., & Serretti, A. (2019). The influence of the serotonin transporter gene 5-HTTLPR polymorphism on suicidal behaviors: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 88, 375-387. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.08.007>
- Freeman, B., Smith, N., Curtis, C., Hockett, L., Mill, J., & Craig, I. (2003). DNA from buccal swabs recruited by mail: evaluation of storage effects on long-term stability and suitability for multiplex polymerase chain reaction genotyping. *Behavior genetics*, 33, 67-72.
- Galfalvy, H., Haghighi, F., Hodgkinson, C., Goldman, D., Oquendo, M. A., Burke, A., Huang, Y. y., Giegling, I., Rujescu, D., & Bureau, A. (2015). A genome-wide association study of suicidal behavior. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 168(7), 557-563.
- Giletta, M., Slavich, G. M., Rudolph, K. D., Hastings, P. D., Nock, M. K., & Prinstein, M. J. (2018). Peer victimization predicts heightened inflammatory reactivity to social stress in cognitively vulnerable adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*, 59(2), 129-139. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12804>
- Gonda, X. (2008). *The serotonin transporter gene and personality: Association of the 5HTTLPRs allele, anxiety, depression and affective temperaments: Ph.D. értekezés (875.) ; Semmelweis Egyetem, 2008.03.17.*
- Gonda, X., Dome, P., Serafini, G., & Pompili, M. (2023). How to save a life: From neurobiological underpinnings to psychopharmacotherapies in the prevention of

- suicide. *Pharmacol Ther*, 244, 108390.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108390>
- Gonda, X., Eszlári, N., Kovacs, D., Anderson, I., Deakin, J., Juhász, G., & Bagdy, G. (2016). Financial difficulties but not other types of recent negative life events show strong interactions with 5-HTTLPR genotype in the development of depressive symptoms. *Translational Psychiatry*, 6(5), e798-e798.
- Gonda, X., Fountoulakis, K. N., Csukly, G., Bagdy, G., Pap, D., Molnár, E., Laszik, A., Lazary, J., Sarosi, A., & Faludi, G. (2011). Interaction of 5-HTTLPR genotype and unipolar major depression in the emergence of aggressive/hostile traits. *Journal of Affective Disorders*, 132(3), 432-437.
- Gonda, X., Fountoulakis, K. N., Juhasz, G., Rihmer, Z., Lazary, J., Laszik, A., Akiskal, H. S., & Bagdy, G. (2009). Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 259, 106-113.
- Gonda, X., Hullam, G., Antal, P., Eszlari, N., Petschner, P., Hökfelt, T. G., Anderson, I. M., Deakin, J. F. W., Juhasz, G., & Bagdy, G. (2018). Significance of risk polymorphisms for depression depends on stress exposure. *Scientific reports*, 8(1), 3946.
- Gonda, X., Petschner, P., Eszlari, N., Sutori, S., Gal, Z., Koncz, S., Anderson, I. M., Deakin, B., Juhasz, G., & Bagdy, G. (2019). Effects of Different Stressors Are Modulated by Different Neurobiological Systems: The Role of GABA-A Versus CB1 Receptor Gene Variants in Anxiety and Depression. *Front Cell Neurosci*, 13, 138.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00138>
- Gonda, X., Rihmer, Z., Zsombok, T., Bagdy, G., Akiskal, K. K., & Akiskal, H. S. (2006). The 5HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene is associated with affective temperaments as measured by TEMPS-A. *Journal of Affective Disorders*, 91(2-3), 125-131.
- Gunnell, D., & Biddle, L. (2020). Suicide and the media: reporting could cost lives. In (Vol. 368): British Medical Journal Publishing Group.
- Hankin, B. L., Barrocas, A. L., Young, J. F., Haberstick, B., & Smolen, A. (2015). 5-HTTLPR× interpersonal stress interaction and nonsuicidal self-injury in general community sample of youth. *Psychiatry Research*, 225(3), 609-612.

