

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller

**Ausprägung von STAXI und MAO A-Rezeptor  
bei Patienten mit Suizidversuch und Kontrollen**

**Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von  
Daniel Wachter  
aus  
München

2011

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dan Rujescu

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Bronisch

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 24.02.2011

Meinem verstorbenen Zwillingbruder Florian gewidmet,  
von dem ich so viel gelernt habe

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Definition und Abgrenzung des Begriffes Suizidalität .....	1
1.2 Epidemiologische Grundlagen zur Suizidalität .....	2
1.3 Ätiopathogenese der Suizidalität .....	4
1.3.1 Serotonerges System .....	5
1.3.2 Noradrenerges System .....	6
1.3.3 Dopaminerges System .....	7
1.4 Suizidmethoden .....	8
1.5 Risikofaktoren für suizidales Verhalten .....	9
1.5.1 Vorausgegangene Suizidhandlung .....	9
1.5.2 Komorbidität .....	10
1.5.3 Soziodemographische Aspekte .....	10
1.5.4 Gesellschaftliche Faktoren und Imitation .....	11
1.5.5 Persönlichkeitsmerkmale .....	12
1.6 Genetik suizidalen Verhaltens .....	13
1.6.1 Genetische Variabilität im menschlichen Genom .....	13
1.6.2 Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien .....	13
1.6.2.1 Familienstudien .....	14
1.6.2.2 Zwillingsstudien .....	15
1.6.2.3 Adoptionsstudien .....	16
1.6.3 Assoziationsstudien .....	16
1.7 Die Monoamin Oxidase .....	19
1.7.1 Vorkommen und Lokalisation der Monoamin Oxidase .....	19
1.7.2 Monoamin Oxidase unter dem Gesichtspunkt menschlichen Verhaltens	20
1.7.3 Vorbefunde aus Assoziationsstudien mit MAO A-Polymorphismen ....	23
<b>2. Fragestellung .....</b>	<b>25</b>
<b>3. Material und Methoden .....</b>	<b>26</b>
3.1 Auswahl der Stichprobe und ihre Beschreibung .....	26
3.1.1 Patienten mit vollzogenem Suizidversuch .....	26
3.1.2 Gesunde Kontrollgruppe aus der Allgemeinbevölkerung .....	26

3.2 Erhebungsinstrumente für alle Probanden .....	27
3.2.1 Anamnese und Familienanamnese .....	27
3.2.1.1 Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe .....	28
3.2.2 Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV (SKID I und SKID II)	29
3.2.3 Family History Assessment Module (FHAM) .....	30
3.2.4 State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI) .....	31
3.2.4.1 Allgemeine Erläuterungen und Inhalte .....	31
3.2.4.2 Entwicklung .....	32
3.2.4.3 Aufbau .....	33
3.2.4.4 Anwendung .....	34
3.2.4.5 Durchführung und Auswertung .....	35
3.2.4.6 Interpretation .....	36
3.3 Erhebungsinstrument für die Suizidgruppe: Basisdokumentation suizidalen Verhaltens .....	37
3.3.1 Allgemeine Grundlagen und Vorgehen zur Datenerhebung .....	37
3.3.2 Vorstellung der einzelnen Items und deren Inhalte .....	37
3.4 Laborverfahren .....	40
3.4.1 DNA-Extraktion .....	40
3.4.1.1 Bestimmung der DNA-Konzentration: Photometrie .....	42
3.4.2 Die Polymerase-Ketten-Reaktion .....	43
3.4.2.1 Grundprinzip der Polymerase-Ketten-Reaktion .....	43
3.4.2.2 Primer-Konstruktion .....	45
3.4.2.3 Durchführung der Polymerase-Ketten-Reaktion .....	45
3.4.2.4 Restriktionsverdau .....	46
3.4.3 Gel-Elektrophorese .....	46
3.5 Auswertung des untersuchten Polymorphismus rs6323 (Fnu4HI) .....	47
3.6 Statistische Auswertung .....	47
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>49</b>
4.1 Analyse der Allel- und Genotypverteilung des rs6323 Polymorphismus bei Patienten mit Suizidversuch und gesunden Kontrollen .....	49
4.1.1 Allelverteilung bei Männern .....	49
4.1.2 Allelverteilung bei Frauen .....	50
4.1.3 Genotypenverteilung bei Frauen .....	50

4.2 Analyse der Allel- und Genotypverteilung des rs6323 Polymorphismus bei Patienten mit Suizidversuch hinsichtlich unterschiedlicher Formen des Suizidversuchs .....	52
4.2.1 Allel- und Genotypverteilung bei Patienten mit violentem bzw. non-violentem Suizidversuch .....	52
4.2.2 Allel- und Genotypverteilung bei Patienten mit wahrscheinlich-tödlichem bzw. wahrscheinlich-nicht-tödlichem Suizidversuch .....	54
4.2.3 Allel- und Genotypverteilung bei Patienten mit impulsiven bzw. nicht-impulsivem Suizidversuch .....	56
4.2.4 Allel- und Genotypverteilung bei Patienten mit Suizidversuch, aufgeteilt nach ihrer psychiatrischen Diagnose .....	57
4.2.4.1 Vergleich von Patienten mit Suizidversuch und Schizophrenie und gesunden Kontrollen .....	59
4.2.4.2 Vergleich von Patienten mit Suizidversuch und Borderline-Störung und gesunden Kontrollen .....	61
4.2.4.3 Vergleich von Patienten mit Suizid und sonstigen psychiatrischen Diagnosen und gesunden Kontrollen .....	62
4.3 Analyse der Allel- und Genotypverteilung des rs6323 Polymorphismus bei Patienten mit Suizidversuch und gesunden Kontrollen, diversifiziert nach unterschiedlichen Ausprägungen im State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI) ..	64
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>72</b>
5.1 Diskussion der Methodik .....	72
5.2 Interpretation der Ergebnisse .....	74
5.3 Vergleich mit der Literatur .....	77
5.4 Abschließende Beurteilung und Ausblick .....	81
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>84</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>86</b>
<b>8. Anhang .....</b>	<b>103</b>
8.1. Abkürzungsverzeichnis .....	103
8.2. Danksagung .....	104
8.3. Lebenslauf .....	105

# 1. Einleitung

## 1.1 Definition und Abgrenzung des Begriffes Suizidalität

Unter Suizidalität wird die Summe aller Denk- und Verhaltensweisen von Menschen oder Gruppen von Menschen, die in Gedanken, durch aktives Handeln, Handeln lassen oder passives Unterlassen den eigenen Tod anstreben bzw. als mögliches Ergebnis einer Handlung in Kauf nehmen verstanden (Wolfersdorf, 1996). Eine ähnliche Definition von suizidalen Verhaltensweisen stammt von Stengel (1970): Eine auf einen kurzen Zeitraum begrenzte absichtliche Selbstschädigung, von der der Betreffende, der diese Handlung begeht, nicht wissen konnte, ob er sie überleben wird oder nicht.

Im weiteren Sinne werden im klinischen Alltag auch der Wunsch nach Ruhe, Pause, Veränderung, Unterbrechung im Leben und die daraus folgenden selbst schädigenden, prinzipiell lebensgefährlichen Handlungen der Suizidalität zugerechnet (Möller et al., 2005). Suizidalität ist ein grundsätzlich allen Menschen mögliches Verhalten. Zwar stehen hierbei gehäuft psychische Grunderkrankungen im Hintergrund, es kann aber nicht von einer Krankheit Suizidalität gesprochen werden. Vielmehr ist Suizidalität als ein umfangreiches und multifaktoriell bedingtes Geschehen anzusehen. Viele Autoren heben hervor, dass Suizidalität im Laufe der Menschheitsgeschichte unterschiedlich bewertet wurde, wobei einerseits die Möglichkeit der freien Willensentscheidung, andererseits die Einengung des Denkens und Handelns und die Bedeutung zugrunde liegender psychischer Konflikte und Erkrankungen hervorgehoben wurden (Klimke, 2002).

Zunächst werden einige weitere Begriffe, die Formen suizidalen Erlebens und Verhaltens beinhalten, genauer definiert bzw. erläutert werden.

*Suizidideen* befassen sich mit den direkten Vorstellungen von der Suizidhandlung. Dies kann das Nachdenken über den Tod, Todeswünsche oder suizidale Ideen im engeren Sinne bedeuten.

Unter einem *Suizidversuch* wird die absichtliche Selbstschädigung mit dem Ziel und, im weiteren Sinn, mit der Möglichkeit des tödlichen Ausgangs verstanden (Möller et al., 2005).

Meist wird in der Literatur die ausführlichere Definition von Kreitmann (Kreitmann, 1980) verwendet, der den Suizidversuch als *Parasuizid* bezeichnet: Ein selbst initiiertes, gewolltes Verhalten eines Patienten, der sich verletzt oder eine Substanz in einer Menge einnimmt, die die therapeutische Dosis oder ein gewöhnliches Konsumniveau übersteigt und von welcher er glaubt, sie sei pharmakologisch wirksam.

Unter *Suizid* wird eine absichtliche Selbsttötung, also eine gegen sich selbst gerichtete Handlung mit Todesfolge, die mit bewusster Absicht durchgeführt wird, verstanden.

Das Wort Selbstmord wird von nahezu allen Autoren und auch vielen Laien in der heutigen Zeit wegen der Assoziation mit Mord = Verbrechen nicht mehr verwendet.

## 1.2 Epidemiologische Grundlagen zur Suizidalität

Weltweit schätzt die World Health Organization (WHO), dass circa 1 Million Suizide pro Jahr erfolgen. Dabei kommen in Industrienationen Suizide häufiger vor als in Entwicklungsländern. Für das Jahr 2020 rechnet die WHO mit etwa 1,53 Millionen Menschen, die durch Suizid weltweit versterben werden (World Health Organization, 2003). Suizid ist damit in den Todesursachenstatistiken fast aller Länder unter den 10 häufigsten Todesursachen zu finden. In den USA erscheint Suizid als achthäufigste Todesursache, in der Gruppe der 18- bis 24-Jährigen ist es die dritthäufigste Ursache für Tod (Malone et al., 2000). Von 1950 bis 1995 stieg die Suizidrate (für Männer und Frauen kombiniert) um 60% (Bertolote und Fleischmann, 2002).

Für Deutschland wird unter Annahme einer beträchtlichen Dunkelziffer von ca. 11.000 Selbsttötungen pro Jahr ausgegangen. Täglich nehmen sich etwa 30 Menschen in Deutschland das Leben. Statistisch stirbt ca. alle 45 Minuten ein Mensch in Deutschland an den Folgen eines Suizids, womit das Land im Vergleich zu anderen europäischen Staaten im Mittelfeld liegt (Tabelle 1, World Health Organisation, 2008).

Tab. 1: Suizidraten im europäischen Vergleich je 100.000 Einwohner (World Health Organisation, 2008)

Land	Suizidrate gesamt	Männer	Frauen	Jahreszahl letztmalig verfügbarer Daten
Slowenien	26,3	42,1	11,1	2006
Ungarn	26,0	42,3	11,2	2005
Finnland	20,1	31,1	9,6	2006
Frankreich	17,6	26,4	9,2	2005
Schweiz	17,5	24,7	10,5	2005
Polen	15,8	27,8	4,6	2005
Österreich	15,6	24,7	7,0	2006
Slowakei	12,6	22,3	3,4	2005
<b>Deutschland</b>	<b>11,9</b>	<b>17,9</b>	<b>6,0</b>	<b>2008</b>
Norwegen	11,5	15,7	7,4	2005
Irland	9,7	16,3	3,2	2005
Niederlande	9,3	12,7	6,0	2004
Spanien	7,8	12,0	3,8	2005
Italien	7,1	11,0	3,4	2003
Großbritannien mit Nordirland	6,7	10,4	3,2	2005

Werden die epidemiologischen Zahlen weiter differenziert, lassen sich deutliche Unterschiede feststellen. Beispielsweise ist in Großstädten die Suizidrate höher als in ländlichen Gebieten (Möller et al., 2005).

Während bei den Suizidversuchen Frauen eine höhere Rate als Männer aufweisen, überwiegen Männer bei der Rate des vollendeten Suizids (Verhältnis 2-3:1) (Diekstra, 1993).

Auch historische Ereignisse können Einfluss auf Suizidraten nehmen. So nimmt in Kriegszeiten die Zahl der Suizide ab, während sie z. B. in Zeiten wirtschaftlicher Regression ansteigt.

Für die Anzahl der Suizidversuche ist es schwierig amtliche Daten zu erhalten, da hier keine zuverlässigen Zahlen existieren bzw. aus datenschutzrechtlichen Gründen keine staatlichen Register geführt werden.

Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass die Suizidversuchsrate ca. 10- bis 40-mal höher liegt, als die Rate der vollendeten Suizide. Daher muss von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen werden. In der Durchschnittsbevölkerung kommt es bei etwa 8 % aller Personen zu irgendeinem Zeitpunkt des Lebens zu Suizidgedanken und bei 2 % zu Suizidversuchen (Mann et al., 2005)

Die obigen Daten verdeutlichen, dass Suizid als ein gravierendes Problem des Gesundheitswesens anzusehen ist. Hier müssen außer dem unwiederbringlichen Verlust eines Menschenlebens bei Tod durch Suizid auch die Auswirkungen auf das soziale Umfeld um die verstorbene Person gesehen und damit emotionale und wirtschaftliche Faktoren mit einbezogen werden.

### **1.3 Ätiopathogenese der Suizidalität**

Suizidalität beinhaltet unter anderem folgende Aspekte: Eine affektiv-kognitive Einengung, die im Rahmen psychischer Erkrankungen wie Depression, Sucht oder Schizophrenie besonders deutlich und Suizid motivierend sein kann. Zusätzlich eine lebenssituative und psychosoziale Einengung (z. B. bei chronischer Arbeitslosigkeit oder bei Aus- oder Übersiedlern) sowie die freie Willensentscheidung.

Der letzte Punkt der freien Willensentscheidung wird aus ärztlicher Sicht sehr kritisch gesehen, denn bei genauer Untersuchung verbergen sich dahinter oft psychopathologische Phänomene (Möller et al., 2005).

Abgesehen von diesen oft vorhandenen Aspekten ist die Ätiologie der Suizidalität sehr heterogen und es handelt sich nach derzeit vorherrschender Meinung um ein multifaktoriell bedingtes Verhalten, welches von verschiedenen Größen beeinflusst wird (Bronisch, 1995).

Neben psychosozialen, lebenssituativen und soziokulturellen Faktoren spielen auch psychische Erkrankungen und Persönlichkeitsmerkmale eine wichtige Rolle.

Weitere ätiologisch bedeutsame Komponenten sind neurobiologische Veränderungen und die genetische Disposition. Den neurobiologischen Veränderungen wird insofern eine wichtige Rolle zugeschrieben, weil davon ausgegangen wird, dass Störungen in den Transmitter-Systemen im Gehirn ursächlich verantwortlich sind (Wolfersdorf, 1994; Mann und Arango, 1999)

### 1.3.1 Serotonerges System

Zahlreiche Studien wiesen nach, dass eine Unterfunktion des *serotonergen Systems* mit suizidalem Verhalten in Verbindung steht (Mann, 2003). Erniedrigte Konzentrationen von Serotonin und vom Serotonin-Metaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) im Liquor wurden sowohl bei Suizidopfern, als auch bei Patienten mit Schizophrenie oder affektiven Störungen, die später Suizid begingen, nachgewiesen (Roy et al., 1989; Cooper et al., 1992; Nordström et al., 1994; Mann und Arango, 1999).

Je violenter der Suizidversuch, desto niedriger waren die Konzentrationen im Liquor (Mann und Malone, 1997). Es konnte gezeigt werden, dass in Gehirnen von Suizidopfern die Verteilung und Dichte von verschiedenen Serotonin-Rezeptoren (5-HT1A und 5-HT2A) bzw. Serotonin-Transportern (5-HTT) vor allem im präfrontalen Cortex verändert sind (Mann et al., 1996; Arango et al., 1997; Mann und Arango, 1999).

Der Serotonin-Transporter ist an der präsynaptischen Membran von serotonergen Neuronen lokalisiert und für die Wiederaufnahme von freigesetztem Serotonin aus dem synaptischen Spalt verantwortlich. Viele Serotonin-Rezeptoren befinden sich an der postsynaptischen Membran. Da der präfrontale Cortex an der Inhibition impulsiver Reaktionen beteiligt ist, könnten aus einem verminderten Serotonin-Gehalt eine Verhaltensenthemmung und eine Neigung zu aggressivem und impulsivem Verhalten resultieren (Mann und Arango, 1999).

Zusammenfassend scheint es einen Zusammenhang zwischen Unterfunktion des serotonergen Systems und Impulsivität bzw. Aggressivität sowie suizidalem Verhalten zu geben. Deshalb wurden Gene aus dem serotonergen System genauer untersucht.

Bei der Serotoninsynthese haben die Enzyme Tryptophanhydroxylase-1 und -2 (TPH-1 und TPH-2) eine Schrittmacherfunktion. Sie katalysieren die Hydroxylierung von Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan, welches danach zu Serotonin decarboxyliert wird. Eine signifikante Assoziation mit suizidalem Verhalten wurde beim A-Allel des A218C-Polymorphismus im

Intron 7 des TPH-1 durch Rujescu et al. und Bellivier et al. festgestellt (Rujescu et al., 2003a; Bellivier et al., 2004). In einer vorherigen Metaanalyse konnte beim genannten Polymorphismus allerdings keine signifikante Assoziation mit suizidalem Verhalten aufgezeigt werden (Lalovic und Turecki, 2002).

Möglicherweise hat die TPH-2 eine bedeutendere Funktion im Gehirn im Vergleich zur TPH-1, da bei TPH-1-Knock-out-Mäusen nur ein erniedrigter Serotoningehalt im Hippokampus und im frontalen Cortex festgestellt werden konnte (Walther et al., 2003).

Zill et al. (2004) konnten in einer Untersuchung der Assoziation von zehn SNPs im TPH-2-Gen mit suizidalem Verhalten einen signifikanten Zusammenhang mit vollendetem Suizid feststellen (Zill et al., 2004). In einer Studie von Zhou et al. (2005) konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der TPH-2 und suizidalem Verhalten ermittelt werden, während dies weder in einer Studie bei bipolar Erkrankten (De Luca et al., 2004), noch bei schizophrenen Patienten (De Luca et al., 2005) festgestellt werden konnte. Auch bei Untersuchungen von alkoholabhängigen Probanden konnte kein Zusammenhang von suizidalem Verhalten mit Polymorphismen im TPH-1- oder TPH-2-Gen festgestellt werden (Koller et al., 2005; Zill et al., 2007).

Paradoxerweise konnte kein Mangel an serotonergen Neuronen nachgewiesen werden und die Dichte bzw. Aktivität der das Serotonin synthetisierenden Tryptophan-Hydroxylase (TPH) war im Hirnstamm von Suizidopfern, die an schwerer Depression litten, signifikant erhöht (Underwood et al., 1999; Boldrini et al., 2001). Zumindest die letzte Beobachtung spricht gegen eine Unterfunktion des serotonergen Systems, wobei anzumerken ist, dass hier nur der Hirnstamm untersucht wurde und eine möglicherweise auf eine andere cerebrale Stelle beschränkte Unterfunktion nicht untersucht wurde.

### **1.3.2 Noradrenerges System**

Ein weiteres Neurotransmitter-System, das im Zusammenhang mit Suizidalität untersucht wurde, ist das *noradrenerge System*.

Es konnte gezeigt werden, dass im Locus coeruleus in „post-mortem“ Gehirnen von Suizidopfern, die an schwerer Depression litten, weniger noradrenerge Neurone vorhanden waren (Arango et al., 1996). Ferner waren Noradrenalin-Konzentrationen im Hirnstamm von Suizidopfern verringert, wohingegen  $\alpha_2$ -Rezeptoren eine erhöhte Dichte aufwiesen (Ordway et al., 1994).

Hinsichtlich der Aktivität des Schrittmacherenzym der Katecholaminsynthese, der Tyrosinhydroxylase (TH) gibt es in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse. Hier zeigten sich sowohl erhöhte TH-Mengen im Locus coeruleus von Suizidopfern (Ordway et al., 1994), als auch erniedrigte TH-Mengen (Biegon und Fieldust, 1992).

In einer Studie von Persson et al. (1997) konnte eine tendenzielle Assoziation des TH-K1-Allels eines pentaallelischen Short Tandem Repeats mit einem eventuell protektiven Effekt in der Gesamtstichprobe festgestellt werden. Ebenso fand sich eine signifikante Assoziation des TH-K3-Allels mit Suizidversuchen in einer Subgruppe von Patienten mit Anpassungsstörungen (Persson et al., 1997). In einer Studie von Giegling et al. konnte in einer Stichprobe bei zwei weiteren Polymorphismen im TH-Gen dagegen keine Assoziation mit suizidalem Verhalten aufgezeigt werden (Giegling et al., 2008).

Im präfrontalen Cortex von Suizidopfern fand sich zudem eine erhöhte Dichte von  $\beta$ -Rezeptoren, ebenso wie höhere Noradrenalin-Konzentrationen, aber auch eine erniedrigte  $\alpha$ -Rezeptoren-Dichte (Mann et al., 1986; Arango et al., 1993). Diese Befunde könnten als Stressreaktion interpretiert werden, die mit dem bevorstehenden Suizid einhergeht. Starke Angst oder Agitiertheit sind ebenfalls mit erhöhter noradrenerger Aktivität und erhöhtem Suizidrisiko verbunden (Fawcett et al., 1997).

### 1.3.3 Dopaminerges System

Das *dopaminerge System* war bislang nur in wenigen Studien zur Suizidalität Gegenstand der Untersuchung, obwohl es bei depressiven Patienten im Sinne einer reduzierten Funktion verändert ist (Kapur und Mann, 1992). Es konnten keine Veränderungen von mRNA-Konzentrationen der Dopamin-Rezeptoren D1 und D2 sowie der D4-Rezeptor-Dichte im Nucleus caudatus von Suizidopfern gefunden werden (Sumiyoshi et al., 1995; Hurd et al., 1997). Lediglich bei alkoholabhängigen Patienten konnte in einer Studie für einen SNP in der 3'-UTR des Dopamin-D2-Rezeptors eine Assoziation mit einer erhöhten Anzahl von Suizidversuchen und Angst und Depression festgestellt werden (Finckh et al., 1997).

Es wurden erhöhte Cholezystokinin-mRNA-Spiegel im präfrontalen Cortex von Suizidopfern nachgewiesen (Bachus et al., 1997). Das Neuropeptid Cholezystokinin steht im Zusammenhang mit Angst und Psychosen und ist in GABA-Interneuronen und pyramidalen glutamatergen Neuronen im präfrontalen Cortex enthalten, die wiederum von dopaminergen Neuronen erregt werden. Träskman et al. (1981) konnten nachweisen, dass Patienten, die

einen Suizidversuch begangen hatten, erniedrigte Konzentrationen von Homovanillinsäure, dem Hauptmetaboliten von Dopamin, im Liquor vorwiesen. Auch bei Placidi et al. (2001) ließ sich eine Korrelation niedriger Homovanillinsäure-Spiegel im Liquor mit suizidalem Verhalten feststellen.

Giegling et al. (2008) konnten in einer Untersuchung zur Dopa-Decarboxylase, die die Decarboxylierung von L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) zu Dopamin katalysiert, marginale Assoziationen mit Suizid, Gewalt, Ärgerausdruck und Aggression feststellen.

Den drei beschriebenen Transmitter-Systemen ist gemeinsam, dass sie von der in dieser Arbeit untersuchten Monoamin Oxidase A (MAO A) beeinflusst werden (siehe 1.7). Für alle beschriebenen neurobiologischen Veränderungen können neben Umwelteinflüssen auch genetische Veränderungen verantwortlich sein (siehe 1.6).

Zunächst scheint es sinnvoll, sich mit den Suizidmethoden, den Risikofaktoren für suizidales Verhalten und weiteren Faktoren wie Komorbiditäten oder Persönlichkeitsmerkmalen zu befassen, um mögliche Einflüsse aus diesen Bereichen aufzeigen zu können.

#### **1.4 Suizidmethoden**

Grob unterscheiden sich bei den Suizidmethoden „harte und weiche“ bzw. nicht gewaltsame Methoden. Hier hat sich die Klassifikation nach Heilä et al. (1997) bewährt.

Beim vollendeten Suizid finden sich harte Methoden, wie z. B. Erhängen, Erschießen, Ertränken, Öffnen von Arterien, Sturz aus großer Höhe, Sturz vor Fahrzeuge häufiger (50 %), als bei den Suizidversuchen (25 %). Zu den weichen Methoden zählen unter anderem Intoxikationen, Ersticken durch Kohlenmonoxid oder Ertrinken. Harte Methoden finden sich am häufigsten bei Männern (häufigste Methode: Erhängen), bei Patienten mit Psychosen und in zunehmendem Lebensalter (Möller et al., 2005; Brunnhuber et al., 2005).

Die häufigsten Methoden beim Suizidversuch sind Intoxikationen (64 %), gefolgt von Schnitt- und Stichverletzungen (16 %), absichtlichem Verursachen von Verkehrsunfällen (6 %) sowie Erhängen und Hinunterstürzen (4 %). Bei Intoxikationen steht die Einnahme von Hypnotika, Sedativa und Psychopharmaka an erster Stelle. In 50 % der Fälle sind Intoxikationen verbunden mit Alkoholkonsum (Brunnhuber et al., 2005). Frauen neigen eher

dazu, weiche Methoden anzuwenden. Hierbei sind Überdosierungen von Medikamenten führend (Möller et al., 2005).

Die Wahl der Suizidmethode ist abhängig von verschiedenen Faktoren, wie z. B. der Verfügbarkeit von Suizidmitteln, geschlechtsspezifischen Verhaltensweisen oder dem Ausmaß der Autoaggression (Möller et al., 2005). In den USA ist z. B. aufgrund der weiten Verbreitung von Schusswaffen Erschießen die häufigste Suizidmethode bei den Männern. Inwieweit die Kenntnis der Suizidmethode auf die Suizidabsicht oder auf das Persönlichkeitsprofil eines Patienten schließen lässt, ist umstritten und wurde unterschiedlich diskutiert (Schaller et al., 1987).

## **1.5 Risikofaktoren für suizidales Verhalten**

Ziel der Suizidforschung ist die Aufdeckung von Risikofaktoren für suizidales Verhalten, um dadurch Menschen zu identifizieren, die ein hohes Risiko für suizidale Handlungen aufweisen, damit gezielte Prävention geleistet werden kann. Dabei lag die Konzentration bisher meist auf der Beschreibung von diagnostischen und demographischen Faktoren. Einige Risikofaktoren wurden in Studien zusammengetragen.

### **1.5.1 Vorausgegangene Suizidhandlung**

Im Rahmen der Suizidprävention gelten vor allem vorausgegangene Suizidhandlungen als sicherste Prädiktoren für zukünftige Handlungen (Leon et al., 1990; Nordström et al., 1995; Suominen et al., 2004). 20-30 % der Suizidopfer haben einen oder mehrere Suizidversuche in der Vorgeschichte. Die Suizidversuchswiederholungsrate wird auf bis zu 50 % beziffert, und die erneut durchgeführten Suizidhandlungen erfolgen meist relativ kurz aufeinander. Schaller et al. (1987) wiesen darauf hin, dass wiederholte suizidale Handlungen, die zur Beeinflussung der Umwelt eingesetzt werden und nicht mehr den gewünschten Effekt haben, schließlich an Intensität zunehmen und dadurch letztlich auch die Letalität steigern.

In den ersten zwölf Monaten nach einem Suizidversuch ist das Risiko für einen erneuten Suizidversuch besonders hoch. Etwa 35-40 % aller Patienten unternehmen einen weiteren Suizidversuch, 10 % sterben am wiederholten Suizidversuch.

Es wird mit einem Wiederholungsrisiko von circa 1 % pro Jahr gerechnet, was einer Rezidivquote von 5 % nach 5 Jahren entspricht (Brunnhuber et al., 2005).

### 1.5.2 Komorbidität

Das Risiko für Suizidhandlungen wird durch bestehende psychische Erkrankungen deutlich erhöht. Die Subgruppe der affektiven Psychosen hat das höchste Risiko (Suizidalitätsrate 4 % bei allen depressiven Syndromen, 15 % bei stationär behandelten Depressiven). Bei schizophrenen Psychosen fanden sich ähnliche Raten (Mamo, 2007).

Die *lifetime-Suizidversuchsrate* von Patienten mit Depression liegt in einigen Studien bei ca. 47-60 % (Rich et al., 1986; Arato et al., 1988; Lesage et al., 1994). Bei 9-33 % aller Suizide finden sich Patienten mit Borderline Persönlichkeitsstörungen. Darüber hinaus zeigen sich bei 60-78 % von Borderline Patienten suizidale Handlungen in der Vorgeschichte (Kolla et al., 2008).

Eine weitere wichtige Gruppe stellen Patienten mit Suchterkrankungen dar (Murphy, 1988; Rich und Runeson, 1995). In Autopsie-Studien zeigte sich, dass ca. 19 % – 63 % aller Suizidopfer an einem Substanzmittelmissbrauch litten, wovon in der größten Gruppe alkoholabhängige Patienten zu finden waren. Das Suizidrisiko ist demnach bei Patienten mit Substanzmittelmissbrauch, hier vor allem bei Alkohol, deutlich gesteigert (Schneider, 2009).

