

*Prehľadová práca***Zmeny sérotonínového systému ako markera suicidality**

Aneta Bednářová, Ján Pečeňák

Changes in the serotonergic system as a marker of suicidality**Súhrn**

Sérotonínový systém je univerzálnym transmisným systémom. V mozgu je približne milión sérotonínových neurónov a každý z nich ovplyvňuje približne 500 000 ďalších neurónov. Degradáčnym produktom sérotonínu (5-hydroxytryptamín, 5-HT) je kyselina 5-hydroxyindolová (5-HIAA). Na skúmanie hladín sérotonínu a jeho metabolitov v plazme a likvore a na skúmanie ďalších súčastí sérotonínovej signalizácie (5-HT₂ receptorov, 5-HT transportéra) vo vzťahu k depresívnej poruche a výskytu suicídii sa zameriavali početné štúdie. Nálezy sa stali základom pre formovanie hypotéz neurobiologickej podmienenosti suicidálneho správania. Zistený bol najmä pokles hladín 5-HT a 5-HIAA v postmortálnom tkanive mozgu depresívnych pacientov a obetí suicídia ako aj pokles hladín 5-HIAA v likvore u neliečených depresívnych pacientov. Pozorovali vzťah medzi tryptofán hydroxylázovými (TPH) genotypmi a samovražedným konaním. Taktiež sa našla významná korelácia medzi 5-HIAA koncentráciou v likvore (cerebrospinal fluid, CSF) a TPH genotypom. Významným objavom s možnosťou klinického využitia je stanovenie vzťahu trialelického 5-HTTLPR (gén pre sérotonínový transportér) polymorfizmu so stresujúcimi životnými udalosťami, depresívnou poruchou a suicidálnosťou.

Kľúčové slová: genotyp, suicidálnosť, sérotonín, 5-HIAA, TPH genotypizácia, 5-HTTLPR polymorfizmus.

Summary

There are approximately one million serotonergic neural cells in the brain. Each serotonergic neuron influences about 500.000 other neurons. One of the decomposing metabolic products of the serotonin is 5-HIAA. Many essays have focused on investigation of levels of the serotonin and its metabolites in the blood serum and in the cerebral liquid, as well as to examine the serotonergic functions of patients with depression and people who committed a suicide. Neurobiological factors connected with serotonergic dysfunction have become a baseline for hypotheses of suicidal behaviour. There has been an empirical evidence proving genetic influence on suicidal behaviour described in the research work. This research has focused on descended levels of 5HT and 5HIAA in post mortal tissues of depressive patients and suicides together with decrease of 5-HIAA levels in the cerebral liquid of untreated depressive patients. There was a significant relation between TPH genotypes and suicidal behaviour found, as well as a significant correlation with CSF 5-HIAA. This essay examines (investigates) relation of triallele polymorphism of 5-HTTLPR to depressive disorder and suicidal behaviour as the main feature of the article.

Key words: genome, suicidality, serotonin, 5-HIAA, TPH genotyping, 5-HTTLPR polymorphism.

II. psychiatrická klinika LF UPJŠ a FNLP, Rastislavova 43,
Košice a Psychiatrická klinika LFUK a FNŠP, Mickiewiczova 13,
Bratislava

Adresa: Aneta Bednářová, II. psychiatrická klinika LF UPJŠ
a FNLP, Rastislavova 43, Košice bednarova_aneta@yahoo.co.uk

Úvod

Monoamínová hypotéza depresie predpokladá, že depresia vzniká v dôsledku nedostatočnosti monoamínergickej neurotransmisie. Podľa tejto hypotézy vzniká depresia ako dôsledok nedostatočnosti alebo nerovnováhy hladín sérotonínu, noradrenalinu a/alebo dopamínu. Bola vytvorená na základe pozorovaní, že niektoré antidepresíva zvýšili synaptické koncentrácie sérotonínu alebo noradrenalinu. Farmaká znižujúce hladinu katecholamínov môžu spôsobiť príznaky podobné depresii. V súčasnosti táto hypotéza pripúšťa aj možnosť, že depresia môže byť spojená s nedostatkami v prenose signálov od monoamínového neuroprenášača k zodpovedajúcemu postsynaptickému neurónu pri normálnom množstve neuroprenášačov a receptorov. Takáto molekulárna nedostatočnosť, ktorá zasahuje od prítomnosti neuroprenášača na receptore k transkripcii génov, môže viesť k nedostatočnej reakcii cieľových neurónov na neurotransmisiu a tým k depresii (Kiyohara et al., 2009). Výskum sérotonínergickej transmisie je jednou z najintenzívnejšie skúmaných oblastí mechanizmu vzniku psychických porúch.

