

Aus der
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Herr Prof. Dr. med. H.-J. Möller

Assoziation des *Single Nucleotid Polymorphismus* V108/158M im
COMT-Gen mit Suizidalität und Persönlichkeit

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

vorgelegt von
Cordula Ott

aus
Augsburg

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Dan Rujescu

Mitberichterstatter: Prof. Dr. O. Steinlein

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 11. 2007

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Suizid und Suizidalität	1
1.1.1	Begriffsdefinitionen	1
1.1.2	Suizidmethoden.....	2
1.1.3	Epidemiologische Angaben.....	3
1.1.4	Risikofaktoren und Ätiologie	4
1.2	Persönlichkeit.....	18
1.2.1	Erklärungsansätze.....	18
1.2.2	Persönlichkeitsmerkmale und Persönlichkeitsstörungen in Assoziation mit suizidalem Verhalten.....	19
1.2.3	Neurobiologische und genetische Faktoren von Persönlichkeitsmerkmalen.....	20
1.3	Die Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT)	22
1.3.1	Funktion der Catechol-O-Methyltransferase.....	22
1.3.2	Das COMT-Gen und seine Proteine.....	24
1.3.3	Die polymorphe Region im COMT Gen.....	25
1.3.4	Verteilung von COMT und seiner Substrate.....	26
1.3.5	COMT und Suizidalität	28
1.3.6	COMT und Persönlichkeitsvariablen.....	31
2	PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG.....	34
3	MATERIAL UND METHODEN.....	36
3.1	Probandenrekrutierung.....	36
3.1.1	Gesunde Kontrollgruppe	36
3.1.2	Die psychiatrische Patientengruppe mit Suizidversuch	37
3.2	Durchführung einer ausführlichen Anamnese und psychiatrischen Diagnostik .	38
3.2.1	Eigen- und Familienanamnese	38
3.2.2	Diagnostik psychiatrischer Erkrankungen	39
3.2.3	Beurteilung der Suizidversuche	40

3.3	Persönlichkeitsinventar	42
3.3.1	Das Minnesota Multiphasic Personality Inventory	42
3.4	Laborverfahren	45
3.4.1	Überblick über die Genotypisierung mit Hilfe des Restriktionsverdau.....	45
3.5	Statistische Analyse	51
4	ERGEBNISSE	53
4.1	Analyse des Polymorphismus V108/158M im COMT-Gen zwischen suizidaler Patientengruppe und gesunder Kontrollgruppe	53
4.1.1	Allelfrequenzanalyse zwischen suizidaler Patienten- und Kontrollgruppe	53
4.1.2	Genotypfrequenzanalyse zwischen suizidaler Patienten- und Kontrollgruppe	54
4.2	Analyse des Polymorphismus V108/158M im COMT-Gen innerhalb der suizidalen Patientengruppe mit versus ohne Suizidversuch in der Familie	56
4.2.1	Allelfrequenzanalyse innerhalb der suizidalen Patientengruppe mit versus ohne Suizidversuch in der Familie.....	56
4.2.2	Genotypfrequenzanalyse innerhalb der suizidalen Patientengruppe mit versus ohne Suizidversuch in der Familie	57
4.3	Analyse des Polymorphismus V108/158M im COMT-Gen innerhalb der suizidalen Patientengruppe differenziert nach psychiatrischer Diagnose	59
4.3.1	Allelfrequenzanalyse innerhalb der suizidalen Patientengruppe differenziert nach psychiatrischer Diagnose.....	59
4.3.2	Genotypfrequenzanalyse innerhalb der suizidalen Patientengruppe differenziert nach psychiatrischer Diagnose	60
4.4	Analyse des Polymorphismus V108/158M im COMT-Gen bezüglich Persönlichkeitsmerkmalen, die mit dem MMPI II erfasst werden	62
4.4.1	Genotypfrequenzanalyse bezüglich Persönlichkeitsmerkmalen, die mit dem MMPI II erfasst werden	62
4.4.2	Ausprägung der einzelnen MMPI II Skalen, bezogen auf die Genotypverteilung des Polymorphismus V108/158M im COMT-Gen	63
4.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	67

5	DISKUSSION	68
5.1	Grundhypothese der vorliegenden Arbeit.....	68
5.2	Betrachtung der Methodik	68
5.2.1	Auswahl der Stichprobe	68
5.2.2	Diskussion der verwendeten Fragebögen zur klinischen Datenerhebung.....	69
5.3	Interpretation der Ergebnisse zum V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen und Suizidalität.....	72
5.3.1	Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur und mögliche Begründungen für vorliegendes Ergebnis	73
5.4	Interpretation der Ergebnisse zum V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen innerhalb der suizidalen Patientengruppe mit, versus ohne Suizidversuch in der Familie	75
5.4.1	Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur und mögliche Begründungen für vorliegendes Ergebnis	76
5.5	Interpretation der Ergebnisse zum V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen innerhalb der suizidalen Patientengruppe, differenziert nach psychiatrischer Diagnose.....	79
5.5.1	Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur und mögliche Begründungen für vorliegendes Ergebnis	79
5.6	Interpretation der Ergebnisse zum V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen bezüglich Persönlichkeitsmerkmalen, die mit dem MMPI II erfasst werden	83
5.6.1	Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur und mögliche Begründungen für vorliegendes Ergebnis	84
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	87
7	ABKÜRZUNGEN UND FACHBEGRIFFE	89
8	LITERATURVERZEICHNIS	91
9	DANKSAGUNG	105

10 **LEBENS LAUF** **107**

1 Einleitung

1.1 Suizid und Suizidalität

1.1.1 Begriffsdefinitionen

Im Bereich der psychiatrischen Forschung gibt es bezüglich der Begriffsdefinition zu Suizidalität bis heute keine allgemein gültige und anerkannte Nomenklatur. Jedoch existieren verschiedene Begriffsdefinitionen, die inhaltliche Unterschiede deutlich machen.

Der Terminus Suizid setzt sich zusammen aus den lateinischen Worten *sui* (sich) und *caedere* (töten, erschlagen, erlegen). Suizid beschreibt die absichtliche Selbsttötung und ist die wahrscheinlich nur dem Menschen gegebene Möglichkeit der Vernichtung seiner Selbst. Es bedarf der Selbstreflexion und kognitiver Entscheidungsfähigkeit, um sich zu diesem Handeln zu entschließen [2]. Der Begriff suizidales Verhalten ist weiter gefasst. Darunter werden verschiedene Verhaltensweisen, vom Suizidgedanken, der Entwicklung von Suizidplänen, über Suizidversuche bis hin zum vollendeten Suizid, subsummiert. Suizidale Gedanken können allgemeiner Natur sein, Nachdenken über den eigenen Tod oder Todeswünsche beinhalten, aber auch konkrete Vorstellungen einer Handlung aufweisen, wie die Person sich selbst das Leben nehmen könnte. Die Definition des Begriffs Suizidversuch stammt von einer Arbeitsgruppe der Weltgesundheitsorganisation (WHO), wurde zuerst auf Englisch publiziert und als 'Parasuizid' bezeichnet [3]. Dabei wird als Suizidversuch eine Handlung mit nichttödlichem Ausgang bezeichnet, die ohne Intervention von dritter Seite eine Selbstschädigung bewirken würde. Darin werden auch Suizidversuche mit appellativem Charakter eingeschlossen, bei denen vor allem der Wunsch nach einer Zäsur, Hilfe oder einer Veränderung der Situation zum Ausdruck kommt [4]. Bei diesen kommt es seltener zu einem tödlichen Ausgang als bei Suizidversuchen, bei denen die Planung und Intention zu sterben im Vordergrund steht und nur durch Zufall oder Misslingen der Tat, der Tod verhindert wird [5].

In einer anderen Klassifikation, der nach Feuerlein, sind Autoaggression, Appell und Zäsur die drei maßgeblichen Komponenten, die zu suizidalem Verhalten führen. Je nach Vorherrschen des einzelnen Kriteriums kann die suizidale Handlung klassifiziert werden. Hier wird das Bedürfnis nach Ruhe oder einer Zäsur im Leben als parasuizidale Pause bezeichnet. Steht ein Appell an die Umgebung im Vordergrund, ein Ruf nach Aufmerksamkeit und Hilfe,

ist dies eine parasuizidale Geste. Autoaggression dominiert beim Suizidversuch, der als missglückter Suizid verstanden wird [6].

Diese Unterteilungen geben die Möglichkeit, suizidales Verhalten deutlicher zu differenzieren und damit besser zu verstehen, um mögliche Risikofaktoren zu identifizieren.

1.1.2 Suizidmethoden

Bei der Durchführung des Suizids wird zwischen harten bzw. gewaltsamen Methoden (Erschießen, Erhängen, herbeigeführte Strom- oder Autounfälle, Brände oder Sturz aus großer Höhe) und weichen bzw. nichtgewaltsamen Methoden (Medikamenten-, Drogen-, oder Alkoholintoxikation, Gasinhalation, oberflächlicher Handgelenksschnitt), z.B. entsprechend der von Heila et al. beschriebenen Kriterien, differenziert [7]. Die harten Methoden finden sich häufiger beim vollendeten Suizid (50%) und werden vor allem von Männern angewandt, während Frauen häufiger die weichen Methoden wählen, woraus seltener ein vollendeter Suizid resultiert [8;9]. Inwieweit die Kenntnis der Methode auf die Intensität der Selbsttötungsabsicht oder die Persönlichkeitsstruktur des Patienten schliessen lässt, ist noch umstritten [9]. Allerdings unterliegt die Wahl der Suizidmethode verschiedenen Einflußfaktoren, wie dem Geschlecht der Person oder auch der Verfügbarkeit der Methode. In den Vereinigten Staaten von Amerika ist Suizid durch Erschiessen die häufigste Methode, da ein grosser Teil der Bevölkerung Zugang zu Feuerwaffen hat [10]. Bei den Suizidversuchen, die selten einen letalen Ausgang haben, dominieren hingegen die Intoxikationen [10]. So liegt die Letalität in dieser Untersuchung bei 96,5% im Falle der Verwendung von Feuerwaffen, 90,4% bei Erhängen oder Ersticken, 74,0% bei der Anwendung stumpfer Gewalt und bei nur 6,5% bei Vergiftungen. Ein Ansatz der Suizidprävention ist daher die erschwerte Zugänglichkeit zu den Suizidmitteln. In einer Untersuchung von Wiesner zu den Suizidmethoden in Deutschland, stellen die violenten Methoden mittels Erhängen, Strangulation oder Ersticken die häufigste Methode beim vollendeten Suizid beider Geschlechter dar, gefolgt von Vergiftungen und Suizid durch stumpfe Gewalt [11]. Zwischen den Geschlechtern besteht auch hier ein deutlicher Unterschied in der Wahl des Suizidmittels. Frauen greifen im Vergleich zu Männern häufiger zu weichen Methoden (25,7% versus 12,3%), während Waffen und Explosivstoffe nur selten von Frauen eingesetzt werden (1,2% versus 7,6%) [11].

1.1.3 Epidemiologische Angaben

Nach Schätzungen der WHO sterben etwa eine halbe Million Menschen weltweit am Suizid. Die Rate der Suizidversuche wird auf das zehnfache geschätzt [8]. Die Suizid- und Suizidversuchsrate ist in der vorliegenden Arbeit gemäß der allgemeinen Definition in Anzahl der Suizide oder Suizidversuche pro Jahr pro 100.000 Einwohner angegeben. Die Suizidraten weisen deutliche internationale Unterschiede auf. Beispielsweise beträgt diese in Griechenland und Mexiko weniger als 5/100.000 Einwohner, in Syrien, Ägypten und Libanon weniger als 1/100.000 [5]. Einige osteuropäische Länder wie Russland und Litauen verzeichnen Raten mit mehr als 40/100.000 Einwohner [12]. In Amerika suizidieren sich jährlich etwa 30.000 Personen, nahezu eine halbe Million Amerikaner unternehmen einen Suizidversuch, der eine medizinische Behandlung nach sich zieht [13]. Am Beispiel der USA ist abzulesen, dass sich die Zahl der jährlichen Suizide in 20 Jahren kaum verändert hat. 1981 suizidierten sich dort 27.596 Personen, im Jahr 2000 waren es 29.350 [5]. Die Anzahl der Suizide in Deutschland lag nach Angaben des Statistischen Bundesamtes im Jahr 1985 bei 17.571 (BRD und DDR zusammen) und sank auf 10.733 im Jahr 2004. Von den 10.733 Personen, die sich im Jahr 2004 in Deutschland suizidierten, waren 7.939 Männer und 2.794 Frauen. Dies entspricht einer Geschlechterverteilung von Männern zu Frauen, von 2,8 zu 1. Es ist wahrscheinlich, dass die offiziellen Statistiken nicht die tatsächliche Anzahl der Suizide wiedergeben, da viele Suizide nicht als solche erkannt werden und in der Todesursachenstatistik in anderen Rubriken wie 'Verkehrsunfälle', 'Drogentote' oder 'unklare Todesursachen' geführt werden [14].

Noch schwieriger ist es, genaue epidemiologische Angaben zu den Suizidversuchsraten zu erhalten, da sich bei weitem nicht alle Personen nach erfolgtem Suizidversuch in Behandlung begeben und deshalb nicht erfasst werden. Die Patienten, die nach Suizidversuch in psychiatrische Behandlung kamen, weisen im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung ein vierzigfach höheres Risiko auf, einen weiteren Suizidversuch zu begehen [15]. Bürk und Möller geben an, dass 15-20% der Suizidenten innerhalb eines Jahres einen weiteren Suizidversuch unternehmen [16]. Schmidtke et al. (1996) schätzten im Rahmen einer von der WHO durchgeführten Multicenterstudie von dreizehn europäischen Ländern das Verhältnis von Suizidversuchen zu vollendeten Suiziden bei Männern auf 1 zu 5 (122/100.000) und bei Frauen auf 1 zu 15 (147/100.000) [17]. Nicht nur das Geschlecht, auch das Alter spielt bezüglich Häufigkeit und Letalität der Suizidversuche eine bedeutende Rolle. Die Gesamtzahl von Suizidversuchen ist in der Jugend am höchsten, wobei nichtletale Handlungen

überwiegen. Dagegen ist die Suizidziffer ab 65 Jahren fast dreimal so hoch als in der Gruppe der 20-24 jährigen [9].

1.1.4 Risikofaktoren und Ätiologie

Ob die Tat oder der Versuch immer eine freie Willensentscheidung ist, wird in der Psychiatrie kritisch diskutiert [8;18]. Einigkeit findet man in der Literatur darüber, dass es nicht die Pathogenese, nicht das Erklärungsmodell für den Suizid gibt, sondern dass es sich immer um ein multikausales Geschehen handelt. Die Ursachen suizidalen Handelns zu verstehen, ist der erste Schritt dieses zu verhindern [13]. Mann et al. entwickelten ein Diathese- Stress- Modell, welches den Zusammenhang zwischen der biologisch angelegten Prädisposition für suizidales Verhalten und möglichen Auslösern, die dieses triggern, darstellt [5]. Es gibt mehrere Faktoren, die Menschen mit der Prädisposition für Suizid beeinflussen und so zusammenwirken können, dass die Schwelle zum Suizid überschritten wird. Diese Faktoren beinhalten genetische Vulnerabilität, z.B. Suizid in der Familie, Veränderungen in neurobiologischen Systemen, wie dem serotonergen [19] oder adrenergen Transmittersystem [20], Persönlichkeitsvariablen wie Aggression oder Impulsivität, chronischen Alkohol- oder Drogenmißbrauch und soziale Faktoren, wie frühen Tod der Eltern, Missbrauch in der Kindheit oder soziale Isolation [13]. Auf die genannten möglichen Risikofaktoren suizidalen Verhaltens soll im weiteren näher eingegangen werden.

1.1.4.1 Soziologische Faktoren

Suizid kann als soziales Phänomen verstanden werden, bei dem sich einerseits die Frage stellt, welche gesellschaftlichen Bedingungen und Faktoren zur Entstehung dieses Phänomens beitragen, andererseits, was diese Erscheinung über den Zustand der Gesellschaft aussagt [21]. In einer Abhandlung von Durkheim wird der Zustand der Gesellschaft unter anderem daran gemessen, inwieweit ein soziales System in der Lage ist, seinen Bestand zu sichern und das Aussteigen seiner Mitglieder, in diesem Falle durch Suizid, zu verhindern. Maßgeblich bei der gesellschaftlichen Integration wird die Beziehung der Kollektivmitglieder untereinander gesehen. Der Verlust von Kontakten zu Nachbarn und Freunden, Verlust des Arbeitsplatzes oder der Ein-Personen-Haushalt gelten als Indikator für niedrige soziale Integration und suizidfördernd [22]. Eine geringere Integrationskraft der Gesellschaft wird auch angenommen, wenn sich Werte und Normen ändern und somit verbindliche Richtlinien des Handelns fehlen.

Diesem Konstrukt zur Integrationskraft der Gesellschaft ordnete Durkheim zwei zentrale Suizidtypen zu: Der anomische Typus ist das Resultat einer Norm- und

Orientierungsschwäche mit geringer sozialer Kontrolle. Der egoistische Typus ist Folge geringer sozialer Integration, also einer Beziehungsschwäche der Gesellschaft mit Tendenz zur Isolation ihrer Mitglieder [22].

Diese Tendenzen werden von jüngeren Studien bestätigt. Verheiratete Personen haben allgemein die niedrigsten Suizidraten im Vergleich zu geschiedenen oder verwitweten Personen, deren Raten zwei bis dreifach höher liegen [23]. Aber nicht nur familiäre Bindungen besitzen einen protektiven Effekt. So haben mehrere Studien gezeigt, dass Suizidenten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung durchschnittlich weniger soziale Kontakte zu Freunden, Arbeitskollegen oder Nachbarn besitzen [23;24].

In einer Studie von Ettliger (1964), wurden 211 Patienten mit Suizidversuch nachbeobachtet. Innerhalb von sieben Jahren begingen 17 von ihnen Suizid. Deren Lebenssituation wurde mit der der 194 noch lebenden Patienten verglichen. In der Lebensgeschichte der suizidierten Personen fand man eine signifikant höhere Inzidenz eines „broken home“ während der Adoleszenz, ebenso waren sie signifikant häufiger Opfer krimineller Handlungen und hatten weniger berufliche Ausbildung als die noch lebenden Patienten. Die Motive ihres ersten Suizidversuchs (Frustration, Hoffnungslosigkeit) waren in der Gruppe der Suizidenten häufig in Verbindung mit Alkoholismus zu sehen und sie wiesen mehr vorangegangene selbstverletzende Handlungen auf [25].

1.1.4.2 Psychiatrische Erkrankungen

Einer der wichtigsten Risikofaktoren suizidalen Verhaltens sind psychiatrische Erkrankungen [9;26]. Diese gehen gegenüber der Durchschnittsbevölkerung mit einer erhöhten Suizidrate einher [9]. Nach Möller beruhen etwa ein Drittel aller Suizide auf einer endogenen Psychose, das heißt auf einer Schizophrenie oder affektiven Psychose [26]. Bei nichttödlichen Suizidversuchen überwiegen nichtpsychotische Störungen wie Neurosen oder Suchterkrankungen [9]. Zu den am höchsten gefährdeten Risikogruppen für suizidale Handlungen werden drogen- und alkoholabhängige Patienten gezählt. Ihre *lifetime* Gefährdung, einen Suizidversuch zu unternehmen, wird auf das fünf- bis fünfzigfache gegenüber der Normalbevölkerung geschätzt [16]. Alkohol- und Drogenmissbrauch können wiederum akute Psychosen auslösen, die schließlich zu suizidalem Verhalten führen [13]. In einer Studie an 504 stationär behandelten Patienten mit einer affektiven Erkrankung wurde ein signifikanter Zusammenhang von Substanzmissbrauch als Comorbidität und Suizidversuchen nachgewiesen. Bei 28% der Patienten lag eine Suchterkrankung vor. Bei 26% wurde ein unregelmäßiger Drogen-, Tabletten- oder Alkoholmissbrauch diagnostiziert, bei 2% eine psychische und physische Abhängigkeit [27].

Bronisch fasste die Ergebnisse von mehreren psychologischen Autopsiestudien aus verschiedenen Ländern zusammen. Im Rahmen dieser Studien wurde nach dem Suizid der Patienten mithilfe unterschiedlicher Informationsquellen, z.B. Krankenakten, Befragung von Angehörigen und behandelnden Ärzten, ein genaueres Bild über die Suizidenten und die Entstehungsbedingungen des Suizids entworfen. Nahezu jeder Patient wies eine psychiatrische Diagnose auf (86-100 %), wobei Depression (30-70 %) und Suchterkrankung (2-78 %) die häufigsten Diagnosen waren [28].

Tabelle 1 zeigt die Zusammenfassung der oben genannten Autopsiestudien.

Spaltenbezeichnung:

Spalte 1: Stadt / Land

Spalte 2: Erhebungszeitraum

Spalte 3: Anzahl der Suizide N

Spalte 4: Geschlechtsrelation m:w

Spalte 5: Patienten mit psychiatrischen Störungen in %

Spalte 6 - 10: Diagnosen je in %, wobei Mehrfachdiagnosen möglich sind: Depression, Sucht, Psychosen, Persönlichkeitsstörungen, zum Tode führende körperliche Erkrankungen

Tab. 1: Psychologische Autopsiestudien [28]

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
St. Louis (USA)	1956-57	134	3,3:1	94	45	25	2	0	4
Seattle	1957-58	114	2,2:1	100	30	27	12	9	51
London	1966-68	100	1,1:1	96	70	16	3	27	4
San Diego	1981-83	204	2,9:1	100	47	7	13	5	-
Budapest	1985	200	1,3:1	86	50	2	2	-	14
Finnland	1987-88	229	3,0:1	93	59	43	13	9	-
Taiwan	1989-91	116	1,6:1	97	87	48	7	62	-

In einer finnischen Autopsiestudie an 71 Suizidenten mit der Diagnose einer *Major Depression* wurden die Patienten ebenfalls hinsichtlich weiterer Comorbiditäten untersucht. Auffallend war, dass nur 15% der Patienten die alleinige Diagnose einer *Major Depression* erhielten, alle anderen wiesen zusätzliche Diagnosen wie Angststörungen (17%), Suchterkrankungen (31%), Persönlichkeitsstörungen (34%) und körperliche Erkrankungen (52%) auf [28]. Diese Ergebnisse verdeutlichen die wichtige Rolle psychiatrischer Erkrankungen als Risikofaktor für suizidale Handlungen. Dennoch können die psychiatrischen Erkrankungen nicht isoliert als Ursache suizidalen Verhaltens gesehen werden, vielmehr stehen sie in engem Zusammenhang auch mit den oben genannten psychosozialen Faktoren. Psychiatrische Erkrankungen können zu Arbeitsplatzverlust, dem Ende einer Beziehung oder zu Verlust von sozialen Bindungen führen. Oft sind psychiatrisch Erkrankte aber auch gar nicht in der Lage, sich solch ein soziales Netz aufzubauen. Die Kombination aus beidem kann bei dem Betroffenen zu Stress und Hoffnungslosigkeit führen, was das Risiko für suizidales Verhalten erhöhen kann [5]. Neben den bisher genannten Risikofaktoren spielen auch neurobiologische Hormon- und Transmittersysteme bei der Genese von Suizidalität eine Rolle, was im folgenden weiter ausgeführt werden soll.

1.1.4.3 Neurobiologische Faktoren

Das „Zielorgan“ humanen Planens und Handelns ist das Gehirn. Die Tatsache, dass suizidale Handlungen eine genuin menschliche Eigenschaft zu sein scheinen, macht es naheliegend das topographisch-anatomische Korrelat für dieses Verhalten im phylogenetisch jüngsten Bereich des Gehirns anzusiedeln, dem Stirnhirn, und hier wiederum im präfrontalen Cortex. Dieser cerebrale Bereich zeigt in der Phylogenese den höchsten Zuwachs bei Primaten und vor allem für den *Homo sapiens*, die sich gegenüber allen anderen Arten durch ein differenziertes Sozialverhalten auszeichnen [28]. Der präfrontale Cortex ist zytoarchitektonisch mit der höchsten Neuronendichte ausgestattet und hat vorrangige Bedeutung bei Prozessen des Planens und Handelns [29]. Speziell im dorsolateralen Anteil des präfrontalen Cortex laufen exekutive Funktionen ab, wie Aufmerksamkeit und Inhibition, Ablauforganisation, Planen und Überwachen von Handlungsschritten. Störungen dieser Prozesse durch Schädigungen insbesondere des präfrontalen Cortex werden als „dysexekutives Syndrom“ bezeichnet [30]. Es ist aber auch möglich, dass nicht der präfrontale Cortex direkt Fehlfunktionen aufweist, sondern andere cerebrale Bereiche, wie das Mittelhirn (medialer Thalamus und Basalganglien), deren Störungen sich auf die Funktionsweise des präfrontalen Cortex auswirken und so Handlungen im Sinne einer Impuls- oder Affektkontrolle gestört werden,

was bis zu suizidalen Handlungen führen kann [28]. Ursächlich für eine Störung der cerebralen Funktionsweise, können Unregelmäßigkeiten in der Neurotransmission sein.

Im folgenden soll ein Überblick über neurobiologische Faktoren gegeben werden, die möglicherweise in Zusammenhang mit suizidalem Verhalten stehen.

Serotonerges System und Suizidalität

Der Beginn der modernen biologischen Suizidforschung steht in engem Zusammenhang mit den Untersuchungen der Gruppe um Marie Asberg in Schweden um 1976 und geht aus Parallelen der Depressionsforschung hervor. Asberg et al. untersuchten 68 depressive Patienten hinsichtlich Veränderungen im serotonergen System, indem sie den Hauptmetaboliten von Serotonin, 5-HIAA (5-Hydroxyindolessigsäure) im Liquor der Patienten analysierten. Die Befunde zeigten, dass einige der Patienten verminderte 5-HIAA Werte aufwiesen. Zwei dieser Patienten begingen später Suizid [31]. Diese Ergebnisse konnten in einer Vielzahl von Replikationsstudien bestätigt und weiter differenziert werden [32]. Die Konzentration von 5-HIAA wird als Maß für den zentralen Serotonin-Stoffwechselumsatz angesehen, wobei eine Verminderung als Zeichen einer serotonergen Dysfunktion gewertet werden kann. Erniedrigte 5-HIAA-Spiegel im Liquor finden sich diagnoseübergreifend bei Patienten mit Suizidversuch unabhängig von der psychiatrischen Diagnose verglichen mit psychiatrischen Kontrollen ohne Suizidversuch [5]. Zudem stellte sich heraus, dass Probanden mit impulsiven Mordtaten, Vergewaltiger oder Brandstifter, sowie psychiatrische Patienten mit aggressivem oder impulsivem Verhalten ebenso erniedrigte 5-HIAA-Werte im Liquor aufwiesen [33].

Eine weitere Untersuchungsmöglichkeit stellen post mortem Analysen von Hirngewebe von Suizidopfern dar. Auch hier wurden Veränderungen des serotonergen Systems im präfrontalen Cortex festgestellt. Dabei zeigen sich prä- und postsynaptische Veränderungen. Präsynaptisch konnten an den Axonenden serotonerger Neurone verminderte Serotonintransporter-Bindungsstellen nachgewiesen werden [34;35]. Die Bindung an diesen Transporter kann als Index für den serotonergen Input interpretiert werden [36]. Die verminderte Serotonintransporter-Bindung konnte in bildgebenden Untersuchungen auf den ventromedialen und orbitofrontalen präfrontalen Cortex lokalisiert werden [37].

Weitere Hinweise auf einen verminderten präsynaptischen Input lieferte eine Untersuchung von Shaw et al. an postmortalem Hirngewebe von Suizidopfern. Es wurde eine verminderte Serotonin-Konzentration in deren Hirnstamm gemessen, wo die Raphe-Kerne liegen, das wichtigste in den orbitofrontalen Cortex projizierende Serotonin-Kerngebiet [38]. Zudem

konnte in einigen Untersuchungen von postmortalem Hirngewebe bei Suizidenten eine erhöhte Dichte postsynaptischer 5-HT_{1A} und 5-HT_{2A}- Rezeptoren im präfrontalen Cortex nachgewiesen werden [39;40]. Dieser Befund wird als kompensatorische Überempfindlichkeit („Up-Regulation“) gewertet, auf dem Boden des beschriebenen präsynaptischen serotonergen Defizits im präfrontalen Cortex von Suizidopfern.

Da der präfrontale Cortex eine zentrale Rolle bei Prozessen des Planens und Handelns sowie der Aggressions- und Impulskontrolle einnimmt, ist es naheliegend, dass die verminderte serotonerge Innervation zu Fehlfunktionen führen kann, die die Vulnerabilität für suizidales Handeln begünstigt [28].

Dysregulation des HPA-Systems und Suizidalität

Zahlreiche Befunde in der psychiatrischen Forschung deuten auf eine Dysregulation des HPA-Systems mit vermehrter CRH-Freisetzung bei suizidalen Patienten hin. Das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) wird im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus synthetisiert und stimuliert die Ausschüttung von Corticotropin (ACTH) in der Hypophyse. In post mortem Untersuchungen von Suizidenten wurde eine erhöhte Konzentration von CRH nachgewiesen [40]. Nemeroff et al. (1988) fanden eine reduzierte CRH-Rezeptordichte im frontalen Cortex von 26 Suizidopfern, als Gegenregulation zur erhöhten CRH-Freisetzung [41]. Weitere Hinweise auf eine Hyperaktivität des HPA-Systems sind post-mortem-Befunde, die eine Erhöhung von mRNA an der das Vorläuferprotein von ACTH, Proopiomelanocortin (POMC) synthetisiert wird, im Hypophysenvorderlappen von Suizidopfern zeigten [42]. Die gestörte Regulation des HPA-Systems wurde auch in neuroendokrinen Funktionstests bestätigt. Auf Applikation von Dexamethason sollte über negatives Feedback der Cortisolspiegel über ein bestimmtes Maß hinaus abfallen. Es konnte nachgewiesen werden, dass Cortisol bei suizidalen Patienten durch Dexamethason nicht adäquat supprimiert wurde. Diese Nonsuppression spricht für eine Dysregulation der HPA-Achse bei suizidalen Personen [43]. Wichtig in diesem Zusammenhang sind Hinweise auf eine Verbindung zwischen dem serotonergen und noradrenergen Neurotransmittersystem und der HPA-Achse. Es gibt Hinweise, daß serotonerge Neurone aus den Raphekerengebieten direkt in den Nucleus paraventricularis des Hypothalamus, dem Syntheseort von CRH projizieren und das Antwortverhalten des Organismus auf Streß und die circadiane Rhythmik beeinflussen. Auch noradrenerge Kerngebiete in der unteren Medulla oblongata projizieren in den Nucleus paraventricularis und beeinflussen dort möglicherweise über α 1-Rezeptoren die CRH Freisetzung [44]. Desweiteren stellt die Interaktion von noradrenergem System mit

Kortisol und der HPA-Achse ein wichtiges Stress-Antwort-System dar, das bei Dysfunktion auch suizidales Verhalten begünstigen kann [5]. Bei Personen bei denen es zu Missbrauch oder Vereinsamung in der Kindheit kam, konnte eine Überaktivierung der HPA-Achse mit erhöhten CRH-Werten nachgewiesen werden. Dies bestätigt sich im Tierversuch durch eine frühzeitige Trennung der Jungen von der Mutter [45]. Aus Missbrauch kann eine posttraumatische Belastungsstörung oder erhöhte Vulnerabilität für eine depressive Störung resultieren. Bei beiden Erkrankungen wurden Dysregulationen der HPA-Achse nachgewiesen und beide Störungen sind mit gehäuft suizidalem Verhalten assoziiert [5].

Cholesterinmetabolismus und Suizidalität

Studien zur Primärprävention koronarer Herzerkrankungen durch Senken des Cholesterinspiegels zeigten als Nebenresultat eine erhöhte Suizidmortalität [46]. Klinische Studien an Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen belegen den Zusammenhang zwischen Hypcholesterinämie und einem erhöhten Suizidrisiko. Golier et al. (1995) bestimmten die Serum-Cholesterin-Konzentration bei 650 Patienten mit diversen psychiatrischen Diagnosen (u.a. Major Depression, bipolare affektive Störung, Schizophrenie, Suchterkrankungen, Achse-II-Störungen), die stationär behandelt wurden. Suizidversuche mit potenziell hoher Letalität kamen bei männlichen Patienten mit niedrigen Cholesterinspiegeln doppelt so häufig vor, wie in der Gruppe ohne Hypcholesterinämie [47]. Diese Ergebnisse werden von einer Untersuchung an 99 Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen (affektive Störungen, Persönlichkeitsstörungen, neurotische Störungen) bestätigt. Diese wurden nach Suizidversuch stationär aufgenommen. Auch bei diesen Personen konnten im Vergleich zu einer nicht-suizidalen Patienten- und einer gesunden Kontrollgruppe signifikant erniedrigte Serum-Cholesterin-Spiegel nachgewiesen werden [48]. Es wird vermutet, dass die Assoziation zwischen Hypcholesterinämie und Suizidalität womöglich über eine Modulation serotonerger Aktivität vermittelt wird. Dieser Zusammenhang konnte in vivo tierexperimentell bei Affen gezeigt werden. Kostreduktion führte zu einer Cholesterinsenkung, was eine reduzierte serotonerge Neurotransmission zur Folge hatte. Die Affen mit Hypcholesterinämie und verminderter serotonerger Aktivität fielen zudem durch aggressiveres Verhalten auf [46].

Catecholaminerge (noradrenerge, adrenerge und dopaminerge) Neurotransmission und Suizidalität

Ausgehend von Untersuchungen, die auf eine Rolle noradrenerger Neurotransmission bei Depression schließen ließen, könnte auch ein Zusammenhang mit suizidalem Verhalten existieren. Bei Patienten mit der Diagnose einer Depression wurden reduzierte Plasmaspiegel und Urinspiegel von Noradrenalin und seinem Metaboliten Methoxyhydroxyphenylglykol (MHPG) nachgewiesen [49]. Das Hauptkerngebiet noradrenerger Neurone im ZNS ist der Locus coeruleus. In Tierversuchen wurde gezeigt, daß die Aktivierung dieser Gehirnregion eine Reihe von körperlichen Funktionen wie Wachheit, Aufmerksamkeit, Schlaf-Wach-Rhythmus, aber auch Gedächtnis und Motorik beeinflusst [50], Funktionen die auch bei Patienten mit depressiver Erkrankung verändert sind. Eine Untersuchung von Gehirnen von Suizidopfern zeigte, verglichen mit gleichaltrigen natürlich Verstorbenen oder Unfallopfern, eine chronische Aktivierung des Locus coeruleus. Daraus resultiert ein Erschöpfen des synaptischen Noradrenalins mit der Folge veränderter Transmitterkonzentrationen an noradrenergen axonalen Übergängen, was beispielsweise eine veränderte Stressantwort, gesteuert über das sympathische Nervensystem, zur Folge haben kann [51].

