

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. H.-J. Möller

**Vergleich von Alkoholabhängigen mit und ohne Vorgeschichte von  
Suizidversuchen anhand von klinischen und neurobiologischen  
Parametern**

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

vorgelegt von  
Alik Karakesisoglou  
aus  
München  
2007

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig und ohne Zuhilfenahme unerlaubter Hilfsmittel angefertigt.

**Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Soyka

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Th. Gilg

Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter:

Dr. med. Gabriele Koller

PD Dr. med. Ulrich W. Preuss

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 07.03.2007

**Abschnitte der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:**

Koller, G., Engel, R.R., Preuss, U.W., Karakesisoglou, A., Zill, P., Bondy, B., and Soyka, M. (2005). Tryptophan hydroxylase gene 1 polymorphisms are not associated with suicide attempts in alcohol-dependent individuals. *Addict. Biol.*, **10(3)**: 269-273.

# Inhaltsverzeichnis:

## Abkürzungsverzeichnis

<b>I. Einleitung</b>	<b>8</b>
I.1 Der Suizid und seine Häufigkeit	8
I.1.1 Überblick der Entwicklung der Suizide in Berlin und Deutschland	10
I.1.2 Suizidmethoden	12
I.1.3 Die subjektiven Beweggründe	15
I.1.4 Risikogruppen	16
I.1.5 Alkoholkonsum und Suizid	18
I.1.6 DNA und Gene	18
I.1.7 Genetische Faktoren und Suizid	20
I.2 Neurotransmittersysteme	21
I.2.1 Der TPH1 Polymorphismus und das Suizidverhalten	23
I.2.2 Das serotonerge System in der Suizidforschung	24
I.3 Zielsetzung	26
<b>II. Materialien und Methoden</b>	<b>29</b>
II.1. Patienten und Probanden	29
II.1.1 Rekrutierung von Probanden	29
II.1.2 Genetische Untersuchungen	31
II.1.3 Ethische Standards	32
II.2 Untersuchungsinstrumente	33
II.2.1 TCI (Temperament und Charakter-Inventar)	34
II.2.2 Barratt Impulsiveness Scale	37
II.2.3 NEO-FFI (Neo-Five-Faktor-Inventary).	38
II.2.4 SSAGA (Semi-Structured Assessment on Genetics in Alcoholism)	40
II.3 Genetische Untersuchungen	42
II.3.1 Gewinnung der Blutproben	42
II.3.2 Verarbeitung der Blutproben	42
II.3.3 Theoretische Grundlagen der Gewinnung von Genetischen Daten	44

<b>II.4</b>	<b>Statistik</b>	<b>49</b>
<b>III.</b>	<b>Ergebnisse</b>	
<b>III.1.</b>	<b>Charakterisierung der Stichprobe</b>	<b>51</b>
<b>III.1.1</b>	<b>Gesamte Gruppe der Probanden</b>	<b>51</b>
<b>III.1.2</b>	<b>Ergebnisse zur Suizidalität von Alkoholabhängigen</b>	<b>52</b>
<b>III.1.3</b>	<b>Unterschiede zwischen der Gruppe der alkoholabhängigen Probanden (Männer) mit Suizidversuch in der Vorgeschichte (n=130) gegen die Gruppe von Probanden ohne Suizidversuch (n=137) in der Vorgeschichte</b>	<b>53</b>
<b>III.1.4</b>	<b>Unterschiede zwischen der Gruppe der alkoholabhängigen Probanden (Frauen) mit Suizidversuch in der Vorgeschichte (n=111) gegen die Gruppe von Probanden ohne Suizidversuch (n=26) in der Vorgeschichte</b>	<b>56</b>
<b>III.2</b>	<b>Mit Befragungsinstrumenten erhobene Daten</b>	<b>59</b>
<b>III.2.1</b>	<b>SSAGA</b>	<b>59</b>
<b>III.2.2</b>	<b>Ergebnisse zum Barratt-Impulsiveness Scale (BIS-5)</b>	<b>61</b>
<b>III.2.3</b>	<b>NEO-FFI</b>	<b>68</b>
<b>III.2.4</b>	<b>TCI</b>	<b>72</b>
<b>III.3.</b>	<b>Verhältnis zwischen genetischen Varianten der Tryptophanhydroxylase und suizidalem Verhalten</b>	<b>78</b>
<b>III.3.1</b>	<b>Vergleich der Gruppe von Probanden mit Suizidversuch in der Vorgeschichte, gegen die Gruppe der alkoholabhängigen Probanden ohne Suizidversuch in der Vorgeschichte, bezüglich der Polymorphismen A779C, -6526A/G und -5806G/T des Tryptophanhydroxylasegens</b>	<b>78</b>
<b>III.3.2</b>	<b>Vergleich der Gruppe von Probanden mit mehr als einem Suizidversuch in der Vorgeschichte, gegen die Gruppe der alkoholabhängigen Probanden ohne Suizidversuch in der Vorgeschichte, bezüglich der Polymorphismen A779C, -6526A/G und -5806G/T des Tryptophanhydroxylasegens</b>	<b>82</b>
<b>III.3.3</b>	<b>Vergleich der Gruppe von Probanden mit mehr als einem Suizidversuch in der Vorgeschichte gegen die Gruppe der alkoholabhängigen Probanden ohne Suizidversuch in der Vorgeschichte bezüglich Haplotypenverteilung der Polymorphismen A779C, -6526A/G und -5806G/T der Tryptophanhydroxylasegens</b>	<b>83</b>
<b>IV.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>84</b>
<b>V.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>94</b>
<b>VI.</b>	<b>Literatur</b>	<b>97</b>
<b>VII.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>113</b>
<b>VIII.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>114</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A:	Adenin
ADH:	Antidiuretic Hormon Antidiuretisches Hormon
ASPD:	Antisocial Personality Disorder antisoziale Beschaffenheitsstörung
BIS:	Barratt Impulsiveness Scale Barratt Impulsivität Skala
C:	Cytosin
CAS:	Cattel Anxiety Skala
COGA:	Collaborative Study on Genetics on Alcoholism Kollaborative Studie der Genetik an Alkoholkranken
dNTP:	Desoxy-Nukleosidtriphosphate
DNA:	Desoxy-ribonukleinsäure
FRET:	Fluorescence Resonance Energy Transfer Fluoreszierender Resonanz Energie Transport
5-HIAA:	Hydroxy-indol-essigsäure
5-HT:	Serotonin
G:	Guanin
GABA:	Gamma-amino-buttersäure
ICD:	International Classification of Diseases
LMU:	Ludwig -Maximilian- Universität München
MAS:	Manifest Anxiety Skala Manifestierte Angst Skala
m-RNA :	messenger RNA Boten RNA
ncl.Raphe:	nucleus raphe dorsalis
NEO-FFI:	Neo Five- Factor Inventory Neo Fünf Faktoren Inventar
NEO-PI:	NEO-Persönlichkeits-Inventar
PCR:	Polymerase Chain Reaction Polymerase Ketten-Reaktion

PPQ:	Professional Personality Questionnaire Professioneller Persönlichkeit-Fragebogen
r-RNA :	ribosomale RNA
SCID:	Structured Clinical Interview for DSM-111-R Strukturiertes klinisches Interview für DSM-111-R
SNPs:	Single nucleotide polymorphism Einzel- Nukleotid Polymorphismus
SSAGA:	Semi-Structured Assessment on genetics in Alcoholism Halb- strukturierte Begutachtung zur Genetik bei Alkoholkranken
SSRI:	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer: Antidepressivum
StBA.:	Statistisches Bundesamt Deutschland
T:	Thymin
TCI:	Temperament und Charakter-Inventar
TPH:	Tryptophanhydroxylase
t-RNA:	Transfer RNA Transport RNA
WHO:	World Health Organisation Welt Gesundheitsorganisation

# **I. EINLEITUNG**

## **I.1 Der Suizid und seine Häufigkeit**

Suizid (Suizid mit letalem Ende) und Suizidversuche, sind spezifische menschliche Verhaltensweisen, die bei einer Reihe von psychiatrischen Störungen, darunter schizophrenen und bipolaren Erkrankungen, bei psychoreaktiven Störungen, Abhängigkeitserkrankungen und auch bei organischen Psychosyndromen gehäuft auftreten. Der Begriff Suizid (Selbstmord oder Selbsttötung) setzt sich aus den beiden lateinischen Ausdrücken sui cadere (sich töten) oder sui cidium (Selbsttötung) zusammen (Furrer et al., 1997).

Man nennt Suizid jeden Todesfall, der direkt oder indirekt auf eine Handlung oder Unterlassung zurück zu führen ist, die vom Opfer selbst begangen wurde, wobei er das Ergebnis seines Verhaltens im Voraus kannte (Durkheim, 1990).

Phänomenologisch gibt es keine scharfe Abgrenzung zwischen Suizid und Suizidversuch. Mehr demonstrative und nicht geplante Suizidversuche können unbeabsichtigt letal enden, während andererseits suizidale Handlungen mit ernsthaftem Tötungswillen durch äußere Einflüsse misslingen. Äußere Gründe wären unter Anderem eine zu gering gewählte Dosis an Schlafmitteln oder dass Auffinden durch eine dritte Person. Die Suizidhandlung an sich wird unterteilt:

- VOLLENDETER SUIZID: Tod durch selbstintendiertes und lebensbedrohliches Verhalten
- SUIZIDVERSUCH: final angelegter Akt mit lebensbedrohlichem Potential ohne Todesfolge
- SUIZIDGEDANKEN: verbale und nicht verbale Anzeichen, die direkt oder indirekt eine Beschäftigung mit Selbstmordideen anzeigen (Großen, 1998).

Zur Häufigkeit von Suizidhandlungen:

Jede Statistik über Suizide ist mit Vorsicht zu betrachten. Es ist davon auszugehen, dass eine Reihe von Suiziden nicht als solche erkannt und erfasst werden. So ist beispielsweise bekannt, dass sich unter der Kategorie tödliche KFZ- Unfälle auch Suizide, die mit dem Auto begangen wurden, verbergen. Insbesondere bei internationalen Vergleichen in Suizidstatistiken sind die unterschiedlichen Handhabungen von Tabus zu bedenken.



Es ist davon auszugehen, dass in Regionen, in denen der Suizid stärker tabuisiert ist oder sogar unter Strafe stand (z.B. war der Suizid und der Suizidversuch in Großbritannien bis in die 60iger Jahre strafbar), die Angehörigen und ein Hausarzt die Todesursache Suizid zu vertuschen suchten. Somit muss auch die West-Berliner Suizidhäufigkeit der letzten 20 Jahre stark bezweifelt werden. Die Berliner Ärztin Dr. Annemarie Wiegand stellte in einer vergleichenden Untersuchung von Zeitreihen der Todesfälle durch Suizid und ungeklärter Todesfälle fest, dass seit Mitte der siebziger Jahre bei einem erheblichen Rückgang der Suizide die Zahl der Fälle ungeklärter Todesursachen erheblich anstieg (Wiegand, 1987).

Missbrauch und Abhängigkeit von Alkohol sind als potentiell autodestruktive Verhaltensweisen häufig mit Suizidalität verbunden. In diesem Sinn erinnert Sonneck (1995) auch an Menninger (1938), der den Alkoholmissbrauch als chronischen Suizid bezeichnete.

Der Zusammenhang von Sucht und Suizidalität zeigt sich sowohl in der hohen Sterblichkeitsrate als auch in der hohen Suizidrate von Personen, die Substanzen missbrauchen oder davon abhängig sind. Sonneck (1995) zitiert eine katamnestiche Studie von Lesch (1985), in der während eines Beobachtungszeitraums von 4-6 Jahren 23% der untersuchten alkoholkranken Patienten gestorben sind. 3.5% starben durch Suizid, 1.8% an einer akuten Alkoholvergiftung, 13.8% an einer Alkoholfolgeerkrankung und 4.6% an einer anderen Erkrankung. Hiervon leitet sich die Frage ab, ob die akuten Alkoholvergiftungen nicht eigentlich zu den Suiziden gezählt werden müssten. Weiterhin entsteht der Gedanke, ob dieses missbräuchliche und abhängige Verhalten nicht letztlich doch als protrahierter Suizid angesehen werden kann.

## I.1.1 Überblick der Entwicklung der Suizide in Berlin und Deutschland

Suizide in Deutschland, Todesfälle pro 100.000 Einwohner in Berlin

Gesamt			West-Berlin nach Alter und Geschlecht			Ost-Berlin nach Alter und Geschlecht		
Jahr	West-Berlin	Ost-Berlin	männl. bis 25	weibl. bis 25	0-25 J.	männl. bis 25	weibl bis 25	0-25 J.
1981	622	unbekannt	46	16	62	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1982	412	300	28	16	44	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1983	490	273	32	14	46	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1984	490	233	33	8	41	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1985	481	254	30	14	44	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1986	436	218	29	6	35	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1987	453	213	24	10	34	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1988	471	184	28	10	38	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1989	420	139	17	5	22	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1990	419	171	23	9	32	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1991	363	198	17	3	20	11	2	13
1992	353	197	15	9	24	4	5	9
1993	393	212	10	6	16	12	4	16
1994	384	183	15	5	20	7	2	9
1995	415	221	15	10	25	13	8	21
1996	377	206	14	3	17	8	7	15
1997	354	166	11	5	16	9	2	11
1998	281	164	15	2	17	9	2	11

Zahlenmaterial aus der Todesursachenstatistik des StBA – (statistisches Bundesamt Deutschland)

Seit ca. 100 Jahren wird in Deutschland suizidales Verhalten statistisch erfasst. Bei Betrachtung der Suizidhäufigkeiten nach Regionen fiel schon im letzten Jahrhundert ein Ost/West-Unterschied auf. Insbesondere der sächsische Raum wies sehr hohe Suizidzahlen auf. 1898 erreichte die Selbstmordrate auf dem späteren Gebiet der "DDR" den Wert von 30 Suiziden pro 100.000 Einwohner, im Vergleich zu 18 auf dem späteren "BRD - Gebiet". In den Jahren 1950 und 1960 ergab sich für das Gebiet der DDR eine Suizidrate von > 30 (pro 100.000 Einwohner) und war damit eine der höchsten der Welt. Im Vergleich dazu betrug die Selbstmordrate im Jahre 1991 in den neuen Bundesländern 25 Einwohner pro 100.000 während sie in den alten Bundesländern 15 pro 100.000 Einwohner betrug (Wiegand, 1987).

Alle 47 Minuten stirbt in Deutschland ein Mensch durch Suizid, alle 40 Sekunden stirbt weltweit ein Mensch durch Suizid, alle 4 Minuten macht ein Mensch in Deutschland einen Suizidversuch, mehr als 11.000 Menschen sterben in Deutschland jedes Jahr durch Suizid. Weltweit geht man von 877.000 Menschenleben jährlich aus die durch Suizid enden (WHO, 2005)

Epidemiologisch gibt es folgende Angaben:

Absolute Suizidzahlen Deutschland 1998/ Todesfälle pro 100.000

<b>ALTER</b>	<b>SUIZIDE</b>	<b>MÄNNLICH</b>	<b>WEIBLICH</b>
0-9	0	0	0
10-14	50	34	16
15-19	294	223	71
Alle Altersgruppen	11644	8575	3069

(Groen, 1998).

## I.1.2 Suizidmethoden

Hinsichtlich der Methoden wird wie folgt unterschieden:

- „HARTE“ oder gewaltsame Methoden (Erhängen, Erschießen, Sturz aus großer Höhe, Ertränken, Erdrosseln, Vergiften, Feuerwaffen, Schnitt-, Stich-, und Hiebverletzungen, elektrischer Strom, Selbstverbrennung, Öffnen der Pulsadern, Straßenverkehr, Schienenverkehr).
- „WEICHE“, nicht-gewaltsame Methoden (Medikamente, vor allem Hypnotika; Tablettenkonsum).
- „KOMPLEXE“ Methoden (z. B. Tod durch elektrischen Stromschlag, in der mit Wasser gefüllte Badewanne (Furrer et al., 1997) zählen zu den gewaltsamen Suiziden oder Suizidversuchen.

Beim vollendeten Suizid, steht in Deutschland das Erhängen bei Männern an erster Stelle, während bei den Suizidversuchen die Vergiftung mit Schlafmitteln in etwa 2/3 aller Suizidversuche im Vordergrund steht. Eine Erklärung hierfür ist, dass Schlafmittel leicht zu erhalten sind und ihre Wirkung dem Wunsch nach Realitätsflucht bzw. Vergessen und einem schmerzlosen Verlust des Bewusstseins am ehesten entspricht; der Ausgang wird dabei häufig offen gelassen (Huber, 1999).

Geschlechtsunterschiede in der Auftretenshäufigkeit von Suiziden und Suizidversuchen waren seit jeher ein Forschungsergebnis der Suizidologie. Durkheim (1897) fand vor mehr als 100 Jahren heraus, dass Suizidraten in der männlichen Population, das Drei- bis Vierfache der Suizidrate in der weiblichen Population ausmachten. Seit diesen ersten Berichten zur Geschlechtsverteilung hat sich das Verhältnis männlicher und weiblicher Suizidenten wenig geändert. Noch immer zeigt der Geschlechtssfaktor in allen Ländern einen hohen Einfluss auf die Anzahl und Art des suizidalen Verhaltens. Unabhängig vom Alter sind die Suizidraten weltweit höher für Männer als für Frauen, (Chishti et al., 2003) während die Suizidversuchsraten unter Frauen höher als unter Männern sind (Hawton, 2000). Nur China mit einer höheren Suizidrate unter Frauen (Shiquing et al., 1994, Schmidtke et al., 1999a, Cheng & Lee 2000), Finnland (Ostamo & Lönnqvist, 1994), Hawaii (Yuen et al., 1996), sowie puertorikanische Bevölkerungsgruppen

(Fernandez-Pol, 1986) mit einer höheren Suizidversuchsrate unter Männern gelten hier als einige der wenigen Ausnahmen.

Fürst und Habscheid (1993) fanden, dass das Mann-zu-Frau-Verhältnis in Deutschland, bezogen auf medizinisch folgenreiche Suizidversuche, fast 1:1 beträgt. Es fanden sich auch nur wenige Unterschiede zwischen Männern und Frauen hinsichtlich ihrer Intention, durch suizidales Verhalten tatsächlich zu sterben (Sakinofsky et al., 1990; Stephens, 1995).

Gesellschaftliche Erwartungen gegenüber dem Geschlecht und deren Verhalten determinieren demnach das Suizidparadoxon, da von der Gesellschaft für Frauen und Männer unterschiedliche Suizidmethoden und ein unterschiedlicher Ausgang als typisch betrachtet und gleichsam anerkannt seien. Sich zu suizidieren bzw. bestimmte „harte“ Suizidmethoden zu verwenden sei „unweiblich“, den Suizid hingegen nur zu versuchen bzw. bestimmte „weiche“ Suizidmethoden „unmännlich“ (Canneto and Sakinofsky, 1998).

Bei der Mehrzahl der Suizidversuche steht der Vorwurf- und Appellcharakter möglicherweise als hauptsächliche Motivation im Vordergrund. Die Mitwelt soll alarmiert, in Angst und Schrecken versetzt werden. Die Beachtung und Zuwendung des Umfeldes durch die Suizidhandlung muss erzwungen werden, die so als ein unter Umständen äußerster und letzter Versuch erscheinen kann, die aktuelle Lebenssituation zu ändern. Dem derzeitigen Leben soll auf die Weise eine positive Wendung gegeben werden (Huber, 1999).

Auch bei ernst gemeinten Suizidhandlungen und bei vollendetem Suizid kann die Absicht erkennbar sein, nahe Bezugspersonen zu beschämen, sich an ihnen zu rächen. Sie mit Schuldvorwürfen zu belasten den Patienten durch liebloses oder ungerechtes Verhalten in den Tod getrieben zu haben. Insgesamt überwiegen bei den Suizidhandlungen Kurzschlussreaktionen. Bei 2/3 der kurzschlüssigen Suizidhandlungen soll die Zeitspanne zwischen ersten Suizidgedanken und Tat weniger als 24 Stunden, bei 40% nur 1 Stunde betragen (Huber, 1999).

Die große Mehrzahl der Suizidhandlungen, ist so angelegt, dass Rettung wahrscheinlich ist; viele Patienten rufen unmittelbar nach der Suizidhandlung eine ihnen nahe stehende

Person an. Die Umwelt soll nach dem Verlust der Person leiden, sich Vorwürfe machen, schuldig fühlen und bestraft werden. In diesem Falle hinterlässt die Person, die den Selbstmord verübt, einen Abschiedsbrief (Huber, 1999).

Sieht man von den (kurz andauernden) Affektreaktionen ab, dann sind andere, nicht-appellative Suizidhandlungen oft Resultat einer längerfristigen Planung. Man könnte meinen, dass sich ein Suizidversuch primär auf die eigene Person bezieht. Es gibt aber Hinweise darauf, dass sich eine solche Handlung auch an und gegen Andere richten kann. Dies trifft besonders für Personen zu, die in Krisensituationen stecken. Zu diesen Krisensituationen zählen unter anderem berufliche Probleme, Trennung, emotionale Enttäuschung, finanzielle Probleme. Diese können häufig in Kombination, das Risiko für suizidales Verhalten erhöhen (Ringel, 1969).

Personen die sprichwörtlich in einer „biographischen Sackgasse“ stecken, entfliehen dieser schwierigen Situation, in dem sie sich für den Suizid entscheiden. Es tritt eine Einengung des Erlebens auf, eine als ausweglos erlebte Situation ein. Dies kann zu einem Verlust des Sinngefühls, des eigenen Lebens und einem Rückzug von Mitmenschen führen. Zunehmend stellen sich gegen die eigene Person gerichtete Aggressionen ein. Schließlich treten intensive Selbstmordphantasien bis zur definitiven Suizidabsicht auf. Patienten, die sich zum Suizid entschieden haben, können auffallend ruhig wirken (Ringel, 1992).

An dieser Stelle muss man zwischen längerfristigen Risikofaktoren (z.B. psychiatrische Komorbidität) und kurzfristigen Präzipitoren (z.B. akute Verlusterlebnisse und Lebensereignisse) für suizidales Handeln unterscheiden. Längerfristige Risikofaktoren wären Persönlichkeitsstörungen und Psychosen wie z.B. Schizophrenie, endogene Depression, manisch depressive Erkrankung, Vulnerabilität. Dieser Zustand wird des Weiteren durch Drogen und Alkohol verschärft. Die besondere Beziehung zwischen Alkoholkonsum und suizidalem Verhalten wird im Laufe der Arbeit eingehender erläutert.

Doch was treibt eine Person zum Suizid, was bringt den Patienten dazu den Suizid als letzte Lösung anzusehen? Welche Gruppen kommen als potentielle Suizidopfer in Frage?