- Hawton, K., Sutton, L., Haw, C., Sinclair, J., & Harriss, L. (2005). Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. *Journal of clinical psychiatry*, 66(6), 693-704.
- Herranz-Herrer, J., Gil-Benito, E., Ponte-López, T., Ortega-Gutiérrez, S., Macicior, J., Rosado-Garcia, S., Sánchez-López, A. J., & Blasco-Fontecilla, H. (2020). Serum endocannabinoid levels in suicide attempters: A pilot study. *European Neuropsychopharmacology*, 40, 52-60. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.09.005>
- Hirschfeld, R. M., & Russell, J. M. (1997). Assessment and treatment of suicidal patients. *N Engl J Med*, 337(13), 910-915. <https://doi.org/10.1056/nejm199709253371307>
- Hovey, J. D., & King, C. A. (2002). The spectrum of suicidal behavior. In *Handbook of serious emotional disturbance in children and adolescents*. (pp. 284-303). John Wiley & Sons, Inc.
- Hrdina, P. D. (1996). Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 21(5), 352.
- Johnson, B. N., McKernan, L. C., & Bruehl, S. (2022). A Theoretical Endogenous Opioid Neurobiological Framework for Co-occurring Pain, Trauma, and Non-suicidal Self-injury. *Curr Pain Headache Rep*, 26(6), 405-414. <https://doi.org/10.1007/s11916-022-01043-9>
- Juhasz, G., Chase, D., Pegg, E., Downey, D., Toth, Z. G., Stones, K., Platt, H., Mekli, K., Payton, A., & Elliott, R. (2009). CNR1 gene is associated with high neuroticism and low agreeableness and interacts with recent negative life events to predict current depressive symptoms. *Neuropsychopharmacology*, 34(8), 2019-2027.
- Juhasz, G., Dunham, J. S., McKie, S., Thomas, E., Downey, D., Chase, D., Lloyd-Williams, K., Toth, Z. G., Platt, H., & Mekli, K. (2011). The CREB1-BDNF-NTRK2 pathway in depression: multiple gene-cognition-environment interactions. *Biological Psychiatry*, 69(8), 762-771.
- Kappelmann, N., Arloth, J., Georgakis, M. K., Czamara, D., Rost, N., Ligthart, S., Khandaker, G. M., & Binder, E. B. (2021). Dissecting the association between inflammation, metabolic dysregulation, and specific depressive symptoms: a genetic correlation and 2-sample mendelian randomization study. *JAMA Psychiatry*, 78(2), 161-170.

- Kaufman, E. J., Morrison, C. N., Branas, C. C., & Wiebe, D. J. (2018). State firearm laws and interstate firearm deaths from homicide and suicide in the United States: a cross-sectional analysis of data by county. *JAMA internal medicine*, 178(5), 692-700.
- Keaton, S. A., Madaj, Z. B., Heilman, P., Smart, L., Grit, J., Gibbons, R., Postolache, T. T., Roaten, K., Achtyes, E. D., & Brundin, L. (2019). An inflammatory profile linked to increased suicide risk. *J Affect Disord*, 247, 57-65. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.100>
- Keller, M. B., & Hanks, D. L. (1995). Anxiety symptom relief in depression treatment outcomes. *The Journal of clinical psychiatry*, 56, 22-29.
- Khangura, S. D., Kanga, I., Seal, K., & Spry, C. (2018). CADTH Rapid Response Reports. In *Suicide-Specific Psychotherapy for the Treatment of Suicidal Crisis: A Review of Clinical Effectiveness*. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
- Kiecolt-Glaser, J. K., Preacher, K. J., MacCallum, R. C., Atkinson, C., Malarkey, W. B., & Glaser, R. (2003). Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(15), 9090-9095. <https://doi.org/10.1073/pnas.1531903100>
- Kim, C. D., Seguin, M., Therrien, N., Riopel, G., Chawky, N., Lesage, A. D., & Turecki, G. (2005). Familial aggregation of suicidal behavior: a family study of male suicide completers from the general population. *Am J Psychiatry*, 162(5), 1017-1019. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.5.1017>
- Kim, J.-M., Stewart, R., Kim, S.-W., Kang, H.-J., Kim, S.-Y., Lee, J.-Y., Bae, K.-Y., Shin, I.-S., & Yoon, J.-S. (2014). Interactions between a serotonin transporter gene, life events and social support on suicidal ideation in Korean elders. *Journal of Affective Disorders*, 160, 14-20.
- Kim, S., & Lee, K. U. (2017). Research on potential biomarker correlates for suicidal behavior: A review. *Asia Pac Psychiatry*, 9(4). <https://doi.org/10.1111/appy.12291>
- King, M., Semlyen, J., Tai, S. S., Killaspy, H., Osborn, D., Popelyuk, D., & Nazareth, I. (2008). A systematic review of mental disorder, suicide, and deliberate self harm in lesbian, gay and bisexual people. *Bmc Psychiatry*, 8, 70. <https://doi.org/10.1186/1471-244x-8-70>