Eine weitere Untersuchung an Gehirnen von Suizidopfern, verglichen mit Gehirnen von Kontrollen, zeigte im Locus coeruleus erhöhte Konzentrationen des Enzyms Tyrosinhydroxylase [52]. Im Tierversuch wurde gezeigt, daß die Tyrosinhydroxylasekapazität im Locus coeruleus über eine Reihe von Faktoren beeinflusst wird. So scheinen chronischer Streß, pharmakologischer Entzug von Noradrenalin (z.B.: durch Reserpin), Serotonin aber auch Behandlung mit CRH die Tyrosinhydroxylasekapazität im Locus coeruleus zu erhöhen [53]. Daraus kann gefolgert werden, daß bei Suizidenten ebenfalls eine erhöhte Tyrosinhydroxylase Kapazität als Ausdruck einer Verarmung des Gehirns an Noradrenalin z.B.: durch chronischen Streß auftreten kann.

Das dopaminerge System nimmt, wie die anderen monoaminergen Neurotransmitter, im ZNS eine zentrale Rolle ein. Im präfrontalen Cortex, Striatum und Mesencephalon befinden sich die Hauptfaserbündel dopaminerge Neurone. Zum einen ziehen sie ausgehend von der Substantia nigra zum Striatum, zum anderen projizieren dicke Axonbündel vom vorderen Tegmentum im Mesencephalon zu verschiedenen Strukturen des limbischen Systems und präfrontalen Cortex [54]. Diese cerebralen Strukturen sind für rationale Kontrollfunktionen, Lernen und emotionale Vorgänge verantwortlich. Dafür sprechen auch verschiedene neuroanatomische und Bildgebungsstudien. Von Davidson et al. wurde ein Schaltkreis der Emotionsregulation beschrieben. In diesen sind Amygdala, anteriores Cingulum,

dorsolateraler und orbitofrontaler Cortex involviert. Eine gestörte Emotionskontrolle kann impulsives oder aggressives Verhalten auslösen. Während gesunde Menschen negative Affekte willentlich kontrollieren und daraus folgende Handlungen unterdrücken können, zeigen Probanden mit Unregelmäßigkeiten in diesem Schaltkreis erhöhte Bereitschaft für Aggression und Gewalttätigkeit, die sich womöglich in einer erhöhten Vulnerabilität für selbstgerichtete Aggression, also auch für suizidales Verhalten ausdrücken könnte [55].

Der präfrontale Cortex ist für die Fähigkeit zu zielgerichtetem Verhalten wichtig und Störungen insbesondere des orbitofrontalen Anteils sind mit gestörter Urteilsbildung und mangelnder Anpassung assoziiert. Erlebt eine Person Ärger oder entwickelt andere negative Gefühle, kommt es zur Aktivierung des orbitofrontalen Cortex, was normalerweise zur Inhibition des Ärgerausdrucks führt [56]. Dies konnte in zwei Bildgebungsstudien, bei denen bei gesunden Probanden experimentell Ärger ausgelöst wurde, gezeigt werden. Bei den Probanden konnte eine erhöhte Aktivität im orbitofrontalen Cortex beobachtet werden [57;58]. An der Unterdrückung von Emotionen sind inhibitorische Projektionen vom orbitofrontalen Cortex in die Amygdala beteiligt [55]. Im Rahmen von PET-Studien bei Probanden mit erhöhter Neigung zu Aggression und Gewalttätigkeit konnte eine verminderte Stoffwechselaktivität in dieser Region beobachtet werden, was einer verminderten Aktivierung entspricht [59-61]. Diese kann eine mangelnde Emotionskontrolle zur Folge haben, woraus wiederum aggressives oder selbstschädigendes Verhalten resultieren kann. In einer post-mortem-Studie depressiver Suizidenten wurden die cerebralen Konzentrationen von Dopamin und seiner Abbauprodukte Homovanillinsäure und DOPAC bestimmt. Es konnten signifikant niedrigere DOPAC Konzentrationen in den Basalganglien (Putamen, Nucleus caudatus und Nucleus accumbens) bei den Suizidenten im Vergleich zu Kontrollgehirnen nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis kann ein Hinweis auf eine verminderte dopaminerge Neurotransmission bei depressiven Suizidenten sein [62] und wurde in einer weiteren Untersuchung bestätigt. Sher et al. bestimmten die Konzentration von Homovanillinsäure im Liquor von 31 Patienten mit der Diagnose *Major Depression* und erfolgtem Suizidversuch und verglichen diese mit den Konzentrationen von 27 depressiven Patienten ohne suizidales Verhalten und mit 50 gesunden Kontrollen. Desweiteren wurden klinische Parameter und demographische Angaben erhoben. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant in Skalen hinsichtlich Depression, Aggression, oder Hoffnungslosigkeit. Jedoch waren die Konzentrationen von Homovanillinsäure im Liquor bei den Patienten mit Suizidversuch signifikant erniedrigt, verglichen sowohl mit den depressiven Patienten ohne suizidales Verhalten, als auch mit den gesunden Kontrollen. Dies gilt als

weiterer Hinweis für die Assoziation des dopaminergen Transmittersystems und Suizidalität [63].

Auch das catecholaminerge System ist mit anderen Neurotransmittersystemen, denen eine mögliche Bedeutung an der Pathogenese suizidalen Verhaltens zukommt, vernetzt. Es konnte gezeigt werden, dass die Transmitter der HPA-Achse mit dem serotonergen und noradrenergen System bei der Stressantwort des Organismus interagieren [64]. Diese Interaktion ist auch bei der Genese psychiatrischer Erkrankungen oder psychischer Deviationen denkbar, die zu suizidalem Verhalten führen können.

1.1.4.4 Das Diathese-Stress-Modell suizidalen Verhaltens

Insgesamt zeigt sich, dass es sich bei suizidalem Verhalten um ein multikausales Geschehen handelt. Bei bis zu 90% der Suizidopfer liegt eine psychiatrische Erkrankung vor [5;28]. Dennoch begehen die wenigsten der Patienten mit einer psychiatrischen Störung Suizid oder unternehmen einen Suizidversuch [5]. Daher scheinen psychiatrische Erkrankungen zwar als Risikofaktor zu fungieren, jedoch stellen sie keine alleinige Bedingung für suizidale Handlungen dar. Auch negative Lebensereignisse oder psychosoziale Krisen, wie *broken home* in der Kindheit, Arbeitsplatzverlust, Verlust des Partners oder schwere körperliche Erkrankungen wurden vermehrt bei Personen mit suizidalen Handlungen nachgewiesen [28]. Dennoch kommen solch negative Ereignisse im Leben vieler Menschen vor, doch nur bei einem Bruchteil kommt es zu suizidalem Verhalten. Man stellt daher ein Theorie-Modell zur Suizidalität vor, das eine Interaktion von Stressoren und Diathese postuliert. In der medizinischen Literatur versteht man unter Diathese die Konstitution des Körpers, die zu einer bestimmtem Reaktion auf externe Stimuli prädisponiert und so die Person eher für bestimmte Krankheiten empfänglich macht, als andere [5].

Im Modell wird versucht, diagnoseübergreifend allgemeine Risikofaktoren für suizidales Verhalten und deren Wechselwirkungen untereinander zu beschreiben. Auf diese Weise soll das Zustandekommen von suizidalem Verhalten geklärt und möglicherweise Risikogruppen identifiziert werden. Psychiatrische Erkrankungen und negative Lebensereignisse oder psychosoziale Krisen sind also kein Risikofaktor für suizidales Verhalten *per se*, sie können aber als Stressoren fungieren. Vielmehr hängt es von der subjektiven Bewertung der Person ab, ob daraus eine Suizidgefährdung resultiert, was darauf hindeutet, dass es eine Prädisposition für Suizidalität gibt. Grundsätzlich wird von einer Prädisposition beziehungsweise Diathese für suizidales Verhalten ausgegangen, welche, getriggert durch aktuelle Stressfaktoren, zur suizidalen Handlung führt. Die Prädisposition oder Diathese

beschreibt die individuelle Vulnerabilität für suizidales Verhalten und subsummiert viele Komponenten, die sich gegenseitig beeinflussen [5]. Zu diesen zählen frühkindliche Vernachlässigung, cerebrale Erkrankungen wie Epilepsie oder Morbus Huntington, Drogen- oder Alkoholmissbrauch. Auch Kopfverletzungen können über einen morphologischen Defekt des Cerebrums zu einer Dysfunktion des präfrontalen Cortex führen. Dadurch können Wesensänderungen im Sinne von gesteigerter Aggression oder Impulsivität resultieren. Diese Persönlichkeitseigenschaften wiederum stehen häufig in kausalem Zusammenhang mit Drogen- und Alkoholmissbrauch. Solche Pathologien, die das Nervensystem mitbetreffen, können Depression und suizidale Gedanken triggern und durch mangelnde Inhibition zur suizidalen Handlung führen [65]. Zu den Faktoren der Diathese gehören auch die oben ausgeführten neurobiologischen Systeme. Verminderte serotonerge Aktivität im präfrontalen Cortex kann zu mangelnder Impulskontrolle, erhöhter Aggression und letztendlich zu suizidalem Verhalten führen [5]. Negative Kindheitserfahrungen können eine erhöhte Stresssensibilität der Person mitbedingen, die sich in exzessiver Noradrenalinausschüttung während einer aktuellen Stresssituation äußert. Daraus resultiert ein übermäßiger Noradrenalinverbrauch. Erniedrigte Noradrenalinpiegel sind mit Hoffnungslosigkeit und Pessimismus assoziiert, wodurch Suizidalität begünstigt wird [5]. Neurobiologische Faktoren tragen auch zu den häufig mit Suizid assoziierten psychiatrischen Erkrankungen bei. Sie beeinflussen die Streß- und Kontrollreaktion des Organismus. Sie haben Auswirkungen auf die Persönlichkeitseigenschaften Aggressivität und Impulsivität und stehen so in indirektem Zusammenhang mit Suizidalität. Hypothetisch kann bei allen neurobiologischen Faktoren eine genetische Komponente angenommen werden. Der genetische Aspekt von Suizidalität soll im folgenden erörtert werden.

1.1.4.5 Genetik und Suizidalität anhand verschiedener Studiendesigns

Seit langem hat sich die Psychiatrie mit der Frage beschäftigt, ob es neben den psychosozialen Faktoren genetische Einflüsse auf suizidales Verhalten gibt, bzw. ob eine Neigung zum Suizid erblich ist. Mitte des neunzehnten Jahrhunderts war die Meinung vorherrschend, dass die dem Suizid zugrunde liegenden psychischen Erkrankungen, und nicht die Neigung zum Suizid selbst vererbbar ist. Es wurde angenommen, dass die Suizidalität aus der psychiatrischen Erkrankung resultiert, mangels rationaler Urteils- und Kontrollfähigkeit, beispielsweise im Rahmen einer akuten Psychose, oder als letzte Möglichkeit, wenn die Erkrankung als unerträglich empfunden wurde [66]. Diese Theorie konnte in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts von verschiedenen Autoren korrigiert werden, die zeigten, dass

genetische Faktoren, die zu suizidalem Verhalten disponieren, unabhängig von einer zugrundeliegenden Krankheit vorhanden sind und vererbt werden können [67;68].

Eine Reihe von Studien belegten, daß bei Familienmitgliedern von Personen, die Suizid oder Suizidversuche begangen haben, ebenfalls gehäuft Suizide oder Suizidversuche auftraten [69].

Maßgebliche Hinweise für den genetischen Hintergrund suizidalen Verhaltens konnte man aus Familien-, Zwillings- Adoptions- und Assoziationsstudien gewinnen, auf die ich im folgenden eingehen möchte.

1.1.4.5.1 Familienstudien

Familienstudien untersuchen, ob es innerhalb einer Familie zu gehäuftem Auftreten von suizidalen Handlungen kommt. Zum einen können anhand dieses Studiendesigns Hinweise auf eine genetische Grundlage suizidalen Verhaltens gefunden werden, zum anderen können damit familiäre Umweltfaktoren identifiziert werden, die zu Suizidalität führen können.

Es existieren mehr als dreißig Familienstudien zum Thema „suizidales Verhalten“. Es zeigte sich, dass Suizide gehäuft in Familien vorkommen, die eine positive Anamnese für eine endogene Depression aufweisen. Allerdings zieht diese Diagnose nicht zwingend eine Häufung von Suiziden nach sich [70]. Andere Autoren kommen zu dem Schluss, dass die familiäre Übertragung suizidalen Verhaltens teilweise abhängig, teilweise unabhängig von psychiatrischen Erkrankungen erfolgt. Fast alle Familienstudien zeigten ein höheres Suizidrisiko für Angehörige von Selbsttötungsopfern, auch unabhängig von psychiatrischen Diagnosen. Ferner konnte gezeigt werden, dass Kinder von Eltern mit suizidalem Verhalten, insbesondere vollzogenem Suizid, aber auch mit kriminellem Verhalten, Gewaltanwendung in der Familie und psychiatrischen Diagnosen ein erhöhtes Risiko aufweisen, selbst Suizid zu begehen [71;72]. Familienstudien weisen auf eine genetische Grundlage suizidalen Verhaltens hin, können aber aufgrund der geteilten Umwelt der Probanden nicht eindeutig zwischen genetischen und Umweltfaktoren differenzieren.

1.1.4.5.2 Zwillingsstudien

Zwillingsstudien ermöglichen durch die Betrachtung von ein- und zweieiigen Zwillingspaaren vererbte Prädispositionen und umgebungsbedingte Faktoren zu differenzieren. Unterscheiden sich bei der Untersuchung eines Merkmals, z.B. Suizidalität, die Konkordanzraten signifikant zwischen den ein- und zweieiigen Paaren, so kann dies Hinweis auf eine genetische Komponente sein.

Bereits 1965 wurde anhand einer Studie, in welcher 149 Zwillingspaare untersucht wurden, von denen jeweils ein Zwillingspartner Suizid begangen hatte, nachgewiesen, dass bei eineiigen Zwillingen die Konkordanzrate für Suizid signifikant höher lag, als bei den zweieiigen. Bei neun monozygoten Zwillingspaaren begingen beide Zwillinge Suizid, während sich unter den dizygoten keine Konkordanz fand [73]. Dies wurde in späteren Studien von Roy et al. bestätigt. Es wurden 176 Zwillingspaare untersucht, von denen jeweils ein Zwillingspartner Suizid begangen hatte. Es fanden sich 62 monozygote Paare, von welchen sieben konkordant für Suizid waren, wohingegen nur bei zwei von 114 dizygoten Zwillingspaaren beide einen Suizid unternommen hatten (11,3% zu 1,8%) [74]. In einer späteren Studie zeigten sich ähnliche Ergebnisse auch bezüglich der Suizidversuchsrate von mono- und dizygoten Zwillingspaaren. Roy et al. untersuchten Suizidversuche von 35 überlebenden Zwillingen, deren Zwillingspartner durch Suizid verstarb. Zehn der 26 überlebenden monozygoten Zwillinge hatten selbst einen Suizidversuch unternommen, während dies bei keinem der neun lebenden dizygoten Zwillingen der Fall war [75]. Diese Studien sind Hinweis dafür, dass monozygote Zwillinge im Vergleich zu dizygoten eine signifikant höhere Konkordanz nicht nur für Suizid, sondern auch für Suizidversuche aufweisen.

1.1.4.5.3 Adoptionsstudien

Eine Adoption gibt aus wissenschaftlicher Sicht die Möglichkeit, zwischen umweltbedingten und genetischen Faktoren bei der Ausprägung eines Merkmals zu differenzieren. Weist die adoptierte Person ein bestimmtes Merkmal auf, welches ebenso bei der Adoptivfamilie nachzuweisen ist, spricht dies dafür, dass das Merkmal vor allem durch die geteilten Umwelteinflüsse bestimmt wird. Ist ein Merkmal bei der biologischen Familie des Adoptierten, nicht aber bei den Angehörigen der Adoptivfamilie vorhanden, spricht dies für eine genetisch determinierte Veranlagung, welche unabhängig von Umweltfaktoren vorhanden ist.

In Dänemark wurden von Schulsinger et al. (1979) Suizidopfer untersucht, die kurz nach der Geburt zu Adoptiveltern gegeben wurden. Unter 5483 Adoptionen, die im Großraum Kopenhagen zwischen 1924 und 1947 durchgeführt wurden, gab es 57 Adoptierte, die sich suizidierten. Eine Kontrollgruppe von Adoptierten ohne Suizidversuch, unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und sozialer Schicht der Adoptiveltern, wurde diesen gegenübergestellt.

Unter 269 leiblich Verwandten der Suizidenten gab es zwölf, die ebenfalls Suizid verübten, wovon sechs eine psychiatrische Diagnose aufwiesen, unter 269 leiblichen Verwandten der Kontrollgruppe suizidierten sich zwei Personen (4,5% zu 0,7%) [76].

Diese Beobachtung führte Schulsinger zum einen zu dem Schluss, dass hier eine genetische Komponente des Suizids vorhanden sein muss, zum anderen scheint diese Komponente auch unabhängig von psychiatrischen Erkrankungen vorzuliegen [76].

1.1.4.5.4 Assoziationsstudien

Die Daten aus Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien geben eindeutige Hinweise für eine genetische Komponente suizidalen Verhaltens. Der molekulargenetische Mechanismus, der zur Entstehung oder Manifestation suizidalen Verhaltens führt, ist jedoch ungeklärt. Sicher ist nur, dass das Vererbungsmuster nicht den Mendelschen Regeln einem entweder / oder Prinzip folgt. Es wird davon ausgegangen, dass der genetische Anteil der Suizidalität polygen bedingt ist, wobei die einzelnen Gene unterschiedliche Gewichtung haben können und durch Gen-Umweltinteraktionen unterschiedlich aktiviert sein können [77]. Assoziationsanalysen sind eine weitere Möglichkeit, solch polygen bedingte, komplexe Phänomene zu untersuchen. Bei Assoziationsstudien werden meist im Genom vorkommende *Single Nucleotide Polymorphismen* (SNPs) untersucht. Liegt als Mutation ein einzelner Basenaustausch mit einer Frequenz $> 1\%$ vor, so wird diese als *Single Nucleotide Polymorphism* bezeichnet [78]. Assoziationsstudien basieren auf biologischen Hypothesen und können auch geringe genetische Effekte bereits bekannter funktioneller Kandidatengene identifizieren. Dabei werden die vorkommenden Allele bei den Personen einer Fall- und Kontrollgruppe bestimmt. Ist die funktionelle Bedeutung des SNP bekannt, kann darüber ein kausaler Zusammenhang zwischen einer signifikanten Allelverteilung und dem Vorkommen des Merkmals hergestellt werden. Auf Assoziationsstudien zu einem SNP im catecholaminergen System und Suizidalität wird unter 1.3.5 näher eingegangen.

Als weiterer Risikofaktor suizidalen Verhaltens werden bestimmte Persönlichkeitseigenschaften in Betracht gezogen. Im folgenden soll zunächst der Begriff der Persönlichkeit erörtert werden und im weiteren bestimmte Persönlichkeitsmerkmale, die gehäuft mit suizidalem Verhalten assoziiert sind.

1.2 Persönlichkeit

1.2.1 Erklärungsansätze

Unter dem Begriff Persönlichkeit subsumiert man ein äußerst facettenreiches Phänomen. In der Psychologie bezeichnet der Begriff Persönlichkeit die Gesamtheit der Persönlichkeitseigenschaften eines Menschen, also seiner relativ zeitstabilen Verhaltensbereitschaften. Umgangssprachlich und in der Philosophie bezeichnet der Begriff neben der Gesamtheit der persönlichen Eigenschaften eines Menschen sein Gemüt bzw. seine Gemütsanlage, die den Charakter eines Individuums ausmachen [79]. Neben psychodynamischen, lerntheoretischen und vielen weiteren theoretischen Modellen zur Entwicklung der Persönlichkeit, hat der faktorenanalytische Ansatz in der Literatur einen hohen Stellenwert erhalten. Dieser basiert auf einem hierarchisch angelegten Konzept mit einigen überschreibenden Faktoren, denen weitere beschreibende Eigenschaften untergeordnet sind [80]. Ausgehend von der Theorie, dass die Sprache das Mittel ist, mit dem wir unsere Umwelt beschreiben, einordnen und einander verstehen, entwickelte W.T. Norman 1963 das Modell der *Big Five*, das fünf Hauptdimensionen der Persönlichkeit postuliert. Die Entwicklung der *Big Five* begann bereits in den 1930er Jahren durch G. Allport und H.S. Odbert mit dem lexikalischen Ansatz. Diesem lag die Auffassung zugrunde, dass interindividuelle Persönlichkeitsmerkmale durch entsprechende Begriffe unserer Sprache repräsentiert werden. Auf der Basis von Adjektivlisten mit circa 18.000 persönlichkeitsbeschreibenden Begriffen wurden durch mehrfache Faktorisierungen fünf sehr stabile unabhängige Faktoren, die *Big Five* exploriert. [79]. Diese beinhalten folgende Dimensionen: Neurotizismus (*neuroticism*), Extraversion (*extraversion*), Offenheit (*openness*), Verträglichkeit (*agreeableness*) und Gewissenhaftigkeit (*conscientiousness*) [79;80]. Diese faktorenanalytische Theorie nähert sich dem Konstrukt der Persönlichkeit aus dem lexikalischen Ansatz heraus, woraus jedoch keine vollständige Erklärung der Persönlichkeitsentwicklung resultiert.

Bouchard et al. bringen die Persönlichkeitseigenschaften einer Person in kausalen Zusammenhang mit Evolutionsprozessen. Sie gehen davon aus, dass die Entwicklung der Menschen, wie die aller höherer Lebewesen, von den Determinanten sexuelle und natürliche Selektion bestimmt wurde. Deshalb muss eine aktive Interaktion mit der Umwelt stattfinden, die maßgeblich von unseren Persönlichkeitseigenschaften bestimmt wird, um das Überleben und die Fortpflanzung zu sichern [80]. Auch dies sind nur Komponenten der Persönlichkeitsentwicklung. Eaves et al. betonen, dass Persönlichkeit und ihre Entwicklung in

einem Rahmenwerk aus multiplen Faktoren besteht. Dazu gehören Umweltfaktoren wie Religiosität, Beziehungen zu Geschwistern und Erziehung, genetische und neurobiologische Faktoren, Genetik-Umweltinteraktionen, Alter, zunehmende Lebenserfahrung, geschlechtspezifische Differenzen und Selektionsfaktoren [81].

1.2.2 Persönlichkeitsmerkmale und Persönlichkeitsstörungen in Assoziation mit suizidalem Verhalten

Persönlichkeitsstörungen erhöhen unabhängig von einer psychiatrischen Achse I Störung nach DSM IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition*) das Risiko für suizidales Verhalten. Liegt jedoch eine Achse I Störung in Comorbidität mit einer Achse II Störung nach DSM IV vor, ist das Risiko, einen Suizidversuch zu unternehmen weiter erhöht. Vor allem Depression und Suchterkrankungen führen in Kombination mit einer Persönlichkeitsstörung zu Suizidalität [82]. Bei den Persönlichkeitsstörungen scheinen insbesondere solche mit einer gestörten Affektregulation, wie die antisoziale, histrionische, narzisstische oder Borderline Persönlichkeitsstörung, über Auswirkungen auf bestimmte Persönlichkeitsmerkmale das Risiko für suizidale Handlungen zu erhöhen [83]. Symptome dieser Persönlichkeitsstörungen sind häufig gesteigerte Aggressivität und mangelnde Impulskontrolle [26]. Insbesondere bei Patienten mit Borderline Persönlichkeitsstörung konnte vermehrt impulsiv aggressives Verhalten nachgewiesen werden, das sich in körperlichen Angriffen gegenüber anderen, in selbstverletzenden Handlungen, Suizidversuchen, Substanzmißbrauch und Zerstörung von Gegenständen äußerte [84].

Neben Persönlichkeitsstörungen scheinen aber auch aggressives und impulsives Verhalten als solches, unabhängig von dem Vorliegen einer Persönlichkeitsstörung nach DSM IV, mit Suizidalität assoziiert zu sein. Plutchik vertritt die Auffassung, dass der Suizidforschung, die Erforschung von Aggressivität und Gewalttätigkeit und deren Interaktion als Risikofaktoren für Suizidalität übergeordnet ist. Er entwarf eine Aggressionstheorie, *the two-stage model of countervailing forces*, das als Zwei-Stufen-Modell sich ausgleichender Kräfte verstanden werden kann. Zunächst empfinden diese Personen einen aggressiven Impuls, etwas zu verletzen oder zu zerstören. Durch verschiedenste hemmende oder fördernde Faktoren wird dieser Impuls moduliert. Erst wenn ein individueller Schwellenwert überschritten wird, äußert sich der Impuls in gewalttätigem Verhalten. Abhängig von weiteren Faktoren wie der individuellen Disposition, von Lebensereignissen oder einer depressiven Verstimmung, richtet sich diese Gewalttätigkeit gegen andere oder die eigene Person, was letztendlich bis zum Suizid reichen kann [85]. Impulsivität oder mangelnde Impulskontrolle wird in der

Psychologie als Teil der basalen Persönlichkeitsdimensionen verstanden und stellt ein über die Lebensdauer relativ stabiles Persönlichkeitsmerkmal dar [86]. Auf der Verhaltensebene suizidalen Verhaltens stellt Impulsivität einen maßgeblichen Risikofaktor dar. Es konnte gezeigt werden, dass mehr als die Hälfte aller Suizidversuche innerhalb der ersten fünf Minuten des Darübernachdenkens ohne Vorrassicht oder Abwägen der Konsequenzen erfolgt [13]. In einer Untersuchung von Patienten mit erfolgtem Suizidversuch wiesen diese einen Mangel an Impulskontrolle auf, verglichen mit psychiatrisch Erkrankten ohne suizidales Verhalten [87]. Eine ein-Jahres-Verlaufsstudie zeigte, dass Patienten mit wiederholtem Suizidversuch impulsiver waren als solche mit nur einem Versuch [87]. Weitere Studien an suizidalen und nichtsuizidalen psychiatrischen Patienten ergaben, dass das Suizidrisiko besonders dann erhöht war, wenn Ärger und hohe Impulsivität gemeinsam auftraten [88]. Ärger gehört demselben Verhaltensspektrum wie Aggression an und ist das emotionale Motiv für Aggression, ebenso wie für Wut und Feindseligkeit. In einer retrospektiven Studie berichteten Patienten über intensive Ärgergefühle kurz vor der suizidalen Handlung [89]. Persönlichkeitsmerkmale sind Teil von Persönlichkeitsstörungen. Die Untersuchung von Persönlichkeitsmerkmalen stellt somit eine weitere Möglichkeit dar, Risikofaktoren für Suizidalität zu definieren.

1.2.3 Neurobiologische und genetische Faktoren von Persönlichkeitsmerkmalen

Plomin und Daniels' (1987) Frage „Why are children in the same family so different?“, beantworteten Bouchard et al. (2001) folgendermaßen: „Because their genes are different.“ Diese plakative Aussage verdeutlicht, was viele Studien gezeigt haben. Dem genetischen Faktor der Persönlichkeit und daraus resultierendem Verhalten wird eine immer größere Bedeutung zugesprochen. Aufgrund von Daten aus Untersuchungen an mehr als 2000 Zwillingspaaren beziffert Bouchard den genetischen Anteil an der menschlichen Persönlichkeit auf etwa zwei Drittel, und somit höher als umweltbedingte Einflüsse [80;90]. Vier große Zwillingstudien aus Deutschland, USA und Canada an über 1500 monozygoten und über 800 dizygoten Zwillingspaaren zu den *Big Five* Persönlichkeitsfaktoren (Neurotizismus, Extraversion, Gewissenhaftigkeit, Vertäglichkeit und Offenheit) zeigten ähnliche Heritabilitäten in dem Bereich 0,48 +/- 0,10 mit kleinem bzw. vernachlässigbarem Effekt von Umwelteinflüssen [80]. Der genetische Effekt von Persönlichkeitsmerkmalen wird möglicherweise über neurobiologische Faktoren, welche genetisch determiniert sind,

vermittelt. Dabei konnten Effekte des serotonergen Systems nachgewiesen werden. Individuen mit einer reduzierten serotonergen Funktion zeigten verstärkt aggressives Verhalten und erhöhte Impulsivität [5]. Dies kann in einem verminderten serotonergen Input in den präfrontalen Cortex begründet sein. Diese cerebrale Region ist in die Kontrolle von Bewusstsein und Verhalten involviert. Eine reduzierte neuronale Serotoninübertragung in den präfrontalen Cortex kann zu verminderter Verhaltenskontrolle und Aggressionshemmung und letztendlich suizidalem Verhalten führen [5]. Diese Ergebnisse werden im Tierversuch bestätigt. Bei Affen, die von ihrer Mutter aufgezogen wurden, konnte eine höhere serotonerge Aktivität nachgewiesen werden, als bei denen, die getrennt von ihrer Mutter aufgewachsen sind. Diese Aktivitätsunterschiede persistieren bis ins Erwachsenenalter. Erniedrigte Aktivität ist dabei mit stärkerer Impulsivität und Aggressivität im Verhalten assoziiert gewesen. Aufzuchtverhältnisse scheinen also über eine komplexe Gen-Umwelt-Interaktion zu einer Absenkung der serotonergen Aktivität auf ein niedrigeres Niveau zu führen, die bis ins Erwachsenenalter bestehen bleibt [91].

Das catecholaminerge Transmitter- und Hormonsystem ist ebenso in die Regulierung von aggressivem Verhalten involviert. Über drei verschiedene Regulierungspfade beeinflusst Noradrenalin direkt und indirekt synergistisch aggressives Verhalten: über ein neuronales Netzwerk in dem über Noradrenalin und Adrenalin Signale übertragen werden, kommunizieren das zentrale Nervensystem, das somatische autonome Nervensystem und das Nebennierenmark als hormonelle Einheit. Dieses Netzwerk ist in die Vorbereitung potenziell bevorstehender Kampfhandlungen involviert. Cerebral gesteigerte noradrenerge Aktivität erhöht die Aggressionsbereitschaft und führt zu funktionellen Veränderungen wie herabgesetztes Schmerzempfinden, Steigerung der kardialen Funktion und erhöhte Aufmerksamkeit [92]. Im Tierversuch wurde bei Ratten die monoaminerge Aktivität in corticolimbischen Arealen während aggressiver Auseinandersetzungen gemessen. Dabei zeigten sich im Nucleus accumbens und präfrontalen Cortex erhöhte Dopaminlevel von 140% im Vergleich zum Ausgangswert, bis zu 60 Minuten nach der aggressiven Konfrontation mit Artgenossen [93]. Überträgt man dieses Ergebnis auf humanes Verhalten, ist es von besonderem Interesse, ob veränderte catecholaminerge Aktivität ohne äußeren Stimulus, sondern durch verminderten oder verstärkten Abbau zu aggressivem Verhalten prädisponiert. Der Metabolismus von Catecholaminen erfolgt zu einem gewissen Anteil über die Catechol-O-Methyltransferase, deren Aktivität über einen *Single Nucleotide Polymorphismus* moduliert wird. Es ist daher die Vermutung naheliegend, dass über die genetisch determinierte Aktivität des catecholaminmetabolisierenden Enzyms Persönlichkeitsmerkmale wie Impulsivität oder

Aggression moduliert werden, was letztendlich auch suizidales Verhalten begünstigen kann. Im folgenden sollen das Enzym selbst und seine genetische Grundlage dargestellt werden.

Insbesondere die genetische Variante des *Single Nucleotid Polymorphismus* V108/158M im COMT-Gen, sowie seine mögliche Assoziation mit Suizidalität, psychogenen Erkrankungen und Persönlichkeitsmerkmalen, ist zentraler Gegenstand dieser Arbeit.

1.3 Die Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT)

Axelrod et al. (1958) beschrieben erstmals in den späten 50er Jahren des 20. Jh. die enzymkatalysierte O-Methylierung im Catecholaminstoffwechsel. Das für diese Reaktion verantwortliche Enzym, die Catechol-O-Methyltransferase (COMT), konnte von derselben Gruppe aus Leberhomogenat angereichert werden [94]. 1970 erhielten J. Axelrod, B. Katz und U. V. Euler für ihre Arbeiten über den Catecholaminstoffwechsel den Nobelpreis für Medizin. Nach der internationalen Enzymnomenklatur von 1978 wird COMT unter der Klassifizierungsnummer EC 2.1.1.6 der Gruppe der Methyltransferasen zugeordnet (Enzyme Nomenclature Recommendations of the Nomenclature Committee of the international Union of Biochemistry, 1979). Anfang 1990 wurden die beiden Isoformen S- (*soluble*) und MB- (*membranbound*) COMT publiziert und die COMT (Polypeptid) DNA wurde kloniert [95;96]. Vor allem die Biochemie und Molekularbiologie von COMT erfuhr in den letzten Jahren große Beachtung sowohl mit Hinblick auf die Entwicklung neuer selektiver COMT Inhibitoren [97], als auch hinsichtlich der Erforschung von genetischen Zusammenhängen zwischen COMT, psychogenen Erkrankungen und suizidalem Verhalten.

1.3.1 Funktion der Catechol-O-Methyltransferase

COMT ist eines der maßgeblichen Enzyme im Catecholaminstoffwechsel. Es katalysiert im Beisein von Mg^{2+} -Ionen den Transfer einer Methylgruppe vom Co-Substrat S-Adenosyl-L-Methionin (SAM), auf eine der Hydroxylgruppen des Catecholamins. Bei einer Vielzahl von Verbindungen mit benachbarten phenolischen OH-Gruppen findet der Transfer vorzugsweise auf die Gruppe an Position 3' statt [1].