Chronisch Kranke mit geringer Heilungsaussicht (Suizidrisiko z. B. bei Dialysepatienten 100-400-fach erhöht) und Personen mit erworbener und bleibender schwerer körperlicher Behinderung sind weitere Risikogruppen (Schaller et al., 1987; Schmidtke et al., 1996; Klimke 2002). Auch bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems lässt sich ein deutlich erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten feststellen, wie z. B. bei cerebralen Insulten bzw. Kopfverletzungen (Lishman, 1988), bei Epilepsie (Brent, 1986) und bei Chorea Huntington (Schoenfeld et al., 1984).

### 1.5.3 Soziodemographische Aspekte

Ein erheblicher Anteil an der Gesamtzahl der Suizidhandlungen betrifft aber auch nicht psychisch oder organisch Kranke. Es sind Menschen, die auf eine akute Belastungssituation,

die als unerträglich angesehen wird, mit einer Kurzschlusshandlung reagieren und möglicherweise nicht über ausreichende Coping-Mechanismen verfügen (Brunnhuber et al., 2005). Auch ältere und einsame Menschen (hier vor allem Zunahme des Suizidrisikos bei Männern) gelten als Risikogruppe für mögliche Suizidhandlungen (Schaller et al., 1987; Schmidtke et al., 1996; Klimke 2002).

Die Berufsqualifikation, ein bestehendes Arbeitsverhältnis bzw. Arbeitslosigkeit und wirtschaftliche Faktoren können Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Suizidhandlung haben (Platt, 1984; Dudley et al., 1998). Ein erhöhtes Risiko ist bei Studenten und Ärzten (hier besonders Psychiatern) festzustellen. Bei Ärzten ist auffällig, dass vor allem die Suizidraten der Frauen denen der Männer nahezu angeglichen sind (Schaller et al., 1987).

Ein niedriges Risiko konnte bei Geistlichen festgestellt werden (Schaller et al., 1987). Als protektive Variablen scheinen ein ausgesprochenes Verantwortungsgefühl gegenüber der Familie, die Angst vor der Ablehnung der Tat durch das soziale Umfeld und moralische Einwände gegen einen Suizid zu sein (Malone et al., 2000). Nach Althaus und Hegerl (2003) ist eine ausreichend über das Problem der Suizidalität aufgeklärte Gesellschaft und ein im Umgang mit suizidalen Patienten geschultes Gesundheitswesen als protektiv zu werten.

#### **1.5.4 Gesellschaftliche Faktoren und Imitation**

Unterschiede in der Höhe der Suizidraten einzelner Länder machen laut Möller et al. (2005) deutlich, dass gesellschaftliche Faktoren für die Häufung von Suizidhandlungen mitverantwortlich sind. Als zusätzlichen Risikofaktor sehen sie die Enttabuisierung des Suizids in den letzten Jahren an, wie z. B. die philosophischen Ausführungen von Améry (1976), der den Suizid als Akt höchster Willensfreiheit des Menschen feierte.

Auch die Imitation muss als Risikofaktor angesehen werden. Beispielsweise können Berichte in den Medien oder Suizide bzw. Suizidversuche im sozialen Umfeld einer Person diese zu eigenen suizidalen Verhaltensweisen anregen (Gould, 1990). Das bekannteste Beispiel aus der Literatur ist Goethes „Die Leiden des jungen Werther“. Nach dessen Veröffentlichung kam es in Europa zu einer Suizidwelle, in der sogar die Suizidmethode nachgeahmt wurde. In einigen Ländern zog dies ein Verbot des Textes nach sich (Schmidtke und Häfner, 1988).

### 1.5.5 Persönlichkeitsmerkmale

Die Verhaltensweisen von Suizidenten lassen erkennen, dass Suizidhandlungen oft ohne Planung und ohne die Konsequenzen zu bedenken impulsiv erfolgen. Mehr als 50 % aller suizidalen Handlungen erfolgen in einem Zeitraum von fünf Minuten des „darüber Nachdenkens“. Selbst bei Patienten, die den Suizid planen, entscheidet letztlich der Impuls über die Handlung (Jamison, 2000).

Plutchik (1997a; 1997b) versteht Aggressivität und auch Suizidalität als Teil einer gestörten Impulskontrolle. Apter und Ofek (2001) sehen Impulsivität als Risikofaktor für suizidales Verhalten und als ein Persönlichkeitsmerkmal von Suizidpatienten. Suizidale Patienten weisen im Vergleich zu psychisch erkrankten Patienten ohne suizidale Vorgeschichte einen Mangel an Impulskontrolle auf.

Dies zeigte sich auch in einer Verlaufskontrolle von Suizidversuchspatienten über ein Jahr. Hier ließ sich zeigen, dass Patienten mit wiederholten Suizidversuchen impulsiver waren, als solche mit nur einem Versuch (Jamison, 2000).

Die Neigung zur Suizidalität wird häufig mit Persönlichkeitsmerkmalen wie Aggressivität, Ängstlichkeit, Hoffnungslosigkeit, Isolation, geringer Selbstachtung sowie der mangelnden Fähigkeit zur Problemlösung und Willensbildung bzw. Persönlichkeitsstörungen assoziiert (Apter et al., 1993; Pollock und Williams, 2001; Daskalopoulou et al., 2002; Baud et al., 2005; Jollant et al., 2005).

Borderline Persönlichkeitsstörungen und Anpassungsstörungen sind laut einigen Autoren am häufigsten mit suizidalem Verhalten vergesellschaftet (Frances et al., 1986; Runeson, 1989; Soloff et al., 1994; Kolla et al., 2008). Charakteristisch für Borderline Persönlichkeitsstörungen sind ausgeprägte Aggressivität und Impulsivität.

Auch genetische Faktoren sind Risikofaktoren für suizidale Handlungen. Diese These wird durch Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien gefestigt, auf die im nächsten Abschnitt näher eingegangen wird.

## 1.6 Genetik suizidalen Verhaltens

### 1.6.1 Genetische Variabilität im menschlichen Genom

Die Gesamtheit des genetischen Materials einer Zelle oder eines Organismus wird als Genom bezeichnet. Für den Menschen wurde das Genom nahezu vollständig sequenziert. Dabei wurden 20.000 bis 25.000 Gene identifiziert. Werden zwei beliebige menschliche Genome miteinander verglichen, wird eine Übereinstimmung von 99,9 % festgestellt. Die verbleibenden 0,1 % repräsentieren in etwa 3 Millionen Sequenzunterschiede. Somit besteht eine große genetische Variabilität zwischen den Individuen einer Spezies.

Ein Teil der Sequenzunterschiede ist für die phänotypische Variabilität eines jeden Einzelnen zuständig, ist also verantwortlich für individuelle Unterschiede im Aussehen, in Talenten, in der Persönlichkeit und in der Diathese. Der größere Teil dieses Erbmaterials bleibt vermutlich ohne phänotypische Ausprägung. Für die Erklärung und Erforschung bestimmter Krankheiten ist die Kenntnis über die Sequenzvarianten, die für phänotypische Variabilität und Krankheitsdisposition verantwortlich sind, von außerordentlichem Interesse.

Die meisten Varianten der 3 Millionen Nukleotidvarianten finden sich vor allem in Introns sowie in den Desoxyribonukleinsäure-(DNA)-Regionen, die nicht in messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) transkribiert werden (Plomin et al., 1999). Varianten, die einen einzelnen Basenaustausch darstellen, werden als *single nucleotide polymorphism (SNP)* bezeichnet. Bis heute wurden bereits mehrere Millionen SNPs identifiziert und genauen chromosomalen Positionen zugeordnet.

### 1.6.2 Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien

In der Suizidforschung haben sich unterschiedliche Methoden mit dem Ziel entwickelt, Umwelteinflüsse von Vererbungsfaktoren abgrenzen zu können. Hierzu eignen sich besonders Studien, in denen Verwandtschaftsverhältnisse mit eingehen.

### 1.6.2.1 Familienstudien

Schon im Jahr 1838 hatte Esquirol Familien beobachtet, in denen gehäuft Suizide vorkamen (Esquirol, 1838). Obwohl sich einzelne *Familienstudien* bezüglich bestimmter Variablen, wie Probandenauswahl, unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. psychiatrische Vorerkrankungen) oder Auswahl der Vergleichsgruppe unterscheiden, weisen sie einheitlich darauf hin, dass innerhalb der Familien von Menschen, die einen Suizidversuch unternehmen oder an Suizidhandlungen versterben, eine höhere Suizidrate nachweisbar ist. Insgesamt gibt es eine große Anzahl von unterschiedlichen Studien zum Suizidverhalten in Familien, in denen fast durchweg erhöhte Suizidraten bei Angehörigen von Suizidenten gefunden wurden (Garfinkel et al., 1982; Roy, 1983; Tsuang, 1983; Linkowski et al., 1985; Mitterauer, 1990; Maier, 1995; Foster et al., 1999; Powell et al., 2000; Agerbo et al., 2002; Qin et al., 2002; Tsai et al., 2002; Qin et al., 2003; Runeson und Asberg, 2003; Baldessarini und Hennen, 2004; Bondy et al., 2006).

Einige Studien zeigten ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten bei Kindern, deren Eltern Suizidhandlungen durchführten bzw. vor allem bei vollendetem Suizid der Eltern (Koplin und Agathen, 2002; Cerel und Roberts, 2005; Sörensen et al., 2009). Bei Kindern von Eltern mit affektiven Störungen, Substanzmittelmissbrauch und Abhängigkeitssyndromen, kriminellem Verhalten und Aggression und allen Formen psychischer Störungen findet sich ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Suizidhandlungen (Roy, 1983; Brent et al., 1994; Maier, 1995). Diese Feststellungen lassen darauf schließen, dass suizidales Verhalten nicht unabhängig von assoziierten psychopathologischen Bedingungen übertragen wird. Allerdings erhöht die familiäre Belastung bei Familien, in denen Suizidversuche und vollendete Suizide vorkamen, das Suizidrisiko der untersuchten Fälle in diagnoseübergreifender Form. Es gibt eine familiäre Häufung teilweise abhängig und teilweise unabhängig von psychiatrischen Erkrankungen (Maier, 1995).

Jamison (2000) konnte einen Zusammenhang mit den Suizidmethoden herstellen. Bei Suizidenten, die gewaltsame Methoden anwendeten, ist eine familiäre suizidale Belastung besonders häufig, dann vor allem mit ebenfalls gewaltsamen Suizidmethoden. Darüber hinaus stellte sie fest, dass die Beteiligung erblicher Faktoren bei der Ausbildung psychiatrischer Erkrankungen stärker ist, als bei der Entstehung suizidalen Verhaltens.

Der Anwendung von Gewalt in der Familie steht eine große Bedeutung zu. Das Verhalten von Eltern jugendlicher Suizidenten ist im Vergleich zu Kontrollen durch höhere Aggressions- und Konfliktraten gekennzeichnet (Hawton et al., 2003). Der Aggressivität und Reizbarkeit liegt eine genetische Komponente zugrunde (Coccaro et al., 1993), die eventuell mit der genetischen Komponente der Suizidalität identisch ist.

In einer der bis dato größten Studie mit 14.400 Suizidenten und 144.400 Kontrollpersonen konnte gezeigt werden, dass das Risiko für einen Suizidversuch um den Faktor 4,2 gesteigert ist, wenn die Mutter einen Suizidversuch durchgeführt hatte. Bei einem Suizidversuch des Vaters war das Risiko um den Faktor 3,3 erhöht. Hatte ein Geschwisterteil einen Suizidversuch unternommen, war das Risiko um den Faktor 4,5 erhöht und wenn generell ein Familienmitglied einen Suizidversuch unternommen hatte, um den Faktor 3,7 erhöht. Hatten sich zwei oder mehr Familienmitglieder versucht zu suizidieren, dann war das Risiko für einen Suizidversuch um den Faktor 7,3 erhöht (Mittendorfer-Rutz et al., 2008).

Zusammenfassend kann eine Aussage zur Genetik der Suizidalität im Rahmen von Familienstudien allein nicht ausreichen, denn suizidales Verhalten könnte in den betroffenen Familien auch „erlernt“ sein. Hier können Zwillings- und Adoptionsstudien hilfreich sein.

### **1.6.2.2 Zwillingsstudien**

*Zwillingsstudien* vergleichen die Konkordanz von monozygoten (eineiigen) Zwillingen, bei denen eine nahezu vollkommen gleiche genetische Identität vorliegt, mit der von dizygoten (zweieiigen) Zwillingen, die nur ungefähr 50 % ihrer Gene teilen.

In einer großen australischen *Zwillingsstudie* mit knapp 6.000 Zwillingen wurde gezeigt, dass das Risiko für einen monozygoten Zwilling, ernstzunehmendes suizidales Verhalten zu zeigen, bei 23,1 % lag, wenn der Zwillingspartner einen ernsthaften Suizidversuch vollzogen hatte. Dies war auf die gesamte Stichprobe bezogen ein um 17,5-fach höheres Risiko (Statham et al., 1998).

In einer Studie von Roy et al. (1991) wurden 62 monozygote und 114 dizygoten Zwillingspaare untersucht, von denen einer oder beide Suizid begangen hatten. 7 der 62 monozygoten (11,3 %) und 2 der 114 dizygoten (1,8 %) Paare waren konkordant für Suizid, es hatten somit

beide Zwillinge Suizid begangen. Diese deutlich höhere Konkordanzrate bei den eineiigen Zwillingspaaren macht eine teilweise genetische Veranlagung suizidalen Verhaltens wahrscheinlich.

In einer weiteren Studie von Roy et al. (1995) konnten ähnliche Ergebnisse beobachtet werden. Hier hatten sich 38,5 % der eineiigen Zwillinge (10 von 26 Paaren), deren Zwillingspartner Suizid begangen hatte, selbst suizidiert. Keiner der 9 überlebenden zweieiigen Zwillinge hatte Suizid unternommen.

### 1.6.2.3 Adoptionsstudien

Zur Differenzierung zwischen genetischen und umweltbedingten Einflüssen auf Individuen eignen sich auch *Adoptionsstudien*. Wenn es eine genetische Komponente für Suizidverhalten gibt, so müsste die Suizidrate in den biologischen Familien von adoptierten Kindern, die suizidales Verhalten zeigen, höher sein, als in deren Adoptivfamilien. Es gibt nur wenige Adoptionsstudien, die sich mit suizidalem Verhalten beschäftigen. Schulsinger et al. (1979) untersuchten in ihrer Studie 57 Adoptivkinder, die sich suizidierten. Diese wurden mit Kontroll-Adoptivkindern ohne Suizidanamnese verglichen. Die Autoren fanden eine deutlich erhöhte Suizidrate in den biologischen Familien der Adoptivkinder mit Suizid. Dabei hatten 12 der biologischen Verwandten der Suizidpatienten ebenfalls einen Suizid begangen, während sich nur 2 der biologischen Verwandten der Kontrollgruppe suizidierten. In den Adoptivfamilien beider Gruppen fanden die Autoren keine Suizide (Schulsinger et al., 1979; Jamison, 2000). Nur bei 6 der 12 Verwandten mit Suizid fand Kontakt zu psychiatrischen Einrichtungen statt. Dies ließ die Autoren annehmen, dass die genetische Komponente der Suizidalität nicht auf die genetische Komponente von assoziierten psychiatrischen Störungen zurückzuführen sei (Schulsinger et al., 1979; Jamison, 2000), was auch in einer Studie von Qin und Kollegen postuliert wurde (Qin et al., 2002).

### 1.6.3 Assoziationsstudien

Assoziationsstudien untersuchen, ob spezifische genetische Marker (z. B. SNPs) in einer untersuchten Population eine unterschiedliche Häufigkeit aufweisen, ob z. B. ein Allel oder Genotyp häufiger bei erkrankten als bei gesunden Probanden vorkommt. Die Attraktivität von

Assoziationsstudien liegt darin, dass sich auch Suszeptibilitätsgene mit geringeren krankheitsinduzierenden Effekten detektieren lassen.

Ziel von Assoziationsstudien ist es, einen Zusammenhang zwischen potenziell funktionell relevanten Genvarianten oder Haplotypen in einem Kandidatengen und einer Diathese für suizidales Verhalten zu detektieren. Ein Haplotyp ist eine einem einzelnen Chromosom zuzuordnende und an einer oder mehreren polymorphen Stellen lokalisierte Sequenz von Nukleotiden. Dieser kann für ein Gen, eine chromosomale Region oder für ein beliebig langes DNA-Segment definiert sein. Von Assoziation wird dann gesprochen, wenn der spezifische genetische Marker in der untersuchten Population z. B. häufiger bei Menschen mit suizidalem Verhalten auftritt, als in einer gesunden Kontrollgruppe.

Als Gene, die in Assoziationsstudien untersucht werden, kommen funktionelle oder positionelle Kandidatengene in Frage. Bei funktionellen Kandidatengenen handelt es sich um solche, die sich aus Hypothesen über die Pathophysiologie der Suizidalität ergeben. Positionelle Kandidatengene hingegen ergeben sich aus Kopplungsstudien, das heißt es werden Gene untersucht, welche in chromosomalen Regionen liegen, die in Kopplungsstudien eine signifikante Assoziation mit der Suizidalität aufwiesen.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über ausgewählte Assoziationsstudien verschiedener Gene, die im Zusammenhang mit Suizidalität geprüft wurden. Besonders gut wurde das Serotonin-Transporter-Gen (5-HTT) untersucht und in zwei Meta-Analysen als positiv mit der Suizidalität assoziiert bestätigt (Anguelova, 2003; Lin und Tsai, 2004). Ein weiteres Gen, das mit Suizidalität assoziiert zu sein scheint, ist das Tryptophan-Hydroxylase-Gen (TPH-1), das ebenfalls in zwei Meta-Analysen untersucht wurde (Rujescu, 2003a; Bellivier, 2004). Für alle anderen Gene gibt es bis dato keine eindeutige Evidenz.

**Tab. 2: Auswahl von Suszeptibilitätsgenen der Suizidalität**

<b>Gen</b>	<b>Studie</b>	<b>Assoziation</b>
TPH-1	Rujescu et al., 2003a	Positiv
	Bellivier et al., 2004	Positiv
TPH-2	Zill et al., 2004	Positiv
	De Luca et al., 2004	Negativ
5-HTT	Anguelova et al., 2003	Positiv
	Lin und Tsai, 2004	Positiv
5-HT1A	Lemondé et al., 2003	Positiv
	Huang et al., 2004b	Negativ
5-HT1B	New et al., 2001	Positiv
	Huang et al., 1999	Negativ *
5-HT2A	Anguelova et al., 2003	Negativ
COMT	Rujescu et al., 2003b	Negativ
	Ono et al., 2004	Positiv
	Nolan et al., 2000	Positiv
DRD2	Finckh et al., 1997	Positiv
	Ho et al., 2000	Negativ
p75NTR	Kunugi et al., 2004	Positiv

Tryptophanhydroxylase-1 (TPH-1); 5-Hydroxytryptamintransporter (5-HTT); 5-Hydroxytryptaminrezeptor 1A, 1B, 2A (5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A); Catechol-O-Methyltransferase (COMT); Dopaminrezeptor D2 (DRD2); Neurotrophinrezeptor (p75NTR).

\* Neun weitere Studien zeigten keine Assoziation des 5-HT1B-Rezeptors mit Suizidalität (Nishiguchi et al., 2001; Arango et al, 2003; Huang et al., 2003; Pooley et al., 2003; Rujescu et al., 2003c; Turecki et al, 2003; Hong et al., 2004; Stefulj et al., 2004; Tsai et al., 2004).

Das in dieser Arbeit untersuchte Monoamin Oxidase A-Gen wurde ebenfalls bereits in verschiedenen Assoziationsstudien in Zusammenhang mit Suizidalität evaluiert (Tabelle 3, Seite 22).

## 1.7 Die Monoamin Oxidase

Die Monoamin Oxidase (MAO) ist ein Enzym, welches biogene Amine in ihre korrespondierenden Aldehyde (erstes Dehydrierungsprodukt primärer Alkohole) umwandelt. Biogene Amine sind durch Decarboxylierung von Aminosäuren entstehende Verbindungen mit verschiedenen physiologischen Funktionen (Löffler und Petrides, 2003).

Die MAO ist vor allem zuständig für den Abbau von Neurotransmittern wie Serotonin, Noradrenalin und Dopamin (Löffler und Petrides, 2003; Berg et al., 2003).

Johnston (1968) war der erste, der die Existenz von zwei unterschiedlichen Formen der MAO im Gehirn identifizierte, die Monoamin Oxidase A (MAO A) und die Monoamin Oxidase B (MAO B). Dies gelang ihm durch den Nachweis, dass die MAO A gegenüber der MAO B sensitiver für einen bestimmten Inhibitor war. Durch Klonierung von MAO A und MAO B konnte schließlich eindeutig bewiesen werden, dass die beiden Formen der Monoamin Oxidase aus verschiedenen Polypeptiden bestehen (Bach et al., 1988; Lan et al., 1989).

### 1.7.1 Vorkommen und Lokalisation der Monoamin Oxidase

Sowohl die MAO A als auch die MAO B befinden sich im gesamten Gehirn intrazellulär in der äußeren Membran der Mitochondrien.

Die MAO kommt bei Säugetieren in nahezu allen Zelltypen außer in Erythrozyten vor (Blaschko, 1974). Die Aktivität der MAO kann in gezüchteten menschlichen Haut-Fibroblasten, die überwiegend MAO A und in Blutplättchen oder Lymphozyten, die vorwiegend MAO B exprimieren, gemessen werden (Bond und Cundall, 1977; Edelstein et al., 1978).

Die größte Menge an MAO A befindet sich beim Erwachsenen in der Plazenta, der Leber und dem Darm, die größte Menge an MAO B findet sich im Gehirngewebe (hier besonders in Astrozyten und serotonergen Neuronen), wengleich die relative Menge der beiden Formen möglicherweise vom Alter abhängig ist (Grimsby et al., 1990).

Im Zentralen Nervensystem ist die MAO A in erster Linie in den Zellkörpern und Dendriten von Katecholamin-Zellgruppen, wie z. B. den Zellen der Substantia nigra, des Locus

coeruleus, des Nucleus subcoeruleus und der periventriculären Region des Hypothalamus lokalisiert. Die MAO B findet sich in Serotonin-Zellgruppen, wie z. B. den Zellen des Nucleus raphe dorsalis und des Nucleus centralis superior, in Gliaastrozyten und in weniger großem Ausmaß in histaminergen Zellen des posterioren Hypothalamus (Westlund et al., 1988; Kitahama et al., 1991). Dopaminerge Neurone weisen geringe Mengen von MAO A auf, besitzen aber keine MAO B (Westlund et al., 1988; Konradi et al., 1989). Neurone des Nucleus coeruleus und des Hypothalamus zeigen sowohl MAO A- als auch MAO B-Aktivität, was darauf hindeutet, dass dieselben Zellen beide MAO-Formen exprimieren können (Sket und Pavlin, 1985; Westlund et al., 1988).

Das MAO A-Gen ist auf dem X-Chromosom lokalisiert und liegt (zusammen mit dem MAO B-Gen) zwischen den Chromosomenbanden Xp 11.23 und Xp 11.4 (Ozelius et al., 1988; Chen et al., 1992). Die unterschiedlichen katalytischen Aktivitäten der beiden Monoamin Oxidasen liegen in ihren Aminosäuresequenzen begründet, die eine ca. 70 %-ige Übereinstimmung untereinander aufweisen (Lan et al., 1989). Sie bestehen aus 15 Exons und haben eine identische Intron-Exon-Struktur, was darauf hindeutet, dass diese zwei Gene vom selben Urgen abstammen (Grimbsy et al., 1991).

Aufgrund ihrer Rolle im Stoffwechsel serotonerger, noradrenerger und dopaminerger Transmittersysteme, die alle möglicherweise eine Rolle in der Neurobiologie suizidalen Verhaltens spielen, wird das MAO A-Gen auch als Kandidatengen für suizidales Verhalten angesehen.

### **1.7.2 Monoamin Oxidase unter dem Gesichtspunkt menschlichen Verhaltens**

Es gibt inzwischen mehrere Hinweise darauf, dass die MAO A eine wichtige Rolle in der Kontrolle von Aggression und Impulsivität spielt. Ziel von Untersuchungen ist es z. B. herauszufinden, welche Einflüsse die MAO bereits bei der Entwicklung des Zentralen Nervensystems hat.

Cases et al. (1995) fielen knock-out Mäuse, bei denen eine Deletion im MAO A-Gen vorlag, mit gesteigerter Aggression bei männlichen erwachsenen Tieren auf. Beim Mäusenachwuchs mit ausgeschaltetem MAO A-Gen zeigten sich zum einen eine 9-fach erhöhte Serotoninkonzentration und zum anderen Änderungen in der Zellstruktur des

somatosensorischen Cortex, die im Erwachsenenalter unverändert blieben. Bei Blockade der Serotoninsynthese traten diese Veränderungen nicht auf, woraus die Autoren schlossen, dass eine erhöhte Serotoninkonzentration im zentralen Nervensystem während der Hirnentwicklung für diese Veränderungen verantwortlich ist. Darüber hinaus induziert auch bereits die Inhibition der MAO A pathologisch aggressives Verhalten bei heranwachsenden Mäusen (Mejia et al., 2002). Es ist daher denkbar, dass die MAO A sowohl einen Einfluss auf die Hirnentwicklung besitzt, wie auch aggressives Verhalten fördert. Inwieweit diese Beobachtungen kausal zusammenhängen ist noch nicht bekannt.

In einer großen holländischen Familie konnten Brunner et al. (1993a; 1993b) nachweisen, dass eine Mutation im MAO A-Gen bei den männlichen Mitgliedern dieser Familie mit geistiger Retardierung sowie impulsivem und aggressivem Verhalten einhergeht. Bei den Untersuchten zeigte sich eine Mutation im MAO A-Gen von C auf T an Position 936, welche zu einer trunkierten MAO A führte (Entstehung eines Stop-Codons im Exon 8). Bei diesen männlichen Familienmitgliedern konnte eine veränderte Metabolisierung von Serotonin, Dopamin und Noradrenalin nachgewiesen werden.

In einer Studie von Caspi et al. (2002) wurde eine Gesamtzahl von 1037 Kindern, davon 52 % männlich, von der Geburt bis zum Alter von 26 Jahren beobachtet. 8 % der untersuchten Kinder wurden im Lebensalter von 3 bis 11 Jahren schwer misshandelt, 28 % erlitten wahrscheinliche Misshandlungen, 64 % wurden nicht misshandelt. Diejenigen mit einer geringen MAO A-Aktivität entwickelten anschließend viel wahrscheinlicher antisoziales Verhalten, zeigten häufiger unrechtes Betragen, neigten eher zu gewalttätigem Verhalten oder wurden häufiger für Gewalttaten verurteilt, als diejenigen mit hoher MAO A-Aktivität.

Die Unfähigkeit, Aggression oder Impulsivität aufgrund einer Fehlfunktion der MAO A zu kontrollieren, könnte somit einen Einfluss auf suizidales Verhalten zeigen. Schon in den 1970er Jahren wiesen Autoren in Studien darauf hin, dass es eine mögliche Wechselbeziehung zwischen erniedrigten MAO A-Spiegeln in Thrombozyten und Suizidversuchen bzw. vollendeten Suiziden geben könnte (Gottfries et al., 1975; Buchsbaum et al., 1976; 1977). Dies wurde in vielen darauf folgenden Studien ebenfalls bestätigt (Meltzer und Arora, 1986; Sherif et al., 1991; Stalenheim et al., 1997; Tripodanakis et al., 2000; Du et al., 2002). Allerdings konnten einige andere Studien dagegen keinen Hinweis erbringen, dass dieser Zusammenhang zwischen der MAO A-Aktivität und Suizidalität besteht (Mann und Stanley, 1984; Kunugi, 1999; Pooley et al., 2003; Huang et al., 2004a).

**Tab. 3: Assoziation von MAO A-Aktivität und Suizidalität**

<b>Studie</b>	<b>Assoziation MAO A-Aktivität und Suizidalität</b>
Gottfries et al., 1975	Positiv
Buchsbaum et al., 1976	Positiv
Buchsbaum et al., 1977	Positiv
Meltzer und Arora, 1986	Positiv
Sherif et al., 1991	Positiv
Stalenheim et al., 1997	Positiv
Tripodianakis et al., 2000	Positiv
Du et al., 2002	Positiv
Mann und Stanley, 1984	Negativ
Kunugi, 1999	Negativ
Pooley et al., 2003	Negativ
Huang et al., 2004a	Negativ

Die oben genannten Studien befassen sich mit erniedrigten MAO A-Spiegeln im Blut, was aber nicht zwangsläufig auf eine erniedrigte MAO A-Aktivität in für Suizid relevanten Hirnregionen spricht.

Bestimmte Variablen wie z. B. das Alter, das Geschlecht oder Medikamenteneinnahme haben einen möglichen Einfluss auf die Menge bzw. das Vorhandensein bestimmter Enzyme im menschlichen Körper (Fowler et al., 1982; Engstrom et al., 1997). Daher ist es von Interesse, die genetischen Polymorphismen des MAO A-Gens genauer zu betrachten.

Im MAO A-Gen existieren häufig vorkommende Polymorphismen: Ein aus zwei Nukleotiden bestehender Polymorphismus in der Nähe von Exon 2 (dinucleotide repeat polymorphism, MAOA-CA) (Black et al., 1991); ein 23 bp „variable number of tandem repeats“ (MAOA-VNTR) in der Nähe von Exon 1 (Hinds et al., 1992); zwei funktionelle Restriktions-Fragmentlängen-Polymorphismen (Fnu4HI und EcoRV) (Lim et al., 1994; Rubinsztein et al., 1996) und ein 30 bp funktioneller VNTR (MAOA-uVNTR) in der Promoter-Region (Sabol et al., 1998).