- Kleiman, E. M., & Liu, R. T. (2013). Social support as a protective factor in suicide: Findings from two nationally representative samples. *Journal of Affective Disorders, 150*(2), 540-545.
- Kobiella, A., Reimold, M., Ulshöfer, D., Ikonomidou, V., Vollmert, C., Vollstädt-Klein, S., Rietschel, M., Reischl, G., Heinz, A., & Smolka, M. (2011). How the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism influences amygdala function: the roles of in vivo serotonin transporter expression and amygdala structure. *Translational Psychiatry, 1*(8), e37-e37.
- Kontaxakis, V. P., Christodoulou, G., Mavreas, V., & Havaki-Kontaxaki, B. (1988). Attempted suicide in psychiatric outpatients with concurrent physical illness. *Psychotherapy and psychosomatics, 50*(4), 201-206.
- Kyung-Sook, W., SangSoo, S., Sangjin, S., & Young-Jeon, S. (2018). Marital status integration and suicide: A meta-analysis and meta-regression. *Social science & medicine, 197*, 116-126.
- Lazary, J., Lazary, A., Gonda, X., Benko, A., Molnar, E., Juhasz, G., & Bagdy, G. (2008). New evidence for the association of the serotonin transporter gene (SLC6A4) haplotypes, threatening life events, and depressive phenotype. *Biological Psychiatry, 64*(6), 498-504.
- Lin, P.-Y., & Tsai, G. (2004). Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biological Psychiatry, 55*(10), 1023-1030.
- Ljungman, P., Bellander, T., Schneider, A., Breitner, S., Forastiere, F., Hampel, R., Illig, T., Jacquemin, B., Katsouyanni, K., & Von Klot, S. (2009). Modification of the interleukin-6 response to air pollution by interleukin-6 and fibrinogen polymorphisms. *Environmental health perspectives, 117*(9), 1373-1379.
- Mandelli, L., & Serretti, A. (2013). Gene environment interaction studies in depression and suicidal behavior: an update. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 37*(10), 2375-2397.
- Mann, J. J., Huang, Y.-y., Underwood, M. D., Kassir, S. A., Oppenheim, S., Kelly, T. M., Dwork, A. J., & Arango, V. (2000). A serotonin transporter gene promoter

- polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Archives of general psychiatry*, 57(8), 729-738.
- Mann, J. J., & Michel, C. A. (2016). Prevention of firearm suicide in the United States: what works and what is possible. *American Journal of Psychiatry*, 173(10), 969-979.
- McCall, W. V., & Black, C. G. (2013). The link between suicide and insomnia: theoretical mechanisms. *Current psychiatry reports*, 15, 1-9.
- Mccullumsmith, C. B., Williamson, D. J., May, R. S., Bruer, E. H., Sheehan, D. V., & Alphas, L. D. (2014). Simple measures of hopelessness and impulsivity are associated with acute suicidal ideation and attempts in patients in psychiatric crisis. *Innovations in clinical neuroscience*, 11(9-10), 47.
- McIntosh, W. L. (2016). Suicide rates by occupational group—17 states, 2012. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 65.
- Miller, A. H., Haroon, E., & Felger, J. C. (2017). The Immunology of Behavior-Exploring the Role of the Immune System in Brain Health and Illness. *Neuropsychopharmacology*, 42(1), 1-4. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.229>
- Milner, A., Spittal, M. J., Pirkis, J., & LaMontagne, A. D. (2013). Suicide by occupation: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 203(6), 409-416.
- Miná, V., Lacerda-Pinheiro, S., Maia, L., Pinheiro Jr, R., Meireles, C., de Souza, S., Reis, A., Bianco, B., & Rolim, M. (2015). The influence of inflammatory cytokines in physiopathology of suicidal behavior. *Journal of Affective Disorders*, 172, 219-230.
- Mirza, S., Docherty, A. R., Bakian, A., Coon, H., Soares, J. C., Walss-Bass, C., & Fries, G. R. (2022). Genetics and epigenetics of self-injurious thoughts and behaviors: Systematic review of the suicide literature and methodological considerations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 189(7-8), 221-246. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32917>
- Moreira, F. P., Cardoso Tde, A., Mondin, T. C., Souza, L. D., Silva, R., Jansen, K., Oses, J. P., & Wiener, C. D. (2015). The effect of proinflammatory cytokines in Cognitive Behavioral Therapy. *J Neuroimmunol*, 285, 143-146. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.06.004>
- Mukamal, K. J., Kawachi, I., Miller, M., & Rimm, E. B. (2007). Body mass index and risk of suicide among men. *Archives of internal medicine*, 167(5), 468-475.