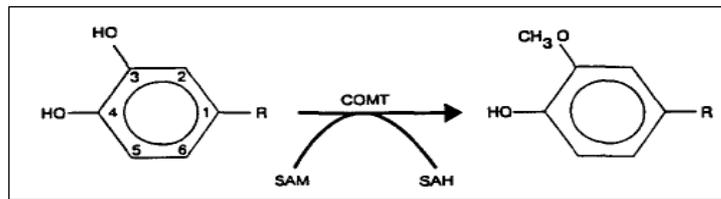


Abb. 1: Die O-Methylierung der catecholaminergen Substrate durch COMT [1]

COMT katalysiert den Transfer einer Methylgruppe vom Co-Substrat S-Adenosyl-L-Methionin, auf eine der Hydroxylgruppen des Catecholamins.

Das Enzym besitzt keine hohe Substratspezifität und methyliert jedes Catecholamin ungeachtet der chemischen Zusammensetzung der Seitenkette [29].

Die wichtigsten von COMT umgesetzten Substrate sind Catecholamine mit hormoneller Aktivität (z.B. Adrenalin, aus dem Nebennierenmark sezerniert), und solche mit Transmitterfunktion: Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin [1]. COMT metabolisiert sowohl intrazelluläre Catecholamine, die nicht in Speichervesikeln vorliegen, als auch extrazelluläre Catecholamine, die bei der synaptischen Übertragung an der postsynaptischen Membran angelangt sind, und zum Großteil dort verstoffwechselt werden. Ein kleinerer Teil diffundiert aus dem synaptischen Spalt in die Blutbahn. Insbesondere Adrenalin, aber auch ein Fünftel des gesamten Noradrenalins wird vom Nebennierenmark direkt ins Blut sezerniert [54]. Die Metabolisierung der im Blut befindlichen Catecholamine durch COMT findet dann vor allem in der Leber statt. Abbauprodukt der Catecholamine ist die 3-Methoxy-4-Hydroxy-Mandelsäure (Vanillinmandelsäure) [98].

Die Metaboliten der cerebral inaktivierten Catecholamine werden generell in der cerebrospinalen Flüssigkeit gemessen. Bei Messungen im Urin würden die Mengen aus dem peripheren sympathomimetischen System kommend den geringen Anteil aus dem zentralen Nervensystem überdecken. Die Messung der zentralen Catecholaminmetaboliten im Liquor gibt einen Hinweis, in welchem Maße die Transmitter im Gehirn frei- und umgesetzt werden [99].

1.3.2 Das COMT-Gen und seine Proteine

Für COMT gibt es ein Gen, das für beide Proteinisoformen des Enzyms, die lösliche COMT (S-COMT) und die membrangebundene Form (MB-COMT) codiert [96;100]. Das COMT-Gen ist auf dem langen Arm von Chromosom 22 an Position q11.21 – q11.23 lokalisiert [101]. Es enthält sechs Exons, wobei es sich bei den ersten beiden um nicht codierende Exons handelt (Abb.2). Die Expression des COMT Gens wird von zwei Promotorregionen kontrolliert [96;100]. Der Promotor P1 liegt zwischen den Startcodons für S-COMT und MB-COMT in Exon 3 und überlappt teilweise mit der für MB-COMT codierenden Sequenz. Dieser Promotor reguliert die Expression des kürzeren Transkripts (1,6 kb bei der Ratte, 1,3 kb beim Menschen), welches nur für S-COMT codiert. Der distale 5'-Promotor P2 befindet sich in Exon 1 und reguliert die Synthese der längeren mRNA (1,9 kb bei der Ratte, 1,5 kb beim Menschen). Das Startcodon für die Transkription dieser mRNA liegt 150 Basenpaare weiter distal in Richtung 5' Ende als das Startcodon für die Transkription der S-COMT mRNA. Die längere mRNA kann für beide Proteine codieren, für S- und MB-COMT [102]. Die humane S-COMT besteht aus 221 Aminosäuren mit der molekularen Masse von 24,4 kDa. Die MB-COMT des Menschen enthält 50 zusätzliche Aminosäuren und hat die molekulare Masse von 30,0 kDa. Die codierende Region im COMT-Gen für diese zusätzlichen Aminosäuren liegt zwischen den beiden Startcodons von MB- und S-COMT [103]. Ein Teil dieser zusätzlichen Aminosäuren fungiert als hydrophober Anker, der die MB-COMT zu einem integralen Membranprotein macht [95]. Das Stopcodon (TGA), ebenso ein Polyadenyierungssignal (AATTAA), welches das 3'-Ende der DNA bildet, befinden sich für beide Transkriptionsprodukte in Exon 6 [104].

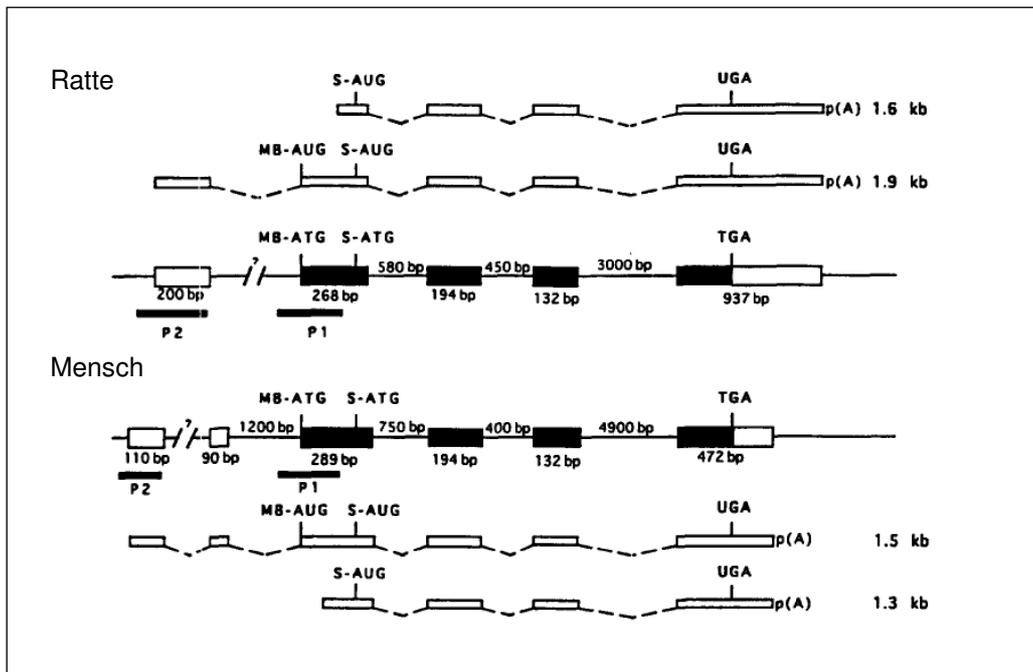


Abb. 2: Schematische Struktur des COMT-Gens

Dargestellt ist die schematische Struktur des COMT-Gens bei der Ratte (oben) und beim Menschen (unten). Die dünnen Linien stellen Introns dar, Boxen die Exons. Die schwarzen Boxen zeigen proteinkodierende Regionen an. Zwei Promotorregionen, P1 und P2 sind durch schwarze Balken gekennzeichnet. Die transkribierte COMT mRNA (1,6 und 1,9 kb bei der Ratte und 1,3 bzw. 1,5 kb beim Menschen) sind mittels weißer Balken dargestellt. Ebenso sind die Positionen der Translations-Startcodons für das MB-COMT Polypeptid (MB-ATG, MB-AUG) und S-COMT Polypeptid (S-ATG, S-AUG), für die Translations-Stopcodons (TGA, UGA) und die Größen der Introns und Exons dargestellt [1].

Beide Enzymvarianten sind in ihrer molekularen Struktur sehr ähnlich, unterscheiden sich jedoch in ihrer Substrataffinität zu Catecholaminen. Der apparente Wert der Michaelis-Konstante (Km-Wert) der membrangebundenen Form liegt für Dopamin ca. 100-fach niedriger als der, der löslichen Enzymform [98].

Für Codon 108 (S-COMT), bzw. 158 (MB-COMT) der DNA existieren zwei codominante Allele (h und l). Ihre Funktion und Auswirkung auf das Protein soll im folgenden dargestellt werden.

1.3.3 Die polymorphe Region im COMT Gen

Der Level der Enzymaktivität im Gewebe ist genetisch von einem *Single Nucleotide Polymorphismus* (SNP) determiniert, bestehend aus den autosomal codominanten *low activity* (l-) und *high activity* (h-) Allelen mit einer trimodalen Verteilung. Es kann die heterozygote Form (l/h) oder die jeweils homozygote Allelverteilung (ll / hh) vorliegen, woraus ein 3-4-

facher Unterschied in der Enzymaktivität zwischen den beiden homozygoten Formen resultiert [105]. Bei Homozygoten für das l-Allel, welches für die niedrige Enzymaktivität kodiert, kommt es zu einem Austausch der Purinbase Guanin durch Adenin in Codon 108 bzw.158 (abhängig vom Start Codon) im COMT Gen, woraus eine Substitution der Aminosäure Valin durch Methionin an Position 108 in der S-Form, und an Position 158 in der MB-Form des Enzyms resultiert [106;107]. Der Austausch dieser einen Aminosäure führt zu einer erheblichen Thermolabilität des Enzyms, woraus dessen erniedrigte Aktivität bei Körpertemperatur resultiert. Bei Homozygoten für das h-Allel, welches für die 3-4-fach höhere Enzymaktivität kodiert, liegt die Base Guanin im Gen und die Aminosäure Valin im Protein beider Isoformen an der jeweiligen Position vor.

Bei Heterozygoten mit den codominanten Allelen h/l werden sowohl die *high* als auch die *low activity* Isoformen des Proteins gebildet, woraus eine mittlere Enzymaktivität resultiert [97].

1.3.4 Verteilung von COMT und seiner Substrate

COMT ist im Pflanzen- und Tierreich ein weit verbreitetes Enzym auf verschiedenen phylogenetischen Ebenen vom Bakterium bis zum Menschen [108]. Es lässt sich in allen humanen Geweben mit Ausnahme der Haarschäfte und des Plasmas nachweisen [94]. COMT ist ein intrazellulär vorkommendes Enzym. Die lösliche Form S-COMT befindet sich im Zytosol, die MB-COMT liegt an die Zell- und Mikrosomenmembran gebunden vor.

Gewebespezifische Lokalisation:

Die höchste Aktivität wird in der Leber gemessen, gefolgt von den Nieren (insbesondere in Zellen des proximalen Tubulusepithels), dem Gastrointestinaltrakt, aber auch in beta- und delta-Zellen des Pankreas, sowie in Erythrozyten. Bei der Western Blot Analyse in verschiedenen humanen Geweben bezüglich der Verteilung von S- und MB-COMT Polypeptiden zeigt sich ein Vorherrschen der löslichen Form um Faktor drei und mehr (Tab.2). Eine Ausnahme stellt das Gehirn dar, das mit einem Anteil von 70% vor allem die membrangebundene Form des Enzyms aufweist [1;109].

Tab. 2: Quantitative Immunoblotverteilung der S- und MB-COMT Polypeptide in % im humanen Gewebe sowie in zwei humanen Zellarten [1]

Gewebe	S-COMT (%)	MB-COMT (%)
<i>Mensch</i>		
Leber	85	15
Niere	77	23
Nebenniere	74	26
Duodenum	89	11
Gehirn	30	70

In den verschiedenen cerebralen Strukturen wurde v.a. durch immunhistochemische Verfahren die Darstellung der Enzymverteilung möglich. Anreicherungen zeigten sich im humanen präfrontalen Cortex, im Striatum und Mesencephalon.

Im präfrontalen Cortex wurde eine Enzymaktivität in den großen Pyramidenzellen und kleineren Neuronen in allen kortikalen Schichten beobachtet, ebenso in mittelgroßen und großen Neuronen des Striatums [110]. An präsynaptischen dopaminergen Neuronen zeigte sich keine signifikante MB-COMT Aktivität. Dagegen konnte sie an der äußeren Oberfläche von postsynaptischen Nervenzellen nachgewiesen werden, wo sezernierte Catecholamine in physiologisch maßgeblicher Menge inaktiviert werden [111].

Des weiteren ließen sich höhere Level von COMT mRNA in neuronalen als in nicht-neuronalen Strukturen darstellen [110]. Übereinstimmend mit früheren Untersuchungen konnte COMT mRNA auch in Neurogliazellen des circumventrikulären Gewebes, in Ependymzellen des choroidalen Plexus, sowie in Oligodendrozyten und Astrozyten nachgewiesen werden [1;112].

Lokalisation der COMT Substrate:

Dopamin:

Im präfrontalen Cortex, Striatum und Mesencephalon befinden sich die Hauptfaserbündel dopaminergener Neurone. Diese bilden zwei Hauptverteilungsmuster. Zum einen ziehen sie ausgehend von der Substantia nigra zum Striatum, wo sie dopaminergen Input liefern. Zum anderen ziehen dicke Axonbündel vom vorderen Tegmentum im Mesencephalon zu verschiedenen Strukturen des limbischen Systems und präfrontalen Cortex. Studien an Ratten und COMT Knock-out-Mäusen zeigen, dass insbesondere im präfrontalen Cortex COMT von

großer Bedeutung für die synaptische Dopaminregulation ist, da es dort kaum alternative Abbauwege gibt [113;114].

Noradrenalin:

Noradrenalin ist Transmittersubstanz im postganglionären Teil des sympathischen Nervensystems, aber auch im zentralen Nervensystem. Noradrenerge Zellpopulationen finden sich im Mittelhirn, vor allem im Locus coeruleus, von wo aus Axone in nahezu jede Region des zentralen Nervensystems ziehen.

Auch in der lateralen tegmentalen Region treten noradrenerge Zellen auf, welche hauptsächlich auf den Hypothalamus projizieren.

Durch die übereinstimmenden cerebralen Hauptlokalisationen von catecholaminergen Neuronen und eliminierendem Enzym erklärt sich der effektive Transmitterabbau.

Adrenalin:

Adrenalin ist ein wichtiges Hormon im peripheren autonomen Nervensystem und wird vom Nebennierenmark produziert und sezerniert (ebenso ein Fünftel des gesamten Noradrenalins). Die Inaktivierung erfolgt durch die peripher vorkommende Catechol-O-Methyltransferase, vor allem in der Leber.

Im zentralen Nervensystem finden sich Gruppen von adrenalinhaltigen Zellen im unteren Hirnstamm (Medulla oblongata), deren Axone ins Dienzephalon und ins Rückenmark ziehen. Einzelne Fasern ziehen schließlich mit verschiedenen Hirnnerven in die Peripherie [97;99]. Wie unter 1.1.4.3 und 1.1.4.4 dargestellt, gibt es Hinweise dafür, dass neurobiologische Faktoren in die Genese suizidalen Verhaltens involviert sind. Jedoch nicht nur unmittelbar aufgrund einer Dysregulation, sondern auch mittelbar über vermehrt impulsives oder aggressives Verhalten, das durch Transmitter- und Hormonsysteme moduliert wird. Eine physiologische Schwankung von Hormon- und Transmitterleveln entsteht unter anderem durch die Aktivität metabolisierender Enzyme. Im folgenden soll erörtert werden, ob der V108/158M SNP im COMT-Gen über die Modulierung der COMT-Aktivität einen Risikofaktor für Suizidalität darstellt.

1.3.5 COMT und Suizidalität

Wie bereits dargestellt, gibt es Hinweise für die Bedeutung des catecholaminergen Systems bei der Genese von psychiatrischen Erkrankungen und Suizidalität. Aufgrund des Vorkommens von Catecholaminen sowohl peripher, als auch im zentralen Nervensystem, beispielsweise im präfrontalen Cortex, im limbischen System oder den Basalganglien, wirken sie bei der neuronalen Verarbeitung von emotionalen und kognitiven Vorgängen mit, die

unser Verhalten und Denken ebenso mitbestimmen, wie die motorische Kontrolle über unser Verhalten [115]. Deshalb ist ein Zusammenhang von Störungen in diesem Hormon- und Transmittersystem und der Entstehung von psychogenen Erkrankungen oder Persönlichkeitsmerkmalen, die auch zu Suizidalität führen können, naheliegend. Peripher gesteigerte Catecholaminspiegel ermöglichen motorische Stressreaktionen und erhöhte körperliche Leistungsfähigkeit wie es z.B. bei Flucht oder Gewaltanwendung nötig ist, was sich auch in Gewalt gegen die eigene Person in Form eines Suizidversuchs äußern kann. Vielfach negative Erfahrungen im Laufe des Lebens, psychiatrische Erkrankungen, Alkohol- oder Drogenmißbrauch können als eine permanente Stresssituation auf eine Person wirken. Ein hinzukommender akuter Stress kann eine exzessive Noradrenalinausschüttung bewirken, woraus ein Verbrauch und schließlich verminderter Level des Neurotransmitters resultiert. Diese neurobiologische Veränderung kann Teil der individuellen Prädisposition eines Menschen für suizidale Vulnerabilität sein. Durch ein äußeres Ereignis wird möglicherweise ein ebenso individueller Schwellenwert überschritten, was zu Hoffnungslosigkeit und Pessimismus führt und suizidales Verhalten begünstigt [5]. Catecholaminlevel werden aber auch durch die Aktivität ihrer metabolisierenden Enzyme beeinflusst. Die Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT) ist als metabolisierendes Enzym maßgeblich in den Abbau von Catecholaminen involviert und ist für deren Wirkungslevel mitbestimmend. Durch den *V108/158M Single Nucleotid Polymorphismus* im COMT-Gen ist die Aktivität des Enzyms reguliert, woraus ein verminderter oder verstärkter Catecholaminabbau resultiert. Aufgrund seines Einflusses auf catecholaminerge Transmitterlevel kommt eine Assoziation des SNP mit suizidalem Verhalten in Betracht.

Im folgenden soll ein Überblick über Assoziationsstudien zu COMT und suizidalem Verhalten gegeben werden, aber auch zu COMT und psychiatrischen Erkrankungen, da diese einen Risikofaktor für Suizidalität darstellen können.

1.3.5.1 Befunde aus Assoziationsstudien mit dem V108/158M SNP im COMT-Gen

Ono et al. fanden in ihrer Studie einen signifikanten Unterschied in der Verteilung der Genotypen des COMT Polymorphismus V108/158M bei männlichen Suizidenten im Vergleich zu gesunden männlichen Kontrollen. Untersucht wurden 163 Suizidenten, davon 112 Männer und 51 Frauen. Die homozygote Allelkombination h/h war bei der männlichen suizidalen Gruppe signifikant weniger häufig als bei den gesunden männlichen Probanden ($p=0,036$) [20]. In der weiblichen Gruppe fand sich dieser Unterschied nicht. Dieses Ergebnis legt hinsichtlich suizidalen Verhaltens bei Männern eine protektive Wirkung der homozygoten h/h-Allelverteilung nahe. In einer anderen Studie wurden 51 Patienten (32

Frauen, 19 Männer), welche sich aufgrund hohen Suizidrisikos in stationärer Behandlung befanden hinsichtlich des V108/158M SNP im COMT-Gen mit 51 gesunden Kontrollen (28 Frauen, 23 Männer) verglichen. Die Personen beider Gruppen waren diverser Ethnizität. 26 der 51 Patienten wiesen mehr als eine Axis-I Diagnose nach DSM-IV auf, und 84% hatten mindestens einen Suizidversuch in der Vorgeschichte unternommen. Es konnte zwischen Patienten und den gesunden Kontrollen kein signifikanter Unterschied in der Genotypverteilung nachgewiesen werden [116]. In einer von Rujescu et al. durchgeführten Untersuchung an 149 hospitalisierten Patienten mit unterschiedlichen psychiatrischen Erkrankungen und mindestens einem Suizidversuch, zeigte sich im Vergleich zu 328 Kontrollen ebenso kein signifikanter Unterschied in der Allelverteilung [117]. Jedoch waren Homozygote für das l-Allel unter den Personen mit Suizidversuch, welcher mit harter Methode verübt wurde, überrepräsentiert. Dies legt die Vermutung nahe, dass mehr der Phänotyp suizidalen Verhaltens, als die Neigung selbst, einen Suizidversuch zu unternehmen, von der Allelverteilung an Position 108/158 im COMT-Gen beeinflusst wird. Dies wird in einer Studie von Nolan et al. bestätigt, in der bei männlichen Patienten mit schizophrener Erkrankung und Suizidversuch das l-Allel bei Personen mit harter Suizidmethode signifikant häufiger war [118]. Einige Untersuchungen sprechen für eine Assoziation des l-Allels mit gehäuft auftretenden Gewalttaten bis hin zu Mord bei schizophren oder schizoaffektiv erkrankten Personen [119-121]. Richtet sich diese erhöhte Gewaltbereitschaft nicht gegen andere, sondern gegen die eigene Person, können daraus suizidale Handlungen resultieren.

Wie unter 1.1.4.4 dargestellt, ist suizidales Verhalten möglicherweise das Resultat aus der Interaktion multipler Faktoren. Einer dieser Faktoren ist das Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung. Veränderungen innerhalb des Dopaminstoffwechsels und des synaptischen Übertragungsweges im mesolimbischen Pfad sind mit Symptomen der Schizophrenie assoziiert [122]. Das COMT-Gen ist naheliegend als eines der maßgeblich beteiligten Gene bei der Genese und Ausprägung der Schizophrenie wegen seiner Funktion im Dopaminstoffwechsel und aufgrund der erhöhten Prävalenz von Schizophrenie bei Personen mit einer Mikrodeletion in Chromosom 22, auf dem sich auch das COMT-Gen befindet [123;124]. Weitere Studien zeigen eine Assoziation des funktionellen Polymorphismus V108/158M im COMT-Gen mit anderen psychiatrischen Erkrankungen (bipolar affektive Erkrankungen [125], Depression [126], Zwangserkrankungen [127] und Panikstörungen [128;129]), die gehäuft bei Personen mit suizidalem Verhalten auftreten. Drogen- oder Alkoholabhängigkeit kann ebenfalls zu aggressiven Wesensveränderungen, antisozialem Verhalten und Suizidalität führen [5]. Auch hier konnten Assoziationen mit dem V108/158M

SNP nachgewiesen werden. Es wurden bei 62 wiederholt gewalttätigen Personen mit diagnostiziertem Typ-2 Alkoholismus (früher Beginn, gehäuft antisoziales Verhalten) und bei 123 Typ-1 Alkoholikern (später Krankheitsbeginn, wenig antisoziales Verhalten) der COMT-Genotyp bestimmt und mit 267 Kontrollpersonen verglichen. Es fand sich kein Unterschied in der Genotypverteilung der Typ-2 Alkoholiker und der Kontrollgruppe, jedoch war die 1-Allelfrequenz bei den Typ-1 Alkoholikern verglichen mit den Typ-2 Alkoholikern signifikant höher [130].

Desweiteren gibt es Hinweise, dass der V108/158M SNP im COMT-Gen die kognitive Funktion insbesondere im präfrontalen Cortex beeinflusst [131]. Denken beeinflusst fast alle unsere Verhaltensweisen, woraus ein möglicher Einfluß auch auf suizidales Verhalten abgeleitet werden kann. In einem Übersichtsartikel zu Denkweisen suizidaler Patienten wird deutlich, dass das Denken dieser Personen stark von Hoffnungslosigkeit, extremem psychischem Schmerz, negativen Zukunftsgedanken und eingeschränkter Fähigkeit, Probleme zu lösen, geprägt ist. In dieser Situation kann aufgrund der auf den Todeswunsch beschränkten Aufmerksamkeit, die suizidale Handlung als einzige Problemlösung erscheinen [132].

Die mögliche Rolle in Zusammenhang mit kognitiven Funktionen, affektiven und psychotischen Erkrankungen machen die COMT zu einem interessanten Kandidatengen für suizidales Verhalten.

1.3.6 COMT und Persönlichkeitsvariablen

Das Risiko suizidalen Verhaltens ist vermutlich durch ein komplexes Interagieren diverser Faktoren (s. 1.1.4.4) bestimmt, zu denen auch Persönlichkeitsmerkmale zählen. Es gibt zahlreiche Untersuchungen, die dafür sprechen, dass das catecholaminerge Neurotransmittersystem in die Genese der Suizidalität involviert ist, da bidirektionale Veränderungen sowohl von Dopamin als auch von Noradrenalin offensichtlich aggressives Verhalten steigern, und Fremdaggression häufig mit Suizidalität korreliert [92;113]. Die limbischen Strukturen spielen bei Funktionen wie Emotion oder Aggression eine bedeutende Rolle [122]. Adrenalin, zentral und peripher sezerniert, ist maßgeblich bei Aktion und Stressreaktionen des Körpers. Sowohl cerebral als auch peripher werden Catecholaminlevel über die Metabolisierung durch COMT bestimmt, deren Aktivität vom V108/158M SNP abhängt.

Noradrenalin, aus evolutionsbiologischer Sicht ein Enzym, das Verhalten von Säugetieren beeinflusst, letztlich um Überleben zu sichern, moduliert Aggression beispielsweise

bidirektional. Es konnte gezeigt werden, dass eine mäßig erhöhte cerebrale Ausschüttung nach entsprechendem Stimulus aggressives Verhalten steigert, während eine exzessiv hohe Ausschüttung dieses abschwächt [115]. Ähnliche Ergebnisse erbrachten Untersuchungen von Volavka et al. (2004), die zeigten, dass das l-Allel, welches für die niedrige COMT Aktivität codiert und somit einen erhöhten Catecholaminspiegel verursacht, mit gesteigertem aggressiven Verhalten bei psychiatrischen Patienten einhergeht [133]. Auch Strous et al. berichteten von einem erhöhten Risiko homozygoter l-Allelträger für aggressives, selbst- und fremdgefährdendes sowie antisoziales Verhalten bei Schizophrenen, im Vergleich zu den homozygoten h-Allelträgern [121]. In der Studie von Zainullina et al. wurde ebenso eine mögliche Assoziation des V108/158M SNP im COMT-Gen mit vermehrt aggressivem Verhalten untersucht. Der SNP wurde bei 236 schizophrenen Patienten, 182 Gewalttätern, 182 Patienten mit Suizidversuch und 203 gesunden Kontrollen bestimmt. Hier war der homozygote h/h-Genotyp bei Patienten mit Schizophrenie, aber auch bei Personen mit erhöhter Gewaltbereitschaft sowohl gegen sich selbst als auch gegen andere und vermehrt aggressivem Verhalten signifikant häufiger [134]. Weitere Studien zeigen ebenfalls eine Assoziation des COMT-Gens mit sowohl nach außen gerichteter Aggression [120;135], als auch mit selbst bezogener Aggression [118] bei schizophrenen und schizoaffektiven Patienten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass Veränderungen in der catecholaminergen Aktivität aggressives Verhalten begünstigt.

Die Arbeitsgruppe um Gogos et al. (1998) stellte Ergebnisse zu Studien an Mäusen vor, bei denen das COMT Gen ausgeschaltet wurde. Dies zeigte bei den weiblichen Tieren keinen Effekt der Catecholaminlevel im zentralen Nervensystem, jedoch veränderte Verhaltensweisen. Weibliche Mäuse in denen das Gen auf beiden Allelen ausgeschaltet war, zeigten ein verstärktes Angstverhalten im Offenfeld Modell. Männliche Mäuse, die kein COMT Gen mehr besaßen, wiesen erhöhte Dopaminspiegel im frontalen Cortex auf, aber nicht im Striatum oder im Hypothalamus. Die Noradrenalinspiegel waren in diesen Regionen nicht verändert. Gesteigerte Aggressivität zeigten heterozygote männliche Mäuse, die nur noch ein Allel für das COMT Gen besaßen. Bei männlichen Mäusen bei denen beide Allele ausgeschaltet waren, konnte kein vermehrt aggressives Verhalten festgestellt werden [113]. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass offensichtlich eine Veränderung der COMT Aktivität Auswirkungen auf das Verhalten von Säugetieren und Menschen zeigt.

Eine weitere Studie zeigte, dass der Polymorphismus V108/158M zu individuellen Unterschieden bei den Persönlichkeitsanlagen Neugierverhalten (*novelty seeking*) und Vermeidung von Problemen (*harm avoidance*) beiträgt [136].

Bezüglich der ängstlichen Persönlichkeitsveranlagung konnten Enoch et al. nachweisen, dass mit Vorliegen von homozygoten l-Allelen ein vererblicher Faktor bei der Genese von Angst besteht. Dagegen scheint das Vorhandensein des h-Allels die Anfälligkeit für Gefühle wie Angst und Niedergeschlagenheit zu reduzieren [137].

Rujescu et al. fanden, dass bidirektional veränderte Catecholaminlevel, begründet durch das Vorliegen des Val oder Met Polymorphismus, ärgerassoziierter Charakterzüge unterschiedlich beeinflussen. Verwendet wurde das *State-Trait Anger Expression Inventory* (STAXI), das 149 Patienten mit Suizidversuch und gesteigerten aggressiven Verhaltenszügen und 328 gesunden Kontrollpersonen zur Beantwortung vorgelegt wurde. In 44 Fragen werden Angaben zur augenblicklichen Ärgerintensität (*State Anger*) und zur generellen Disposition, Ärger zu empfinden als Persönlichkeitseigenschaft (*Trait Anger*), erfasst. Homozygote für das l-Allel projizierten Ärger mehr nach außen, was eine erhöhte Gewaltbereitschaft mit sich bringt, wohingegen Homozygote für das h-Allel eine höhere Intensität des augenblicklichen Ärgers angaben, diesen aber häufiger nach innen richten [117].

An 256 gesunden Japanern ohne psychiatrische Diagnose wurde eine mögliche Assoziation zwischen Persönlichkeitsmerkmalen, die mit dem NEOPI-R erfasst wurden, und drei funktionellen Polymorphismen in den Genen dreier Enzyme, die in die Metabolisierung von Catecholaminen involviert sind, untersucht. Bestimmt wurde der (TCAT)*n-repeat* Polymorphismus im Gen der Tyrosinhydroxylase, der (VNTR) Polymorphismus im Gen der Monoaminoxidase A und der V108/15M SNP im COMT-Gen. Es zeigte sich, dass höhere Werte in den Skalen für Neurotizismus und niedrigere Werte für Extraversion und Gewissenhaftigkeit mit einem vermehrten Abbau von Catecholaminen, bestimmt durch die Polymorphismen in den Genen der metabolisierenden Enzyme, assoziiert waren. Es zeigte sich jedoch keine signifikante Assoziation veränderter Werte in den Persönlichkeitsskalen mit einem der Polymorphismen allein. Gesteigerter Neurotizismus, verminderte Gewissenhaftigkeit und Extraversion sind zudem häufig Symptome von psychiatrischen Erkrankungen wie Depression, soziale Phobie oder Angsterkrankungen [138].

Diese Ergebnisse sind Hinweis dafür, dass der Val/Met Polymorphismus in emotionale Vorgänge involviert ist. Im Rahmen dieser Promotion soll der V108/158M SNP im COMT-Gen in Zusammenhang mit Suizidalität und Persönlichkeit als möglicher Risikofaktor für suizidales Verhalten untersucht werden

2 Problemstellung und Zielsetzung

Es ist bekannt, dass Suizidalität und Persönlichkeit multifaktoriell bedingte und facettenreiche Phänomene sind.

Man sucht nach Risikofaktoren und Prädiktoren sowohl für den heterogenen Phänotyp suizidalen Verhaltens als auch für die Ausprägung bestimmter Persönlichkeitsmerkmale, die wiederum möglicherweise mit suizidalem Verhalten assoziiert sind.

Einer von vielen Ansatzpunkten ist die Untersuchung von genetischen Faktoren und ihrer Auswirkung im neurobiologischen Stoffwechsel. Die genetische Prädisposition für Suizidalität scheint zum Teil unabhängig von psychiatrischen Erkrankungen zu bestehen.

Es gibt Hinweise, dass das catecholaminerge Hormon- und Transmittersystem in die Ausprägung der Phänotypen von suizidalem Verhalten und Persönlichkeit involviert ist.

Catecholamine werden unter anderem durch die Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT) metabolisiert. Der *Single Nucleotid Polymorphismus* V108/158M im COMT-Gen reguliert die Aktivität des abbauenden Enzyms und bestimmt so maßgeblich die Spiegel der catecholaminergen Hormone und Transmitter.

Liegt das *high activity* (h-) Allel für das Enzym vor, kommt es zum Einbau der Aminosäure Valin im Protein. Daraus resultiert eine 3-4-fach höhere Enzymaktivität, als beim Vorliegen des *low activity* (l-) Allels im Genabschnitt, wodurch es zum Einbau der Aminosäure Methionin im Protein kommt.

Es stellt sich die Frage, ob sich die Codierung des einen oder anderen Allels und die daraus resultierenden Unterschiede im Catecholaminmetabolismus in der Ausprägung von Suizidalität und Persönlichkeit bemerkbar macht.

Dazu wurden in der vorliegenden Arbeit die Allel- und Genotypfrequenzen des *Single Nucleotid Polymorphismus* V108/158M im COMT-Gen bei den Probanden bestimmt und anhand einer Fall-Kontrollstudie folgende Fragestellungen untersucht:

- 1) Ist die Ausprägung des *Single Nucleotid Polymorphismus* V108/158M im COMT-Gen ein genetischer Marker, der eine Differenzierung von Patienten mit Suizidversuch in ihrer Geschichte von Probanden einer gesunden Kontrollgruppe erlaubt?
- 2) Ist innerhalb der suizidalen Patientengruppe die Ausprägung des *Single Nucleotid Polymorphismus* V108/158M im COMT-Gen bei den Patienten mit Suizidversuch in der Familie signifikant unterschiedlich zu denjenigen ohne Suizid in der Familie?
- 3) Der Patientengruppe mit Suizidversuch gehören Personen mit der Diagnose einer Schizophrenie, einer affektiven Störung, oder einer Borderline-Persönlichkeitsstörung an. Es

ist von Interesse ob Patienten einer bestimmten Diagnosegruppe eine signifikant verschiedene Allel- bzw. Genotypverteilung des *Single Nucleotid Polymorphismus* V108/158M im COMT-Gen aufweisen.