Der Polymorphismus rs6323 (G74286T) wurde 1991 von Hotamisligil und Breakefield bei Untersuchungen an menschlichen Fibroblastenstrukturen, die starke Schwankungen in ihrer MAO A-Aktivität aufwiesen, entdeckt. Der untersuchte Basenaustausch von G → T an Position 941 führt zu einer zusätzlichen Erkennungssequenz für das Restriktionsenzym FNU IV HI und war mit einem weiteren Basenaustausch von T → C an Position 1460 (EcoRV) zu 100 % gekoppelt. Zellen mit diesen genetischen Varianten (941T und 1460C) zeigten die Tendenz zu einer erniedrigten MAO A-Aktivität. Die Aminosäuresequenz des Enzyms bleibt vom Austausch der Basen unbeeinflusst, da die dritte Base eines Codons ausgetauscht wird, führt aber zu einer veränderten Enzymaktivität bei humanen Fibroblasten (Hotamisligil und Breakefield, 1991).

### 1.7.3 Vorbefunde aus Assoziationsstudien mit MAO A-Polymorphismen

Das MAO A-Gen besitzt den bereits erwähnten „variable number of tandem repeats“ (MAOA-VNTR) Polymorphismus in der Promoter-Region. Die 30bp Wiederholung kommt in 3, 3.5, 4 oder 5 Kopien vor, wobei Allele mit 3.5 oder 4 Kopien 2 – 10 mal effizienter transkribiert werden, als die mit 3 oder 5 Kopien (Sabol et al, 1998). Deckert et al. (1999) konnten diese Ergebnisse weitestgehend bestätigen, wobei sie feststellten, dass zusätzlich auch das Allel mit 5 Kopien mit einer höheren Transkriptionsrate assoziiert war. In verschiedenen ethnischen Gruppen sind nur die Allele mit 3 oder 4 Kopien häufig vertreten (Sabol et al, 1998; Huang et al., 2004a).

Ergebnisse aus Assoziationsstudien von MAO A-Polymorphismen und suizidalem Verhalten sind teilweise widersprüchlich. Ho et al. (2000) fanden heraus, dass innerhalb einer Patientengruppe mit affektiver bi- oder unipolarer Störung der mit dem EcoRV gekoppelte Fnu4HI-Polymorphismus nur bei Frauen vermehrt mit suizidalem Verhalten assoziiert war, nicht aber bei Männern bzw. der gesamten Stichprobe. Du et al. (2002) konnten einen Zusammenhang des EcoRV-Polymorphismus mit Suiziden bei depressiven Männern, nicht jedoch Frauen bzw. der gesamten Stichprobe finden. Courtet et al. (2005) fanden eine Assoziation mit violenten Suiziden bei Männern. Andere Arbeitsgruppen fanden dagegen keine signifikanten Zusammenhänge mit suizidalem Verhalten (Pooley et al., 2003; Huang et al., 2004a) oder Suiziden (Ono et al., 2002). Im Zusammenhang mit spezifischen Diagnosen, wie z. B. Patienten mit affektiver Störung (Kunugi et al., 1999), Schizophrenien (De Luca et

al., 2006), bipolaren Störungen (De Luca et al., 2005) oder bei Heroinabhängigen (Gerra et al., 2004) fanden sich auch keine signifikanten Zusammenhänge.

Dagegen sprechen viele Studien von einem Zusammenhang von MAO A und impulsivem, aggressivem Verhalten (Brunner et al., 1993a; 1993b; Gerra et al., 2004; Ibanez et al., 2000; Manuck et al., 2000). Darüber hinaus gibt es eine positive Korrelation zwischen MAO A-Polymorphismen und einigen psychiatrischen Diagnosen, z. B. bipolar affektive Störung (Ho et al., 2000), generalisierte Angststörung (Tadic et al., 2003), Borderline Persönlichkeitsstörung (Ni et al., 2007) oder pathologisches Glücksspiel (Ibanez et al., 2000).

## 2. Fragestellung

Die Ergebnisse aus Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien stimmen darin überein, dass suizidales Verhalten eine genetische Komponente aufweist. Zahlreiche Assoziationsstudien weisen darauf hin, dass diese genetischen Faktoren unabhängig von denen für zugrunde liegende psychiatrische Erkrankungen zu sein scheinen. Dies wirft nicht nur Fragen auf, welche die Identifikation solcher Gene angehen, sondern auch Fragen bezüglich Charaktereigenschaften, welche die Anfälligkeit für suizidales Verhalten erhöhen.

Untersuchungen im serotonergen Neurotransmittersystem und im Besonderen der Monoamin Oxidase A zeigten, dass die gestörte Degradation biogener Amine eine Schlüsselrolle in der Entstehung suizidalen Verhaltens spielt. Aus den Studien geht hervor, dass aus der singulären Betrachtung der MAO A-Aktivität keine befriedigenden Schlüsse gezogen werden können. Vielmehr muss die genetische Variabilität der MAO A genauer untersucht werden, um ihren möglichen Einfluss auf Suizidalität zu entschlüsseln.

Gegenstand unserer Assoziationsstudie war die Untersuchung, ob der funktionelle Polymorphismus Fnu4HI (rs6323) in Exon 8 einen Einfluss auf suizidales Verhalten hat. Des Weiteren wurden die Suizidart und die zugrunde liegende psychiatrische Diagnose bewertet, um mögliche Interaktionen zu detektieren. Da die MAO A mit impulsivem und aggressivem Verhalten assoziiert zu sein scheint, wurde zusätzlich der untersuchte SNP im Zusammenhang mit dem Persönlichkeitsmerkmal Ärgerverarbeitung untersucht.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Auswahl der Stichprobe und ihre Beschreibung**

Insgesamt wurden 479 Probanden in die Studie aufgenommen. Von diesen hatten 151 Patienten einen Suizidversuch unternommen. In der gesunden Kontrollgruppe befanden sich 328 Personen. In der Gruppe der Patienten mit Suizidversuch waren 98 Frauen und 53 Männer. Das Durchschnittsalter der Probanden in der Kontrollgruppe lag bei 46 Jahren (+/- 15 Jahre, von 19 - 79 Jahre), das Durchschnittsalter in der Gruppe der Suizidpatienten bei 40 Jahren (+/- 13 Jahre, von 18 - 73 Jahre).

Aufgenommen wurden nur miteinander nicht verwandte Personen deutscher Abstammung. Die Studie wurde mit Zustimmung der lokalen Ethikkommission durchgeführt. Die Teilnehmer der Studie wurden über den Ablauf und das Ziel der Studie ausführlich aufgeklärt. Alle unterschrieben eine Einverständniserklärung über die Verwendung ihrer Daten und der Blutproben.

##### **3.1.1 Patienten mit vollzogenem Suizidversuch**

Die 151 Patienten mit Suizidversuch wurden fortlaufend aus dem stationären Patientenaufkommen der psychiatrischen Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München rekrutiert. Sie hatten im Laufe ihres Lebens mindestens einen oder mehrere Suizidversuche unternommen.

##### **3.1.2 Gesunde Kontrollgruppe aus der Allgemeinbevölkerung**

Die gesunde Kontrollgruppe bestand aus nach dem Zufallsprinzip über das Einwohnermeldeamt der Stadt München ausgewählten und nicht miteinander verwandten Freiwilligen, die zunächst per Post kontaktiert wurden. Bei positiver Rückantwort erfolgte vor Einschluss in die Studie ein ausführliches Telefon-Screening, in dem unter anderem Fragen nach regelmäßiger Medikamenteneinnahme, regelmäßigem Alkoholkonsum beziehungsweise Einnahme von psychogenen Substanzen, psychiatrischen Erkrankungen mit eventuellem

Aufenthalt in einer psychiatrischen Einrichtung, neurologischen Störungen, Suizidgedanken oder Suizidversuch und Frage nach der Nationalität abgeklärt wurden. Bei diesem Telefongespräch erfolgte auch eine Abklärung der blutsverwandten Familie nach diesen oben genannten Kriterien.

Bei negativem Befund wurde ein zweites Screening durchgeführt. Hierbei wurde an die Probanden ein Anamnesebogen verschickt, den der Teilnehmer dann ausgefüllt zurücksenden musste.

## **3.2 Erhebungsinstrumente für alle Probanden**

### **3.2.1 Anamnese und Familienanamnese**

Der Anamnese- und Familienanamnesebogen bestand aus zwei Teilen. Im ersten Teil wurden Fragen nach allgemeinen Daten wie Geschlecht, Geburtsort, Größe, Gewicht und Händigkeit geklärt. Außerdem musste die Nationalität mit Herkunftsland der Eltern und Großeltern sowohl väter- als auch mütterlicherseits und die Frage zur ethnischen Zugehörigkeit beantwortet werden. Dann folgten Fragen zum eigenen Schwangerschaftsverlauf mit Geburt und zur eigenen Kindheit.

Fragen nach eigenen Erkrankungen unter neurologischen, psychosomatischen und psychiatrischen Gesichtspunkten wurden ebenso abgefragt, wie Fragen nach Herz-Kreislauf-Störungen, Störungen der Atmungsorgane, Stoffwechselerkrankungen, Magen-Darm-Erkrankungen, Erkrankungen des Bewegungsapparates, sowie Hauterkrankungen, gynäkologische Erkrankungen und Unfälle. Es folgte eine genaue Medikamenteneinnahme-anamnese mit Beginn und Ende der Medikation und Fragen nach Zeiten längerer Arbeitsunfähigkeit.

Krankenhausaufenthalte sowohl psychiatrischer Genese, als auch allgemeiner Art und ambulante nervenärztliche Behandlung wurden gegebenenfalls erfasst.

Fragen nach Alkoholkonsum und Erfahrungen mit Drogen, beide mit Nachfrage nach eventueller Abhängigkeit wurden anschließend gestellt sowie die Einschätzung des eigenen Gesundheits- und Gemütszustandes zum Zeitpunkt der Befragung. Auch körperliche oder

gesundheitliche Probleme, die den Probanden im Laufe seines Lebens belastet haben, gingen in den Fragebogen mit ein.

Schließlich folgte eine genaue Familienanamnese, in der jeweils die Kinder des Probanden, die Eltern und Großeltern väterlicher- und mütterlicherseits, die eigenen Geschwister und weitere Verwandte (z. B. Onkel / Tante) nach allgemeinen und speziellen Punkten (z. B. Fragen nach Suizidversuchen oder Todesursache) erfasst wurden.

Im zweiten Teil des Anamnesebogens wurde neben allgemeinen Angaben wie Familienstand, Wohnort und Haushalt auch der schulische und berufliche Werdegang abgefragt. Schulleistungen waren ebenso Gegenstand der Befragung, wie auch Art des Abschlusses und die derzeitige Tätigkeit.

Danach folgten Fragen zur Lebensgeschichte. Hier musste der Studienteilnehmer Fragen nach Verhaltensweisen in der Kindheit / Jugend sowie eventuelle Probleme oder belastende Ereignisse schildern. Fragen nach Partnerschaften und sexuellen Erfahrungen wurden gestellt und gegebenenfalls mögliche Problematiken diesbezüglich. Fragen zur Familie folgten anschließend, in denen der Proband wiederum auch auf Probleme beziehungsweise auf den Grad der Zufriedenheit mit seiner derzeitigen Situation eingehen konnte.

Abschließend erfasste der Fragebogen Daten zur sozialen Situation des Teilnehmers mit Fragen nach Hobbys, Freizeitgestaltung und Zufriedenheit in der beruflichen Situation, der Wohnsituation und seiner finanziellen Mittel, die ihm zur Verfügung stehen.

### **3.2.1.1 Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe**

Aufgrund der Ergebnisse der Anamnesebögen und einer ebenfalls durchgeführten körperlichen Untersuchung (z. B. mit Prüfung von Vitalfunktionen, Reflex- und Hirnnervenstatus) wurden Kontrollpersonen mit relevanten somatischen Erkrankungen herausgefiltert und von der Studie ausgeschlossen.

Ausschlusskriterien waren z. B. Patienten mit Epilepsie, Apoplexie, Gehirntumoren, Schädel-Hirn-Traumen, Enzephalitiden oder anderen relevanten somatischen Erkrankungen, die einen Einfluss auf das zentrale Nervensystem haben könnten. Dies erfolgte mit dem Hintergrund, dass nicht auszuschließen ist, dass Erkrankungen des Nervensystems hirnorganische

Veränderungen nach sich ziehen, die wiederum psychische Veränderungen und Veränderungen der Persönlichkeit bedingen können und somit möglicherweise Auslöser für suizidales Verhalten sind. Ein Ausschluss erfolgte ebenfalls bei Hinweisen auf eine positive psychiatrische Familienanamnese.

### **3.2.2 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID I und SKID II)**

Bei allen Teilnehmern der Studie wurde die deutsche Version des Strukturierten Klinischen Interviews (SKID) für DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders in vierter Revision), Achse I (Psychopathologie, SKID I) und Achse II (Persönlichkeitsstörungen, SKID II) angewendet (DSM-IV deutsch: Wittchen et al., 1996; SKID: Wittchen et al., 1997).

Bei der gesunden Kontrollgruppe wurde das Interview durchgeführt, um eine weitere Möglichkeit zu haben, eine bis zu diesem Zeitpunkt nicht erkannte psychiatrische Erkrankung aufzudecken. Bei der Gruppe der Suizidpatienten erfolgte die Durchführung des Interviews mit dem Ziel, eine genaue Psychopathologie herausarbeiten zu können.

Jede Seite des SKID-Testheftes hat einen dreispaltigen Aufbau. In der linken Spalte befinden sich die genau ausformulierten Interview-Fragen für den Probanden und außerdem bestimmte Anweisungen für den Interviewer. In der Seitenmitte befinden sich die zu beurteilenden Kriterien von DSM-IV. Diese sollen dann anhand der Antworten des Interviewten in der rechten Spalte der Seite kodiert werden. Grundsätzlich ist zu beachten, dass das diagnostische Kriterium kodiert wird und nicht unbedingt die Antwort des Probanden. Der Interviewer trifft eine klinische Entscheidung, ob das diagnostische Kriterium erfüllt ist.

Das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV, Achse I (SKID I) ist ein semistrukturiertes klinisches Interview, mit dem der Interviewer feststellen kann, ob bei dem Untersuchten im Verlauf seines Lebens eine Störung nach Achse I vorlag (Lifetime-Diagnose), und / oder ob Symptome der Störung im vorausgegangenen Monat (derzeitige Episode) erkennbar sind. Ausnahmen, für die nur derzeitige Episoden kodiert werden, sind: Dysthymie, generalisierte Angststörung, Somatisierungsstörung, Hypochondrie und Anpassungsstörung.

Mit dem SKID I sind folgende DSM-IV Diagnosen und Zusatzinformationen beurteil- und damit kodierbar: affektive Störungen, psychotische Störungen, Substanzmissbrauch und Substanzabhängigkeit von psychotropen Substanzen, Angststörungen, somatoforme Störungen, Essstörungen, Anpassungsstörungen und optionale Störungen. In diesen einzelnen Sektionen erfolgt jeweils die Nachfrage nach spezifischen Symptomen, die bei Zutreffen entsprechend kodiert werden. Bei einer bestimmten Anzahl (unterschiedlich je nach Art der Störung) von zutreffenden Punkten kann dann die Diagnose gestellt werden.

Das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV, Achse II (SKID II) ist eine Möglichkeit, um Persönlichkeitsstörungen zu diagnostizieren. Das SKID II ist ein semistrukturiertes Interview, welches möglichst in Kombination mit dem SKID I eingesetzt werden sollte, um Symptomstörungen von Persönlichkeitseigenschaften abtrennen zu können. Es ermöglicht die Diagnostik der folgenden zwölf Persönlichkeitsstörungen: selbstunsichere, dependente, zwanghafte, negativistische, depressive, paranoide, schizotypische, schizoide, histrionische, narzisstische, Borderline, antisoziale Persönlichkeitsstörung.

Auch hier erfolgte eine Kodierung der einzelnen Unterpunkte, die dann wiederum bei Erreichen einer bestimmten Anzahl zur Diagnosestellung veranlasste.

Wenn Merkmale von mehreren Persönlichkeitsstörungen vorliegen, eine spezifische Persönlichkeitsstörung aber nicht diagnostizierbar ist, gibt es beim SKID II zudem die Möglichkeit, eine Persönlichkeitsstörung NNB (nicht näher bezeichnet) zu kodieren.

Des Weiteren können Kodierungen zur Beurteilung von Achse III (körperliche Störungen), Achse IV (psychosoziale Beeinträchtigung) und Achse V (globale Beurteilung der Leistungsfähigkeit) vorgenommen werden.

### **3.2.3 Family History Assessment Module (FHAM)**

In Anlehnung an das Family History Assessment Module (FHAM) (Rice et al., 1995) konnte sich einen Überblick über die Familiengeschichte des Untersuchten bezüglich verschiedener Items verschafft werden.

Folgende Items werden im Rahmen der Befragung kodiert: Alkohol, Drogen / Medikamente, Depression, Manie, Schizophrenie, antisoziale Tendenzen, neurotische Störung, Aufsuchen von Arzt / Hilfe, psychiatrisch stationärer Aufenthalt, Suizidversuche, vollendete Suizide.

Die Kodierung erfolgt grundsätzlich nach einheitlichen Kriterien. Zunächst muss der Interviewer den Verwandtschaftsgrad des Familienmitglieds zum Untersuchten feststellen. Hierzu erfolgte eine Einteilung in Verwandtschaft ersten, zweiten und dritten Grades. Zur Verwandtschaft ersten Grades zählen z. B. Vater, Mutter, Bruder, Schwester, Sohn und Tochter, zur Verwandtschaft zweiten Grades Angehörige wie Großeltern, Onkel und Tanten und zur Verwandtschaft dritten Grades Familienmitglieder wie z. B. Cousins und Cousinen. Ab dem zweiten Verwandtschaftsgrad muss bei der Dokumentation beachtet werden, dass auch die Zuordnung väterlicher- oder mütterlicherseits vorgenommen wird.

Jedes einzelne Item kann für sich betrachtet werden. Ein für ein Item positives Familienmitglied wird entsprechend notiert. Aus Übersichtsgründen steht für jeden Verwandtschaftsgrad eine eigene Spalte zur Verfügung. Der Untersucher vermerkt bei einem potenziell auffälligen Familienmitglied eine 1 für nicht zutreffend, eine 2 für ein mögliches Zutreffen und eine 3 für ein pathologisches Zutreffen. Für das Familienergebnis insgesamt wird grundsätzlich der höchste erreichte Wert kodiert, egal aus welcher Verwandtschaftsgruppe dieser kommt.

Bei den letzten beiden Items des FHAM, die sich auf Suizidversuche und vollendete Suizide in der Familie beziehen, werden noch zusätzliche Daten erfasst. Die Art des Suizidversuchs beziehungsweise Suizids wird festgehalten und jeweils auch der Grund für die Tat. Bei dem Item Suizidversuch wird noch die Anzahl der Suizidversuche insgesamt und das höchste Risiko (1 für sehr gering, 5 für sehr hoch) vermerkt.

### **3.2.4 State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI)**

#### **3.2.4.1 Allgemeine Erläuterungen und Inhalte**

Das State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI) von Schwenkmezger et al. (1992) ist ein Verfahren zur Erfassung von Ärger und Ärgerausdruck.

Diesem Verfahren liegt die State-Trait-Theorie zugrunde, die die Konzeption von Ärger als emotionalen Zustand und Persönlichkeitsdisposition vorsieht. Ärger wird als emotionaler Zustand gesehen, der sich aus Gefühlen wie Spannung, Störung, Irritation oder Wut zusammensetzt und mit einer Aktivierung des autonomen Nervensystems verbunden ist. Eine Unterscheidung in Ärgerdisposition (Trait-Anger) und Ärgerzustand (State-Anger) ist sinnvoll, da eine den Ärger auslösende Situation vom interindividuell verschiedenen Ärgerniveau einer Person abhängig ist (Schwenkmezger et al., 1992).

Ärger zählt zu den Emotionen, die wiederum als ein fortschreitender Prozess angesehen werden mit Auslösungsphase, Erscheinungsformen und Ausdrucksweisen. Ausdrucksweisen können auch als Verarbeitungsstrategien angesehen werden. Auf das STAXI bezogen bedeutet dies: Der Ärgerauslösungsphase wird im STAXI mittels Erfassung des persönlichen Ärgerniveaus (Trait-Anger; TA) Rechnung getragen. Auf der Ebene der Ärgererscheinungsformen wird die Intensität des subjektiven Ärgerzustands (State-Anger; SA) und auf der Ebene der Ärgerverarbeitung Ausdrucksweisen wie Abreagieren nach außen (Anger-Out; AO), Ängerunterdrückung (Anger-In; AI) und Ängerkontrolle (Anger-Control; AC) erfasst (Schwenkmezger et al., 1992).

### **3.2.4.2 Entwicklung**

Das STAXI wurde als eine Folge von zwei unabhängigen, aber aufeinander bezogenen Untersuchungsprogrammen entwickelt. Ziel des einen Programms war es, Gefühle wie Angst, Ärger und Neugier als emotionale Zustände und Persönlichkeitsdisposition zu konzipieren. Ziel des anderen Programms war das Herausfinden von Prädiktoren häufiger Erkrankungen in der modernen Industriegesellschaft, denen eine psychosoziale Ursache zugrunde liegen könnte. Gedacht war hier vor allem an Erkrankungen wie Hypertonie, koronare Herzkrankheit oder chronischer Kopfschmerz. Der Variable Ärger wurde innerhalb dieses Untersuchungsprogramms eine besondere Bedeutung beigemessen.

Die Entwicklung der deutschsprachigen Version des STAXI, das State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar, erstreckte sich über einen circa fünfjährigen Zeitraum. Es war aber nicht direkt möglich, die amerikanischen Items zu übersetzen. Zum einen waren die Original-Items zum Teil umgangssprachlich formuliert, zum anderen existieren in der deutschen Sprache wesentlich vielfältigere Beschreibungen für Ärgerausdrucksformen und Ängerreaktionen, die

implementiert werden sollten. Schließlich wurde eine völlige Neuentwicklung hervorgebracht mit Ausweitung des originalen Itempools. Die Abkürzung STAXI des Testverfahrens wurde auch für die deutsche Version beibehalten, welche dann 1992 veröffentlicht wurde (Schwenkmezger et al., 1992).

### 3.2.4.3 Aufbau

Das STAXI umfasst insgesamt 44 Items, die fünf Skalen und zwei Zusatzskalen bilden und hat einen dreiteiligen Aufbau. Der erste Teil enthält die zehn Zustands-Items. Hier soll der Untersuchte seine momentane Situation beschreiben bzw. seinen zu diesem Zeitpunkt vorherrschenden Gefühlszustand. Dabei hat er die Möglichkeit, auf einer Vier-Punkte-Rating-Skala folgende Antwortmöglichkeiten zu geben und damit die Intensität seiner ärgerlichen Gefühle einzuschätzen: (1) = überhaupt nicht, (2) = ein wenig, (3) = ziemlich, (4) = sehr.

Die Ärger-Zustands-Skala (State-Anger; SA) umfasst zehn Items und erfasst die Intensität des subjektiven Ärgerzustands zu einem bestimmten Zeitpunkt beziehungsweise in einer bestimmten Situation.

Der zweite Teil umfasst die zehn Dispositions-Items. Hier soll der Antwortende seinen allgemeinen Gefühlszustand angeben. Dazu stehen ihm wieder vier Antwortmöglichkeiten zur Verfügung: (1) = fast nie, (2) = manchmal, (3) = oft, (4) = fast immer.

Die Ärger-Dispositions-Skala (Trait-Anger; TA) besteht ebenfalls aus zehn Items und erfasst interindividuelle Unterschiede hinsichtlich der Bereitschaft, in einer Ärger provozierenden Situation mit einer Erhöhung von Zustandsärger zu reagieren. Diese Skala kann in zwei Zusatzskalen unterteilt werden: Die Ärger-Temperaments-Skala (angry temperament; TA/T) setzt sich aus fünf Items zusammen, die die allgemeine Neigung angeben, Ärger ohne spezifische Provokation zu erfahren und auszudrücken. Die Ärger-Reaktions-Skala (angry reaction; TA/R) enthält ebenso fünf Items, die interindividuelle Unterschiede erfasst, den Ärger dann zu äußern, wenn man sich von anderen Personen kritisiert oder unfair behandelt fühlt.

Im dritten Teil sind die 24 Items der drei Ausdrucks-Skalen kombiniert zusammengefasst. Hier soll der augenblickliche Gefühlszustand beschrieben werden, da Ärgerausdruck als

dispositionelles Merkmal angesehen wird. Die Antwortmöglichkeiten sind genauso wie im zweiten Teil des STAXI (Schwenkmezger et al., 1992).

Die Skala zur Erfassung von nach innen gerichtetem Ärger (Anger-In; AI) umfasst acht Items. Sie misst die Häufigkeit, mit der ärgerliche Gefühle unterdrückt werden bzw. nicht nach außen abreagiert werden.

Die Skala zur Erfassung von nach außen gerichtetem Ärger (Anger-Out; AO) besteht ebenfalls aus acht Items. Diese erfassen die Häufigkeit, mit der eine Person Ärger gegen andere Personen oder Objekte in der Umgebung richtet.

Die Ärger-Kontroll-Skala (Anger-Control; AC) besteht aus acht Items und ist ein Prädiktor für die Häufigkeit von Versuchen, Ärger unter Kontrolle zu halten bzw. ihn nicht aufkommen zu lassen.

#### **3.2.4.4 Anwendung**

Das STAXI wird als testökonomisch bezeichnet, da es leicht in der Anwendung und schnell und objektiv auszuwerten ist. Es eignet sich für alle Altersgruppen ab 14 Jahren. Der Einsatz des STAXI geschieht im Rahmen der Persönlichkeitsforschung und ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung.

Normen liegen getrennt nach Geschlecht sowohl für eine bevölkerungsrepräsentative Stichprobe der alten Bundesländer der Bundesrepublik Deutschland ( $n = 990$ ), als auch für eine studentische Stichprobe ( $n = 451$ ) vor. Für die erstgenannte Stichprobe werden die Normen zudem nach den Altersgruppen 14-30, 31-49 und 50 Jahre und älter, getrennt mitgeteilt (Schwenkmezger et al., 1992).

Eine Zeitbegrenzung für die Beantwortung durch die Probanden besteht nicht, länger als fünf bis zehn Minuten dauert die Bewertung der Aussagen durch den Probanden jedoch meist nicht, da zudem in der Anweisung dem Probanden erklärt wird, möglichst nicht lange für die Beantwortung zu überlegen (Schwenkmezger et al., 1992).

### 3.2.4.5 Durchführung und Auswertung

Die Bewertung der Aussagen durch den Probanden geschieht direkt auf dem Fragebogen mittels Ankreuzen einer Zahl innerhalb einer Vier-Punkte-Rating-Skala.

Das STAXI wird ausgewertet, indem die Punktwerte pro Item jeder Skala addiert werden. Die Items werden dabei entsprechend der jeder Antwortkategorie zugeordneten Zahl verrechnet. Ein hoher Skalenwert spiegelt also eine hohe Ärgerausprägung wieder. Eine Ausnahme bildet ein hoher Wert auf der Ärger-Kontroll-Skala.

Der Rohwert für State-Anger (SA) ergibt sich aus der Summe der Itembeantwortungen in Teil 1 (Items 1-10). Der Rohwert für Trait-Anger (TA) ergibt sich entsprechend der Summe der Itemzuordnungen in Teil 2. Die Itemzuordnungen für die einzelnen Teilskalen von Teil 2 sind in nachfolgender Tabelle 4 wiedergegeben (Schwenkmezger et al., 1992):

**Tab. 4: Itemzuordnungen der Teilskalen SA, TA/T, TA/R, AI, AO, AC des STAXI**

SA	Item-Nr.	1 bis 10
TA/T	Item-Nr.	11, 12, 13, 18, 19
TA/R	Item-Nr.	14, 15, 16, 17, 20
AI	Item-Nr.	22, 24, 25, 28, 30, 41, 42, 44
AO	Item-Nr.	26, 27, 31, 35, 37, 38, 39, 43
AC	Item-Nr.	21, 23, 29, 32, 33, 34, 36, 40

Der Wertebereich für Ärgerzustand (SA) und Ärgerdisposition (TA) hat demzufolge eine Streubreite von 10 bis 40, die Teilskalen TA/T und TA/R streuen zwischen 5 und 20. Bei den Ärgerausdrucksskalen AI, AO und AC können die Werte zwischen 8 und 32 liegen. Schwenkmezger weist darauf hin, dass bei mehr als einem nicht beantworteten Item von einer Auswertung des STAXI abzuraten ist. Ebenso ist bei Hinweisen auf eine eingeschränkte Testmotivation oder andere Testwertverzerrende Beeinträchtigungen von einer Durchführung bzw. Auswertung des STAXI abzusehen (Schwenkmezger et al., 1992).