Neurobiologické faktory súvisiace so sérotonínergicou dysfunkciou (Asberg, 1986), poruchou v noradrenergickom a dopamínergicom systéme (Wolfersdorf, 2000) sa stali základom pre formovanie hypotéz neurobiologickej podmienosti suicidálneho správania. Empirické dôkazy pre úlohu genetických vplyvov v etiológii samovražedného správania boli potvrdené vo výskumných prácach Schulsingera, ktorý zistil rodinný prenos suicidálneho chovania (Schulsinger, 1979). Tieto poznatky potvrdzujú aj novšie práce (Mann, 2000, prehľad Forgáčová, 2004).

Vzťah medzi suicidalitou a zmenou sérotonínergickej transmisie potvrdzuje aj riziko samovražedného konania spojené s liečbou selektívnymi inhibítormi resorpcie sérotonínu a noradrenalinu (SSRI/SNRI) v liečbe depresie. Tieto antidepresíva významne zvyšujú riziko samovraždy alebo samovražedného pokusu u ľudí do 25 rokov (Interval spoľahlivosti pre 95 % hladinu spoľahlivosti: <1,51–2,44>, kritická hodnota: 1,92). U dospelých podávanie SSRI/SNRI antidepresív významne znížilo riziko dokonanej samovraždy alebo samovražedného pokusu (interval spoľahlivosti pre 95 % hladinu spoľahlivosti: <0,47–0,7>, kritická hodnota: 0,57). Pre starších ľudí nad 65 rokov majú tieto antidepresíva významný ochranný účinok (interval spoľahlivosti pre 95 % hladinu spoľahlivosti: <0,27–0,79>, kritická hodnota: 0,46; Barbuti, 2009).

Sérotonín a sérotonínová signalizácia

Sérotonín (5-hydroxytryptamín, 5-HT) sa syntetizuje z tryptofánu. Táto aminokyselina sa nachádza v potrave. V prvom kroku biosyntézy vzniká z tryptofánu pôsobením enzýmu tryptofánhydroxylázy (TPH) 5-hydroxytryptofán. Účinkom enzýmu dekarboxylázy L-aromatických aminokyselín z neho vzniká sérotonín, ktorý sa ukladá do vezikúl. Sérotonín, ktorý sa uvoľní z vezikúl a prenikne do synaptickej štrbiny, pôsobí na postsynaptické aj presynaptické sérotonínergické

receptory. Jeho účinok v synaptickej štrbine sa ukončuje činnosťou sérotonínového transportéra, ktorý sérotonín premiestňuje späť do presynaptického nervového zakončenia. Hlavným enzýmom, ktorý metabolizuje sérotonín, je monoaminoxidáza (MAO). Enzým katechol-O-metyl-transferáza (COMT) sa na metabolizme sérotonínu v podstatnej miere nepodieľa (Webster, 2001). Hlavným metabolitom sérotonínu je kyselina 5-hydroxyindololactová (5-HIAA). Sérotonín pôsobí prostredníctvom metabotropných receptorov a iónotropného receptora (5-HT₃) (Barns, 1999; Mravec a spol., 2007).

Množstvo sérotonínu v mozgu tvorí len 1 % celkového množstva sérotonínu v organizme. Na periférii ho obsahujú predovšetkým trombocyty a neuronálne pletene v črevnej mukóze. Sérotonín vytvorený mimo CNS však neprechádza cez hematoencefalickú bariéru (Mravec et al., 2007).

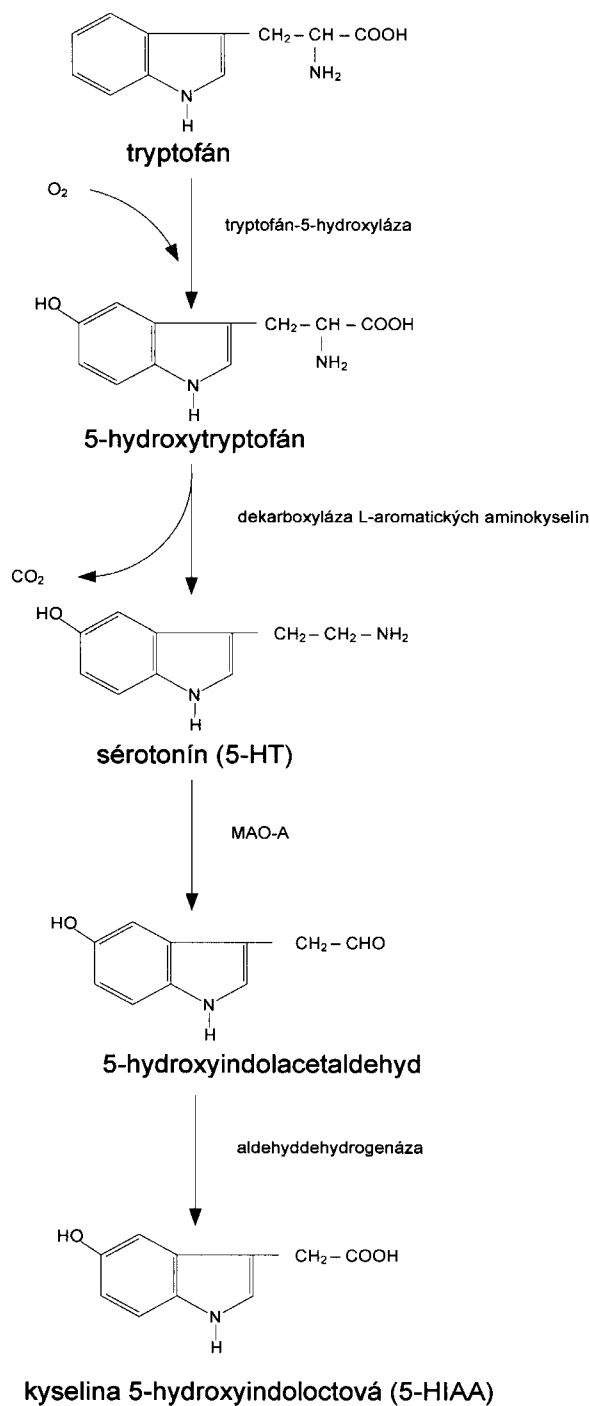
Názorná schéma syntézy a metabolizmu sérotonínu (modifikované podľa Purves, 2004), je na obrázku 1.