- Munafò, M. R., Brown, S. M., & Hariri, A. R. (2008). Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 63(9), 852-857.
- Niculescu, A., Levey, D., Phalen, P., Le-Niculescu, H., Dainton, H., Jain, N., Belanger, E., James, A., George, S., & Weber, H. (2015). Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Molecular Psychiatry*, 20(11), 1266-1285.
- Niederkrötenhaller, T., Braun, M., Pirkis, J., Till, B., Stack, S., Sinyor, M., Tran, U. S., Voracek, M., Cheng, Q., & Arendt, F. (2020). Association between suicide reporting in the media and suicide: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 368.
- Noss, E. H., Nguyen, H. N., Chang, S. K., Watts, G. F., & Brenner, M. B. (2015). Genetic polymorphism directs IL-6 expression in fibroblasts but not selected other cell types. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(48), 14948-14953.
- Palmer, B. A., Pankratz, V. S., & Bostwick, J. M. (2005). The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry*, 62(3), 247-253. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.3.247>
- Petrosky, E., Harpaz, R., Fowler, K. A., Bohm, M. K., Helmick, C. G., Yuan, K., & Betz, C. J. (2018). Chronic pain among suicide decedents, 2003 to 2014: findings from the national violent death reporting system. *Annals of internal medicine*, 169(7), 448-455.
- Peyrot, W. J., Middeldorp, C. M., Jansen, R., Smit, J. H., de Geus, E. J., Hottenga, J.-J., Willemsen, G., Vink, J. M., Virding, S., & Barragan, I. (2013). Strong effects of environmental factors on prevalence and course of major depressive disorder are not moderated by 5-HTTLPR polymorphisms in a large Dutch sample. *Journal of Affective Disorders*, 146(1), 91-99.
- Piscopo, K., Lipari, R. N., Cooney, J., & Glasheen, C. (2016). Suicidal thoughts and behavior among adults: Results from the 2015 National Survey on Drug Use and Health. *NSDUH data review*, 9, 1-15.
- Qin, P., Agerbo, E., & Mortensen, P. B. (2002). Suicide risk in relation to family history of completed suicide and psychiatric disorders: a nested case-control study based on longitudinal registers. *Lancet*, 360(9340), 1126-1130. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)11197-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11197-4)