### 3.2.4.6 Interpretation

Personen mit hohen Skalenwerten sind von besonderer klinischer Relevanz. Bei hohen Skalenwerten im Ärgerzustand (SA) kann von Personen ausgegangen werden, die relativ intensive Ärgergefühle erleben. Erhöht sich SA auf das Niveau von Ärgerdisposition (TA), so ist es wahrscheinlich, dass die Erhöhung situationsbedingt ist. Liegt gleichzeitig eine Erhöhung der Ärgerunterdrückung (AI) vor, so kann dies auf eine chronische Ärgerreaktion hinweisen.

Hohe TA-Werte fallen bei Menschen auf, die relativ häufig Ärger erfahren und sich oft durch andere ungerecht behandelt fühlen. Ziemlich wahrscheinlich ist auch ein häufiges Überschreiten der Frustrationsschwelle. Wie diese Personen mit dem Ärger umgehen, kann man dann über die Ärgerausdrucksskalen AI, AO, und AC beurteilen.

Personen mit hohen Werten auf der Ärger-Temperaments-Skala (TA/T) haben ein hitziges Temperament und sind leicht provozierbar. Ein Mangel an Ärger-Kontrolle und hohe Impulsivität liegen oft vor.

Große Empfindlichkeit gegenüber Kritik, Ablehnung und negative Bewertung liegen bei hohen Ärger-Reaktions-Skala-Werten (TA/R) vor. Dann werden eindruckliche Ärgergefühle von den Personen wahrgenommen.

Personen mit hohen Werten in der Ärgerunterdrückungs-Skala (AI) erleben zwar oft Ärger, lassen sich dies aber nicht anmerken oder unterdrücken ihre Ärgergefühle. Ein Abreagieren nach außen findet nicht statt. Eine gleichzeitige Erhöhung der Werte in der Skala zur Erfassung von nach außen gerichtetem Ärger (AO) ist dennoch möglich, da sie von der AI-Skala unabhängig ist. Welche Ausdrucksform in einer bestimmten Situation vorherrscht, hängt von den Begleitumständen und von der sozialen Stellung der Anwesenden ab (Schwenkmezger et al., 1992).

Hohe AO-Werte weisen darauf hin, dass Personen häufig Ärger erleben und dies dann auch in aggressiver Weise gegen andere Personen oder auch Objekte äußern. Dies zeigt sich z. B. durch Bedrohung anderer Menschen, Verhaltensweisen wie Türen zuschlagen oder verbalen Ausdrucksformen wie Kritik, Beschimpfung und Sarkasmus.

Personen mit hohen Ärger-Kontroll-Skalen-Werten (AC) verwenden viel Kraft auf die Kontrolle und Steuerung von Emotionen in Situationen, die Ärger auslösen. Ganz extrem kann diese Kontrolle auch zu Passivität, Rückzug und Depression führen. Dies sieht man vor allem bei Personen, bei denen gleichzeitig hohe TA-Werte und niedrige AO-Werte vorliegen, also Menschen, die zwar oft Ärger erfahren, diesen aber nicht nach außen abreagieren können (Schwenkmezger et al., 1992).

### **3.3 Erhebungsinstrument für die Suizidgruppe: Basisdokumentation suizidalen Verhaltens**

#### **3.3.1 Allgemeine Grundlagen und Vorgehen zur Datenerhebung**

Die Basisdokumentation suizidalen Verhaltens (Kulesa et al., 1989) ist ein Erhebungsbogen, um nähere Informationen über die Umstände eines Suizidversuches zu erhalten. Diese Daten können dann sowohl in der Routineversorgung einer Klinik eingesetzt, als auch zu Forschungszwecken genutzt werden. Durch die Verwendung der Basisdokumentation suizidalen Verhaltens wurde es möglich, die Identifizierung von Risikogruppen zu verbessern, um sie dann einer adäquaten Therapie zuführen zu können.

#### **3.3.2 Vorstellung der einzelnen Items und deren Inhalte**

Zur Unterscheidung von Patienten mit hohem beziehungsweise niedrigem Suizidwiederholungsrisiko werden über folgende Items Informationen eingeholt (Kulesa et al., 1989). Zunächst werden allgemeine Daten erfasst, wie z. B. das Datum der Suizidhandlung, das Datum des Erstgesprächs oder die Aufenthaltsdauer in der Klinik.

Im zweiten Abschnitt wird die Art der Suizidhandlung erfasst, der die Definition nach Feuerlein (1971) zugrunde liegt. Diese besagt, dass jede Suizidhandlung aus drei Tendenzen besteht, die in unterschiedlicher Ausprägung meist nebeneinander zu finden sind: Autoaggression, Appell, Zäsur. Dabei ist die Möglichkeit zur Vergabe des Sicherheitsgrades gegeben und bei nicht sicherer Art die Vergabe einer Differentialdiagnose der Art der Suizidhandlung.

Die eigentliche Diagnose der Suizidhandlung nach der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD 10) folgt im Anschluss, wobei die zwei wichtigsten Suizidmittel erfasst werden. Darauf werden die psychiatrischen Diagnosen nach ICD 10 gestellt, wobei neben der Hauptdiagnose und bei Unsicherheit einer Differentialdiagnose eine Neben- und eine Zusatzdiagnose erfasst werden.

Anschließend folgt ebenfalls nach ICD 10 die Erfassung der somatischen Diagnosen mit jeweils einer Haupt- und zwei Nebendiagnosen, wobei eine Unterscheidung dahingehend getroffen wird, ob sie Folgen der Suizidhandlung (z. B. Pneumonie nach Vergiftungen) sind oder schon vor der Suizidhandlung bestanden haben.

Als nächster Datenpunkt folgt die Erhebung soziodemographischer Daten zum Zeitpunkt der Suizidhandlung. Hierunter fallen Alter des Patienten, Geschlecht, Staatsangehörigkeit, Familienstand, Konfession, Wohnsituation, Schulbildung mit Abschluss, Stellung im Berufsleben, jetzige Berufsqualifikation mit Berufsbezeichnung und Einkommen.

Das folgende Item bezieht sich auf Unterpunkte zur Anamnese. Dazu gehören Angaben wie diese: Bei wem ist der Patient vorwiegend aufgewachsen, das Leben verändernde Ereignisse in verschiedenen Lebensabschnitten (z. B. Tod eines Elternteils, Suizid eines Elternteils, Suizid im näheren Umfeld, Suizidversuche eines Elternteils oder im Umfeld), räumliche Trennung von einem Elternteil länger als sechs Monate oder Trennung beziehungsweise Scheidung der Eltern.

Anschließend werden die bisherige Anzahl der Suizidhandlungen und die Zeitspanne zum zuletzt durchgeführten Suizidversuch kodiert, sowie Missbrauch oder eine Abhängigkeit von Drogen.

Eine Beratung oder Behandlung wegen psychischen Problemen oder Auffälligkeiten in der Vergangenheit oder zum Zeitpunkt des Suizidversuches, sei es ambulant (z. B. Drogenberatungsstelle, Psychotherapeut oder Hausarzt) oder stationär (z. B. Psychiatrische Klinik) wird anschließend vermerkt.

Der nächste übergeordnete Erhebungspunkt beinhaltet Fragen zur abgelaufenen Suizidhandlung. Zunächst wird die Intention der Suizidhandlung abgefragt. Hierbei handelt es sich um eine diagnostische Feststellung des Untersuchers, in die neben Spontanaussagen des

Patienten auch die Fremdanamnese, das Arrangement der Suizidhandlung und die Einstellung des Patienten zum Überleben einfließen. Bei fast jeder Suizidhandlung lassen sich mehrere feststellbare Intentionen nachweisen, die in vier Gruppen eingeteilt werden können: Selbstaggression (Wunsch zu Sterben), Fremdaggression (Rache, Vergeltung), Flucht (Wunsch nach Ruhe und Geborgenheit) und Appell (Hilfeersuchen).

Daran anschließend werden Leit- und Nebenmotive der Suizidhandlung kodiert. Dies sind meist in direktem Zusammenhang mit der Suizidhandlung stehende Beweggründe. Der Untersucher kann aus einer Liste mit 28 Items (z. B. Partnerkonflikt, Konflikt am Arbeitsplatz, Scheidung, Verlust der Wohnung, körperliche Erkrankung oder Vereinsamung) auswählen und kann drei Leit- und drei Nebenmotive erfassen. Dabei kann als eigener Erfassungspunkt kodiert werden, welches Leitmotiv der Suizident und welches der Untersucher als das wichtigste erachten.

Der Ort der Durchführung des Suizidversuches und mögliche Vorkehrungen gegen Entdeckung und Einschreiten von Dritten werden als nächstes notiert. Dann hat der Patient auf einer Skala die Möglichkeit einer Einschätzung, ob ein sehr geringes bis sehr hohes Risiko zu sterben, vorlag. Die Art der Durchführung der Suizidhandlung, also ob selbständig, mit Assistenz, gemeinsam oder erweitert, ist danach zu kodieren.

Anschließend folgt eine möglicherweise vorgelegene Beeinflussung durch Drogen oder ähnliches bei der Suizidhandlung, wobei hier aber nicht das Suizidmittel an sich gemeint ist. Schließlich folgen unter dem Punkt der Suizidhandlung noch die Kodierung der Stundenzahl, bis es zu einer körperlichen Behandlung kam, sowie die Einstellung des Patienten zum Überleben des Suizidversuches.

Daraufhin notiert der Untersucher den Befund und somit das Ausmaß der tatsächlichen medizinischen Gefährdung, die beim Suizidpatienten vorliegt, indem er sich entweder für eine leichte, mittlere oder schwere vitale Gefährdung entscheidet. Welche Art der Gefährdung vorliegt, soll der Arzt anhand aller Informationen, die ihm über den Suizidversuch zur Verfügung stehen, treffen. Hier werden neben den unmittelbaren Folgen der Tat auch die Zeitspanne zwischen Suizidhandlung und somatischem Therapiebeginn, sowie das Alter des Suizidenten und sonstige prädisponierende Faktoren berücksichtigt.

In diesem Punkt Befund findet auch eine Beurteilung des Reed-Schemas statt. Es können fünf Reed-Grade kodiert werden. Die Bedeutung der einzelnen Grade von Reed I bis Reed IV, wobei jeweils der nächste Punkt zu dem vorigen zusätzlich vorhanden ist: keine Bewusstlosigkeit, Bewusstlosigkeit, keine Schmerzreaktion, Areflexie, Atem- und Kreislaufinsuffizienz.

Abschließend wird vom Untersucher noch festgehalten, ob eine ambulante oder stationäre Behandlung erfolgte, wie viele Gespräche mit dem Patienten geführt wurden und welche Art der Betreuung (z. B. einfacher Gesprächskontakt oder Krisenintervention) vorlag.

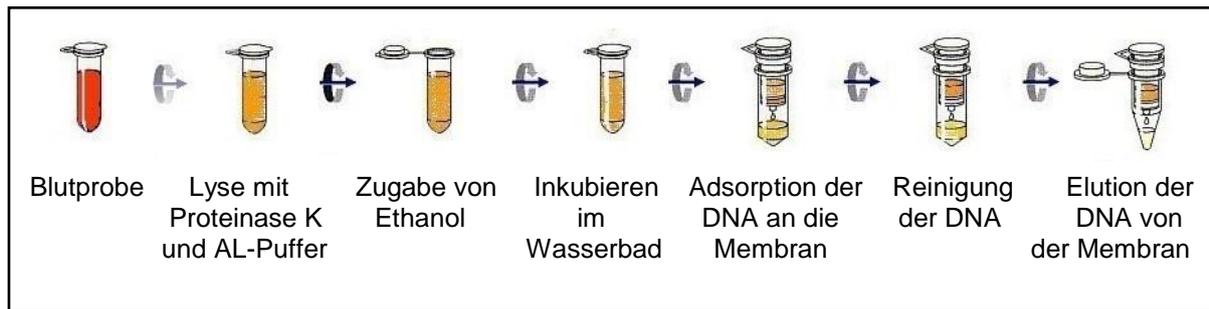
Des Weiteren stellt der Interviewer fest, wie er auf einer Skala von eins bis fünf die Notwendigkeit einer Nachbetreuung und die Motivation des Patienten zur Nachbetreuung sieht.

Zum Schluss des Erhebungsbogens kann vom Arzt noch ein Behandlungsvorschlag gemacht werden. Dazu hat er die Möglichkeit, die Art der Nachbetreuung (z. B. Einzelpsychotherapie, ambulante psychiatrische Therapie oder Selbsthilfegruppen), die Einrichtung, wo die Therapie stattfinden sollte (z. B. psychiatrische Poliklinik, niedergelassener Arzt oder Psychotherapeut) und die Art der Vermittlung zur Nachbetreuung, anzugeben.

## **3.4 Laborverfahren**

### **3.4.1 DNA-Extraktion**

Von allen Probanden wurde Blut venös abgenommen und bei  $-80\text{ °C}$  gelagert. Durch Zugabe von *ethylene diamine tetraacetic acid* (EDTA) wurde die Gerinnung des gewonnenen Blutes verhindert. Aus 5-10 ml EDTA-Blut erfolgte mittels eines Kits der Firma Qiagen gemäß der gegebenen Anleitung (Qiagen, Hilden) die Extraktion der genomischen DNA (Abb. 3.4.1).



**Abb. 3.4.1: DNA-Extraktion gemäß der Anleitung des QIAamp DNA Blood Midi and Maxi Kit Handbook**

1) Vorbereitung der Blutproben: Das bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  tief gefrorene Blut wurde bei Raumtemperatur aufgetaut und jeweils 5-10 ml Blut in ein 50 ml großes Zentrifugenröhrchen pipettiert.

2) Zell-Lyse: Um die Leukozyten zu lysieren und Nukleinsäuren freizusetzen, wurde Vollblut mit 500  $\mu\text{l}$  Proteinase K versetzt und mittels eines Vortexers kurz vermischt. Die Proteinase K verdaut Proteine, besonders Hämoglobin, Nukleasen, Histone und andere Proteine, die später die PCR stören könnten zu kleineren Fragmenten, die leichter von der DNA abgetrennt werden können.

Zu dieser Lösung erfolgte nun eine Zugabe von 12 ml AL-Puffer (Guanidin-HCL). Der AL-Puffer schafft optimale Reaktionsbedingungen (z. B. pH-Wert) für die Lyse-Eigenschaften der Proteinkinase K. Außerdem entzieht der AL-Puffer der DNA die Hydrathülle, damit sie später an die Silikagel-Säule binden kann.

Daraufhin wurde die Lösung 2 Minuten lang auf dem Vortexer (Heidolph, Kelheim) durchgemischt, damit die Zell-Lyse vollständig war. Für einen maximalen DNA-Ertrag erfolgte eine mindestens 30-minütige Inkubation der Lösung im Wasserbad (Memmert, Schwabach) bei  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  unter gleichzeitigem Schütteln.

3) Adsorption der DNA an die Silikagel-Membran: 10 ml Ethanol (Roth, Karlsruhe) (96 – 100 %) wurde in die Probe gegeben, um die DNA auszufällen. Anschließend erfolgte eine 2-minütige Vermischung auf dem Vortexer. Die DNA-Lösung wurde danach auf die Silikagel-Säule überführt und 3 Minuten lang bei 3.000 Umdrehungen pro Minute (U/Min.) zentrifugiert (Eppendorf, Hamburg).

Die DNA bindet an die Silikamembran, während Salz- und pH-Bedingungen dafür sorgen, dass RNA und Nukleinsäure-bindende-Proteine, nicht gebunden werden. Das Filtrat wurde jeweils verworfen.

4) Reinigung der DNA durch Waschen von Verunreinigungen von der Säule: Es wurden 5 ml Waschpuffer AW 1, der Guanidin-HCL enthält, auf den DNA-haltigen Filter gegeben und eine Minute bei 5.000 U/Min. zentrifugiert. Dieser Vorgang entfernt nochmals Proteine.

Dann erfolgte die Zugabe von 5 ml ethanolhaltigem Waschpuffer AW 2 auf den Filter und eine 15-minütige Zentrifugation bei 5.000 U/Min. Dadurch werden Guanidinium-Salze entfernt. Diesmal musste so lange zentrifugiert werden, um das Ethanol vollständig zu entfernen, damit die DNA im nächsten Schritt von der Säule eluiert werden konnte.

5) Elution der DNA von der Silikamembran: Anschließend erfolgte die Überführung der Filter in sterile Falcon-Röhrchen. Die Elution wurde unter Zugabe von 1 ml AE-Puffer (TRIS-Puffer, pH > 9,0) durchgeführt. Die DNA wurde 5 Minuten lang bei Raumtemperatur mit dem AE-Puffer inkubiert und danach für 5 Minuten bei 5.000 U/Min. zentrifugiert.

Da die DNA nur unter sauren Bedingungen an die Silikamembran bindet, löst sie sich nun mittels des basischen Tris-Puffers von der Membran ab und verbleibt im AE-Puffer. Die so gewonnene DNA wurde bei -80 °C bis zur weiteren Verwendung aufbewahrt.

#### **3.4.1.1 Bestimmung der DNA-Konzentration: Photometrie**

Mit Hilfe der Ultraviolett-Absorptions-Spektrometrie wurden Konzentration und Reinheitsgrad der isolierten DNA bestimmt. Die Menge der ultravioletten (UV) Strahlung, die von einer DNA-Lösung absorbiert wird, ist ihrem DNA-Gehalt direkt proportional. Bei einer Wellenlänge von 260 nm ( $A_{260}$ ) entspricht ein Absorptionswert einer Konzentration von 50 µg/ml doppelsträngiger DNA. Hierfür wurde das Gerät zuerst mit einer Lösung aus 95 µl Aqua bidest. und 5 µl AE-Puffer geeicht.

Die DNA wurde dann im Verhältnis 1:20 verdünnt (5 µl DNA-Lösung (DNA in AE-Puffer) auf 95 µl Aqua bidest.). Die Messungen wurden in einer Quarzglas-Küvette mit dem Photometer Genequant® der Firma Pharmacia Biotech durchgeführt.

Das Absorptionsmaximum für Nukleinsäuren liegt bei einer Wellenlänge von 260 nm ( $=\lambda_1$ ), das für Proteine bei einer Wellenlänge von 280 nm ( $=\lambda_2$ ). Als Reinheitskriterium wurde der Quotient  $\lambda_1/\lambda_2$  herangezogen. Dieser Quotient aus DNA/Protein sollte bei reiner DNA zwischen 1,7 und 1,9 liegen. Lag der Quotient  $\lambda_1/\lambda_2$  im zulässigen Bereich, ließ sich die DNA-Konzentration nach folgender Formel berechnen:

$$\text{DNA-Konzentration} = \lambda_1 \times \text{Verdünnungsfaktor} \times 50 \mu\text{g/ml}$$

Eine DNA-Lösung von 50  $\mu\text{g/ml}$  ergibt bei  $\lambda_1 = 260 \text{ nm}$  eine Absorption von 1,0 (Sambook, 1989). Die DNA-Konzentration lag in der Regel bei ca. 100  $\mu\text{g/ml}$ . Anschließend wurden die DNA-Lösungen mit Wasser einheitlich auf eine Konzentration von 50  $\text{ng}/\mu\text{l}$  standardisiert.

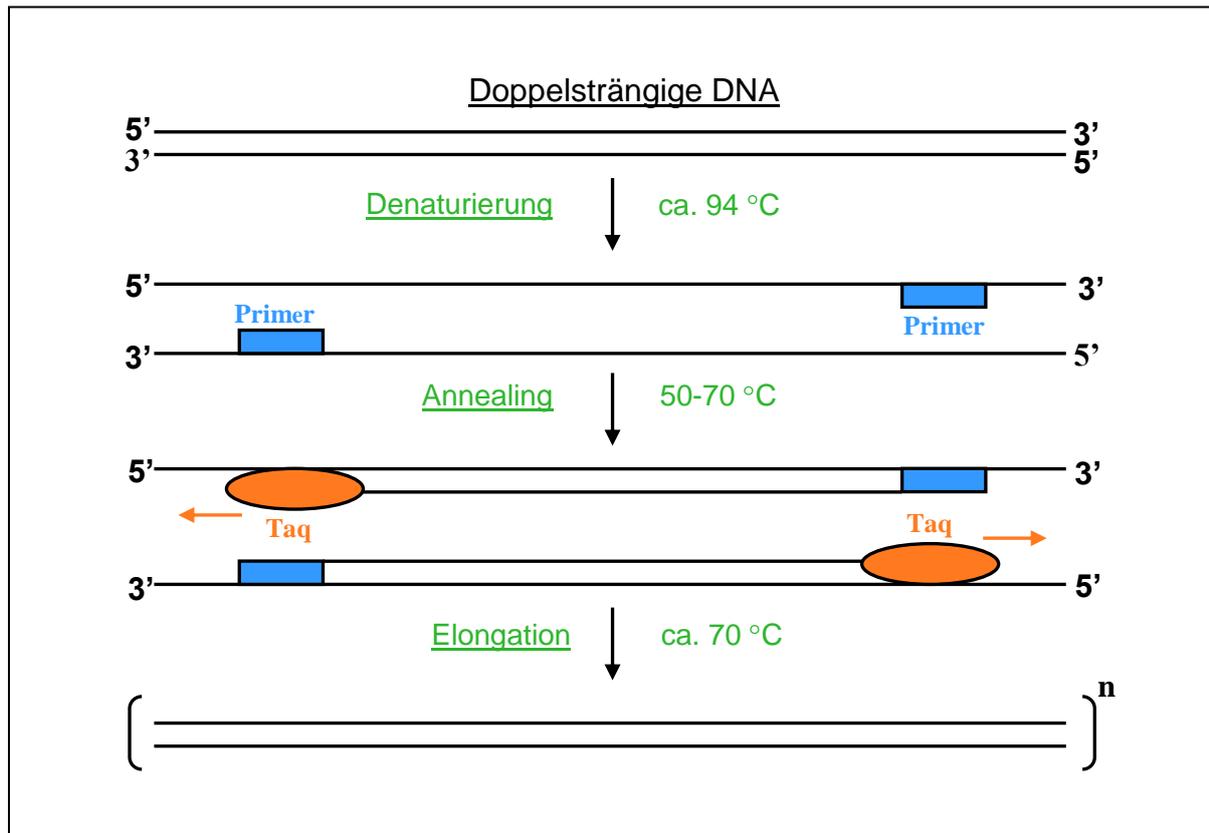
### 3.4.2 Die Polymerase-Ketten-Reaktion

#### 3.4.2.1 Grundprinzip der Polymerase-Ketten-Reaktion

Die Mitte der 80er Jahre von Kary B. Mullis (Mullis, 1990; Saiki et al., 1988) und seinen Mitarbeitern entwickelte „*polymerase chain reaction*“ (PCR) hat sich zu einer unentbehrlichen Methode in der Molekularbiologie entwickelt, mit der sich geringste Mengen spezifischer DNA nachweisen lassen. Mit ihr ist es seither möglich, eine definierte DNA-Sequenz aus dem Genom *in vitro* millionenfach zu vervielfältigen.

Dazu werden zunächst 2 kurze synthetische Oligonukleotide (Primer), die komplementär an jeweils ein Ende der Zielsequenz binden, konstruiert. Am jeweiligen 3'-OH-Ende dieser Primer kann im Folgenden eine DNA-Polymerase den Kettenaufbau durch den Einbau von Desoxynukleotidtriphosphaten (dNTPs) beginnen.

Die gesamte Reaktion basiert auf drei Teilschritten bei jeweils unterschiedlichen Temperaturen, die in Zyklen wiederholt werden (Abb. 3.4.2.1).



**Abb. 3.4.2.1: Grundprinzip der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR).**

Schematische Darstellung der drei Grundschritte der PCR: Denaturierung, Annealing und Elongation (*Thermus aquaticus*-Polymerase (Taq))

1. Denaturierung: Im ersten Schritt, der Denaturierung (bei ca. 94 °C), wird die DNA in Einzelstränge aufgetrennt (Volkenandt et al., 1990).
2. Annealing der Primer: Die Temperatur wird auf einen Bereich abgesenkt (50 – 70 °C), der es den zuvor ausgewählten Primern erlaubt, spezifisch an den komplementären DNA-Strang zu binden.
3. Elongation: Die Primer dienen im dritten Schritt der DNA-Synthese (ca. 70 °C) als Startmoleküle für die DNA-*Thermus aquaticus*(=Taq)-Polymerase, welche die Matrizenstränge kopiert.

Dieser Zyklus wird je nach Reaktion 25 – 40 mal wiederholt. Während dieser Kettenreaktion wird das gewünschte DNA-Fragment milliardenfach amplifiziert. In jedem Zyklus verdoppelt sich die Menge des von den Startermolekülen eingerahmten Matrizenfragments und wird im darauf folgenden Zyklus zum Ausgangsmaterial. Das bedeutet, dass im ersten

Reaktionszyklus die Anzahl der neu gewonnenen DNA-Moleküle linear zunimmt. Nach einem Zyklus liegt die vollständige Kopie der Zielsequenz vor, wogegen in den darauf folgenden Zyklen, in denen die Produkte des ersten Zyklus auch als Matrize dienen, die Reaktionsprodukte exponentiell mit der Zykluszahl wachsen und somit das ursprüngliche DNA-Stück um ein Milliardenfaches vervielfältigt wird. Es können z. B. nach 30 Zyklen theoretisch  $n^{30}$  DNA-Segmente amplifiziert werden.

### 3.4.2.2 Primer-Konstruktion

Die Primer sollten ca. 20 Nukleotide lang sein, wobei tandemförmige Wiederholungen von einem oder mehreren Nukleotiden zu vermeiden sind. Außerdem sollten die Primer am 3'-OH-Ende nicht komplementär zueinander sein, da sonst die Gefahr der Primer-Dimerbildung besteht. Der Gesamtprozentsatz an GC-Nukleotiden muss so gewählt werden, dass die Schmelztemperatur jedes Oligonukleotids nahezu gleich ist (Strachan und Read, 1996).

Die Primer wurden mittels des Computerprogramms „Primer 3“ (Rozen et al., 2000) entworfen. Im Anschluss daran wurden mittels „BLAST“ (NCBI blast 2008) die Primer und die zu amplifizierenden Sequenzen auf ihre Spezifität überprüft.

Das Primerpaar sfnu IV (GAC CTT GAC TGC CAA GAT) und asfnu IV (CTT CTT CTT CCA GAA GGC C) (Hotamisligil und Breakefield, 1991) wurde zur Bestimmung der Allel- und Genotypfrequenz eines G74286T SNPs (rs6323) an Position 106 des Exons 8 im MAO A-Gen eingesetzt.

### 3.4.2.3 Durchführung der Polymerase-Ketten-Reaktion

50 µl PCR Reaktionen enthielten 50 nM genomische DNA, 0,2 mM dNTPs, 15 mM Ammoniumsulfat, 60 mM Tris-HCl (pH 9.0), 2 mM MgCl<sub>2</sub>, je 0,3 µM Primer und 1 U Taq-Polymerase (Life Technologies).

Nach einem anfänglichen Denaturierungsschritt bei 95 °C für 3 Min. wurde die DNA in 35 Zyklen (94 °C für 30 Sek.; 66 °C für 30 Sek.; 72 °C für 1 Min.) amplifiziert. Der abschließende Extensionsschritt wurde bei 72 °C für 5 Min. durchgeführt.

Die Reagenzien wurden in folgender Reihenfolge in die Vertiefungen pipettiert:

1. DNA
2. PCR-Wasser
3. Puffer
4. Primer
5. dNTP
6. *Taq*-Polymerase

Eine zu frühe Gabe von dNTP und *Taq*-Polymerase kann zu unspezifischen Amplifikationen führen. Die Reaktionen wurden in 0,2 ml-Gefäßen steril auf Eis angesetzt. Zusätzlich wurde eine Negativprobe mit PCR-Wasser angesetzt, damit eine Kontamination durch Fremd-DNA ausgeschlossen werden konnte. Die PCR-Reaktion wurde im Thermocycler „Mastercycler“ der Firma Eppendorf durchgeführt.

#### **3.4.2.4 Restriktionsverdau**

25 µl des PCR Produkts wurden mit 3 U Fnu IV (New England Biolabs, Frankfurt/Main, Deutschland) verdaut, mittels Gel-Elektrophorese auf einem Ethidiumbromid-haltigen 2,5%-igen Agarose-Gel aufgetrennt und mit UV-Licht visualisiert. Falls das Amplifikat die Erkennungssequenz für das Restriktionsenzym enthielt, wurde es geschnitten, ansonsten blieb es unverdaut. Es entstanden somit je nach Sequenz DNA-Fragmente unterschiedlicher Länge.

#### **3.4.3 Gel-Elektrophorese**

Für die Gel-Elektrophorese wurde eine 2,5%ige Agarose-Lösung mit 0,5 x TBE-Puffer (Roth, Karlsruhe) hergestellt und in der Mikrowelle (Privileg) auf Schmelztemperatur gebracht, bis eine klare, transparente Lösung entstand. Nach Abkühlung, Zugabe von 2 µl/100 ml Ethidiumbromid-Lösung (Bio-Rad Laboratories, München) (farbige Verbindung, die in die DNA-Helix interkaliert und bei Beleuchtung mit UV-Licht fluoresziert) und Mischen wurde das Gel in die Gel-Kammer (Bio-Rad Laboratories, München) gegossen. Dabei wurde darauf geachtet, dass keine Luftblasen entstanden. Die Gel-Kammer wurde zuvor mit Kämmen und Seitenabdichtungen präpariert.