### **I.1.3 Die subjektiven Beweggründe**

- Enttäuschung, negative Erlebnisse
- Eintretener oder drohender Verlust einer nahen Bezugsperson
- Einbuße an sozialem Prestige oder Angst davor
- Berufliche Misserfolge
- Angst vor der Abwertung in der Meinung von Freunden und Familie
- Angst vor Einsamkeit
- Unzureichende Bewältigung des Alterns
- psychiatrische Erkrankungen
- Unzufriedenheit über das eigene Leben; bezüglich Familie, Beziehung
- Finanzielle Schwierigkeiten, Existenzprobleme
- Beziehungsprobleme (Huber,1999)

## **I.1.4 Risikogruppen**

Eine Häufung von Suiziden mit letalem Ende und Suizidversuchen findet man bei

- ledigen, kinderlosen, getrennt und geschieden Lebenden,
- alten Menschen, die versuchen dem „idealen Rentnerbild“ zu entsprechen, Rollenverlust, Ausscheiden aus dem Berufsleben (Huber, 1999),
- Strafvollzug, durch großen Ausländeranteil, Überbelegung, Gewalt,
- allein stehenden Kranken; die ans Bett gefesselt sind und auf fremde Hilfe lebenslang angewiesen sind,
- politischen und wirtschaftlichen Flüchtlingen und anderen entwurzelten Gruppen,
- rassistisch, religiös, oder politisch Verfolgten,
- chronisch oder unheilbar Kranken,
- Abhängigen (Alkoholabhängige, Medikamenten- und Drogenabhängige),
- Patienten mit depressiven Störungen und schizophrenen Psychosen (Huber, 1999)

Eine sehr wichtige Rolle spielen impulsive und aggressive Verhaltensweisen bei alkoholabhängigen Patienten in der Entstehung von Suizidalität. Eine Reihe von Untersuchungen fand erhöhte Aggressivität und Impulsivität bei Personen mit Suizidversuchen und vollendeten Suiziden (Bergman et al., 1994; Koller et al., 2002; Mezzich et al., 1997; Suominen et al., 1997). Bei stationär behandelten psychiatrischen Patienten mit suizidalem Verhalten, wurde ebenfalls eine erhöhte Rate impulsiven Verhaltens gefunden (Kotler et al., 1993). Ähnliche Befunde wurden von weiteren Untersuchungen bestätigt, die eine größere Intensität impulsiven Verhaltens bei suizidalen im Vergleich zu nicht suizidalen Personen mit einer depressiven Störung berichteten (Mann et al., 1999). Diese Studien kamen insgesamt zu dem Ergebnis, dass Impulsivität sowohl als situative als auch als überdauernde Eigenschaft eine wichtige Rolle bei der Pathogenese suizidalen Verhaltens spielen kann.



Zur Erfassung impulsiven Verhaltens wurde eine Reihe von Untersuchungsinstrumenten, einschließlich Fragebögen entwickelt.

Eine häufig eingesetzte Scala ist die Barratt Impulsivitäts- Scala (BIS, Barratt, 1998), die herausgebracht wurde, um 2 Ziele zu erzielen:

- Erstens um zu identifizieren ob eine Impulsivität besteht, die analog zu einer Ängstlichkeit ist, gemessen an der Taylor Manifest Anxiety Scala (MAS, Taylor, 1953) oder der Cattell Anxiety Scala (CAS, Cattell, 1957).
- Zweitens um eine Impulsivität zu identifizieren, in Zusammenhang mit der Struktur von miteinander verwandten Persönlichkeits-Eigenschaften, wie Eysenck`s Extraversion Dimension (Eysenck & Eysenck, 1985) oder Zuckerman`s Sensation-Seeking Dimension, speziell der Disinhibition Subskala (Zuckerman, 1979).

Das erste Ziel basierte auf dem theoretischen Standpunkt, dass der Persönlichkeitswechsel von Ängstlichkeit zu Impulsivität, (Hull, 1943; Spence, 1956) gemessen werden kann, wie auch Taylor (Taylor, 1958; Taylor and Spence, 1952) gemessen hatte. Es wurde zusätzlich bestätigt dass der Persönlichkeitswechsel zur Impulsivität relativ ist, mit der Entstehung von „behavioral oscillation“ im gleichen System (Barratt et al., 1994).

So ergab eine Analyse von BIS; dass verschiedene Abhängigkeitsparameter von Impulsivität und Ängstlichkeit geprägt sind. Es wurde weiterhin festgestellt dass ein paar Patienten mit Impulsivität eine Analogie zu Angstpatienten aufwiesen (Barratt, 1972).

### **I.1.5 Alkoholkonsum und Suizid**

Die häufigsten Todesursachen der Alkoholiker sind bei männlichen Alkoholabhängigen die alkoholbedingte Leberzirrhose (15.6%), sowie ischämische Herzerkrankungen (14.7%), Tumoren des oberen Verdauungstraktes (4.9%) und der Lunge (3.8%), ferner unnatürliche Todesursachen: vollendete Suizide (12.6%) und Unfälle (5.6%). Die hohe Prozentzahl an Lungentumoren bei Alkoholpatienten hängt auch mit der hohen Rate an gewohnheitsmäßigen Rauchern bei Alkoholabhängigen zusammen (Haidinger et al., 1998).

Bei weiblichen Alkoholabhängigen sind die alkoholbedingte Leberzirrhose (19.8%) und Suizide (15.4%) die häufigste Todesursache. Alkoholabhängigkeit entsprechend ICD 10, F 10.2 wird relativ selten alleine als Todesursache aufgeführt, was ja auch nicht erstaunt: die meisten Betroffenen sterben nicht wegen der Alkoholabhängigkeit, sondern wegen deren Folgen => Männer: 8.7%, Frauen: 12.5%. Besonders bemerkenswert ist die hohe Suizidgefährdung von Alkoholabhängigen. Sie ist möglicherweise 60-120mal so hoch, als bei der Gesamtbevölkerung (Murphy et al., 1990).

### **I.1.6 DNA und Gene**

Die DNA liegt stets als lineares, unverzweigtes Molekül vor. Viele Informationsträger haben einen linearen und sequentiellen Aufbau. Bei Eukaryoten liegen die DNA-Moleküle im Zellkern in Vielfachen von zwei, nach der S-Phase in Vielfachen von vier vor: je zwei gegenläufige DNA-Moleküle bilden eine Doppelhelix, die zusammen mit unzähligen Nukleosomen das Chromatin aufbauen, das während der Mitose in verdichteter Form als Chromosom im Lichtmikroskop sichtbar wird.

Zusätzlich werden übersichtsartig ein paar Informationen über die Organisation von Genen im menschlichen Genom erläutert. Das Genom ist die Gesamtheit der Träger der Erbinformation einer Zelle. Der größte Teil der genetischen Information liegt im Zellkern, und nur ein kleiner Teil in extrachromosomalen DNA-Stücken (z.B. mitochondriale DNA). Ein Gen ist ein Abschnitt der DNA zwischen einem Transkriptionsstart und einem Transkriptionsende oder jener Teil dieser

Transkriptionseinheit, der letztlich ein Genprodukt liefert. Gene werden entweder nur transkribiert (tRNA= Transfer-RNA, rRNA = ribosomale RNA) oder die dabei gebildete mRNA= Messenger-RNA wird an den Ribosomen zu Proteinen translatiert (Lewin B, 1991). Ein Gen trägt meist die Information für die Synthese eines Proteins: „ Ein Gen- Ein Enzym“ war jahrzehntelang eine Art Dogma in der molekularen Genetik (Czihak et al., 1990). Diese Aussage ist mittlerweile überholt.

Viren-DNA und das Bakterienchromosom enthalten nur wenige, nicht codierende Regionen, das sind solche die nicht transkribiert werden. Eukaryoten-DNA haben dagegen zahlreiche Chromosomen, denn die codierenden Regionen können weniger als einige Prozent der gesamten Kern-DNA ausmachen. Gene von Eukaryoten sind in weiten Bereichen von flankierender, vermeintlich informationsarmer bis informationsloser DNA eingeschlossen. Dazu kommt dass es bei Eukaryoten, selbst innerhalb eines Gens Bereiche gibt, die zwar transkribiert, aber vor der Translation (Proteinsynthese) herausgeschnitten werden. Gene von Eukaryoten sind also aus codierenden DNA Bereichen, den Exons, und nicht codierenden DNA-Bereichen, den Introns, zusammengesetzt (Stryer, 1987).

Ein Gen kann in verschiedenen Zustandsformen vorliegen, die die Ausprägung eines bestimmten Merkmals beeinflussen. Diese Zustandsformen werden Allel genannt. Wenn beide Allele identisch sind, sagt man, der Organismus sei homozygot, oder reinerbig. Sind die Allele dagegen verschieden, ist der Organismus heterozygot, mischerbig. Der Phänotyp eines homozygoten Organismus reflektiert unmittelbar den Genotyp des Allels. Der Phänotyp eines heterozygoten Organismus hängt dagegen von der Beziehung zwischen den beiden vorhandenen Allelen ab (Lewin, 1991).

### **I.1.7 Genetische Faktoren und Suizid**

Seit Jahren wird über die Zusammenhänge von genetischer Disposition und suizidalem Verhalten kontrovers diskutiert. In diesem Zusammenhang werden Störungen im serotonergen System mit Steigerung auto- und fremdaggressiver Handlungsbereitschaft diskutiert. Diese Hypothese stützt sich auf niedrige Liquorspiegel von 5-HIAA (Hydroxyindolessigsäure, Hauptmetabolit des Serotoninstoffwechsels) bei Patienten nach Suizidversuchen und auf erhöhte Aktivität von Serotoninrezeptoren im Gehirn von Suizidpatienten. Die Befunde einer serotonergen Dysfunktion werden als Marker für Suizidalität angesehen (Mann et al., 2001). Weil niedrige 5-HIAA-Spiegel auch bei Fremdaggressivität gefunden wurden, könnte auch mangelnde Impulskontrolle das primäre Korrelat der serotonergen Dysfunktion sein. Eine serotonerge Minderfunktion könnte möglicherweise mit impulsivem und autoaggressivem Verhalten als Persönlichkeitsmerkmale zusammenhängen (Preuss et al., 2001).

An dieser Stelle wäre es angebracht die COGA Studie zu erwähnen. Die Abteilung für Psychiatrie, an der Washingtonhochschule in gemeinschaftlicher Untersuchung über die Genetik von Alkoholismus (Collaborative Study on Genetics on Alcoholism, COGA), berichtet über Hinweise zur Vulnerabilität von Alkoholismus auf den Chromosomen 1 und 7 und geringer auf Chromosom 2.

Ausgehend von einer Kopplungsuntersuchung von Familien mit großer Häufigkeit von Alkoholkranken, fanden die Forscher auch Hinweise für Beziehungen zu einem Ort auf Chromosom 4 nahe dem Gen der für die Alkohol Dehydrogenase kodiert. In der publizierten Kopplungsuntersuchung der COGA Studie wurde der stärkste Hinweis auf Kopplung für Marker auf Chromosom 1, Chromosom 7 und einen mutmaßlichen protektiven Locus, in enger Nachbarschaft mit den ADH Genen auf Chromosom 4 gefunden (Reich et al., 1998). Es besteht weiterhin auch eine Verbindung mit dem  $\beta$  1 GABA Rezeptor Gen, auf Chromosom 4p. Interessanterweise gibt es in dieser Untersuchung auch Hinweise auf Kopplung mit dem Genlocus der ADH auf Chromosom 4q, was jedoch zunächst noch nicht bestätigt werden konnte. Bereits publizierte Studien bedürfen zunächst einer Replikation (z.B. positiver Assoziationsbefund des Dopamin D4 Rezeptor Exon III Allel 7 bei Heroinabhängigkeit) (Franke et al., 1998). Eine weitere Kopplungsuntersuchung bei einer Gruppe amerikanischer Indianer (Long et al., 1998)

beschreibt positive Kopplungsbefunde auf Chromosom 11p in der Nähe der DRD4 Dopaminrezeptoren und des Tyrosin Hydroxylase (TH) Gens.

Die Identifikation mutmaßlicher Risikofaktoren durch systematische Suche nach Kandidatengen und Kopplungsuntersuchungen sowohl bei Alkoholabhängigkeit als auch bei anderen Formen substanzgebundener Abhängigkeitserkrankungen, trägt möglicherweise langfristig zu einer besseren Prävention bei und bietet möglicherweise innovative Behandlungsansätze bei entsprechend vulnerablen Individuen ( Franke et al., 1998).

## **I.2 Neurotransmittersysteme**

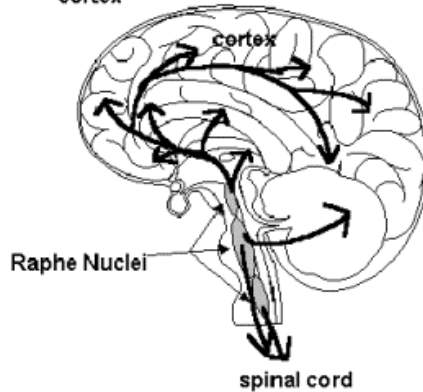
Im Folgenden wird auf die oben kurz erwähnten Transmittersysteme näher eingegangen. Unter einem Transmittersystem versteht man die Gesamtheit der Neuronen, die eine bestimmte Transmittersubstanz verwenden. Im zentralen Nervensystem sind ca. 50 Neurotransmitter bekannt: Katecholamine (Nor-/Adrenalin, Dopamin), Serotonin, Histamin, AcH (Azetylcholin), GABA, Glutamat und viele Andere. Die katecholaminergen Systeme machen ca. 10% des Transmittersystemes aus, GABA ist z.B. mit 30% Häufigkeit der wichtigste hemmende Transmitter.

Serotonin (5-HT) ist ein biogenes Amin wie Noradrenalin und Dopamin. Es wirkt auf die Regulation von Körpertemperatur, Blutdruck, endokriner Aktivität, Eß- und Sexualverhalten, Erbrechen, Nozizeption, und Motorik ein. Es beeinflusst die Hirndurchblutung und die Schlafregulation, hemmt präganglionäre sympathische Neurone im Rückenmark, sowie dopaminerge Neurone. Es wirkt hemmend auf die Nozizeption im Hinterhorn des Rückenmarks und erregt spinale Motoneurone. Bei endogener Depression sinkt der 5-HT Spiegel im Liquor.

Das Serotonin wird aus Tryptophan synthetisiert. Der geschwindigkeitsregulierende Schritt der Serotoninsynthese geschieht über das Enzym Tryptophanhydroxylase, im Anschluß findet eine Decarboxylierung durch das Enzym Decarboxylase statt (Ledley et al., 1987). Die serotonergen Neuronen haben ihren Ursprung in den Raphe Kernen und innervieren von dort diffus das ganze Gehirn.

## Serotonin projections

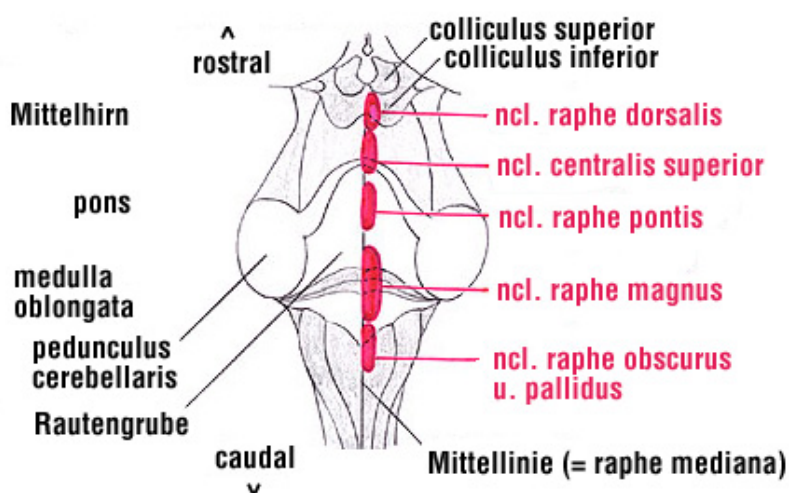
Raphe Projects throughout the cortex



### Graphik1: Lokalisation der Raphe Nuclei

Die Raphe-Kerne sind in der medianen Zone der formatio reticularis beiderseits der nahtförmigen Mittellinie (Raphe) angeordnete schmale Zellplatten, welche sich vom Mittelhirn bis ins verlängerte Mark ausdehnen. Eine Reihe von Zellgruppen innerhalb dieser Raphe-Kerne ist durch einen hohen Gehalt an Serotonin ausgezeichnet. Zu den Raphe-Kernen gehören von rostral nach kaudal der ncl. raphe dorsalis, der ncl. centralis superior, der ncl. raphe pontis, der ncl. raphe magnus, der ncl. raphe obscurus und der ncl. raphe pallidus.

### Hirnstamm (Dorsalansicht, ohne Kleinhirn)



### Graphik 2: Der Hirnstamm

Es kann eine regulatorische Funktion dieses Systems im Zentralnervensystem angenommen werden (Nielsen et al., 1992). Derzeit sind 16 verschiedene Serotonin-Rezeptoren (5HT1a-e, 5HT2a-e, 5HT3, 5HT4, 5HT5a-b, 5HT6, 5HT7) bekannt. 13 dieser Rezeptoren sind an ein G-Protein-gekoppelt, nur der 5HT3 Rezeptor ist ein Ionenkanal (Schettler et al., 1998).

### **I.2.1 Der TPH1 Polymorphismus und das Suizidverhalten**

Um das bessere Verständnis zu fördern ist es notwendig ein paar Worte über Polymorphismus zu verlieren. Aber was ist ein Polymorphismus?

Die Geschwindigkeit, mit der sich Mutationen ereignen, ist abhängig vom jeweiligen chromosomalen Locus und der untersuchten Spezies (in diesem Fall dem Menschen).

Mit der Entschlüsselung des menschlichen Erbgutes kennt man zwar die Bauanleitung eines Modell-Menschen, aber nicht ihre genetischen Unterschiede und ihre Bedeutung für krankhafte Prozesse. Deshalb sammeln Forscher aller Welt zur Zeit SNPs – gesprochen ‚Snips‘. Dahinter steht "Single Nucleotide Polymorphism", sinnvoll übersetzt die Ein-Buchstaben-Abweichung zwischen dem DNA-Code verschiedener Menschen. Zu 99,9 Prozent sind nicht verwandte Menschen einander genetisch gleich, doch das verbleibende Zehntelprozent macht immerhin noch 3 Millionen SNP's pro Mensch aus. Davon sind wahrscheinlich nur 150.000 bis 300.000 SNP's, also 5-10% von direkter Bedeutung, da sie sich im codierenden Teil der menschlichen Gene beziehungsweise in Steuerelementen der Genregulation befinden. Diese spezifischen SNP's definieren die genetische Individualität eines Menschen. In einem persönlichen SNP-Profil sind alle genetischen Veranlagungen für monogene und komplexe Erbkrankheiten vorgegeben. Demnach könnten SNP's als sichere individuelle Indikatoren für krank machende Gene oder für die Wirksamkeit von Medikamenten genutzt werden. Genetische Unterschiede wären eine mögliche Erklärung dafür, dass viele Medikamente bei einem Teil der Bevölkerung nicht oder nur vermindert wirken (Scheller, 2000).

Innerhalb einer Art entwickelt sich ein verändertes Protein durch eine Mutation im Gen und anschließende Eliminierung oder Fixierung in der Population. Gibt es dabei gleichzeitig zwei oder mehr Varianten, so spricht man von einem Polymorphismus. Er ist eine genetische Variante, die mit mehr als 5% Häufigkeit in einer Population auftritt. Ein

Polymorphismus kann stabil sein, wenn keine Form im Vergleich zur anderen einen Vorteil bringt. Er kann aber auch einen Zwischenzustand darstellen, wenn gerade eine Variante die Andere ersetzt. Untersucht man den Genpool einer Art, dann sieht man immer nur die Varianten, die überlebt haben (Lewin, 1991).

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass der TPH-1 (Tryptophanhydroxylase) A779C Polymorphismus eine Neigung zum Suizidverhalten fördert (Nielsen et al., 1994, Roy et al., 2001). Andere Forschergruppen befassten sich auch mit diesen genetischen Varianten des TPH1, berichteten aber über widersprüchliche Ergebnisse. Mann et al., (1997) untersuchte 51 Patienten aus Europa mit schwerer Depression und fand eine erhöhte Frequenz des A Allels, des A779C Polymorphismus bei Personen mit Suizidversuch, im Vergleich zu Personen die keinen Versuch unternahmen. Eine nachfolgend durchgeführte japanische Studie (Kunugi et al., 1999), berichtete dass der A779C Polymorphismus keine signifikante Beziehung zu Suizidversuchen hat. Diese Ergebnisse wurden von Bennett et al., (2000) unterstützt. Es bestehen also unterschiedliche Ansichten, ob eine Assoziation zwischen Suizidalität und dem A779C TPH1 Polymorphismus besteht. Ono et al., (2000) zeigte, dass es keine Verbindung zwischen A6526G und vollendetem Selbstmord besteht. Obwohl in früheren Studien kein signifikanter Unterschied zwischen verschiedenen einzelnen Polymorphismen bestand, enthüllte eine Haplotypanalyse (6526G, 5806T, 218C), dass der A6526G Haplotyp bei vollendeten Suizidversuchen, eine signifikant erhöhte Frequenz aufweist, im Vergleich zu normalen Testpersonen (Turecki et al., 2001).

### **I.2.2 Das serotonerge System in der Suizidforschung**

Das serotonerge System besteht aus einer Reihe von Bestandteilen (Rezeptoren, Auto-transporter, metabolisierende Enzyme), die von einer Anzahl von Genen kodiert werden und deren genetische Varianten zu Kandidatengenen für die Funktion dieser Bestandteile gelten können. Da das serotonerge System im Zentrum der neurobiologischen Suizidforschung steht, war es naheliegend, serotonerge Kandidatengene zu untersuchen. Vorausgehende Studien untersuchten verschiedene Polymorphismen im Intron7 des Tryptophanhydroxylase-Gens (TPH): A779C und A218C. Beide stehen miteinander im



Kopplungsungleichgewicht, d.h. werden sie gehäuft zusammen vererbt. A779C wurde auch als L-Allel und A779 als U-Allel bezeichnet. Es wurde festgestellt, dass die genetische Variation der Tryptophanhydroxylase, 3 weitere Polymorphismen besitzt: A218C eine Variante die am intron 7 des TPH1 Gens lokalisiert ist, A6526G und G5806T. Diese 3 Marker befinden sich ebenfalls im Kopplungsungleichgewicht. Normale Ungleichgewichtswerte sind 0.79, 0.84 und 0.97, beziehungsweise für A218C vs. A6526G, A218C vs. G5806T und A6526G vs. G5806T.

Das menschliche TPH1 ist im 11p Chromosom lokalisiert, spannt sich über eine Region von 29kb aus und beinhaltet 11 Exone (Boularand et al., 1995). Folgende Genvarianten wurden in der 5' regulatorischen Region beschrieben (T7180G, C7065T, A6526G und G5806T) und im Intron 7 (A218C und A779C) (Rotondo et al., 1999). Über funktionelle Variationen (Isoformen) in der codierenden Sequenz des Gens, wurde bisher nichts berichtet (Han et al., 1999).

Es wurde berichtet, dass der TPH 1 A779C Polymorphismus die Konzentration der 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) beeinflusst; dabei handelt es sich um den wichtigsten Metabolit des 5-HT Stoffwechsels, der in der zerebrospinalen Flüssigkeit nachgewiesen werden kann (Nielsen et al., 1994).

Serotonerge Aktivität (SHT) war schon oft Gegenstand kontrovers geführter Diskussionen. Ein wichtiger Punkt war, ob sie mit menschlicher Aggressivität und suizidalem Verhalten korreliert (Virkkunen et al., 1989, Koller et al., 2003).

Die durch einige Befunde gestützte und von der Werbung der SSRI-Hersteller (Selektive Serotonin- Wiederaufnahmehemmer: Antidepressiva zur Behandlung u.a. von depressiven Störungen und Angsterkrankungen) genutzte Ansicht, Suizidalität stehe mit einem zentralen „Serotonindefizit“ direkt in Verbindung, weshalb SSRI bei suizidalen Patienten besonders wirksam und indiziert sein müsste, wurde von Müller-Oerlinghausen et al., (2003) kontrovers diskutiert. Dazu hat ebenso beigetragen, dass die von SSRI-Herstellern indizierten Metaanalysen zeigen sollten, dass sich in klinischen Prüfungen von SSRI kein Anstieg suizidaler Handlungen findet. Aber diese Analysen sind nicht valide, weil Patienten mit Suizidrisiko in modernen Antidepressivstudien gar nicht aufgenommen werden.

### **I.3 Zielsetzung**

Suizidverhalten ist ein wichtiges Problem, das auf psychiatrische Erkrankungen und Störungsbilder hinweist. Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass immer mehr Versuche letal enden. Speziell im Jugendalter (Catalozzi et al., 2001, Grandin et al., 2001) wird über eine Steigerung in den letzten Jahren berichtet. Suizidverhalten kommt gehäuft in Familien vor, in denen in der Vergangenheit schon suizidales Verhalten vorgekommen ist. Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Familiengeschichte von Suizidversuchen assoziiert ist mit einem gesteigerten Risiko an Versuchen mit letalem Ende (Roy et al., 1986).