4) Gibt es eine Assoziation zwischen der Ausprägung des *Single Nucleotid Polymorphismus* V108/158M im COMT-Gen mit bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen unabhängig von suizidalem Verhalten?

Im Falle einer signifikant unterschiedlichen Allelverteilung bei einem bestimmten Persönlichkeitsmerkmal, würde man untersuchen, ob dieses bei suizidalen Patienten, verglichen mit den gesunden Probanden in unterschiedlicher Ausprägung vorliegt.

Ziel der Untersuchungen ist es herauszufinden, ob eine Assoziation des *Single Nucleotid Polymorphismus* V108/158M im COMT-Gen mit Suizidalität und Persönlichkeit des Menschen besteht, und somit zukünftig ein Prädiktor für suizidales Verhalten oder die Ausprägung bestimmter Persönlichkeitsmerkmale zur Verfügung steht, die wiederum mit einer erhöhten Neigung zum Suizid einhergehen.

3 Material und Methoden

3.1 Probandenrekrutierung

Die Teilnehmer wurden für zwei Gruppen rekrutiert, die in der Studie miteinander verglichen werden sollten. Zum einen handelte es sich um 151 fortlaufend aus dem stationären Patientenaufkommen ausgesuchte Personen der psychiatrischen Universitätsklinik der LMU München mit mindestens einem Suizidversuch in ihrer Lebensgeschichte. Zum anderen wurden 319 gesunde Probanden nach dem Zufallsprinzip aus der Bevölkerung Münchens und Umgebung ausgewählt. Gesund bedeutet ohne eigene und familiäre neuropsychiatrische Erkrankungen und ohne suizidale Eigen- oder Familienanamnese bei Verwandten 1. Grades.

In die Studie aufgenommen wurden untereinander nicht verwandte Personen deutscher Abstammung (d.h. beide Eltern waren deutsch) zwischen 18 und 70 Jahren, wobei mit Teilnehmern älter als 65 Jahre zur Beurteilung einer ausreichend kognitiven Leistung, eingangs der Mini Mental Status Test nach Folstein (1975) durchgeführt wurde.

Bei allen Teilnehmern wurde mittels einer Venenblutentnahme Material für die molekularbiologischen Untersuchungen gewonnen.

Die Studie wurde mit Zustimmung der lokalen Ethikkommission gemäß den ethischen Standards, festgelegt in der Erklärung von Helsinki (1995), durchgeführt.

Alle Teilnehmer haben nach ausführlicher Aufklärung eine Einverständniserklärung über die Verwendung der erhobenen Daten unterzeichnet.

3.1.1 Gesunde Kontrollgruppe

Diese freiwilligen, gesunden Probanden wurden randomisiert ausgewählt und per Post kontaktiert. In die Studie aufgenommen wurden nur solche Personen, bei denen selbst, oder bei ihren Verwandten ersten Grades keine neuropsychiatrische Erkrankung diagnostiziert werden konnte.

Als erstes wurden diejenigen, die auf die Zuschrift geantwortet hatten per Telefon befragt. Sowohl ihre somatische und eventuell vorliegende psychische Krankengeschichte, als auch die ihrer Verwandten ersten Grades wurde nach einem standardisierten Fragenkatalog erhoben.

Danach wurden sie zu einem Interview eingeladen, bei dem zunächst eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese anhand von strukturierten, im Hause entwickelten Fragebögen [139]

erhoben wurde. Auch das klinische Interview für DSM-IV Achse I und II Diagnosen (SKID) wurde dabei verwendet um zu prüfen, ob sie jemals in ihrem Leben an einer psychiatrischen Erkrankung gelitten hatten [140].

Mit dem *Family History Assessment Modul* (FHAM) [141] wurden psychiatrische Diagnosen unter den Verwandten erhoben.

Personen mit relevanten somatischen oder jeglichen Achse I oder II Diagnosen wurden ausgeschlossen. Ebenso solche, deren Verwandte ersten Grades jemals eine psychiatrische oder relevante körperliche Erkrankung hatten. Darunter fallen solche, die Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem haben, oder direkt hirnorganische Pathologien aufweisen.

Fragliche dementielle Erkrankungen bei sehr alten Angehörigen oder z.B. Angaben über kurzdauernde reversible Lebenskrisen wurden dokumentiert.

Nach Berücksichtigung all dieser Kriterien konnten 319 gesunde Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Das Durchschnittsalter betrug in dieser Gruppe 46 Jahre (SD = 15).

3.1.2 Die psychiatrische Patientengruppe mit Suizidversuch

Die Patientengruppe, bestehend aus nichtverwandten Personen deutscher Abstammung, d.h. beide Elternteile waren Deutsche, wurden regelmäßig auf den Stationen der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der LMU München rekrutiert. Ausgewählt wurden solche Patienten mit mindestens einem Suizidversuch, der entweder aktuell zur stationären Aufnahme geführt hatte, oder in der Vergangenheit erfolgt war.

Systematische Informationen wurden aus den verfügbaren Unterlagen der Krankenakte, sowie mehrfach durchgeführten Interviews mit dem Patienten erlangt.

Die Methoden des Suizidversuchs wurden in harte und weiche Methoden klassifiziert (vgl. 1.1.1).

Aktuelle und Lebenszeitdiagnosen wurden gemäß DSM-IV unter Verwendung des SKID I und II erhoben. Die Erfragung der Eigen- und Familienanamnese, sowie die Durchführung des MMPI erfolgte anhand derselben Fragebögen analog zu der gesunden Kontrollgruppe, bei ausreichender Compliance in Eigenbearbeitung, ansonsten zusammen mit dem jeweiligen Interviewer möglichst nahe am Entlassetermin, wenn sich die Patienten deutlich stabiler fühlten oder (teil-)remittiert waren.

Patienten mit entweder akuten psychotischen Zuständen, Intoxikationen, oder hirnorganischen Erkrankungen wurden nicht für die Studie rekrutiert.

Die Beurteilung der Suizidversuche erfolgte anhand der Basisdokumentation suizidalen Verhaltens [142] und dem Intent Score Scale [143]. Bei Patienten, die in ihrer Geschichte

einen als violent klassifizierten Suizidversuch hatten, wurde für die weitere Verwendung der Daten in der Studie dieser herangezogen, ungeachtet des letzten oder aktuellen Suizidversuchs.

151 Patienten konnten schließlich in die Studie eingeschlossen und mit den gesunden Probanden verglichen werden. Ihr Durchschnittsalter betrug 40 Jahre (SD = 13).

Von den 151 Probanden mit Suizidversuch wiesen 29 eine schizophrene oder schizoaffektive Erkrankung auf, bei 103 Patienten konnte eine affektive Störung und bei 19 eine Borderline-Persönlichkeitsstörung diagnostiziert werden.

3.2 Durchführung einer ausführlichen Anamnese und psychiatrischen Diagnostik

3.2.1 Eigen- und Familienanamnese

Die strukturierte Anamneseerhebung wurde wie folgt durchgeführt.

Den Probanden wurden zwei vorgefertigte Anamnesebögen [139] mit offenen und dichotomen Fragen zur eigenen Bearbeitung ausgehändigt.

Teil 1 beinhaltete allgemeine Angaben wie Alter und Nationalität, Aufzählung sämtlicher psychiatrischer, neurologischer und somatischer Erkrankungen und Behandlungen in der eigenen Lebensgeschichte.

Des Weiteren wurden Angaben über aktuelle Medikamenteneinnahme, Alkohol-, Drogenkonsum und die Frage nach einem jemals unternommenen Suizidversuch erhoben.

Ein vergleichbarer Fragenkatalog folgte zur Anamnese der Kinder, Eltern, Geschwister, Großeltern und weiteren Verwandten.

Teil 2 der Anamnesebögen dokumentierte den Haushalts- und Familienstand, den schulischen und beruflichen Werdegang, sowie Angaben zur Lebensgeschichte im Sinne von Verhaltensweisen als Kind, zu Partnerschaft und Familienleben.

Die Fragen des Family History Assessment Module FHAM [141] wurden vom Interviewer gemeinsam mit dem Probanden bearbeitet unter Angabe der Verwandten, die jemals Symptome einer der folgenden Pathologien zeigten: Alkohol- oder Drogenmissbrauch- bzw. Abhängigkeit, depressive oder manische Episoden, Schizophrenie oder antisoziale Persönlichkeit.

Gab es Anzeichen für das Vorliegen einer der obengenannten Störungen wurde der Schweregrad des Syndroms mit 14 Fragen zum jeweiligen Krankheitsbild festgelegt und auf einer Zahlenskala codiert.

Sofern sich eine psychiatrische Diagnose bei Verwandten ersten Grades der gesunden Kontrollprobanden sichern ließ, war dies ein Ausschlusskriterium. Fragliche psychiatrische Erkrankungen oder Störungen bei Verwandten zweiten Grades wurden dokumentiert.

3.2.2 Diagnostik psychiatrischer Erkrankungen

Alle Teilnehmer wurden zunächst im Rahmen der Anamnese nach bekannten psychiatrischen Erkrankungen befragt. Mittels der strukturierten Interviews SKID I und II, Version 2 wurden ausgewählte psychische Syndrome und Störungen, wie sie im DSM IV Achse I und II definiert sind, erfasst [140].

Zur Entwicklung des SKID:

Diese begann 1983 im New York State Psychiatric Institute unter Leitung von Robert Spitzer, nachdem 1980 das DSM-III Manual mit seinen spezifizierten diagnostischen Kriterien für praktisch alle Formen psychischer Störungen publiziert worden war. Nachdem das DSM-III revidiert worden war, begann eine internationale Arbeitsgruppe 1993 mit der Überarbeitung des SKID dem DSM-IV entsprechend, so dass 1996 eine endgültige Version vorlag. Man verfügte jetzt über eine operationalisierte Diagnostik nach DSM, womit eine leichtere Übersetzung der diagnostischen Kriterien in spezifischen Fragen und somit eine zuverlässige Ableitung von psychiatrischen Diagnosen möglich war [140].

Das Testheft des SKID I ist mit Ausnahme weniger Abschnitte dreispaltig aufgebaut. In der linken Spalte finden sich explizit ausformulierte Fragen zur tatsächlichen Symptomatik des Patienten entsprechend den jeweiligen DSM Kriterien, die sich in der Mitte des Blattes befinden. Das Zutreffen oder Nichtzutreffen gemäß der Antwort des Patienten wird in der rechten Spalte vom Interviewer klinisch gewichtet beurteilt.

Der SKID I enthält folgende Sektionen: Affektive Störungen, Psychotische Störungen, Substanzmissbrauch und Substanzabhängigkeit, Angststörungen, Somatoforme Störungen, Essstörungen, Anpassungsstörungen und andere DSM-IV Störungen.

Pro Sektion werden mehrere Fragen gestellt, so dass bei Erfüllung etwa der Hälfte der Symptome die Diagnose als zutreffend gestellt wird. Codiert wird also nicht ausschließlich die Antwort des Probanden, als vielmehr die Gesamtbeurteilung des Interviewers [140].

Gleich im Verfahren ist das strukturierte klinische Interview SKID II (Version: 2/96) für DSM-IV Achse II-Störungen.

Es wird zur Diagnostik von zwölf Persönlichkeitsstörungen (selbstunsichere, dependente, zwanghafte, negativistische, depressive, paranoide, schizotypische, schizoide, histrionische, narzisstische, Borderline- und antisoziale Persönlichkeitsstörung) eingesetzt.

Ein Unterschied beider Interviews besteht darin, dass mit dem SKID I sowohl derzeitige Episoden (der letzten vier Wochen) als auch Lebenszeitdiagnosen codiert werden können, bei dem SKID II sollen sich die Probanden auf ihr Verhalten über die Lebensspanne betrachtet, nicht auf die letzten Tage und Wochen beziehen [140]. Beide Interviews sollten möglichst in Kombination durchgeführt werden, wobei vor Beurteilung des SKID II eine gesicherte Abklärung der Symptomstörung nach Achse I erfolgen soll, zum Ausschluss z.B. akuter psychotischer Störungen, die eine Introspektion und adäquate Beantwortung des SKID II unmöglich machen. Die Gespräche und Answerfassung wurden von entsprechend geschulten, an der Studie mitwirkenden Interviewern durchgeführt.

Positive Codierungen im Sinne gesicherter psychiatrischer Diagnosen hatten nur Personen der suizidalen Patientengruppe, Probanden der gesunden Kontrollgruppe durften keine positiv codierte Diagnose aufweisen.

3.2.3 Beurteilung der Suizidversuche

3.2.3.1 Die Basisdokumentation suizidalen Verhaltens

Dieser standardisierte Dokumentationsbogen dient zum einen der Erfassung persönlicher Angaben zum Patient und Suizidversuch. Zum anderen soll er wichtige Daten liefern, die entsprechend empirischer Befunde verschiedener Arbeitsgruppen zur Abschätzung des suizidalen Risikos bzw. Wiederholungsrisikos relevant sind [142].

Der Fragebogen ist in neun Datengruppen mit verschiedenen Items unterteilt, deren Unterpunkte hier beispielhaft aufgezählt werden.

- 1) Allgemeine Daten: Diese dokumentieren Untersucher, untersuchende Institution, Vorbehandlung, Datum des Erstgesprächs und Datum der Suizidhandlung.
- 2) Diagnosen: Hierzu wird nach der Feuerlein'schen Definition die Art der Suizidhandlung klassifiziert. Diese wird nach vorherrschender Tendenz von Autoaggression, Appell und Zäsur, also nach vorherrschender Intention festgelegt. Dabei werden dem „Suizidversuch im eigentlichen Sinne“ (oder „missglückten Suizid“) die „parasuizidalen Handlungen“ gegenübergestellt [9]. Ferner wird bezüglich weicher Suizidmethoden (z. B. Intoxikation) und harter bzw. gewalttätiger Methoden (z. B. Erhängen, Erschießen) differenziert. In diesen Angabenblock gehen des weiteren folgende Punkte ein: Die Differenzialdiagnose bei nicht

eindeutiger Intention, psychiatrische und somatische Diagnosen sowie die Diagnose der Suizidhandlung gemäß der Zusatzklassifikation des ICD-Diagnoseschlüssels.

3) Soziodemographische Daten: Um Informationen über die Lebenssituation des Suizidenten zu erhalten, werden z. B. Geschlecht, Familienstand, Angaben zur Schulbildung und Beruf erfragt.

4) Anamnese: Die Angaben zu Lebensumständen als Kind, lebensverändernden Ereignissen, Suizidversuchen in der Familie oder im näheren Umfeld, Anzahl früherer Suizidhandlungen und bisheriger Inanspruchnahme psychiatrischer Behandlung sollen bei der Ursachenforschung zum Suizidversuch wichtige Hinweise geben.

5) Suizidhandlung: Hier soll durch die Dokumentation zur Intention, Ernsthaftigkeit, Leitmotiv, Umstand und Art der Suizidhandlung sowie Einstellung zum Überleben ein differenzierteres Bild des Selbsttötungsversuches erstellt werden. Vor allem die Differenzierung der Intention zur Suizidhandlung soll Hinweise auf die Größe des Wiederholungsrisikos geben .

6) Befund: Dieser gibt das Ausmaß der objektivierbaren medizinischen Gefährdung durch die Suizidhandlung wieder.

7, 8, 9) Unter diesen Punkten sollen die bisherige psychiatrische Betreuung und Behandlung, die Indikation für weitere Maßnahmen und Behandlungsvorschläge verzeichnet werden.

Die Codierung der Antworten erfolgt gemäß einem vorgegebenen Zahlenschlüssel. Der Zeitpunkt der Dokumentation sollte möglichst während oder nach dem ausführlichen Gespräch, die Schlusddokumentation möglichst am Entlassungstag erfolgen.

3.2.3.2 Die Intent Score Scale

Die Intent Score Scale ist ein ausformuliertes Verfahren zur Beurteilung der Suizidhandlung und wurde 1981 von David W. Pierce veröffentlicht.

Diese Version hat ihre Grundlage in der Intent Scale, die von Beck entwickelt wurde. Diese dokumentierte bereits Aussagen des Patienten zu seiner Suizidabsicht und Umstände des Suizidversuchs. Ziel war es, die Faktoren der Suizidhandlung zu objektivieren, so dass Pierce einzelne Items zur Selbstbeurteilung modifizierte und zwei Items zur Risikoabschätzung hinsichtlich der Letalität der gewählten Suizidmethode hinzufügte [143]

Der Dokumentationsbogen nach Pierce besteht aus drei Subscores, die insgesamt zwölf Fragen beinhalten und jeweils mit 0 – 2 Punkten bewertet werden können.

Erster Abschnitt: Dieser beinhaltet Fragen zu den Umständen des Suizidversuches (z. B. zu Zeitpunkt und Isoliertheit).

Zweiter Abschnitt: Darin werden dem Patienten Fragen zur Selbstbeurteilung und Selbsteinschätzung der Suizidhandlung gestellt (z. B. zur Absicht, gedankliche Vorbereitung).
Dritter Abschnitt: In diesem soll der Interviewer das Risiko hinsichtlich der tatsächlichen körperlichen Gefährdung des Patienten abschätzen.

Die erreichte Punktzahl in der Bewertung der Antworten soll die Ernsthaftigkeit des Suizidversuches reflektieren [143]. Insgesamt kann ein Total Score von 24 Punkten erreicht werden. Jeder einzelne vorgenommene Suizidversuch wurde dokumentiert. Gemäß dem Vorschlag von Pierce wurde die Selbsttötungsabsicht bei einem Total Score von 0 – 3 Punkten als gering eingestuft, als mittelgradig zwischen 4 und 10 Punkten und als starke Suizidintention ab 11 Punkten. Bei Patienten mit mehreren Suizidversuchen wurde für den Studienverlauf die Suizidhandlung mit der höchsten Punktzahl verwertet. Für die Betrachtung der Persönlichkeitsvariablen wurden innerhalb der Gruppe der Suizidenten Subgruppen gebildet. Zum einen in die beiden Gruppen hohes versus niedriges Letalitätsrisiko der Suizidhandlung. Dafür wurde die Beurteilung der Aussage „vorhersehbarer Ausgang in Bezug auf die Letalität der gewählten Suizidmethode unter Berücksichtigung der den Patienten bekannten Umstände“ herangezogen. Zum anderen wurde anhand des Punktes „gedankliche Vorbereitung“ die Einteilung in impulsive gegenüber vorbereitete Suizidhandlung vorgenommen.

3.3 Persönlichkeitsinventar

3.3.1 Das Minnesota Multiphasic Personality Inventory

Das MMPI ist einer der meistbenutzten objektiven klinischen Persönlichkeitstests. Die Ursprungsversion wurde in den dreißiger Jahren an der Universität von Minnesota (USA) entwickelt und 1943 von Hathaway und Mc Kinley publiziert. Das hier verwendete deutschsprachige MMPI II ist eine in den neunziger Jahren überarbeitete Version des aus dem amerikanischen übersetzten und 1963 für den deutschsprachigen Raum publizierten MMPI-Saarbrücken. Dieses Inventar ist ein Breitbandtest zur Beschreibung wichtiger Persönlichkeitseigenschaften und psychischer Störungen [144]. Die Autoren der ersten amerikanischen Version fanden Inhalte für ihre Items in zahlreichen Arbeiten über die psychiatrische Differentialdiagnostik, Interviewverfahren, über soziale, emotionale, und Persönlichkeitsentwicklung [144]. Alle Items sind als Aussagen formuliert, die mit „zutreffend“ oder „nichtzutreffend“ beantwortet werden sollen. Schließlich wurde ein

Fragebogen mit 566 Items psychiatrischen Patienten mit verschiedenen Diagnosen und einer klinisch unauffälligen Normierungsstichprobe vorgelegt.

Solche Aussagen, die zwischen der gesunden Kontroll- und der psychiatrischen Patientengruppe am besten diskriminierten, wurden zu vor allem empirisch abgeleiteten klinischen Skalen zusammengefasst. In der revidierten Form des MMPI II wurden sowohl inhaltliche Veränderungen (weglassen bzw. hinzufügen neuer Items), als auch sprachliche Korrekturen gemäß der gesellschaftlichen Entwicklung vorgenommen. Dabei wurde versucht, möglichst nahe am original MMPI zu bleiben. Das MMPI II mit aktuell 567 Items ist wie folgt aufgebaut:

Zehn klinische und vier Validitätsskalen bilden das Basisprofil [144].

Hypochondrie (Hd), 32 Items zu Patienten, die exzessiv um ihre Gesundheit besorgt waren und eine Vielzahl somatischer Beschwerden angaben, ohne organisches Korrelat.

Depression (D), 57 Aussagen, die Symptome, wie Mutlosigkeit, Pessimismus und Hoffnungslosigkeit beinhalten.

Hysterie (Hy), bestehend aus 60 Items, die sich auf besondere Abwehrmechanismen von Patienten beziehen, wie z. B. Fehlen sozialer Angst, Leugnen von Problemen oder spezifische Körperbeschwerden ohne organische Grundlage.

Psychopathie (Pp), 50 Items von Patienten, die wiederholt Gesetze oder soziale Regeln verletzt haben, dies aber nicht eingestehen können oder an solchen Regeln nur geringes Interesse zeigen, ohne intellektuell oder kulturell benachteiligt zu sein.

Maskulinität / Feminität (Mf), 60 Aussagen, die ursprünglich mit Daten von homosexuellen Männern konstruiert wurden und der Unterscheidung von männlichen und weiblichen Charakterzügen dienen sollen.

Paranoia (Pa), 40 Items, die Symptome, wie z. B. Beziehungsideen, Verfolgungswahn oder eine erhöhte interpersonelle Sensitivität im Rahmen einer wahnhaften Störung wiedergeben sollen.

Psychasthenie (Pt), 48 Items von Patienten, die an einer Beeinträchtigung der mentalen Kontrolle über Gedanken und Handlungen litten, im Sinne von Zwangsgedanken und -handlungen, übertriebenen Ängsten und Sorgen.

Schizoidie (Sc), 78 Items anhand von Patienten entwickelt, die an verschiedenen Formen der Schizophrenie erkrankt waren und über charakteristische Symptome berichteten, wie z. B. Hemmungsverlust, Ideenentzug, Gedankeneingabe und bizarre Sinneswahrnehmungen.

Hypomanie (Ma), 46 Aussagen über Patienten im frühen Stadium einer manischen Episode im Rahmen einer bipolaren Erkrankung, die z. B. emotionale Erregung und Überaktivität oder Ideenflucht zeigten.

Introversion / Extraversion (Si), 69 Items, die zwischen sozialer Zurückgezogenheit, Schüchternheit und aktiver Teilnahme am Gesellschaftsleben differenzieren.

Für jede Skala wird ein T-Wert Niveau errechnet, dessen Mittel zwischen 41 und 55 rangiert. Je größer das Abweichen von diesem Mittel, um so stärker kann die Ausprägung der Psychopathologie interpretiert werden. Anhand dieser Skalenwerte wird für jeden Probanden bzw. Patienten ein graphisches MMPI-Profilblatt erstellt, das die Formulierung interpretativer Hypothesen erlaubt. Da der Testbogen vom Teilnehmer selbst ausgefüllt wird, versucht man über Validitätsindikatoren mögliche Fehlerquellen, die eine Verfälschung des Ergebnisses bewirken, aufzudecken. Diese Validitätsskalen, die ins Basisprofil eingehen, sind im einzelnen:

Der ? (Weiß nicht)- Wert: Dieser ist die Anzahl aller nicht oder mit Richtig und Falsch beantworteter Fragen, die somit nicht wertbar sind. Je höher dieser Wert, um so schwächer die Aussagefähigkeit der Skala. Der gesamte Test wird ungültig, wenn mehr als 30 Items nicht oder in nicht verwertbarer Weise beantwortet sind.

Die F- (Seltenheit) Skala besteht aus 60 Items, die Probanden ermitteln soll, die den Test nach dem Zufallsprinzip beantworten oder in stark übertriebener Weise antworten, um Aufmerksamkeit zu erregen.

Die L- (Lügen) Skala enthält Items, die Indizes dafür sind, ob jemand ein Testprotokoll gemäß einer bestimmten Antworttendenz erstellt, die eventuell nicht auf die eigene Person zutrifft, sondern systematisch eine Person beschreibt, die derjenige gerne vorgeben will, zu sein. Deutlich erhöhte L- Werte spiegeln ein wahrscheinlich durchgängiges Antwortverhalten wider, das die Aussagekraft der klinischen Skalen schwächt.

Die K- (Korrektur) Skala ist der komplexeste Validitätsindikator im MMPI II und kann als Abwehrskala verstanden werden. Sie enthält Items, die andeuten, ob Probanden ihr Bild nach außen schützen wollen und deshalb Antworten wählen, die möglichst wenig auf psychische Probleme hindeuten. Je höher die Werte auf der K- Skala um so mehr deuten sie auf den Widerstand des Teilnehmers hin, inkompetent oder hilfsbedürftig zu erscheinen.

Nur der ? (Weiß nicht)- Wert geht als Rohwert ins Basisprofil ein, von den übrigen drei Validitätsskalen wird analog zu den klinischen Skalen ein T- Wert Niveau ermittelt.

Des Weiteren gibt es für den MMPI II eine Reihe von Zusatzskalen, die bei der Interpretation der Basisskalen helfen können und den klinischen Anwendungsbereich des Tests erweitern [144].

Als weitere Ergänzung zur traditionellen empirischen Skaleninterpretation ist der inhaltliche Interpretationsansatz des MMPI akzeptiert. Diese Interpretation enthält folgende Ansätze:

Kritische Items und MMPI-Subskalen deren Items unverändert im MMPI II enthalten sind. Butcher, Graham, Williams und Ben-Porath entwickelten aus dem MMPI II Itempool Inhaltsskalen z. B. mit den Themen Angst, Phobie, Ärger und berufliche Probleme, die in Form von Inhaltskomponentenskalen weiter aufgegliedert werden. Damit sollen einzelne Facetten der Inhaltsskalen herausgearbeitet werden um eine differenziertere Interpretation zu gewährleisten [144].

3.4 Laborverfahren

3.4.1 Überblick über die Genotypisierung mit Hilfe des Restriktionsverdau

Im folgenden wird kurz die Vorgehensweise bei der Analyse eines RFLPs erläutert.

Es muss zunächst die DNA des zu untersuchenden Individuums gewonnen werden. Anschließend wird mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) derjenige DNA-Abschnitt amplifiziert, welcher die zu bestimmende Gensequenz enthält. Durch den anschließenden Restriktionsverdau wird bestimmt, ob eine genetische Variante (SNP) vorliegt oder nicht.

Die Basenfolge eines DNA Abschnitts bietet die Erkennungssequenz für spezifische, DNA schneidende Restriktionsenzyme. Eine alternative Sequenzvariante des gleichen DNA-Abschnitts wird von den Restriktionsenzymen nicht erkannt und bietet deshalb keine Schnittstelle.

In unserer Untersuchung sollte der SNP im COMT Gen an Codon 108 der S-COMT bzw. 158 der MB-COMT untersucht werden.

Tab. 3: verwendeter Polymorphismus

Gen	Accession Nr.	SNP ID	Position	Allel	Funktion
COMT	NT_011519.10	rs 4680	Codon 108 der S-COMT Codon 158 der MB-COMT	G/A	G→Valin: höhere Enzymaktivität A→Methionin: niedrige Enzymaktivität

3.4.1.1 DNA-Extraktion

Von allen Probanden wurde venöses Blut abgenommen und bei -80°C gelagert. Durch Verwendung von EDTA-Entnahmeröhrchen wurde die Gerinnung des Blutes verhindert. Die Desoxyribonucleinsäure wurde aus 10 ml Blut der Probanden gemäß der gegebenen Anleitung unter Verwendung des Quiagen Maxi DNA Extraktions Kit (Hilden, Dtl.) extrahiert

3.4.1.1.1 Vorbereitung der Blutproben

Das bei -80°C gelagerte Blut wurde bei Raumtemperatur aufgetaut und jeweils 5-10 ml Blut in ein 50 ml fassendes Zentrifugenröhrchen pipettiert.

3.4.1.1.2 Zellyse

10ml Vollblut wurden mit 500 μl Proteinase K versetzt und mittels eines Vortexers kurz vermischt, um die Leukozyten zu lysieren und Nukleinsäuren freizusetzen. Die Proteinase K kann Proteine, besonders Hämoglobin, Nukleasen, Histone u.a. Proteine, die später die PCR stören könnten, fragmentieren. Sie wandelt denaturierte Proteine zu kleineren Fragmenten um, die leichter von der DNA abgetrennt werden können.

In dieser Lösung wurden durch Zugabe von 12 ml AL-Puffer (Guanidin-HCL) optimale Reaktionsbedingungen für die Lyseeigenschaften der Proteinkinase K geschaffen. Außerdem entzieht der AL-Puffer der DNA die Hydrathülle, damit sie später an die Silikagel-Säule binden kann. Nun wurde die Lösung über 5 Minuten auf dem Vortexer durchmischt, damit die Zellyse vollständig erfolgen konnte. Anschließend erfolgte die Inkubation der Lösung über 10 Minuten bei 70° Celsius im Wasserbad unter gleichzeitigem Schütteln.

3.4.1.1.3 Adsorption der DNA an die Silikagel-Membran

10 ml Ethanol (96 - 100%) wurden in die Probe gegeben, um die DNA auf das Säulenmaterial zu fällen. Die Lösung wurde 3 Minuten lang auf dem Vortexer vermischt. Ungefähr die Hälfte der DNA-Lösung wurde anschließend auf die Silikagel-Säule überführt und für 3 Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute (rpm) zentrifugiert. Dieser Vorgang wurde dann mit dem Rest der DNA Lösung wiederholt, da eine Säule nicht ausreichend ist um die gesamte DNA-Lösung auf einmal aufzunehmen. Die DNA bindet so an die Silikamembran, während RNA und Nukleinsäure-bindende Proteine nicht gebunden werden. Das Filtrat wurde jeweils verworfen.

3.4.1.1.4 Reinigung der DNA

Es wurden 5 ml Guanidin-HCL haltiger Waschpuffer AW 1 auf die Filter mit der DNA haltigen Silikamembran gegeben und für 1 Minute bei 5000 rpm zentrifugiert. Dadurch werden nochmals Proteine entfernt.

Dann erfolgte die Zugabe von 5 ml ethanolhaltigem Waschpuffer AW 2 auf den Filter und die Zentrifugation über 15 Minuten bei 5000 rpm. Dadurch wurden Guanidiniumsalze entfernt. Die lange Zentrifugation ist notwendig um auch das Ethanol vollständig zu entfernen, damit die DNA im nächsten Schritt von der Säule eluiert werden konnte.

3.4.1.1.5 Elution der DNA

Anschließend erfolgte die Überführung der Filter in sterile Falcon-Tubes. Mittels Zugabe von 1 ml AE-Puffer (Tris-Puffer, pH > 9,0) wurde die Elution durchgeführt. Die DNA wurde für 5 Minuten bei Raumtemperatur mit dem AE-Puffer inkubiert und anschließend für 5 Minuten mit 5000 rpm 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 kann nach der Konzentrationsbestimmung für die PCR verwendet werden.

3.4.1.2 Bestimmung der DNA-Konzentration

Mit Hilfe der Absorptionsspektrometrie wurden Konzentration und Reinheitsgrad der isolierten DNA bestimmt. Die Menge der ultravioletten (UV) Strahlung, die von der DNA-Lösung absorbiert wird, ist in ihrem DNA-Gehalt direkt proportional.

Bei einer Wellenlänge von 260 nm (A_{260}) entspricht ein Absorptionswert von 1 einer Konzentration von 50 $\mu\text{g/ml}$ doppelsträngiger DNA. Dazu wurde das Gerät mit einer Lösung aus 95 μl Aqua bidest. und 5 μl AE-Puffer geeicht. 5 μl DNA wurden dann im Verhältnis 1:20

verdünnt (5 μ l DNA-Lösung aus dem Endprodukt der DNA Extraktion) auf 95 μ l zweifach destilliertes Wasser. Die Messungen wurden in einer Quarzglasküvette mit dem Photometer Genequant® der Firma Pharmacia Biotech durchgeführt.

Die gemessenen DNA-Konzentrationen lagen im Mittel bei ca. 200 μ g/ml. Als Reinheitskriterium wurde der Quotient aus λ_1 (Extinktion beim Absorptionsmaximum für Nukleinsäure bei 260 nm) und λ_2 (Extinktion beim Absorptionsmaximum für Proteine bei 280nm) herangezogen. Dieser lag zwischen 1,7 und 1,9.

Anschließend wurden aus einem geringen Teil der DNA-Lösung mit sterilem Wasser einheitlich Gebrauchsaliquots mit einer Konzentration von 50 ng/ μ l hergestellt und bei -20°C gelagert. Die Stammlösungen wurden bei -80°C eingefroren.

3.4.1.3 Genotypisierung des G /A Polymorphismus (SNP ID rs 4680) im COMT Gen

Die Amplifizierung des zu untersuchenden DNA Abschnitts erfolgte mittels Polymerasekettenreaktion (PCR). Es wurde die Allel- und Genotypfrequenz des G/A Single Nucleotid Polymorphismus ermittelt, welcher bei der löslichen Form des Enzyms an Position 108, bei der membrangebundenen Form an Position 158 zu einem Aminosäureaustausch führt. Bei Vorhandensein der Base A entsteht außerdem eine zusätzliche Erkennungssequenz für das Restriktionsenzym Nla III (CATG).

Verwendet wurden die Primersequenzen 5'-ACT GTG GCT ACT CAG CTG TG-3' (Sense Primer) und 5'- CTT TTT TCC AGG TCT GAC AA-3' (Anti-Sense Primer).

50 μ l des PCR-Ansatzes beinhalteten 3 μ l Antisense Primer (0.3 μ M), 3 μ l Sense Primer (0.3 μ M), 50ng DNA (1 μ l), 3 μ l Desoxytrinucleotide (0.15mM), 1U Taq Polymerase (0.2 μ l), 10 μ l des 5xPuffers (1.25mM Magnesiumchlorid, Ammoniumsulfat 25mM, Tris-HCL 75mM, 0.01% Tween), 28,8 μ l PCR Wasser.

Nach der initialen Denaturierung bei 95°C für drei Minuten wurde die DNA in 35 Zyklen amplifiziert (bei 94°C für 30 sec., bei 56°C für 30 sec., bei 72°C für 1 min.). Die Extension fand bei 72°C für 5 min statt.