Die nun fest gewordene Agarose ist eine Matrix, deren Dichte durch die Agarose-Konzentration bestimmt wird. Nach Erkalten des Gels (auspolymerisiertes Gel) wurden die Kämme und Seitenabdichtungen entfernt. Jeweils 20 µl der DNA-Proben wurden mit 5 µl Ladepuffer (Roth, Karlsruhe) versetzt. Diese Mischung konnte dann mit Mikropipetten in die Geltaschen eingefüllt werden. Ladepuffer enthält Glycerin, das die Dichte der PCR-Probe erhöht und dadurch die DNA in die Geltaschen sinken lässt. 20 µl des PCR-Produkts wurden in die Taschen geladen. Zur Identifizierung der Produktlängen wurde auf das Gel zusätzlich eine DNA-Leiter (Fermentas, St. Leon-Rot) mit Plasmid-Fragmenten definierter Länge aufgetragen. Die Gel-Kammer wurde mit 0,5 x TBE-Puffer gefüllt, und eine Gleichspannung von 100 mV angelegt. Aufgrund der negativen Ladung der DNA wandern die einzelnen, bei neutralem pH negativ geladenen Fragmente zur Anode, das Ethidiumbromid interkaliert in ihre DNA, und sie trennen sich je nach Größe auf. Nach abgeschlossener Auftrennung (Dauer 30 Min. bis 1 Std.) wurde das Gel unter UV-Licht ausgewertet.

### **3.5 Auswertung des untersuchten Polymorphismus rs6323 (Fnu4HI)**

Die Ablichtung der Gele wurde mit dem „Eagle Eye“-Gerät der Firma Stratagene durchgeführt. Mit diesem Gerät ist es möglich, das Gel mit UV-Licht zu bestrahlen und zu fotografieren. Bei den RFLPs kann anhand des nun direkt ablesbaren Bandenmusters rückgeschlossen werden, ob die untersuchte Person die Restriktionserkennungssequenz aufweist oder nicht.

Für Guanin an Position 74286 des MAO A-Gens ergibt ein Verdau mit Fnu IV zwei Fragmente mit einer Länge von je 65 Basenpaaren (bp), während in Abwesenheit der Enzymschnittstelle (T-Allel) das 130 bp-PCR-Produkt intakt bleibt.

### **3.6 Statistische Auswertung**

Die Statistik wurde mit Hilfe der SPSS 15 Software (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, 2007) ausgewertet.

Die Verteilung der Genotypen wurde mittels des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts getestet. Unterschiede in den Häufigkeiten der Allele und Genotypen bei Patienten und Kontrollen wurden mittels des zweiseitigen  $\chi^2$ -Tests verglichen. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von

$p < 0,05$  festgelegt. T- oder  $\chi^2$ -Tests wurden, je nach Skalenniveau, durchgeführt, um soziodemographische Variablen in den Diagnose- oder Genotypgruppen zu untersuchen.

Für das STAXI wurde eine dreifaktorielle Multivarianzanalyse (MANOVA) durchgeführt, indem die Subskalen und die drei Faktoren Genotyp bzw. Allel, Geschlecht und Gruppenzugehörigkeit integriert, sowie für die Co-Variablen Alter und Schulbildung (niedrig, mittel, hoch) kontrolliert wurden.

Das Geschlecht wurde eingeschlossen aufgrund der höheren Anzahl der Frauen in der Suizidgruppe ( $\chi^2 = 3,772$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,05$ ), sowie Alter und Bildung, weil die Suizidgruppe jünger war ( $T = 4,208$ ;  $df = 477$ ;  $p < 0,001$ ) und einen niedrigeren Bildungsstand hatte ( $\chi^2 = 10,533$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,005$ ). Anschließend folgten univariate Analysen.

Es wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt, während  $p < 0,1$  als Trend gewertet wurde.

## 4. Ergebnisse

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der MAO A und suizidalem Verhalten zu erkennen, wurde der Polymorphismus rs6323 bei 328 gesunden Kontrollen und 151 Patienten, die einen Suizidversuch unternommen hatten, mittels Restriktions-Fragmentlängenanalyse (Fnu4HI RFLP) bestimmt. Dabei wurde wegen der X-chromosomalen Lage des MAO A-Gens zwischen Männern und Frauen unterschieden. Ferner wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich unterschiedlicher Phänotypen und Persönlichkeitsmerkmalen (STAXI) durchgeführt.

### 4.1 Analyse der Allel- und Genotypenverteilung des rs6323 Polymorphismus bei Patienten mit Suizidversuch und gesunden Kontrollen

#### 4.1.1 Allelverteilung bei Männern

Die Allelverteilung von 53 männlichen Patienten, die einen Suizidversuch begangen hatten, sowie 146 gesunden Männern ohne Suizidversuch und ohne psychiatrische Erkrankungen zeigen ein leichtes Überwiegen des T-Allels mit 65,8 % im Vergleich zu 34,2 % für das G-Allel (Tab. 5). An der Position des Polymorphismus rs6323 befindet sich entweder ein Thymin (T) oder ein Guanin (G).

**Tab. 5: Allelverteilung von rs6323 bei Kontrollen und Suizidenten (Männer)**

	T-Allel n (%)	G-Allel n (%)	Gesamt n
Kontrollen	95 (65,1)	51 (34,9)	146
Suizidenten	36 (67,9)	17 (32,1)	53
Gesamt	131 (65,8)	68 (34,2)	199

Bei der statistischen Analyse dieser Häufigkeitsverteilungen der Allele fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll-Probanden und Suizidenten:

Männer	$\chi^2 = 0,141$	df = 1	p = 0,707
--------	------------------	--------	-----------

### 4.1.2 Allelverteilung bei Frauen

Ebenso wurde die Allelverteilung bei 182 weiblichen Kontrollprobanden und 98 weiblichen Patientinnen mit Suizidversuch bestimmt. Zu beachten ist die doppelte Allelzahl bei Frauen aufgrund der zwei X-Chromosomen. Hier zeigt sich das Überwiegen des T-Allels mit 70,2 % gegenüber dem G-Allel mit 29,8 % deutlicher (Tab. 6).

**Tab. 6: Allelverteilung von rs6323 bei Kontrollen und Suizidenten (Frauen)**

	T-Allel n (%)	G-Allel n (%)	Gesamt n
Kontrollen	255 (70,1)	109 (29,9)	364
Suizidenten	138 (70,4)	58 (29,6)	196
Gesamt	393 (70,2)	167 (29,8)	560

Auch bei den Frauen fand sich kein signifikanter Unterschied in der Allelverteilung in Hinblick auf Suizidentinnen und weibliche Kontrollen:

Frauen	$\chi^2 = 0,008$	df = 1	p = 0,931
--------	------------------	--------	-----------

### 4.1.3 Genotypenverteilung bei Frauen

Da Frauen 2 X-Chromosomen besitzen war es möglich, auch die Genotypenverteilung zu untersuchen. Aus den beiden Allelen T und G ergeben sich folgende Genotypen: TT (homozygot für T), TG (heterozygot), GG (homozygot für G). Hier zeigt sich eine ähnlich hohe Verteilung des TT- und TG-Genotypen (49,6 % und 41,1 %), während der GG-Genotyp nur mit 9,3 % verteilt war (Tab. 7).

**Tab. 7: Genotypenverteilung von rs6323 bei Kontrollen und Suizidenten (Frauen)**

	Genotyp <b>TT</b> n (%)	Genotyp <b>TG</b> n (%)	Genotyp <b>GG</b> n (%)	Gesamt n
Kontrollen	93 (51,1)	69 (37,9)	20 (11)	182
Suizidenten	46 (46,9)	46 (46,9)	6 (6,1)	98
Gesamt	139 (49,6)	115 (41,1)	26 (9,3)	280

Bei der statistischen Auswertung dieser drei Genotypen ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen, d. h. keine Assoziation zwischen dem Genotypen und suizidalem Verhalten finden:

Frauen	$\chi^2 = 3,110$	df = 2	p = 0,211
--------	------------------	--------	-----------

Als nächstes wurde getestet, ob die homozygoten Genotypen TT bzw. GG gegenüber den Trägerinnen des jeweilig anderen Allels (GT und GG bzw. GT und TT) häufiger auftraten bzw. ein Unterschied zwischen Suizidenten und Kontrollen weiblichen Geschlechts festzustellen ist (Tabellen 8 und 9). Auch diese Ergebnisse waren nicht signifikant:

**Tab. 8: Genotypenverteilung (TT vs. TG + GG) von rs6323 bei Kontrollen und Suizidenten (Frauen)**

	Genotyp <b>TT</b> n (%)	Genotyp <b>TG + GG</b> n (%)	Gesamt n
Kontrollen	93 (51,1)	89 (48,9)	182
Suizidenten	46 (46,9)	52 (53,1)	98
Gesamt	139 (49,6)	141 (50,4)	280

Frauen	$\chi^2 = 0,441$	df = 1	p = 0,507
--------	------------------	--------	-----------

**Tab. 9: Genotypenverteilung (GG vs. TG + TT) von rs6323 bei Kontrollen und Suizidenten (Frauen)**

	Genotyp <b>GG</b> n (%)	Genotyp <b>TG + TT</b> n (%)	Gesamt n
Kontrollen	20 (11)	162 (89)	182
Suizidenten	6 (6,1)	92 (93,9)	98
Gesamt	26 (9,3)	254 (90,7)	280

Frauen	$\chi^2 = 1,791$	df = 1	p = 0,181
--------	------------------	--------	-----------

## 4.2 Allel- und Genotypenverteilung des rs6323 Polymorphismus bei Patienten mit Suizidversuch hinsichtlich unterschiedlicher Formen des Suizidversuchs

Im Folgenden wurde untersucht, ob der Polymorphismus rs6323 des MAO A-Gens mit unterschiedlichen Formen des Suizidversuchs assoziiert ist. Dabei wurden jeweils folgende Formen von Suizidversuchen verglichen: violent versus non-violent, Tod wahrscheinlich versus Tod nicht wahrscheinlich, impulsiv (keine gedankliche Vorbereitung auf den Suizidversuch) versus non-impulsiv (gedankliche Vorbereitung auf den Suizidversuch), psychiatrische Diagnose Schizophrenie versus Borderline-Störung versus sonstige psychiatrische Diagnose (Anpassungsstörung, Substanzmissbrauch, bipolare Störung, Angststörung, depressive Störung).

### 4.2.1 Allel- und Genotypenverteilung bei Patienten mit violentem bzw. non-violentem Suizidversuch

55 männliche und 111 weibliche Patienten mit Suizidversuch wurden jeweils einem der beiden Kriterien *violent* oder *non-violent* zugeordnet. Dabei wurden die Kriterien von Heilä et al. (1997) verwendet. Das T-Allel war mit knapp 70 % vertreten (Tab. 10).

**Tab. 10: Allelverteilung von rs6323 bei violenten und non-violenten Suizidversuchen (Männer)**

	T-Allel n (%)	G-Allel n (%)	Gesamt n
Non-violent	18 (66,7)	9 (33,3)	27
Violent	20 (71,4)	8 (28,6)	28
Gesamt	38 (69,1)	17 (30,9)	55

Bei den männlichen Probanden fand sich keine signifikante Assoziation zwischen einem Allel des rs6232 Polymorphismus und den Merkmalen violenter bzw. non-violenter Suizidversuch:

Männer	$\chi^2 = 0,146$	df = 1	p = 0,702
--------	------------------	--------	-----------

Bei den Frauen wurden die Genotypenverteilungen unter Patientinnen mit violentem und non-violentem Suizidversuch analysiert (Tab. 11).

**Tab. 11: Genotypenverteilung von rs6323 bei violenten und non-violenten Suizidenten (Frauen)**

	Genotyp <b>TT</b> n (%)	Genotyp <b>TG</b> n (%)	Genotyp <b>GG</b> n (%)	Gesamt
Non-violent	37 (45,1)	39 (47,6)	6 (7,3)	82
Violent	15 (51,7)	12 (41,4)	2 (6,9)	29
Gesamt	52 (46,8)	51 (45,9)	8 (7,2)	111

Bei der statistischen Auswertung dieser drei Genotypen ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen, d. h. keine Assoziation zwischen einem Genotypen und violentem oder non-violentem Verhalten finden:

Frauen	$\chi^2 = 0,383$	df = 2	p = 0,826
--------	------------------	--------	-----------

Als nächstes wurde getestet, ob die homozygoten Genotypen TT bzw. GG gegenüber den beiden anderen häufiger verteilt sind (Tab. 12 und 13). Es ergab sich keine Signifikanz.

**Tab. 12: Genotypenverteilung (TT vs. TG + GG) von rs6323 bei violenten und non-violenten Suizidenten (Frauen)**

	Genotyp <b>TT</b> n (%)	Genotyp <b>TG + GG</b> n (%)	Gesamt n
Non-violent	37 (45,1)	45 (54,9)	82
Violent	15 (51,7)	14 (48,3)	29
Gesamt	52 (46,8)	59 (53,2)	111

Frauen	$\chi^2 = 0,375$	df = 1	p = 0,540
--------	------------------	--------	-----------

**Tab. 13: Genotypenverteilung (GG vs. TG + TT) von rs6323 bei violenten und non-violenten Suizidenten (Frauen)**

	Genotyp <b>GG</b> n (%)	Genotyp <b>TG + TT</b> n (%)	Gesamt n
Non-violent	6 (7,3)	76 (92,7)	82
Violent	2 (6,9)	27 (93,1)	29
Gesamt	8 (7,2)	103 (92,8)	111

Frauen	$\chi^2 = 0,006$	df = 1	p = 0,940
--------	------------------	--------	-----------

#### 4.2.2 Allel- und Genotypenverteilung bei Patienten mit wahrscheinlich-tödlichem bzw. wahrscheinlich-nicht-tödlichem Suizidversuch

55 männliche und 111 weibliche Patienten mit Suizidversuch wurden jeweils einem der beiden Kriterien „*Tod wahrscheinlich*“ bzw. „*Tod nicht wahrscheinlich*“ zugeordnet. (Tab. 14).

**Tab. 14: Allelverteilung von rs6323 bei Tod wahrscheinlich und Tod nicht wahrscheinlich (männliche Suizidenten)**

	T-Allel n (%)	G-Allel n (%)	Gesamt n
Tod wahrscheinlich	21 (63,6)	12 (36,4)	33
Tod nicht wahrscheinlich	17 (77,3)	5 (22,7)	22
Gesamt	38 (69,1)	17 (30,9)	55

Es zeigte sich bei den Männern mit Suizidversuch keine Signifikanz zwischen einem Allel des rs6232 Polymorphismus und den Merkmalen „*Tod wahrscheinlich*“ bzw. „*Tod nicht wahrscheinlich*“.

Männer	$\chi^2 = 1,149$	df = 1	p = 0,284
--------	------------------	--------	-----------

Bei den Frauen wurde die Genotypenverteilung bezüglich der Kriterien „*Tod wahrscheinlich*“ bzw. „*Tod nicht wahrscheinlich*“ betrachtet. (Tab. 15).

**Tab. 15: Genotypenverteilung von rs6323 bei „*Tod wahrscheinlich* bzw. *Tod nicht wahrscheinlich*“ von weiblichen Suizidenten (Frauen)**

	Genotyp <b>TT</b> n (%)	Genotyp <b>TG</b> n (%)	Genotyp <b>GG</b> n (%)	Gesamt
Tod wahrscheinlich	42 (49,4)	39 (45,9)	4 (4,7)	85
Tod nicht wahrscheinlich	10 (38,5)	12 (46,2)	4 (15,4)	26
Gesamt	52 (46,8)	51 (45,9)	8 (7,2)	111

Frauen	$\chi^2 = 3,660$	df = 2	p = 0,160
--------	------------------	--------	-----------

Schließlich wurde analysiert, ob die homozygoten Genotypen TT bzw. GG gegenüber den beiden anderen bezüglich „wahrscheinlichem“ bzw. „nicht wahrscheinlichem Tod“ signifikant sind (Tab. 16 und 17).

**Tab. 16: Genotypenverteilung (TT vs. TG + GG) von rs6323 bei wahrscheinlichem bzw. nicht wahrscheinlichem Tod von Suizidenten (Frauen)**

	Genotyp <b>TT</b> n (%)	Genotyp <b>TG + GG</b> n (%)	Gesamt n
Tod wahrscheinlich	42 (49,9)	43 (50,6)	85
Tod nicht wahrscheinlich	10 (38,5)	16 (61,5)	26
Gesamt	52 (46,8)	59 (53,2)	111

Frauen	$\chi^2 = 0,959$	df = 1	p = 0,328
--------	------------------	--------	-----------

Es konnte für diese Gruppen keine Signifikanz für den Genotyp TT nachgewiesen werden.

**Tab. 17: Genotypenverteilung (GG vs. TG + TT) von rs6323 bei wahrscheinlichem bzw. nicht wahrscheinlichem Tod von Suizidenten (Frauen)**

	Genotyp <b>GG</b> n (%)	Genotyp <b>TG + TT</b> n (%)	Gesamt n
Tod wahrscheinlich	4 (4,7)	81 (95,3)	85
Tod nicht wahrscheinlich	4 (15,4)	22 (84,6)	26
Gesamt	8 (7,2)	103 (92,8)	111

Frauen	$\chi^2 = 3,395$	df = 1	p = 0,065
--------	------------------	--------	-----------

Es lässt sich bei einem p-Wert von 0,065 ein Trend (ab  $p < 0,1$ ) zugunsten des homozygoten G-Genotyps (GG) und der Suizidmethode mit wahrscheinlich nicht tödlichem Ausgang feststellen.

### 4.2.3 Allel- und Genotypenverteilung bei Patienten mit impulsivem bzw. nicht-impulsivem Suizidversuch

55 männliche und 111 weibliche Patienten mit Suizidversuch wurden jeweils einem der beiden Kriterien *impulsiver* (der Suizident handelte hierbei ohne gedankliche Vorbereitung auf den dann folgenden Suizidversuch) bzw. *non-impulsiver* (der Suizident befasste sich vor dem Suizidversuch gedanklich mit selbigem) Suizidversuch zugeordnet (Tab. 18).

**Tab. 18: Allelverteilung von rs6323 bei impulsivem und non-impulsivem Suizidversuch (Männer)**

	T-Allel n (%)	G-Allel n (%)	Gesamt n
Impulsiv	17 (77,3)	5 (22,7)	22
Non-impulsiv	21 (63,6)	12 (36,4)	33
Gesamt	38 (69,1)	17 (30,9)	55

Bei den Männern mit Suizidversuch zeigte sich keine Signifikanz zwischen einem Allel bzw. Genotyp des rs6232 Polymorphismus und den Merkmalen impulsiver bzw. non-impulsiver Suizidversuch (Tab. 4.14).

Männer	$\chi^2 = 1,149$	df = 1	p = 0,284
--------	------------------	--------	-----------

Bei Frauen wurde die Genotypenverteilung bezüglich der Kriterien impulsiver bzw. non-impulsiver Suizidversuch betrachtet. Das Ergebnis ist in diesem Fall nicht signifikant (Tab. 19).

**Tab. 19: Genotypenverteilung von rs6323 bei impulsivem bzw. non-impulsivem Suizidversuch (Frauen)**

	Genotyp <b>TT</b> n (%)	Genotyp <b>TG</b> n (%)	Genotyp <b>GG</b> n (%)	Gesamt n
Impulsiv	33 (49,3)	27 (40,3)	7 (10,4)	67
Non-impulsiv	19 (43,2)	24 (54,5)	1 (2,3)	44
Gesamt	52 (46,8)	51 (45,9)	8 (7,2)	111

Frauen	$\chi^2 = 3,845$	df = 2	p = 0,146
--------	------------------	--------	-----------

Auch hier wurde nun untersucht, ob die homozygoten Genotypen GG bzw. TT gegenüber den beiden anderen bezüglich impulsivem bzw. non-impulsivem Suizidversuch signifikant sind. Es zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse (Tab. 20 und 21).

**Tab. 20: Genotypenverteilung (TT vs. TG + GG) von rs6323 bei impulsivem bzw. non-impulsivem Suizidversuch (Frauen)**

	Genotyp <b>TT</b> n (%)	Genotyp <b>TG + GG</b> n (%)	Gesamt n
Impulsiv	33 (49,3)	34 (50,7)	67
Non-impulsiv	19 (43,2)	25 (56,8)	44
Gesamt	52 (46,8)	59 (53,2)	111

Frauen	$\chi^2 = 0,393$	df = 1	p = 0,531
--------	------------------	--------	-----------

**Tab. 21: Genotypenverteilung (GG vs. TG + TT) von rs6323 bei impulsivem bzw. non-impulsivem Suizidversuch (Frauen)**

	Genotyp <b>GG</b> n (%)	Genotyp <b>TG + TT</b> n (%)	Gesamt n
Impulsiv	7 (10,4)	60 (89,6)	67
Non-impulsiv	1 (2,3)	43 (97,7)	44
Gesamt	8 (7,2)	103 (92,8)	111

Frauen	$\chi^2 = 2,654$	df = 1	p = 0,103
--------	------------------	--------	-----------

#### 4.2.4 Allel- und Genotypenverteilung bei Patienten mit Suizidversuch, aufgeteilt nach ihrer psychiatrischen Diagnose

Die Patienten wurden nach Männern und Frauen getrennt jeweils einer der folgenden Gruppen zugeordnet: Schizophrenie (15 Männer/14 Frauen), Borderline-Störung (1/25) und sonstige psychiatrische Diagnose (39/72), zu denen Anpassungsstörungen (12/5), Substanzmissbrauch (3/4), bipolare Störungen (4/11), Angststörungen (2/2) und depressive Störungen (18/50) zählen. Es ergab sich ein Überwiegen des T-Allels mit 69,1 % gegenüber dem G-Allel mit 30,9 % (Tab. 22).

**Tab. 22: Allelverteilung von rs6323 bei Patienten mit Suizidversuch, diversifiziert nach ihrer psychiatrischen Diagnose (Männer)**

	T-Allel n (%)	G-Allel n (%)	Gesamt n
Schizophrenie	11 (73,3)	4 (26,7)	15
Borderline	1 (100,0)	0 (0,0)	1
Sonstige	26 (66,7)	13 (33,3)	39
Gesamt	38 (69,1)	17 (30,9)	55

Männer	$\chi^2 = 0,681$	df = 2	p = 0,711
--------	------------------	--------	-----------

Im Hinblick auf die psychiatrische Diagnose konnte weder für die männlichen Suizidenten (Tab. 4.18) noch für die weiblichen Suizidentinnen (Tab. 23) eine Assoziation mit dem Genotyp des Polymorphismus rs6323 identifiziert werden.

**Tab. 23: Genotypenverteilung von rs6323 bei Patienten mit Suizidversuch, diversifiziert nach ihrer psychiatrischen Diagnose (Frauen)**

	Genotyp <b>TT</b> n (%)	Genotyp <b>TG</b> n (%)	Genotyp <b>GG</b> n (%)	Gesamt
Schizophrenie	8 (57,1)	6 (42,9)	0 (0,0)	14
Borderline	14 (56,0)	8 (32,0)	3 (12,0)	25
Sonstige	30 (41,7)	37 (51,4)	5 (6,9)	72
Gesamt	52 (46,8)	51 (45,9)	8 (7,2)	111

Frauen	$\chi^2 = 4,541$	df = 4	p = 0,338
--------	------------------	--------	-----------

Wiederum wurde die Verteilung der homozygoten Genotypen GG bzw. TT gegenüber den beiden anderen getestet (Tab. 24 und 25). Auch diese Ergebnisse zeigten keine statistische Signifikanz.

**Tab. 24: Genotypenverteilung (TT vs. TG + GG) von rs6323 bei Patienten mit Suizidversuch, diversifiziert nach ihrer psychiatrischen Diagnose (Frauen)**

	Genotyp <b>TT</b> n (%)	Genotyp <b>TG + GG</b> n (%)	Gesamt n
Schizophrenie	8 (57,1)	6 (42,9)	14
Borderline	14 (56,0)	11 (44,0)	25
Sonstige	30 (41,7)	42 (58,3)	72
Gesamt	52 (46,8)	59 (53,2)	111

Frauen	$\chi^2 = 2,213$	df = 2	p = 0,331
--------	------------------	--------	-----------

**Tab. 25: Genotypenverteilung (GG vs. TG + TT) von rs6323 bei Patienten mit Suizidversuch, diversifiziert nach ihrer psychiatrischen Diagnose (Frauen)**

	Genotyp <b>GG</b> n (%)	Genotyp <b>TG + TT</b> n (%)	Gesamt n
Schizophrenie	0 (0,0)	14 (100,0)	14
Borderline	3 (12,0)	22 (88,0)	25
Sonstige	5 (6,9)	67 (93,1)	72
Gesamt	8 (7,2)	103 (92,8)	111

Frauen	$\chi^2 = 1,954$	df = 2	p = 0,377
--------	------------------	--------	-----------

#### 4.2.4.1 Vergleich von Patienten mit Suizidversuch und Schizophrenie und gesunden Kontrollen

Die Patienten mit Suizidversuch und der Diagnose Schizophrenie wurden dann sowohl bei den Männern, als auch bei den Frauen mit gesunden Kontrollen verglichen. Es ergab sich weder für die Häufigkeitsverteilungen der Allele bei den Männern (Tab. 26) noch für die Genotypen bei den Frauen eine signifikante Assoziation (Tab. 27 bis Tab. 29).

**Tab. 26: Allelverteilung von rs6323 bei Patienten mit Suizidversuch und Schizophrenie verglichen mit Kontrollen (Männer)**

	T-Allel n (%)	G-Allel n (%)	Gesamt n
Kontrollen	95 (65,1)	51 (34,9)	146
Schizophrenie	11 (73,3)	4 (26,7)	15
Gesamt	106 (65,8)	55 (34,2)	161

Männer	$\chi^2 = 0,413$	df = 1	p = 0,520
--------	------------------	--------	-----------

**Tab. 27: Genotypenverteilung von rs6323 bei Patienten mit Suizidversuch und Schizophrenie verglichen mit Kontrollen (Frauen)**

	Genotyp <b>TT</b> n (%)	Genotyp <b>TG</b> n (%)	Genotyp <b>GG</b> n (%)	Gesamt n
Kontrollen	93 (51,1)	69 (37,9)	20 (11,0)	182
Schizophrenie	8 (57,1)	6 (42,9)	0 (0,0)	14
Gesamt	101 (51,5)	75 (38,3)	20 (10,2)	196

Frauen	$\chi^2 = 1,714$	df = 2	p = 0,424
--------	------------------	--------	-----------

**Tab. 28: Genotypenverteilung (TT vs. TG + GG) von rs6323 bei Patienten mit Suizidversuch und Schizophrenie verglichen mit Kontrollen (Frauen)**

	Genotyp <b>TT</b> n (%)	Genotyp <b>TG + GG</b> n (%)	Gesamt n
Kontrollen	93 (51,1)	89 (48,9)	182
Schizophrenie	8 (57,1)	6 (42,9)	14
Gesamt	101 (51,5)	95 (48,5)	196

Frauen	$\chi^2 = 0,190$	df = 1	p = 0,663
--------	------------------	--------	-----------

**Tab. 29: Genotypenverteilung (GG vs. TG + TT) von rs6323 bei Patienten mit Suizidversuch und Schizophrenie verglichen mit Kontrollen (Frauen)**

	Genotyp <b>GG</b> n (%)	Genotyp <b>TG + TT</b> n (%)	Gesamt n
Kontrollen	20 (11,0)	162 (89,0)	182
Schizophrenie	0 (0,0)	14 (100,0)	14
Gesamt	20 (10,2)	176 (89,8)	196

Frauen	$\chi^2 = 1,713$	df = 1	p = 0,190
--------	------------------	--------	-----------

#### 4.2.4.2 Vergleich von Patienten mit Suizidversuch und Borderline-Störung und gesunden Kontrollen

Es wurde überprüft, ob eine Assoziation zwischen dem Polymorphismus rs6323 in dem MAO A-Gen und suizidalem Verhalten bei Patientinnen mit Borderline-Störung verglichen mit Kontrollen besteht (Tab. 30 bis 32). Bei Männern wurde auf diese Untersuchung verzichtet, da es nur einen Patienten mit der Diagnose Borderline-Störung gab.

**Tab. 30: Genotypenverteilung von rs6323 bei Patienten mit Suizidversuch und Borderline-Störung verglichen mit Kontrollen (Frauen)**

	Genotyp <b>TT</b> n (%)	Genotyp <b>TG</b> n (%)	Genotyp <b>GG</b> n (%)	Gesamt n
Kontrollen	93 (51,1)	69 (37,9)	20 (11,0)	182
Borderline-Störung	14 (56,0)	8 (32,0)	3 (12,0)	25
Gesamt	107 (51,7)	77 (37,2)	23 (11,1)	207

Frauen	$\chi^2 = 0,329$	df = 2	p = 0,848
--------	------------------	--------	-----------

**Tab. 31: Genotypenverteilung (TT vs. TG + GG) von rs6323 bei Patienten mit Suizidversuch und Borderline-Störung verglichen mit Kontrollen (Frauen)**

	Genotyp <b>TT</b> n (%)	Genotyp <b>TG + GG</b> n (%)	Gesamt n
Kontrollen	93 (51,1)	89 (48,9)	182
Borderline-Störung	14 (56,0)	11 (44,0)	25
Gesamt	107 (51,7)	100 (48,3)	207

Frauen	$\chi^2 = 0,211$	df = 1	p = 0,646
--------	------------------	--------	-----------

**Tab. 32: Genotypenverteilung (GG vs. TG + TT) von rs6323 bei Patienten mit Suizidversuch und Borderline-Störung verglichen mit Kontrollen (Frauen)**

	Genotyp <b>GG</b> n (%)	Genotyp <b>TG + TT</b> n (%)	Gesamt n
Kontrollen	20 (11,0)	162 (89,0)	182
Borderline-Störung	3 (12,0)	22 (88,0)	25
Gesamt	23 (11,1)	184 (88,9)	207

Frauen	$\chi^2 = 0,023$	df = 1	p = 0,880
--------	------------------	--------	-----------

Zusammenfassend lässt sich zeigen, dass es keine signifikante Assoziation bei den Suizidentinnen mit Borderline-Störung und gesunden weiblichen Kontrollen gibt.