V mozgu je asi milión sérotonínergických neurónov. Každý sérotonínergický neurón ďalej ovplyvňuje približne 500 000 neurónov. **Sérotonínergické neuróny** majú svoje bunkové telá lokalizované v relatívne ohraničených oblastiach v nuclei raphes (Siegel, 2006) v strednom mozgu a svoje nervové zakončenia vysielaajú k všetkým oblastiam mozgu. Medzi najvýznamnejšie cieľové štruktúry pre sérotonínergickú inerváciu patria amygdala, hipokampus, hypotalamus, talamus, striatum, cingulum, prefrontálna a frontálna kôra mozgu (Fišar, 2001; Stein, 2003). Sérotonínergický systém má predovšetkým modulačnú a homeostatickú funkciu.

Receptory pre sérotonín majú najväčšie množstvo podtypov spomedzi všetkých receptorov pre monoamíny (Hannon, 2002). Navzájom sa od seba odlišujú v štruktúre, v anatomickej lokalizácii, v mechanizme signalizácie sprostredkovanej druhými a ďalšími posilami a vo farmakologickej odpovedi na podanie agonistov i antagonistov (Fišar, 2001; Stein, 2003).

Známych je 7 základných typov označovaných arabskou číslicou (5-HT₁, 5-HT₂...), tie sa ďalej delia na podtypy označované písmenami abecedy (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}...) (Forgáčová 2004). Rôznorodosť sérotonínergických receptorov podmieňuje skutočnosť, že jediný neurotransmitter – sérotonín – ovplyvňuje veľké množstvo procesov v rôznych neuronálnych okruhoch. Spolu s inými neurotransmitermi sa podieľa na regulácii procesov bdenia a spánku a iných cirkadiálnych rytmov, regulácii bolesti, príjmu potravy, sexuálneho správania, na neurotrofných procesoch (maturácia a vývoj mozgu – synaptická plasticita, dĺžka dendritov, cytoskeletárna architektúra) (Azmitia, 1999). Činnosť samotných sérotonínergických neurónov modulujú aj viaceré neuropeptidy (napr. substancia P, CRH) (Valentino, 2005).

Patologické narušenie sérotonínergickej transmisie sa predpokladá napríklad pri depresívnej poruche, úzkostných poruchách, detskom autizme, obsedantno-kompulzívnej poruche, pri sebapoškodzovaní, anorexii a migréne (Ressler, 2000). Jednou z oblastí, ktorá sa intenzívne študuje, je vzťah medzi narušenou sérotonínergicou transmisou a výskytom samovražedného konania.



Obrázok 1. Názorná schéma syntézy a metabolizmu sérotonínu (modifikované podľa Purves, 2004).

5-HTT ako marker depresie a suicidality

Celý rad výskumných projektov v oblasti psychiatrickej genetiky je zameraných na polymorfizmus génu pre sérotonínový transportér označovaný ako 5-HTTLPR. Tento trialelický 5-HTTLPR polymorfizmus je významný aj vo vzťahu k etiopatogenéze afektívnych porúch a ich liečebnej odpovedi na antidepresíva typu SSRI (Serretti, 2004; Hosák, 2006). Zistil sa vzťah medzi ťažkou depresiou a sérotonínovými transportnými väzobnými miestami v trombocytoch, postmortálne v prefrontálnej kôre, hypotalame, okcipitálnej kôre a in vivo v amygdale (Malison, 1998). Menšia hustota 5-HTT v prefrontálnom a okcipitálnom kortexe je vo vzťahu k suicidálnemu správaniu a výskytu ťažkej depresie. Pri menšom výskyte v hypotalame sa našiel súvis so samovražedným konaním (Purselle et al., 2003).