Der Reaktionsansatz für den Restriktionsverdau bestand aus 30 μ l des PCR Produkts, 6U Nla III (0,6 μ l), 5 μ l 10x Puffer, 0,5 μ l 100x BSA, Wasser ad 50 μ l.

3.4.1.3.1 Tabellarische Darstellung der Genotypisierung bezüglich des G zu A Polymorphismus (SNP ID rs 4680) des COMT Gens

Tab. 4: Genotypisierung des G zu A SNP im Codon 108/158 im COMT Gen

Primersequenzen	Anti-Sense Primer: CTT TTT TCC AGG TCT GAC AA Sense Primer: ACT GTG GCT ACT CAG CTG TG
Ausgangslösungen für die PCR	DNA Gebrauchslösung (conc: 50ng/µl) PCR geeignetes Wasser (Sigma) Taq DNA Polymerase (Fermentas) 5x PCR Puffer (PH 8,8/ Magnesiumchlorid 6,25mM/ Ammoniumsulfat 100mM/ Tris-HCL 375mM/ 0,05% Tween) (Fermentas) Sense Primer Arbeitslösung (5µM) Anti-Sense Primer Arbeitslösung (5µM) Desoxytrinucleotide (dATP, dTTP, dCTP, dGTP je 2,5mM) (Invitrogen)
50µl PCR Ansatz (Konzentration/Stoffmenge im Endgemisch)	3µl Antisense Primer (0.3 µM), 3µl Sense Primer (0.3 µM), 50ng DNA (1µl), 3µl Desoxytrinucleotide (0.15mM), 1U Taq (0.2µl), 10 µl des 5xPuffers (1.25mM Magnesiumchlorid, Ammoniumsulfat 25mM, Tris-HCL 75mM, 0.01% Tween), 28,8 µl PCR Wasser
PCR Programm	Denaturierung von 3 Minuten bei 95°C 35 Zyklen aus Denaturierung von 30 Sekunden bei 94°C, Annealing von 30 Sekunden bei 56°C, Extension von 1 Minute bei 72°C Abschließende Extension von 5 Minuten bei 72°C
Ausgangslösungen für den Restriktionsverdau	PCR Produkt Nla III Restriktionsenzym (10000 U pro ml) (New England Biolabs) 100 x BSA (New England Biolabs) 10 x Puffer (New England Biolabs Puffer / 500mM Kaliumazetat, 200mM Tris-Azetat, 100mM Magnesiumazetat, 10mM DTT, pH 7.9 bei 25°C), PCR geeignetes Wasser
Verdaubedingungen	Ca. 10-15 Stunden bei 37°C
Reaktionsansatz für Verdau (50µl)	30µl PCR Produkt, 6U Nla III (0.6µl), 5µl 10xPuffer, 0.5µl 100x BSA, Wasser ad 50µl
Bedingungen für die Gelelektrophorese:	3 % Agarose Gel (3g auf 100ml 0,5x TBE Puffer) Laufzeit ca. 3 Stunden bei 60 mV

3.4.1.3.2 Darstellung des Polymorphismus

In folgender Abbildung ist die amplifizierte Sequenz im COMT-Gen mit dem V108/158M SNP schematisch dargestellt.

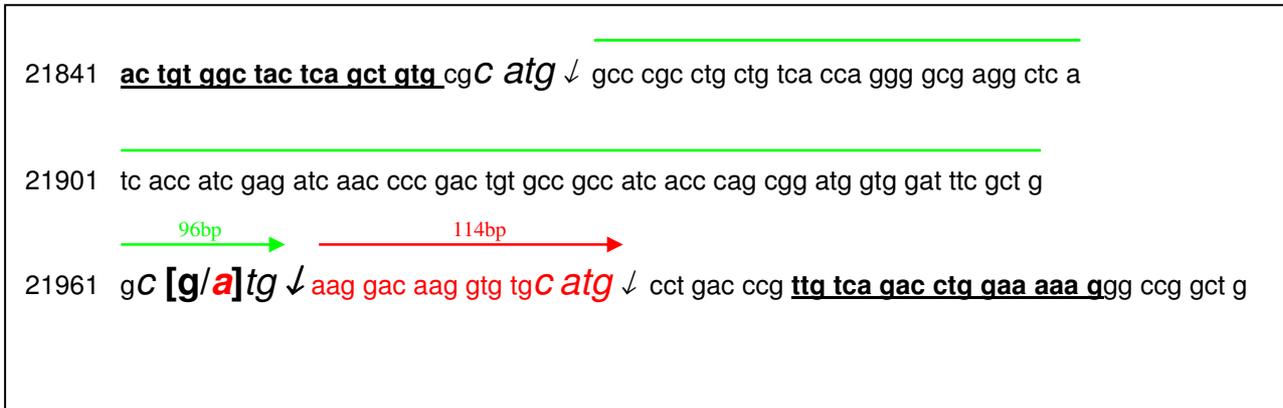


Abb. 3: Die amplifizierte Zielsequenz des COMT Gens (accessionnumber: NT_011519.10)

Dargestellt ist die amplifizierte Zielsequenz des COMT Gens (Accessionnummer: NT_01151910) Produktgröße der Zielsequenz beträgt 169 bp. Unterlegt ist die variable Erkennungssequenz für das Restriktionsenzym Nla III (5`CATG↓3`). Die Zielsequenz enthält zwei stets vorhandene Nla III Erkennungssequenzen (kursiv hervorgehoben). Ist die zusätzliche Erkennungssequenz vorhanden (Adenin im Codon 108/158 ATG → Methionin → niedrige Enzymaktivität) wird von dem 114bp Verdauprodukt nochmals ein 18 bp langes DNA Stück abgespalten. Im Gel ist dann entweder eine Bande bei 96 bp (Methionin) sichtbar oder eine Bande bei 114 bp. (GTG → Valin → hohe Enzymaktivität). Unterstrichen und fett hervorgehoben sind die Sequenzen der verwendeten Primer (sense primer: act gtg gct act cag ctg tg) (anti sense primer entsprechend der komplementären Paarung von 5` nach 3`: ctt ttt tcc agg tct gac aa).

3.4.1.4 Gelelektrophorese

Das Prinzip der Gelelektrophorese besteht darin, dass negativ geladene DNA-Moleküle in einem elektrischen Feld durch das Agarosegel in Richtung des positiven Pols der Anode wandern. Agarose ist ein Polysaccharid, gewonnen aus roten Meeresalgen. Es wird mit TBE Puffer vermischt und durch Erhitzen in Lösung gebracht. Durch Abkühlung entsteht eine Gelmatrix. Die DNA-Lösung wird in Gelkammern pipetiert. Je kleiner ein DNA-Fragment ist, umso schneller kann es sich durch das Gel bewegen. Durch Zugabe von Ethidiumbromid, welches in die DNA-Helix interkaliert und bei Beleuchtung mit UV-Licht fluoresziert, kann das DNA-Produkt mittels Gelelektrophorese analysiert und unter ultraviolettem Licht sichtbar gemacht werden. Wenn Adenin an Codon 108 bzw. 158 der DNA vorhanden war, resultierte der Verdau der 169bp PCR in Fragmenten von 96 bp, 26bp, 29 bp und 18 bp.

War die Base Guanin an Codon 108 bzw. 158 anwesend, fehlte die zusätzliche Nla III Erkennungsstelle, was in Fragmenten von 114 bp, 26 bp und 29 bp resultierte [117].

3.4.1.4.1 Darstellung eines exemplarischen Versuchsergebnisses

In folgender Abbildung wird exemplarisch das Ergebnis einer Gelelektrophorese dargestellt. Es sind die Bandenabbildungen eines Probanden A homozygot für die Base Adenin, eines homozygoten Probanden C für die Base Guanin und einer heterozygoten Person B zu sehen.

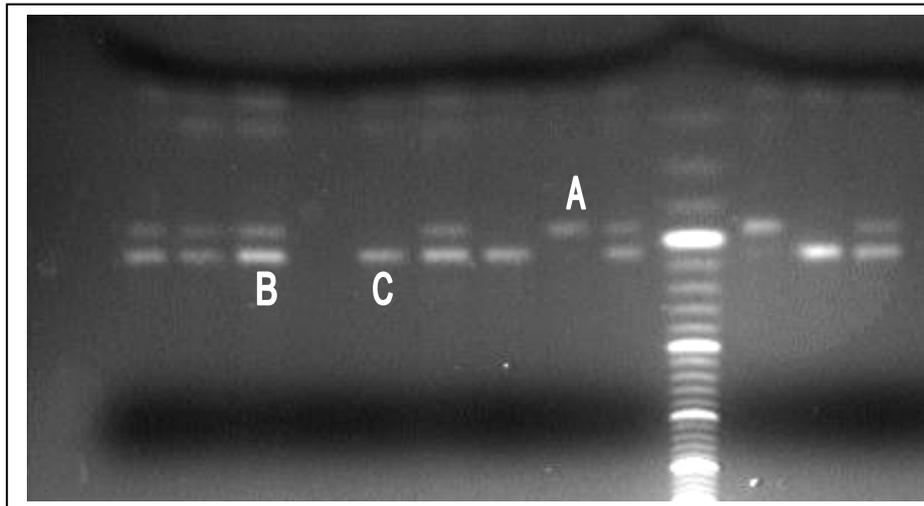


Abb. 4: Versuchsergebnis G zu A Polymorphismus im Codon 108/158 im COMT Gen.

Bei Proband A ist im CODON 108 (158) auf beiden Chromosomen die Base Adenin vorhanden. Durch die zusätzliche Nla III Erkennungssequenz (5'CATG↓3') wird von der 114 bp Sequenz ein 18 bp Fragment (im Gel nicht zu sehen) abgeschnitten. Bei Proband C liegt auf beiden Chromosomen die Base Guanin vor. Die 114 bp DNA Sequenz bleibt unverdaut. Proband B ist für den Met/Val Polymorphismus heterozygot. Am rechten Bildrand ist der DNA Marker zu sehen.

3.5 Statistische Analyse

Die statistische Berechnung wurde unter Anwendung der SPSS 10.0 software (SPSS, Chicago, IL) durchgeführt. Es kamen T- und χ^2 - Tests zur Anwendung, passend für die jeweilige Messung, um bezüglich verschiedenen soziodemographischen Variablen zwischen den diagnostischen Untergruppen (Gesunde vs. Suizidale) und zwischen den genotypisch verschiedenen Untergruppen zu testen. Die Präsenz des Hardy–Weinberg Gleichgewichts wurde durch den χ^2 -Test untersucht.

Eine *three-factor-multivariate analysis* der Varianz (MANOVA) wurde für die Gesunden und für die Patienten mit Suizidversuch berechnet, wobei die zehn Hauptskalen des MMPI II berücksichtigt wurden, genauso die drei Faktoren Genotyp (hh, hl, ll), Geschlecht (m,w) und Diagnose (KON/SUZ) unter Einbeziehung der Covariablen Alter und Bildungsniveau (niedrig, mittel, hoch). Das Geschlecht wurde miteinbezogen wegen des höheren Frauenanteils in der suizidalen Patientengruppe ($\chi^2 = 3,956$, $df = 1$, $p = 0,047$).

Desweiteren wurden die Covariablen Bildungsgrad und Alter hinzugenommen, weil die Gruppe mit Suizidversuch jünger war als die Kontrollgruppe ($T = 4,244$, $df = 477$, $p < 0,001$) und auch ein niedrigeres Bildungsniveau aufwies ($x^2 = 10,866$, $df = 2$, $p = 0,004$).

Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Analyse des Polymorphismus V108/158M im COMT-Gen zwischen suizidaler Patientengruppe und gesunder Kontrollgruppe

4.1.1 Allelfrequenzanalyse zwischen suizidaler Patienten- und Kontrollgruppe

Bei der Analyse der Daten zum Polymorphismus V108/158M im COMT-Gen wurde zuerst die Allelverteilung zwischen der Patientengruppe mit Suizidversuch und der gesunden Kontrollgruppe untersucht.

Das h- Allel (high activity allele) codiert für die Aminosäure Valin an Stelle 108/158 (je nach verwendetem Startcodon) im Protein der Catecholamin-0-Methyltransferase, das l-Allel (low activity allele) für Methionin. Das Vorliegen von Valin bedeutet eine hohe Enzymaktivität, bei Vorliegen von Methionin resultiert die 3-4 fach niedrigere Aktivität der COMT.

Die Allelverteilung wird in Tabelle 5 dargestellt.

n = Anzahl der Probanden

Tab. 5: Darstellung der Allelverteilung des V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen zwischen der Kontroll- und der suizidalen Patientengruppe

		V108/158M		Gesamt n (%)
		h=high activity allele n (%)	l=low activity allele n (%)	
Gruppe	Kontrollen	317 (49,7)	321 (50,3)	638 (100)
	Patienten	144 (47,7)	158 (52,3)	302 (100)
Gesamt		461 (49,0)	479 (51,0)	940 (100)

Es konnte kein Unterschied in der Allelverteilung zwischen den beiden Gruppen (Kontrollen und Patienten) festgestellt werden ($\chi^2 = 0,330$; OR = 1,084; (95% Confidence Intervall (CI) = 0,824-1,425), df = 1; p = 0,566).

4.1.2 Genotypfrequenzanalyse zwischen suizidaler Patienten- und Kontrollgruppe

Der in dieser Arbeit untersuchte Polymorphismus an Stelle 108/158 im COMT-Gen stellt sich in folgenden Genotypen dar:

Genotyp 1 = homozygot für das h-Allel = h/h (hohe Enzymaktivität)

Genotyp 2 = heterozygot bei codominanten Allelen = l/h (mittlere Enzymaktivität)

Genotyp 3 = homozygot für das l-Allel = l/l (niedrige Enzymaktivität)

Tabelle 6 veranschaulicht die Genotypverteilung in beiden Gruppen.

Tab. 6: Darstellung der Genotypverteilung des V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen zwischen der Kontroll- und der suizidalen Patientengruppe

		V108/158M			Gesamt n(%)
		Genotyp h/h n (%)	Genotyp l/h n (%)	Genotyp l/l n(%)	
Gruppe	Kontrollen	77 (24,1)	163 (51,1)	79 (24,8)	319 (100)
	Patienten	37 (24,5)	70 (46,4)	44 (29,1)	151 (100)
Gesamt		114 (24,3)	233 (49,6)	123 (26,2)	470 (100)

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Genotypfrequenzen zwischen den beiden untersuchten Gruppen (gesunde Kontrollen, suizidale Patienten) ($\chi^2 = 1,219$; $df = 2$; $p = 0,544$).

Als nächstes wurden die l-Allelträger in einer Gruppe zusammengefasst (l/l, l/h) und den Homozygoten für das h- Allel (h/h) gegenübergestellt (Tabelle 7).

Tab. 7: Darstellung der Häufigkeit der l-Träger im Vergleich zu den homozygoten h-Allel-Trägern des V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen zwischen beiden Gruppen (gesunde Kontrollen versus Patienten)

		V108/158M		Gesamt n(%)
		Genotyp l/l und l/h n (%)	Genotyp h/h n(%)	
Gruppe	Kontrollen	242 (75,9)	77 (24,1)	319 (100)
	Patienten	114 (75,5)	37 (24,5)	151 (100)
Gesamt		356 (75,7)	114 (24,3)	470 (100)

Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der gesunden Probanden und der Patientengruppe mit Suizidversuch ($\chi^2 = 0,007$; OR = 0,980; (CI = 0,625-1,539); df = 1; p = 0,931).

In der nächsten Tabelle sind nun entsprechend die h-Allelträger in einer Gruppe zusammengefasst (h/h, l/h) und den homozygoten Trägern für das l-Allel (l/l) gegenübergestellt (Tabelle 8).

Tab. 8: Darstellung der Häufigkeit der h-Allel-Träger im Vergleich zu den homozygoten l-Allel-Trägern des V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen

		V108/158M		Gesamt n (%)
		Genotyp h/h und l/h n (%)	Genotyp l/l n (%)	
Gruppe	Kontrollen	240 (75,2)	79 (24,8)	319 (100)
	Patienten	107 (70,9)	44 (29,1)	151 (100)
Gesamt		347 (73,8)	123 (26,2)	470 (100)

Es konnte kein Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe nachgewiesen werden ($\chi^2 = 1,015$; OR = 1,249; (CI = 0,810-1,927); df = 1; p = 0,314).

4.2 Analyse des Polymorphismus V108/158M im COMT-Gen innerhalb der suizidalen Patientengruppe mit versus ohne Suizidversuch in der Familie

4.2.1 Allelfrequenzanalyse innerhalb der suizidalen Patientengruppe mit versus ohne Suizidversuch in der Familie

Als nächstes sollte untersucht werden ob sich die Allelverteilung (h und l) innerhalb der Patientengruppe unterscheidet, wenn man differenziert nach Patienten ohne suizidale Familienanamnese (Gruppe 1) und solchen mit anamnestisch stattgefundenem Suizidversuch oder vollendetem Suizid in der Familie (Gruppe 2) (Tabelle 9).

Gruppe 1 = negative Suizidfamilienanamnese

Gruppe 2 = positive Suizidfamilienanamnese

In diese Untersuchung konnten nur 150 Probanden mit Suizidversuch eingeschlossen werden, da von einem Patienten keine Angaben zur Familiengeschichte hinsichtlich suizidalem Verhalten vorlagen.

Tab. 9: Darstellung der Allelverteilung des V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen innerhalb der Patientengruppe mit negativer (Gruppe 1) und positiver (Gruppe 2) suizidaler Familienanamnese

		V108/158M		Gesamt n (%)
		h=high activity allel n (%)	l=low activity allel n (%)	
Gruppe 1	fam. suz. neg.	74 (42,0)	102 (58,0)	176 (100)
2	fam. suz. pos.	69 (55,6)	55 (44,4)	124 (100)
Gesamt		143 (47,7)	157 (52,3)	300 (100)

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Allelverteilung zwischen Patienten mit und ohne suizidalem Verhalten in der Familie ($\chi^2 = 5,394$; OR = 0,578; (CI = 0,364 – 0,920); df = 1; p = 0,020). Das h-Allel war in der Gruppe mit positiver Familienanamnese signifikant häufiger.

4.2.2 Genotypfrequenzanalyse innerhalb der suizidalen Patientengruppe mit versus ohne Suizidversuch in der Familie

Tabelle 10 gibt die Genotypverteilung innerhalb der Patientengruppe wieder, bei denen anamnestisch keine suizidale Familienanamnese vorliegt und solchen bei denen Familienmitglieder einen Suizidversuch unternommen oder vollendet haben.

Die Genotypen sind analog zu Punkt 4.1.2 festgelegt.

Die Gruppenverteilung und -bezeichnung ist analog zu 4.2.1, Tabelle 9.

Tab. 10: Darstellung der Genotypverteilung des V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen innerhalb der Patientengruppe mit negativer (Gruppe 1) und positiver (Gruppe 2) suizidaler Familienanamnese

		V108/158M			Gesamt n (%)
		Genotyp h/h n (%)	Genotyp l/h n (%)	Genotyp l/l n (%)	
Gruppe 1	fam. suz. neg.	19 (21,6)	36 (40,9)	33 (37,5)	88 (100)
2	fam. suz. pos.	18 (29,0)	33 (53,2)	11 (17,7)	62 (100)
Gesamt		37 (24,7)	69 (46,0)	44 (29,3)	150 (100)

Die Berechnung der Genotypverteilung erbrachte einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (ohne und mit suizidaler Familienanamnese) ($\chi^2 = 6,857$; $df = 2$; $p = 0,032$). Der homozygote h/h Genotyp war bei den Patienten mit positiver Familienanamnese signifikant häufiger, als bei denen mit negativer Familienanamnese.

In Tabelle 11 wurden die l-Allelträger (l/l, l/h) in einer Gruppe zusammengefasst und den homozygoten h-Trägern (h/h) gegenübergestellt. Die Gruppenverteilung und -bezeichnung ist analog zu Tabelle 9.

Tab. 11: Darstellung der Häufigkeit der l-Träger im Vergleich zu den homozygoten h-Allel-Trägern des V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen innerhalb der Patientengruppe mit negativer (Gruppe 1) und positiver (Gruppe 2) suizidaler Familienanamnese

		V108/158M		Gesamt n (%)
		Genotyp l/l und h/l n (%)	Genotyp h/h n (%)	
Gruppe 1	fam. suz. neg.	69 (78,4)	19 (21,6)	88 (100)
2	fam. suz. pos.	44 (71,0)	18 (29,0)	62 (100)
Gesamt		113 (75,3)	37 (24,7)	150 (100)

Bei dieser Analyse stellte sich kein signifikanter Unterschied in der Genotypverteilung zwischen den beiden Gruppen dar ($\chi^2 = 1,084$; OR = 0,673; (CI = 0,319 – 1,421); df = 1; p = 0,298).

Im weiteren wurde nun umgekehrt die Gruppe der h-Allelträger (h/h, l/h) zusammengefasst und mit der Gruppe der Homozygoten für das l-Allel verglichen (Tabelle 12).

Tab. 12: Darstellung der Häufigkeit der h-Träger im Vergleich zu den homozygoten l-Allel-Trägern des V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen innerhalb der Patientengruppe mit negativer (Gruppe 1) versus positiver (Gruppe2) suizidaler Familienanamnese

		V108/158M		Gesamt n (%)
		Genotyp h/h und h/l n (%)	Genotyp l/l n (%)	
Gruppe 1	fam. suz. neg.	55 (62,5)	33 (37,5)	88 (100)
2	fam. suz. pos.	51 (82,3)	11 (17,7)	62 (100)
Gesamt		106 (70,7)	44 (29,3)	150 (100)

Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($\chi^2 = 6,850$; OR = 0,359; (CI = 0,165 – 0,785); df = 1; p = 0,009) zwischen den beiden Gruppen (ohne und mit suizidaler Familienanamnese). Die das h-Allel enthaltenden Genotypgruppen (h/h und l/h) waren bei Gruppe 2 mit positiver Suizidfamilienanamnese signifikant häufiger als bei Gruppe 1 ohne suizidales Verhalten in der Familie.

4.3 Analyse des Polymorphismus V108/158M im COMT-Gen innerhalb der suizidalen Patientengruppe differenziert nach psychiatrischer Diagnose

4.3.1 Allelfrequenzanalyse innerhalb der suizidalen Patientengruppe differenziert nach psychiatrischer Diagnose

Um eine weitere Differenzierung der Patienten innerhalb der suizidalen Gruppe zu erhalten, untersuchten wir die Allelverteilung (h und l) bei diesen Probanden in Abhängigkeit von ihrer psychiatrischen Diagnose (Tabelle 13). Die Diagnose wurde nach dem ICD 10 unter Anwendung des standardisierten klinischen Interviews SKID I und II festgelegt.

Es wurden folgende Gruppierungen vorgenommen und Patienten mit gleicher Diagnose zusammengefasst:

Gruppe 0 = Patienten mit schizophrener oder schizoaffektiver Störung

Gruppe 1 = Patienten mit affektiver Störung (subsummiert wurden Anpassungs- und bipolare Störungen, sowie diagnostizierte *Major Depression Episode*)

Gruppe 2 = Patienten mit Borderline Persönlichkeitsstörung

Tab. 13: Darstellung der Allelverteilung des V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen innerhalb der Patientengruppe, differenziert nach psychiatrischer Diagnose (Gruppen 0,1,2)

		V108/158M		Gesamt n (%)
		h=high activity allel n (%)	l=low activity allel n (%)	
Gruppe 0	Schizophrene/schizoaffektive Erkrankung	28 (48,3)	30 (51,7)	58 (100)
1	Affektive Erkrankungen	97 (47,1)	109 (52,9)	206 (100)
2	Borderline Persönlichkeitsstörung	19 (50,0)	19 (50,0)	38 (100)
Gesamt		144 (47,7)	158 (52,3)	302 (100)

Es konnte zwischen diesen Gruppen, differenziert nach ihrer Diagnose, kein signifikanter Unterschied in der Allelverteilung eruiert werden ($\chi^2 = 0,119$; $df = 2$; $p = 0,942$).

4.3.2 Genotypfrequenzanalyse innerhalb der suizidalen Patientengruppe differenziert nach psychiatrischer Diagnose

Die Genotypen sind analog zu Punkt 4.1.2 festgelegt und mit 1-3 beziffert.

Genotyp 1 = homozygot für das h-Allel = h/h (hohe Enzymaktivität)

Genotyp 2 = heterozygot bei codominanten Allelen = l/h (mittlere Enzymaktivität)

Genotyp 3 = homozygot für das l-Allel = l/l (niedrige Enzymaktivität)

Tabelle 14 gibt die Genotypverteilung innerhalb der Patientengruppe wieder, differenziert nach psychiatrischer Diagnose.

Die Diagnosegruppen sind analog zu 4.3.1 bestimmt und ebenso beziffert.

Tab. 14: Darstellung der Genotypverteilung des V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen innerhalb der Patientengruppe, differenziert nach psychiatrischer Diagnose (Gruppen 0,1,2)

		V108/158M			Gesamt n (%)
		Genotyp h/h n (%)	Genotyp l/h n (%)	Genotyp l/l n (%)	
Gruppe 0	Schizophrene/schizoaffektive Erkrankung	6 (20,7)	16 (55,2)	7 (24,1)	29 (100)
1	Affektive Erkrankungen	24 (23,3)	49 (47,6)	30 (29,1)	103 (100)
2	Borderline Persönlichkeitsstörung	7 (36,8)	5 (26,3)	7 (36,8)	19 (100)
Gesamt		37 (24,5)	70 (46,4)	44 (29,1)	151 (100)

Auch bei der Genotypverteilung, gruppiert nach oben genannten Diagnosen, zeigte sich kein Unterschied ($\chi^2 = 4,241$; $df = 4$; $p = 0,378$).

In Tabelle 15 wurden die l-Allelträger (l/l, l/h) in einer Gruppe zusammengefasst und den homozygoten h-Trägern (h/h) gegenübergestellt, wieder differenziert nach den festgelegten Diagnosegruppen (vergleiche 4.3.1).

Tab. 15: Darstellung der Häufigkeit der l-Träger im Vergleich zu den homozygoten h-Allel-Trägern des V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen innerhalb der Patientengruppe, differenziert nach psychiatrischer Diagnose (Gruppen 0,1,2)

		V108/158M		Gesamt n (%)
		Genotyp l/l und h/l n (%)	Genotyp h/h n (%)	
Gruppe 0	Schizophrene/schizoaffektive Erkrankung	23 (79,3)	6 (20,7)	29 (100)
1	Affektive Erkrankungen	79 (76,7)	24 (23,3)	103 (100)
2	Borderline Persönlichkeitsstörung	12 (63,2)	7 (36,8)	19 (100)
Gesamt		114 (75,5)	37 (24,5)	151 (100)

Bei dieser Analyse stellte sich kein Unterschied in der Genotypverteilung zwischen den Gruppen, differenziert nach ihrer psychiatrischen Diagnose, dar ($\chi^2 = 1,872$; $df = 2$; $p = 0,392$).

Wieder wurde umgekehrt die Gruppe der h-Allelträger (h/h, l/h) zusammengefasst und mit der Gruppe der Homozygoten für das l-Allel verglichen (Tabelle 16) und gegliedert nach Diagnose einander gegenübergestellt. Die Diagnosegruppen sind analog zu 4.3.1 bezeichnet.

Tab. 16: Darstellung der Häufigkeit der h-Träger im Vergleich zu den homozygoten l-Allel-Trägern des V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen innerhalb der Patientengruppe, differenziert nach psychiatrischer Diagnose (Gruppen 0,1,2)

		V108/158M		Gesamt n (%)
		Genotyp h/h und l/h n (%)	Genotyp l/l n (%)	
Gruppe 0	Schizophrene/schizoaffektive Erkrankung	22 (75,9)	7 (24,1)	29 (100)
1	Affektive Erkrankungen	73 (70,9)	30 (29,1)	103 (100)
2	Borderline Persönlichkeitsstörung	12 (63,2)	7 (36,8)	19 (100)
Gesamt		107 (70,9)	44 (29,1)	151 (100)

Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden zwischen den Gruppen, differenziert nach ihrer psychiatrischen Diagnose, ($\chi^2 = 0,897$; $df = 2$; $p = 0,638$).

4.4 Analyse des Polymorphismus V108/158M im COMT-Gen bezüglich Persönlichkeitsmerkmalen, die mit dem MMPI II erfasst werden

4.4.1 Genotypfrequenzanalyse bezüglich Persönlichkeitsmerkmalen, die mit dem MMPI II erfasst werden

417 der insgesamt 470 in die Untersuchung eingeschlossenen Probanden (Gesunde und Patientengruppe addiert) haben den Fragebogen des Minnesota Multiphasic Personality Inventory II (MMPI II) beantwortet. Durch Ankreuzen von „Zutreffend“ oder „Nicht Zutreffend“ haben sie bei den dichotom gestellten Fragen ihre Antwort gegeben und den ausgefüllten Fragebogen per Post oder persönlich an den Untersucher zur Auswertung zurückgegeben.

171 der Fragebögen wurden von Männern beantwortet, 246 von Frauen. Gewertet wurden nur solche Fragebögen, die der Prüfung verschiedener Kriterien standhielten (siehe 3.3.1)

Es wurden die 10 Hauptskalen des MMPI II statistisch ausgewertet unter Berücksichtigung der Kovariablen Alter, Geschlecht und Bildungsstand. Bei 117 Probanden wurde die Schulbildung auf niedrigem, bei 140 auf mittlerem und bei 160 auf hohem Niveau eingestuft. Die Genotypfrequenz bei den Probanden, die das MMPI II beantwortet haben, und deren Fragebögen gewertet werden konnten, ist in Tabelle 17 dargestellt.

Genotyp 1 = h/h

Genotyp 2 = l/h

Genotyp 3 = l/l

Gruppe = alle Probanden = gesunde Kontrolle plus suizidale Patientengruppe

n = die Anzahl der Probanden

Tab. 17: Darstellung der Genotypverteilung des V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen bei Probanden (gesunde Kontrollgruppe und suizidale Patientengruppe) mit verwertbar ausgefülltem MMPI II

Gruppe	Genotyp h/h (n)	Genotyp l/h (n)	Genotyp l/l (n)	Gesamt (n)
Alle Probanden	100	212	105	417

4.4.2 Ausprägung der einzelnen MMPI II Skalen, bezogen auf die Genotypverteilung des Polymorphismus V108/158M im COMT-Gen

Es wurde eine MANOVA in Hinblick auf die zehn Hauptskalen des MMPI II für die gesunde Kontrollgruppe und die suizidale Patientengruppe gemeinsam errechnet.

Ebenso wurden die Faktoren Genotypverteilung (h/h, l/h, l/l), Geschlecht (männlich / weiblich) und Diagnose (gesunde Kontrollen / suizidale Patienten) berücksichtigt, kontrolliert für die Covariablen Alter und Bildungsstand.

In Tabelle 18 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der 10 Hauptskalen des MMPI II von allen teilnehmenden Probanden, deren Fragebogen nach Überprüfung der Gültigkeitskriterien verwertbar war, ohne nach Diagnose zu differenzieren (Gesunde und suizidale Kontrollgruppe) dargestellt. Der Mittelwert wurde innerhalb jeder Skala für jeden der drei möglichen Genotypen (h/h, l/h, l/l) aufgeführt, sodass die Ausprägung des jeweiligen Persönlichkeitsmerkmals im Bezug zum Genotyp bewertet werden konnte. Die quantitative Genotypverteilung der Probanden (n gesamt = 417) ist bereits in Tabelle 17 dargestellt.

Tab. 18: Darstellung der Hauptskalen des MMPI II (Mittelwert und Standardabweichung) in Bezug zur Genotypverteilung des Polymorphismus V108/158M im COMT-Gen für alle Probanden

MMPI II Hauptskalen	Mittelwert	Standardabweichung	Genotypverteilung
Hd T-wert (K-korrigiert) (Hypochondrie)	52,3300	8,60826	h/h
	52,0943	8,36839	h/l
	52,6857	11,27567	l/l
	52,2998	9,21740	Gesamt
D T-wert (Depression)	52,5700	13,80986	h/h
	52,7547	14,15407	h/l
	53,2571	13,76313	l/l
	52,8369	13,94347	Gesamt
Hy T-wert (Hysterie)	53,0800	9,33623	h/h
	53,4104	9,73470	h/l
	53,8381	11,32061	l/l
	53,4388	10,04589	Gesamt

Ergebnisse

Pp T-wert (K-korrigiert) (Psychopathie)	56,1700	11,44072	h/h
	55,2642	11,44888	h/l
	55,6095	10,48304	l/l
	55,5683	11,19112	Gesamt
Mf T-wert (Maskulinität/Feminität)	52,2164	11,35351	h/h
	50,6002	10,58127	h/l
	48,5548	11,28471	l/l
	50,4727	10,99859	Gesamt
Pa T-wert (Paranoia)	53,6700	10,77882	h/h
	53,6462	11,81381	h/l
	53,8952	10,34029	l/l
	53,7146	11,18840	Gesamt
Pt T-wert (K-korrigiert) (Psychasthenie)	53,4600	13,37223	h/h
	54,2689	13,19121	h/l
	53,7143	13,47199	l/l
	53,9353	13,27820	Gesamt
Sc T-wert (K-korrigiert) (Schizoidie)	53,7200	11,15192	h/h
	53,7170	11,23700	h/l
	53,4762	11,48335	l/l
	53,6571	11,25256	Gesamt
Ma T-wert (K-korrigiert) (Hypomanie)	48,6900	9,46839	h/h
	47,0189	10,39502	h/l
	47,2095	8,93534	l/l
	47,4676	9,82758	Gesamt
Si T-wert (Introversion / Extraversion)	49,0117	11,96141	h/h
	50,0760	11,88704	h/l
	49,5246	11,23837	l/l
	49,6819	11,72551	Gesamt

Folgende Tabelle zeigt die multivariate Prüfgröße bezüglich der Genotypverteilung des V108/158M SNP im COMT-Gen (Tabelle 19).

Tab. 19: Darstellung der multivariaten Prüfgröße zur Genotypverteilung des Polymorphismus V108/158M im COMT-Gen

Pillai-Spur	Prüfgröße F	Freiheitsgrad df	Signifikanz p
0,042	0,809	20/746	0,704

In Tabelle 20 sind die Ergebnisse der Tests der Zwischensubjekteffekte zur Genotypverteilung des V108/158M SNP im COMT-Gen bezogen auf die 10 Hauptskalen des MMPI II.aufgeführt.