#### **4.2.4.3 Vergleich von Patienten mit Suizid und sonstigen psychiatrischen Diagnosen und gesunden Kontrollen**

Zuletzt wurden die Patienten mit Suizidversuch und einer sonstigen psychiatrischen Diagnose mit gesunden Kontrollen verglichen (Tab. 33 bis 36). Hier zeigte sich, dass keine Assoziation zwischen den Diagnosen Anpassungsstörung, Substanzmissbrauch, bipolare Störung, Angststörung und depressiver Störung und den getesteten Probanden vorliegt.

**Tab. 33: Allelverteilung von rs6323 bei Patienten mit Suizidversuch und sonstiger psychiatrischer Diagnose verglichen mit Kontrollen (Männer)**

	T-Allel n (%)	G-Allel n (%)	Gesamt n
Kontrollen	95 (65,1)	51 (34,9)	146
Sonstige Diagnose	26 (66,7)	13 (33,3)	39
Gesamt	121 (65,4)	64 (34,6)	185

Männer	$\chi^2 = 0,035$	df = 1	p = 0,852
--------	------------------	--------	-----------

**Tab. 34: Genotypenverteilung von rs6323 bei Patienten mit Suizidversuch und sonstiger psychiatrischer Diagnose verglichen mit Kontrollen (Frauen)**

	Genotyp <b>TT</b> n (%)	Genotyp <b>TG</b> n (%)	Genotyp <b>GG</b> n (%)	Gesamt n
Kontrollen	93 (51,1)	69 (37,9)	20 (11,0)	182
Sonstige Diagnose	30 (41,7)	37 (51,4)	5 (6,9)	72
Gesamt	123 (48,4)	106 (41,7)	25 (9,8)	254

Frauen	$\chi^2 = 4,051$	df = 2	p = 0,132
--------	------------------	--------	-----------

**Tab. 35: Genotypenverteilung (TT vs. TG + GG) von rs6323 bei Patienten mit Suizidversuch und sonstiger psychiatrischer Diagnose verglichen mit Kontrollen (Frauen)**

	Genotyp <b>TT</b> n (%)	Genotyp <b>TG + GG</b> n (%)	Gesamt n
Kontrollen	93 (51,1)	89 (48,9)	182
Sonstige Diagnose	30 (41,7)	42 (58,3)	72
Gesamt	123 (48,4)	131 (51,6)	254

Frauen	$\chi^2 = 1,838$	df = 1	p = 0,175
--------	------------------	--------	-----------

**Tab. 36: Genotypenverteilung (GG vs. TG + TT) von rs6323 bei Patienten mit Suizidversuch und sonstiger psychiatrischer Diagnose verglichen mit Kontrollen (Frauen)**

	Genotyp <b>GG</b> n (%)	Genotyp <b>TG + TT</b> n (%)	Gesamt n
Kontrollen	20 (11,0)	162 (89,0)	182
Sonstige Diagnose	5 (6,9)	67 (93,1)	72
Gesamt	229 (90,2)	25 (9,8)	254

Frauen	$\chi^2 = 0,951$	df = 1	p = 0,329
--------	------------------	--------	-----------

#### **4.3 Analyse der Allel- und Genotypenverteilung des rs6323 Polymorphismus bei Patienten mit Suizidversuch und gesunden Kontrollen, diversifiziert nach unterschiedlichen Ausprägungen im State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI)**

Zuletzt wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Allelen (Männer) bzw. Genotypen (Frauen) des Polymorphismus rs6323 und den Ausprägungen des Persönlichkeitstests STAXI zur Ärgerverarbeitung besteht. Hierzu wurde eine Multivarianzanalyse verwendet. Es zeigte sich, dass die Männer mit G-Allel und die Frauen mit dem Genotyp GG signifikant höhere Werte in den STAXI-Unterskalen aufweisen (Männer: p = 0,03; Frauen: p = 0,015) als die jeweiligen Vergleichsgruppen mit dem T-Allel bei den Männern und den Genotypen TT bzw. TG bei den Frauen.

Männer	F = 2,407	df = 6/162	p = 0,03
--------	-----------	------------	----------

Frauen	F = 2,018	df = 14/470	p = 0,015
--------	-----------	-------------	-----------

Um herauszufinden auf welche Art der Ärgerverarbeitung diese signifikanten Unterschiede zurückzuführen sind, wurden die einzelnen Unterskalen des STAXI untersucht.

Bei den Männern zeigte sich, dass in der STAXI-Unterskala „Ärger out“ Männer mit dem G-Allel signifikant höhere Werte aufwiesen als die mit dem T-Allel (p = 0,002). Gleiches galt für Frauen, die homozygot für das G-Allel waren (p = 0,003) (Tab. 37 und Tab. 38).

**Tab. 37: Ergebnisse in der STAXI-Unterskala „Ärger out“ (Männer)**

		Mittelwert	Standardabweichung	n
Kontrollen	Allel T	11,2529	2,67294	87
Kontrollen	Allel G	10,7755	2,55983	49
Kontrollen	Gesamt	11,0809	2,63328	136
Suizidenten	Allel T	10,7778	2,27585	27
Suizidenten	Allel G	14,9000	6,00833	10
Suizidenten	Gesamt	11,8919	4,02619	37
<b>Gesamt</b>	<b>Allel T</b>	<b>11,1404</b>	<b>2,58271</b>	<b>114</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Allel G</b>	<b>11,4746</b>	<b>3,66886</b>	<b>59</b>
Gesamt	Gesamt	11,2543	2,99108	173

Ärger out (♂)	F = 9,583	df = 1/167	p = 0,002
---------------	-----------	------------	-----------

**Tab. 38: Ergebnisse in der STAXI-Unterskala „Ärger out“ (Frauen)**

		Mittelwert	Standardabweichung	n
Kontrollen	Genotyp TT	11,5761	2,95101	92
Kontrollen	Genotyp TG	11,8529	3,27024	68
Kontrollen	Genotyp GG	11,7000	2,90372	20
Kontrollen	Gesamt	11,6944	3,05645	180
Suizidenten	Genotyp TT	14,5000	5,00172	30
Suizidenten	Genotyp TG	12,1471	3,39458	34
Suizidenten	Genotyp GG	18,7500	7,58837	4
Suizidenten	Gesamt	13,5735	4,70096	68
<b>Gesamt</b>	<b>Genotyp TT</b>	<b>12,2951</b>	<b>3,76080</b>	<b>122</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Genotyp TG</b>	<b>11,9510</b>	<b>3,29830</b>	<b>102</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Genotyp GG</b>	<b>12,8750</b>	<b>4,65611</b>	<b>24</b>
Gesamt	Gesamt	12,2097	3,76015	248

Ärger out (♀)	F = 5,897	df = 2/240	p = 0,003
---------------	-----------	------------	-----------



Bei allen anderen Unterskalen des STAXI („Ärger Zustand“, „Ärger Disposition“, „Ärger Reaktion“, „Ärger in“, „Ärger Kontrolle“) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Allerdings konnte bei den Frauen in den Unterskalen „Ärger Reaktion“ ( $p = 0,088$ ) und „Ärger In“ ( $p = 0,055$ ) ein Trend zugunsten des homozygoten G-Genotyps beobachtet werden (Tab. 41 bis 50).

**Tab. 41: Ergebnisse in der STAXI-Unterskala „Ärger Zustand“ (Männer)**

		Mittelwert	Standardabweichung	n
Kontrollen	Allel T	11,6092	2,97804	87
Kontrollen	Allel G	11,8163	4,16670	49
Kontrollen	Gesamt	11,6838	3,43986	136
Suizidenten	Allel T	15,7778	5,22077	27
Suizidenten	Allel G	17,1000	9,24302	10
Suizidenten	Gesamt	16,1351	6,43412	37
<b>Gesamt</b>	<b>Allel T</b>	<b>12,5965</b>	<b>4,02365</b>	<b>114</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Allel G</b>	<b>12,7119</b>	<b>5,62338</b>	<b>59</b>
Gesamt	Gesamt	12,6358	4,61548	173

Ärger Zustand (♂)	$F = 0,759$	$df = 1/167$	$p = 0,385$
-------------------	-------------	--------------	-------------

**Tab. 42: Ergebnisse in der STAXI-Unterskala „Ärger Zustand“ (Frauen)**

		Mittelwert	Standardabweichung	n
Kontrollen	Genotyp TT	10,7283	1,67793	92
Kontrollen	Genotyp TG	11,1029	2,39489	68
Kontrollen	Genotyp GG	10,8000	2,46235	20
Kontrollen	Gesamt	10,8778	2,06231	180
Suizidenten	Genotyp TT	14,7333	5,71708	30
Suizidenten	Genotyp TG	14,5294	5,09447	34
Suizidenten	Genotyp GG	12,5000	3,00000	4
Suizidenten	Gesamt	14,5000	5,25329	68
<b>Gesamt</b>	<b>Genotyp TT</b>	<b>11,7131</b>	<b>3,59862</b>	<b>122</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Genotyp TG</b>	<b>12,2451</b>	<b>3,86258</b>	<b>102</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Genotyp GG</b>	<b>11,0833</b>	<b>2,56933</b>	<b>24</b>
Gesamt	Gesamt	11,8710	3,63177	248

Ärger Zustand (♀)	F = 0,841	df = 2/240	p = 0,432
-------------------	-----------	------------	-----------

**Tab. 43: Ergebnisse in der STAXI-Unterskala „Ärger Disposition“ (Männer)**

		Mittelwert	Standardabweichung	n
Kontrollen	Allel T	16,0805	4,30040	87
Kontrollen	Allel G	15,5102	3,94822	49
Kontrollen	Gesamt	15,8750	4,17122	136
Suizidenten	Allel T	17,5185	4,64402	27
Suizidenten	Allel G	19,8000	8,36394	10
Suizidenten	Gesamt	18,1351	5,84124	37
<b>Gesamt</b>	<b>Allel T</b>	<b>16,4211</b>	<b>4,40614</b>	<b>114</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Allel G</b>	<b>16,2373</b>	<b>5,13722</b>	<b>59</b>
Gesamt	Gesamt	16,3584	4,65419	173

Ärger Disposition (♂)	F = 0,805	df = 1/167	p = 0,371
-----------------------	-----------	------------	-----------

**Tab. 44: Ergebnisse in der STAXI-Unterskala „Ärger Disposition“ (Frauen)**

		Mittelwert	Standardabweichung	n
Kontrollen	Genotyp TT	16,4891	3,48780	92
Kontrollen	Genotyp TG	16,8676	4,05155	68
Kontrollen	Genotyp GG	14,9500	3,77631	20
Kontrollen	Gesamt	16,4611	3,76304	180
Suizidenten	Genotyp TT	22,0333	7,23728	30
Suizidenten	Genotyp TG	19,2941	4,58277	34
Suizidenten	Genotyp GG	20,7500	4,57347	4
Suizidenten	Gesamt	20,5882	5,97816	68
<b>Gesamt</b>	<b>Genotyp TT</b>	<b>17,8525</b>	<b>5,23919</b>	<b>122</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Genotyp TG</b>	<b>17,6765</b>	<b>4,36721</b>	<b>102</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Genotyp GG</b>	<b>15,9167</b>	<b>4,40273</b>	<b>24</b>
Gesamt	Gesamt	17,5927	4,83320	248

Ärger Disposition (♀)	F = 1,622	df = 2/240	p = 0,200
-----------------------	-----------	------------	-----------

**Tab. 45: Ergebnisse in der STAXI-Unterskala „Ärger Reaktion“ (Männer)**

		Mittelwert	Standardabweichung	n
Kontrollen	Allel T	8,9310	2,94047	87
Kontrollen	Allel G	8,4694	2,47573	49
Kontrollen	Gesamt	8,7647	2,78151	136
Suizidenten	Allel T	9,9630	3,16813	27
Suizidenten	Allel G	10,3000	3,68330	10
Suizidenten	Gesamt	10,0541	3,26553	37
<b>Gesamt</b>	<b>Allel T</b>	<b>9,1754</b>	<b>3,01397</b>	<b>114</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Allel G</b>	<b>8,7797</b>	<b>2,76722</b>	<b>59</b>
Gesamt	Gesamt	9,0405	2,93011	173

Ärger Reaktion (♂)    F = 0,011                      df = 1/167                      p = 0,917
--

**Tab. 46: Ergebnisse in der STAXI-Unterskala „Ärger Reaktion“ (Frauen)**

		Mittelwert	Standardabweichung	n
Kontrollen	Genotyp TT	9,4891	2,43371	92
Kontrollen	Genotyp TG	9,4265	2,91325	68
Kontrollen	Genotyp GG	8,1000	2,71254	20
Kontrollen	Gesamt	9,3111	2,67471	180
Suizidenten	Genotyp TT	12,5333	4,42355	30
Suizidenten	Genotyp TG	10,7941	2,95193	34
Suizidenten	Genotyp GG	11,0000	2,58199	4
Suizidenten	Gesamt	11,5735	3,71490	68
<b>Gesamt</b>	<b>Genotyp TT</b>	<b>10,2377</b>	<b>3,29802</b>	<b>122</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Genotyp TG</b>	<b>9,8824</b>	<b>2,98277</b>	<b>102</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Genotyp GG</b>	<b>8,5833</b>	<b>2,85774</b>	<b>24</b>
Gesamt	Gesamt	9,9315	3,15448	248

Ärger Reaktion (♀)    F = 2,451                      df = 2/240                      p = 0,088
--

**Tab. 47: Ergebnisse in der STAXI-Unterskala „Ärger in“ (Männer)**

		Mittelwert	Standardabweichung	n
Kontrollen	Allel T	15,0507	4,36389	87
Kontrollen	Allel G	15,1837	4,60377	49
Kontrollen	Gesamt	15,3897	4,43750	136
Suizidenten	Allel T	18,0000	6,40312	27
Suizidenten	Allel G	18,6000	6,88315	10
Suizidenten	Gesamt	18,1622	6,44426	37
<b>Gesamt</b>	<b>Allel T</b>	<b>16,0965</b>	<b>5,00614</b>	<b>114</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Allel G</b>	<b>15,7627</b>	<b>5,15397</b>	<b>59</b>
Gesamt	Gesamt	15,9827	5,04454	173

Ärger in (♂)	F = 0,011	df = 1/167	p = 0,916
--------------	-----------	------------	-----------

**Tab. 48: Ergebnisse in der STAXI-Unterskala „Ärger in“ (Frauen)**

		Mittelwert	Standardabweichung	n
Kontrollen	Genotyp TT	15,3587	4,88006	92
Kontrollen	Genotyp TG	14,9706	4,72204	68
Kontrollen	Genotyp GG	13,6500	4,72702	20
Kontrollen	Gesamt	15,0222	4,80567	180
Suizidenten	Genotyp TT	21,5667	5,65492	30
Suizidenten	Genotyp TG	18,7941	6,23178	34
Suizidenten	Genotyp GG	19,5000	6,35085	4
Suizidenten	Gesamt	20,0588	6,05172	68
<b>Gesamt</b>	<b>Genotyp TT</b>	<b>16,8852</b>	<b>5,72539</b>	<b>122</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Genotyp TG</b>	<b>16,2451</b>	<b>5,54627</b>	<b>102</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Genotyp GG</b>	<b>14,6250</b>	<b>5,35531</b>	<b>24</b>
Gesamt	Gesamt	16,4032	5,63379	248

Ärger in (♀)	F = 2,939	df = 2/240	p = 0,055
--------------	-----------	------------	-----------

**Tab. 49: Ergebnisse in der STAXI-Unterskala „Ärger Control“ (Männer)**

		Mittelwert	Standardabweichung	n
Kontrollen	Allel T	26,1034	4,27550	87
Kontrollen	Allel G	26,2041	4,30106	49
Kontrollen	Gesamt	26,1397	4,26905	136
Suizidenten	Allel T	24,5926	4,67612	27
Suizidenten	Allel G	23,5000	5,62238	10
Suizidenten	Gesamt	24,2973	4,89254	37
<b>Gesamt</b>	<b>Allel T</b>	<b>25,7546</b>	<b>4,39994</b>	<b>114</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Allel G</b>	<b>25,7548</b>	<b>4,61106</b>	<b>59</b>
Gesamt	Gesamt	25,7457	4,45964	173

Ärger Control (♂)	F = 0,311	df = 1/167	p = 0,578
-------------------	-----------	------------	-----------

**Tab. 50: Ergebnisse in der STAXI-Unterskala „Ärger Control“ (Frauen)**

		Mittelwert	Standardabweichung	n
Kontrollen	Genotyp TT	24,6739	4,49446	92
Kontrollen	Genotyp TG	24,2500	5,13802	68
Kontrollen	Genotyp GG	24,2000	4,26244	20
Kontrollen	Gesamt	24,4611	4,70393	180
Suizidenten	Genotyp TT	23,0667	4,20946	30
Suizidenten	Genotyp TG	22,5294	5,33278	34
Suizidenten	Genotyp GG	22,0000	6,16441	4
Suizidenten	Gesamt	22,7353	4,84573	68
<b>Gesamt</b>	<b>Genotyp TT</b>	<b>24,2787</b>	<b>4,46337</b>	<b>122</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Genotyp TG</b>	<b>23,6765</b>	<b>5,24104</b>	<b>102</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Genotyp GG</b>	<b>23,8333</b>	<b>4,54606</b>	<b>24</b>
Gesamt	Gesamt	23,9879	4,79582	248

Ärger Control (♀)	F = 0,593	df = 2/240	p = 0,554
-------------------	-----------	------------	-----------

## 5. Diskussion

In dieser Studie wurde untersucht, ob eine Assoziation zwischen dem MAO A-Gen und Suizidalität besteht. Dazu wurden 151 Patienten mit Suizidversuch und 328 gesunde Kontrollen eingeschlossen. Zusätzlich wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen MAO A und verschiedenen psychiatrischen Diagnosen bei Suizidenten herstellbar ist. Zuletzt wurde MAO A in Assoziation mit verschiedenen Persönlichkeitsmerkmalen gebracht. Dazu wurden der rs6323 (Fnu4HI) Polymorphismus im MAO A-Gen bezüglich der Allel- und Genotypenfrequenz und der Persönlichkeitstest STAXI zur Erfassung von Ärger und Ärgerverarbeitung im Sinne der State-Trait-Theorie untersucht.

### 5.1 Diskussion der Methodik

Zu dieser Studie wurden Patienten herangezogen, die in ihrer Vorgeschichte mindestens einen Suizidversuch unternommen hatten. Hierbei handelte es sich um verschiedene Arten von Suizidversuchen, wodurch eine heterogene Gruppe entstand. Es erfolgte unter der Annahme, dass unterschiedliche Suizidversuche eine unterschiedliche genetische Basis haben, eine genaue Aufteilung der Suizidentengruppe in mehrere Subgruppen. Darüber hinaus wurden die psychiatrische Diagnose und die Ausprägung im STAXI berücksichtigt. Die so entstandenen unterschiedlichen Gruppen wurden separat analysiert, um eine Aussage bezüglich eines Zusammenhangs zwischen eng definierten Merkmalen und dem Gen-Polymorphismus treffen zu können.

Die Größe der Stichproben ist ein wichtiger Faktor, der dazu führen kann, dass Varianten mit lediglich kleinem Effekt nicht erkennbar werden. Die Größen der einzelnen Stichproben in dieser Studie scheinen zunächst ausreichend. Werden hingegen die Stichprobengrößen in den einzelnen untersuchten Skalen des Persönlichkeitstests STAXI angesehen, so lässt sich feststellen, dass bei den Skalen mit signifikanten Ergebnissen teilweise nur sehr kleine Probandenzahlen untersucht werden konnten. Diese Ergebnisse sollten in deutlich größeren Stichproben reproduziert werden, um möglicherweise falsch positive bzw. falsch negative Ergebnisse detektieren zu können.

Es bleibt anzumerken, dass durch die Aufspaltung einer heterogenen Gruppe in Untergruppen mit eng definierten Merkmalen die Gefahr der statistischen Verzerrung durch multiples Testen steigt und dies somit zu falsch positiven Ergebnisse führen kann. In der vorliegenden Studie erfolgte, wie bei den meisten Referenzstudien, keine Korrektur der im Ergebnisteil angegebenen p-Werte. Anzumerken bleibt, dass es noch keine akzeptierte statistische Lösung für dieses Problem gibt, denn auch die Bonferroni-Korrektur könnte ungeeignet sein und wird kontrovers beurteilt (Pooley et al., 2003).

In der Kontrollgruppe befanden sich ausschließlich Personen, die im Rahmen eines sehr streng durchgeführten Screenings und durch klare Ausschlusskriterien als gesund und frei von psychiatrischen Erkrankungen angesehen wurden. Durch den Ausschluss psychiatrischer Erkrankungen in der Kontrollgruppe wird die Möglichkeit, eine genetische Assoziation nachzuweisen, erhöht (Hill und Neiswanger, 1997). Allerdings besteht das Risiko, dass eine allgemein zu psychiatrischen Erkrankungen disponierende Variante aufgrund der Vorauswahl in unserer Studie fälschlicherweise als zu suizidalem Verhalten disponierende genetische Variante interpretiert wird. Dies könnte nur sicher ausgeschlossen werden, wenn in die Kontrollgruppe nur Probanden aufgenommen werden, die ähnliche Diagnosen aufweisen, wie Patienten in der Suizidversuchsgruppe, jedoch ohne Suizidversuch.

Um ethnische Einflussfaktoren auszuschließen, wurden sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe nur Kaukasier mit deutscher Abstammung eingeschlossen. Um hier nochmals eine maximal geringe Populationsstratifizierung vorzunehmen, wurden nur Personen eingeschlossen, die aus der Region München und naher Umgebung kommen. Dies ist nötig, weil die Verteilung der verschiedenen Allele G und T des untersuchten SNP in unterschiedlichen Ethnizitäten sehr variabel ist und somit auch einen Einfluss auf das Ergebnis haben kann.

Die Zahlen des internationalen Hap map-Projektes zeigen für den rs6323 folgende Verteilungen für die Allele G und T (Hapmap, 2010) (Tab. 51):

**Tab. 51: Allelverteilung rs6323**

Ethnizität:	Allel G (in Prozent)	Allel T (in Prozent)
Europäer	21,7	78,3
Han-Chinesen	68,9	31,1
Japaner	70,0	30,0
Afrikaner	10,8	89,2
Inder	68,3	31,7

Anzumerken bleibt, dass Daten aus Assoziationsstudien im Allgemeinen bis zu dem Zeitpunkt als vorläufig zu betrachten sind, bis mehrere nachfolgende Studien an unabhängigen Stichproben diese Daten reproduzieren können (Hill und Neiswanger, 1997).

## 5.2 Interpretation der Ergebnisse

Wegen der X-chromosomalen Lage des MAO A-Gens wurden Männer und Frauen stets getrennt betrachtet. Aus der allgemeinen Untersuchung der Allel- und Genotypverteilung des untersuchten SNPs des MAO A-Gens ergab sich zwischen Patienten mit Suizidversuch und Kontrollen kein signifikanter Unterschied. Also lässt sich durch dieses Ergebnis kein direkter Zusammenhang zwischen MAO A und suizidalem Verhalten feststellen.

Bei den Patienten mit Suizidalität handelt es sich um eine heterogene Gruppe aus Patienten mit verschiedenartigen Suizidversuchen. Über den Erhebungsbogen „Basisdokumentation suizidalen Verhaltens“ wurden die genauen Umstände eines Suizidversuches erhoben und so die Art des Suizidversuches genauer beleuchtet. Dies wurde untersucht, da festgestellt wurde, dass ein „Phänotyp Suizidversuch“ nicht existiert, weil demselben unterschiedliche genetische Ursachen zugrunde liegen, die durch Umweltfaktoren und gegebenenfalls Komorbiditäten moduliert sein könnten (siehe Punkte 1.5 und 1.6).

Daher wurde die Allel- und Genotypverteilung des untersuchten SNPs in der Gruppe der Suizidenten getrennt nach der Art des Suizidversuchs betrachtet. Der Vergleich von violenten und non-violenten Suizidversuchen ergab kein signifikantes Ergebnis, weder in der Allelverteilung bei Männern noch in der Genotypverteilung bei Frauen.

Die Untersuchung des Todesrisikos bei Suizidversuchen (wahrscheinlich-tödlich gegenüber wahrscheinlich-nicht-tödlicher Ausgang) ergab auch keinen signifikanten Unterschied.

Allerdings wurde in der weiblichen Gruppe bei der Verteilung der Genotypen ein Trend zugunsten des homozygoten G-Genotyps festgestellt ( $p = 0,065$ ). In der Gruppe mit geringerem Todesrisiko befanden sich prozentual mehr Frauen mit homozygotem G-Genotyp, als in der Gruppe mit hohem Todesrisiko. Hier ist ein Trend dahingehend zu erkennen, dass Frauen mit homozygotem G-Genotyp eher eine weichere Suizidmethode wählen. Da die Anzahl der Fälle der untersuchten Stichproben gering ist ( $n = 4$  in beiden Stichproben) und dies zu statistischen Verzerrungen führen kann, wird dieser Trend im Folgenden nicht weiter diskutiert.

Die Aufteilung der Suizidenten bezüglich der Impulsivität (also impulsivem bzw. non-impulsivem Suizidversuch) ergab ebenso keinen Zusammenhang zwischen dem Fnu4HI-Polymorphismus und den Merkmalen impulsiver bzw. non-impulsiver Suizidversuch.

Der nächste Test betraf die Verteilung der psychiatrischen Diagnosen in der Suizid-Gruppe. Das Patientengut wurde in drei Subgruppen unterteilt: Schizophrenie, Borderline-Störung und sonstige psychiatrische Diagnosen. Borderline-Patienten neigen von ihrer Persönlichkeitsstruktur her eher zum Suizid, da sie über eine gestörte Affekt- und Impulskontrolle verfügen (Frances et al., 1986; Runeson, 1989; Soloff et al., 1994; Kolla et al., 2008). Charakteristisch für Borderline-Persönlichkeitsstörungen sind ausgeprägte Aggressivität und Impulsivität. Schizophrene haben oft ein wahnhaft verfärbtes Suizidmuster. Die Suizide schizophrener Patienten sind violenter als die anderer psychiatrischer Patienten und sind erfolgreicher in Bezug auf Letalität (Mamo, 2007). Keine der untersuchten psychiatrischen Diagnose zeigte einen Zusammenhang mit dem untersuchten SNP des MAO A-Gens.

Da kein Zusammenhang zwischen Patienten mit bestimmter psychiatrischer Diagnose und Suizidversuch und dem Fnu4HI-Polymorphismus nachgewiesen werden konnte, wurden Patienten mit oben angeführten psychiatrischen Diagnosen und Suizidversuch mit gesunden Kontrollen verglichen. Dieser Vergleich brachte hinsichtlich des untersuchten SNPs keine positiven Ergebnisse. Bei der Aufteilung der Stichprobe in die oben beschriebenen drei Subgruppen verringerten sich die Fallzahlen so, dass die Validität der Ergebnisse in Frage gestellt werden kann. Die Fragestellung muss mit größeren Fallzahlen wiederholt werden, um valide Ergebnisse zu generieren.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass kein Allel oder Genotyp des Fnu4HI-Polymorphismus des MAO A-Gens identifiziert werden konnte, welcher bei Suizidenten mit den bisher untersuchten Merkmalen im Vergleich zu Kontrollen häufiger auftrat. Weder die

Art des Suizidversuches noch die zugrunde liegende psychiatrische Diagnose konnten mit dem MAO A-Gen assoziiert werden.

Daher wurde die Persönlichkeit von Suizidenten und Kontrollen genauer untersucht, um hier mögliche Zusammenhänge zwischen Persönlichkeitsvariablen und MAO A zu detektieren.

Im STAXI wurde die Art von Ärger und Ärgerverarbeitung bzw. Ärgerausdruck erfasst. Die Ergebnisse bestätigten die Hypothese, dass der Fnu4HI-Polymorphismus in Zusammenhang mit dem Merkmal Ärgerverarbeitung steht. Dies ergab sich für beide Geschlechter ( $p = 0,03$  bzw.  $0,015$ ). Die genaue Art von Ärgerverarbeitung, die mit dem MAO A-Gen assoziiert wird, konnte bei separater Betrachtung der STAXI-Unterskalen detektiert werden.

Die Erfassung von nach außen gerichtetem Ärger in der Skala „Ärger out“ (AO) war bei Männern mit dem G-Allel und bei Frauen mit dem homozygoten G-Genotyp signifikant höher als bei den Kontrollgruppen ( $p = 0,002$  bzw.  $0,003$ ). Nach diesen Testergebnissen steht das MAO A-Gen in Zusammenhang mit nach außen gerichtetem, aggressivem Verhalten.

Ein weiterer signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,046$ ) ergab sich bei den Männern in der Ärger-Temperament-Skala (TA/T). MAO A war bei männlichen Probanden mit hitzigem Temperament und niedriger Provokationsschwelle assoziiert. Bei Frauen konnte keine solche Assoziation festgestellt werden.