Nepriaznivé udalosti v detstve – fyzické zneužívanie ako aj separácia od rodičov – sú rizikovými faktormi pre rozvoj depresie (Kaufman, 2004). Nepriaznivý vplyv závažných životných udalostí na vývoj a funkciu sérotonínového systému môže vyústiť do zvýšeného rizika pre samovražedné konanie prostredníctvom zvýšenej agresivity. Preukázal sa vzťah medzi nepriaznivými životnými udalosťami a suicidálnou u nositeľov S alely 5-HTTLPR polymorfizmu u detí, dospievajúcich i mladých dospelých jedincov (Kaufman, 2004; Caspi, 2003; Eley, 2004; Peykel, 2003).

Skúmanie vzťahu trialelického 5-HTTLPR polymorfizmu so stresujúcimi životnými udalosťami, depresívnou poruchou a suicidálnou u nositeľov S alely 5-HTTLPR bolo základnou myšlienkou Zalsmanovej práce. Bolo v nej zahrnutých 191 chorých s poruchou nálady a 125 zdravých dobrovoľníkov (belochov, európskeho pôvodu). U časti probandov bola stanovená i hladina 5-HIAA v likvore. Pri trialelickej genotypizácii sú možné nasledujúce genotypy: SS, SL_A , SL_G , $L_A L_A$, $L_A L_G$ a $L_G L_G$. Alela s vysokou expresivitou je L_A , kým alely s nízkou expresivitou sú L_G , S. Alely s nízkou expresivitou predikovali závažnejšiu depresiu (Zalsman, 2006).

Metaanalýzy 12 štúdií zahrňujúcich 1599 jedincov našli vzťah medzi S alelou a suicidálnym správaním (Anguelova, 2003). V inej metaanalýze sa preukázal vzťah medzi prítomnosťou nízkoexpresívnej S alely a suicidálnym konaním u jedincov so stanovenou psychiatrickou diagnózou a u drasticky vykonaných samovrážd (Lin, 2004). Prítomnosť už spomínanej S alely súvisí s násilným správaním (Gerra et al., 2004).

Polymorfizmus génu pre sérotonínový transportér (5-HTTLPR) môže ovplyvňovať profylaktický účinok lítia pri bipolárnej afektívnej poruche. Skupina autorov z Poľska podávala profylakticky lítium 67 chorým s bipolárnou afektívnou poruchou počas 15 rokov. Nedostatok terapeutického účinku na lítium štatisticky významne súvisel s prítomnosťou alely S a genotypom S/S polymorfizmu 5-HTTLPR génu pre sérotonínový transportér. Práca poukazuje aj na spojitosť alely S s nedostatkom liečebnej odpovede pacienta s depresiou na antidepresíva typu SSRI (Rybakowski, 2005).

Biologický mechanizmus, ktorým S alela súvisí s depresívnou poruchou je nejasný, študuje sa vzťah medzi stresovou senzitiváciou amygdaly sprostredkovanou udalosťami v det-

stve a sérotonínovej dysfunkcie. Prítomnosť alely s nízkou expresivitou prispieva k celkovej zmene amygdalovej funkcie, čo tvorí základ zvýšenej citlivosti k emocionálnym podnetom. Amygdala je husto inervovaná sérotonínergickými neurónmi a aj 5-HT receptormi. Prechodné zníženie 5-HTT u hlodavcov vyvoláva fenotypovo depresívne správanie (Ansgorge, 2004), čo je dôsledkom zvýšenej citlivosti amygdaly na negatívne zážitky ako aj prítomnosti S alely (Hariri, 2002). Zmenená funkcia amygdaly i sérotonínergické abnormality sú prítomné u suicidantov (Gillihan et al., 2007).

Ťažké životné udalosti a symptómy anxiety i depresie sú familiárne viazané. Jedným z vysvetlení môže byť práve vzťah životných udalostí i ťažkej depresie a ich súvis so spoločným genetickým faktorom, akým je S alela (Rijsdijk, 2001).

Hladiny sérotonínu a 5-HIAA ako marker pre depresiu a suicidalitu

5-HIAA (kyselina 5-hydroxyindolactová) je degradačným produktom sérotonínu. Nízkou hladinu sérotonínu v mozgu odráža nízka hladina 5-HIAA v cerebrospinálnom likvore. Početné štúdie zahŕňujúce pacientov s depresívnou poruchou i obeť suicídií sa zameriavali na skúmanie hladín sérotonínu v plazme a 5-HIAA v likvore, na skúmanie ďalších súčastí sérotonínergickej neurotransmisie (5-HT₂ receptorov, 5-HT transportéra) a na sérotonínové väzbové miesta na trombocytoch (Maes, 1995, Van Praag, 1982, Staley, 1998, Stein, 2003, Owens, 1994).

Zistil sa pokles hladín 5-HT a 5-HIAA v postmortálnom tkanive mozgu depresívnych pacientov a obeť suicídiá (Meltzer, 1987), zvýšená hustota 5-HT₂ väzbových miest v postmortálnom tkanive mozgu depresívnych pacientov a obeť suicídiá (Mann, 1986), pokles hladín 5-HIAA v likvore u neliečených depresívnych pacientov (Roy, 1989). Meltzer a jeho predchodcovia upozornili na pokles hladín tryptofánu u depresívnych pacientov (Meltzer, 1987).