Tab.20: Darstellung der Tests der Zwischensubjekteffekte zur Genotypverteilung des Polymorphismus V108/158M im COMT-Gen bezüglich der Hauptskalen des MMPI II

MMPI II Hauptskalen	Prüfgröße F	Freiheitsgrad df	Signifikanz p
Hd T-wert (K-korrigiert) (Hypochondrie)	1,118	2/381	0,328
D T-wert (Depression)	0,129	2/381	0,879
Hy T-wert (Hysterie)	1,306	2/381	0,272
Pp T-wert (K-korrigiert) (Psychopathie)	0,751	2/381	0,472
Mf T-wert (Maskulinität/Feminität)	0,688	2/381	0,503

Ergebnisse

Pa T-wert (Paranoia)	0,009	2/381	0,991
Pt T-wert (K-korrigiert) (Psychasthenie)	0,659	2/381	0,518
Sc T-wert (K-korrigiert) (Schizoidie)	0,072	2/381	0,931
Ma T-wert (K-korrigiert) (Hypomanie)	1,251	2/381	0,287
Si T-wert (Introversion/Extraversion)	0,244	2/381	0,783

Die statistische Auswertung erbrachte für keine der Hauptskalen des MMPI II einen signifikanten Unterschied in der Genotypverteilung.

4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei der Frage ob zwischen dem V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen und suizidalem Verhalten eine Assoziation besteht, zeigte sich kein signifikanter Unterschied weder in der Allel- noch in der Genotypverteilung zwischen der suizidalen Patienten- und der gesunden Kontrollgruppe.

Es wurde nun die Patientengruppe hinsichtlich weiterer Risikofaktoren und deren mögliche Assoziation zum V108/158M SNP untersucht.

Es zeigte sich, dass innerhalb der Suizidgruppe das h-Allel bei den Patienten mit suizidaler Familienanamnese signifikant häufiger vorkam, als bei denen ohne suizidales Verhalten der Familienmitglieder.

Die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs des SNP mit Suizidalität, nach Unterteilung der Patienten in Diagnosesubgruppen zur genaueren Differenzierung der Gruppe, war ebenso negativ. Es zeigte sich kein Unterschied in der COMT Allel- oder Genotypverteilung, wenn man die Patienten nach Gruppen mit schizophrener, affektiver Erkrankung oder Borderline- Persönlichkeitsstörung differenzierte.

Auch die mit dem MMPI II erfassten Persönlichkeitsmerkmale, welche Risikofaktoren für Selbsttötungsverhalten darstellen können, zeigten keine Assoziation mit dem V108/158M SNP im COMT-Gen.

5 Diskussion

5.1 Grundhypothese der vorliegenden Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Hypothese zu testen, ob zwischen dem *Single Nucleotid Polymorphismus V108/158M* im COMT-Gen und Suizidalität bzw. Persönlichkeit eine Assoziation besteht und dieser als möglicher Risikofaktor für suizidales Verhalten bzw. für die Ausprägung bestimmter Persönlichkeitsmerkmale, die mit einer erhöhten Suizidneigung einhergehen, in Frage kommt.

5.2 Betrachtung der Methodik

5.2.1 Auswahl der Stichprobe

Die vorliegende Stichprobe aus 319 gesunden Kontrollen und 151 Patienten kann als ausreichend bezeichnet werden, um sowohl eine mögliche Assoziation des V108/158M SNP mit dem Merkmal „suizidales Verhalten“, als auch suizidales Verhalten in Abhängigkeit von der familiären Vorgeschichte nachzuweisen. Ebenso war das Probandenkollektiv mit 417 Personen (Patientengruppe mit Suizidversuch in der Vorgeschichte und gesunde Kontrollgruppe zusammengefasst), deren MMPI II Fragebogen gewertet werden konnte, ausreichend groß, um einen möglichen Zusammenhang der genetischen Variante mit der Ausprägung von Persönlichkeitsmerkmalen zu untersuchen.

Die gesunde Kontrollgruppe wurde randomisiert ausgewählt. Mittels standardisierter Screeningfragebögen wurde eine psychiatrische oder suizidale Vorgeschichte der Probanden selbst und deren Verwandten ersten Grades ausgeschlossen.

Die Probanden der suizidalen Gruppe wurden diagnoseübergreifend aus dem Patientenaufkommen der psychiatrischen Universitätsklinik München nach Akteneinsicht rekrutiert. Anschließend wurden die Patienten mündlich über die Studie unterrichtet, ihr Einverständnis eingeholt und dann in Diagnosegruppen (affektive Erkrankungen, Schizophrenie und Borderline-Persönlichkeitsstörung) unterteilt. Diese Gruppen wurden gebildet, da sie unter den rekrutierten Patienten die häufigsten Diagnosen vertraten. Da die Möglichkeit besteht, dass der Polymorphismus eher mit dem Auftreten der psychiatrischen Symptomatik assoziiert ist, welche dann gehäuft zu suizidalem Verhalten führt, statt mit der Neigung zu Suizid selbst, wäre es zu überlegen, für zukünftige Untersuchungen eine

Patientenkontrollgruppe mit ähnlicher Diagnosekonstellation ohne Suizidversuch in der Vorgeschichte hinsichtlich ihrer genetischen Variante in Codon 108 bzw. 158 des COMT-Gens der suizidalen Patientengruppe gegenüberzustellen. Die für diese Promotion durchgeführten Untersuchungen finden im Rahmen einer fortlaufenden Studie zu Suizidalität statt, durchgeführt von PD Dr. Dan Rujescu. Es werden ständig die Anzahl der teilnehmenden Probanden erhöht und insbesondere eine Kontrollgruppe aus psychiatrischen Patienten ohne Suizidversuch gebildet, sodass die Beantwortung weiterer Fragestellungen möglich wird.

Die Vergleichbarkeit unserer Patienten- mit der Kontrollgruppe wird gewährleistet, da nur deutschstämmige Probanden eingeschlossen wurden, sodass ethnische Differenzen weniger Einfluss auf die Ergebnisse haben.

5.2.2 Diskussion der verwendeten Fragebögen zur klinischen Datenerhebung

Die im Hause erstellten Anamnesebögen 1 und 2 nach PD Dr. Rujescu mit offenen und dichotomen Fragen wurden den Probanden beider Gruppen zur eigenen Bearbeitung entweder zu Hause oder in der Klinik ausgehändigt.

Auf diese Weise ist es möglich, detaillierte Angaben zu soziodemographischen Daten, zur Kranken- und Lebensgeschichte des Probanden und seiner Verwandten zu erhalten. Eine ausführliche Anamneseerhebung ist für die Beurteilung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie sowie den Erhalt der nötigen Informationen zur Person des Probanden unerlässlich. Es muss aber bedacht werden, dass ein Großteil der Informationen nicht auf seine Richtigkeit überprüfbar ist und auf die wahrheitsgemäße Beantwortung vertraut werden muss. Bei der Beantwortung von Fragen die Person oder Familie betreffend, kann es demnach dazu kommen, dass Befragte dazu neigen, nach sozialer Erwünschtheit zu antworten, negative Elemente zu verschweigen und somit Aussagen zu verfälschen [144]. Um genauere Informationen, die Familienmitglieder betreffend zu erhalten, wurde vom Interviewer gemeinsam mit dem Probanden das Family History Assessment Module FHAM bearbeitet, sodass durch gezieltes Nachfragen eruiert werden konnte, ob bei Verwandten jemals Symptome von Alkohol- oder Drogenmissbrauch- bzw. Abhängigkeit, depressiven oder manischen Episoden, einer Schizophrenie oder antisozialen Persönlichkeitsstruktur auftraten. Diese Informationen dienten einerseits als Ein-bzw. Ausschlusskriterium für die gesunde Kontrollgruppe, andererseits lieferte dieser Fragebogen detaillierte Informationen über die psychiatrische Familienanamnese der Patientengruppe.

Die Diagnostik zum Ausschluß bzw. Vorliegen einer psychiatrischen Diagnose nach DSM IV Achse I oder II bei den Probanden selbst erfolgte mittels der strukturierten Interviews SKID I und II. Damit wurden die Personen beider Gruppen auf sieben ausgewählte psychische Syndrome und zwölf Persönlichkeitsstörungen, wie sie im DSM IV Achse I und II definiert sind, geprüft. Dabei handelt es sich um eine operationalisierte Diagnostik nach DSM. Die darin definierten Krankheitskriterien werden in spezifische Fragen an den Probanden übersetzt. Von den Antworten ausgehend, ist eine zuverlässige Ableitung von psychiatrischen Diagnosen durch den Interviewer möglich [140]. Der Proband beantwortet die gestellten Fragen, welche Symptome des psychopathologischen Syndroms beinhalten mit ja oder nein. Kodiert wird aber nicht ausschließlich die Antwort des Probanden, sondern vielmehr die Gesamtbeurteilung des Interviewers [140]. Auf diese Weise kann eine gezielte Falschantwort des Patienten notiert, aber innerhalb des Gesamtbildes interpretiert werden. Diese Art der Informationscodierung setzt allerdings eine gute Einarbeitung des Untersuchers sowohl ins psychiatrische Fachgebiet als auch in die Handhabung des Interviews voraus. Die subjektive Gesamtbewertung durch den Untersucher, die letztendlich das bejahen oder verneinen der psychiatrischen Diagnose zur Folge hat, setzt sich aus den Antworten des Probanden, aber auch aus Informationen durch eingehendes Studium der Patientenakte sowie Befragung des behandelnden Arztes zusammen, sodass die korrekte Diagnosestellung sicher ist.

Neben der Erfassung des psychiatrischen Symptomenkomplexes wurden ausführlich die Fakten zum Suizidversuch der Patienten erfasst. Zur objektiven Dokumentation und Beurteilung der Suizidversuche der Patientengruppe wurde zum einen die Basisdokumentation suizidalen Verhaltens von Kulesa et al. [142], zum anderen die Intent Score Scale von Pierce [143] herangezogen. Die Basisdokumentation suizidalen Verhaltens dient vor allem der Erfassung persönlicher Angaben zum Patienten, zum Suizidversuch und zur Abschätzung des suizidalen Risikos bzw. Wiederholungsrisikos. Des weiteren gibt dieser Fragebogen dem Untersucher die Möglichkeit, sowohl das Ausmaß der objektivierbaren medizinischen Gefährdung als auch die soziodemographischen Daten des Patienten mitzuerfassen und so ein umfassendes Gesamtbild des Suizidenten und seiner Handlung zu erhalten. Mit der Intent Score Scale wird die Sterbeabsicht nach vorherrschender Tendenz von Autoaggression, Appell und Zäsur erfasst. In der Literatur gibt es wenig Konsens darüber wie die Suizidabsicht normativ gemessen werden sollte. Obwohl in einigen Studien vor allem die objektivierbare vitale Gefährdung durch die Tat als Maß für den Sterbewunsch beurteilt wird [145], ist in zahlreichen Untersuchungen die Intent Score Scale nach Pierce hierzu herangezogen worden.

Bei Patienten mit mehreren Suizidversuchen in der Vergangenheit wurde der mit der gewaltsamsten Methode oder dem stärksten Todeswunsch zur Beurteilung herangezogen, um vor allem die ernstgemeinten Suizidversuche zu erfassen. Möglicherweise führte dies dazu, dass in der vorliegenden Studie suizidale Handlungen mit vorwiegend autoaggressiver Tendenz überrepräsentiert sind. Andererseits gilt es zu bedenken, dass gerade Suizidenten mit harter Methode häufiger erfolgreich sind und der Suizid vollendet wird, sodass diese nicht in der Studie erfasst werden konnten.

Da es deutliche Hinweise dafür gibt, dass bestimmte Persönlichkeitsmerkmale gehäuft bei suizidalen Personen auftreten, wurde auch im Rahmen dieser Arbeit untersucht, ob gewisse Persönlichkeitseigenschaften mit der Allel- und Genotypfrequenz des V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen assoziiert sind.

Für die Erfassung der Persönlichkeitsmerkmale aller Probanden wurde die deutsche Fassung des MMPI II ausgewählt, da dessen Items eine große Bandbreite an psychiatrischen, medizinischen und neurologischen Störungen widerspiegeln. Dieser Fragebogen eignet sich für eine Assoziationsstudie, da er Persönlichkeitsfaktoren erfasst, die deutlich mit psychischen Problemen und Störungen in Beziehung stehen. Diese sind möglicherweise weniger polygen beeinflusst als nichtpathologische Persönlichkeitsmerkmale [146]. Der MMPI II ist wohl einer der wichtigsten Fragebögen zur Selbsteinschätzung von Persönlichkeitseigenschaften, da er über mehr als 60 Jahre aus empirischen Untersuchungen heraus regelmäßig überarbeitet wurde, in dem Sinne, dass Formulierungen geschlechtsneutral gestaltet, Textunklarheiten beseitigt und veraltete Inhalte modernisiert wurden. Daraus resultierten 566 Items, die ein umfassendes Persönlichkeitsprofil geben und in Inhalts- und Zusatzskalen strukturiert sind. Zudem enthält der MMPI II 3 Validitätsskalen, durch die ermittelt werden kann, ob der Proband nach dem Zufallsprinzip (F- (Seltenheit) Skala), gemäß einer bestimmten erwünschten Antworttendenz (L- (Lügen) Skala) oder abwehrend gegenüber psychischen Problemen antwortet (K- (Korrektur) Skala) (s. 3.3.1). Der MMPI II liefert somit objektive Testwerte und Profile, die sich auf eine gut dokumentierte Normierung stützen und verfügt darüber hinaus über interne Kontrollmechanismen (F-, L- und K- Skala; s.3.3.1), die mangelnde Kooperation, Lesefähigkeit oder Antwortbereitschaft seitens des Probanden aufdecken [144].

Jedoch ist auch hier ein vollständig objektives Antwortergebnis der Teilnehmer nur schwer zu erreichen, da Störfaktoren wie die Tendenz vieler Probanden im Sinne der sozialen Erwünschtheit zu antworten, nicht sicher auszuschließen sind. Ein weiteres Problem, das sich im Laufe unserer Untersuchungen häufiger zeigte, war die Länge des Fragebogens (566

Items). Der hohe Zeitaufwand für die Beantwortung aller Fragen führte zu abnehmender Motivation und Konzentration vor allem gegen Ende des Katalogs.

Bei psychiatrischen Patienten muss zudem von psychischen Tagesschwankungen ausgegangen werden, was bei der Beantwortung von Fragen zu emotionalen Befindlichkeiten und Persönlichkeitsvariablen die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erschwert. Um dies zu verhindern wurde versucht, Patienten möglichst zeitnah zum Entlasstermin oder in remittiertem Zustand zu interviewen. Allerdings war dies aufgrund äußerer Umstände nicht durchwegs möglich.

Durch die umfassende Verwendung standardisierter Fragebögen erhalten die dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen ein hohes Maß an Genauigkeit und Möglichkeit zur Differenzierung. Der Ansatz dieser Arbeit fokussiert auf mögliche Risikofaktoren für Suizidalität, im Sinne einer Assoziation des V108/158M *Single Nucleotide Polymorphismus* im COMT-Gen mit Suizidalität und Persönlichkeit. Da Suizid ein Phänomen aus multiplen Faktoren darstellt, wie beispielsweise das Diathese-Stress-Modell nach Mann verdeutlicht [5], wurden im Rahmen der gesamten Studie weitere Einflussgrößen auf suizidales Verhalten, wie somatische Erkrankungen, psychische Traumata in der Lebensgeschichte und die Frage nach Copingmöglichkeiten erfasst. Diese waren zwar nicht Gegenstand dieser Arbeit, sollten jedoch in weiteren Untersuchungen hinsichtlich ihrer Rolle bezüglich suizidalen Verhaltens geprüft werden. Dies verdeutlicht eine große finnische Studie, welche darlegt, dass mehr als 80% der Suizidopfer einschneidende, negative Lebensereignisse in der Zeit vor ihrem Tod hatten [7].

5.3 Interpretation der Ergebnisse zum V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen und Suizidalität

Durch immunohistochemische und bildgebende Verfahren konnte in zahlreichen Untersuchungen zweifellos gezeigt werden, dass catecholaminerge Neurone im peripheren und zentralen Nervensystem in neuroanatomischen Strukturen vorhanden sind, die bei der Verarbeitung von emotionalen und kognitiven Vorgängen und daraus resultierendem Verhalten, z.B. auch Suizid, maßgeblich sind [54;114]. Es ist naheliegend zu vermuten, dass die Wirkspiegel der Catecholamine, welche von der COMT Aktivität abhängen, die wiederum vom V108/158M SNP im COMT-Gen gesteuert wird, Einfluss auf diese emotionalen und rationalen Vorgänge haben.

Jedoch zeigte sich bei der Analyse der Daten des V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen weder bei der Allelverteilung (l oder h) noch bei der Genotypverteilung (h/h, h/l, l/l)

zwischen der Patientengruppe mit Suizidversuch und der gesunden Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied. Auch bei der Zusammenfassung der Genotypen homo- und heterozygot je für ein Allel (l/l, l/h) gegenüber (h/h) und entsprechend umgekehrt (h/h, h/l) gegenüber (l/l) erhielten wir keinen signifikanten Unterschied in der Genotypverteilung zwischen den beiden zu untersuchenden Gruppen.

5.3.1 Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur und mögliche Begründungen für vorliegendes Ergebnis

In unserer Untersuchung zeigten sich die Allele beim Vergleich der gesunden Kontrollgruppe mit der Suizidgruppe in ähnlicher Häufigkeitsverteilung. 50,3% bei den Kontrollen (KON) versus 52,3% l-Allelträger innerhalb der Suizidgruppe (SUZ) und 49,7% (KON) versus 47,7% (SUZ) h-Allelträger. Die Allelverteilung im V108/158M SNP ist somit kein signifikant unterschiedliches Merkmal zwischen der gesunden Kontrollgruppe und suizidalen Patienten. Das Resultat zur Allelverteilung unserer gesunden Probanden entspricht annähernd den Ergebnissen von Palmatier et al., der an einer global ausgewählten gesunden Stichprobe bei Europäern eine Häufigkeit von 56% für das l-Allel, gegenüber 44% für das h-Allel fand. Interessant bei seiner Untersuchung zur weltweiten Variation der Allelverteilung war, dass es diese ausgewogene Verteilung nur unter Europäern gibt, während bei Probanden aus allen anderen Erdteilen das h-Allel vorherrscht [147]. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass es wichtig ist, ethnisch homogene Probanden zu vergleichen, was in dieser Arbeit aber gewährleistet war durch den Einschluss allein deutschstämmiger Personen. Eine weitere Studie, durchgeführt an 198 schizophrenen Taiwanesen und 188 taiwanesischen Kontrollprobanden erbrachte ebenfalls keine Assoziation des SNP im COMT-Gen mit Suizidalität oder Gewalt sowohl innerhalb der Patientengruppe als auch zwischen den Gruppen [148]. Dies ist weitgehend konsistent mit den Ergebnissen einer anderen Untersuchung, die keine Assoziation zwischen dem V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen und Suizidalität erbrachte. Untersucht wurde eine psychiatrische, jedoch in ihren Diagnosen inhomogene Patientengruppe (N=51). 84% hatten mindestens einen Suizidversuch in der Vorgeschichte und ein hohes Risiko für zukünftige Suizidhandlungen [116]. In beiden Gruppen waren jedoch auch Nichteuropäer eingeschlossen, sodass sich aufgrund des ethnischen Unterschieds dieses Ergebnis nur bedingt mit Untersuchungen an europäischen Probanden vergleichen lässt. Die Allelhäufigkeit von suizidalen Patienten, verglichen mit gesunden Kontrollen, scheint allein nicht als Prädiktor für suizidales Verhalten geeignet zu sein.

Ausgehend von der Hypothese, dass die quantitative Verfügbarkeit catecholaminerger Transmitter in Zusammenhang mit suizidalen Verhalten steht, sollte auch bedacht werden, dass die alleinige Betrachtung des Catecholaminabbaus durch COMT zu sehr auf einen Ausschnitt des Metabolismus fokussiert. Sowohl die Wiederaufnahme in präsynaptische Neurone, als auch der Metabolismus durch die Monoaminoxidase A (MAO A) beeinflussen die Wirkspiegel der Catecholamine. Es wären weitere Studien von Interesse, die mögliche Gen-Gen Interaktionen catecholaminabbauender Enzyme bei Patienten mit Suizidversuch untersuchen. Diesen Ansatz verfolgte De Luca in seiner Studie, die sowohl eine mögliche Assoziation jeweils des VNTR Polymorphismus im MAO A Gen und des V108/158M SNP im COMT-Gen mit suizidalem Verhalten separat analysierte, als auch eine mögliche Interaktion der beiden Polymorphismen in Zusammenhang mit Suizidversuchen untersuchte. In 305 untersuchten Familien, von denen mindestens ein Mitglied die Diagnose einer bipolar affektiven Erkrankung aufwies, fand sich jeweils keine Assoziation der Polymorphismen mit suizidalem Verhalten, und auch kein additiver Effekt der beiden Genvarianten hinsichtlich des Risikos einen Suizidversuch zu begehen [149]. Dennoch war der Ansatz naheliegend, da wie oben erwähnt, beide Enzyme den Catecholaminmetabolismus bestimmen und deshalb ihre enge Interaktion berücksichtigt werden muss.

Andere Studien jedoch belegen einen Zusammenhang zwischen der COMT Aktivität, welche durch die h/l-Allelverteilung bestimmt wird, und Suizidalität. Dabei wurde allerdings die Suizidgruppe differenzierter betrachtet.

Ono et al. konnten belegen, dass bei der Differenzierung nach Geschlecht, eine Assoziation des SNP im COMT-Gen und Suizidalität nachweisbar ist. An 163 Suizidenten (112 männliche und 51 weibliche) konnte eine signifikant unterschiedliche Genotypverteilung des V108/158M SNP zwischen der männlichen Suizid- und Kontrollgruppe (159 männliche Personen) nachgewiesen werden. Der homozygote hh-Genotyp war bei den Suizidenten signifikant seltener vertreten als bei den gesunden Probanden. Dieses Ergebnis lässt einen protektiven Effekt des h-Allels bezüglich Suizid bei Männern vermuten. Diese Assoziation konnte innerhalb des weiblichen Kollektivs (51 Suizidentinnen vs. 223 Kontrollen) nicht nachgewiesen werden [20].

Des Weiteren scheint eine Differenzierung nach Wahl der Suizidmethode (hart gegen weich, s.1.2.3.1) wichtig zu sein. 150 der 163 von Ono analysierten Suizide, bei denen signifikant häufiger das l-Allel zu finden war, wurden mit harten Methoden verübt [20]. Dies ist in

Übereinstimmung mit einer von Rujescu et al. durchgeführten Studie an 149 diagnoseübergreifend rekrutierten Patienten mit Suizidversuch in der Vorgeschichte. Auch hier konnte keine signifikante Allel- oder Genotypfrequenz bei Patienten mit Suizidversuch im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Die Ergebnisse zeigen allerdings eine Modifizierung des Suizidphänotyps durch den COMT-Polymorphismus. Homozygote l-Allelträger waren unter den Patienten mit harter Methode überrepräsentiert [117].

Ebenso konnten bei einer Untersuchung an Patienten mit schizophrener oder schizoaffektiver Erkrankung ähnliche Ergebnisse erzielt werden. Auch hier war das l-Allel unter den Patienten mit hartem Suizidversuch signifikant häufiger [118].

Die Ergebnisse unterstützen diese Arbeit, da es scheint, dass der V108/158M SNP im COMT-Gen eher den Phänotyp suizidalen Verhaltens, im Sinne der Wahl einer harten, aggressiven Methode oder einer weichen, als die Neigung zum Suizid selbst beeinflusst. In der hier vorliegenden Studie war jedoch die Wahl der Suizidmethode nicht Gegenstand der Untersuchung, vielmehr galt es zu prüfen ob die Allelverteilung im V108/158M SNP ein Risikofaktor für Suizidhandlungen an sich darstellt, unabhängig von der Suizidmethode oder dem Geschlecht der Person.

Wie schon erwähnt, handelt es sich bei suizidalem Verhalten um ein multifaktoriell bedingtes Geschehen. Im Rahmen der Studie wurden weitere Aspekte zu den Umständen des Suizidversuchs wie negative Lebensereignisse, soziologische Aspekte und somatische Erkrankungen erfasst, die nicht Gegenstand der Fragestellung dieser Arbeit waren. In weiteren Untersuchungen zu möglichen Risikofaktoren für suizidales Verhalten wäre es eventuell richtungsweisend zu eruieren, inwieweit der V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen mit anderen personenbezogenen- und Umweltfaktoren assoziiert ist, die zu vermehrt suizidalem Verhalten führen können.

5.4 Interpretation der Ergebnisse zum V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen innerhalb der suizidalen Patientengruppe mit, versus ohne Suizidversuch in der Familie

Bei der Analyse der Daten zum Polymorphismus V108/158M im COMT-Gen innerhalb der suizidalen Patientengruppe war das h-Allel signifikant häufiger bei Patienten mit Suizidversuch in der Familie im Vergleich zu denen ohne suizidbelastete Familienanamnese. Auch bei der Genotypverteilung kam der h/h-Genotyp signifikant häufiger bei den suizidalen Patienten mit positiver Familienanamnese vor, verglichen mit denen ohne suizidales

Verhalten eines Familienmitglieds. Dieses Ergebnis spricht für eine Assoziation des h-Allels in Codon 108/158 des COMT-Gens mit Suizidalität bei Patienten, von denen mindestens ein Familienangehöriger ebenso suizidales Verhalten aufweist.

5.4.1 Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur und mögliche Begründungen für vorliegendes Ergebnis

Suizidales Verhalten tritt gehäuft in Familien auf. Diese Beobachtung hat zu der Hypothese geführt, dass Suizidalität eine erbliche Komponente aufweist. Mehrfach konnte dargelegt werden, dass die Neigung zum Suizid selbst vererbt wird, unabhängig von genetischen Faktoren, die mit der Entwicklung von psychiatrischen Erkrankungen in Verbindung stehen, welche gehäuft suizidales Handeln nach sich ziehen [71;150].

In Familienstudien kann die Suizidrate bzw. die Rate suizidalen Verhaltens (Suizid / Suizidversuch) bei Angehörigen suizidaler Probanden mit der bei Angehörigen nichtsuizidaler Kontrollpersonen verglichen werden. Trotz teilweise inhomogener Zusammensetzung der Gruppen in den verschiedenen Studien, welche sowohl Probanden mit Suizid oder Suizidversuch als Fallgruppe und psychiatrische oder gesunde Kontrollen in der Vergleichsgruppe zusammenfassen, ergeben sich durchweg sehr ähnliche Ergebnisse, die eine familiäre Häufung suizidalen Verhaltens bestätigen.

In einer Untersuchung von Baldessarini et al. wurden die Risikoschätzungen aus 21 Familienstudien zusammengefasst. Diese ergaben ein circa 5-fach höheres relatives Risiko hinsichtlich suizidalen Verhaltens für Angehörige von Personen mit suizidaler Handlung im Vergleich zu Angehörigen von Kontrollpersonen ohne suizidale Vorgeschichte. Auch bei strengerer Schätzung des Gesamtrisikoverhältnisses unter Anwendung einer metaanalytischen Methode bleibt ein 2,86-fach höheres Risiko bestehen [151].

Das Ergebnis vorliegender Arbeit wird auch von Auswertungen aus Adoptionsuntersuchungen unterstützt, die zeigen, dass 4,5% der leiblichen Verwandten von Suizidenten, die getrennt voneinander lebten, ebenfalls suizidale Handlungen begingen, gegenüber 0,7% bei den biologischen Verwandten nichtsuizidaler adoptierter Vergleichspersonen. Ein wesentlicher Anteil der Suizide bei den biologischen Verwandten erfolgte nicht in Zusammenhang mit diagnostisch identifizierbaren psychiatrischen Erkrankungen [76].

Auch Zwillingsstudien, deren Ziel es ist, zwischen umweltbedingten und genetischen Einflussfaktoren auf suizidales Handeln zu unterscheiden, belegen eine eindeutig genetische Komponente des Suizids [74;76]. Es wurden Konkordanzraten bezüglich Suizidalität von

11,3% bei monozygoten und 1,8% bei dizygoten Zwillingspaaren gefunden [74]. Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Studie von Zalsman mit 13% für monozygote und 0,7% für dizygoten Zwillingspaare [68]. In einer Metaanalyse von Roy et al. wurden 399 Zwillingspaare untersucht, von denen sich je ein Zwilling suizidiert hatte. 129 der Zwillingspaare waren monozygot und 270 dizygot. Die Konkordanzrate für Suizid lag auch hier bei den monozygoten Zwillingen mit 13,2 % statistisch signifikant höher als bei den dizygoten Zwillingen (0,7 %) [69].

Es konnte also mehrfach das Vorhandensein einer genetischen Komponente von Suizidalität belegt werden. Es wird aber die Vermutung geäußert, dass es sich hierbei um ein polygenetisch mitbedingtes Phänomen handelt, zu dem verschiedene Neurotransmittersysteme mit ihren genetisch variablen Grundlagen beitragen [68]. So ist anzunehmen, dass nicht genetische Unterschiede im catecholaminergen Transmittersystem allein für die Vererbung suizidalen Verhaltens verantwortlich sind. Aufgrund der cerebralen Transmittermodulation von COMT in Regionen in denen rationale, kognitive und emotionale Vorgänge gesteuert werden, ist COMT aber als Suizid mitbedingendes Enzym naheliegend. In unseren Untersuchungen zeigte sich eine Assoziation zwischen dem h-Allel des V108/158M SNP im COMT-Gen und einer positiven Suizidfamilienanamnese. Möglicherweise kann dieser Zusammenhang als Prädiktor für Suizidalität interpretiert werden.

In weiteren Untersuchungen sollte differenziert werden, welche Verwandten, welchen Grades, ebenso zu Suizid neigen, und dann, sofern möglich, deren Allelverteilung im V108/158M SNP bestimmt werden. So ließe sich der Zusammenhang des SNP im COMT-Gen mit suizidalem Verhalten in der Familie genauer differenzieren und als Risikofaktor für Suizidneigung bestätigen. Es sollte auch untersucht werden, ob bei diesen Verwandten die gleiche psychiatrische Diagnose vorliegt wie beim Patienten, um auszuschließen, dass diese als Ursache für suizidales Handeln vererbt wurde. Denn es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Suizide gehäuft in Familien vorkommen, die eine positive Anamnese für eine endogene Depression aufweisen. Allerdings zog diese Diagnose nicht zwingend eine Häufung von Suiziden nach sich [70]. Weitere Familienstudien belegten, dass Kinder von Eltern mit suizidalem Verhalten, insbesondere vollzogenem Suizid, aber auch mit kriminellem Verhalten, Gewaltanwendung in der Familie und psychiatrischen Diagnosen ein erhöhtes Risiko aufweisen, selbst Suizid zu begehen [71;72].

Weitere Familienstudien deuten darauf hin, dass die Häufung suizidalen Verhaltens innerhalb von Familien möglicherweise über die Veranlagung beziehungsweise Neigung zu impulsiv-

aggressivem Verhalten vermittelt wird, also durch einen genetisch bedingten Verhaltensphänotypen, der zu suizidalem Verhalten prädisponiert [152;153].

Nach dem Diathese-Stress-Modell von Mann können Stressfaktoren wie Lebenskrisen, bei vorhandener Veranlagung zur Genese einer Suizidhandlung beitragen [5]. Es wäre denkbar, dass ein suizidale Handlung in der Familie als extremer Stress vom Patienten empfunden wird, woraus durch Interaktion mit weiteren anlagebedingten oder äußeren Faktoren, die eigene Suizidalität entstehen kann. Ob die suizidale Familienanamnese ein einschneidend negatives, belastendes Lebensereignis für den Patienten darstellt, das für die Entwicklung eigener suizidaler Pläne maßgeblich war, sollte in weiteren Studien untersucht werden. Wäre es der Fall, dass Suizidalität in der Familie als emotionaler Stress empfunden wird, ist die Vermutung naheliegend, dass Änderungen in Systemen, welche die Stressantwort vermitteln, die Pathogenese suizidalen Verhaltens mitbestimmen.

Die Fähigkeit, flexibel zu denken und Probleme zu lösen, kann Teil der Stressverarbeitung sein. Diese kognitiven Vorgänge finden vor allem im frontalen Cortex statt, wo catecholaminerge Neurone, deren Transmitterlevel wiederum vom V108/158M SNP im COMT-Gen beeinflusst werden, in die Signalübertragung involviert sind. Eine Untersuchung an Patienten mit versuchtem Suizid zeigte, dass das Denken dieser Patienten auf den Todeswunsch eingeengt, von starkem psychischen Schmerz, Hoffnungslosigkeit, negativen Gedanken an die Zukunft und fehlender Problemlösungsfähigkeit bestimmt war [154].

Kognitive Flexibilität und die Fähigkeit zur Problemlösung könnten entscheidend sein, um suizidale Handlungen zu verhindern und alternative Lösungen zu finden, sind aber möglicherweise bei h-Allelträgern unzureichend ausgeprägt.

Diese Vermutung wird von einer Untersuchung von Egan et al. bekräftigt, die sowohl bei schizophrenen als auch bei gesunden l-Allelträgern im Vergleich zu h-Allelträgern, ein besseres Abschneiden im Wisconsin Card Sorting Test (WCS) zeigte, der kognitive Stabilität und Flexibilität untersucht [131]. Aus dem Vorliegen des l-Allels würde eine geringere COMT-Aktivität und ein verminderter Catecholaminabbau resultieren. Ähnliche Beobachtungen konnten auch an Mäusen gemacht werden, denen Tolcapone, ein COMT-Hemmer verabreicht wurde. Sie hatten eine deutlich verbesserte Fähigkeit, die Aufmerksamkeit von einem auf einen anderen Stimulus zu richten [155].