In den Teilskalen „Ärger Reaktion“ (TA/R) ( $p = 0,088$ ) und „Ärger In“ (AI) ( $p = 0,055$ ) stellte sich bei den weiblichen Probanden ein Trend zugunsten des homozygoten G-Genotyps heraus. Eine empfindliche Reaktion der Frauen auf Kritik, Ablehnung und negative Bewertung und das Unterdrücken der Ärgergefühle könnte mit dem Fnu4HI-Polymorphismus des MAO A-Gens assoziiert sein. Allerdings müssen diese Ergebnisse durch eine Erhöhung der Probandenzahl verifiziert werden, bevor die Aussagen endgültig formuliert werden können.

Die übrigen Varianten der Ärgerverarbeitung konnten nicht mit dem untersuchten SNP in Verbindung gebracht werden.

Zusammenfassend deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass die Ärgerverarbeitung in direktem Zusammenhang mit dem MAO A-Gen stehen könnte.

### 5.3 Vergleich mit der Literatur

Hotamisligil und Breakefield (1991) entdeckten den Polymorphismus (Fnu4HI RFLP), der Gegenstand dieser Untersuchung war. Dieser SNP war bei Thymin statt Guanin an Position 941 des Exon 8 des MAO A-Gens mit einer Erniedrigung der MAO A-Aktivität gekoppelt. Durch die mögliche Beeinflussung der MAO A-Aktivität kann dieser SNP als Marker für Zusammenhänge zwischen dem MAO A-Gen und den in dieser Arbeit erstellten Fragestellungen fungieren. Anzumerken bleibt, dass Hotamisligil und Breakefield nur Männer als Probanden in ihre Untersuchung aufnahmen. Die in unserer Studie gefundene Häufigkeitsverteilung der Allele und Genotypen bei beiden Geschlechtern entspricht den Ergebnissen von vorangegangenen Studien an Kaukasiern (Pooley et al., 2003).

#### MAO A und Suizid

Bis heute besteht in der Literatur Uneinigkeit über die Assoziation zwischen MAO A und Suizid. Huang et al. (2004a) fanden keinen generellen Zusammenhang zwischen Suizid bei Patienten mit affektiver Störung (uni- und bipolar Depressive) und dem uVNTR-Polymorphismus bei einer großen Untersuchungsgruppe (456 Kaukasier). Wurde aber die Variable des frühkindlichen Missbrauchs hinzugefügt, fanden sich signifikante Ergebnisse in Bezug auf eine positive Assoziation zwischen Frauen, die missbraucht wurden, und späteren Suizidversuchen.

Ono et al. (2002) untersuchten vollendete Suizide in Zusammenhang mit dem uVNTR-Polymorphismus und fanden keinen Unterschied bezüglich Allel- und Genotypverteilung bei beiden Geschlechtern und keine Assoziation zwischen Suizid und MAO A.

Pooley et al. (2003) fanden auch in einer diagnoseübergreifenden Stichprobe (64 % Depressive) wie unsere Studie keinen Zusammenhang zwischen dem Fnu4HI-Polymorphismus und parasuizidalen Handlungen.

Somit entsprechen diese Ergebnisse prinzipiell denen in unserer Studie. Auch hier ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Suizid und dem Fnu4HI-Polymorphismus detektieren.

In einer Studie von Ho et al. (2000) zeigte sich in der weiblichen Gruppe ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Fnu4HI-Polymorphismus und Suizidalität, während die gesamte Stichprobe nicht mit Suizidalität assoziiert war. Unter Berücksichtigung der sehr

stark unterschiedlichen Allelfrequenzen in den verschiedenen untersuchten Ethnizitäten kann dies nicht als direkter Widerspruch zu den obigen Studienergebnissen gewertet werden.

### **MAO A und Gewalt**

Ono et al. (2000) konnte in seiner Studie mit Suizidenten keinen Zusammenhang zwischen violenten und non-violenten vollendeten Suiziden feststellen. Obwohl unsere Untersuchungsgruppe nur aus Probanden mit Suizidversuchen bestand, sind diese Ergebnisse vergleichbar und widersprechen sich nicht.

Dagegen fanden Courtet et al. (2005), dass violente Suizide bei Männern mit dem uVNTR-Polymorphismus zusammenhängen.

### **MAO A und Diagnose**

Untersuchungsergebnisse von Kunugi et al. (1999) entsprechen auch den unseren in Bezug auf eine fehlende Assoziation zwischen dem uVNTR-Polymorphismus bei Patienten mit affektiven Störungen und Suizidalität.

De Luca et al. (2005) untersuchten den Fnu4HI-Polymorphismus bei Patienten mit bipolaren Störungen und Suizidalität und fanden, wie wir, keinen Zusammenhang.

Gegenläufige Ergebnisse als unsere Studie erzielten Ho et al. (2000). Diese Studie ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem uVNTR-Polymorphismus und Patienten mit bipolarer Störung und Suizidversuchen aber nicht für unipolare Patienten.

Du et al. (2002) untersuchten den EcoRV-Polymorphismus der zu 100% mit dem Fnu4HI-Polymorphismus gekoppelt ist (Hotamisligil und Breakefield, 1991) in einer Stichprobe bestehend aus vollendeten Suiziden bei depressiven Patienten. Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten, die eines natürlichen Todes gestorben waren. Bezogen auf die gesamte Stichprobe ergab sich ein Trend zugunsten eines Zusammenhangs zwischen Suizid und dem EcoRV-Polymorphismus.

Eine eindeutige Assoziation ergab sich in der männlichen Stichprobe. Das Allel, welches mit einer höheren MAO A-Aktivität einherging, war mit vollendetem Suizid gekoppelt. Anzumerken bleibt, dass die Kontrollgruppe vorwiegend aus Patienten bestand, die an

Herzinsuffizienz und Herzinfarkt gestorben waren. Somit könnten hier falsch positive Ergebnisse zustande gekommen sein durch einen Vergleich der Merkmale Depression und Suizid und Herzinsuffizienz bzw. Herzinfarkt.

Rubinsztein et al. (1996) fassten in ihrer Meta-Analyse zusammen, dass ein signifikanter Unterschied in der Allel- bzw. Genotypverteilung sowohl für den hier untersuchten Polymorphismus G941T im Exon 8 als auch für den MAOA-CA Polymorphismus im Intron 2 zwischen bipolar depressiven Patienten und gesunden Kontrollen besteht.

Auch Deckert et al. (1999) stellten einen Zusammenhang zwischen weiblichen Probanden mit Panikstörung und den längeren Allelen des uVNTR (3.5, 4 und 5 Kopien) des MAO A-Gens her. Viele dieser Patienten litten zusätzlich an Depression.

Dagegen konnte in einer japanischen Stichprobe der uVNTR-Polymorphismus nicht mit affektiven Störungen oder Suizid in Zusammenhang gebracht werden (Kunugi et al., 1999).

Tadic et al. (2003) widersprechen auch den Ergebnissen von Deckert et al., da sie keinen Zusammenhang zwischen sowohl Panikstörung als auch Depression und dem Fnu4HI-Polymorphismus fanden, wohl aber einen mit generalisierter Angststörung. Die Unterschiede könnten aus der Untersuchung verschiedener Polymorphismen und unterschiedlicher Ethnizitäten des MAO A-Gens herrühren.

Die in unserer Studie untersuchte Assoziation zwischen Borderline-Persönlichkeitsstörung oder Schizophrenie ist in der Literatur folgendermaßen beschrieben:

Ni et al. (2007) fanden einen Zusammenhang zwischen den uVNTR-Allelen mit höherer Aktivität und Borderline-Persönlichkeitsstörung, aber keinen Zusammenhang mit dem Fnu4HI-Polymorphismus, was unseren Ergebnissen entspricht.

De Luca et al. (2006) untersuchten die Gene MAO A und COMT und deren Interaktion in Bezug auf Suizidrisiko bei Patienten mit Schizophrenie. Sie fanden weder einen Zusammenhang mit dem uVNTR-Polymorphismus des MAO A-Gens und Schizophrenie noch eine Assoziation beider interagierender Gene zu Schizophrenie, was zumindest den Schlussfolgerungen unserer Studie nicht widerspricht.

Die Unterschiede zu unseren Ergebnissen könnten sich zum einen aus der Untersuchung anderer Polymorphismen des MAO A-Gens und zum anderen aus der Wahl der Stichprobe ergeben. Die bisher untersuchten Patientenkollektive bestanden vor allem aus Patienten mit affektiven Störungen im Gegensatz zu unserer diagnoseübergreifenden Stichprobe, die aber zum großen Teil aus uni- und bipolaren Störungen bestand (42 % der Männer und 62 % der Frauen).

Durch die zum Teil gegenläufigen Ergebnisse drängt sich die Vermutung auf, dass kein direkter Zusammenhang zwischen dem MAO A-Gen und Patienten mit Suizidalität hergestellt werden kann. Vielmehr scheint es einen durch verschiedene psychiatrische Diagnosen modulierten Effekt auf dem Weg zur Suizidalität zu geben. Auch die Vermutung, dass verschiedene Polymorphismen im MAO A-Gen synergetische Effekte haben könnten, ist zulässig.

Die Untersuchung von Persönlichkeitsvariablen erschien aufgrund der bisher in der Literatur beschriebenen Ergebnisse interessant.

### **MAO A und Persönlichkeitsvariablen**

Brunner et al. (1993a; 1993b) stellten in ihrer Untersuchung einer großen holländischen Familie fest, dass ein Gendefekt im MAO A-Gen mit einer milden geistigen Retardierung und einer auffälligen Verhaltensstörung bei den männlichen Familienmitgliedern einherging. Die Verhaltensstörung bezog sich auf unangemessenes, aggressives und zum Teil gewalttätiges Verhalten ausgelöst durch nur geringe Provokation.

Bei Manuck et al. (2000) zeigte die Untersuchung des MAO A-uVNTR an Männern mit Allelen, die weniger oft transkribiert werden, einen Zusammenhang mit einer niedrigeren Impulsivität und Aggressionsdisposition. Darüber hinaus war die Reaktion des serotonergen Systems gegenüber der Gruppe mit den öfter transkribierten uVNTR-Allelen erhöht.

Dagegen waren Individuen mit dem öfter transkribierten uVNTR, der zu erhöhter MAO A-Aktivität führt, resistenter gegen die Entwicklung antisozialen Verhaltens nach frühkindlichem Missbrauch (Caspi et al., 2002).

Auch Huang et al. (2004) fanden bei männlichen Probanden einen Zusammenhang zwischen dem weniger oft exprimierten uVNTR-Polymorphismus und Impulsivität.

Obwohl es sich um andere Polymorphismen des MAO A-Gens als in der vorliegenden Arbeit handelt, entsprechen unsere Ergebnisse denen der genannten Studien zumindest in Bezug auf den Zusammenhang zwischen impulsiven Charaktereigenschaften und MAO A. Dass sich die Studienergebnisse zum Teil widersprechen, könnte zum einen an den unterschiedlichen psychiatrischen Vorerkrankungen und zum anderen an den unterschiedlichen zugrunde liegenden Bewertungsmaßstäben für Aggression und Impulsivität liegen.

Die in unserer Arbeit untersuchte Ärgerverarbeitung mittels STAXI stellt eine differenzierte Betrachtung dieses Persönlichkeitsmerkmals dar. Die Ergebnisse der Unterskalen AO und TA/T bei den männlichen Probanden entsprechen denen von Brunner et al. (1993a, b).

Der EcoRV-Polymorphismus weist zum Beispiel mit niedriger Enzymaktivität bei Frauen einen signifikanten Zusammenhang mit OCD („obsessive compulsive disorder“) auf. Der Fnu4HI-Polymorphismus mit hoher Enzymaktivität ist wiederum in einer anderen Studie bei Männern mit OCD gekoppelt (Du et al., 2002). Die Rate der vollendeten Suizide ist bei Männern drei- bis viermal höher als bei Frauen und könnte auf eine höhere Impulsivität und Selbstaggression zurückzuführen sein (Du et al., 2002).

Pathologisches Glücksspiel, welches mit einer gestörten Impulskontrolle einhergeht, wurde bei Männern bereits mit einem MAO A-Polymorphismus in Verbindung gebracht (Ibanez et al., 2000). Bei männlichen Heroinabhängigen korrelierte das VNTR-Allel mit niedrigerer Aktivität positiv mit aggressivem und antisozialem Verhalten (Gerra et al., 2004).

Die Ergebnisse dieser Studien decken sich mit unseren Befunden in den STAXI Unterskalen AO und TA/T für den nach außen gerichteten Ärger beider Geschlechter und für eine generell erniedrigte Provokationsschwelle bei Männern. Diese Merkmale können durchaus auch zur Selbstaggression führen, wenn sie z. B. durch bestimmte Umweltfaktoren oder zugrunde liegende psychiatrische Störungen moduliert werden.

#### **5.4 Abschließende Beurteilung und Ausblick**

Eine genetische Komponente für Suizidalität durch Familien, Zwillings- und Adoptionsstudien ist in der Literatur vorbeschrieben worden. Die MAO A spielt eine wichtige Rolle bei der Degradation biogener Amine in dopaminergen, serotonergen und noradrenergen Neurotransmittersystemen. Da alle diese Systeme eine mögliche Rolle bei der Neurobiologie suizidalen Verhaltens spielen, kann das MAO A-Gen als ein Kandidatengen für suizidale Handlungen angesehen werden. Ob der Suizidalität allein oder in Zusammenhang mit verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen eine genetische Grundlage zugeschrieben werden kann, ist bis heute noch nicht hinreichend geklärt. Sicher scheint aber zu sein, dass es eine genetische Komponente gibt.

Untersuchungen in Bezug auf die Enzymaktivität der Monoaminoxidase durch MAO A-Polymorphismen in Zusammenhang mit Suizidalität brachten bis jetzt gegenläufige Ergebnisse. Hervorzuheben sind vor allem Ergebnisse von Du et al. (2002), die eine höhere

Enzymaktivität bei Suizidenten feststellten, wogegen Ho et al. (2000) eine niedrigere Enzymaktivität bei Frauen mit Suizidversuch fanden. Ein Bezug zu unserer Studie lässt sich nicht direkt herstellen, weil wir keine Enzymaktivität untersucht haben.

Es ist auch möglich, dass der MAO A-uVNTR- oder der EcoRV-Polymorphismus eine Wechselwirkung mit dem untersuchten rs6323-SNP haben könnte, die sich im Rahmen dieser Studie nicht zeigt. Daher wäre eine Untersuchung in Bezug auf den Zusammenhang beider Merkmale sinnvoll, um gegebenenfalls antagonisierende oder synergistische Effekte herauszufiltern. Alter, Geschlecht, Medikamenteneinnahme und Ernährung müssen berücksichtigt werden, um Verfälschungen durch diese auszuschalten.

Unsere Ergebnisse stützen nicht die Theorie, dass der rs6323 Polymorphismus des MAO A-Gens einen Einfluss auf suizidales Verhalten hat, und entsprechen somit den bis jetzt durchgeführten Untersuchungen in der Literatur mit demselben SNP. Trotzdem werden Studien mit größeren Stichproben notwendig sein, nicht nur um unsere Ergebnisse zu bestätigen, sondern auch um andere Effekte durch seltene Genvarianten zu untersuchen.

Bisherige Untersuchungen in Bezug auf einen Zusammenhang zwischen bestimmten psychiatrischen Diagnosen und verschiedenen MAO A-Polymorphismen brachten zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Genetische Faktoren müssen aber nicht nur die Anfälligkeit für eine bestimmte psychiatrische Erkrankung determinieren, sie können auch den Schweregrad einer Erkrankung bestimmen. Dies kann wiederum mit einer erhöhten Vulnerabilität für suizidale Handlungen einhergehen, was die Ergebnisse aus diversen Assoziationsstudien zwischen affektiven Störungen und Suizidalität suggerieren.

Darüber hinaus könnten Gene eher mit komplexen Verhaltensphänotypen wie Impulsivität, Aggression oder Ernsthaftigkeit des Suizidversuchs assoziiert sein, als mit Suizidalität allein. Es könnte eine gemeinsame genetische Disposition für Depression, Suizid und gestörte Impulskontrolle geben, und alle genetischen Komponenten, die das serotonerge System beeinflussen, könnten Teil davon sein. Daher ist es wichtig, auch die Interaktion verschiedener Kandidatengene für Suizidalität zu untersuchen, wie bereits De Luca und Kollegen (2005, 2006), die keine solche Assoziation zwischen MAO A und Catechol-O-Methyltransferase (COMT) fanden.

Der Val158Met-Polymorphismus des COMT-Gens wurde aber bereits im Zusammenhang mit violenten Suizidversuchen bei einer schizophrenen männlichen Stichprobe positiv getestet (Nolan et al., 2000).

Das Serotonin-Transporter-Gen (5-HTT) und das Tryptophan-Hydroxylase-Gen (TPH-1) stehen auch in begründetem Verdacht, mit Suizidalität assoziiert zu sein (Anguelova, 2003; Lin und Tsai, 2004; Rujescu, 2003a; Bellivier, 2004), müssen aber als Gegenstand anderer Untersuchungen ihren Einfluss, auch in Zusammenhang mit anderen Genen wie MAO A, bestätigen.

Ein Einfluss von MAO A auf aggressives Verhalten scheint durch tierexperimentelle und humane Studien gesichert zu sein (Brunner et al., 1993a, b). Nicht nur eine Deletion im MAO A-Gen sondern auch eine Hemmung von MAO A während der Entwicklung führt zu pathologisch aggressivem Verhalten bei Mäusen (Cases et al., 1995; Mejia et al., 2002).

Auch unsere Studie bestätigt die bisherigen Studienergebnisse, dass MAO A-Polymorphismen das Verhalten in Bezug auf Ärgerverarbeitung, Impulskontrolle und Aggressionsverhalten beeinflussen konnten. Die in der Literatur aufgeführte Hypothese, dass die Unfähigkeit, Aggression und Impulsivität zu kontrollieren, zu Selbstaggression und somit zu suizidalem Verhalten führen könnte (Plutchik, 1997a; 1997b; Jamison, 2000; Apter und Ofek, 2001), erfordert weitere Studien, um die genauen Umstände dieser Verhaltensphänomene zu untersuchen.

Suizidales Verhalten, ebenso wie andere komplexe Verhaltensphänotypen, unterliegt am wahrscheinlichsten dem Einfluss vieler Gene und deren Interaktion untereinander, zusätzlich beeinflusst durch Umweltfaktoren.

Assoziationsstudien wie diese stellen initiale Anhaltspunkte für die beteiligten Gene bzw. Allele dar. Diese Studien liefern aber nur bedingt verwertbare Informationen, da ihre Aussagekraft speziell durch methodische Faktoren (Punkt 5.1) limitiert ist. Ziel sollte daher sein, Ergebnisse zu replizieren und in Meta-Analysen zu bewerten, um anschließend möglicherweise diagnostisch und klinisch verwertbare Schlussfolgerungen zu generieren.

## 6. Zusammenfassung

Suizidales Verhalten und vollendete Suizide stellen für jede Volkswirtschaft ein großes gesundheitliches Problem dar. Jedes Jahr sterben laut World Health Organization etwa 11.000 Menschen in Deutschland an den Folgen eines Suizids (World Health Organization, 2008), wobei noch eine beträchtliche Dunkelziffer hinzugerechnet werden muss.

Ergebnisse aus Studien weisen darauf hin, dass suizidales Verhalten eine genetische Komponente haben könnte. Hier konnten vor allem Zwillingsstudien teilweise eindrucksvolle Zusammenhänge aufzeigen (Roy et al., 1991; Roy et al., 1995).

Neurobiologische Veränderungen in Transmittersystemen zeigten in biochemischen Studien, dass Suizidalität mit einer Dysfunktion beim Abbau biogener Amine zusammenhängt (Mann et al., 1999). Die Monoaminoxidase A ist als eines der Hauptenzyme verantwortlich für die Degradation von Neurotransmittern wie Noradrenalin, Dopamin und Serotonin. Untersuchungen an Menschen und Tieren kamen zu dem Ergebnis, dass die MAO A mit impulsivem Verhalten und Aggression zusammenhängt (Brunner et al., 1993a; 1993b; Cases et al., 1995). Die Unfähigkeit, Aggression und Impulsivität zu kontrollieren, könnte zu suizidalem Verhalten führen (Du et al., 2002).

Gegenstand einiger Untersuchungen war die Korrelation zwischen MAO A-Aktivität und Suizidalität. Diese kamen aber zu gegenläufigen Ergebnissen (siehe Tab. 3).

In dieser Arbeit wurde zunächst überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen dem MAO A-Gen und Suizidalität besteht. Weiter wurde untersucht, ob man zwischen unterschiedlichen Formen des Suizids einen Zusammenhang mit dem MAO A-Gen herstellen kann. Abschließend wurde geprüft, ob eine Assoziation zwischen MAO A und verschiedenen Persönlichkeitsmerkmalen besteht. Dazu wurde der rs6323 (Fnu4HI) Polymorphismus im MAO A-Gen untersucht und in Zusammenhang mit den erwähnten Merkmalen gebracht. Zur Untersuchung von Persönlichkeitsmerkmalen wurde der STAXI-Test durchgeführt, der insbesondere ein Verfahren zur Erfassung von Ärger und Ärgerausdruck darstellt.

Die Studienteilnehmer wurden fortlaufend rekrutiert aus dem stationären Patientenaufkommen der psychiatrischen Universitätsklinik der LMU. Mindestens ein Suizidversuch lag bei dieser Personengruppe vor. Die gesunden Kontroll-Probanden wurden per Zufallsprinzip aus Daten des Einwohnermeldeamtes München ausgewählt.

Das MAO A-Gen liegt auf dem X-Chromosom, weshalb eine getrennte Betrachtung von Männern und Frauen vorgenommen wurde. Bei der Allelverteilung konnte weder bei Männern noch bei Frauen ein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollen und Suizidenten erfasst werden. Auch bei der Genotypenverteilung bei Frauen konnte kein Genotyp eine Signifikanz zu suizidalem Verhalten zeigen.

Bei unterschiedlichen Formen des Suizidversuches konnte in dieser Arbeit auch keine Assoziation zu suizidalem Verhalten festgestellt werden.

Im STAXI-Testverfahren wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang mit bestimmten Persönlichkeitsvariablen und suizidalem Verhalten gibt. Hier zeigte sich, dass die Männer mit G-Allel und die Frauen mit dem Genotyp GG signifikant höhere Werte in den STAXI-Unterskalen aufweisen (Männer:  $p = 0,03$ ; Frauen:  $p = 0,015$ ) als die jeweiligen Vergleichsgruppen mit dem T-Allel bei den Männern und den Genotypen TT bzw. TG bei den Frauen. Um herauszufinden, auf welche Art der Ärgerverarbeitung diese signifikanten Unterschiede zurückzuführen sind, wurden die einzelnen Unterskalen des STAXI untersucht. Bei den Männern zeigte sich, dass in der STAXI-Unterskala „Ärger out“ Männer mit dem G-Allel signifikant höhere Werte aufwiesen, als die mit dem T-Allel ( $p = 0,002$ ). Gleiches galt für Frauen, die homozygot für das G-Allel waren ( $p = 0,003$ ).

Auch in der STAXI-Unterskala „Ärger-Temperament“ wurde bei den männlichen Probanden mit dem G-Allel signifikant höhere Werte festgestellt, als bei Männern mit dem T-Allel ( $p = 0,046$ ). Bei den Frauen hingegen gab es in dieser Unterskala keinen signifikanten Unterschied zwischen den unterschiedlichen Genotypen ( $p = 0,654$ ).

Bei allen anderen Unterskalen des STAXI („Ärger Zustand“, „Ärger Disposition“, „Ärger Reaktion“, „Ärger in“, „Ärger Kontrolle“) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Vergleicht man unsere Ergebnisse mit der Literatur, so zeigen sich zum Teil gegenläufige Ergebnisse. Daraus lässt sich schließen, dass kein direkter Zusammenhang zwischen dem MAO A-Gen und Patienten mit Suizidalität hergestellt werden kann. Es scheint einen durch verschiedene psychiatrische Diagnosen modulierten Effekt auf dem Weg zur Suizidalität zu geben. Verschiedene Polymorphismen im MAO A-Gen könnten aber auch synergetische Effekte haben.

Für die Zukunft müssen weitere Anstrengungen unternommen werden, um Patienten mit erhöhtem Suizidrisiko zu finden. Ziel wird sein, die Suizidrate weiter zu senken, indem gefährdete Patienten u. a. durch genetische Untersuchungen bereits im Vorfeld identifiziert werden können.

## 7. Literaturverzeichnis

Abell C.W. und Kwan S.W. (2001). Molecular characterization of monoamine oxidases A and B. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.*, 65: 129-156.

Agerbo E., Nordentoft M., Mortensen P.B. (2002). Familial, psychiatric, and socioeconomic risk factors for suicide in young people: Nested case-control study. *Br Med J*, 325: 74.

Althaus D. und Hegerl U. (2003). The evaluation of suicide prevention activities: state of the art. *World J Biol Psychiatry*, 4: 156-165.

Améry J. (1976). Hand an sich legen: Diskurs über den Freitod. Edition Alpha. Klett Verlag, Stuttgart.

Anguelova M., Benkelfat C., Turecki G. (2003). A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behaviour. *Mol Psychiatry*, 8: 646-653.

Apter A., Plutchik R., van Praag H.M. (1993). Anxiety, impulsivity and depressed mood in relation to suicidal and violent behavior. *Acta Psychiatr Scand*, 87: 1-5.

Apter A. und Ofek H. (2001). Personality constellations and suicidal behaviour. In: Understanding suicidal behaviour: The suicidal process approach to research, treatment and prevention (ed. van Heeringen K.). John Wiley & Sons, Ltd.. England, West Sussex.

Arango V., Ernsberger P., Sved A.F., Mann J.J. (1993). Quantitative autoradiography of  $\alpha 1$ - und  $\alpha 2$ -adrenergic receptors in the cerebral cortex of controls and suicide victims. *Brain Res*, 630: 271-282.

Arango V., Underwood M.D., Mann J.J. (1996). Fewer pigmented locus coeruleus neurons in suicide victims: preliminary results. *Biol Psychiatry*, 39: 112-120.

Arango V., Huang Y.Y., Underwood M.D., Mann J.J. (2003). Genetics of the serotonergic system in suicidal behaviour. *J Psychiatr Res*, 37: 375-386.

Arato M., Demeter E., Rihmer Z., Somogyi E. (1988). Retrospective psychiatric assessment of 200 suicides in Budapest. *Acta Psychiatr Scand*, 77: 454-456.

Bach A.W., Lan N.C., Johnson D.L., Abell C.W., Bembenek M.E., Kwan S.W., Seeburg P.H., Shih J.C. (1988). cDNA cloning of human liver monoamine oxidase A and B: molecular basis of differences in enzymatic properties. *Proc Natl Acad Sci USA*, 85: 4934-4938.

Bachus S.E., Hyde T.M., Herman M.M., Egan M.F., Kleinman J.E. (1997). Abnormal cholecystokinin mRNA levels in entorhinal cortex of schizophrenics. *J Psychiat Res*, 31: 233-256.

Bellivier F., Chaste P., Malafosse A. (2004). Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behaviour: a meta-analysis. *Am J Med Gen B Neuropsychiatr Genet*, 124: 87-91.

Baud P. (2005). Personality traits as intermediary phenotypes in suicidal behavior: genetic issues. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 133: 34-42.

Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L. (2003). Biochemie, 5. Auflage. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin.

Biegon A. und Fieldust S. (1992). Reduced tyrosine hydroxylase immunoreactivity in locus coeruleus of suicide victims. *Synapse*, 10: 79-82.

Black G.C., Chen Z.Y., Craig I.W., Powell J.F. (1991). Dinucleotide repeat polymorphism at the MAOA locus. *Nucleic Acids Res*, 19: 689.

Blaschko H. (1974). The natural history of amine oxidases. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 70: 83-148.

Boldrini M., et al. (2001). Increased tryptophan hydroxylase concentration in the brainstem raphe nuclei of depressed suicide victims compared of controls. *American College of Neuropsychopharmacology 40<sup>th</sup> Annual Meeting*, 70.

Bond P.A. und Cundall R.L. (1977). Properties of monoamine oxidase (MAO) in human blood platelets, plasma, lymphocytes and granulocytes. *Clin Chim Acta*, 80: 317-326.

Brent D.A., Perper J.A., Moritz G., Liotus L., Schweers J., Balach L., Roth C. (1994). Familial risk for adolescent suicide: a case-control study. *Acta Psychiatr Scand*, 89: 52-58.

Brunner H.G., Nelen M.R., Breakefield X.O., Ropers H.H., van Oost B.A. (1993a). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*, 262: 578-580.

Brunner H.G., Nelen M.R., van Zandvoort P., Abeling N.G., van Gennip A.H., Wolters E.C., Kuiper M.A., Ropers H.H., van Oost B.A. (1993b). X-linked borderline mental retardation with prominent behavioral disturbance: phenotype, genetic localization, and evidence for disturbed monoamine metabolism. *Am J Hum Genet*, 52: 1032-1039.

Brunnhuber S., Frauenknecht S., Lieb K. (2005). Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie, 5. Auflage. Urban & Fischer Verlag (Elsevier GmbH, München), München: 389-395.

Buchsbaum M.S., Coursey R.D., Murphy D.L. (1976). The biochemical high-risk paradigm: behavioral and familial correlates of low platelets monoamine oxidase activity. *Science*, 194: 339-341.