Zwillingsstudien zu Suiziden fanden für monozygote Zwillinge höhere Konkordanzraten als für dizygote Zwillinge. Adoptionstudien bringen genetische Faktoren in Zusammenhang mit Suizidverhalten. Molekulargenetische Studien die vor kurzem durchgeführt wurden, berichten die Assoziation von Tryptophanhydroxylase Gen Polymorphismen zu Suizidverhalten (Roy et al., 1997).

Die Ätiologie von suizidalem Verhalten ist komplex und von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Diese genetischen Faktoren wurden von mehreren epidemiologischen Studien angegeben (Tsuang et al., 1983, Roy et al., 1995). Als einer der wichtigsten Faktoren für suizidales Verhalten mit letalem Ende, wird die Alkoholabhängigkeit angesehen. Sie steigert das Suizidrisiko um das 60-120fache (Murphy et al., 1990). Intoxikationen durch Alkohol, problematischer Konsum, Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit wird nach dem Tode in mehr von 25% der Suizidversuche diagnostiziert (Roy et al., 1995). Bei Alkohol- und anderen Abhängigkeitserkrankungen kann mit dem Suizid–statt des Schlafes als „Tod auf Zeit“–der „lange Schlaf“ als Ausweg gewählt werden. Aktuelle Anlasssituationen sind bei Frauen in erster Linie Beziehungs-, bei Männern -Berufskonflikte. Ein erhöhtes Risiko für Suizidalität stellen für Frauen Trennungen, Beziehungsstress, Fremdgehen des Partners und Enttäuschungen dar, während es bei Männern u.a. eher Kündigungen, mangelnde berufliche Aufstiegsmöglichkeit, schlechte Berufsvoraussetzungen sind. Spezielle Aufmerksamkeit erfordern Suizidgedanken. Sie können auch Folge der affektiven und kognitiven Veränderungen aufgrund massiven Alkoholkonsums sein. Obschon es sich dabei um sekundäre Folgeerscheinungen handelt, müssen sie als Zeichen einer möglicherweise lebensgefährlichen Situation ernst genommen werden (Schuckit et al., 1997).

Alkoholismus zählt zu den größten gesellschaftlichen Problemen in Deutschland. 42.000 Todesfälle sind jährlich in Zusammenhang mit Alkohol zu beklagen. Das entspricht einem Flugzeugabsturz einer mittelgroßen Maschine an jedem Tag des Jahres! (Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen) Der misslungene Versuch, Alkoholranke auf der Grundlage ihrer Persönlichkeitsstruktur von Gesunden oder von anderen klinischen Gruppen statistisch gesichert zu trennen, führte in den 80er Jahren zu einem allmählichen Versiegen der Persönlichkeitsforschung im Suchtbereich. In den letzten Jahren erfährt diese Forschungsrichtung eine Renaissance- auch im deutschen Sprachraum (Weijers et al., 1999).

Ziel unserer Untersuchung war, eine Gruppe von alkoholkranken Probanden mit mindestens einem Suizidversuch in der Vorgeschichte mit einer Gruppe von alkoholkranken Probanden ohne Suizidversuch hinsichtlich ihres Risikoprofils zu vergleichen. Die beiden Gruppen wurden im Hinblick auf allgemeine Parameter wie die Verteilung der Geschlechter, Persönlichkeitsfaktoren, Impulsivität, emotionale Instabilität bei Personen mit suizidalem Verhalten, verschiedene Merkmale der Suchtvorgeschichte, wie das Anfangsalter für eine Suchterkrankung verglichen.

Weiterhin wurden Persönlichkeitseigenschaften der Patienten verglichen, die durch Interviews und unter Anwendung von Fragebögen erfasst wurden. Dazu haben wir Erhebungsinstrumente verwendet, die uns zeigen sollten, ob spezielle Persönlichkeitszüge die Alkoholabhängigkeit begünstigen. Die Fragebögen sollten uns Antworten auf spezielle Fragen liefern:

- Sind Personen mit gewaltsamem Suizidversuch impulsiver als Personen ohne Suizidversuch?
- Wie verhält sich der Neurotizismus bei Personen mit gewaltsamen Suizidversuchen, im Vergleich zu Patienten ohne Suizidversuch?
- Sind Patienten mit gewaltsamen Suizidversuchen extravaganter als Personen ohne Suizidversuch?

Außerdem wurde aus der Vielfalt genetischer Parameter, die bisher in Zusammenhang mit Suizidalität untersucht wurden, die Tryptophanhydroxylase als möglicher

genetischer Parameter ausgewählt und hinsichtlich einer Assoziation mit Suizidalität näher untersucht. Dabei wurden die Polymorphismen A779C, 6526A/G und 5806G/T untersucht. Weiterhin wurde eine Analyse der Haplotypenverteilung durchgeführt.

## **II. MATERIALIEN UND METHODEN**

### **II.1 Patienten und Probanden**

#### **II.1.1 Rekrutierung von Patienten**

Die Befragung der Patienten hat in der Station C4 (Station zur qualifizierten Entzugsbehandlung von Alkoholabhängigen) der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität, München stattgefunden. Aus dieser Station (Suchtbehandlung) wurden insgesamt 404 Personen befragt. Es wurden alkoholabhängige Patienten (nach ICD10), die sich freiwillig zum Entzug von Alkohol auf einer qualifizierten Alkoholentzugsstation befanden, in die Studie eingeschlossen. Von der Autorin selbst wurden 40 Probanden (10 weiblichen Geschlechts, 30 männlichen Geschlechts) eingeschlossen und untersucht.

Die Patienten-/Innen, wurden mindestens 2-2,5 Stunden von der Autorin interviewt. Dabei fand eine definierte Testbatterie Anwendung die strukturierte psychiatrische Untersuchungsinstrumente inkludiert, so zum Beispiel das strukturierte Interview zur Erfassung von Störungen bei Alkoholabhängigen (SSAGA) sowie eine Reihe von Fragebögen zur Erfassung des Persönlichkeitsprofils, namentlich der Barratt impulsivenes Skale, der NEO-FFI und der TCI. Nachdem 40 Patienten rekrutiert waren, mussten die erhobenen Daten von der Autorin in den PC eingegeben und mit Hilfe vom Programm SPSS klinisch ausgewertet werden.

Alle Patienten waren nicht miteinander verwandt, von deutscher Staatsangehörigkeit, älter als 18 Jahre und erfüllten die ICD-10 und DSM-IV Kriterien für Alkoholabhängigkeit. Diese Eigenschaften wurden durch das strukturierte klinische Interview DSM IV (SCID, Deutsche Version, Wittchen et al., 1992) und SSAGA (Semi-Structured Assessment on the Genetics in Alcoholism (Buchholz et al., 1994, Hesselbrock et al., 1999) erfasst. Die diagnostische Beurteilung wurde ohne Kenntnis der genetischen Daten durchgeführt.

Alle Patienten wurden 2 Wochen nach Aufnahme und nach Alkoholentzug interviewt und waren gleichzeitig frei von psychopharmakologischer Behandlung über einen Durchschnitt von +/-1.5 Wochen. Eingeschlossen wurden Patienten mit Cannabis-und



- Psychosoziale Situation: z.B. Ehestand und Anzahl der Kinder (SSAGA)

Die Resultate zu einzelnen Untersuchungsparameter sind in Kapitel III.1.2 einzusehen.

## II.1.2 Genetische Untersuchungen:

In Folge wird das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht erläutert, das später in den Ergebnissen Anwendung findet.

In den Jahren 1908 und 1909 zeigten der Engländer G. H. Hardy und der Stuttgarter Stabsarzt W. Weinberg unabhängig voneinander, dass die Häufigkeit der Homozygoten und Heterozygoten über Generationen hinweg konstant bleibt, wenn

- die Population sehr groß ist,
- die Individuen sich uneingeschränkt paaren können (vorausgesetzt natürlich, sie gehören unterschiedlichen Geschlechter an und leben zur gleichen Zeit am gleichen Ort)
- es keine Selektion bestimmter Allele gibt, keine Genwanderungen (Genmigrationen) vorkommen und
- keine Erbänderungen (Mutationen) auftreten.

Ihr mathematischer Ansatz ging als Hardy-Weinberg-Gleichgewicht in die Literatur ein.

Das Gleichgewicht ist wie folgt:

Allelfrequenzen:

- $p(A) + q(a) = 1$
- $p^2 + 2p(A)q(a) + q^2(a) = 1$

Genotypfrequenzen:

- $h(AA) = p^2$
- $h(Aa) = 2p(A)q(a)$
- $h(aa) = q^2(a)$

A= dominantes Allel

a = rezessives Allel

So lässt sich die Häufigkeit eines Allels in einer Population berechnen, wenn die Häufigkeiten der Genotypen bekannt ist bzw. die Häufigkeit eines Genotyps, wenn die Allelfrequenz bekannt ist.

### **II.1.3 Ethische Standards**

Die Patienten und die Kontrollgruppe erhielten von uns ein Informationsblatt, nach kompletter und intensiver Aufklärung über das Wesen und den Inhalt der Studie. Die Untersuchung wurde von der Ethikkommission der LMU München bewilligt, in Übereinstimmung mit der Helsinki Erklärung (1964). Alle Patienten und die Kontrollgruppe unterschrieben eine Einwilligung.



## II.2 Untersuchungsinstrumente

Die angewendeten Fragebögen waren:

- ❖ Barratt Impulsiveness Skala (BIS-5)  
=> Ausmaß der Impulsivität (Barratt et al., 1998)
  
- ❖ SSAGA => Ist in erster Linie für genetische Untersuchungen bei Alkoholabhängigen konzipiert (COGA-Studie), erfasst vor allem Eigenschaften der Alkoholabhängigkeit. Zusätzlich werden Eigenschaften des Drogenkonsums, der Suizidalität und anderer psychischer Störungen. (Buchholz et al., 1994)
  
- ❖ TCI => Inventar zu Temperament und Charakterdimensionen beinhaltet 4 Temperament und Charakterdimensionen (Cloninger et al., 1993).
  
- ❖ NEO-FFI => Persönlichkeitsdimensionen
  - Neurotizismus
  - Extraversion
  - Offenheit für Erfahrungen
  - Verträglichkeit
  - Gewissenhaftigkeit (Borkenau und Ostendorf, 1993).

Dies war ein kleiner Überblick über die benutzten Fragebögen und deren Ziele. In den folgenden Abschnitten werden die Fragebögen ausführlich besprochen.

## II.2.1 TCI (Temperament-und Charakter-Inventar)

**Hintergrund:** Zentral für dieses Modell ist die schon von der Arbeitsgruppe um Gray vertretene Annahme, interindividuelle Unterschiede in der Ausgestaltung zentralnervöser Überträgerstoffe und durch diese modulierte Verhaltenssteuerungssysteme fänden ihren Niederschlag in individuellen Persönlichkeitseigenschaften.

Zunächst wurden drei genetisch unabhängige, funktional miteinander interagierende Persönlichkeitsdimensionen (Temperamente) postuliert.

- Neugierigkeit, (Novelty Seeking)
- Vorsichtigkeit, (Harm Avoidance)
- Abhängigkeit von Belohnungen (Reward Dependence)

Unter Temperament werden automatische emotionale Reaktionen beim Erleben verstanden, die erblich bedingt sind und während des gesamten Lebens stabil sind (Cloninger et al., 1993).

Zu deren Messung entwickelte die Arbeitsgruppe von Cloninger ursprünglich einen dreidimensionalen Persönlichkeitsfragebogen TPQ, der auch in der Alkoholismusforschung eingesetzt wurde.

**Einsatzgebiet:** Verschiedene Subtypen der Alkoholabhängigkeit (zum Beispiel Typ-1/Typ-2 nach Cloninger) (Cloninger et al., 1981) unterschieden sich nach diesem Modell in diesen Merkmalen. Cloninger hatte Subtypen von Alkoholkranken mit bestimmten Mustern von Temperamenteigenschaften in Zusammenhang gebracht:

- Typ-1- Alkoholabhängige (zu Beginn der Alkoholproblematik relativ alt); sind gekennzeichnet durch geringe „Neugierigkeit“ sowie hohe Werte in „Vorsichtigkeit“ und Abhängigkeit von Belohnungen.
- Typ-2- Alkoholabhängige (zu Beginn der Alkoholproblematik relativ jung); werden mit hohen Neugierigkeitswerten, sowie niedrigen Werten in Vorsichtigkeit und „Abhängigkeit von Belohnungen“ in Zusammenhang gebracht (Cloninger et al., 1994).

Die Erweiterung des Persönlichkeitsmodells führte zu einer Weiterentwicklung des TPQ zum Temperament- und Charakter-Inventar (TCI). Faktorenanalytische Untersuchungen resultierten darin, die zunächst dreidimensionale Struktur der Temperamente durch ein viertes Merkmal „Beharrlichkeit“ zu ergänzen. Ursprünglich war dieser Verhaltensaspekt als Bestandteil der Skala „Abhängigkeit von Belohnungen“ konzipiert worden. Das TCI umfasst also vier Temperaments- und drei Charakter-Skalen (Cloninger et al., 1994).

Die Charakterskalen sind folgende:

- Selbstlenkungsfähigkeit (SD)
- Kooperativität (C)
- Selbsttranszendenz (ST)

Inzwischen liegt eine deutsche Version des TCI vor. Erste Erfahrungen an gesunden Probanden weisen auf kulturelle und regionale Temperament- und Charakterunterschiede, soweit sich das TCI abbildet, hin. Es wurden signifikante Unterschiede zwischen der amerikanischen und einer deutschen Normstichprobe festgestellt (Richter et al., 1998).

**Methode:** Das TCI wurde in einer vom Erstautor im Layout überarbeiteten Fassung der von Richter und Eisenmann übersetzten 9. Version verwendet. Es umfasst 226 Ja/ Nein-Aussagen (plus 14 Items, die die Abwärtskompatibilität zum TPQ sicherstellen). Sie betreffen eigene Meinungen, Einstellungen, Interessen, persönliche Gefühle und Verhalten. Die Items sind vier Temperament- und drei Charakterdimensionen zugeordnet (Richter et al., 2000).

**Diese 7 Skalen wären:**

<b>Neugierverhalten</b>	40 Items
<b>Schadensvermeidung</b>	35 Items
<b>Belohnungsabhängigkeit</b>	24 Items
<b>Beharrungsvermögen</b>	08 Items
<b>Selbstlenkungsfähigkeit</b>	44 Items
<b>Kooperativität</b>	42 Items
<b>Selbsttranszendenz</b>	33 Items (Richter et al., 2000)

Die Reliabilitäten der TCI-Skalen entsprechen in etwa denen der deutschen Normstichprobe. Bis auf die Skalen „Beharrlichkeit“ (PER) und „Abhängigkeit von Belohnungen“ (RD) sind die TCI-Skalen, im Unterschied zu mehreren Subskalen (NS1, NS4, RD4, SD1, SD2, C1, C2, C3, C5) von mindestens ausreichender innerer Konsistenz (Richter et al., 2000).

## II.2.2 Barratt Impulsiveness Scale

Die Barratt Impulsiveness Scale wurde ursprünglich mit zwei Zielsetzungen entwickelt. Ursprünglich wurde die Skala dazu verwendet, Eigenschaften impulsiven Verhaltens von denen zu unterscheiden, die bei Ängstlichkeit vorliegen. Im zweiten Schritt sollten Unterformen der Impulsivität näher charakterisiert werden. Zu diesem Zweck wurde eine Faktorenanalyse der Skala durchgeführt (Barratt et al., 1965), die eine Zuordnung der Variablen zu vier verschiedenen Faktoren ermöglichte:

**I:** Geschwindigkeit der kognitiven Antwort. **II:** Mangel an Impulskontrolle. **III:** Suche nach Abenteuer. **IV:** Risikobereitschaft.

Für die Verwendung im deutschen Sprachraum wurde dieses ursprünglich aus dem angloamerikanischen Bereich stammende Messinstrument, von zwei unabhängigen Dolmetschern übersetzt. Eine Faktorenanalyse wurde durchgeführt, um die von Barratt für die englische Version vorgeschlagene Faktorenstruktur für die deutsche Version zu überprüfen. Unter Verwendung einer Hauptkomponentenanalyse und einer obliquen Rotation wurden 26 Fragen der deutschen Übersetzung der BIS-5 in die Faktorenanalyse eingeschlossen (Barratt et al., 1983).

Der BIS-Gesamtwert zeigte signifikante positive Korrelationen mit TCI „Novelty Seeking“ insbesondere mit der Subskala „Impulsiveness“ und der BDHI-Skala „tätlicher Angriff“. Signifikante, aber eher schwache Korrelationen zeigten sich für beide Faktoren zu den Skalen der Sensation Seeking Scales.

Aufgrund der signifikanten, aber eher moderaten Überlappung mit den anderen Persönlichkeitskonzepten kann der BIS-5 einerseits als ein Messinstrument gelten, das spezifisch impulsives Verhalten erfasst, ohne eine zu nahe Verwandtschaft mit Standardskalen der Persönlichkeitsmessung zu zeigen. Andererseits kann der BIS-5 auch gegenüber anderen Konzepten impulsiven Verhaltens abgegrenzt werden, wie dem auf die Erfassung impulsharter Aggression und Reizbarkeit ausgelegte Buss-Durkee-Hostility-Inventory. Somit stehen für Personen mit einer Vorgeschichte von Suizidversuchen, die eher ein Verhalten mit erhöhter Irritierbarkeit, Introversion und Neurotizismus zeigen, verschiedene Aspekte impulsiven Verhaltens im Vordergrund, die sich unter Verwendung der zwei Faktoren der BIS-Skala näher charakterisieren lassen (Barratt et al., 1983).

### II.2.3 NEO-FFI (Neo Five-Factor Inventory)

**Hintergrund:** Der relativ kurze Test umfasst nur 60 Fragen. Er basiert auf zahlreichen wissenschaftlichen Studien, die die Persönlichkeit in fünf Ausprägungen unterscheiden. Diese sind Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrungen, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit.

**Einsatzgebiet:** Der Test ist eine gute Unterstützung in der Personalentwicklung, und zwar dann, wenn eine grobe, aber umfassende Einschätzung der Mitarbeiter benötigt wird. Für die Personalauswahl ist er eher nicht geeignet. Die Beantwortung der Fragen dauert rund 10 Minuten.

**Fazit:** Der große Vorteil des Verfahrens ist seine schnelle Durchführung. Aussagekräftige Ergebnisse liegen bereits nach wenigen Minuten vor. Der Nachteil ist allerdings, dass die groben Resultate Entscheidungen nicht unbedingt unterstützen, (Borkenau und Ostendorf, 1993).

In den 80er Jahren wurde das Fünf Faktoren-Modell von McCrae und Costa wieder aufgegriffen. Es wurde eine Liste mit 80 Adjektiven vorgegeben, aus der fünf Faktoren extrahiert wurden, die nach dem Modell von Norman als Extraversion, „Agreeableness“, „Conscientiousness“, Neurotizismus und „openness to Experience“ interpretiert wurden. Aufgrund dieser und anderer Ereignisse, die deutlich für das Fünf-Faktoren-Modell sprechen, wurde der NEO Fragebogen überarbeitet. Die aktuelle Form enthält fünf Skalen, von denen vier (Neurotizismus, Extraversion, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit) den Faktoren von Norman entsprechen. Der Faktor Kultur ist ersetzt durch einen inhaltlich sehr ähnlichen Faktor „Openness to Experience“. Versuchspersonen mit hohen Werten auf diesem Faktor werden als neugierig, originell, phantasievoll, kreativ, unkonventionell und als Person mit breiten Interessen beschrieben. Versuchspersonen mit niedrigen Werten als konventionell, auf dem Boden der Tatsachen stehend, nicht künstlerisch, analytisch veranlagt und als Personen mit engen Interessen charakterisiert werden.

Die deutschsprachige Übersetzung und Adaptation des NEO- Five-Faktor Inventory wurde von Borkenau und Ostendorf vorgenommen (Borkenau und Ostendorf, 1993):

Erklärung einzelner Skalenwerte:

**Neurotizismus:** Tendenz, nervös, ängstlich, traurig, unsicher, und verlegen zu sein, sich ständig sorgen zu machen, unrealistische Ideen zu verfolgen. Unfähigkeit, die Bedürfnisse zu kontrollieren und auf Stressreaktionen angemessen zu reagieren.

**Extraversion:** Probanden mit hohen Werten sind gesellig, aktiv, gesprächig, sozial, herzlich, optimistisch. Sie suchen Anregungen und Aufregungen.

**Offenheit für Erfahrungen:** Wertschätzung für neue Erfahrungen, Bevorzugung von Abwechslung; Probanden mit hohen Werten sind wissbegierig, kreativ, phantasievoll und unabhängig in ihrem Urteil. „Ich finde philosophische Diskussionen langweilig“.

**Verträglichkeit:** Neigung, altruistisch, mitfühlend, verständnisvoll und wohlwollend zu sein, zwischenmenschliches Vertrauen, Kooperativität und Nachgiebigkeit zu zeigen, Harmoniebedürfnis. „Manche Leute halten mich für selbstsüchtig und selbstgefällig“, „Manche Leute halten mich für kalt und berechnend“.

**Gewissenhaftigkeit:** Die Skala unterscheidet ordentliche, zuverlässige, disziplinierte, ehrgeizige, pünktliche, penible, hart arbeitende Personen von nachlässigen und gleichgültigen. „Ich bin eine tüchtige Person, die ihre Arbeit immer erledigt“, „Ich arbeite hart, um meine Ziele zu erreichen“.

**Fazit:** Das NEO-FFI spiegelt den aktuellen Stand der faktorenanalytischen Grundlagenforschung in der differentiellen Psychologie wieder. Auf sehr ökonomische Weise werden 5 Persönlichkeitsfaktoren erfasst, und zwar mit einer Reliabilität und Gültigkeit, die im Vergleich mit anderen Instrumenten als sehr ordentlich bezeichnet werden können.

## **II.2.4 SSAGA (Semi-Structured Assessment on genetics in Alcoholism)** (Halb-Strukturiertes Interview zur Genetik der Alkoholabhängigkeit)

SSAGA wurde entworfen, um die körperlichen, psychologischen und sozialen Folgen der Alkoholabhängigkeit und assoziierte Störungen zu erfassen. Zudem wird das Vorliegen anderer psychiatrischer Störungen eingeschätzt. Das SSAGA ist ein polydiagnostisches Instrument, das die Inzidenz und Lebenszeitprävalenz, sowie die Morbidität und Komorbidität von Störungen der Alkohol-, Marihuana-, und Drogengebrauch, Abhängigkeit, Appetitlosigkeit, Bulimie, antisoziale Persönlichkeitsstörung, Panik, Agoraphobie, Soziophobie und zwanghaftes Verhalten erfasst. Das SSAGA umfasst auch allgemeine demographische Angaben, Informationen zur medizinischen Anamnese, Tabakgebrauch und suizidales Verhalten. Das SSAGA lässt den Interviewer ein „Lebensdiagramm“ von Diagnosen bilden (Buchholz et al., 1994, Hesselbrock et al., 1999).

Das Alter des Beginns und das Alter von aktuellen Problemen werden während des Interviews erfragt. Die Fragen des SSAGA können Einzelpersonen helfen, einige der Schwierigkeiten zu verstehen, die als Folge eines Alkohol-, oder Substanzmissbrauches oder Abhängigkeit aufgetreten sind (Buchholz et al., 1994).