Neben Stress können suizidale Handlungen in der Familie negative Emotionen wie Ärger auslösen. Cerebrale Strukturen, in denen COMT und seine Substrate vorkommen, sind in emotionale Vorgänge involviert [109]. Es konnte gezeigt werden, dass Individuen mit schizophrener oder schizoaffectiver Erkrankung und homozygotem h-Genotyp über starken

momentanen, zustandsabhängigen Ärger berichteten und diesen vor allem nach innen gegen die eigene Person richteten, was sich in gewaltsamen Suizidversuchen äußerte [117]. Die individuelle emotionale Verarbeitung von familiärer Suizidalität ist möglicherweise genetisch durch den V108/158M SNP im COMT-Gen moduliert, was Gegenstand weiterer Untersuchungen sein könnte.

5.5 Interpretation der Ergebnisse zum V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen innerhalb der suizidalen Patientengruppe, differenziert nach psychiatrischer Diagnose

Ergebnisse mehrerer Studien ließen eine Mitbeteiligung von veränderten Catecholaminspiegeln bei der Genese psychiatrischer Erkrankungen und suizidalem Verhalten annehmen [26;156]. Da möglicherweise die diagnoseübergreifend zusammengefasste Patientengruppe bei der Frage nach einer Assoziation des V108/158M SNP mit Suizidalität ein zu inhomogenes Kollektiv darstellt, wurde diese nach Diagnosen differenziert. Die Patienten wurden in drei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 umfasste Patienten mit schizophrener oder schizoaffektiver Störung, Gruppe 2 solche mit affektiver Störung (subsummiert wurden Anpassungs- und bipolare Störungen, sowie diagnostizierte *Major Depression Episode*) und Gruppe 3 Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPS). Auch nach Differenzierung der Probanden innerhalb der suizidalen Patientengruppe nach ihrer psychiatrischen Diagnose zeigte sich bei der Analyse der Daten zum Polymorphismus V108/158M im COMT-Gen weder bei der Allelverteilung (l oder h) noch bei der Genotypverteilung (h/h, h/l, l/l) ein signifikanter Unterschied in einer der Diagnosegruppen. Selbe Ergebnisse erhielten wir, wenn man in allen drei Gruppen die Allelträger, je homo- und heterozygot für ein Allel zusammengefasst, mit der jeweils anderen homozygoten Genotypgruppe verglich ((l/l, l/h) gegenüber (h/h) und entsprechend umgekehrt (h/h, h/l) gegenüber (l/l)).

5.5.1 Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur und mögliche Begründungen für vorliegendes Ergebnis

Verschiedene psychiatrische Erkrankungen konnten mit einer Mikrodeletion auf Chromosom 22q11, wo sich auch das COMT Gen befindet, in Zusammenhang gebracht werden. Die Zahl psychopathologischer Manifestationen, insbesondere psychotische, affektive und Angsterkrankungen bei Patienten mit 22q11 Mikrodeletion, und die Rolle von COMT im

Catecholaminabbau, lassen eine Beteiligung des COMT-Gens an der Genese psychiatrischer Erkrankungen vermuten. Die Störung des Dopaminhaushaltes wird als Schlüsselfunktion bei der Pathogenese von psychotischen Erkrankungen angesehen [8]. Es konnte eine erhöhte Prävalenz für Schizophrenie bei Patienten mit Mikrodeletion in Chromosom 22 festgestellt werden [124]. Zudem beinhaltet das phänotypische Spektrum von Patienten mit Velo-Cardio-Facialem Syndrom (VCFS), bei denen auf Chromosom 22q11 eine Deletion vorliegt, schwere psychiatrische Erkrankungen, wie z.B. Schizophrenie und bipolar affektive Syndrome [157]. Einige Autoren zeigen eine Assoziation des Val/Met SNP im COMT-Gen mit der Diagnose Schizophrenie [134;158]. Sowohl der Genotyp h/h [134], als auch die h-Allelfrequenz [158] waren in der schizophrenen Patientengruppe signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe. Es muß jedoch berücksichtigt werden, dass die Probanden diverser Studien unterschiedlicher Ethnizität sind und somit eventuell nicht vergleichbare genetische Anlagen haben. Zudem kann der Val/Met SNP im COMT-Gen mit den Unterformen der Schizophrenie in unterschiedlichem Maße assoziiert sein, sodass für einen unmittelbaren Vergleich eine Differenzierung diesbezüglich stattfinden sollte [134]. Die Ergebnisse o.g. Studien [134;158] gehen auch mit der „Dopaminhypothese“ [8] der Schizophrenie nicht konform. Das h-Allel im COMT-Gen kodiert für die Enzymvariante mit hoher Aktivität, was einen vermehrten Dopaminabbau bedeuten würde. Aus biochemischer Sicht wird aber eine Überaktivität zentralnervöser dopaminergere Strukturen im mesolimbischen System als wichtigstes Korrelat akuter schizophrener Psychosen angenommen [8].

In einer Studie an taiwanesischen Probanden konnte keine Assoziation des *Single Nucleotide Polymorphismus* mit der Diagnose einer Schizophrenie nachgewiesen werden [148]. Eine mögliche Erklärung könnte darin bestehen, dass die Modulation der Catecholaminspiegel nicht allein durch den V108/158M SNP im COMT-Gen für die verfügbare Menge von Dopamin und die Genese der Schizophrenie entscheidend ist. Früher wurde davon ausgegangen, dass ein quantitativer Dopaminüberschuss bei der Pathogenese der Schizophrenie entscheidend ist. Andere Untersuchungen räumen aber ein, dass eher eine Hypersensibilität der postsynaptischen Dopaminrezeptoren (D2) oder ein relatives Überwiegen von Dopamin im Vergleich zu anderen Neurotransmittern ursächlich sein könnte [26;159].

Es gibt Hinweise, dass bei affektiven (uni- oder bipolaren) Erkrankungen ein Amin-Defizit im zentralen Nervensystem vorliegt. Im Liquor depressiver Patienten wurden erniedrigte Serotonin- und Noradrenalinmetaboliten nachgewiesen [26;160]. Auf der Hypothese des Amindefizits bei affektiven Erkrankungen wäre es naheliegend, dass womöglich der

V108/158M SNP im COMT-Gen, welcher die Aktivität des aminmetabolisierenden Enzyms beeinflusst, in Assoziation zu affektiven Erkrankungen steht. Die Ergebnisse verschiedener Studien sind jedoch uneinheitlich.

Bei einigen Patienten mit bipolar affektiver Erkrankung fand man ein vermehrtes Vorliegen des l-Allels, welches für Methionin codiert und somit zu einer 3-4 fach niedrigeren COMT Aktivität führt als bei Vorliegen des h-Allels [156]. Genauso wurden bei japanischen Patienten mit unipolarer Depression signifikant niedrigere COMT-Aktivitätslevel gefunden, als bei einer gesunden Vergleichsgruppe, was zu erhöhten Catecholaminspiegeln führen würde [161]. Dagegen konnten in einer Untersuchung an postmortalem Kleinhirngewebe von 45 Patienten mit den Diagnosen Schizophrenie, Depression oder bipolare affektive Erkrankung, verglichen mit dem Gewebe von 15 gesunden Kontrollpersonen, keine signifikanten Unterschiede in Genotyp oder Expressionslevel von COMT nachgewiesen werden [162]. In einer weiteren Studie mit 107 bipolar affektiv Erkrankten, 62 Probanden mit unipolarer Depression und 121 gesunden Kontrollen wurde ebenso kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Allel- bzw. Genotypfrequenz des SNP an Position 108/158 im COMT-Gen zwischen Patienten und Kontrollen nachgewiesen [163]. Eine Ursache für die negativen Assoziationsergebnisse könnte womöglich darin bestehen, dass das beschriebene Amindefizit bei Patienten mit affektiven Erkrankungen aus einer verminderten Transmitterausschüttung resultiert, und nicht vom Aktivitätslevel eines der metabolisierenden Enzyme bestimmt wird. Jedoch wäre hierzu eine weiterführende Untersuchung sinnvoll, inwieweit das catecholaminabbauende Enzym MAO A die Transmitterreduktion bestimmt und gegebenenfalls eine Assoziation affektiver Erkrankungen mit Polymorphismen im Gen dieses Enzyms existiert.

Eine weitere mögliche Ursache für die fehlende Assoziation des Val/Met SNP im COMT-Gen und affektiven Erkrankungen ist die isolierte Betrachtung des SNP im COMT-Gen. Catecholamine stellen aber in den Regionen des zentralen Nervensystems, die für kognitive und emotionale Vorgänge verantwortlich gemacht werden kein isoliertes Transmittersystem dar. Assoziations- und Familienstudien haben den Einfluss diverser genetischer Marker auf psychiatrische Erkrankungen und Suizidalität bestätigt. Es wurde jedoch kein spezifischer Genlocus identifiziert, der signifikant mit Suizidalität assoziiert war. Vielmehr wird vermutet, dass verschiedene Gene des catecholaminergen und serotonergen Transmittersystems jeweils die Vulnerabilität für die Entstehung von Depression, Aggression oder Gewalt erhöhen können, möglicherweise aber erst durch Interaktion miteinander, aber auch mit weiteren endogenen und Umweltfaktoren, suizidales Verhalten begünstigen [68].

Da die Borderline Persönlichkeitsstörung zu den drei häufigsten Diagnosen in unserer suizidalen Patientengruppe zählte, soll im folgenden ein Überblick über die Ergebnisse anderer Studien bezüglich einer Assoziation des V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen mit der Persönlichkeitsstörung oder Symptomen der Störung gegeben werden.

Der Zusammenhang von individuell höheren oder niedrigeren Catecholaminleveln und Affektstörungen wurde bereits dargelegt. Bei der Borderline-Persönlichkeitsstörung gilt eine Störung der Affektregulation als pathognomonisch, mit einer niedrigen Reizschwelle für interne und externe emotionsinduzierende Ereignisse [26]. Es könnte durchaus sein, dass aufgrund der Rolle der Catecholamine bei der Affekt- und Bewusstseinsverarbeitung im ZNS, der genetisch determinierte Metabolismus dieser Transmitter bei der Genese einer BPS entscheidend sein könnte in Zusammenschau mit einer Interaktion von weiteren zentralen neurobiologischen Vulnerabilitätsfaktoren und Umweltfaktoren. Bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung findet man häufig Missbrauch (86%), insbesondere seitens der Eltern, Unfähigkeit zur Kommunikation von Erlebtem sowie mangelhafte Integration primitiver Selbst- und Objektvorstellungen zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr. Bei dieser Störung, die die gesamte Persönlichkeit des Patienten durchsetzt, sind nach Ansicht psychodynamischer Schulen, Erfahrungen in der frühkindlichen Phase, in der inter- und intrapersonelle Prozesse als Abwehrmechanismen eingesetzt werden, von besonderer Bedeutung. Neurobiologische Vulnerabilitätsfaktoren tragen zur Entstehung und Aufrechterhaltung des komplexen Krankheitsbildes bei. Dem neuro-behavioralen Modell der Störung liegt die These zugrunde, dass die andauernde Traumatisierung und fehlende Kommunikation auf neurobiologischer Ebene zu einer Hypersensitivierung subkortikaler basaler Zentren, z.B. des limbischen Systems führt [164]. Diese Strukturen sind auch für die Ausprägung des emotionalen Gedächtnisses von großer Bedeutung [115]. Es kommt zur Aktivierung insbesondere des limbischen Systems und in der Folge zur Produktion hochemotional gekoppelter Bilder bei Darbietung bestimmter Sinnesreize. Zudem kommt es bei Patienten mit Borderline Persönlichkeitsstörung in der Folge zu einer Übererregbarkeit des autonomen Nervensystems allein bei der Erinnerung an das Trauma, das dann realitätsnah erlebt wird [164]. Es ist möglich, dass catecholaminerge Transmitter in die Erkrankung involviert sind, da sie in den zentralen Strukturen vorkommen, die bei der Pathogenese der Erkrankung entscheidend sind. Ob der *Single Nucleotid Polymorphismus* in Codon 108/158 im COMT-Gen und dadurch variierende Aktivitätslevel der Catecholamine mit den Pathomechanismen der Borderline Persönlichkeitsstörung assoziiert ist und zu gesteigerter Suizidalität führt, könnte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. In der vorliegenden Arbeit lässt sich darüber keine Aussage

treffen, da die Differenzierung nach den drei Diagnosehauptgruppen innerhalb der suizidalen Patientengruppe aus deskriptiven Gründen erfolgte, da diese am häufigsten vertreten waren. Die Fallzahlen der einzelnen Diagnosegruppen waren jedoch zu klein um eine Aussage über eine mögliche Assoziation einer der psychiatrischen Erkrankungen mit dem Polymorphismus V108/158M im COMT-Gen zu erhalten. Es werden jedoch fortlaufend im Rahmen der Suizidstudie Patienten rekrutiert, um diese Fragestellung zu erörtern.

5.6 Interpretation der Ergebnisse zum V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen bezüglich Persönlichkeitsmerkmalen, die mit dem MMPI II erfasst werden

Aus den vielen Definitionsversuchen zum Persönlichkeitsbegriff, soll in diesem Zusammenhang die von Lösel (1985) angeführt werden: „Persönlichkeit ist ein aus dem Verhalten erschlossenes, bei jedem Menschen einzigartiges, relativ überdauerndes System von Dispositionen, das sich allmählich aufbaut, verändert und in Wechselwirkung mit situativen Merkmalen jeglichem aktuellen psychischen Geschehen und Verhalten des Individuums zugrunde liegt.“

Als oben genannte Disposition lässt sich der vererbliche Anteil bezeichnen, welcher bei der Entstehung der Persönlichkeit mit ca. 40-60% beziffert wird [80]. Es ist naheliegend, eine Assoziation des V108/158M SNP im COMT-Gen und Persönlichkeit anzunehmen, da sowohl die catecholaminergen Substrate von COMT, als auch das Enzym selbst, im gesamten ZNS, aber vor allem in den cerebralen Strukturen nachweisbar sind, die für kognitive und emotionale Vorgänge wie Aggression, Affektverhalten, Bewusstsein und Motivation verantwortlich sind. Von Bedeutung sind hierbei insbesondere das limbische System (Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Gyrus cinguli, Corpus amygdaloideum und Corpora mamillaria), und der präfrontale Cortex. Striatum und Substantia nigra sind Teil der Basalganglien, welche ebenso über dopaminerge Fasern kommunizieren und die zentrale Schaltstelle motorischer Impulse darstellen [122]. Informationen werden über sensorische Fasern in einem weitverzweigten Netzwerk des ZNS weiterverarbeitet, gefiltert und moduliert, bis über den efferenten neuronalen Weg eine Reaktion im Sinne von Verhalten entsteht, welches Ausdruck unserer Persönlichkeit ist. Obwohl es naheliegt, dass COMT aufgrund seiner Modulation des catecholaminergen Systems Persönlichkeitszüge beeinflusst, zeigte sich in den zehn Hauptskalen des MMPI II kein signifikanter Unterschied in der Genotypverteilung (h/h, h/l, l/l) aller teilnehmenden Probanden. Es wurde der MMPI II als Persönlichkeitsinventar verwendet, da dieser Fragebogen vor allem überdauernde

Charaktereigenschaften abfragt, weniger momentane, emotional beeinflusste Merkmale. Es wurden die Antwortprofile aller Probanden mit der Genotypverteilung korreliert, um zu überprüfen ob in einer oder mehreren Persönlichkeitsskalen ein Genotypmuster signifikant häufiger vorkommt. Dieses Ergebnis zeigt keine Assoziation zwischen dem V108/158M Polymorphismus im COMT-Gen und den untersuchten Persönlichkeitsmerkmalen, die auch ängstliche, aggressive oder impulsive Merkmale beinhalten, welche Risikofaktoren für suizidales Verhalten darstellen können.

5.6.1 Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur und mögliche Begründungen für vorliegendes Ergebnis

Verschiedene Studien geben eindeutige Hinweise für den Einfluss des COMT V108/158M SNP auf Persönlichkeitsmerkmale, die gehäuft mit Suizidalität assoziiert sind. Anhand eines neuropsychologischen Tests, des *Wisconsin Card Sorting Test* (WCS), welcher unabhängig von allgemeiner Intelligenz oder psychiatrischen Erkrankungen die Funktionsfähigkeit des präfrontalen Cortex wiedergibt, zeigte sich, dass h-Allelträger schlechter als Individuen mit l-Allel abschnitten. Dies war bei Schizophrenen und Gesunden der Fall, jedoch wurde der Anteil an der Varianz des Merkmals nur mit 4,1% beziffert. Das bessere Resultat der l-Allelträger im WCS wurde mit einer besseren zentralen Verfügbarkeit von Dopamin begründet, welche die kognitive Funktion im PFC verbessert [165].

Es ist naheliegend zu vermuten, dass insbesondere in zentralen Strukturen wie dem limbischen System, die der Aggressions- und Impulskontrolle dienen, individuelle Unterschiede der Catecholaminlevel, bedingt durch den genetisch determinierten vermehrten bzw. verminderten Abbau, maßgeblich zur Ausprägung von Persönlichkeitsmerkmalen beitragen. Aggression und Impulsivität sind Teil verschiedener Persönlichkeitspathologien wie Hysterie oder Hypomanie, welche aber in unserer Untersuchung keine signifikanten Unterschiede in der Allelhäufigkeit zeigten.

Lachman dagegen fand an einer Gruppe von schizophrenen bzw. schizoaffektiv Erkrankten, die wiederholt durch aggressives oder gewalttätiges Verhalten aufgefallen waren, einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen des l-Allels und aggressivem Verhalten [120]. Auch an heterozygoten COMT knock out Mäusen konnten sowohl erhöhte Dopaminspiegel im präfrontalen Cortex, als auch vermehrt aggressives Verhalten beobachtet werden [113]. Diese Ergebnisse könnten möglicherweise darauf hindeuten, dass bei l-Allelträgern aus gesteigerten Dopaminleveln Aggression und verminderte Impulskontrolle

resultiert. Diese Persönlichkeitsmerkmale wiederum spielen eine große Rolle bei suizidalen Handlungen [5;87].

In anderen Studien zeigte sich ebenfalls ein erhöhtes Risiko für aggressives und gefährdendes Verhalten bei Schizophrenen, homozygot für das l-Allel, im Vergleich zu den Homozygoten h-Allelträgern [121;135].

Ergebnisse von Jones et al. jedoch zeigen, dass aggressives Verhalten bei Schizophrenen durch Homozygotie für das h-Allel begünstigt wird [166]. Anhand der *Overt Aggression Scale* konnte an 180 schizophrenen Probanden eine Assoziation des h-Allels mit Fremd- und Eigenaggression nachgewiesen werden. Diese bidirektionalen Ergebnisse werden von einer von Rujescu et al. durchgeführten Studie unterstützt. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit harter Suizidmethode, Homozygote für das l-Allel überrepräsentiert waren, jedoch Homozygote für das h-Allel im *State-Trait Anger Expression Inventory (STAXI)* häufiger über nach innen gerichteten und intensiver erlebten Ärger berichteten [117].

Diese scheinbar widersprüchlichen Beobachtungen könnten mit dem Ansatz von Harris et al. erklärt werden. In dem untersuchten Patientenkollektiv wiesen die heterozygoten h/l-Genotypträger im *Logical memory test* als Nachweis der kognitiven Leistung und Fähigkeit zu rationalem Denken, die besten Ergebnisse auf. Übereinstimmend mit anderen Studien stellt er die Hypothese auf, dass es sich mit der Verwertbarkeit des präfrontalen Cortex von Dopamin wie mit einer umgekehrten U-Kurve verhält. Sowohl zu wenig als auch exzessiv viel verfügbarer Transmitter führt zu suboptimaler Verwertung und somit zu Leistungseinschränkungen im ZNS, welche sich in abnormem, psychopathologischem Verhalten äußern können [167]. Diese Ergebnisse belegen einen potentiellen Einfluss des V108/158M SNP auf pathologische Persönlichkeitszüge, jedoch gilt es zu beachten, dass die Probandenkollektive der verschiedenen Studien äußerst heterogen zusammengesetzt sind, und jeweils unterschiedliche Tests zur Persönlichkeitserfassung verwendet wurden. Somit sind die Resultate nur eingeschränkt zu vergleichen und entsprechen nicht unmittelbar den mit dem MMPI II erfassten Persönlichkeitsmerkmalen.

Aufgrund der cerebralen Verteilung von COMT und dem möglichen Effekt auf emotionale und kognitive Fähigkeiten, untersuchte die Arbeitsgruppe von Smolka den Zusammenhang der Genotypverteilung von COMT und der Verarbeitung von emotionsauslösenden Stimuli in der Amygdala und im präfrontalen Cortex. Diese persönlichkeitsbezogene Verarbeitung kann dann wiederum in unterschiedlichem Verhalten ihren Ausdruck finden. An 35 gesunden Probanden konnte mittels f-MRT eine positive Korrelation zwischen niedriger COMT-Enzymaktivität (l-Allelträger) und der limbischen bzw. präfrontalen Aktivität auf emotional

negative Stimuli nachgewiesen werden. Bei der Präsentation von Stimuli auf die eine positive Gefühlsregung erwartet werden konnte, zeigte sich keine Korrelation zwischen Genotyp und cerebraler Aktivitätsänderung [168]. Es scheint eine Korrelation zwischen dem Vorliegen des l-Allels und der kognitiv/emotionalen Verarbeitung von negativen Stimuli aus der Umwelt zu bestehen. Die Art wie von außen wahrgenommene sensorische Reize verarbeitet werden, ist Teil unserer Persönlichkeitsstruktur und kann möglicherweise suizidales Verhalten begünstigen.

Ein weiterer Ansatz, der mit dem MMPI II repräsentiert wird, ist die Frage, ob Introversion im Gegensatz zu Extraversion mit dem Vorliegen eines Genotyps und eventuell suizidalem Verhalten korreliert. Auch hier war unser Ergebnis negativ, obwohl es in der Literatur Hinweise auf eine Assoziation gibt. Späte beschreibt ein Fehlen alternativer Kommunikationsmöglichkeiten als Persönlichkeitsvariable, die suizidales Verhalten begünstigt [87;169]. Dies wurde 2004 von Horesh et al. bestätigt, indem sie zeigten, dass Jugendliche, die Schwierigkeiten haben, Gefühle und Gedanken zu kommunizieren häufiger zu suizidalem Denken und Verhalten neigen [87;170]. Allerdings wurden diese Ergebnisse nicht mit dem vorliegenden COMT Genotyp korreliert, sodass keine unmittelbar vergleichende Aussage möglich ist.

Das Ziel von Assoziationsstudien ist es, Hinweise zu erhalten, wie sich genetische Polymorphismen auf bestimmte Merkmale, im Falle der vorliegenden Studie auf Suizidalität und Persönlichkeit, auswirken. Dabei kann man um so eher eine Assoziation beobachten, je genauer das Merkmal definiert ist. Auch wenn die vorliegende Untersuchung keine Assoziation des V108/158M SNP im COMT-Gen mit den untersuchten Persönlichkeitsmerkmalen zeigt, weißt die Studienlage stark daraufhin, daß der COMT Polymorphismus relevant die Funktion des ZNS und insbesondere des dopaminergen Systems, Persönlichkeitseigenschaften und Suizidalität beeinflusst. In dieser Untersuchung liegt eine Assoziation des COMT V108/158M Polymorphismus und positiver suizidaler Familienanamnese der Patienten mit eigenem suizidalem Verhalten vor, was die Annahme einer erblichen Komponente von Suizidalität unterstützt [151].

6 Zusammenfassung

Nach Schätzungen der WHO sterben etwa eine halbe Million Menschen weltweit am Suizid. Die Rate der Suizidversuche wird auf das zehnfache geschätzt [8]. Nach Angaben des statistischen Bundesamtes suizidierten sich in Deutschland im Jahr 2004 nahezu 11.000 Personen. Suizidales Verhalten stellt ein schwerwiegendes gesundheitliches Problem dar. Ziel ist es, Risikofaktoren zu identifizieren, die die Genese von Suizidalität begünstigen und gegebenenfalls daraus therapeutisch, präventive Ansätze zu entwickeln. Zahlreiche Studien liefern Hinweise, dass suizidales Verhalten komplex und multifaktoriell bedingt ist, zu dessen Entstehung neben psychiatrischen Erkrankungen und Persönlichkeitsmerkmalen auch lebenssituative, psychosoziale und neurobiologische beziehungsweise genetische Faktoren beitragen. Epidemiologische Untersuchungen weisen auf eine von psychiatrischen Erkrankungen unabhängige genetisch determinierte Vulnerabilität für suizidales Verhalten hin. Der vererblich bedingte Anteil an suizidalem Verhalten wird in der Literatur mit 40-60% beziffert wird, sodass es von besonderem Interesse ist, mit dem Merkmal Suizid assoziierte Gene oder ihre maßgeblichen Allelvarianten zu finden, wobei von einer polygenetisch begingten Veranlagung ausgegangen wird.

Neurobiologische Untersuchungen bekräftigen eine catecholaminerge, insbesondere dopaminerge Dysfunktion im Zusammenhang mit suizidalem Verhalten selbst, aber auch mit der Genese psychiatrischer Erkrankungen, veränderter kognitiver Leistungsfähigkeit und der Ausprägung verschiedener Persönlichkeitsmerkmale wie Impulsivität, Aggressivität oder Ärger. Diese Merkmale sind gehäuft mit suizidalem Verhalten assoziiert.

Eine catecholaminerge Dysfunktion kann unter anderem durch verstärkten oder verminderten Metabolismus der Transmitter und Hormone zustande kommen. Die Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT) ist eines der catecholaminabbauenden Enzyme, deren Aktivität von einem *Single Nucleotide Polymorphismus* bestimmt wird. Homozygotie für das l- anstelle des h-Allels führt durch einen Austausch der Purinbase Guanin durch Adenin in der DNA, zur Substitution der Aminosäure Valin durch Methionin an Position 108 des löslichen beziehungsweise an Position 158 des membrangebundenen Proteins, wodurch die Aktivität des Enzyms um ein 3-4 faches verändert wird und so maßgeblich die Wirkspiegel der sezernierten Catecholamine beeinflusst werden.

Aufgrund dieser Zusammenhänge wurde in der vorliegenden Arbeit eine Assoziationsstudie im Fall-Kontroll-Design zum *Single Nucleotid Polymorphismus V108/I58M* im COMT-Gen und Suizidalität, beziehungsweise Persönlichkeit durchgeführt.

Verglichen wurde eine Patientengruppe (N = 151) mit psychiatrischer Diagnose (Schizophrenie, affektive Erkrankung oder Borderline Persönlichkeitsstörung) und mindestens einem Suizidversuch in der Vorgeschichte mit einer gesunden Kontrollgruppe (N = 319). Mittels standardisierter Fragebögen wurden Daten zu psychiatrischen Diagnosen nach DSM-IV, zur Familienanamnese und zu Persönlichkeitsmerkmalen nach dem MMPI II erfasst. Die Genotypisierung der aus dem Blut gewonnenen DNA der Probanden beider Gruppen wurde mittels PCR durchgeführt.

Beim Vergleich des suizidalen mit dem gesunden Kollektiv zeigte sich keine Assoziation des SNP mit suizidalem Verhalten. Ebenso fanden wir keine Assoziation nach Unterteilung der Patientengruppe in die drei oben genannten diagnostischen Subgruppen zur genaueren Differenzierung. Auch gab es keine Korrelation mit dem Vorliegen eines bestimmten Persönlichkeitsmerkmals, welches möglicherweise die Suizidneigung beeinflusst.

Jedoch lag bei Patienten mit suizidaler Familienanamnese das h-Allel in Codon 108 bzw. 158 des COMT-Gens signifikant häufiger vor, als bei denen ohne suizidale Familienvorgeschichte. Die positive Assoziation mit familiärer Disposition deutet auf eine mögliche Rolle des V108/158M SNP im COMT-Gen als Teil der genetischen Komponente hin, über die die familiäre Transmission suizidalen Verhaltens vermittelt wird. In weiteren Untersuchungen sollte die Familienanamnese weiter vertieft werden, um zu differenzieren, ob die Neigung zum Suizid selbst vererbt wird, oder vielmehr in Zusammenhang stehende Faktoren. Dazu sollte bestimmt werden, welcher Verwandtschaftsgrad bei den Angehörigen mit suizidalem Verhalten vorliegt, ob der Patient Umweltfaktoren mit demjenigen Verwandten teilte und ob Suizidalität möglicherweise über die Vererbung einer familiär gehäuft vorkommenden, psychiatrischen Erkrankung resultiert. Ferner könnte weiterführend anhand Lebensereignisbelastungsinventare untersucht werden, ob die suizidale familiäre Vorgeschichte als extrem belastendes Ereignis gewertet wird und so möglicherweise der V108/158M SNP im COMT-Gen über die Modulierung der Stressreaktion die eigene suizidale Handlungen der Patienten begünstigt.

7 Abkürzungen und Fachbegriffe

Abkürzung	Erklärung
A	Adenin
Abb.	Abbildung
AS	Aminosäure
ATP	Adenosintriphosphat
BADO	Basisdokumentation Suizidalen Verhaltens
bp	Basenpaare
BPS	Borderline-Persönlichkeitsstörung
C	Cytosin
χ^2	Chi-Quadrat-Test
CI	Confidence Intervall
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
df	Degrees of freedom (Freiheitsgrade)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphat
DSM IV	Diagnostisch Statistisches Manual (Version IV)
DTT	Dithiothreitol
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EtBr	Ethidiumbromid
F	Prüfgröße
fam	Familienanamnese
FHAM	Family History Assessment Modul
G	Guanin
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystem
H ₂ O	Wasser
kb	Kilobasenpaare
kDa	Kilo- Dalton
KON	Gesunde Kontrollgruppe
M	Methionin
MB-COMT	Membrangebundene Form der Catechol-O-Methyltransferase

Abkürzung	Erklärung
MgCl ₂	Magnesiumchlorid
ml	milliliter
mM	Millimolar
MMPI	Minnesota Multiphasic Personality Inventory
mRNA	Boten- RNA
µg	Mycrogramm
µl	Mycroliter
µM	Mycromol
MW	Mittelwert
n	Anzahl
ng	Nanogramm
nt	Nukleotide
OR	Odds ratio
p	Signifikanz, p- Wert
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PFC	Präfrontaler Cortex
Primer	DNA- Oligonukleotid
RFLP	Restriktions Fragment Längen Polymorphismus
RNA	Ribonukleinsäure
rpm	Umdrehung pro Minute
RT	Raumtemperatur
S-COMT	Lösliche Form der Catechol-O-Methyltransferase
SD	Standardabweichung
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM
SNP	Single Nucleotid Polymorphismus
SUZ	Suizidale Patientengruppe
T	Thymin
TAQ	Thermostabile Polymerase
UV	Ultraviolett
V	Valin
WHO	World Health Organisation

8 Literaturverzeichnis

1. Lundström K., Tenhunen J., Tilgman C., Karhunen T., Panula P., and Ulmanen I. Cloning, expression and structure of catechol-O-methyltransferase. 1251[1], 1-10. 1995. *Biochem Biophys Acta*.
2. Pflug B. Suizidalität. 21-36. 2003. *Sternenfels, Verlag Wissenschaft und Praxis*.
3. Platt S., Bille-Brahe U., Kerkhof A., Schmidtke A., Bjerke T., Crepet P., and et al. Parasuicide in Europe: the WHO/EURO multicentre study on parasuicide. I. Introduction and preliminary analysis for 1989. 85, 97-104. 1992. *Acta Psychiatr. Scand.*
4. Antretter E., Dunkel D., Seibl R., and Haring C. [Classification and predictive quality of the "suicide intent" marker in parasuicides. A cluster analytic study]. 73, 219-230. 2002. *Nervenarzt*.
5. Mann J.J. Neurobiology of suicidal behavior. 4, 819-828. 2003. *Neuroscience*.
6. Feuerlein W. Selbstmordversuch oder parasuizidale Handlung? 42, 127-130. 1971. *Nervenarzt*.
7. Heila H., Heikkinen M.E., Isometsä E., Henriksson M.M., Marttunen M.J., and Lonnqvist J.K. Life events and completed suicide in schizophrenia: a comparison of suicide victims with and without schizophrenia. 25[3], 519-531. 1999. *Schizophr Bull.*
8. Möller H.-J., Laux G., and Deister A. Suizidalität. In: *Psychiatrie (Duale Reihe)*. 1996. Stuttgart, Hippokrates Verlag.
9. Schaller S., Schmidtke A., Torhorst A., Wächtler C., and Wedler H. Basisdokumentation suizidalen Verhaltens, Kurzform: Manual. 1987. Weinheim, Beltz Test Gesellschaft.
10. Shenassa E.D., Catlin S.N., and Buka S.L. Lethality of firearms relative to other suicide methods: a population based study. 57, 120-124. 2003. *J Epidemiol. Community Health.*
11. Wiesner G. Suizidmethoden - ein Vergleich zwischen Ost- und Westdeutschland. 47, 1095-1106. 2004. *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz.*
12. De Leo D., Bertolote J., Lester D., Hunter E., Leenaars A., and Wasserman D. WHO World report on violence and health: Self-directed violence. 183-212. 2002.
13. Jamison R.K. Suicide and bipolar disorder. 60, 47-51. 2000. *J Clin Psychiatry.*
14. Langlois S. and Morrison P. Suicide deaths and suicide attempts. 13, 9-22. 2002. *Health Rep.*
15. Harris E.C. and Baraclough B. Excess mortality of of mental disorder. 173, 11-53. 1998. *Br J Psychiatry.*

16. Bürk F. and Möller H.-J. Prädiktoren für weiteres suizidales Verhalten bei nach einem Suizidversuch hospitalisierten Patienten. Eine Literaturübersicht. [53], 259-270. 1985. Fortschrittlich Neurologische Psychiatrie.
17. Schmidtke A., Bille-Brahe U., De Leo D., Kerkhof A., Bjerke T., Crepet P., Haring C., and et al. Attempted suicide in Europe: rates, trends and sociodemographic characteristics of suicide attempters during the period 1989-1992. Results of the WHO/EURO Multicentre Study on Parasuicide. 93[5], 327-338. 1996. Acta Psychiatr Scand.
18. Wolfersdorf M., Mauerer C., Franke C., and Dobmeier M. Psychopharmaka. In: Suizidalität: Ursachen - Warnsignale - therapeutische Ansätze. 49-67. 1995. Stuttgart, New York, Schattauer Verlag.
19. Rujescu D., Giegling I., Sato T., and Möller H.J. A polymorphism in the promoter of the serotonin transporter gene is not associated with suicidal behavior. 11[3], 169-172. 2001. Psychiatric Genetics.
20. Ono H., Shirakawa O., Nushida H., Ueno Y., and Maeda K. Association between catechol-O-methyltransferase functional polymorphism and male suicide completers. 29[7], 1374-1377. 2004. Neuropsychopharmacology.
21. Rachor C. Suizidalität, Gesellschaft und Geschlecht - Durkheims Denkmodell als Hintergrund soziologischer Suizidforschung. In: Suizidalität: Ursachen - Warnsignale - therapeutische Ansätze. 73-86. 1995. Stuttgart; New York, Schattauer.
22. Durkheim E. Der Selbstmord. 1897. Neuwied, Berlin, Luchterhand.
23. Maris R.W. Social and familial risk factors in suicidal behavior. 20, 519-550. 1997. Psychiatr. Clin. North Am.
24. Heikkinen M.E., Isometsä E., Marttunen M.J., Aro H.M., and Lonnqvist J.K. Social factors in suicide. 167, 747-753. 1995. Br J. Psychiatry.
25. Ettliger R.W. Suicides in a group of patients who had previously attempted suicide. 40, 363-378. 1964. Acta Psychiatrica Scandinavica.
26. Möller H.-J., Laux G., and Deister A. Psychiatrie und Psychotherapie. 2. Auflage. 2001. Stuttgart, Thieme Verlag.
27. Tondo L., Baldessarini R.J., HennenJ., and et al. Suicide attempts in major affective disorder patients with comorbid substance use disorder. 60, 63-69. 1999. J Clin Psychiatry.
28. Bronisch T. and Brunner J. Neurobiologie. In: Suizidalität: Ursachen - Warnsignale - therapeutische Ansätze. 24-47. 1995. Stuttgart, New York, Schattauer.