Linnnoila (1983) zistil nízke hladiny 5-HIAA v likvore u impulzívnych delikventov, ktorí svoje činy urobili nepremyslene a opakovane, na rozdiel od páchatelov, ktorí svoj čin dôkladne premysleli. U tých, ktorí mali v anamnéze aj samovražedný pokus, bola hladina 5-HIAA v likvore najnižšia. Tieto štúdie nezaznamenali žiadnu koreláciu medzi agresivitou (hetero- alebo autoagresivitou) a noradrenalinom alebo inými monoamínmi stanovenými v CFS. Nižšie hladiny 5-HIAA v likvore u násilných páchatelov sú zistené v prácach Virkkunena (1989, 1996).

Na malej podskupine zo základného súboru pacientov, ktorý bol sledovaný v Zalsmanovej štúdii (Zalsman, 2006), sa nenašlo spojenie medzi S alelou 5-HTTLPR a nízkou hladinou 5-HIAA v likvore. Je to nález, ktorý je odlišný od iných výskumných prác, ktoré vzťah medzi S alelou a nízkou hladinou 5-HIAA v likvore preukázali (Williams, 2001). Ani v ďalšej práci sa nenašiel vzťah medzi nižšou denzitou väzbových miest pre 5-HTT v prefrontálnom kortexe suicidantov a 5-HTTLPR genotypom (Mann, 2000).

Relevantné sú i skoršie zistenia (Higley, 1992, 1996, 1997), že opice s nízkou CSF 5-HIAA koncentráciou boli podstatne impulzívnejšie a agresívnejšie ako opice s 5-CSF HIAA koncentráciou v rozmedzí referenčných hodnôt (Westergaard, 1999; Mehlman, 1994). Primáty s S alelou, ktorá je spojená so zníženou sérotonínovou aktivitou, mali po separácii od matky zníženú hladinu 5-HIAA v likvore (Suomi, 2003). Spojitosť medzi hladinami 5-HIAA v likvore s impulzívnosťou makakov dokázal aj Higley (1992). U ľudí môže byť impulzivita a agresivita spojená s nízkou hladinou 5-HIAA v likvore považovaná za predstupeň pre samovražedné správanie (Williams, 2003; Zhou, 2005; Asberg, 1997).

TPH ako marker pre depresiu a suicidalitu

Ako potenciálny ukazovateľ resp. marker funkcií sérotonínergického systému bol skúmaný polymorfizmus TPH génu. Ľudský TPH gén je lokalizovaný na krátkom ramene chromozómu 11, presnejšie 11p15.3–p14 (Craig, 1991). Skúmaním intrónov TPH génu boli identifikované dve odlišné alely, označované písmenami U a L.

Našiel sa významný vzťah medzi CSF 5-HIAA koncentráciou a TPH genotypom. Impulzívni delikventi s UU genotypom mali vysokú hladinu 5-HIAA v likvore (76±9 nM), kým LL skupina mala hladinu 5-HIAA v likvore nízku (45±4 nM).

Bol pozorovaný vzťah medzi TPH genotypmi a samovražedným konaním. V skupine probandov s anamnézou suicidálneho pokusu bolo identifikovaných iba 6 % (2 z 36) s UU genotypom v porovnaní s 29 % (t.j. 10 z 34 jedincov), ktorí nemali v anamnéze žiaden suicidálny pokus. Impulzívni páchatelia s 1 alebo 2 L alelami TPH mali výrazne nižšiu hladinu 5-HIAA v likvore v porovnaní s impulzívnymi delikventami s 2 kópiami U alely. U jedincov s L alelou bola vyššia frekvencia samovrážd v minulosti. V skutočnosti takmer všetci páchatelia, ktorí sa pokúsili o samovraždu, mali buď LL alebo UL genotypy. TPH genotyp nebol spojený s psychiatrickou diagnózou afektívnej ani úzkostnej poruchy (Nielsen, 1994).

Pred niekoľkými rokmi bol objavený nový TPH gén, označený ako TPH2 (pre gén predtým označovaný skratkou TPH sa teraz používa skratka TPH1). TPH2 existujúci v dvoch variantoch (TPH2a a TPH2b) má hlavnú úlohu v biosyntéze 5-HT v neurónoch, kým TPH1 sa prevažne prejavuje v periférnom tkanive. Kým výskum TPH1 sa sústreďuje na jeho úlohu vo vývojových procesoch embrií, rakoviny, funkcií krvných doštičiek v primárnej homeostáze, regenerácii pečene, psychiatrický výskum 5-HT sa koncentruje na TPH2.