In einer Studie wurde die diagnostische Gültigkeit von SSAGA (Alkohol und Drogenabhängigkeit, hohe Depression, Angststörungen) und ASPD gemessen. Insbesondere die antisoziale Persönlichkeitsstörung (ASPD) tritt häufig mit der Alkoholabhängigkeit auf. ASPD scheint ein wichtiger Faktor in der Pathogenese und im klinischen Verlauf der Alkoholabhängigkeit zu sein. Das chronologische Verhältnis zwischen dem Beginn der ASPD Symptome und der Alkohol-Abhängigkeitseigenschaften ist noch nicht detailliert studiert worden. In der für diese Dissertation verwendeten Stichprobe wurden in einer früheren Arbeit 55 alkoholabhängige Patienten hinsichtlich dieser Chronologie untersucht. Die Ergebnisse wiesen darauf hin, dass der Beginn der ASPD-Eigenschaften denen der Alkoholabhängigkeit bis zu 4 Jahren vorangeht. Es wurde von den Autoren vorgeschlagen, dass bei Patienten mit einer



ASPD die Alkoholabhängigkeit ein Sekundärsyndrom sein könnte (Bahlmann et al., 2002).

SCAN ist ein diagnostisches Verfahren zur Erfassung psychopathologischer Symptomatik für die wichtigsten psychiatrischen Störungsbilder des Erwachsenenalters. Neben einer standardisierten Erhebung von ICD-10 und DSM-IV Diagnosen bietet SCAN auch die Möglichkeit zur dimensional Diagnostik psychischer Störungen. SCAN ist gültig und anwendbar in mehreren Kulturen. Wenn man aber die antisoziale Persönlichkeitsstörung (ASPD) einschätzen will, braucht man die ASPD Sektion vom SKID (Structured Clinical Interview für DSM-III-R), weil das der SCAN nicht einschätzen kann (Anthenelli et al., 1994). Die Kappa Statistik wurde zur Messung eingesetzt. Die Resultate vom Vergleich SCAN und SSAGA waren folgende: Die erhobenen Daten in Kombination mit 2 vorausgegangenen zuverlässigen Studien zeigten, dass der SSAGA ein gültiges Instrument ist zur Einschätzung von psychischer Störung, inklusive Alkohol und Drogenabhängigkeit (Hesselbrock et al., 1999).

## **II.3 Genetische Untersuchungen**

### **II.3.1 Gewinnung der Blutproben:**

Um eine genotypische Analyse vornehmen zu können, wurde in der Neurochemischen Abteilung der Psychiatrischen Klinik, Nussbaumstrasse, München, Blut von den zu untersuchenden Patienten aus der Cubitalvene abgenommen. Die entnommene Menge entsprach 2 mal 10ml Röhrchen EDTA-Blut (Serumröhrchen).

### **II.3.2 Verarbeitung der Blutproben:**

Genomische DNA wurde aus dem ganzen Blut gemäß einem Standard- Protokoll isoliert. Der Genotyp der G6525A und A779C Polymorphismen des Tryptophan-hydroxylase Gens wurde durch eine Kombination der FRET (fluorescence resonance energy transfer) Methode und eines Light Cycler Systems (Roche Diagnostics) festgestellt.

Eine detaillierte Beschreibung der theoretischen Hintergründe und Methodologie wurde von Toyota et al., 2000 berichtet. Für die beiden Polymorphismen wurden folgende Konditionen angewandt. A779C Polymorphismus: Vorwärts Primer: 5'- TTC AGA TCC CTT CTA TAC CCC AGA G-3'; Rückwärts Primer: 5'- GGA CAT GAC CTA AGA GTT CAT GGC A-3'; Acceptor Hybridisierungsprobe: 5'- LCR640- CAC GTC GCA GTG CTT AAC ATA CGT TTA TAA- 3' Donator Hybridisierungs Probe: 5'- CTG AAA GAG AGG TAC AAG TTT-3' fluorescein. Die PCR wurde ausgeführt mit 50 ng DNA nach den Instruktionen des Herstellers für 40 Zyklen. Die Reaktionsbedingungen der PCR waren: Denaturierung (95°C, 10 s, ramp rate 20°C/s), Hybridisierung (60°C, 10 s, ramp rate 20°C/s) und Polymerisation (72°C, 10 s, ramp rate 20°C/s). Nach der Amplifizierung der DNA wurde eine Schmelz-Kurve erzeugt, gefolgt durch eine langsame Erhitzung bis 95°C (ramp rate von 0.2°C/s). Das Fluoreszenz Signal wurde graphisch gegen die Temperatur dargestellt. Es wurden Schmelzungs-Kurven erzeugt von 53°C (A-Allel) und von 48°C (C-Allele).

G6526A Polymorphismus: vorwärts Primer: 5'- TGG CAT TGA AGT AAG AGC AC-3'; rückwärts Primer: 5'-GTT TCA TGC AGG TAT TAG TG-3'; Donator Hybridisierungs Probe: 5'-AGC TGT AAA GGT CCT GAG CT-fluorescein-3'; Acceptor Hybridisierungs Probe: 5'-LCRed640-AA GTA CAT CCA TAC TCA GCA AAA AAG AAA-3'. PCR und Programm-Konditionen waren die gleiche für den A779C Polymorphismus, außer dass eine Hybridisierungstemperatur von 53°C benutzt wurde. Das G-Allel erzeugte einen Schmelz-Höhepunkt von 60°C und 56°C für das Allel.

Für den G5806T Polymorphismus beim TPH-1 Gen wurde eine Standard PCR angewendet. Die PCR Reaktionen (25 µl Endvolumen) beinhalten das genomische DNA Templat (100 ng), die 100 ng genomische DNA, 200 µM von jedem dNTP, 1.25 Einheiten Taq DNA Polymerase, und 0.6 µM von dem vorwärts (5'-CTC AGA ATT GTA CAC CTC AC-3') und vom rückwärts (5'-CTG ACT AAC ACT GAA CAA TC-3') Primern beinhaltet. Nach einem ersten Denaturierungs-Schritt von 95°C für 10 Minuten, wurden 35 Schritte Denaturierung von 95°C für 30 Sekunden, Hybridisierung von 54°C für 30 Sekunden und eine Polymerisation von 72°C für 1 Minute angewandt. Ein zusätzlicher letzter Schritt von 72°C für 7 Minuten wurde benutzt. Die PCR Produkte wurden mit 5 Einheiten MspI für 8 Stunden verdaut, durch Elektrophorese in einem 2.5% Agarose-Gel aufgetrennt und durch Ethidium Bromid Färbung unter dem UV-Licht visualisiert. Das unverdaute PCR Produkt (GG Genotyp) hat eine Länge von 548 Basenpaaren. Der komplette Restriktionsenzymverdau (TT Genotyp) erzeugte Banden von 147 und 401 Basenpaaren-Länge.

Die Polymerase-Kettenreaktion dient zur Vervielfältigung definierter Abschnitte sehr gering konzentrierter DNA-Moleküle. Voraussetzung ist, dass man die Basenfolge am Anfang und Ende des gewünschten DNA-Abschnittes kennt. Im Labor werden automatisiert kurze, einzelsträngige „Starter“-DNA-Stücke (primer) hergestellt, die zu diesen DNA-Abschnitten passen (komplementär sind). Anschließend kann mit Hilfe eines hitzestabilen Enzyms (Taq-Polymerase) und freier DNA Bausteine (Desoxyribonukleosid-Triphosphate) das zwischen den beiden ‚Primer‘-Erkennungssequenzen liegende DNA-Stück wiederholt kopiert werden.

Diese Kopierreaktion erfordert drei verschiedene Temperaturschritte, welche nach einem festgelegten Computerprogramm in einem Heizblock, der PCR-Maschine, eingestellt werden.

### **II.3.3 Theoretische Grundlagen der Gewinnung von Genetischen Daten**

Die Analysen wurde nicht von der Autorin dieser Dissertation durchgeführt, sondern in der Neurochemischen Abteilung der Psychiatrischen Klinik, in der Nussbaumstrasse-München, unter Anweisung von Dr. Bondy, Frau Preat und dem zugehörigen Labor.

#### **FRET: Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer**

Die FRET Methode erlaubt es Distanzen, Wechselwirkungen, direkte Interaktionen oder wie eben beschrieben Veränderungen in Biomolekülen zu bestimmen. Hierzu müssen in die Biomoleküle zwei jeweils unterschiedliche fluoreszierende Sonden eingeführt werden. Mit der FRET Methode kann die Distanz zwischen den Sondenmolekülen in einem Biomolekül gemessen werden. Man kann auch zwei Biomoleküle, die miteinander in Wechselwirkung treten, jeweils mit einer Sonde ausstatten. Wird ein Molekül während eines Prozesses durchgeschnitten und enthält es an jedem Ende eines der Sondenmoleküle, so kann der Schneideprozess in Echtzeit verfolgt werden. Die FRET Methode wird oft als „molecular-ruler“ bezeichnet und wird zurzeit sehr intensiv überall angewendet (Carell, 2002).

Die FRET Methode eignet sich vor allem zum Ausloten großer Abstände. Sie ist relativ ungenau und ermöglicht keine hochpräzisen Distanzaussagen. Der Fehler liegt je nach System bei  $\pm 5\text{\AA}$ .

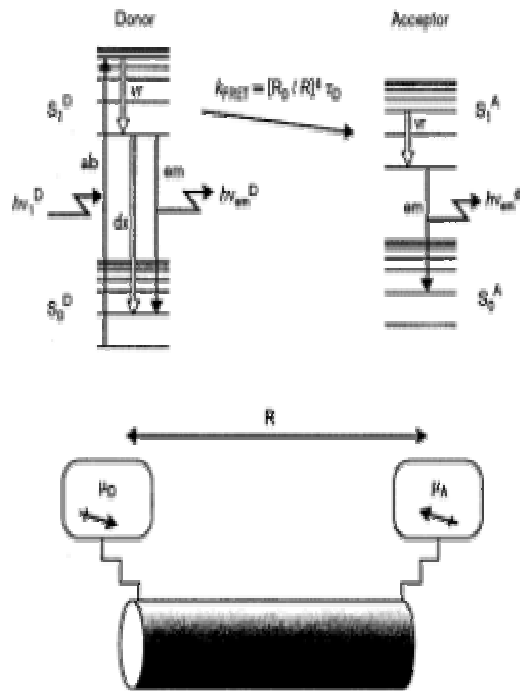
In einem typischen FRET Experiment werden die interessierenden Stellen mit zwei unterschiedlichen Fluorophoren verknüpft. Ein Fluorophor wird als Donor, der Andere als Akzeptor bezeichnet. Die Absorption des Donors (z.B. 350 nm) erfolgt bei höherer Frequenz als die des Akzeptors (z. B. 450 nm). FRET bedeutet nun, dass die Singulett-Singulett Übergänge der Sonden miteinander in Resonanz stehen. Gekoppelt sind die

Absorptions-Übergangsdipolmomente des Donors und die Emissions-Übergangsdipolmomente des Akzeptors. Die Anregungsenergie wird so nach einem walki-talki-Mechanismus vom Donor auf den Akzeptor übertragen. Wird die Anregungsenergie des Donors alleine, also normalerweise über Fluoreszenz abgegeben, so erfolgt in Gegenwart des Akzeptors die Übertragung der Energie auf den Akzeptor. Die Fluoreszenz des Donor ist trotz gleich starker Anregung deutlich schwächer, man sagt sie ist gelöscht oder gequetscht. Die Löschung ist umso stärker je besser der Energietransfer vom Donor auf den Akzeptor ist. Die übertragene Energie führt zur elektronischen Anregung des Akzeptors. Fluoresziert dieser nicht, so wird die Energie über andere akzeptortypische Kanäle wie z. B. einen Singulett-Triplett Übergang oder einfach „internal conversion“ verloren. Gibt der Akzeptor seine Anregungsenergie in Form von Fluoreszenzlicht ab, so beginnt die Donor Verbindung nach dem FRET zu fluoreszieren. In der Regel geschieht dieses bei einer deutlich anderen Wellenlänge. Die Effizienz des Energietransfers ( $E_{\text{FRET}}$ ) wird durch die Formel unten beschrieben:

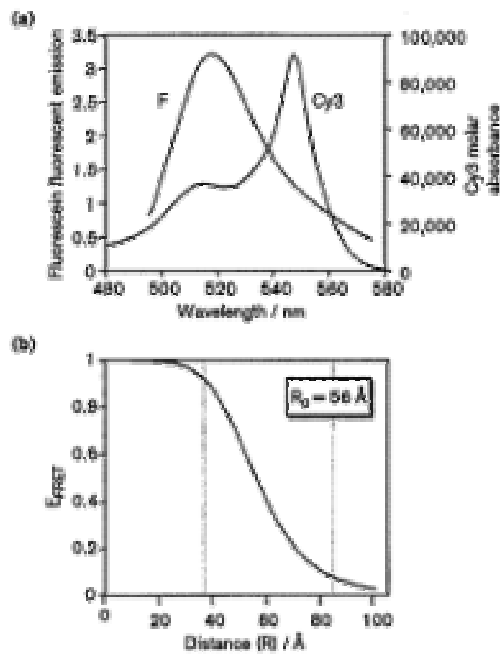
$$E_{\text{FRET}} = \frac{1}{1 + \left(\frac{R}{R_0}\right)^6}$$

R ist der Abstand zwischen den Fluorophoren (Donor-Akzeptor).  $R_0$  ist der sogenannte Försterradius. Dieser Parameter beschreibt, bei welcher Distanz 50% der Fluoreszenz des Donors gelöscht ist. Er ist abhängig von der Wahl der Fluorophore.

Besonders gut ist der Energietransfer, wenn das Fluoreszenzspektrum des Donors total mit der langwelligsten Bande des Absorptionsspektrums des Akzeptors übereinstimmt. Die Graphik 1 zeigt schematisch den FRET Vorgang. Die Graphik 2 beschreibt die Situation des Überlappintegrals für ein typisches Donor Akzeptor Paar (Fluorescein/Cyanin3).



**Graphik 1** Schematische Darstellung des FRET Vorganges.



**Graphik 2**

Graphisches Beispiel des Überlappintegrals für ein typisches Donor-Akzeptor-Paar (Fluorescein/Cyanin3).

FRET Experimente werden am einfachsten mit Hilfe eines normalen Fluoreszenzspektrometers durchgeführt. Man beobachtet die Fluoreszenzintensität des Donors oder wenn möglich auch die Fluoreszenzintensität des Akzeptors wenn dieser fluoresziert. Komplizierter aber aussagekräftiger ist das Messen der Fluoreszenzabklingzeit. Hier erhält man eine Kurve die exponentiell gefittet werden kann. Die Monoexponentialität zeigt dann den Energietransfer aus einer Konformation heraus. Ist das Fluoreszenzabklingverhalten komplizierter so kann durch multiexponentielles-Fitten ermöglicht werden, zu bestimmen aus wie vielen unterschiedlichen Konformationen heraus ein Energietransfer erfolgt. Natürlich wird auch der Fluorophor mit dem Biomolekül in Wechselwirkung treten und z.B. in die DNA interkalieren. Das hat dramatische Effekte. Wichtig ist also wo und wie die Fluorophore angeknüpft werden (Carell, 2002).

Für das Fluorescein-Cyanin3-Paar wurde die Energietransfereffizienz für jeden Abstand berechnet. Die Kurve ist oben (b) abgebildet. Aus dieser Kurve ergibt sich ein  $R_0$ -Wert von 56Å. Geht man davon aus, dass gute Messungen der Fluoreszenz im Messbereich 10% Fluoreszenz-90% Fluoreszenz durchgeführt werden können, so ergeben sich Distanzen zwischen 35Å-85Å die gut mit diesem speziellen Paar vermessen werden können.

Am einfachsten sind immer sogenannte relative Experimente, in denen eine kleine Familie ähnlicher Verbindungen studiert wird. Diskutiert wird dann nur der Effekt innerhalb der Familie. Hier ist die Umgebung der Fluorophore jeweils identisch. Viel komplizierter sind Experimente in denen das nicht gegeben ist. Die Fluoreszenzintensität ändert sich nämlich auch mit der Umgebung, so dass Ergebnisse durch derartige Einflüsse sehr ungenau werden können. Verschiedene Fluorophore verhalten sich hier sehr unterschiedlich (Carell, 2002).

Mit PCR-Geräten die keine gleichzeitige Messung der Reaktion erlauben, kann das Ergebnis erst nach durchschnittlich 2-3 Stunden Reaktionsdauer mittels Gelelektrophorese nachgewiesen werden können. Neue Entwicklungen auf diesem Gebiet machen aber mittlerweile auch so genannte „Real-Time-PCR“ möglich.

In vielen Biolaboratorien wird eine spezielle PCR-Maschine (Light Cycler, Roche Diagnostics) die mit einem Laser-Messsystem ausgestattet ist, verwendet. Die Reaktionslösung enthält ergänzend zu den üblichen Komponenten einen speziellen

Farbstoff (SYBR Green), der sich an die neu gebildete DNA anlagert und in diesem Zustand grün fluoresziert.

Mittels Laseranregung kann dadurch die ansteigende Fluoreszenz in der Probe nach jedem Reaktionszyklus gemessen und parallel über ein spezielles Computerprogramm ausgewertet werden. Durch ein verbessertes Heiz-/Kühl-System wird mit diesem Gerät die erforderliche Zeit für eine Standard- PCR mit 30-40 Zyklen auf ca. 30-40 Minuten reduziert.



## II 4. Statistik

Die Beziehungen der Gene zu dichotomisierten Phänotypen wurden unter Verwendung der Chi-Quadrat-Statistik getestet. Haplotyp-Häufigkeiten der Tryptophanhydroxylase wurden unter Verwendung der Software-Programme PMPLUS und EHPLUS (Xie & Ott, 1993; Zhao et al., 2000) bestimmt. Ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 5% wurde für alle statistischen Untersuchungen gewählt. Die statistische Auswertung wurde von Professor Dr. Engel, in der Abteilung für Testpsychologie durchgeführt.

Beim Vergleich von zwei (oder mehr) Messreihen untereinander stellt sich die Frage, ob voneinander verschiedene (signifikant verschiedene) Ergebnisse wirkliche Unterschiede repräsentieren oder ob unterschiedliche Mittelwerte lediglich aufgrund der Zufallstreueung, also aufgrund von „Fehlern“ auftreten.

Zur Lösung des Problems müssen Mittelwerte von 2 Messwerten im Verhältnis zur Standardabweichung (die bei beiden Reihen als gleich vorausgesetzt wird) miteinander verglichen werden. Zum Vergleich zweier Messreihen verwendet man den t-Test nach Student. Das Ziel des Vergleichs liegt in der Überprüfung, wie weit ein Mittelwert  $X_a$  von  $X_b$  entfernt ist, und als Maß hierfür dient die Größe  $t$ . Der t-Test für eine Stichprobe vergleicht den Mittelwert einer Stichprobe mit einem vorgegebenen Sollwert. Die Chi-Quadrat Verteilung, die zusätzlich Anwendung findet, beschreibt in ihrer einfachsten Form die Verteilung des Quadrats einer standardnormalverteilten Zufallsvariablen (Weiß, 1999).

Die Varianzanalyse ist die Methode der Wahl bei Fragestellungen, die sich mit Mittelwertsvergleichen einer oder mehrerer intervallskalierter „abhängiger Variablen“ beantworten lassen. Üblicherweise werden die Fälle-vergleichbar wie beim t-Test-in verschiedene Gruppen eingeteilt, die durch „unabhängige Variablen“ kodiert werden. Im Unterschied zum t-Test sind mehr als zwei Stufen der unabhängigen Variablen (z.B. Vergleich von drei verschiedenen Entspannungsverfahren) und auch die gleichzeitige Berücksichtigung mehrerer unabhängiger Variablen (Faktoren) möglich. Auch Messwiederholungen können durchgeführt werden.

Die varianzanalytischen Verfahren werden-je nach Komplexität-nach der Zahl der Faktoren (unabhängigen Variablen) und nach der Zahl der abhängigen Variablen (univariante und multivariante Varianzanalyse) eingeteilt.

Die einfache Varianzanalyse kann als Erweiterung des t-Tests für unabhängige Stichproben auf mehr als zwei Gruppen angesehen werden. Die unabhängige Variable („Faktor“, kategoriale Variable, die die einzelnen Gruppen kodiert) besitzt dementsprechend mehrere Stufen. Als Beispiel für die einfaktorielle Varianzanalyse gilt ONE WAY ANOVA. Zwei- und mehrfaktorielle Varianzanalysen werden ebenfalls mit dem UNIANOVA Befehl gerechnet. Die Syntax dieses Befehls ist sehr komplex.

### **III. ERGEBNISSE**

#### **III. 1 Charakterisierung der Stichprobe**

##### **III. 1. 1 Gesamte Gruppe der Probanden**

In unserer Studie wurden 404 Patienten mit der ICD 10 Diagnose einer Alkoholabhängigkeit eingeschlossen. Die Gruppe bestand aus 267 (66,1%) Männern und 137 (33,9%) Frauen. Das durchschnittliche Alter der männlichen Patienten betrug  $41.3 \pm 9.1$  Jahre, das der Frauen  $42.1 \pm 10.2$ . Das Ersterkrankungsalter der Alkoholabhängigkeit betrug  $27.3 \pm 9.3$  Jahre (Männer) /  $34,7 \pm 9.1$  (Frauen), und die durchschnittliche tägliche Alkoholmenge vor Aufnahme in die Entzugsstation  $404.76 \pm 192.0$  g/Tag (Männer) /  $203.19 \pm 102.0$  g/Tag (Frauen). 40 dieser Patienten wurden von der Autorin dieser Doktorarbeit bezüglich Alkoholsucht, Suizidalität, Emotion, Charaktermerkmale interviewt. Die weiteren 364 Patienten wurden von Kollegen, Stationsärzten und Doktoranden interviewt. Die Befragung der Patienten nahm zwischen 2-2.5 Stunden in Anspruch. Daraufhin wurden die erhobenen Daten in den PC aufgenommen. Dazu benötigte die Autorin die aktuelle Version des statistischen Programms SPSS. Dies war Voraussetzung für den statistischen Teil dieser Doktorarbeit. Die angewandten Fragebögen wurden unter Materialien und Methoden erläutert. (Weitere Stichprobencharakteristika in **Tabelle 1**)

	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
<b>Probanden</b>	267 (66,1%)	137 (33,9%)
<b>Durchschnittliches Alter</b>	$41.3 \pm 9.1$	$42.1 \pm 10.2$
<b>Durchschnittliches Alter für den Beginn der Alkoholabhängigkeit</b>	$27.3 \pm 9.3$	$34.7 \pm 9.1$
<b>Durchschnittliche Menge an Alkohol (g pro Tag)</b>	$404.76 \pm 192.0$	$203.19 \pm 102$

**Tabelle 1**

### III. 1.2 Ergebnisse zur Suizidalität bei Alkoholabhängigen

Die folgenden statistischen Auswertungen beinhalten sämtliche Patientendaten, die bis zum Datum der Datenerhebung im SPSS eingegeben wurden. Mit der Eingabe hatten sich Doktoranden, Stationsärzte, unter anderem die Autorin ausgiebig beschäftigt. Die Anzahl der miteinbezogenen Patienten betrug 404 (Männer 267, Frauen 137).