- Qin, P., Agerbo, E., & Mortensen, P. B. (2003). Suicide risk in relation to socioeconomic, demographic, psychiatric, and familial factors: a national register-based study of all suicides in Denmark, 1981-1997. *Am J Psychiatry*, 160(4), 765-772. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.765>
- Qin, P., & Mortensen, P. B. (2003). The impact of parental status on the risk of completed suicide. *Archives of general psychiatry*, 60(8), 797-802.
- Racine, M. (2018). Chronic pain and suicide risk: a comprehensive review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 87, 269-280.
- Ratnayake, U., Quinn, T., Walker, D. W., & Dickinson, H. (2013). Cytokines and the neurodevelopmental basis of mental illness. *Frontiers in neuroscience*, 7, 180.
- Ribeiro, J. D., Huang, X., Fox, K. R., & Franklin, J. C. (2018). Depression and hopelessness as risk factors for suicide ideation, attempts and death: meta-analysis of longitudinal studies. *The British Journal of Psychiatry*, 212(5), 279-286.
- Richmond-Rakerd, L. S., Trull, T. J., Gizer, I. R., McLaughlin, K., Scheiderer, E. M., Nelson, E. C., Agrawal, A., Lynskey, M. T., Madden, P. A. F., Heath, A. C., Statham, D. J., & Martin, N. G. (2019). Common genetic contributions to high-risk trauma exposure and self-injurious thoughts and behaviors. *Psychol Med*, 49(3), 421-430. <https://doi.org/10.1017/s0033291718001034>
- Rijsdijk, F., Sham, P., Sterne, A., Purcell, S., McGuffin, P., Farmer, A., Goldberg, D., Mann, A., Cherny, S., & Webster, M. (2001). Life events and depression in a community sample of siblings. *Psychological medicine*, 31(3), 401-410.
- Rockett, I. R., & Caine, E. D. (2015). Self-injury Is the Eighth Leading Cause of Death in the United States: It Is Time to Pay Attention. *JAMA Psychiatry*, 72(11), 1069-1070. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1418>
- Rohleder, N. (2014). Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress. *Psychosom Med*, 76(3), 181-189. <https://doi.org/10.1097/psy.0000000000000049>
- Roy, A., Hu, X.-Z., Janal, M. N., & Goldman, D. (2007). Interaction between childhood trauma and serotonin transporter gene variation in suicide. *Neuropsychopharmacology*, 32(9), 2046-2052.
- Rubin, R. (2017). Suicide rates higher in rural areas for most demographic groups. *Jama*, 318(20), 1969-1969.

- Rujescu, D., Giegling, I., Sato, T., & Moeller, H.-J. (2001). A polymorphism in the promoter of the serotonin transporter gene is not associated with suicidal behavior. *Psychiatric genetics*, 11(3), 169-172.
- Saab, M. M., Murphy, M., Meehan, E., Dillon, C. B., O'Connell, S., Hegarty, J., Heffernan, S., Greaney, S., Kilty, C., Goodwin, J., Hartigan, I., O'Brien, M., Chambers, D., Twomey, U., & O'Donovan, A. (2022). Suicide and Self-Harm Risk Assessment: A Systematic Review of Prospective Research. *Arch Suicide Res*, 26(4), 1645-1665. <https://doi.org/10.1080/13811118.2021.1938321>
- Salway, T., Ross, L. E., Fehr, C. P., Burley, J., Asadi, S., Hawkins, B., & Tarasoff, L. A. (2019). A systematic review and meta-analysis of disparities in the prevalence of suicide ideation and attempt among bisexual populations. *Archives of sexual behavior*, 48, 89-111.
- Sareen, J., Cox, B. J., Afifi, T. O., De Graaf, R., Asmundson, G. J., Ten Have, M., & Stein, M. B. (2005). Anxiety disorders and risk for suicidal ideation and suicide attempts: a population-based longitudinal study of adults. *Archives of general psychiatry*, 62(11), 1249-1257.
- Schernhammer, E. S., & Colditz, G. A. (2004). Suicide rates among physicians: a quantitative and gender assessment (meta-analysis). *American Journal of Psychiatry*, 161(12), 2295-2302.
- Schild, A. H., Pietschnig, J., Tran, U. S., & Voracek, M. (2013). Genetic association studies between SNPs and suicidal behavior: a meta-analytical field synopsis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 46, 36-42.
- Schiweck, C., Claes, S., Van Oudenhove, L., Lafit, G., Vaessen, T., de Beeck, G. O., Berghmans, R., Wijkhuijs, A., Müller, N., Arolt, V., Drexhage, H., & Vrieze, E. (2020). Childhood trauma, suicide risk and inflammatory phenotypes of depression: insights from monocyte gene expression. *Transl Psychiatry*, 10(1), 296. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00979-z>
- Schreiber, J., Culpepper, L., & Fife, A. (2010). Suicidal ideation and behavior in adults. *Waltham, MA, USA: UpToDate Inc.*
- Schultze-Florey, C. R., Martínez-Maza, O., Magpantay, L., Breen, E. C., Irwin, M. R., Gündel, H., & O'Connor, M. F. (2012). When grief makes you sick: bereavement induced