TPH2 je regulátorom biosyntézy 5-HT v mozgu a preto existuje prepojenie medzi jednonukleotidovými polymorfizmami (SNP) v ľudskom TPH2 s psychickými poruchami – jednonukleotidové polymorfizmy zvyšujú riziko ich vzniku (Cichon, 2008; McKinney, 2008; Zhang, 2005). Grohmanov výskum (2010) priniesol podrobný opis mechanizmu úlohy oboch variantov TPH2 pri biosyntéze 5-HT. Jedným zo záverov tejto štúdie je poznatok, že alternatívne viazanie (alternatívne splicing) a zostrih (editing) RNA vedú k variantom

TPH2 s rôznymi kinetickými vlastnosťami. Z výskumu ďalej vyplynulo, že vhodný odhad enzymatickej aktivity TPH2 v psychiatrickom výskume nie je dobre možný ani použitím metód založených na RNA (polymerázová reakcia v reálnom čase – real time PCR) ani metód založených na imuno-histochemickom rozbere proteínov. Tým sa otvára priestor pre ďalší výskum pôsobenia TPH2 pri regulácii 5-HT a vzniku psychických porúch, hlavne pre vývoj nových metód odhadu stavu zostihu TPH2 transkripcii, aby bolo možné pochopiť reguláciu syntézy 5-HT v ľudskom mozgu.

Záver

Rozsiahly výskum sérotonínergickej transmisie priniesol množstvo teoretických, ale aj klinicky aplikovateľných poznatkov. Jedným z týchto poznatkov je aj to, že biosyntéza sérotonínu a jej vplyv na depresiu a suicidálne správanie je zložitý, multiparametrický proces. Jeho ovplyvňovanie bez hlbokých znalostí podložených vedeckým výskumom môže mať opačné účinky (napr. zvýšené riziko samovražedného správania u mladistvých pri podávaní SSRI/SNRI).

Najnovšie výsledky skúmania TPH2 a jeho variantov predstavujú sľubný smer výskumu vplyvu sérotonínu a jeho biosyntézy na depresívne poruchy a suicidálne správanie. Paralelný výskum by mal prebiehať štúdiom vratnosti (reverzibility) zmien biosyntézy spôsobených záťažovými životnými situáciami a ich možnej mutagenity a následnej dedičnosti depresívnych porúch a depresívneho správania. Pokroky dosiahnuté takýmto výskumom v molekulárnej biológii a psychiatrii a zároveň väčšia dostupnosť moderných vyšetrovacích metód by v budúcnosti umožnili individualizovanú liečbu pacienta na základe genotypizácie a stanovenia funkčných ukazovateľov.

Literatúra

- 1. Anguelova M.B.C.:** A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin transporter, II. suicidal behavior. *Mol. Psychiatry*, 8, 2003, s. 646-653.
- 2. Ansorge M.S.Z.M.:** Early life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science*, 306, 2004, s. 870-881.
- 3. Arango V.H.Y.:** Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *J. Psychiat. Res.*, 37, 2003, s. 375-386.
- 4. Asberg M.:** Cerebrospinal fluid studies of suicide. *NY Acad. Sci. New York*, 487 (1), 1986, s. 243-255.
- 5. Asberg, M.:** Neurotransmitters and suicidal behavior: the evidence from cerebrospinal fluid studies. In: M.J. Stoff (ed.): *In neurotransmitters and suicidal behavior: In the neurobiology of suicid.* NY Acad. Sci., 1997, s. 158-181.
- 6. Azmitia E.:** Serotonin neurons, neuroplasticity, and homeostasis of neural tissue. *Neuropsychopharmacology*, 21, 1999, s. 33-45.
- 7. Barns N.M.:** A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 38, 1999, s. 1083-1152.
- 8. Barr C.S.:** Sexual dichotomy of an interaction between early adversity and the serotonin transporter gene promoter variant in rhesus macaques. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 101, 2004, s. 12358-12363.
- 9. Beck A.T.:** Prediction of eventual suicide in psychiatric inpatients by clinical ratings of hopelessness. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 57, 1989, s. 309-310.
- 10. Caspi A.:** Influence of life stress on depression: moderation by polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 2003, s. 386-389.
- 11. Chikako K.:** Molecular epidemiology of major depressive disorder. *Environ. Health. Prev. Med.*, 14 (2), 2009, s. 71-87.
- 12. Cichon S., Winge I., Mattheisen M., Georgi A., Karpushova A. et al.:** Brainspecific tryptophan hydroxylase 2 (TPH2): a functional Pro206Ser substitution and variation in the 59-region are associated with bipolar affective disorder. *Human Molecular Genetics*, 17, 2008, s. 87-97.
- 13. Barbui C., Esposito E., Cipriani A.:** Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. *CMAJ*, 180 (3), 2009, s. 291-297.
- 14. Craig S.P.:** Localization of human tryptophan hydroxylase (TPH) to chromosome 11p15.3-p14 by in situ hybridisation. *Cytogenet. Cell. Genet.* 56, 1991, s. 157-159.
- 15. Eley T.C.:** Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Mol. Psychiatry*, 9, 2004, s. 908-915.
- 16. Fišar Z.:** Vybrané kapitoly z biologickej psychiatrie. Praha: Grada Publishing, 2001, 315 s.
- 17. Forgáčová Ľ.:** Význam sérotonínu v patogenéze depresie. *Psychiatria*, 11, 2004, s. 117-123.
- 18. Genet H.:** Further clarification of the contribution of the tryptophan hydroxylase (TPH) gene to suicidal behavior using systematic allelic and genotypic meta-analyses. 119, 2006, s. 233-240.
- 19. Gerra G., Garofano L., Santoro G. et al.:** Association between low-activity serotonin transporter genotype and heroin dependence: behavioral and personality correlates. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 126 (1), 2004, s. 37-42.
- 20. Gillihan S.J., Rao H., Wang J., Detre J.A., Breland J., Sankoorikal G.M., Kaercher K.A., Dow H.C., Brodtkin E.S., Farah M.J.:** Serotonin transporter genotype modulates amygdala activity during mood regulation. *Am. J. Psychiatry*, 2007.