<b>Gesamt: 404</b>	<b>Männer 267</b>	<b>Frauen 137</b>
<b>Kein Suizidversuch</b>	137 (51.3 %)	26 (19.0 %)
<b>Suizidversuch</b>	130 (48.7 %)	111 (81.0 %)
<b>Suizidversuch nicht gewaltsam</b>	107 (40.1 %)	110 (80.3 %)
<b>Suizidversuch gewaltsam</b>	23 (8.6 %)	1 (0.7%)

**Tabelle 2**

**III.1.3. Unterschiede zwischen der Gruppe der alkoholabhängigen Probanden (Männer) mit Suizidversuch in der Vorgeschichte (n=130) gegen die Gruppe von Probanden ohne Suizidversuch (n=137) in der Vorgeschichte:**

**Untersuchung der Alkoholmenge, vom Age of Onset vs. kein Suizidversuch, nicht gewaltsamer Suizidversuch, gewaltsamer Suizidversuch:**

<b>Von 267 Teilnehmern</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>p Wert (t-Test)</b>	<b>p Wert (t-Test)</b>
	Kein Suizidversuch	Suizidversuch nicht gewaltsam	Suizidversuch gewaltsam	Suizidversuch/kein Suizidversuch	gew./nicht gewaltsam
<b>ALKOHOL-MENGE pro Tag in Gramm</b>	351.64 +/- 180.28	411.96 +/- 213.59	450.70 +/- 213.08	0.25	0.53
<b>AGE OF ONSET (Alter bei Erst-Erkrankung)</b>	30.37 +/- 9.94	26.54 +/- 8.51	25.35 +/- 5.54	0.01 **	0.57

**Tabelle 3**

Die Mittelwerte und die Standardabweichungen wurden berechnet. Zum Ermitteln vom p Wert von Age of Onset und täglich eingenommener Alkoholmenge in Gramm, wurde der

t-Test angewendet, da es sich um stetige, metrische Werte handelt. Die statistische Auswertung zeigte, dass die männlichen Probanden mit gewaltsamem Suizidversuch, eine verhältnismäßig höhere Menge an Alkohol konsumierten, als die Probanden ohne Suizid und ohne Gewalt. Der p-Wert vom Ersterkrankungsalter und Suizidversuch vs. kein Suizidversuch war signifikant. Die Anderen p-Werte waren nicht signifikant. Maßstab zur Bewertung der Signifikanz: \*  $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$

**Untersuchung der Anzahl der Ehen, der Anzahl der Kinder, vom Tabakkonsum vs. kein Suizidversuch, nicht gewaltsamer Suizidversuch, gewaltsamer Suizidversuch:**

<b>Von 267 Teilnehmern</b>	<b>Mittelwert Kein Suizidversuch</b>	<b>Mittelwert Suizidversuch nicht gewaltsam</b>	<b>Mittelwert Suizidversuch gewaltsam</b>	<b>p-Wert (Chi-Quadrat)</b>
<b>Anzahl der Ehen</b>				
<b>0</b>	44	8	6	0.19
<b>1</b>	65	10	11	
<b>2</b>	11	3	1	
<b>3</b>	0	0	1	
<b>Anzahl Kinder</b>				
<b>0</b>	70	14	11	0.56
<b>1</b>	32	5	3	
<b>2</b>	20	2	6	
<b>3</b>	7	1	3	

**Tabelle 4**

Es wurden die Häufigkeiten der Anzahl der Ehen und der Anzahl von vorhandenen Kindern berechnet. Um den Zusammenhang zwischen den Variablen und dem Suizid bestimmen zu können, fand der Chi-Quadrat Test Anwendung, da es sich hier um eine kategoriale Variable handelt. Die statistische Auswertung zeigte keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Werten, es besteht eine gleichmäßige Verteilung, somit keine Signifikanz.

### Der Tabakkonsum bei Männern

<b>Von 267 Teilnehmern</b>	<b>Mittelwert</b> Kein Suizidversuch	<b>Mittelwert</b> Suizidversuch nicht gewaltsam	<b>Mittelwert</b> Suizidversuch gewaltsam	<b>p-Wert</b> (Chi-Quadrat)
<b>TABAK-KONSUM 0</b>	17	2	1	0.51
<b>TABAK-KONSUM 1</b>	96	19	16	

**Tabelle 5**

#### **Tabakkonsum 0: Kein Rauchen von Zigaretten**

#### **Tabakkonsum 1: Rauchen von Zigaretten**

Für das Errechnen der Häufigkeit vom Tabakkonsum der Probanden mit keinem Suizidversuch, nicht gewaltsamen Suizidversuch, gewaltsamen Suizidversuch, fand eine Kreuztabelle, plus Chi-Quadrat Anwendung. Auffallend hoch ist die Anzahl der Patienten die Tabak konsumierten. Keine Signifikanz im Suizid.

**III.1.4 Unterschiede zwischen der Gruppe der alkoholabhängigen Probanden (Frauen) mit Suizidversuch in der Vorgeschichte (n=111) gegen die Gruppe von Probanden ohne Suizidversuch (n=26) in der Vorgeschichte:**

**Untersuchung der Alkoholmenge, von Age of Onset vs. kein Suizidversuch, nicht gewaltsamer Suizidversuch, gewaltsamen Suizidversuch:**

<b>Von 137 Teilnehmern</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>p Wert</b> (t-Test)	<b>p Wert</b> (t-Test)
	Kein Suizidversuch	Suizidversuch nicht gewaltsam	Suizidversuch gewaltsam	Suizidversuch/kein Suizidversuch	gew./nicht gewaltsam
<b>ALKOHOL-MENGE pro Tag in Gramm</b>	191.88 +/- 115.51	257.69 +/- 88.99	160.00 +/- 0	0.83	0.31
<b>AGE OF ONSET (Alter bei Erst-Erkrankung)</b>	32.62 +/- 7.46	31.62 +/- 10.52	40.00 +/- 0	0.89	0.45

**Tabelle 6**

Anhand der oben aufgeführten Tabelle 6 der weiblichen Probanden ist zu sehen, dass die täglich eingenommene Menge an Alkohol bei nicht gewaltsamen Suizid, verhältnismäßig höher ist, im Vergleich zu kein Suizidversuch und gewaltsamen Suizidversuch.



Maßstab zur Bewertung der Signifikanz: \*  $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ . Keine Signifikanz im Suizid.

**Untersuchung der Anzahl der Ehen, Anzahl der Kinder, vom Tabakkonsum vs. kein Suizidversuch, nicht gewaltsamer Suizidversuch, gewaltsamer Suizidversuch:**

<b>Von 137 Teilnehmern</b>	<b>Mittelwert Kein Suizidversuch</b>	<b>Mittelwert Suizidversuch nicht gewaltsam</b>	<b>Mittelwert Suizidversuch gewaltsam</b>	<b>p-Wert (Chi-Quadrat)</b>
<b>Anzahl der Ehen</b>				
<b>0</b>	4	3	1	0.25
<b>1</b>	14	14	0	
<b>2</b>	3	0	0	
<b>3</b>	0	0	0	
<b>Anzahl Kinder</b>				
<b>0</b>	11	2	0	0.31
<b>1</b>	4	6	1	
<b>2</b>	7	3	0	
<b>3</b>	1	2	0	

**Tabelle 7**

Anhand der oben aufgeführten Eigenschaften weiblicher Patienten ist ersichtlich, dass eine gleichmäßige Verteilung und somit in Bezug auf Suizid keine Signifikanz besteht.

### Der Tabakkonsum bei Frauen

<b>Von 137 Teilnehmern</b>	<b>Mittelwert Kein Suizidversuch</b>	<b>Mittelwert Suizidversuch nicht gewaltsam</b>	<b>Mittelwert Suizidversuch gewaltsam</b>	<b>p-Wert (Chi-Quadrat)</b>
<b>TABAK- KONSUM 0</b>	4	1	0	0.66
<b>TABAK- KONSUM 1</b>	16	10	1	

**Tabelle 8**

**Tabakkonsum 0: Kein Rauchen von Zigaretten**

**Tabakkonsum 1: Rauchen von Zigaretten**

Wie bei den männlichen Probanden bestätigten die Frauen, dass mehr Probanden Tabak konsumieren. Im Bezug auf Suizid besteht keine Signifikanz.

## III.2 Mit Befragungsinstrumenten erhobene Daten

### III.2.1 SSAGA

In den Abschnitten zuvor wurde untersucht, wie sich die tägliche eingenommene Alkoholmenge, das Ersterkrankungsalter, die Anzahl der Ehen und Kinder, der Tabakkonsum, statistisch zu kein Suizidversuch, Suizidversuch nicht gewaltsam, Suizidversuch gewaltsam verhalten. In diesem Abschnitt wird rein **deskriptiv** dargestellt, wie sich die täglich eingenommene Alkoholmenge und das Ersterkrankungsalter zu kein Suizidversuch, Suizidversuch nicht gewaltsam, gewaltsam verhält. Gezogene Schlussfolgerungen stellen eher Tendenzen dar. Das untersuchte Klientel besteht aus Männern (267) und Frauen (137).

#### Die tägliche Alkoholmenge im Vergleich zum Suizidversuch:

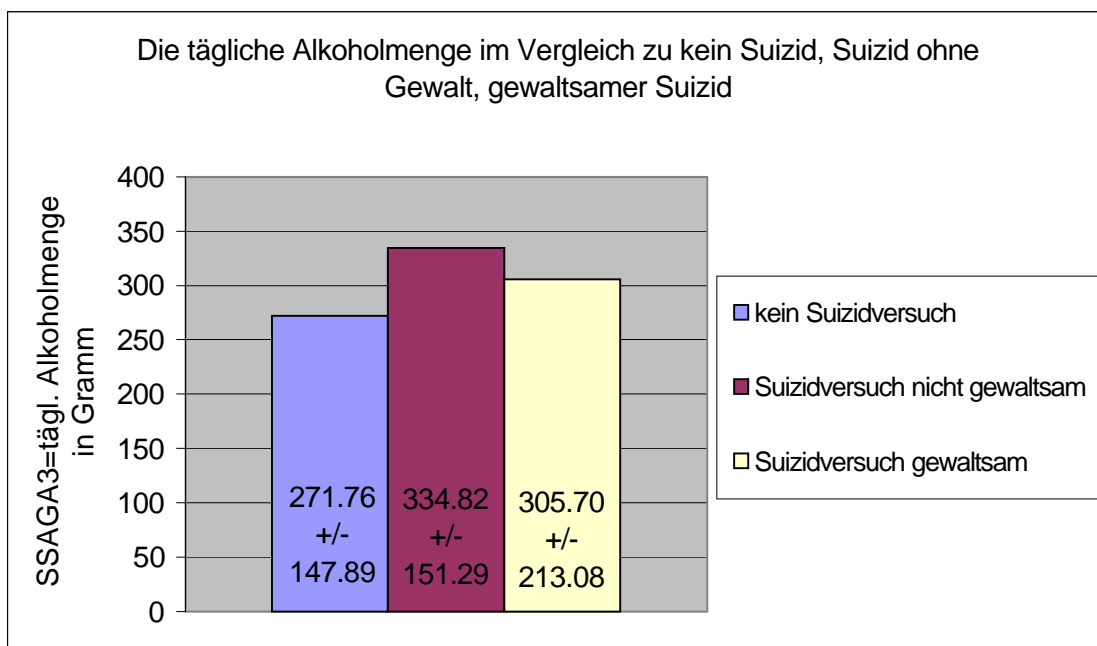
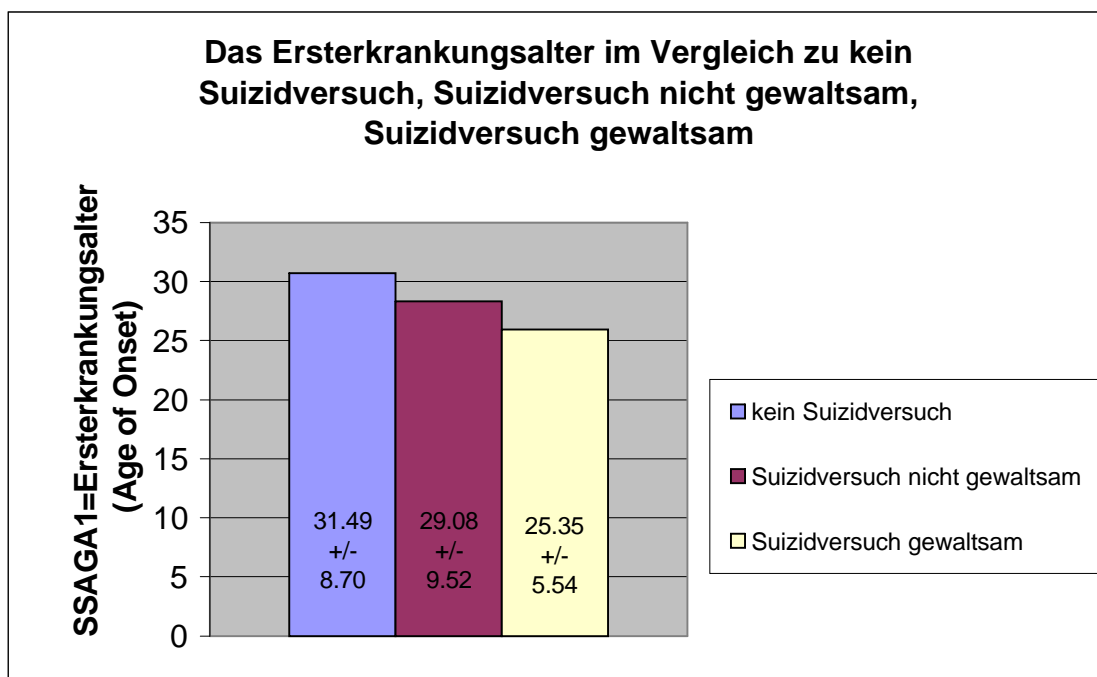


Abbildung 1

Man erkennt, dass alkoholabhängige Patienten, mit einem nicht gewaltsamen Suizidversuch in der Vorgeschichte tendenziell eine höhere tägliche Alkoholmenge konsumierten.

## Das Ersterkrankungsalter im Vergleich zum Suizidversuch:



**Abbildung 2**

Wie in der Abbildung verdeutlicht, weisen Patienten die keinen Suizidversuch hinter sich haben, ein höheres durchschnittliches Ersterkrankungsalter der Alkoholabhängigkeit auf. Untersucht man überdies die Gruppe der Probanden mit der Vorgeschichte eines Suizidversuches ist sichtbar, dass Patienten mit nicht gewaltsamem Suizidversuch tendenziell ein höheres Ersterkrankungsalter aufweisen wie Patienten mit gewaltsamen Suizidversuch.

### III.2.2 Ergebnisse zum Barratt Impulsiveness Scale (BIS-5)

Wir wollten feststellen, ob in unserem Patientenklintel (Männer und Frauen) Unterschiede bestehen, bezüglich der Impulsivität nach BIS-5, bei Patienten mit Suizid (gewaltsam/ nicht gewaltsam) und ohne Suizid. In den Abbildungen sind jeweils die Skalenwerte für die Summen- und Unterskalen (Geschwindigkeit der kognitiven Antwort, ...) des BIS-5 dargestellt. Das Darstellen ist erneut rein deskriptiv. Schlussfolgerungen stellen eher Tendenzen dar. Wie in folgender Abbildung sichtbar ist, wies die Gruppe der alkoholkranken Patienten mit gewaltsamen Suizidversuchen eine geringfügig höhere Impulsivität auf, als die beiden anderen Patientengruppen.

#### BIS-5 Summenskala:

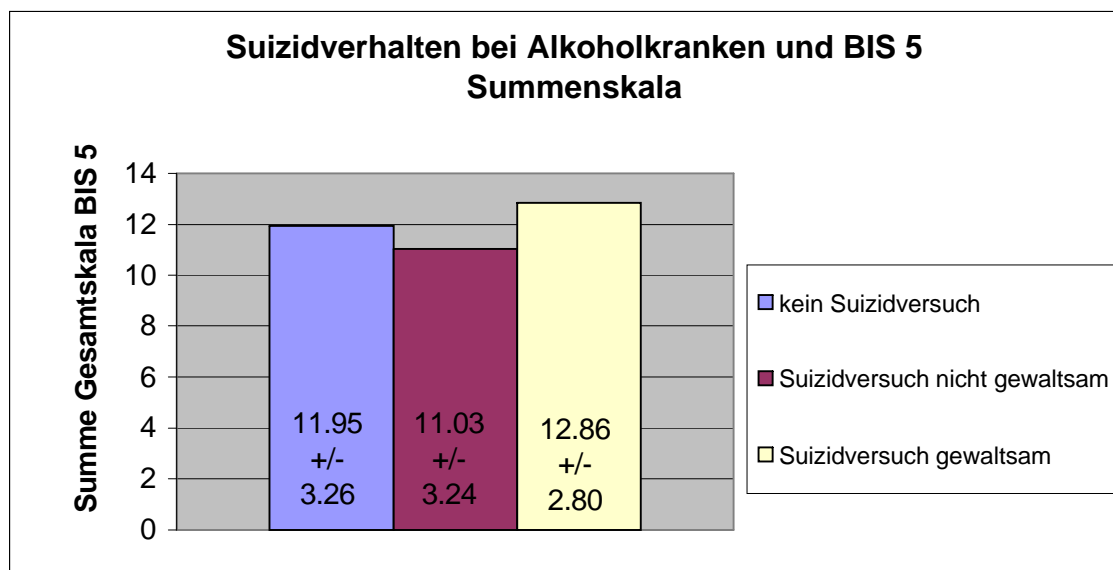


Abbildung 3

Die Gruppe der Alkoholkranken mit gewaltsamem Suizidversuch, weist eine geringfügig höhere Impulsivität auf, als die Patienten ohne Suizidversuch und die Patienten ohne angewandte Gewalt.

### BIS- SCC Geschwindigkeit der kognitiven Antwort:

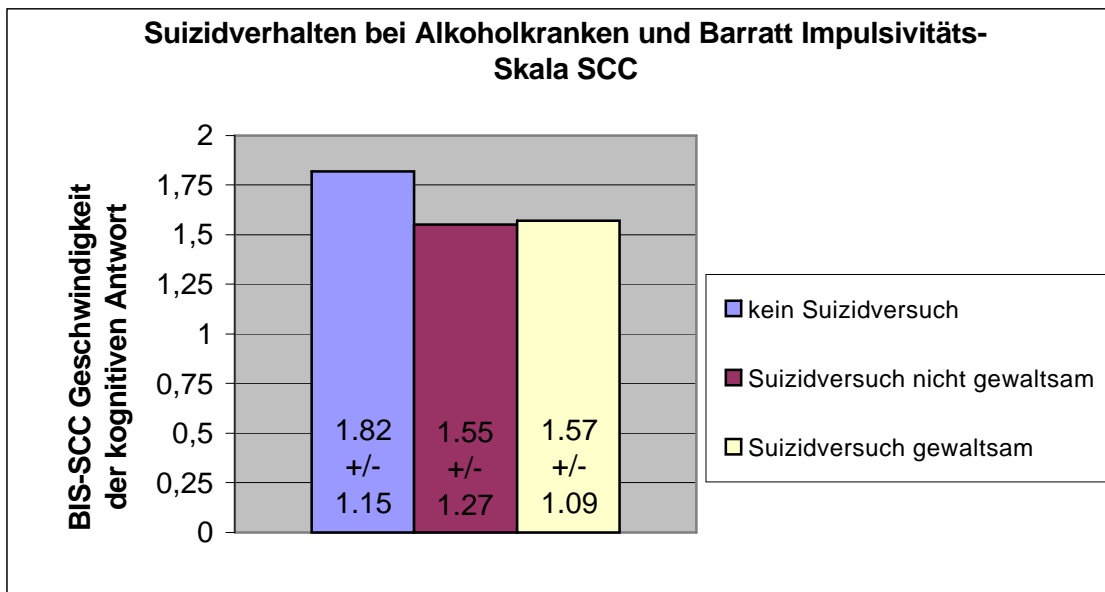
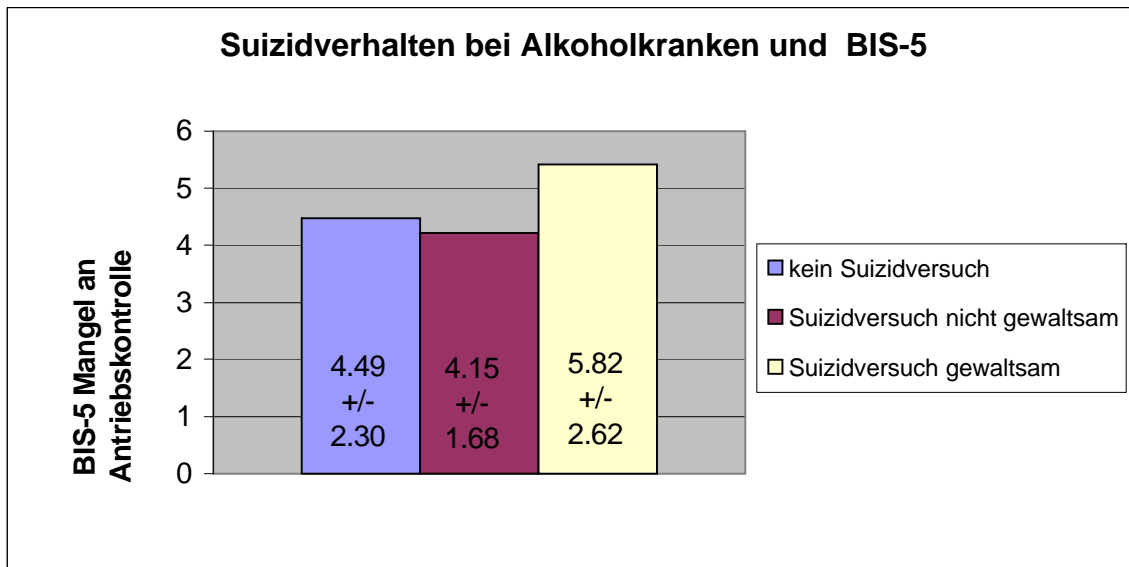


Abbildung 4

In Abbildung 4 ist sichtbar, dass die Personen die keinen Suizidversuch unternahmen, eher eine höhere Geschwindigkeit der kognitiven Antwort aufwiesen, als die übrigen Patienten.

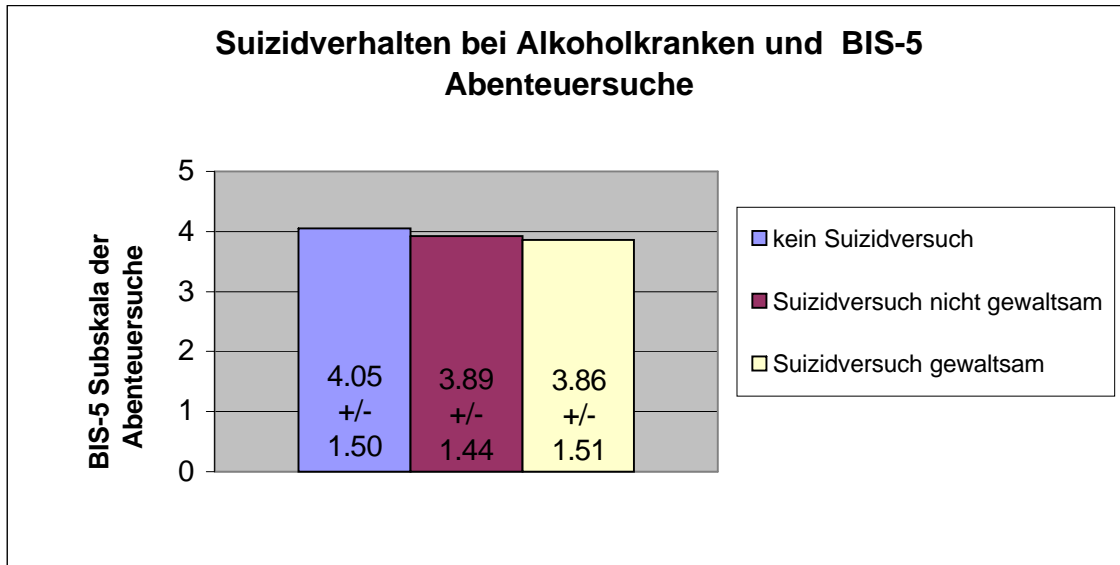
**BIS-5 Mangel an Antriebskontrolle:**



**Abbildung 5**

In dieser Abbildung ist ein erhöhter Mangel an Antriebskontrolle in der Gruppe der Patienten mit gewaltsamem Suizidversuch tendenziell zu sehen.