29. Siegel G.J., Agranoff B.W., Albers R.W., and Molinoff P.B. Basic Neurochemistry. 1989. New York, Raven Press, 4th edition.
30. Baddeley A.D. Working Memory. 1986. Oxford, Clarendon Press.
31. Asberg, M., Traskman, L., and Thoren, P., 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor?, *Arch. Gen. Psychiatry*, 33 (1976) 1193-1197.
32. Lester, D., The concentration of neurotransmitter metabolites in the cerebrospinal fluid of suicidal individuals: a meta-analysis, *Pharmacopsychiatry*, 28 (1995) 45-50.
33. Asberg M. and Nordström P. Biological correlates of suicidal behavior In: Möller H.J., Schmidtke A, Welz R. (eds.) *Current Issues of Suicidology*. 221-241. 1988. Springer.
34. Stanley, M., Virgilio, J., and Gershon, S., Tritiated imipramine binding sites are decreased in the frontal cortex of suicides, *Science*, 216 (1982) 1337-1339.
35. Stanley, M. and Mann, J.J., Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims, *Lancet*, 1 (1983) 214-216.
36. Zhou, F.C., Lumeng, L., and Li, T.K., Quantitative immunocytochemical evaluation of serotonergic innervation in alcoholic rat brain, *Neurochem. Int.*, 26 (1995) 135-143.
37. Arango, V., Underwood, M.D., Gubbi, A.V., and Mann, J.J., Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims, *Brain Res*, 688 (1995) 121-133.
38. Shaw D.M., Camps F.E., and Ecclestone E.G. 5-Hydroxytryptamine in the hind-brain of depressive suicides. 113[505], 1407-1411. 1967. *Br J Psychiatry*.
39. Arango V., Ernsberger P., Marzuk P.M., Chen J.S., Tierney H., Stanley M., Reis D.J., and Mann J.J. Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT₂ and β -adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims. 47, 1038-1047. 1990. *Arch Gen Psychiatry*.
40. Arató M., Bánki C.M., Bissette G., and Nemeroff C.B. 5-HT₂ binding sites in the frontal cortex of suicide victims and control subjects. 146, 730-736. 1989. *Am J Psychiatry*.
41. Nemeroff C.B., Owen M.J., Bissette G., Andorn A.C., and Stephenson P. Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. 45[6], 577-579. 1988. *Arch Gen Psychiatry*.
42. Lopez J.F., Palkovits M., Arató M., Mansour A., Akil H., and Watson S.J. Localization and quantification of pro-opiomelanocortin mRNA and glucocorticoid receptor mRNA in pituitaries of suicide victims. 56[4], 491-501. 1992. *Neuroendocrinology*.
43. Lester D. The dexamethasone suppression test as an indicator of suicide: a meta-analysis. 270 25[6], -265. 1992. *Pharmacopsychiatry*.

44. Akil H. and Morano M.I. „Stress" in Bloom FE, Kupfer DJ (Eds.). 2000. Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. New York. Raven Press.
45. Heim C. and Nemeroff C.B. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. 49, 1023-1039. 2007. Biol.Psychiatry.
46. Muldoon M.F., Kaplan J.R., Manuck S.B., and Mann J.J. Effects of a low-fat diet on brain serotonergic responsivity in cynomolgus monkeys. 31[7], 739-742. 1992. Biol Psychiatry.
47. Golier J.A., Marzuk P.M., Leon A.C., Weiner C., and Tardiff K. Low serum cholesterol level and attempted suicide. 152[3], 419-423. 1995. Am J Psychiatry.
48. Kunugi H., Takei N., Aoki H., and Nanko S. Low serum cholesterol in suicide attempters. 41[2], 196-200. 1997. Biol Psychiatry.
49. Manji H.K., Drevets W.C., and Charney D.S. The cellular neurobiology of depression. 541-547. 2001. Nat Med.
50. Aston- Jones G., Rajkowski J., Kubiak P., and Alexinsky T. Locus coeruleus neurons in monkey are selectively activated by attended cues in a vigilance task. 14[7], 4467-4480. 1994. J Neurosci.
51. Ordway GA. Pathophysiology of the locus coeruleus in suicide. 836, 233-252. 1997. Ann N Y Acad Sci.
52. Ordway G.A., Smith K.S., and Haycock J.W. Elevated tyrosine hydroxylase in the locus coeruleus of suicide victims. 62[2], 680-685. 1994. J Neurochem.
53. Ordway G.A. Pathophysiology of the locus coeruleus in suicide. 836, 233-252. 1997. Ann N Y Acad Sci.
54. Kandel E.R., Schwartz J.H., and Jessell T.M. Neurowissenschaften, eine Einführung. 1996. Spektrum akademischer Verlag.
55. Davidson R.J., Putnam K.M., and Larson C.L. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation--a possible prelude to violence. 289, 591-594. 2000. Science.
56. Blair R.J., Morris J.S., Frizh C.D., Perrett D.I., and Dolan R.J. Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. 122, 883-893. 1999. Brain.
57. Dougherty D.D., Shin L.M., Alpert N.M., Pitman R.K., Orr S.P., Lasko M., and et.al. Anger in healthy men: a PET study using script-driven imagery. 46, 466-472. 1999. Biol. Psychiatry.

58. Kimbrell T.A., George M.S., Parekh P.I., Ketter T.A., Podell D.M., Danielson A.L., and et al. Regional brain activity during transient self-induced anxiety and anger in healthy adults. 46, 454-465. 1999. *Biol. Psychiatry*.
59. Goyer P.F., Andreason P.J., Semple W.E., Clayton A.H.,K.A.C., Compton-Toth B.A., Schulz S.C., and Cohen R.M. Positron-emission tomography and personality disorders. 10, 21-28. 1994. *Neuropsychopharmacology*.
60. Raine A., Meloy J.R.,B.S., Stoddard J., LaCasse L., and Buchsbaum M.S. Reduced prefrontal and increased subcortical brain functioning assessed using positron emission tomography in predatory and affective murderers. 16, 319-332. 1998. *Behav. Sci. Law*.
61. Volkov N.D., Tancredi L.R., Grant C., Gillespie H., Valentine A., Mullani N., Wang G.J., and Hollister L. Brain glucose metabolism in violent psychiatric patients: a preliminary study. 61, 243-253. 1995. *Psychiatry Res*.
62. Bowden C., Cheetham S.C., Lowther S., Katona C.L., Crompton M.R., and Horton R.W. Reduced dopamine turnover in the basal ganglia of depressed suicides. 769[1], 135-140. 1997. *Brain Res*.
63. Sher L., Mann J.J., Traskman-Bendz L., Winchel R., Huang Y.Y., Fertuck E., and Stanley B.H. Lower cerebrospinal fluid homovanillic acid levels in depressed suicide attempters. 90[1], 83-89. 2006. *J Affect Disord*.
64. Vermetten E. and Bremner J. Circuits and systems in stress. I. Preclinical studies. 15[3], 126-147. 2002. *Depress Anxiety*.
65. Gorenstein E.E. and Newman J.P. Disinhibitoroty psychopatholog: a new perspective anda model for research. 87, 301-315. 1980. *Psychol. Rev*.
66. Müller D. Genetische Aspekte bei Suizidalität. 1994. Basel, Dissertation.
67. Haenel T. Suizidhandlungen - neue Aspekte der Suizidologie. 1989. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlaag.
68. Zalsman G., Frisch A., Apter A., and Weizman A. Genetics of suicidal behavior: candidate association genetic approach. 39[4], 252-261. 2002. *Isr J Psychiatry Relat Sci*.
69. Roy A., Rylander G., and Sarchiapone M. Genetics of suicides. Family studies and molecular genetics. 836, 135-157. 1997. *Ann N Y Acad Sci*.
70. Egeland J.A. and Sussex J.N. Suicide and family loiating for affective disorders. 254, 915-918. 1985. *JAMA*.
71. Brent D.A., Perper J.A., Moritz G., Liotus L., Schweers J., Balach L., and Roth C. Familial risk for adolescent suicide: a case-control study. 89, 52-58. 1994. *Acta Psychiatrica Scandinavica*.

72. Maier W. Genetik suizidalen Verhaltens In: Tropon-Symposium, Bd.X, Suizidalität - Die biologische Dimension. (Hrsg.Wolfersdorf M., Kaschka W.P., and). 1995. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag.
73. Haberlandt W. Der Suizid als genetisches Problem. 29, 65-89. 1965. Anthropolog Anzeigen.
74. Roy A., Segal N.L., Centerwall B.S., and Robinette C.D. Suicide in twins. 18, 29-32. 1991. Arch Gen Psychiatry.
75. Roy A., Segal N.L., and Sarchiapone M. Attempted suicide among living cotwins of twin suicide victims. 152, 1075-1076. 1995. Am J Psychiatry.
76. Schulsinger R., Kety S.S., Rosenthal D., and Wender P.H. a family study of suicide. In: Origins, prevention and treatment of affective disorders. (eds.Schou M., Strömngren E., and). 277-287. 1979. New York, Academic Press.
77. Plomin R. The role of inheritance in Behavior. 248, 183-248. 1990. Science.
78. http://snp.cshl.org/linkage_maps/. 2007.
79. <http://de.wikipedia.org>. 2007.
80. Bouchard T.J.Jr. and Loehlin J.C. Genes, Evolution and Personality. 31[3], 243-267. 2001. Behavior Genetics.
81. Eaves H.J., Eysenck H.J., and Martin N.G. Genes, Nature and Personality: An Empirical Approach. 1989. New York, Academic Press.
82. Yen S., Shea M.T., Pagano M., Sanislow C.A., Grilo C.M., Mc Glashan T.H., Skodol A.E., and et al. Axis I and axis II disorders as predictors of prospective suicide attempts: findings from the collaborative longitudinal personality disorders study. 112, 375-381. 2003. J Abnorm.Psychol.
83. Baud P. Personality traits as intermediary phenotypes in suicidal behavior: genetic issues. 133, 34-42. 2005. Am J Med.Genet.C.Semin.Med.Genet.
84. Goodman M. and New A. Impulsive aggression in boerderline personality disorder. 2[1], 56-61. 2000. Curr Psychiatry Rep.
85. Plutchik R. Suicide and violence: The two-stage model of countervailing forces. In: suicide: Biopsychosocial approaches. 1997. Elsevier scienc B.V.
86. Herpetz S. and Saß H. Impulsiveness and impulse control disorder. A psychological and psychopathological conceptualization. 68, 171-183. 1997. Der Nervenarzt.
87. Apter A. and Ofek H. Personality constellations and suicidal behaviour. In: Understanding suicidal behaviour: The suicidal process approach to research, treatment

- and prevention. 2001. West Sussex, England, (ed. van Heeringen K.) John Wiley & Sons, Ltd.
88. Horesh N., Gothelf D., Ofek H., Weizman T., and Apter A. Impulsivity as a correlate of suicidal behavior in adolescent psychiatric inpatients. 20[1], 8-14. 1999.
 89. Withers L.E. and Kaplan D.W. Adolescents who attempt suicide: a retrospective clinical chart review of hospitalised patients. 18, 391-393. 1987. *Professional Psychology: Research and Practice*.
 90. Bouchard T.J.Jr., Lykken D.T., Mc Cue M., Segal N.L., and Tellegen A. Sources of Human Psychological Differences: The Minnesota Study of Twins Reared Apart. 250, 223-228. 1990. *Science*.
 91. Higley J.D., Thompson W.W., Champoux M., goldman D., Hasert M.F., Kraemer G.W., and et al. Paternal and maternal genetic and environmental contributions to cerebrospinal fluid monoamine metabolites in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). 50, 615-623. 1993. *Arch.Gen.Psychiatry*.
 92. Haller J., Makara G.B., and Kruk M.R. Catecholaminergic Involvement in the Control of Aggression: Hormones, the Peripheral Symathetic and Central Noradrenergic systems. 22[1], 85-97. 1998. *Neuroscience and biobehavioral Reviews*.
 93. Van Erp A.M. and Miczek K.A. Aggressive behavior, increased accumbal dopamine, and decreased cortical serotonin in rats. 20[24], Abstract. 2000. *Neurosci*.
 94. Axelrod J. and Tomchik R. O-Methylation of catechol amines in vivo. 233, 697-701. 1958. *J Biol Chem*.
 95. Bertocci B., Miggiana V., Da Prada M., Dembic Z., Lahm H.W., and Malherbe P. Human catechol-O-methyltransferase: Cloning and expression of the membrane-associated form. 88, 1416-1420. 1991. *Proc Natl Acad Sci USA*.
 96. Lundström K., Salminen M., Jjalanko A., Savolainen R., and Ulmanen I. Cloning and characterization of human placental catechol-O-methyltransferase cDNA. 10, 181-189. 1991. *DNA Cell Biol*.
 97. Mannistö P.K. and Kaakkola S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): Biochemistry, Molecular Biology, Pharmacology and Clinical Efficacy of the New Selective COMT Inhibitors. 51[4], 593-630. 1999. *Pharmacological Reviews*.
 98. Jeffrey D.R.Roth J.A. Characterization of Membrane-Bound and Soluble Catechol-O-methyltransferase from Human Frontal Cortex. 42[3], 826-832. 1984. *J. Neurochem*.
 99. Heimer L. *The Human Brain and Spinal Cord*. 1995. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, second edition.

100. Salminen M., Lundström K., Tilgman C., Savolainen R., Kalkkinen N., and Ulmanen I. Molecular cloning and characterization of rat liver catechol-O-methyltransferase. 93, 241-247. 1990. *Genetics*.
101. Grossman M.H., Emanuel B.S., and Budarf M.L. Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1-q11.2. 12, 822-825. 1992. *Genomics*.
102. Tenhunen J., Salminen M., Jalanko A., Ukkonen S., and Ulmanen I. Structure of the rat catechol-O-methyltransferase gene: Separate promoters are used to produce messenger RNAs for soluble and membrane-bound forms of the enzyme. 12, 253-263. 1993. *DNA Cell Biol.*
103. Tenhunen J., Salminen M., Lundström K., Kiviluoto T., Savolainen R., and Ulmanen I. Genomic organization of the human catechol-O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. 223, 1049-1059. 1994. *Eur J Biochem.*
104. Wickens M. and Stephenson P. Role of conserved AAUAAA sequence: Four AAUAAA point mutants prevent messenger RNA 3' end formation. 226, 1045-1051. 1984. *Science*.
105. Boudikova B., Szumlanski C., Maidak B., and Weinshilboum R. Human liver Catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics. 48[4], 381-389. 1990. *Clin. Pharmacol Ther.*
106. Grossman M.H., Littrel J.B., Weinstein R., Szumlanski C., and Weinshilboum R. Identification of the possible basis for inherited differences in human catechol-O-methyltransferase. 18[70], (Abstract). 1992. *Trans Neurosci Soc.*
107. Lotta T., Vidgren J., Tilgman C., Ulmanen I., Melen K., Julkunen I., and Taskinen J. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol-O-methyltransferase: A revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. 34, 4202-4210. 1995. *Biochemistry*.
108. Guldberg H.C. and Marsden C.A. Catechol-O-methyltransferase: Pharmacological aspects and physiological role. 27, 135-206. 1975. *Pharmacol. Rev.*
109. Hong J., Shu-Leong H., Tao X., and Lap-Ping Y. Distribution of catechol-o-methyltransferase expression in human central nervous system. 9[12], 2861-2864. 1998. *Neuroreport*.
110. Matsumoto M., Weickert C.S., Akil M., Lipska B.K., Hyde T.M., Herman M., K.J.E., and Weinberger D.R. Catechol-o-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: evidence for a role in cortical neuronal function. 116[1], 127-137. 2003. *Neuroscience*.

111. Rivett A.J., Francis A., and Roth J.A. Distinct cellular localization of membrane-bound and soluble forms of catechol-O-methyltransferase in brain. 40, 215-219. 1983. *J.Neurochem.*
112. Karhunen T., Tilgman C., Ulmanen I., Julkunen I., and Panula P. Distribution of catechol-O-methyltransferase enzyme in rat tissues. 42[8], 1079-1090. 1994. *J Histochem Cytochem.*
113. Gogos J.A., Morgan M., Luine V., Santha M., Ogawa S., Pfaff D., and et al. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. 95, 9991-9996. 1998. *Proc Natl Acad Sci USA.*
114. Karoum F., Chrapusta S.J., and Egan M.F. 3-Methoxytyramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex: Reassessment of the effects of antipsychotics on the dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two pool model. 63, 972-979. 1994. *J Neurochem.*
115. Birbaumer N. and Schmidt R.F. *Biologische Psychologie*. 5.Auflage. 2003. Stuttgart, Heidelberg, New York, Springer Verlag.
116. Russ M.J., Lachman H.M., Kashdan T., Saito T., and Bajmakovic-Kacila S. Analysis of catechol-O-methyltransferase and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in patients at risk for suicide. 93, 773-78. 2000. *Psychiatry Res.*
117. Rujescu D., Giegling I., Gietl A., Hartmann A.M., and Möller H.J. A Functional Single Nucleotide Polymorphism (V158M) in the COMT Gene Is Associated with Aggressive Personality Traits. 54, 34-39. 2003. *Biol Psychiatry.*
118. Nolan K.A., Volavka J., Czobor P., Cseh A., Lachman H., Saito T., Tiihonen J., Putkonen A., Hallikainen T., Kotilainen I., Rasanen P., Isohanni M., Jarvelin M.R., and Karvonen M.K. Suicidal behavior in patients with schizophrenia is related to COMT polymorphism. 10[3], 117-124. 2000. *Psychiatr Genet.*
119. Kotler M., Barak P., Cohen H., Averbuch I.E., Grinsphoon A., Gritsenko I., and et al. Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol-O-methyltransferase. 88, 628-633. 1999. *Am J Med Genet.*
120. Lachman H.M., Nolan K.A., Mohr P., Saito T., and Volavka J. Association between catechol-O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. 155[6], 835-837. 1998. *Am J Psych.*

121. Strous R.D., Bark N., Parsia S.S., Volavka J., and Lachman H.M. Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior. 69[2-3], 71-77. 1997. Psych Res.
122. Shephard G.M. Neurobiology. 1994. Oxford University Press.
123. Frisch A., Laufer N., Danziger Y., Michaelovsky E., Leor S., Carel C., Fenig S., Mimouni M., Apter A., and Weizman A. Association of anorexia nervosa with the high activity allele of COMT gene: a family-based study in Israeli patients. 6[2], 243-245. 2001. Mol Psychiatry.
124. Shifman S., Bronstein M., Sternfeld M., Pisante A., Weizman A., Reznik I., Spivak B., Grisaru N., Karp L., Schiffer R., Kolter M., Strous R.D., Swartz-Vanetik M., Knobler H.Y., Shinar E., Yakir B., Zak N.B., and Darvasi A. COMT: a common susceptibility gene in bipolar disorder and schizophrenia. 128[1], 61-64. 2004. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.
125. Li T., Vallada H., Curtis D., Arranz M., Xu K., Cai G., Deng H., Liu J., Murray R., Liu X., and Collier D.A. Catechol-O-methyltransferase Val 158 met polymorphism: frequency analysis in Han chinese subjects and allelic association of the low activity allele with bipolar antisocial behavior. 7[5], 349-353. 1997. Pharmacogenetics.
126. Ohara K., Nagai M., Suzuki Y., Ochiai M., and Ohara K. No association between anxiety disorders and catechol-O-methyltransferase polymorphism. 80[2], 145-148. 1998. Psych Res.
127. Karayiorgou M., Altemus M., Galke B.L., goldman D., Murphy D.L., Ott J., and Gogos J.A. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. 94, 4572-4575. 1997. Proc. Natl. Acad. Sci.
128. Rotondo A., Mazzanti C., Dell'Osso L., Rucci P., Sullivan P., Bouanani S., Gonnelli C., goldman D., and Cassano G.B. Catechol-O-methyltransferase, serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in bipolar disorder patients with and without comorbid panic disorder. 159[1], 23-29. 2002. Am J Psych.
129. Woo J.M., Yoon K.S., and Yu B.H. Catechol-O-methyltransferase genetic polymorphism in panic disorder. 159[10], 1785-1787. 2002. Am J Psych.
130. Hallikainen T., Lachman H., Saito T., Volavka J., Kauhanen J., Salonen J.T., Ryyanen O.P., Koulu M., Karvonen M.K., Pohjalainen T., Syvalahati E., Hietala J., and Tiihonen J. Lack of association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and early-onset alcoholism associated with severe antisocial behavior. 96[2], 348-352. 2000. Am J Med Genet.

131. Egan M.F., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Mazzanti J.C., Straub R.E., and goldman D. Effect of COMT Val 108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. 98[12], 6917-6922. 2001. Proc Natl Acad Sci USA.
132. O' Connor R.C. and Sheehy N.P. Suicidal behaviour. 14[1], 20-24. 2001. The Psychologist.
133. Volavka J., Bilder R., and Nolan K.A. Catecholamines and Aggression: The Role of COMT and MAO Polymorphisms. 1036, 393-398. 2004. Ann N Y Acad Sci.
134. Zainullina A., Gaysina D., Jurjev E., Ghabdulhatov R., Gumerova R., and Khusnutdinova E. The catechol-O-methyltransferase (COMT) gene: Association with schizophrenia and aggressiva behavior. 7[1-2], 51-54. 2004. Balkan Journal of Medical Genetics.
135. Strous R.D., Nolan K.A., Lapidus R., Diaz L., Saito T., and Lachman H.M. Aggressiv behavior in schizophrenia is associated with the low enzyme activity in COMT polymorphism: a replication study. 120B[1], 29-34. 2003. Am J Genet.
136. Tsai S.J., Yu Y.W., Chen J.S., Liou Y.J., Chen M.C., and Hong C.J. Association study of a functional catechhol-O-methyltransferase-gene polymorphism and cognitive function in healthy females. 338[2], 123-126. 2003. Neurosci Lett.
137. Enoch M.A., Xu K., Ferro E., Harris C.R., and goldman D. Genetic origins of anxiety in women: a role for a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism. 13[1], 33-41. 2003. Psychiatr Genet.
138. Tochigi M., Otowa T., Hibino H., Kato C., Otani T., Umekage T., Utsumi T., Kato N., and Sasaki T. Combined analysis of association between personality traits and three functional polymorphisms in the tyrosine hydroxylase, monoamine oxidase A and catechol-O-methyltransferase genes. 54[3], 180-185. 2006. Neuroscience Research.
139. Rujescu D. and et al. Anamneseerhebung 1 und 2. 1997.
140. Wittchen H.U. and Zaudig M.,F.T. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse I und II. 1997. Göttingen, Hogrefe.
141. Rice J.P., Reich T., Buchholz K.K., Neumann R.J., Fishman R., Rochberg N., and et al. Comparison of direct interview and family history diagnosis of alcohol dependence. 19, 1018-1023. 1995. Alvohol Clin Exp Res.
142. Kulessa C.H.E., Möller H.-J., Schaller S., Schmidtke A., Torhorst C., Wechsung P., and Wedler H. Basisdokumentation suizidalen Verhaltens. 1984. Weinheim, Beltz Test Gesellschaft.
143. Pierce D.W. Intent Score Scale. 139, 391-396. 1981. Brit. J. Psychiat.

144. Engel R.R. Minnesota Multiphasic Personality Inventory - 2: MMPI-2 von S.R. Hathaway und J.C. Mc Kinley; Manual zum Deutschen MMPI-2. 1. Auflage. 2000. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, Huber.
145. Suominen K., Isometsä E., Henriksson E., Osatmo M., and Lönnqvist J. Hopelessness, impulsiveness and intent among suicide attempters with major depression, alcohol dependence, or both. 96, 142-149. 1997. *Acta Psychiatrica Scandinavica*.
146. Balazic J. and Marusic A. The completed suicide as an interplay of genes and environment. 147, 1-3. 2005. *Forensic Sci Int*.
147. Palmatier M.A., Kang A.M., and Kidd K.K. Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles. 46[4], 557-567. 1999.
148. Liou Y.J., Tsai S.J., Hong C.J., Wang Y.C., and Lai I.C. Association analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schiizophrenic patients in Taiwan. 43[1], 11-14. 2001. *Neuropsychobiology*.
149. De Luca V., Tharmalingam S., Sicard T., and Kennedy J.L. Gene-gene interaction between MAO A and COMT in suicidal behavior. 383[1-2], 151-154. 2005. *Neuroscience letters*.
150. Mann J.J., Waternaux C., Haas G.L., and Malone K.M. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. 156[2], 181-189. 1999. *Am J Psychiatry*.
151. Baldessarini R.J. and Hennen J. Genetics of suicide: an overview. 12, 1-13. 2004. *Harv.Rev.Psychiatry*.
152. Brent D.A., Bridge J., Johnson B.A., and Connolly J. Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. 53, 1145-1152. 1996. *Arch.Gen.Psychiatry*.
153. Coccaro E.F., Bergeman C.S., and Mc Clearn G.E. Heritability of irritable impulsiveness: a study of twins reared together and apart. 48, 229-242. 1993. *Psychiatry Res*.
154. O'Connor R.C., Sheehy N.P., and O'Connor D.B. A thematic analysis of suicide notes. 20[3], 106-114. 1999. *Crisis*.
155. Tunbridge E.M., Bannerman D.M., S.T., and Harrison P.J. Catechol-o-methyltransferase inhibition improves set-shifting performance and elevates stimulated dopamin release in the rat prefrontal cortex. 24, 5331-5335. 2004.
156. Mynett-Johnson L.A., Murphy V.E., Claffey E., Shields D.C., and McKeon P. Preliminary evidence of an association between bipolar disorder in females and the catechol-O-methyltransferase gene. 8[4], 221-225. 1998. *Psychiatr Genet*.

157. Murphy K.C., Jones L.A., and Owen M.J. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. 56, 940-945. 1999. Arch Gen Psychiatry.
158. Wonodi I, Stine O.C., Mitchell B.D., Buchanan R.W., and Thaker G.K. Association between Val 108/158 Met polymorphism of the COMT gene and schizophrenia. 120B[1], 47-50. 2003. Am J Med Genet.
159. Lee T. and Seeman P. Abnormal neuroleptic / dopamine receptors in schizophrenia. 21, 435-442. 1980. Adv Biochem Psychopharmacol.
160. Arango V., Underwood M.D., Gubbi A.V., and Mann J.J. Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. 688, 121-133. 1995. Brain res.
161. Ohara K., Nagai M., Suzuki Y., and Ohara K. Low activity allele of catechol-o-methyltransferase gene and Japanese unipolar depression. 9[7], 1305-1308. 1998. Neuroreport.
162. Dempster E.L., Mill J., Craig I.W., and Collier D.A. The quantification of COMT mRNA in post mortem cerebellum tissue: diagnosis, genotype, methylation and expression. 7[10]. 2006. BMC Med Genet.
163. Kunugi H., Vallada H.P., Hoda F., Kirov G., Gill M., Aitchison K.J., Ball D., Arranz M.J., Murray R.M., and Collier D.A. No evidence for an association of affective disorders with high- or low-activity allele of catechol-o-methyltransferase gene. 42[4], 282-285. 1997. Biol Psychiatry.
164. Berger M. et al. Psychiatrie und Psychotherapie. 1999. Urban und Schwarzenberg.
165. Egan M.F., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Mazzanti J.C., Straub R.E., and goldman D. Effect of COMT Val 108/158 Met genotype on frontal lobe for schizophrenia. 98[12], 6917-6922. 2001. Proc Natl Acad Sci USA.
166. Jones G., Zammit S., Norton N., Hamshere M.L., Jones S.J., Milham C., and et al. Aggressive behaviour in patients with schizophrenia is associated with catechol-O-methyltransferase genotype. 179, 351-355. 2001. Br J Psychiatry.
167. Harris S.E., Wright A.F., Hayward C., Starr J.M., Whalley L.J., and Deary I.J. The functional COMT polymorphism, Val 158Met, is associated with logical memory and the personality trait intellect/imagination in a cohort of healthy 79 year olds. 385[1], 1-6. 2005. Neuroscience Letters.
168. Smolka M.N., Schumann G., Wrase J., Grüsser S.M., Flor H., Mann K., Braus D.F., and et al. Catechol-O-Methyltransferase val158met Genotype Affects Processing of

- Emotional Stimuli in the Amygdala and Prefrontal Cortex. 25[4], 836-842. 2005. The Journal of Neuroscience.
169. Späte HF. Über kommunikative Elemente suizidaler Handlungen. 25, 647-655. 1973. Psychiatrie, Neurologie und Medizinische Psychologie.
170. Horesh N., Zalsman G., and Apter A. Suicidal Behavior and Self-Disclosure in Adolescent Psychiatric Inpatients. 192[12], 837-842. 2004. J Nerv Ment Dis.

9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. H.-J. Möller möchte ich für die Überlassung des Themas meinen Dank aussprechen.

Bei Herrn PD Dr. Dan Rujescu bedanke ich mich ganz besonders für die Betreuung meiner Arbeit.

Ein ganz spezieller Dank gilt Ina Giegling, die mir insbesondere bei der Einarbeitung in die klinischen Fragebögen, bei der statistischen Analyse der Ergebnisse und durch konstruktive Korrekturen eine unverzichtbare Hilfe, und auf sehr nette Art stets Ansprechpartner für meine Fragen war.

Herzlichen Dank auch an Annette Hartmann, die mir mit viel Geduld und wertvoller Unterstützung beiseite stand. Vor allem am Ende meiner Arbeit konnte ich stets auf ihren Zeiteinsatz, ihre ermutigende Kritik und konstruktiven Vorschläge zählen.

Während meiner Zeit im Labor wurde ich von einem besonders netten Team eingearbeitet und unterstützt. Insbesondere bei Daniela Glatz und Anton Gietl möchte ich mich auf diesem Weg für die vielen Stunden der Einarbeitung und Zusammenarbeit bedanken.

Ebenso bedanke ich mich bei Ira Thon und Gabriele Scherer, mit denen ich stets bei der Rekrutierung und klinischen Beurteilung der Patienten sehr kollegial zusammenarbeiten konnte.

Vielen Dank an Daniela Glatz, die mir die letzten Monate eine große fachliche Hilfe in vielen Fragen war, und eine gute Freundin für mich wurde.

Mein herzlichster Dank geht an meine Familie, die mich während meines gesamten Berufslebens begleiteten und deren unverzichtbarer Unterstützung ich mir immer sicher sein kann.

Mein letztes Danke ist an meinen Freund Peter Lenz gerichtet, der mir über die gesamte Zeit meiner Dissertation in vielen Situationen auf seine ganz besondere Art zur Seite stand.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Cordula Ott
Geburtsdatum: 20.01.1976
Geburtsort: Augsburg

Schulbildung

1982 – 1986 Grundschole Steppach
1986 – 1995 Maria-Ward-Gymnasium, Augsburg
Abitur Juni 1995 (Note 1,6)

Studium

1996 – 1997 Betriebswirtschaft an der Universität Augsburg
11/1997 bis 05/2004 Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München
09/1999 Ärztliche Vorprüfung
03/2001 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/2003 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2004 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Gesamtnote gut (2,16)

Studienbegleitende Tätigkeiten

04/1998 Krankenpflegepraktikum, Neurologie, Klinikum Augsburg
09/1998 Krankenpflegepraktikum, Gynäkologie, Windhoek Hospital

Famulaturen

10/1999 Psychiatrische Universitätsklinik Eppendorf, Hamburg
08/2000 Psychiatrische Universitätsklinik der LMU, München
09/2001 Dermatologische Universitätsklinik der LMU, München
03/2002 Dermatologische Praxis, Dr. H.-U.Voigt, München

PJ-Tertiale

- 1: Dermatologische Universitätsklinik, Zürich
- 2: Klinik für Innere Medizin Schwabing, München
- 3: Klinik für Chirurgie, Zentralklinikum Augsburg
und Royal North Shore Hospital, Sydney

Ärztliche Tätigkeit

Ab 15.06.2004 als ÄiP und ab 01.10.2004 bis 30.09.2006
als Assistenzärztin in der Klinik für Dermatologie und
Allergologie, Zentralklinikum Augsburg
Seit 01.10.2006 als Assistenzärztin an der Artemed-Fachklinik,
Diagnose- und Therapiezentrum für Venen und Haut, München

Promotion

2001-2006

Promotion an der Ludwig-Maximilians-Universität, München,
Arbeitsgruppe PD Dr. med. Dan Rujescu
Thema: Assoziation des *Single Nucleotid Polymorphismus*
V108/158M im COMT-Gen mit Suizidalität und Persönlichkeit

München, den 06.Juni 2007