- systemic inflammation is a question of genotype. *Brain Behav Immun*, 26(7), 1066-1071. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.06.009>
- Séguin, M., Beauchamp, G., Robert, M., DiMambro, M., & Turecki, G. (2014). Developmental model of suicide trajectories. *Br J Psychiatry*, 205(2), 120-126. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.139949>
- Serafini, G., Canepa, G., Aguglia, A., Amerio, A., Bianchi, D., Magnani, L., Dell'Osso, B., Pompili, M., Fitzgerald, P. B., & Amore, M. (2021). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on suicidal behavior: A systematic review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 105, 109981. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109981>
- Serafini, G., Parisi, V. M., Aguglia, A., Amerio, A., Sampogna, G., Fiorillo, A., Pompili, M., & Amore, M. (2020). A specific inflammatory profile underlying suicide risk? Systematic review of the main literature findings. *International journal of environmental research and public health*, 17(7), 2393.
- Sher, L. (2006). Alcohol consumption and suicide. *Qjm*, 99(1), 57-61.
- Sjögren, E., Leanderson, P., Kristenson, M., & Ernerudh, J. (2006). Interleukin-6 levels in relation to psychosocial factors: studies on serum, saliva, and in vitro production by blood mononuclear cells. *Brain Behav Immun*, 20(3), 270-278. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.08.001>
- Smalheiser, N. R., Lugli, G., Rizavi, H. S., Torvik, V. I., Turecki, G., & Dwivedi, Y. (2012). MicroRNA expression is down-regulated and reorganized in prefrontal cortex of depressed suicide subjects. *Plos One*, 7(3), e33201. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033201>
- Sótonyi, P. (2011). Igazságügyi orvostan. *Semmelweis: Budapest*.
- Stack, S., Kryszinska, K., & Lester, D. (2008). Gloomy Sunday: did the “Hungarian suicide song” really create a suicide epidemic? *OMEGA-Journal of death and dying*, 56(4), 349-358.
- Stack, S., & Lester, D. (1991). The effect of religion on suicide ideation. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 26, 168-170.

- Tanskanen, A., Vartiainen, E., Tuomilehto, J., Viinamäki, H., Lehtonen, J., & Puska, P. (2000). High serum cholesterol and risk of suicide. *Am J Psychiatry*, 157(4), 648-650. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.4.648>
- Tidemalm, D., Långström, N., Lichtenstein, P., & Runeson, B. (2008). Risk of suicide after suicide attempt according to coexisting psychiatric disorder: Swedish cohort study with long term follow-up. *Bmj*, 337, a2205. <https://doi.org/10.1136/bmj.a2205>
- Ting, E. Y., Yang, A. C., & Tsai, S. J. (2020). Role of Interleukin-6 in Depressive Disorder. *Int J Mol Sci*, 21(6). <https://doi.org/10.3390/ijms21062194>
- Ting, E. Y.-C., Yang, A. C., & Tsai, S.-J. (2020). Role of interleukin-6 in depressive disorder. *International journal of molecular sciences*, 21(6), 2194.
- Tringer, L. (2010). *A pszichiátria tankönyve*. Semmelweis Kiadó.
- Tsai, S.-J., Hong, C.-J., & Liou, Y.-J. (2011). Recent molecular genetic studies and methodological issues in suicide research. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(4), 809-817.
- Turecki, G. (2014). The molecular bases of the suicidal brain. *Nat Rev Neurosci*, 15(12), 802-816. <https://doi.org/10.1038/nrn3839>
- Turecki, G., Brent, D. A., Gunnell, D., O'Connor, R. C., Oquendo, M. A., Pirkis, J., & Stanley, B. H. (2019). Suicide and suicide risk. *Nature reviews Disease primers*, 5(1), 74.
- Turecki, G., Zhu, Z., Tzenova, J., Lesage, A., Séguin, M., Tousignant, M., Chawky, N., Vanier, C., Lipp, O., Alda, M., Joobor, R., Benkelfat, C., & Rouleau, G. A. (2001). TPH and suicidal behavior: a study in suicide completers. *Mol Psychiatry*, 6(1), 98-102. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000816>
- Valderrama, J., Pato, C. N., & Pato, M. T. (2017). A relationship between early life stress and depression: the role of the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR). *Int J Clin Neurosci Ment Health*, 4, S09.
- Vörös V. (2011). Az öngyilkos viselkedés komplex stressz-diatézis szemlélete.
- Wasserman, D., Geijer, T., Sokolowski, M., Frisch, A., Michaelovsky, E., Weizman, A., Rozanov, V., & Wasserman, J. (2007). Association of the serotonin transporter promotor polymorphism with suicide attempters with a high medical damage. *European Neuropsychopharmacology*, 17(3), 230-233.