Buchsbaum M.S., Haier R.J., Murphy D.L. (1977). Suicide attempts, platelet monoamine oxidase and the average evoked response. *Acta Psychiatr Scand*, 56: 69-79.

Cases O., Seif I., Grimsby J., Gaspar P., Chen K., Pournin S., Muller U., Aguet M., Babinet C., Shih J.C., De Maeyer E. (1995). Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science*, 268: 1763-1766.

Caspi A., McClay J., Moffitt T.E., Mill J., Martin J., Craig I.W., Taylor A., Poulton R. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297: 851-854.

Cerel L., Roberts T.A. (2005). Suicidal behavior in the family and adolescent risk behavior. *J Adolesc Health*, 36: 352.e9-16

Chen Z.Y., Powell J.F., Hsu Y.P., Breakefield X.O., Craig I.W. (1992). Organisation of the human monoamine oxidase genes and long-range physical mapping around them. *Genomics*, 14: 75-82.

Coccaro E.F., Bergeman C.S., McClearn G.E. (1993). Heritability of irritable impulsiveness: a study of twins reared together and apart. *Psychiatry Res*, 48: 229-242.

Cooper S.J., Kelly C.B., King D.J. (1992). 5-Hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid and prediction of suicidal behaviour in schizophrenia. *Lancet*, 340: 940-941.

Daskalopoulou E.G., Dikeos D.G., Papadimitriou G.N., Souery D., Blairy S., Massat I., Mendlewicz J., Stefanis C.N. (2002). Self-esteem, social adjustment and suicidality in affective disorders. *Eur Psychiatry*, 17: 265-271.

Deckert J., Catalano M., Syagailo Y.V., Bosi M., Okladnova O., Di Bella D. et al. (1999). Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet*, 8: 621-624.

De Luca V., Mueller D.J., Tharmalingam S., King N., Kennedy J.L. (2004). Analysis of the novel TPH2 gene in bipolar disorder and suicidality. *Mol Psychiatry*, 9: 896-897.

De Luca V., Tharmalingam S., Sicard T., Kennedy J.L. (2005). Gene-gene interaction between MAOA and COMT in suicidal behaviour. *Neurosci Lett*, 383:151-154.

De Luca V., Tharmalingam S., Müller D.J., Wong G., de Bartolomeis A., Kennedy J.L. (2006). Gene-gene interaction between MAOA and COMT in suicidal behaviour: analysis in schizophrenia. *Brain Res*, 1097: 26-30.

Diekstra R.F. (1993). The epidemiology of suicide and parasuicide. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 371: 9-20.

Du L., Faludi G., Palkovits M., Sotonyi P., Bakish D., Hrdina P.D. (2002). High activity-related allele of MAO-A gene associated with depressed suicide in males. *Neuroreport*, 13: 1195-1198.

Dudley M.J., Kelk N.J., Florio T.M., Howard J.P., Waters B.G.H. (1998). Suicide among young Australians, 1964-1993: An interstate comparison of metropolitan and rural trends. *Medical Journal of Australia*, 169: 77-80.

Edelstein S.B., Castiglione C.M., Breakfield X.O. (1978). Monoamine oxidase activity in normal and Lesch-Nyhan fibroblasts. *J Neurochem*, 31: 1247-1254.

Engstrom G., Alling C., Gustavsson P., Orelund L., Traskman-Bendz L. (1997). Clinical characteristics and biological parameters in temperamental clusters of suicide attempters. *J Affect Disord*, 44: 45-55.

Esquirol J.E.D. (1838). *Des maladies mentales*, Paris. Deutsch: *Von den Geisteskrankheiten*. Herausgegeben und eingeleitet von E. H. Ackerknecht. Hans Huber, Bern, Stuttgart 1968.

Fawcett J., Busch K.A., Jacobs D., Kravitz H.M., Fogg I. (1997). Suicide: a four-pathway clinical-biochemical model. *Ann NY Acad Sci*, 836: 288-301.

Feuerlein W. (1971). Attempted suicide or parasuicidal action? Tendency of suicidal behavior. *Nervenarzt*, 42: 127-130.

Finckh U., Rommelspacher H., Kuhn S., Dufeu P., Otto G., Heinz A., Dettling M., Giraldo-Velasquez M., Pelz J., Graf K.J., Harms H., Sander T., Schmidt L.G., Rolfs A. (1997). Influence of the dopamine D2 receptor (DRD2) genotype on neuroadaptive effects of alcohol and the clinical outcome of alcoholism. *Pharmacogenetics*, 7: 271-281.

Fowler C.J., Tipton K.F., MacKay A.V., Youdim M.B. (1982). Human platelet monoamine oxidase: a useful enzyme in the study of psychiatric disorders? *Neuroscience*, 7: 1577-1594.

Foster T., Gillespie K., McClelland R., Patterson C. (1999). Risk factors for suicide independent of DSM-III-R Axis I disorder: Case control psychological autopsy study in Northern Ireland. *Br J Psychiatry*, 175: 175-179.

Garfinkel B.D., Froese A., Hood J. (1982). Suicide attempts in children and adolescents. *Am J Psychiatry*, 139: 1257-1261.

Gerra G., Garofano L., Bosari S., Pellegrini C., Zaimovic A., Moi G., Bussandri M., Moi A., Brambilla F., Mameli A., Pizzamiglio M., Donnini C. (2004). Analysis of monoamine oxidase A (MAO-A) promoter polymorphism in male heroin-dependent subjects: behavioural and personality correlates. *J Neural Transm*, 111: 611-621.

Gould M.S. (1990). Teenage suicide clusters. *Jama*, 263: 2051-2052.

Gottfries C.G., Oreland L., Wiberg A., Winblad B. (1975). Lowered monoamine oxidase activity in brains from alcoholic suicides. *J Neurochem*, 25: 667-673.

Grimsby J., Lan N.C., Neve R., Chen K., Shih J.C. (1990). Tissue distribution of human monoamine oxidase A and B mRNA. *J Neurochem*, 55: 1166-1169.

Grimsby J., Chen K., Wang L.J., Lan N.C., Shih J.C. (1991). Human monoamine oxidase A and B genes exhibit identical exon-intron organization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88: 3637-3641.

Hapmap (2010). [http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/cgiiperl/snp\\_details\\_B36?name=rs6323&source=hapmap24\\_B36](http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/cgiiperl/snp_details_B36?name=rs6323&source=hapmap24_B36)

Hauptmann N., Grimsby J., Shih J.C., Cadenas E. (1996). The metabolism of tyramine by monoamine oxidase A/B causes oxidative damage to mitochondrial DNA. *Arch Biochem Biophys*, 335: 295-304.

Hawton K., Houston K., Haw C., Townsend E., Harriss L. (2003). Comorbidity of axis I and axis II disorders in patients who attempted suicide. *Am J Psychiatry*, 160: 1494-1500.

Heilä H., Isometsä E.T., Henriksson M.M., Heikkinnen M.E., Marttunen M.J., Lonnqvist J.K. (1997). Suicide and schizophrenia: a nationwide psychological autopsy study on age- and sex-specific clinical characteristics of 92 completed suicides with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 154: 1235-1242.

Hill S. und Neiswanger K. (1997). The value of narrow psychiatric phenotypes and “super” normal controls (S.37ff). In Blum Noble (Eds.). *Handbook of Psychiatric Genetics*. Boca Raton, FL: CRC Press.

Ho L.W., Furlong R.A., Rubinsztein J.S., Walsh C., Paykel E.S., Rubinsztein D.C. (2000). Genetic association with clinical characteristics in bipolar affective disorder and recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Med Genet*, 96: 36-42.

Hong C.J., Pan G.M., Tsai S.J. (2004). Association study of onset age, attempted suicide, aggressive behavior and schizophrenia with a serotonin 1B receptor (A-161T) genetic polymorphism. *Neuropsychobiology*, 49: 1-4.

Hotamisligil G.S. und Breakefield X.O. (1991). Human monoamine oxidase A gene determines levels of enzyme activity. *Am J Hum Genet*, 49: 383-392.

Hinds H.L., Hendriks R.W., Craig I.W., Chen Z.Y. (1992). Characterization of a highly polymorphic region near the first exon of the human MAOA gene containing a GT dinucleotide and a novel VNTR motif. *Genomics*, 13: 896-897.

Huang Y.Y., Grailhe R., Arango V., Hen R., Mann J.J. (1999). Relationship of psychopathology to the human serotonin 1B genotype and receptor binding kinetics in postmortem brain tissue. *Neuropsychopharmacology*, 21: 238-246.

Huang Y.Y., Oquendo M.A., Friedman J.M., Greenhill L.L., Brodsky B., Malone K.M., Khait V., Mann J.J. (2003). Substance abuse disorder and major depression are associated with the human 5-HT1B receptor gene (HTR1B) G861C polymorphism. *Neuropsychopharmacology*, 28: 163-169.

Huang Y.Y., Cate S.P., Battistuzzi C., Oquendo M.A., Brent D., Mann J.J. (2004a). An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase a gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences. *Neuropsychopharmacology*, 29: 1498-1505.

Huang Y.Y., Battistuzzi C., Oquendo M.A., Harkavy-Friedman J., Greenhill L., Zalsman G., Brodsky B., Arango V., Brent D.A., Mann J.J. (2004b). Human 5-HT1A receptor C(-1019)G polymorphism and psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol*, 7: 441-451.

Hurd Y.L., Herman M.M, Hyde T.M., Bigelow L.B., Weinberger D.R., Kleinman J.E. (1997). Prodynorphin mRNA expression is increased in the patch vs. matrix compartment of the caudate nucleus in suicide subjects. *Mol Psychiatry*, 2: 495-500.

Jamison K.R. (2000). Night falls fast – understanding suicide. Vintage Books, New York.

Johnston J.P. (1968). Some observations upon a new inhibitor of monoamine oxidase in brain tissue. *Biochem Pharmacol*, 17: 1285-1297.

Jollant F., Bellivier F., Leboyer M., Astruc B., Torres S., Verdier R., Castelnau D., Malafosse A., Courtet P. (2005). Impaired decision making in suicide attempters. *Am J Psychiatry*, 162: 304-310.

Kalaria R.N. und Harik S.I. (1987). Blood-brain barrier monoamine oxidase: enzyme characterization in cerebral microvessels and other tissues from six mammalian species, including human. *J Neurochem*, 49: 856-864.

Kapur S. und Mann J.J. (1992). Role of the dopaminergic system in depression. *Biol Psychiatry*, 32: 1-17.

Kitahama K., Denney R.M., Maeda T., Jouvett M. (1991). Distribution of type B monoamine oxidase immunoreactivity in the cat brain with reference to enzyme histochemistry. *Neuroscience*, 44: 185-204.

Konradi C., Kornhuber J., Froelich L., Fritze J., Heinsen H., Beckmann H., Schulz E., Riederer P. (1989). Demonstration of monoamine oxidase-A and -B in the human brainstem by a histochemical technique. *Neuroscience*, 33: 383-400.

Koplin B., Agathen J. (2002). Suicidality in children and adolescents: a review. *Curr Opin Pediatr.*, 14: 713-717.

Klimke A. (2002), Suizidalität. In Gaebel W., Müller-Spahn F. (2002), Diagnostik und Therapie psychischer Störungen. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart: 1099-1107.

Kreitmann, N. (1980). Die Epidemiologie von Suizid und Parasuizid. *Nervenarzt*, 51: 131-138.

Kulesa C.H., Vogel W.D., Böhme K., Langendörfer R., Reiner A. (1989). Interdisciplinary suicide-prevention teaching program. *Crisis*, 9: 13-26.

Kunugi H., Ishida S., Kato T., Tatsumi M., Sakai T., Hattori M., Hirose T., Nanko S. (1999). A functional polymorphism in the promoter region of monoamine oxidase-A gene and mood disorders. *Mol Psychiatry*, 4: 393-395.

Kunugi H., Hashimoto R., Yoshida M., Tatsumi M., Karnijima K. (2004). A missense polymorphism (S205L) of the low-affinity neurotrophin receptor p75NTR gene is associated with depressive disorder and attempted suicide. *Am J Med Genet*, 129B: 44-46.

Lan N.C., Chen C.H., Shih J.C. (1989). Expression of functional human monoamine oxidase A and B cDNAs in mammalian cells. *J Neurochem*, 52: 1652-1654.

Lemondé S., Turecki G., Bakish D., Du L., Hrdina P.D., Bown C.D., Sequeira A., Kushwaha N., Morris S.J., Basak A., Ou X.M., Albert P.R. (2003). Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *J Neurosci*, 23: 8788-8799.

Leon A.C., Friedman R.A., Sweeney J.A., Brown R.P., Mann J.J. (1990). Statistical issues in the identification of risk factors for suicidal behavior: the application of survival analysis. *Psychiatry Res*, 31: 99-108.

Lesage A.D., Boyer R., Grunberg F., Vanier C., Morissette R., Menard-Buteau C., Loyer M. (1994). Suicide and mental disorders: a case-control study of young men. *Am J Psychiatry*, 151: 1063-1068.

Lin P.Y. und Tsai G. (2004). Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 55: 1023-1030.

Linkowski P., de Maertelaer V., Mendlevicz J. (1985). Suicidal behaviour in major depressive illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 72: 233-238.

Liou Y.J., Tsai S.J., Hong C.J., Wang Y.C., Lai I.C. (2001). Association analysis of a functional catechol-o-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenic patients in Taiwan. *Neuropsychobiology*, 43: 11-14.

Löffler G. und Petrides P. (2003). *Biochemie & Pathobiochemie*, 7. völlig neu bearbeitete Auflage. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.

Maier W. (1995). Genetik suizidalen Verhaltens. In: Tropon-Symposium, Bd. X, Suizidalität – Die biologische Dimension (Hrsg. Wolfersdorf M., Kaschka W.P.). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.

Malone K.M., Oquendo M.A., Haas G.L., Ellis S.P., Li S., Mann J.J. (2000). Protective factors against suicidal acts in major depression: reasons for living. *Am J Psychiatry*, 157: 1084-1088.

Mamo D.C. (2007). Managing suicidality in schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 52: 59s-70s.

Mann J.J. und Arango V. (1999). Neurobiology of suicidal behaviour. In: Jacobs D., ed. *The Harvard Medical School Guide To Suicide Assessment and Intervention*. San Francisco: Jossey-Bass: 98-114.

Mann J.J. und Malone K.M. (1997). Cerebrospinal fluid amines and higher-lethality suicide attempts in depressed inpatients. *Biol Psychiatry*, 2: 162-171.

Mann J.J. und Stanely M. (1984). Postmortem monoamine oxidase enzyme kinetics in the frontal cortex of completed suicides and controls. *J Neurochem*, 42: 135-139.

Mann J.J., Stanely M., McBride P.A., McEwan B.S. (1986). Increased serotonin-2 and  $\beta$ -adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*, 43: 954-959.

Meltzer H.Y. und Arora R.C. (1986). Platelet markers of suicidality. *Ann NY Acad Sci*, 487: 271-280.

Mitterauer B. (1990). A contribution to the discussion of the role of the genetic factor in suicide, based on five studies in an epidemiologically defined area (Province of Salzburg, Austria). *Comprehensive Psychiatry*, 31: 557-565.

Möller H.-J., Laux G., Deister A. (2005). *Psychiatrie und Psychotherapie*, 3. überarbeitete Auflage. Thieme-Verlag, Stuttgart (Duale Reihe): 377-400.

Mullis K. B. (1990). The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Sci Am*, 262: 56-61.

NCBI (2008). <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>

New A.S., Gelernter J., Goodman M., Mitropoulou V., Koenigsberg H., Silverman J., Siever L.J. (2001). Suicide, impulsive aggression and HTR1B genotype. *Biol Psychiatry*, 50: 62-65.

Nordström P., Samuelsson M., Asberg M., Träskman-Bendz L., Aberg-Wistedt A., Nordin C., et al. (1994). CSF 5-HIAA predicts suicide risk after attempted suicide. *Suicide Life Threat Behav.*, 24: 1-9.

Nordström P., Asberg M., Aberg-Wistedt A., Nordin C. (1995). Attempted suicide predicts suicide risk in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 92: 345-350.

Nishiguchi N., Shirakawa O., Ono H., Nishimura A., Nushida H., Ueno Y., Maeda K. (2001). No evidence of an association between 5HT1B receptor gene polymorphism and suicide victims in a Japanese population. *Am J Med Genet*, 105: 343-345.

Ono H., Shirakawa O., Nishiguchi N., Nishimura A., Nushida H., Ueno Y., Maeda K. (2002). No evidence of an association between a functional monoamine oxidase a gene polymorphism and completed suicides. *Am J Med Genet*, 114: 340-342.

Ono H., Shirakawa O., Nushida H., Ueno Y., Maeda K. (2004). Association between catechol-O-methyltransferase functional polymorphism and male suicide completers. *Neuropsychopharmacology*, 29: 1374-1377.

Ordway G.A., Widdowson P.S., Smith K.S., Halaris A. (1994). Agonist binding to  $\alpha_2$ -adrenoceptors is elevated in the locus coeruleus from victims of suicide. *J Neurochem*, 63: 617-624.

Ozelius L., Hsu Y.P., Bruns G., Powell J.F., Chen S., Weyler W., Utterback M., Zucker D., Haines J., Trofatter J.A., Conneally P.M., Gusella J.F., Breakefield X.O. (1988). Human monoamine oxidase gene (MAOA): chromosome position (Xp1-p11) and DNA polymorphism. *Genomics*, 3: 53-58.

Platt S. (1984). Unemployment and suicidal behaviour: A review of the literature. *Social Sci Med*, 19: 93-115.

Plomin R., DeFries J.C., McClearn G.E. und Rutter M. (1999). Gene, Umwelt und Verhalten. 1st ed. Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle.

Plutchik R. (1997a). Suicide and violence: The two-stage model of countervailing forces. In: Suicide: Biopsychosocial approaches (eds. Botsis A.J., Soldatos C.R., Stefanis C.N.). Elsevier Science B. V.

Plutchik R. (1997b). Expanding our conceptual horizons on the future of suicide research. In: Suicide: Biopsychosocial approaches (eds. Botsis A.J., Soldatos C.R., Stefanis C.N.). Elsevier Science B. V.

Pollock L.R. und Williams J.M. (2001). Effective problem solving in suicide attempters depends on specific autobiographical recall. *Suicide Life Threat Behav*, 31: 386-396.

Pooley E.C., Houston K., Hawton K., Harrison P.J. (2003). Deliberate self-harm is associated with allelic variation in the tryptophan hydroxylase gene (TPH A779C), but not with polymorphisms in five other serotonergic genes. *Psychol Med*, 33: 775-783.

Powell J., Geddes J., Deeks J., Goldacre M., Hawton K. (2000). Suicide in psychiatric hospital in-patients: Risk factors and their predictive powers. *Br J Psychiatry*, 176: 266-272.

Qiagen (ed.) (2001). DNA Blood Midi Kit and DNA Blood Maxi Kit Handbook.

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: 1126-1130.

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: 765-772.

Rice J.P., Reich T., Bucholz K.K., Neuman R.J., Fishman R., et al. (1995). Comparison of direct interview and family history diagnosis of alcohol dependence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 19: 1018-1023.

Rich C.L., Young D., Fowler R.C. (1986). San Diego suicide study. I. Young vs. old subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 43: 577-582.

Rozen S. und Skaletsky H.J. (2000). Primer3 on the www for general users and for biologist programmers. In: Krawetz S., Misener S. (eds.) *Bioinformatics Methods and Protocols: Methods in Molecular Biology*. Humana Press, Totowa, NJ, pp. 365-386.

Roy A. (1983). Family history of suicide. *Arch Gen Psychiatry*, 40: 971-974.

Roy A., De Jong J., Linnoila M. (1989). Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behaviour in depressed patients. A 5-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*, 46: 609-612.

Roy A., Segal N.L., Centerwall B.S., Robinette C.D. (1991). Suicide in twins. *Arch Gen Psychiatry*, 48: 29-32.

Roy A., Segal N.L., Sarchiapone M. (1995). Attempted suicide among living co-twins of twin suicide victims. *Am J Psychiatry*, 152: 1075-1076.

Rujescu D., Giegling I., Sato T., Hartmann A.M., Möller H.J. (2003a). Genetic variations in tryptophan hydroxylase in suicidal behaviour: analysis and meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 54: 465-473.

Rujescu D., Giegling I., Gietl A., Hartmann A.M., Möller H.J. (2003b). A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits. *Biol Psychiatry*, 54: 34-39.

Rujescu D., Giegling I., Sato T., Möller H.J. (2003c). Lack of association between serotonin 5-HT1B receptor gene polymorphism and suicidal behaviour. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 116: 69-71.

Runeson B. und Asberg M. (2003). Family history of suicide among suicide victims. *Am J Psychiatry*, 160: 1525-1526.

Sabol S.Z., Hu S., Hamer D. (1998). A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet*, 103: 273-279.

Saiki R.K., Gelfand D.H., Stoffel S., Scharf S.J., Higuchi R., Horn G.T., Mullis K.B., Erlich H.A. (1988). Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*, 239: 487-491.

Schaller S., Schmidtke A., Torhorst A., Wächtler C., Wedler H. (1987). Basisdokumentation suizidalen Verhaltens, Kurzform: Manual. Beltz Test Gesellschaft, Weinheim.

Schmidtke A., Weinacker B., Fricke S. (1996). Epidemiologie von Suizid und Suizidversuch. *Nervenheilkunde*, 15: 496-506.

Schoenfeld M., Myers R.H., Cupples L.A., Berkman B., Sax D.S., Clark E. (1984). Increased rate of suicide among patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 12: 1283-1287.

Schulsinger R., Kety S.S., Rosenthal D., Wender P.H. (1979). A family study of suicide. In: Schou M., Strömgen E., editors. Origins, prevention and treatment of affective disorders. London: Academic Press: 277-287.

Schwenkmezger P., Hodapp V., Spielberger C.D. (1992). Das State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar STAXI, Handbuch. Huber Verlag, Bern, Göttingen, Toronto.

Sherif F., Marcusson J., Orelund L. (1991). Brain gamma-aminobutyrate transaminase and monoamine oxidase activities in completed suicides. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 241: 139-144.

Sörensen H.J., Mortensen E.L., Wang A.G., Juel K., Silverton L., Mednick S.A. (2009). Suicide and mental illness in parents and risk of suicide in offspring: a birth cohort study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.*, 44: 748-751.

Sket D. und Pavlin R. (1985). Monoamine oxidase in single nerve cell bodies from locus coeruleus of the rat. A microgasometric study. *Biochem Pharmacol*, 34: 1025-1028.

Squires R.F. (1997). Discovery of monoamine oxidase forms A and B. *Vopr Med Khim*, 43: 433-439.

Stalenheim E.G., von Knorring L., Orelund L. (1997). Platelet monoamine oxidase activity as a biological marker in a Swedish psychiatric population. *Psychiatry Res*, 69: 79-87.

Statham D.J., Heath A.C., Madden P.A.F., Bucholz K.K., Bierut L., Dinwiddie S.H., Slutske W.S., Dunne M.P., Martin N.G. (1998). Suicidal behaviour: An epidemiologic and genetic study. *Psychol Med*, 28: 839-855.

Stefulj J., Buttner A., Skavic J., Zill P., Balija M., Eisenmenger W., Bondy B., Jernej B. (2004). Serotonin 1B (5HT-1B) receptor polymorphism (G861C) in suicide victims: association studies in German and Slavic population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 127: 48-50.

Stengel E. (1970). Neuere Ergebnisse der Suicidforschung. Vortrag Kongr Dt Ges Psychiat Nervenheilkunde, Bad Nauheim.

Strachan T. und Read A.P. (1996). Molekulare Humangenetik. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akad Verlag.

Sumiyoshi T., Stockmeier C.A., Overholser J.C., Thompson P.A., Meltzer H.Y. (1995). Dopamine D4 receptors and effects of guanine nucleotides on [3H]raclopride binding in post-mortem caudate nucleus of subjects with schizophrenia or major depression. *Brain Res*, 681: 109-116.

Suominen K., Isometsa E., Suokas J., Haukka J., Achte K., Lonnqvist J. (2004). Completed suicide after a suicide attempt: a 37-year follow-up study. *Am J Psychiatry*, 161: 562-563.

Träskman L., Åsberg M., Bertilsson L., Sjöstrand L. (1981). Monoamine metabolites in CSF and suicidal behaviour. *Arch Gen Psychiatry*, 38: 631-636.

Tripodanakis J., Markianos M., Sarantidis D., Leotsakou C. (2000). Neurochemical variables in subjects with adjustment disorder after suicide attempts. *Eur Psychiatry*, 15: 190-195.

Tsai S.Y., Kuo C.J., Chen C.C., Lee H.C. (2002). Risk factors for completed suicide in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 63: 469-476.

Tsai S.J., Hong C.J., Yu Y.W., Chen T.J., Wang Y.C., Lin W.K. (2004). Association study of serotonin 1B receptor (A-161T) genetic polymorphism and suicidal behaviours and response to fluoxetine in major depressive disorder. *Neuropsychobiology*, 50: 235-238.

Tsuang M.T. (1983). Risk of suicide in the relatives of schizophrenics, manics, depressives, and controls. *J Clin Psychiatry*, 44: 396-400.

Tsuang M.T., Stone W.S., Faraone S.V. (2001). Genes, environment and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, Supplement, 40: 18-24.

Turecki G., Sequeira A., Gingras Y., Seguin M., Lesage A., Tousignant M., Chawky N., Lipp O., Benkelfat C., Rouleau G.A. (2003). Suicide and serotonin: study of variation at seven serotonin receptor genes in suicide completers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 118: 36-40.

Underwood M.D., et al. (1999). Morphometry of the dorsal raphe nucleus serotonergic neurons in suicide victims. *Biol Psychiatry*, 46: 473-483.

Volkenandt M., Lohr M., Dicker A.P. (1990). Gene amplification by the polymerase chain reaction. *Dtsch Med Wochenschr*, 115: 670-676.

Wei Q., Weung M., Jurma O.P., Andersen J.K. (1996). Genetic elevation of monoamine oxidase levels in dopaminergic PC12 cells results in increased free radical damage and sensitivity to MPTP. *J Neurosci Res*, 46: 666-673.

Westlund K.N., Denney R.M., Rose R.M., Abell C.W. (1988). Localization of distinct monoamine oxidase A and monoamine oxidase B cell populations in human brainstem. *Neuroscience*, 25: 439-456.

Wittchen H.-U., Saß H., Zaudig M. (1996). Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV. Hogrefe Verlag für Psychiatrie, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle.

Wittchen H.-U., Zaudig M., Fydrich T. (1997). SKID Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I und II. Hogrefe Verlag für Psychiatrie, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle.

Wolfersdorf M. (1996). Suizidalität – Begriffsbestimmung und Entwicklungsmodelle suizidalen Verhaltens. In: Suizidalität: Die biologische Dimension (Hrsg. Wolfersdorf M., Kaschka W.P.). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.

World Health Organization (2003). The World Health Report 2003: Shaping the future. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization (2008). Mental Health. Country reports and charts available. Geneva: World Health Organization. (websites: [http://www.who.int/mental\\_health/prevention/suicide/country\\_reports/en/index.html](http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/country_reports/en/index.html))

Zill P., Buttner A., Eisenmenger W., Möller H.J., Bondy B., Ackenheil M. (2004). Single nucleotide polymorphism and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene in suicide victims. *Biol Psychiatry*, 56: 581-586.

## 8. Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRD2	Dopaminrezeptor D2
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid (Äthylendiamintetraessigsäure)
FHAM	Familiy History Assessment Module
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
MAO	Monoaminoxidase
mRNA	messenger-Ribonukleinsäure
ng/ml	nanogramm/Milliliter
nm	nanometer
OCD	Obsessive Compulsive Disorder
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
p75NTR	Neutrophin-Rezeptor
RFLP	Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview
SNP	Single Nukleotid Polymorphismus
STAXI	State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar
TH	Tyrosinhydroxylase
TPH	Tryptophanhydroxylase
U/Min.	Umdrehungen/Minute
UV	Ultraviolett
µl	mikroliter
µg/ml	mikrogramm/Milliliter
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
$\chi^2$ -Test	Chi-Quadrat-Test
5-HIAA	5-Hydroxyindolessigsäure
5-HTT	Serotonin-Transporter

## 8.2 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Möller danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Prof. Dr. med. D. Rujescu danke ich für die Betreuung und Beratung bei der Erstellung der Arbeit.

Ich danke besonders Frau Diplom-Psychologin Dr. I. Giegling für die fürsorgliche und kompetente Betreuung während der gesamten Zeit.

Ich danke besonders Frau Diplom-Biologin Dr. A. Hartmann für die freundliche und motivierende Betreuung und das Korrektur-Lesen dieser Arbeit.

Herrn Dr. med. L. Mühlenhoff bin ich für seine Ratschläge zu besonderem Dank verpflichtet.

Herrn Dr. med. C. Übleis danke ich für seine hilfreichen EDV-Ratschläge.

Vielen Dank an alle Patienten der Psychiatrischen Klinik der LMU München und an die freiwilligen Probanden, die sich untersuchen und anamnestizieren ließen.

Ganz besonderer Dank geht an meine lieben Eltern, die mich nicht nur finanziell unterstützt haben.

Zuletzt danke ich meiner lieben Frau Dr. med. dent. J. Wachter ganz besonders für die motivierenden und beratenden Gespräche und die wunderbare Unterstützung.