**BIS-5 Subskala der Abenteuersuche:**

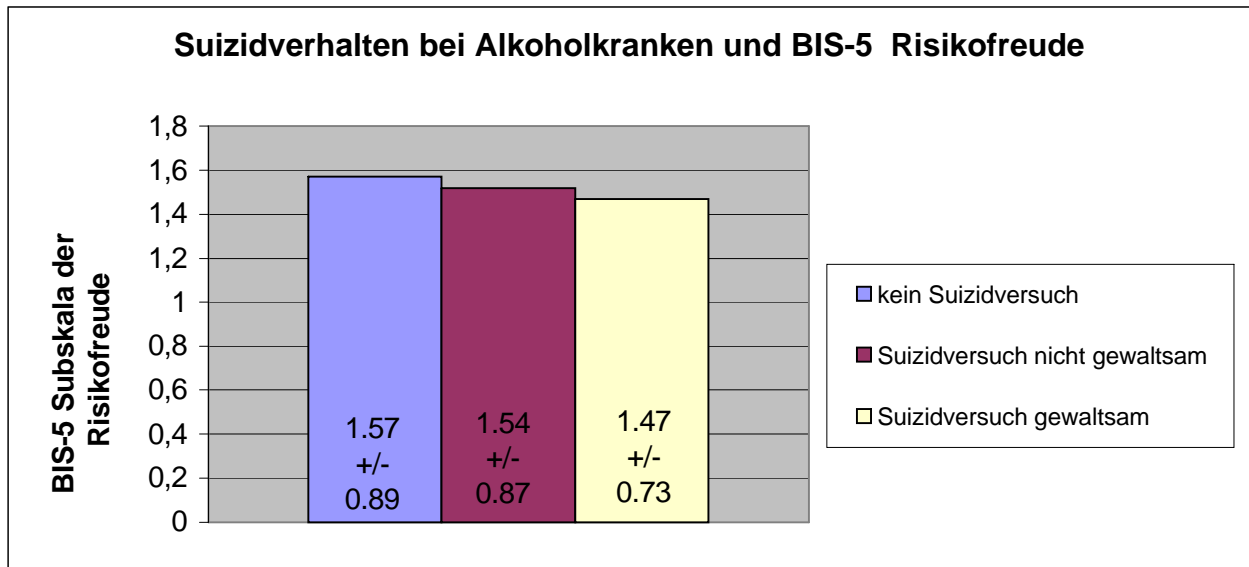


**Abbildung 6**

In Abbildung 6 ist zu sehen, dass die Patientengruppe ohne Suizidversuch einen geringfügig höheren Wert der Abenteuersuche aufweist.



**BIS-5 Subskala der Risikofreude:**



**Abbildung 7**

In folgender Abbildung ist sichtbar, dass die Werte der Skala Risikofreude für nicht Suizidversuch, sich von der Gruppe Suizidversuch gewaltsam/ nicht gewaltsam abheben.

In folgender Tabelle werden die Ergebnisse von vorher aufgeführten Abbildungen zusammengefasst. Folgende Aussagen stellen nur Tendenzen dar.

**Zusammenfassung BIS-5:**

	Hohe Impulsivität	Hohe Geschwindigkeit der kognitiven Antwort	Mangel an kontrollierter Impulsivität	Abenteuersuche	Risikofreude
Kein Suizidverhalten		<b>x</b>		<b>x</b>	<b>x</b>
Gewaltsames Suizidverhalten	<b>x</b>		<b>x</b>		
Nicht gewaltsames Suizidverhalten					

**Tabelle 9**

## Zusammenfassung, t- Test für BIS

	Suizidversuch	Mittelwerte	Standardabweichung	Signifikanz
<b>BIS- Summe</b>	0	11.95	3.26	0.96
	1	11.94	3.02	
<b>Mangel an Antriebskontrolle</b>	0	4.49	2.30	0.15
	1	4.98	2.15	
<b>Geschwindigkeit der kognitiven Antwort</b>	0	1.82	1.15	0.15
	1	1.56	1.18	
<b>Abenteuersuche</b>	0	4.05	1.50	0.43
	1	3.87	1.47	
<b>Niedrige Risikofreudigkeit</b>	0	1.57	0.89	0.59
	1	1.50	0.80	

**Tabelle 10**

**0= kein Suizidversuch**

**1= Suizidversuch (gewaltsam/ nicht gewaltsam)**

Maßstab zur Bewertung der Signifikanz: \*  $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$

Der p-Wert ist nicht signifikant.

### III.2.3 NEO- FFI

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den Persönlichkeitsskalen des NEO-FFI für die drei Gruppen alkoholkranker Patienten (nicht Suizidversuch, nicht gewaltsamer und gewaltsamer Suizidversuch) tabellarisch dargestellt. (Männer und Frauen)

<b>MITTELWERTE</b> +/- Standardabweichung	<b>Neurotizismus</b>	<b>Extraversion</b>	<b>Offenheit</b>	<b>Verträglichkeit</b>	<b>Gewissenhaftigkeit</b>
<b>Kein Suizidversuch</b>	22.50 +/- 7.80	26.03 +/-6.04	28.33 +/- 5.77	29.74 +/- 5.10	30.80 +/- 6.84
<b>Kein gewaltsamer Suizidversuch</b>	27.31 +/- 8.36	25.39 +/- 7.16	29.96 +/- 5.36	29.28 +/- 5.80	28.83 +/- 7.55
<b>Gewaltsamer Suizidversuch</b>	31.08 +/- 8.32	23.95 +/- 8.13	29.54 +/- 9.04	28.04 +/- 6.40	27.69 +/- 5.86
<b>Anzahl</b>	404	404	404	404	404

**Tabelle 11**

Aus der Tabelle 11 ist sichtbar, dass die Personen die einen Suizidversuch unternahmen (gewaltsam-oder nicht gewaltsam) tendenziell mehr Eigenschaften auf der Skala Neurotizismus aufweisen, als Personen ohne Suizidversuch. Die Statistik mit der zugehörigen Signifikanz folgt auf Seite 72. Die Patienten weisen folgende Merkmale auf:

- Tendenz: nervös, ängstlich, traurig, unsicher, verlegen zu sein.
- Sich ständig Sorgen machen, unrealistische Ideen zu machen, Unfähigkeit die Bedürfnisse zu kontrollieren und auf Stressreaktionen angemessen zu reagieren.

Skala	
N (Neurotizismus)	
N1 Nervosität	N7 Neigung zu unrealistischen Ideen
N2 Ängstlichkeit	N8 Geringe Bedürfniskontrolle
N3 Traurigkeit	N8 Unangemessene Reaktionen auf Stress
N4 Unsicherheit	
N5 Verlegenheit	
N6 Gesundheitssorgen	

Parallel dominiert die Extraversion bei Patienten ohne Suizidversuch. Probanden mit hohen Werten sind gesellig, aktiv, gesprächig, sozial, herzlich optimistisch. Ebenso zeigt die Tabelle, dass die Personen ohne Suizidversuch kommunikativer waren, als die Personen, die einen Suizidversuch unternahmen.

E (Extraversion)	
E1 Geselligkeit	E7 Heiterkeit
E2 Aktivität	E8 Empfänglichkeit für Anregungen und Aufregungen
E3 Gesprächigkeit	
E4 Personen- Orientierung	
E5 Herzlichkeit	
E6 Optimismus	

Außerdem weist die Gruppe ohne Suizidversuch höhere Werte in der Skala der Verträglichkeit auf. Verträglichkeit ist ein Zeichen für zwischenmenschliche Beziehung, Mitgefühl, Verständnis, Altruismus. Diese Personen sind zusätzlich sehr gesellig.

A (Verträglichkeit)	
A1 Altruismus	A6 Kooperativität
A2 Mitgefühl	A7 Nachgiebigkeit
A3 Verständnis	A8 Starkes Harmoniebedürfnis
A4 Wohlwollen	
A5 Vertrauen	

Ebenso weist die Gruppe ohne Suizidversuch höhere Werte in der Skala Gewissenhaftigkeit auf. Gewissenhaftigkeit steht für Ordnungsliebe, Zuverlässigkeit, Disziplin, Pflichtbewusstsein und Ehrgeiz.

<b>C (Gewissenhaftigkeit)</b>	
C1 Ordnungsliebe	
C2 Zuverlässigkeit	
C3 Anstrengungsbereitschaft	
C4 Pünktlichkeit	
C5 Disziplin	
C6 Ehrgeiz	

Verwunderlich ist die Offenheit bei Alkoholpatienten mit Suizidversuch, im Vergleich zu Patienten ohne Suizidversuch. Offenheit steht prinzipiell für, offen für Erfahrungen, Werte, neue Ideen und Phantasien zu sein.

<b>O (Offenheit für Erfahrungen)</b>
O1 Hohe Wertschätzung für neue Erfahrungen und Abwechslung
O2 Wissen Begierde
O3 Kreativität
O4 Phantasie
O5 Unabhängigkeit im Urteil
O6 Interesse für öffentliche Ereignisse

**T-Test bei unabhängigen Stichproben, NEO-FFI suizidal vs. nicht suizidal**

	<b>Suizidversuch</b>	<b>Mittelwerte</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Neurotizismus</b>	0	22.50	7.80	0.00***
	1	29.19	8.54	
<b>Extraversion</b>	0	26.03	6.04	0.23
	1	24.67	7.60	
<b>Offenheit</b>	0	28.33	5.77	0.18
	1	29.75	6.98	
<b>Verträglichkeit</b>	0	29.74	5.00	0.23
	1	27.66	6.04	
<b>Gewissenhaftigkeit</b>	0	30.88	6.84	0.19
	1	28.26	7.15	

**Tabelle 12**

**0= kein Suizidversuch**

**1= Suizidversuch (gewaltsam/ nicht gewaltsam)**

Maßstab zur Bewertung der Signifikanz: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

Der Neurotizismus ist in Bezug auf Suizidversuch signifikant.

### III.2.4 TCI (Temperament-und Charakter-Inventar)

Vier Temperamentsmerkmale (Vorsichtigkeit, Neugierverhalten, abhängig von Belohnungen zu sein, Beharrungsvermögen) und drei Charaktermerkmale (Selbstlenkungsfähigkeit, Kooperativität, Selbsttranszendenz) erklären die Abweichungen von der allgemeinen Bevölkerung und bei psychiatrischen Patienten (Svrakic et al., 1993).

Der TCI Fragebogen ist ein Selbstbeurteilungsverfahren, das entworfen wurde, um individuelle Eigenschaften bezüglich Temperament- und Charaktermaße zu bestimmen.

<b>MITTELWERT</b>	<b>TCI Exploratory excitability  (Erforschte Erregbarkeit)</b>	<b>TCI Impulsiveness  (Impulsivität)</b>	<b>TCI Extravagance  (Extravaganz)</b>	<b>TCI Disorderlines  (Unordnung)</b>
<b>Kein Suizidversuch</b>	6.00 +/- 2.54	4.72 +/-1.91	6.19 +/- 2.45	4.45 +/- 2.08
<b>Kein gewaltsamer Suizidversuch</b>	5.82 +/- 2.41	5.14 +/- 2.15	6.88 +/- 2.48	4.57 +/- 4.52
<b>Gewaltsamer Suizidversuch</b>	5.64 +/- 2.5	4.97 +/- 2.16	6.51 +/- 2.22	4.88 +/- 4.80
<b>Anzahl</b>	404	404	404	404

**Tabelle 13**



In Tabelle 13 wurden die Ergebnisse für das Selbstbeurteilungsinstrument die Erregbarkeit bzw. Nervosität an 404 Patienten dargestellt. Es ist sichtbar, dass die Gruppe ohne versuchten Suizid eine erhöhte Erregbarkeit bzw. Nervosität aufweist. Ziel ist, Hinweise auf möglicherweise signifikante Interaktionseffekte zwischen TCI-Temperament- und Charakter-Merkmalen bei Alkoholkranken zu erhalten.

Solche Interaktionen könnten Anhaltspunkte für eine therapierelevante, persönlichkeitspsychologische Klassifikation von Alkoholismuspatienten ergeben (Weijers et al., 1999).

Weiterhin ist eine erhöhte Impulsivität an Patienten mit gewaltsamen- bzw. nicht gewaltsamen Suizidversuch sichtbar. Die Impulsivität bei Patienten ohne Suizidversuch liegt deutlich darunter. Sichtlich weist die Gruppe mit gewaltlosem Suizidversuch eine höhere Impulsivität bzw. Leidenschaft auf, wie die Spalten darunter und darüber. Dies deutet auf eine unruhige Persönlichkeit hin bzw. das Gegenteil von bedächtig und überlegen.

Zusätzlich ist zu sehen, dass Personen mit gewaltsamen bzw. nicht gewaltsamen Suizidversuch eine höhere Extravaganz und Unordnung aufweisen als alkoholabhängige Patienten ohne Suizidversuch. Extravaganz steht für verschwenderisches, übertriebenes, aufwendiges Verhalten.

**t-Test bei unabhängigen Stichproben, TCI Novelty Seeking suizidal vs. nicht suizidal**

	Suizidversuch	Mittelwerte	Standardabweichung	Signifikanz
<b>Untersuchte Erregbarkeit</b>	0	6.00	2.54	0.47
	1	5.73	2.45	
<b>Impulsivität</b>	0	4.72	1.91	0.22
	1	5.05	2.15	
<b>Extravaganz</b>	0	6.19	2.47	0.47
	1	6.69	2.35	
<b>Unordnung</b>	0	4.45	2.08	0.69
	1	4.72	4.66	

**Tabelle 14**

Maßstab zur Bewertung der Signifikanz: \*  $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ . Keine Signifikanz

**One-Way Anova Novelty Seeking und keine Suizidversuche, nicht gewaltsame Suizidversuche vs. gewaltsame Suizidversuche.**

		<b>Quadrat summe</b>	<b>df</b>	<b>Mittel der Quadrate</b>	<b>F</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Suizidversuche</b>	Zwischen den Gruppen	9.75	28	0.35	0.75	0.44
	Innerhalb der Gruppen	78.73	170	0.46		
	Gesamt	88.48	198			

**Tabelle 15**

Maßstab zur Bewertung der Signifikanz: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ . Keine Signifikanz

**t-Test bei unabhängigen Stichproben, Harm Avoidance suizidal vs. nicht Suizidal**

	<b>Suizidversuch</b>	<b>Mittelwerte</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Schaden- vermeidung</b>	0	0.53	0.14	0.43
	1	0.55	0.14	
<b>Besorgnis</b>	0	4.87	1.74	0.09
	1	5.75	2.16	
<b>Ungewissheit</b>	0	4.15	2.06	0.12
	1	4.62	1.83	
<b>Schüchternheit vor dem Fremden</b>	0	3.69	2.23	0.42
	1	4.37	2.01	
<b>Ermüdung</b>	0	3.55	2.41	0.09
	1	4.62	2.54	

**Tabelle 16**

Maßstab zur Bewertung der Signifikanz: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ . Die p-Werte sind nicht signifikant.

**ONE-WAY ANOVA Harm Avoidance und keine Suizidversuche, nicht gewaltsame Suizidversuche vs. gewaltsame Suizidversuche.**

		Quadrat Summe	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
<b>Suizidversuch</b>	Zwischen den Gruppen	0.26	2	0.01	0.57	0.56
	Innerhalb der Gruppen	4.33	196	0.02		
	Gesamt	4.35	198			

**Tabelle 17**

Maßstab zur Bewertung der Signifikanz: \*  $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ . Keine Signifikanz im Suizid.

### **III.3. Verhältnis zwischen den genetischen Varianten der Tryptophanhydroxylase und suizidalem Verhalten**

#### **III.3.1 Vergleich der Gruppe von Probanden mit Suizidversuch in der Vorgeschichte gegen die Gruppe der alkoholabhängigen Probanden ohne Suizidversuch in der Vorgeschichte bezüglich der Polymorphismen A779C, -6526A/G und -5806G/T des Tryptophanhydroxylasegens**

In beiden Gruppen waren alle 3 Polymorphismen im Hardy-Weinberg Gleichgewicht.

A779C:  $p_1 = 0.974$

6526A/G:  $p_2 = 0.472$

5806G/T:  $p_3 = 0.295$

Der genetische Teil der Arbeit wurde aus der Veröffentlichung (Koller et al., 2005) übernommen. Deshalb beziehen sich die nächsten 2 Tabellen in der Arbeit auf 206 Probanden. Bei der Auswertung der restlichen Daten lagen der Verfasserin mehr Daten vor (404 Probanden); zu denen aber keine zusätzlichen genetischen Daten vorlagen, so dass die genetische Auswertung nur für 206 Probanden erfolgte. Die folgenden Daten sind Teil meiner Veröffentlichung vom **September 2005**. (Koller et al., 2005) Auf diese Daten bezieht sich auch die Genetik die im Folgenden erläutert wird. In dieser Gruppe hatten 119 (72.6%) der Männer und 30 (71.4%) der Frauen nie den Versuch unternommen sich das Leben zu nehmen, 45 (27.4%) Männer und 12 (28.6%) Frauen haben in der Vergangenheit mindestens einen Versuch hinter sich.

Von diesen Personen wiesen 28 (17.1%) Männer und 12 (28.6%) Frauen, einen Suizidversuch auf, 17 (10.3%) Männer und 5 (11.9%) begingen mehr als einen Suizidversuch. Das durchschnittliche Alter für den ersten Suizidversuch betrug  $27.8 \pm 9.9$  Jahre für Männer und  $31.7 \pm 12$  Jahre für Frauen. Suizidversuche unter Alkohol- oder Drogeneinfluss wiesen 19 (11.5%) Männer und 9 (21.3%) Frauen auf, 11 (6.7%) Männer und 3 (7.1%) Frauen versuchten sich die Pulsadern zu durchtrennen. Der Rest beging einen Suizidversuch durch Erhängen, sich vor den Zug werfen oder mit dem Auto gegen einen Baum fahren. Siehe hierzu **Tabelle 18a, 18b**

	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
<b>Probanden</b>	164 (79.6%)	42 (20.4%)
<b>Durchschnittliches Alter</b>	41.3±9.1	42.1±10.2
<b>Durchschnittliches Alter für den Beginn der Alkoholabhängigkeit</b>	28.8±9.3	32.0±9.1
<b>Durchschnittliche Menge an Alkohol (g pro Tag)</b>	354.72±192.0	212.5±102

**Tabelle 18a**

	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
<b>Keine Suizidversuche</b>	119 (72.6%)	30 (71.4%)
<b>Mindestens ein Suizidversuch</b>	45 (27.4%)	12 (28.6%)
<b>Durchschnittliches Alter für den ersten Suizidversuch</b>	27.8±9.9	31.7±12
<b>Nur ein Suizidversuch</b>	28 (17.1%)	12 (28.6%)
<b>Mehr als ein Suizidversuch</b>	17 (10.3%)	5 (11.9%)
<b>Suizidversuche unter Einnahme von Alkohol oder Drogen</b>	19 (11.5%)	9 (21.3%)
<b>Selbstmordversuch in Form von Durchtrennen der Pulsadern</b>	11 (6.7 %)	3 (7.1%)
<b>Andere Methoden für einen Suizidversuch</b>	15 (9.1%)	0 (0%)

**Tabelle 18b**



Wir fanden keinen signifikanten Unterschied in der genotypischen Darstellung des A779C Polymorphismus, zwischen den Personen mit Suizidversuchen und denen ohne ( $\text{Chi}^2=0.052$ ,  $\text{df}=2$ ,  $p=0.974$ ). Wir stellten keinen Unterschied in beiden Gruppen, in Bezug auf die genotypische Darstellung des –6526A/G Polymorphismus vom TPH1 Gen ( $\text{Chi}^2=1.501$ ,  $\text{df}=2$ ,  $p=0.472$ ) fest. Ebenso stellten wir keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen bezüglich –5806G/T fest ( $\text{Chi}^2=2.440$ ,  $\text{df}=2$ ,  $p=0.295$ )

	<b>Alkoholiker mit Suizidversuchen (n=57)</b>	<b>Alkoholiker ohne Suizidversuche (n=149)</b>	<b>ExactChi<sup>2</sup></b>	<b>Signif</b>
<b>Genotype A779C</b>				
<b>AA</b>	9 (15.8%)	22 (14.8%)		
<b>AC</b>	27 (47.4%)	70 (47.0%)	0.100	0.977
<b>CC</b>	21 (36.8%)	57 (38.3%)		
<b>Genotype A-6526G</b>				
<b>GG</b>	7 (12.3%)	29 (19.5%)		
<b>GA</b>	29 (50.9%)	68 (45.6%)	1.450	0.522
<b>AA</b>	21 (36.8%)	52 (34.9%)		
<b>Genotype G-5806T</b>				
<b>TT</b>	5 (8.8%)	26 (17.4%)		
<b>GT</b>	30 (52.6%)	72 (48.3%)	2.413	0.295
<b>GG</b>	22 (38.6%)	51 (34.2%)		

**Tabelle 19**

In beiden untersuchten Gruppen, waren die Polymorphismen von A779C und G6526A in einem Ungleichgewicht. ( $\text{X}^2=34.71$  für die untersuchten Fälle,  $\text{X}^2=74.33$  für die Kontrollgruppe,  $\text{df}=1$ ,  $p<0.001$ ). Das 779A Allel war signifikant mit 6526A verbunden und A779C mit 6526G.

**III.3.2 Vergleich der Gruppe von Probanden mit mehr als einem Suizidversuch in der Vorgeschichte gegen die Gruppe der alkoholabhängigen Probanden ohne Suizidversuch in der Vorgeschichte bezüglich der Polymorphismen A779C, -6526A/G und -5806G/T des Tryptophanhydroxylasegens**

	<b>Alkoholpatienten mit mehr als nur einem Suizidversuch (n=22)</b>	<b>Alkoholpatienten ohne Suizidversuch (n=149)</b>	<b>ExactChi<sup>2</sup></b>	<b>Signif.</b>
<b>Genotype A779C</b>				
<b>AA</b>	2 (%)	22 (%)		
<b>AC</b>	13 (%)	70 (%)	1.231	0.540
<b>CC</b>	7 (%)	57 (%)		
<b>Genotype A-6526G</b>				
<b>GG</b>	1 (%)	29 (%)		
<b>GA</b>	14 (%)	68 (%)	3.779	0.151
<b>AA</b>	7 (%)	52 (%)		
<b>Genotype G-5806T</b>				
<b>TT</b>	3 (%)	26 (%)		
<b>GT</b>	12 (%)	72 (%)	0.348	0.840
<b>GG</b>	7 (%)	51 (%)		

**Tabelle 20**

**III.3.3 Vergleich der Gruppe von Probanden mit mehr als einem Suizidversuch in der Vorgeschichte gegen die Gruppe der alkoholabhängigen Probanden ohne Suizidversuch in der Vorgeschichte bezüglich Haplotypenverteilung der Polymorphismen A779C, -6526A/G und -5806G/T des Tryptophanhydroxylasegens 1.**

Tabelle 21 zeigt die geschätzte Haplotyp-Verteilung für Personen mit suizidaler Handlung und für die Kontrollgruppe (Alkoholpatienten ohne versuchten Selbstmord). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Haplotyp-Verteilung ( $\chi^2=14.51$ ,  $df=14$ ,  $p=0.41$ )

Loci			Estimated Haplotype frequencies	
A799C	T8506G	G6526A	Alkoholpatienten mit Suizidversuch	Alkoholpatienten ohne Suizidversuch
A	T	G	0.00	0.00
A	T	A	0.11	0.18
A	G	G	0.00	0.02
A	G	A	0.29	0.18
C	T	G	0.20	0.18
C	T	A	0.04	0.05
C	G	G	0.17	0.22
C	G	A	0.19	0.16

**Tabelle 21**

Zeigt die geschätzte Haplotyp-Verteilung für Personen mit suizidaler Handlung und für die Kontrollgruppe

## **IV. DISKUSSION**

Ziel unserer Untersuchung war es, eine Assoziation zwischen Alkoholpatienten mit der Vorgeschichte eines Selbstmordversuchs mit Persönlichkeitseigenschaften und genetischen Varianten des TPH1-Gens herauszufinden.

Vorhergehende Forschungsergebnisse haben darauf hingewiesen, dass verschiedene psychiatrische Grunderkrankungen wie Depression, Schizophrenie, Abhängigkeits-Erkrankungen, Angsterkrankungen, oder Persönlichkeitsstörungen das Risiko für suizidales Verhalten erhöhen. Zusätzlich zu den genetischen Faktoren für die zugrunde liegenden psychiatrischen Erkrankungen gibt es Gründe zur Annahme dafür, dass genetische Komponenten suizidales Verhalten beeinflussen (Brunner et al., 2002).