- Wasserman, D. e. (2021). *Oxford Textbook of Suicidology and Suicide Prevention*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780198834441.001.0001>
- World Health Organization. Geneva, S. (Geneva, 17 June 2021.). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/>
- World Health Organization (2014). *Preventing suicide: A global imperative*.

9 Saját publikációk jegyzéke

A disszertációhoz kapcsolódó publikációk:

[1]J. Bokor, X. Gonda, P. Döme, G. Faludi, E. Dinya, and A. Lászik, “**A szerotonin transzporter gén 5-HTTLPR polimorfizmusa és az öngyilkosság összefüggése: eset-kontroll elrendezésű pilot vizsgálat,**” NEUROPSYCHOPHARMACOLOGIA HUNGARICA, vol. 19, no. 1, pp. 5–10, 2017.

[2]J. Bokor, X. Gonda, P. Dome, G. Faludi, E. Dinya, and A. Laszik, “**5-HTTLPR shows association with younger age at suicide: preliminary results from the Hungarian suicide biobank,**” EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 27, no. 4, pp. S581–S581, 2017.

[3]J. Bokor, P. Dome, E. Dinya, A. Laszik, and X. Gonda, “**DYING YOUNG: 5-HTTLPR SHORT ALLELE IS ASSOCIATED WITH YOUNGER AGE AT COMPLETED SUICIDE: RESULTS FROM A PILOT STUDY IN THE HUNGARIAN SUICIDE BIOBANK,**” EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 29, no. Suppl. 4, pp. S1239–S1239, 2019.

[4]J. Bokor, S. Krause, D. Torok, N. Eszlari, S. Sutori, P. Petschner, G. Juhasz, G. Bagdy, and X. Gonda, “**P.173 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene influences current suicidal ideation but not in interaction with childhood trauma,**” EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 40, p. S101, 2020.

[5]J. Bokor, S. Krause, D. Torok, N. Eszlari, S. Sutori, Z. Gal, P. Petschner, I. M. Anderson, B. Deakin, G. Bagdy, G. Juhasz, and X. Gonda, “**“Out, out, brief candle! Life’s but a walking shadow’: 5-HTTLPR Is Associated With Current Suicidal Ideation but Not With Previous Suicide Attempts and Interacts With Recent Relationship Problems,**” FRONTIERS IN PSYCHIATRY, vol. 11, 2020.

[6]J. Bokor, S. Sutori, D. Torok, Z. Gal, N. Eszlari, D. Gyorik, D. Baksa, P. Petschner, G. Serafini, M. Pompili, I. M. Anderson, B. Deakin, G. Bagdy, G. Juhasz, and X. Gonda,

“Inflamed Mind: Multiple Genetic Variants of IL6 Influence Suicide Risk Phenotypes in Interaction With Early and Recent Adversities in a Linkage Disequilibrium-Based Clumping Analysis,” FRONTIERS IN PSYCHIATRY, vol. 12, 2021.

A disszertációtól független publikációk:

[1]K. Danics and J. Bokor, “Forensic aspects of hypothermia,” in 24th International Meeting of forensic medicine of Alpe-Adria-Pannonia, 2015, p. 40.

[2]J. Bokor, Z. Szöllősi, K. Danics, and E. Keller, “The role of extended pathological examination in suspected sudden infant death (SIDS) cases,” in Fiatal Igazságügyi Orvossalakértők Fóruma, 2016, 2016, pp. 44–44.

[3]J. Bokor, K. Danics, E. Bencze, E. Keller, and Z. Szollosi, “A single-centre review of suspected sudden infant death cases,” MEDICINE SCIENCE AND THE LAW, vol. 57, no. 2, pp. 84–90, 2017.

[4]J. Bokor, Zs. Almádi, Gy. Dunay, Gy. Horváth, and É. Keller, “Mortality rate among homeless people in Budapest, Hungary,” in Forensic medicine conference of the Baltic Medico-Legal Association, 2017, pp. 43–43.

[5]J. Bokor, Zs. Almádi, R. Csonka, K. Róna., and É. Keller, “Drug related deaths in Budapest between 1994 and 2015,” in 25th International Meeting on Forensic Medicine Alpe-Adria-Pannonia, 2017, p. 10.