- 21. Gorwod P.:** Eating disorders, serotonin transporter polymorphism and potential treatment response. *Am. J. Pharmacogenomics*, 4, 2004, s. 9-17.
- 22. Grohmann M., Hammer P., Walther M. et al.:** (2010). Alternative Splicing and Extensive RNA Editing of Human TPH2 Transcripts. *PLoS One*. 2010 Jan 29. 5(1), 2010, e8956.
- 23. Hannon J.:** Serotonin receptors and systems: endless diversity? *Acta Biol. Szeged*, 46, 2002, s. 1-12.
- 24. Hariri A.R.:** Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*, 297, 2002, s. 400-403.
- 25. Herman E.:** Konziliární psychiatrie. Praha: Medical Tribune CZ, 2007, s. 213-230.
- 26. Higley D.:** Stability of interindividual differences in serotonin function and its relationship to severe aggression and competent social behavior in rhesus macaque female. *Neuropsychopharmacology*, 14, 1996, s. 67-76.
- 27. Higley D.:** Low central nervous system serotonergic activity is trait-like and correlated with impulsive behavior. A non-human primate model investigation genetic and environmental influences on neurotransmission. In: Stoff D., Mann J.J. (eds.): *In neurobiology of suicide*. Annals of New York Academy of Science, 836, 1997, s. 39-56.
- 28. Higley J.D.:** Cerebrospinal fluid monoamine and adrenal correlates of aggression in free-ranging rhesus monkeys. *Arch. Gen. Psych.*, 49, 1992, s. 436-441.
- 29. Hosák L.:** Genetika schizofrenie. *Psychiatrie*, 10, 2006, s. 107-113.
- 30. Hosák, L.:** Klinický prínos farmakogenetiky v psychiatrii. *Psychiatr. prax*, 4, 2006, s. 158-160.
- 31. Kaufman J.:** Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101, 2004, s. 17316-17321.
- 32. Kendler K.S.:** Stressful life events and genetic liability to major depression: genetic control of exposure to the environment? *Psychol. Med.*, 27, 1997, s. 539-547.
- 33. Kendler K.S.:** A population-based twin study of lifetime major depression in men and women. *Arch. Gen. Psychiatry*, 56, 1999, s. 39-44.
- 34. Kim D.Y.:** Serotonin: a mediator of brain-gut connection. *Am. J. Gastroenterol.*, 95, 2000, s. 2698-2709.
- 35. Lin P.Y.:** Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biol. Psychiatry*, 55, 2004, s. 1023-1030.
- 36. Linnoila M.:** Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behaviour. *Life Sci.*, 33, 1983, s. 2609-2614.
- 37. Maes H.:** (1995). The serotonin hypothesis of major depression. In: Bloom F.: *Psychopharmacology*. New York: Raven Press, 1995, s. 934-944.
- 38. Malison R.T.:** Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by ¹²³I-β-CIT and single photon emission computed tomography. *Biol. Psychiatry*, 44, 1998, s. 1090-1098.
- 39. Mann J.J.:** A serotonin transporter gene promoter polymorphism(5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicid. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 57, 2000, s. 729-738.
- 40. Mann J.J.:** Increased serotonin 2 and beta adrenergic receptor binding in the frontal cortices in the suicide victims. *Arch. Gen. Psychiatry*, 43, 1986, s. 945-959.
- 41. McGuffin P.:** Nature, nurture and depression: A twin study. *Psychol. Med.*, 21, 1991, s. 329-335.
- 42. McKinney J., Johansson S., Halmoy A., Dramsdahl M., Winge I.:** A loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase 2 segregating with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 13, 2008, s. 365-367.
- 43. Mehlman P.:** Low CSF 5-HIAA concentrations and severe aggression and impaired impulse control in nonhuman primates. *Am. J. Psychiatry*, 15, 1994, s. 1485-1491.
- 44. Meltzer H.Y.:** The serotonin hypothesis of depression. In: M. Hy: *Psychopharmacology: the third generation in progress*. New York: Raven Press, 1987, s. 513-526.
- 45. Moffitt T.E.:** Strategy for investigating interactions between measured genes and measured environment. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62, 2005, s. 473-481.
- 46. Mravec B., Bernadič M., Hulín I., Kiss, A., Kvetňanský R., Kukanová B., Pečeňák J.:** *Neurotransmitery*. Bratislava: SAP - Slovak Academic Press 2007, 284 s.
- 47. Nielsen D.A.:** Suicidality and 5-HIAA concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorphism. *Arch. Gen. Psychiatry*, 51, 1994, s. 34-38.
- 48. Owens M.J.:** Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin. Chem.*, 40, 1994, s. 288-295.
- 49. Peykel E.:** Life events and affective disorders. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*, 418, 2003, s. 61-66.
- 50. Pečeňák J.:** (2008). Modely depresie. In: Vavrušová Ľ. et al.: *Depresia*. Martin: Osveta, 2008, s. 27-45.