Familien-, Adoptions-, und Zwillingsstudien zeigten eine genetische Komponente im Zusammenhang mit suizidalem Verhalten (Roy et al., 1997). Die von Roy et al., (1997) vorgenommene Metaanalyse der Daten aus Zwillingsuntersuchungen umfasst 399 Zwillingspaare, von denen sich ein Zwilling suizidiert hat; hiervon waren 129 monozygot und 270 dizygot. Die Konkordanzrate für Suizid lag bei den monozygoten Zwillingen mit 13.2% statistisch signifikant höher als bei den dizygoten Zwillingen (0.7%). Roy et al., (1997) untersuchten außerdem 5845 stationäre psychiatrische Patienten, von denen 243 eine positive Familienanamnese für Suizid aufwiesen.

Eine weitere Zwillingsstudie ergab vergleichbare Ergebnisse. Es zeigte sich erneut eine höhere Konkordanzrate für suizidales Verhalten bei eineiigen, im Vergleich zu zweieiigen Zwillingen (13.2% versus 0.7%): Die Suizidrate in zweieiigen Zwillingen ist, obwohl viel niedriger als in eineiigen Zwillingen, dreifach höher als die erwartete Rate von 0.2% (Rujescu et al., 2003). Statham et al (1998) fanden bei eineiigen Zwillingen eine Konkordanzrate für schweren Suizidversuch von 23.1%; die damit höher lag als in der Gesamtstichprobe und auf eine Heritabilität von 55% schließen lässt.

Hierbei zeigte sich, dass die Suizidversuchsrate bei den Patienten mit positiver Familienanamnese für Suizid signifikant höher lag (49%) als bei den Patienten ohne familiäre Belastung (22%). Es zeigt sich, dass Suizide deutlich häufiger in der Nachkommenschaft der Familien auftreten, von denen sie biologisch abstammten und die suizidales Verhalten aufwiesen. Interessanterweise war ein wesentlicher Anteil der

Suizide bei den biologischen Angehörigen, nicht mit diagnostisch identifizierbaren psychiatrischen Erkrankungen verbunden. Dies macht deutlich, dass suizidales Verhalten nicht ausschließlich durch psychische Störungen ausgelöst wird (Rujescu et al., 2001). Am wahrscheinlichsten ist, dass genetische Faktoren zu einem so genannten „intermediate phenotype (dt.: intermediärer Phänotyp)“ beitragen, im Sinne erhöhter Impulsivität, einer Aggressionskontrollstörung (Auto- und Heteroaggressivität), Irritabilität mit Neigung zu dysphorischer Gereiztheit, affektiver Instabilität, psychomotorischer Auffälligkeiten und Substanzmissbrauch (Mann et al., 2001).

Das Adjektiv intermediär stammt aus dem lateinischen **intermedius**; der dazwischenliegende. In der Genetik wird zwischen dominant/rezessiv und **intermediärer Vererbung** unterschieden. Beide Varianten kommen dann zum tragen, wenn heterozygotes Erbgut vorliegt, also das Gen für ein bestimmtes Merkmal in zwei unterschiedlichen Varianten (Allelen) vorliegt. Beim dominant/rezessiven Erbgang setzt sich allein das dominante Allel im Erscheinungsbild (Phänotyp) durch. Bei intermediärer Vererbung hingegen kommt es zu einer gemischten Merkmalsausprägung, die von beiden Allelen beeinflusst wird. Eine Pflanze mit Erbinformationen sowohl für rote als auch für weiße Blüten hätte demnach bei intermediärem Erbgang rosa Blüten.

Da das serotonerge System im Zentrum der neurobiologischen Suizidforschung steht war es nahe liegend, serotonerge Kandidatengene zu untersuchen. Besteht ein Zusammenhang zwischen Tryptophanhydroxylase und Suizid?

Um dieser Fragestellung nachzugehen, wurden behandlingssuchende, alkoholabhängige Patienten mittels Interviews und Tests untersucht und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Der genetische Teil der Arbeit wurde aus der Veröffentlichung übernommen, die sich auf 206 Patienten bezieht. (Koller et al., 2005)

In unserer Untersuchung wurde überdies versucht, eine Assoziation zwischen suizidalem Verhalten und dem A779C Polymorphismus, dem -6526A/G Polymorphismus und dem -5806G/T Polymorphismus des TPH1 Gens herauszufinden. Weder in den einzelnen Polymorphismen, noch in der Haplotypen- Analyse waren wir in der Lage eine statistisch signifikante Beziehung herauszufinden.

In dieser Studie konnten frühere Untersuchungsergebnisse nicht bestätigt werden, die eine positive Assoziation zwischen Suizidversuchen und genetischen Varianten im Intron 7 (A779C) berichteten. In unserer Studie konnte keine Beziehung zwischen TPH1 Polymorphismen (A6526G und G5806T) und der Vorgeschichte eines versuchten Selbstmords gefunden werden. Diese Ergebnisse wurden durch eine Haplotyp-Analyse, die alle 3 genetischen Varianten einbezog, bestätigt. Eine Reihe von früheren Untersuchungen konnten ebenfalls keine Assoziation zwischen veränderten TPH1 Polymorphismen und Suizidversuchen berichten. Ono et al., 2000 zeigte dass der A6526G Polymorphismus keinen Einfluss auf vollendeten Selbstmord bei 132 japanischen Patienten hat. Ähnliche Resultate veröffentlichte Ishiguro et al., (1999). In einer Studie aus dem Jahre 2000 an 47 Männern aus Europa wurde ebenfalls kein Zusammenhang zwischen Suizid und dem A779C Polymorphismus (Bennett et al., 2000) beobachtet.

Eine spätere Analyse (Turecki et al., 2001) bestätigte erneut, dass kein Zusammenhang zwischen Polymorphismen am Intron 7 und Suizidversuch besteht. Es gibt aber noch keine Meta-Analyse für A6526G und G5806T Polymorphismen. Die Fragestellung von Turecki war ob es eine genetische Prädisposition geben könnte. Ziel war es die Daten zu reviewen die die Rolle von genetischen Faktoren in der Prädisposition von Suizid Verhalten übernehmen könnten und zu untersuchen, ob diese Faktoren oder die Genetik verantwortlich für die emotionale Krankheit ist. Man kam auf die Feststellung dass es konsistente Anzeichen gäbe, die andeuten dass genetische Faktoren eine wichtige Rolle im Suizid Verhalten spielen.

Obwohl es eine nennenswerte Überlappung zwischen Suizid und emotionalen Krankheiten gibt, scheint es unwahrscheinlich dass es sich um gleiche genetische Ursachen handelt. Es ist vorstellbar dass Teile der Prädisposition zum Suizid, eventuell durch die Präsenz von impulsiven (gefühlsherrschend) oder impulsiv-aggressiven Verhalten übertragen wird. Eine große Zahl an molekular genetischen Studien wurde an Patienten mit Suizid Verhalten unternommen. Es gibt Hinweise für die Rolle einiger Gene, die für Komponenten vom serotonergen Pfad (pathway) in der Ätiologie (Ursache) von Suizid Verhalten verantwortlich sind, aber diese Studien sind vorläufig.

Weitere Studien insbesondere epidemiologische, klinische und molekulare sind nötig um die Genetik des Suizids besser zu charakterisieren.

Das komplexe Erscheinungsbild suizidalen Verhaltens ist durch mehrere biologische und psychosoziale Faktoren beeinflusst. Die Kriterien für das Erscheinen eines Suizidversuches in der Vergangenheit sind sehr komplex.

In der von uns untersuchten Stichprobe versuchten die Betroffenen sich das Leben mittels ``weicher Methoden`` zu nehmen. Diese Methoden wären entweder Alkohol oder Drogen. Die Wahrscheinlichkeit, dass aggressives Benehmen oder damit verbundene Eigenschaften, festgestellt durch ein Selbsterfassungsinstrument, eine genetische Assoziation haben, ist sehr hoch. Zum Beispiel zeigten einige Studien einen Zusammenhang zwischen A218C oder A779C Polymorphismen und Aggression (Rujescu et al., 2001; Manuck et al., 1999). Andere Studien deuten darauf hin, dass eine Verbindung zwischen gewalttätigem Selbstmord, impulsiver Aggression und Stimmungsstörung besteht (Abbar et al., 2001). Dies ist eine der ersten Untersuchungen welche sowohl die Assoziation zwischen A779C Polymorphismen, den -6526A/G und den -5806G/T Polymorphismen vom TPH1-Gen untersucht, als auch die daraus entstehenden Haplotype. Das Resultat war, dass die Polymorphismen A779C und -6526A im Kopplungsungleichgewicht waren. Dies bestätigt die Resultate, die aus früheren Untersuchungen hervorgingen (Lalovic et al., 2002). Es ist sehr interessant, dass es Polymorphismen gibt, die im Kopplungsungleichgewicht sind, und andere hingegen nicht. Kopplungsungleichgewichte hängen unter anderem von der genetischen Variabilität einer chromosomalen Region und von der Entfernung zweier genetischer Loci ab.

Erneut wurden in der Vergangenheit Polymorphismen im Intron 7 des Tryptophanhydroxylase Gens (TPH1 Gens) untersucht: A779C und A218C. Beide stehen wie vorhin angegeben miteinander im Kopplungsungleichgewicht.

Es stellt sich die Frage nach der funktionellen Relevanz dieser Intron-Polymorphismen für die serotonerge Neurotransmission. Introns sind nicht codierende DNA-Sequenzen, die benachbarte Exons seines Gens trennen. Während der Genexpression werden sowohl Introns als auch Exons zwar in RNA umgewandelt, die transkribierten

Intronsequenzen werden jedoch anschließend beim RNA-Spleißen entfernt und fehlen in der mRNA. Zurzeit ist ungeklärt, ob Intronsequenzen für die Regulation der TPH-Expression eine Rolle spielen. Die erwähnten Intron-Polymorphismen könnten auch mit noch unbekanntem, funktionellen relevanten Allelen im Kopplungsungleichgewicht sein.

Wir untersuchten in unserer Studie die genetische Variation an speziellen Stellen des TPH1 Gens bei Alkoholpatienten, die schon einen Selbstmordversuch in der Vergangenheit aufwiesen. Unsere Resultate konnten vorausgegangenen Assoziationsstudien, die einzelne SNPs oder Haplotypen verwendeten, nicht bestätigen.

So stellte man fest, dass TPH1 Polymorphismen und ihre mögliche Assoziation mit suizidalem und impulsivem Verhalten weitere Untersuchungen erfordern.

Die Relevanz für eine klinische Arbeit ist, dass die Ursachen eines Suizides, vor Allem von gewaltsamen Suizidversuchen eher in den Charaktereigenschaften einer alkoholkranken Person zu finden sind. Als Beispiel hierzu ist das aggressive Potential einer Person gedacht. Die Therapiestrategie in solchen Fällen erfordert eine eingehende psychiatrische Betreuung, eine stationäre Behandlung, medikamentöse Behandlung, Gruppentherapie.

Nach Eingabe und Auswertung der erhobenen Daten kamen folgende Tendenzen in Bezug auf Besonderheiten in Temperamentsdimensionen, Charakter und Persönlichkeitseigenschaften in unserer Stichprobe bei Alkoholkranken mit Suizidversuchen zum Vorschein:

Nach Auswertung vom SSAGA stellt sich heraus, dass bei Männern ein gewaltsamer Suizidversuch mit der täglich, höchsten Alkoholmenge assoziiert ist. Der p-Wert ist in Bezug auf Suizid nicht signifikant. Anscheinend versucht der Patient seine Hemmschwelle bzw. die eigenen Ängste mit einem hohen und stetig anwachsenden Alkoholkonsum zu überwinden. Wahrscheinlich kostet ein gewaltsamer Suizidversuch (vor die U-Bahn werfen), mehr Kraft und Überwindung als z.B. Schlaftabletten einzunehmen. Bei den weiblichen Probanden dominiert eine andere Tendenz. Die tägliche Alkoholmenge in Gramm ist bei Frauen mit nicht gewaltsamem Suizidversuch am höchsten. Dies könnte damit zusammenhängen, dass Frauen auch erfahrungsgemäß zu nicht aggressiven Suizidmethoden greifen; die so genannten weichen Methoden. Im Suizid ist keine Signifikanz vorzuweisen.



Die Tendenz vom Ersterkrankungsalter der Alkoholabhängigkeit (Age of Onset) der Männer liegt bei nicht Suizidversuch hoch (30.37 +/-9.94), bei nicht gewaltsamem Suizidversuch niedriger (26.54+/- 8.51) und am niedrigsten bei gewaltsamem Suizidversuch (25.35+/- 5.54). Der p-Wert von Suizidversuch vs. kein Suizidversuch ist hoch signifikant. Die erste Vermutung die daraus hervorgeht, ist dass ein Suizidversuch doch sehr mit einem niedrigen Ersterkrankungsalter zusammenhängt. Wahrscheinlich ist in relativ jungen Jahren, der „Kampfgeist“ niedrig, so dass man eher zum Suizidversuch greift. Bei den weiblichen Probanden liegt das höchste Ersterkrankungsalter bei gewaltsamen Suizidversuch (40 +/- 0), danach bei keinem Suizidversuch(32.62 +/- 7.46), gefolgt von nicht gewaltsamen Suizidversuch (31.62 +/- 10.52). Die p-Werte sind in Bezug auf Suizid nicht signifikant.

Nach Untersuchung der Anzahl der Ehen und Kinder, stellt sich bei den Männern heraus, dass eine gleichmäßige Verteilung besteht, somit keine Signifikanz. Die Untersuchung der Anzahl der Ehen und Kinder bei den weiblichen Patienten brachte ähnliche Tendenzen zum Vorschein. Erneut eine gleichmäßige Verteilung und keine Signifikanz. Die Untersuchung des Tabakkonsums bei beiden Geschlechtern brachte hervor, dass mehr Probanden Tabak konsumieren.

Nach Auswertung von den BIS-5 Fragebögen geht hervor, dass tendentiell der gewaltsame Suizidversuch (bei Männern und Frauen) den höchsten Mittelwert für Impulsivität aufweist. Der Mittelwert für die Geschwindigkeit der kognitiven Antwort ist beim nicht unternommenen Suizidversuch am höchsten. Der Mittelwert für Mangel an Antriebskontrolle liegt beim gewaltsamen Suizidversuch am höchsten. Patienten ohne Suizidversuch weisen eine höheren Mittelwert der Abenteuerlust und eine höheren Mittelwert der Risikofreude auf. Dies sind allenfalls Tendenzen.

Nach Auswertung vom NEO-FFI dominiert bei nicht gewaltsamen und gewaltsamen Suizidversuchen der Mittelwert vom Neurotizismus, der auch eine hohe Signifikanz vorweisen kann. Der Mittelwert für Extraversion ist bei keinem Suizidversuch am höchsten, aber wegen gleichmäßiger Verteilung nicht signifikant.

Bei nicht gewaltsamen und gewaltsamen Suizidversuch dominiert der Mittelwert der Offenheit, aber nicht signifikant. Dies wäre eine Bestätigung dafür, dass die Patienten durch ihre Offenheit versuchen, Hilferufe an ihre Umgebung zu versenden. Die Verträglichkeit und die Gewissenhaftigkeit dominieren bei nicht Suizidversuch.

Somit wird der Versuch unternommen die Aufmerksamkeit auf sich zu lenken, damit auch das Umfeld den Ernst der Situation registriert.

Die Auswertung des TCI bringt hervor, das eine gleichmäßige Verteilung besteht und somit keine Signifikanz zu berichten ist.

-Novelty Seeking Suizid vs. nicht Suizid,

-Anova Novelty Seeking Suizid gewaltsam/ nicht gewaltsam vs. nicht Suizid,

-Harm Avoidance Suizid vs. nicht Suizid,

-Anova Harm Avoidance Suizid gewaltsam/nicht gewaltsam vs. nicht Suizid können keine Signifikanz vorweisen.

Es wurden verschiedene Polymorphismen im Intron7 des Tryptophanhydroxylase-Gens (TPH1-Gens) untersucht: A779C und A218C. Beide stehen miteinander im Kopplungsungleichgewicht. A779C wurde auch als L-Allel und A779A als U-Allel bezeichnet (Brunner et al., 1999). Bei männlichen alkoholabhängigen, impulsiven Gewaltverbrechern wurde eine Assoziation zwischen dem L-Allel und Suizidversuchen beschrieben (Nielsen et al., 1994; 1998). Das Vorhandensein des L-Allels war mit niedrigen 5-HIAA-Konzentrationen im Liquor verbunden (Nielsen et al., 1994). In einer kleinen Gruppe monozygoter Zwillinge, wovon einer durch Suizid verstorben ist, fand sich gehäuft das L-Allel (Roy et al., 2001). Studien bei Patienten mit affektiven Störungen in Japan (Kunugi et al., 1999) sowie eine große Multicenter Studie in Europa (Souery et al., 2001) zeigten jedoch keine Assoziation des A218C-Polymorphismus mit Suizidversuch. Konsistent mit diesen Befunden fanden Tsai et al., (1999) eine Assoziation zwischen dem A218A-Allel (Kopplungsungleichgewicht mit dem U-Allel) und Suizidversuch bei Patienten mit Major Depression. Dies wurde auch in einer weiteren Studie bestätigt. In diesen Versuchen wurde versucht zu ermitteln, ob es Unterschiede im Genotyp und in der Allel Verteilung des TPH1-Gen 218A/C Polymorphismus in post-mortem Gehirnproben von 35 depressiven Suizidopfern und 84 Kontrollobjekten, mit dem gleichen ethnischen Hintergrund gibt. Es wurde erneut kein Unterschied im TPH1-Gen 218A/C Polymorphismus zwischen der Kontrollgruppe und den depressiven Suizidopfern festgestellt. Insgesamt ist die Datenlage zu den Intron7-Polymorphismen im Zusammenhang mit Suizidalität inkonsistent (Brunner et al., 1999). Weitere TPH1-Intron-Polymorphismen wurden bei 231 Probanden nach Suizidversuch und bei 281 Kontrollpersonen untersucht (Abbar et al., 2001).

Hierbei handelt es sich um Intron 1b, Intron 3, Intron 8 und Intron 9. Eine Allelassoziation wurde bezüglich der Polymorphismen in den Introns 7, 8 und 9 gefunden. Der Haplotyp A218A-T465T-C160C lag häufiger bei Probanden mit Suizidversuch vor. Dieser Befund ist konsistent mit den Ergebnissen früher publizierter Studien (Mann et al., 1997; 1999). Eine Reihe von Befunden bestätigte, dass suizidale Handlungen im Zusammenhang mit erniedrigter serotonerger Neurotransmission stehen. Erste Hinweise auf eine gestörte serotonerge Neurotransmission bei Suizidalität wurden 1976 erbracht (Asberg et al., 1976). Bei depressiven Patienten wurde im Liquor cerebrospinalis eine bimodale Verteilung des Serotonin-Metaboliten 5-Hydroxyindol-Essigsäure (5-HIES) gefunden, wobei bei ca. einem Drittel der Untersuchten ein erniedrigtes 5-HIES vorlag. In einer weiteren Arbeit zeigten die Autoren, dass die Erniedrigung von 5-HIES mit häufigeren und aggressiveren Suizidversuchen korrelierte. Eine prospektive Untersuchung der gleichen Arbeitsgruppe an 119 depressiven Patienten, hiervon 46 nach Suizidversuch, erbrachte dass 30 der 46 suizidalen Patienten ein erniedrigtes 5-HIES im Liquor hatten. Nach einem Jahr hatten sich von diesen 30 Patienten 6 suizidiert, jedoch keiner der 89 anderen untersuchten Patienten (Rujescu et al., 2001).

Dies ist ein Zeichen dafür, dass bei depressiven Patienten, der Suizidversuch sehr oft mit einem erniedrigten 5-HIES Niveau im Körper korreliert und dass das veränderte Niveau ein relevanter Faktor ist der das Risiko für Suizidalität erhöht. Diese Tatsache kann einem Therapeut sehr hilfreich sein. Wenn der Therapeut weiß, dass der Patient als potenzieller Selbstsuizident in Frage kommen können würde, wird der Patient in Richtung Suizid prophylaktisch behandelt und die Zeichen für einen Suizid werden eher gedeutet und erkannt.

Welcher war der Einfluss vom TPH1 Gen auf Suizidalität in dieser Untersuchung?

Neben den beschriebenen Intron-Polymorphismen wurden auch solche Genabschnitte analysiert, die die Transkription des TPH1 Gens modulieren. Untersucht wurde der TPH1- Promoter (TPH1-P). Bei finnischen Gewaltverbrechern wurde eine Assoziation zwischen dem TPH1-P-Polymorphismus A6526G und Suizidversuchen beschrieben (Rotondo et al., 1999). Diese Assoziation war besonders ausgeprägt in der impulsiven Subgruppe. In dieser Stichprobe (Rotondo et al., 1999) wurde eine Allelassoziation zwischen A6526G und A779C gefunden (Brunner et al., 1999). In einer Post-mortem-

Studie bei 101 Suizidopfern und 129 gesunden Kontrollpersonen wurden 2 Polymorphismen in der Promoter-Region des TPH1-Gens (A6526G und G-5806T) sowie des Intron-7-Polymorphismus A218C untersucht (Turecki et al., 2001). Der Haplotyp A-6526G-A-5806T-A218C war signifikant häufiger bei den Suizidopfern zu finden, insbesondere bei Anwendern so genannter harter Suizidmethoden. Ausgehend von Post-mortem Studien, die eine verminderte Anzahl von Serotonin-Transportern (5-HTT) im ventralen PFC von Suizidopfern fanden, wurden genotypische Varianten des 5-HTT-Gens im Zusammenhang mit Suizidalität untersucht (Brunner et al., 1999).

Es existieren genotypische Varianten in der Promoterregion des 5-HTT-Gens (5-HTTLPR9 mit unterschiedlicher Expression des HTT-Gens). Eine biallelische Insertion/Deletion geht mit einer veränderten Genexpression einher (Lesch et al., 1996). Die kurze Form (S) des HTTLPR9-Locus ist assoziiert mit weniger 5-HTT-Bindungsstellen, verglichen mit der langen Form (L). Es wurde postuliert, dass die verminderte Anzahl von 5-HTT im ventralen PFC von Suizidopfern möglicherweise mit der kurzen Form des 5-HTTLPR9 assoziiert sein könnte (Brunner et al., 1999).

In einer Post-mortem Studie an 82 Suizidopfern und 138 Kontrollpersonen, zeigte sich zwar eine Reduktion der 5-HTT-Bindungsstellen im ventralen PFC von Suizidopfern, allerdings war der 5-HTTLPR9 Genotyp weder mit Suizid noch mit der Anzahl von 5-HTT assoziiert (Mann et al., 2000).

Jedoch fanden Bondy et al., (2000) eine erhöhte Frequenz des kurzen Allels bei 58 Suizidopfern mit unbekanntem psychiatrischen Diagnosen, verglichen mit 110 gesunden Kontrollpersonen. Mehr als 90% der Suizidopfer wiesen mindestens ein kurzes Allel auf. In manchen (Rujescu et al., 2001) klinischen Studien zeigte sich eine höhere Frequenz des S-Allels bei Patienten mit Suizidversuch, insbesondere bei aggressiven Methoden mit potenziell hoher Letalität sowie bei repetitiven Suizidversuchen (Bellivier et al., 2000; Courtet et al., 2001; Gorwood et al., 2000).

Bei Suizidopfern wurde eine erhöhte Anzahl von 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren im PFC gefunden (Übersicht: Brunner et al., 1999). Im 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor Gen wurde ein Polymorphismus an Position 102 beschrieben (Brunner et al., 1999).