[6]Zs. Almádi, J. Bokor, G. Sára-Klausz, K. Róna, and É. Keller, “ α -PVP related symptoms based on clinical data from 2014, Budapest,” in 25th International Meeting on Forensic Medicine Alpe-Adria-Pannonia, 2017, p. 10.

[7]Zs. Almád, J. Bokor, G. Sára-Klausz, K. Róna, and É. Keller, “NPS and heroin related deaths in Budapest between 1994-2014,” in Forensic medicine conference of the Baltic Medico-Legal Association, 2017, pp. 5–5.

[8]J. Bokor, K. Danics, E. Keller, and Z. Szollosi, “Time-dependent changes in kidney histopathology in ethylene glycol poisoning,” *MEDICINE SCIENCE AND THE LAW*, vol. 58, no. 4, pp. 257–260, 2018.

[9]J. Bokor, Zs. Almádi, É. Keller, and K. Danics, “Homicide or complicated suicide?,” in *26th International Meeting On Forensic Medicine Alpe-Adria-Pannonia - Abstract Book*, 2018, p. 21.

[10]X. Gonda, N. Eszlari, S. Sutori, J. Bokor, Z. Gal, S. Koncz, S. Kumar, D. Baksa, P. Petschner, G. Juhasz, and G. Bagdy, “**Variation in cannabinoid 1 receptor and GABRA6 genes in interaction with recent stress influences distinct suicide risk-related phenotypes**,” *EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY*, vol. 29, no. Suppl. 6, pp. S354–S355, 2019.

[11]X. Gonda, N. Eszlari, D. Torok, Z. Gal, J. Bokor, A. Millinghoffer, D. Baksa, P. Petschner, P. Antal, G. Breen, G. Juhasz, and G. Bagdy, “**First GWAS on affective temperaments points to new targets and mechanisms in the path to understanding affective disorders**,” *EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY*, vol. 53, no. Supplement1, pp. S642–S643, 2021.

[12]X. Gonda, N. Eszlari, D. Torok, Z. Gal, J. Bokor, A. Millinghoffer, D. Baksa, P. Petschner, P. Antal, G. Breen, G. Juhasz, and G. Bagdy, “**Genetic underpinnings of affective temperaments: a pilot GWAS investigation identifies a new genome-wide significant SNP for anxious temperament in ADGRB3 gene**,” *TRANSLATIONAL PSYCHIATRY*, vol. 11, no. 1, 2021.

10 Köszönetnyilvánítás

Köszönet illeti mindazokat, akik bármilyen formában hozzájárultak az értekezés elkészítéséhez.

Mindenekelőtt szeretném kifejezni hálámat témavezetőmnek, **Dr. Gonda Xéniának**, aki szakmai útmutatásával és baráti támogatásával jelentős mértékben hozzájárult e dolgozat létrejöttéhez.

Köszönöm **Dr. Eszlári Nóra** segítségét a genetikai vizsgálatok eredményeinek értékelésében és **Sütöri Sárának**, valamint **Dr. Dinya Eleknek** a statisztikában nyújtott nélkülözhetetlen segítségért. Az irodalomkutatásban nyújtott támogatásért külön köszönet **Csajbók Editnek**.

Köszönet **Dr. Keller Évának** és **Dr. Faludi Gábornak**, hogy intézeteikben a DNS minták gyűjtését és annak körülményeit biztosították, továbbá a kutatómunka további folytatását számomra lehetővé tették.

Külön köszönöm **Dr. Lászik Andrásnak** a motivációt, a lehetőséget és a támogatást, hogy elkezdhettem a kutatásomat és támogatta annak befejezését. A közvetlen kollégáim közül köszönöm **Dr. Magyar Lóránt**, **Dr. Danics Krisztina**, valamint **Dr. Jámber-Hegedűs Panna** támogatását.

Köszönetem szeretném kifejezni a **Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika** és a **Gyógyszerhatástani Intézet** kutatóinak és a **SE IBOI DNS laboratórium** volt dolgozóinak segítségükért és a munkára inspirálóan ható jó hangulatért.

Végezetül köszönetemet fejezem ki családomnak, akik végig támogattak és mellettem voltak.