- 51. Purselle D.C., Nemeroff C.B.:** The serotonin transporter: A potential substrate in the biology of suicide. *Neuropsychopharmacology*, 28, 2003, s. 613-619.
- 52. Purves D.:** Complex brain function. *Neuroscience*, 2004, s. 773.
- 53. Ressler K.J.:** Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depres. Anxiety*, 12, 2000, s. 2-19.
- 54. Rybakowski J.K.:** Prophylactic effect of lithium in bipolar affective illness may be related to serotonin transporter genotype. *Pharmacol. Rep.*, 57, 2005, s. 124-127.
- 55. Rijdsdijk F.V.:** Life events and depression in community sample of siblings. *Psychol. Med.*, 31, 2001, s. 401-410.
- 56. Roy A.:** Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior in depressed patients. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 46, 1989, s. 609-612.
- 57. Serretti A.:** The pharmacogenomics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacogenom. J.*, 4, 2004, s. 233-244.
- 58. Schulsinger R.:** A family study of suicide. Academic Press New York, 1979, s. 277-287.
- 59. Siegel G.J.:** Basic neurochemistry: Molecular, cellular, and medical aspects. San Diego: Elsevier Academic Press, 2006, 1016 s.
- 60. Staley J.K.:** Imaging of the serotonergic system interaction of neuroanatomical and functional abnormalities of depression. *Biol. Psychiatr.*, 44, 1998, s. 534-549.
- 61. Stein D.:** Serotonergic neurocircuitry in mood and anxiety disorders. London, New York: Martin Dunitz, 2003.
- 62. Suomi S.:** Gene-environment interactions and the neurobiology of social conflict. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1008, 2003, s. 132-139.
- 63. Traskman L.:** Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 38, 1981, s. 631-636.
- 64. Valentino R.J.:** Peptides that fine-tune the serotonin system. *Neuropeptides*, 2005, s. 1-8.
- 65. Van Praag H.:** Neurotransmitters and CNS disease: Depression. *Lancet*, 2, 1982, s. 1259-1264.
- 66. Virkkunen M.:** Relationship of psychobiological variables to recidivism in violent offenders and impulsive fire setters. A follow-up study. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 46, 1989, s. 600-603.
- 67. Virkkunen M.:** Serotonin in alcoholic violent offenders. *Ciba Found Symp.*, 194, 1996, s. 68-77.
- 68. Virkkunen M.:** Cerebrospinal fluid mono-amine metabolite levels in male arsonists. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 1987, s. 241-247.
- 69. Webster R.A.:** Neurotransmitters, drugs and brain function. Chichester: John Wiley and son, Ltd., 2001, 534 s.
- 70. Westergaard G.:** CSF 5-HIAA and aggression in female macaque monkeys: Species and inter-individual differences. *Psychopharmacology*, 146, 1999, s. 440-446.
- 71. Williams R.B.:** Serotonin-related gene polymorphisms and central nervous system serotonin function. *Neuropsychopharmacology*, 2008.
- 72. Williams R.B.:** Serotonin-related gene polymorphisms and central nervous system serotonin function. *Neuropsychopharmacology*, 28, 2003, s. 533-541.
- 73. Williams R.B.:** CNS serotonin function and cardiovascular responses to stress. *Psychosom. Med.*, 63, 2001, s. 300-305.
- 74. Wolfersdorf M.:** „Chronische Suizidalität“ - Versuch einer Begriffsbestimmung. *Krankenhauspsychiatrie*, 11, 2000, s. 110.
- 75. Zalsman G.:** Association with serotonin promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression. *Am. J. Psychiatr.*, 9, 2006, s. 1588-1593.
- 76. Zhang X., Gainetdinov R.R., Beaulieu J.M., Sotnikova T.D., Burch L.H. et al.:** Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. *Neuron*, 45, 2005, s. 11-16.
- 77. Zhou Z.:** Haplotype-based linkage of tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) with suicide, major depression and CSF 5-HIAA in four populations. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62, 2005, s. 1109-1118.

Do redakcie došlo 20.6.2010..