Bei Patienten mit Major Depression zeigte sich in einer einzigen Studie eine Assoziation zwischen dem C-Allel und Suizidgedanken (Du et al., 2000). Die Assoziation zwischen Suizidgedanken und C-Allel konnte jedoch bei 84 Patienten mit

Major-Depression nicht repliziert werden (Bondy et al., 2000b). In einer klinischen Studie wurden keine Abweichungen zwischen depressiven Patienten mit und ohne Suizidversuch hinsichtlich dieses Polymorphismus gefunden (Tsai et al., 1999a). Auch in mehreren Post-mortem-Studien zeigte sich ebenfalls keine Assoziation zwischen C-Allel und Suizid (Bondy et al., 2000b; Du et al., 1999; Ono et al., 2001; Turecki et al., 1999). Möglicherweise sind genotypische Varianten im 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor Gen an der Pathogenese von Major Depression, Aggressivität und Suizidalität beteiligt. 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor-Gen Knockout-Mäuse weisen phänotypisch vermehrt Heteroagressivität auf (Saudou et al., 1994). Die Problematik liegt darin, dass der Serotonin Autorezeptor 5-HT<sub>1B</sub> die 5-HT Ausschüttung an Nervenendigungen inhibiert. Dies lässt die Hypothese zu, dass genetische Veränderungen im menschlichen 5-HT<sub>1B</sub> Gen an der Entstehung von Verhaltensweisen beteiligt sein könnte, die mit einer Disinhibition einhergehen, wie Suizid.

Natürlich gibt es verschiedene Limitationen in unserer Studie. Eine dieser Limitation ist der Gebrauch von Daten von Patienten mit Suizidversuch und nicht Daten von Patienten mit vollendetem Versuch. Eine andere Limitation ist die relativ geringe Anzahl von Patienten in der Gruppe von Suizid-Versuchen. Ein anderer kritischer Punkt ist dass es kein korrektes „matching“ zwischen Alkohol und Kontrollpersonen gab.

## **V. ZUSAMMENFASSUNG**

Jährlich nehmen sich nach Schätzungen der WHO etwa 877.000 Menschen weltweit das Leben. In der Bundesrepublik begehen etwa 11.000 Personen (17,5 auf 100.000 Einwohner) Suizid, der damit die dritthäufigste Todesursache im Alter zwischen 15 und 45 Jahren ist. Suizidversuche sind bis zu 10mal häufiger als Suizide und haben im letzten Jahrzehnt immer mehr zugenommen. In Deutschland haben Suizide mit letalem Ende eher abgenommen. Jährlich werden in Deutschland 150.000 bis 200.000 Suizidversuche begangen. Dies ist ein Zeichen dafür, dass der Suizid ein ernstzunehmendes Problem für unsere Gesellschaft darstellt.

Nach Befragung von insgesamt 404 Patienten auf der Station C4 der psychiatrischen Klinik in München, ergab die Analyse des umfangreichen Patientenguts einige wichtige Ergebnisse, die für die Beurteilung des Suizidrisikos bei Alkoholkranken von Bedeutung sind. 40 Patienten wurden von der Autorin der Doktorarbeit rekrutiert und interviewt. Zusammenfassend kristallisierten sich folgende signifikanten Ergebnisse heraus:

-Das Alter der Ersterkrankung (Alkoholabhängigkeit) bei Männern war im Vergleich von Suizidversuch, zu kein Suizidversuch signifikant. Dies ist ein Zeichen dafür, dass das Ersterkrankungsalter beim Suizidversuch (gewaltsam oder nicht gewaltsam) ein geringeres Alter aufweist.

-Der Neurotizismus war im Vergleich von Suizidversuch bei alkoholkranken Patienten, zu nicht Suizidversuch bei alkoholkranken Patienten signifikant. Das bedeutet dass der Neurotizismus höher bei Patienten mit Suizidversuch ist.

Die Analyse der umfangreichen Patientenstichprobe ergab einige wichtige Tendenzen. So zeigte sich zum einen in den strukturierten Interviews der Männer, dass ein gewaltsamer Suizidversuch mit einem täglich, hohen Alkoholkonsum assoziiert wird, verglichen mit nicht gewaltsamen Suizidversuch und keinem Suizidversuch. Bei den weiblichen Probanden dominiert eine andere Tendenz. Die tägliche Alkoholmenge in Gramm ist bei Frauen mit nicht gewaltsamen Suizidversuch am höchsten.

Die Tendenz vom Ersterkrankungsalter (an Alkoholabhängigkeit) -Age of Onset- der Männer liegt bei nicht Suizidversuchen hoch, bei nicht gewaltsamen Suizidversuchen niedriger und am niedrigsten bei gewaltsamen Suizidversuchen.

Bei den weiblichen Probanden liegt das höchste Ersterkrankungsalter in gewaltsamen Suizidversuchen, gefolgt vom nicht Suizidversuch, zuletzt von nicht gewaltsamen Suizidversuchen.

Nach Untersuchung der Anzahl der Ehen und Kinder, stellt sich bei den Männern heraus, dass die höchste Anzahl der Patienten, ohne Suizidversuch, eine Ehe hinter sich haben. Die höchste Anzahl der Patienten ohne Suizidversuch können keinen Nachwuchs vorweisen. Letztendlich besteht eine gleichmäßige Verteilung so dass keine Signifikanz zu vermerken ist. Die Untersuchung der Ehen und Kinder bei den weiblichen Patienten brachte keine herausragenden Ergebnisse zum Vorschein, somit besteht keine Signifikanz. Die Untersuchung des Tabakkonsums bei beiden Geschlechtern brachte hervor, dass mehr Probanden mit Alkoholabhängigkeit, Tabak konsumieren.

Nach Auswertung von den BIS-5 Fragebögen geht hervor, dass Individuen mit hoher Impulsivität eher zu gewaltsamen Suizidversuchen neigten. Dies ist allenfalls eine Tendenz. Die Geschwindigkeit der kognitiven Antwort ist beim nicht unternommenen Suizidversuch am höchsten. Der Mittelwert für Mangel an Antriebskontrolle liegt beim gewaltsamen Suizidversuch am höchsten. Patienten ohne Suizidversuch weisen einen höheren Mittelwert der Abenteuerlust und einen höheren Mittelwert der Risikofreude auf. Vorausgehende Aussagen sind nicht signifikant. Insgesamt war die Impulsivität ein möglicher Prädiktor für Suizidversuche.

Nach Auswertung vom NEO-FFI ist der Mittelwert für Extraversion bei unterlassenem Suizidversuch am höchsten, aber wegen gleichmäßiger Verteilung nicht signifikant.

Bei nicht gewaltsamen und gewaltsamen Suizidversuchen dominiert der Mittelwert der Offenheit, aber nicht signifikant. Die Verträglichkeit ist bei nicht unternommenen Suizidversuchen höher als bei angewandten Suizidversuchen, aber nicht signifikant. Ergebnisse des NEO-FFI zeigten zusätzlich dass Alkoholranke mit hoher „Gewissenhaftigkeit“ eher keine Suizidversuche begingen; Es bestand keine Signifikanz. Die Auswertung des TCI bringt hervor, dass eine gleichmäßige Verteilung besteht und somit keine Signifikanz zu berichten ist.

Die Untersuchung von:

-Novelty Seeking im Suizid vs. nicht Suizid,

-Anova Novelty Seeking von nicht Suizidversuch, im Vergleich zu nicht gewaltsamen/gewaltsamen Suizidversuch,

-Harm Avoidance Suizid vs. nicht Suizid,

-Anova Harm Avoidance von nicht Suizidversuch, im Vergleich zu nicht gewaltsamen/gewaltsamen Suizidversuch, können keine Signifikanz vorweisen.

In unserer Untersuchung versuchten wir eine Assoziation zwischen Alkoholpatienten mit versuchtem Selbstmord, und dem A779C Polymorphismus, dem -6526A/G Polymorphismus und dem -5806G/T Polymorphismus vom TPH 1Gen herauszufinden.

Weder in den einzelnen Polymorphismen, noch in der Haplotypen-Analyse waren wir in der Lage eine statistisch signifikante Beziehung herauszufinden.

Natürlich gibt es verschiedene Limitationen in unserer Studie. Eine dieser Limitationen ist der Gebrauch von Daten aus Patienten mit Suizidversuch und nicht Daten von Patienten mit vollendetem Versuch. Eine andere Limitation ist die geringe Anzahl von Patienten in der Gruppe von Suizidversuchen. Ein anderer kritischer Punkt ist dass es kein korrektes „matching“ zwischen Alkohol und Kontrollpersonen gab.

In dieser Studie war es uns nicht möglich vorausgegangene Ergebnisse zu bestätigen, die von einer positiven Assoziation zwischen Suizidversuchen und der genetischen Variation A779C9 des TPH1 Gens berichteten. Desweiteren fanden wir in unserer Studie heraus, dass es keine Beziehung zwischen den A-6526G und G-5806T, TPH1 Polymorphismen und einem versuchten Selbstmord gab.



## VI. LITERATUR

1. Abbar, M., Courtet, P., Bellivier, F., Leboyer, M., Boulenger, J.P., Castelhou, D., Ferreira, M., Lambercy, C., Mouthon, D., Paolini-Giacobino, A., Vessaz, M., Malafosse, A., and Buresi, C. (2001). Suicide attempts and the tryptophan hydroxylase gene. *Mol. Psychiatry*, **6(3)**: 268-273.
2. Anthenelli, R.M., Smith, T.L., Irwin, M.R., and Schuckit, M.A. (1994). A comparative study of criteria for subgrouping alcoholics: primary, secondary diagnostic scheme versus variations of the type 1/ type 2 criteria. *Am. J. Psychiatry*, **151**: 1468-1474.
3. Asberg, M., Traskman, L., and Thoren, P. (1976). 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch. Gen. Psychiatry*, **33**: 1193-1197.
4. Bahlmann, M., Preuss, U.W., and Soyka, M. (2002). Chronological relationship between antisocial personality disorder and alcohol dependence. *Eur. Addict. Res.*, **8**: 195-200.
5. Barratt, E.S. (1959). Barrat Impulsiveness Scale. *Princeton, NJ: ETS Test Collection, Educational Testing Service*. SV (original version)
6. Barratt, E.S. (1965). Factor analysis of some psychometric measures of impulsiveness and anxiety. *Psychol. Rep.*, **16**: 547- 554.
7. Barratt, E.S. (1972). Anxiety and impulsiveness: Towards a neurophysiological model. In C. Spielberger (Ed.) *Current trends in theory and research*, **1**: 195-222. New York: Academic Press
8. Barratt, E.S., and Patton, J.H. (1983). Impulsivity: Cognitive, behavioral and psychophysiological correlates. In M. Zuckerman (Ed.), *Biological bases of sensation seeking, impulsivity and anxiety*. (pp. 77-122). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
9. Barratt, E.S. (1994). Impulsiveness and aggression. In: Monahan J, Steadman HJ, editors. *Violence and mental disorders: development in risk assessment*. Chicago: *Chicago University Press*: 61-79.

10. Barratt, E.S., Standford, M.S., and Patton, J.H. (1995). Factor structure of the Barratt Impulsiveness scale. *J. Clin. Psychol.* **51**: 768-774.
11. Barratt, E.S., and Slaughter, L. (1998). Defining, measuring, and predicting impulsive aggression: a heuristic model. *Behav. Sci. Law.*, **16(3)**: 285-302.
12. Bellivier, F., Szöke, A., Henry, C., Lacoste, J., Bottos, C., Nosten-Bertrand, M., Hardy, P., Rouillon, F., Launay, J.M., Lanplanche, J.L., and Leboyer, M. (2000). Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behaviour in mood disorders. *Biol. Psychiatry*, **48**: 319-322.
13. Bennett, P.J., McMahon, W.M., Watabe, J., Achilles, J., Bacon, M., Coon, H., Grey, T., Keller, T., Tate, D., Tcaciuc, I., Workman, J., and Gray, D. (2000). Tryptophan hydroxylase polymorphisms in suicide victims. *Psychiatr. Genet.*, **10**: 13-17.
14. Bergman, B., and Brismar, B. (1994). Hormone levels and personality traits in abusive and suicidal male alcoholics. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **18**: 311- 316.
15. Bigler, F., Bodenmann, M., Romeis, J., Schachermayer, G., Wicher, F., und Winzeler, M. (2000). ETH: Fermer, E., Mozafar, A., Ruh, R., Schaich, und T., Sautter, C. Versuch mit transgenem Stinkbrand resistentem Weizen in der Vegetationshalle der FAL-Reckenholz.
16. Bondy, B., Erfurth, A., de Jonge, S., Krüger, M., and Meyer, H. (2000a). Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5HTTLPR) with violent Suicide. *Mol. Psychiatry*, **5**: 193-195.
17. Bondy, B., Kuznik, J., Baghai, T., Schule, C., Zwanzger, P., Minov, C., de Jonge, S., Rupprecht, R., Meyer, H., Engel, R.R., Eisenmenger, W., and Ackenheil, M. (2000b). Lack of association of serotonin-2A receptor gene polymorphism (T102C) with suicidal ideation and suicide. *Am. J. Med. Genet.*, **96**: 831-835.

18. Borkenau, P., und Ostendorf, F. (1993). NEO- Fünf -Faktoren Inventar (NEO-FFI) nach Costa und McCrae, Handanweisung. *Hogrefe Verlag für Psychologie*, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle.
19. Böning, J., Weijers, H-G, und Herrmann, M.J. (2002). Suchtgedächtnis und Cue-Reaktivität – eine neuro-psychobiologische Synopsis. *Psychol. Med.*, **14**, 74-80.
20. Boularand, S., Darmon, M.C., and Mallet, J. (1995). The human tryptophan hydroxylase gene. An unusual splicing complexity in the 5'-untranslated region. *J. Biol. Chem.*, **270**: 3748-3756.
21. Brunner, J., und Bronisch, T. (1999). Neurobiologische Korrelate suizidalen Verhaltens. *Fortschr. Neurol. Psychiat*, **67**: 391-412.
22. Brunner, J., and Bronisch, T. (2002). Genetics and Neurobiology of Suicidal Behavior – Implications for Psychopharmakotherapie and Psychotherapy. *Psychotherapie*, 7. Jahrg. 2002, Bd 7, **2**: 260-272.
23. Buchholz, K.K., Cadoret, R., Cloninger, C.R. et al. (1994). Ein neues, halb strukturiertes psychiatrisches Interview für den Gebrauch in den genetischen Studien. Ein Bericht über die Zuverlässigkeit des SSAGA. *Journal von Untersuchungen über Alkohol*, **56 (2)**: 218-225.
24. Buchholz, K.K., Cadoret, R., Cloninger, C.R., Dinwiddie, S.H., Hesselbrock, V.M., Nurnberger, J.I., Reich, T., Schmidt, I., and Schuckit, M.A. (1995). A new, semi-structured psychiatric interview for use in genetic linkage studies: a report on the reliability of the SSAGA. *J. Stud. Alcohol*, **55**: 149-158.
25. Cannelto, S.S., and Sakinofsky, I. (1998). The gender paradox in suicide. *Suicide Life Threat Behav.*, **28**: 1-23.
26. Carrell, T. (2002). Philips Uni-Maarburg, Fachbereich Chemie, Professor Thomas Carrell, Vorlesung Chemie-Biologie, Chemie an der Grenze zu den Biowissenschaften, Vorlesung Chemie-Biologie I Nukleinsäure, Medizinische Methoden.

27. Catalozzi, M., Pletcher, J.R., Schwarz, D.F. (2001). Prevention of suicide in adolescents. *Curr. Opin. Paediatr.*, **13**(5): 417-422.
28. Cattell, R. (1957) Handbook for the IPAT anxiety scale. Champaign, IL: Institute for Personality and Ability Testing.
29. Cheng, A.T.A., and Lee, C.S. (2000). Suicide in Asia and the Far East. In: K Hawton, Van Heeringen C (eds.).The international handbook of suicide and attempted suicide. Chichester: John Wiley & Sons, 121-135
30. Chishti, P., Stone, D.H., Corcoran, P., Williamson, E., and Petridou, E. (2003). Suicide mortality in the European Union. *Eur. J. Public Health*, **13**: 108-114.
31. Cloninger, C.R., Bohman, M., and Sigvardsson, S. (1981). Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men. *Arch. Gen. Psychiatry*, **38**: 861-868.
32. Cloninger, C.R., Svrakic, D.M., and Przybeck, T.R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Arch. Gen. Psychiatry*, **50**: 975-990.
33. Cloninger, C.R., Przybeck, T.R., Svrakic, D.M., and Wetzel, R.D. (1994). The temperament and character inventory (TCI). A Guide to its Development and Use. Center for Psychobiology of Personality Washington University, St. Louis, Missouri.
34. Courtet, P., Baud, P., Abbar, M., Boulenger, J.P., Castelnaud, D., Mouthon, D., Malafosse, A., and Buresi, C. (2001). Association between violent suicidal behaviour and the low activity allele of the serotonin transporter gene. *Mol. Psychiatry*, **6**: 338-341.
35. Czihak G, Langer H, Ziegler H. (1990). Biologie, Ein Lehrbuch, 4 Aufl. Springer.
36. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS) e.V.:
37. Deutsche Version des Temperament und Charakterinventars (TCI). Zeitschrift für klinische Psychologie. 29: 117- 126.
38. Dienstar, R.F.W. (1993). The epidemiology of suicide and parasuicide. *Acta Psychiatry, Scand* 9-20.

39. Du, L., Faludi, G., Palkovits, M., Demeter, E., Bakish, D., Lapierre, Y.D., Sotonyi, P., and Hrdina, P.D. (1999). Frequency of long allele in serotonin transporter gene is increased in depressed suicide victims. *Biol. Psychiatry*, **46**: 196-201.
40. Du, L., Faludi, G., Palkovits, M., Bakish, D., and Hrdina, P.D. (2000). Tryptophan hydroxylase gene 218A/C polymorphism is not associated with depressed suicide. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **3(3)**: 215-220.
41. Durkheim, E. (1897). *Le Suicide: Etude de Sociologie.* (dt: Der Selbstmord). Berlin: Luchterhand, 1973.
42. Durkheim, E. (1990). *Der Selbstmord.* 3. Auflage, Frankfurt am Main, Suhrkamp.
43. Eysenck, H.J., and Eysenck, M.W. (1985). *Personality and individual differences: A natural science approach.* New York: Plenum Press.
44. Fernandez-Pol, B. (1986). Characteristics of 77 Puerto Ricans who attempted suicide. *Am. J. Psychiatry*, **143**: 1460-1463.
45. Feuerlein, W., Ringer, C., Kufner, H., and Antons, K. (1979). Diagnosis of alcoholism, the Munich Alcoholism Test (MALT). *Curr. Alcohol*, **7**: 137-147.
46. Feuerlein, W. (1996). Zur Mortalität von Suchtkranken, In: Mann K, Buchkremer G (Hrsg) *Sucht–Grundlagen, Diagnose, Therapie*, Fischer, Stuttgart, Jena, New York.
47. Feuerlein, W. (1997). *Alkoholismus-Missbrauch und Abhängigkeit.* Thieme, Stuttgart, New York.
48. Franke, P., und Maier, W. (1998). Genetik der substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankung. *Medizinische Genetik*, **3**: 398-401.
49. Franke, P., Schwab, S.G., Knapp, M., Gansicke, M., Delmo, C., Zill, P., Trixler, M., Lichtermann, D., Hallmayer, J., Wildenauer, D.B., and Maier, W. (1999). DAT 1 gene polymorphism in alcoholism, a family- based association study. *Biol. Psychiatry*, **45**: 652-654.

50. Furrer, S., und Widmer, R. (1997). *Sociology of Health and Social Welfare-Aspekte suizidaler Handlungen in den westlichen Gesellschaften*, Zürich.
51. Fürst, S., und Habscheid, W. (1993). Akute Intoxikationen bei Patienten einer medizinischen Intensivstation. *Deutsch Med. Wochenschr.*, **118**: 849-853.
52. Geijer, T., Frisch, A., Persson, M., Wassermann, L., Rockah, R., Michaelovsky, E., Apter, A., Jönsson, E.G., Nöthen, M.M., and Weizmann, A. (2000). Search for association between suicide attempt and serotonergic polymorphisms. *Psychiatr. Genet.*, **10**: 19-26.
53. Gorwood, P., Batel, P., Ades, J., Hamon, M., and Boni, C. (2000). Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism and suicidal behaviour. *Biol. Psychiatry*, **48**: 259-264.
54. Grandin, L.D., Yan, L.J., Gray, S.M., Jamison, K.R., and Sachs, G.S. (2001). Suicide prevention: increasing education and awareness. *J. Clin. Psychiatry*, **62 (Suppl., 25)**: 12-16.
55. Groen, G., und Petermann, F. (1998). Depression. In F. Petermann, M. Kusch, K. Niebank (Hrsg.), *Entwicklungspsychopathologie*, Weinheim: Psychologie Verlags Union.
56. Haidinger, G., Waldhoer, T., and Vutuc, C. (1998). The prevalence of smoking in Austria. *Prev. Med.* **27 (1)**, 50-55.
57. Han, L., Nielsen, D.A., Rosenthal, L.E., Jefferson, K., Kaye, W., Murphy, W., Altemus, M., Humphries, J., Cassano, G., Rotondo, A., Virkkunen, M., Linnoila, M., and Goldman, D. (1999). No coding variant of the tryptophan hydroxylase gene detected in seasonal affective disorder obsessive-compulsive disorder, anorexia nervosa and alcoholism. *Biol. Psychiatry*, **45**: 615-619.
58. Hawton, K. (2000). Sex and suicide. *Br. J. Psychiatry*, **177**: 484-485.

59. Hesselbrock, M., Easton, C., Buchholz, K.K., Schuckit, M., and Hesselbrock, V. (1999). A validity study of the SSAGA a comparison with the SCAN. *Addiction*, **94**: 1361-1370.
60. Huber, G. (1999). *Psychiatrie. Lehrbuch für das Studium und für Weiterbildung*, Stuttgart, New York: Schattauer.
61. Hull, C.L. (1943). *Principles of behaviour*. New York: Wiley Interscience.
62. Ishiguro, H., Saito, T., Shibuya, H., Toru, M., and Arinami, T. (1999). The 5' region of the tryptophan hydroxylase gene: mutation search and association study with alcoholism. *J. Neural. Transm.*, **106 (9-10)**: 1017-1025.
63. Koller, G., Preuss, U.W., Bottlender, M., Wenzel, K., and Soyka, M. (2002). Impulsivity and aggression as predictors of suicide attempts in alcoholics. *Eur. Arch. of Psychiatry Clin. Neurosci.*, **252**: 155-160.
64. Koller, G., Engel, R.R., Preuss, U.W., Karakesisoglou, A., Zill, P., Bondy, B., and Soyka, M. (2005). Tryptophan hydroxylase gene 1 polymorphisms are not associated with suicide attempts in alcohol-dependent individuals. *Addict. Biol.*, **10(3)**: 269-273.
65. Koller, G., Bondy, B., Preuss, U.W., Bottlender, M., and Soyka, M. (2003). No association between a polymorphism in the promoter region of the MAOA gene with antisocial personality traits in alcoholics. *Alcohol*, **38(1)**: 31-34.
66. Kotler, M., Finkelstein, G., Molcho, A., Botsis, A.J., Plutchik, R., Brown, S.L., van Praag, H.M. (1993). Correlates of suicide and violence risk in an inpatient population, coping styles and social support. *Psychiatry Res.*, **47**, 281-290.
67. Kunugi, H., Ishida, S., Kato, T., Sakai, T., Tatsumi, M., Hirose, T., and Nanko, S. (1999). No evidence for an association of polymorphisms of the tryptophan hydroxylase gene with affective disorders or attempted suicide among Japanese patients. *Am. J. Psychiatry*, **156**: 774-776.
68. Laireiter, A.R. (1996). *Skalen Soziale Unterstützung*. SSU. Mödling: Dr. Schufried.

69. Lalovic, A., and Turecki, G. (2002). Meta-analysis of the association between tryptophan hydroxylase and suicidal behavior. *Am. J. Med. Genet.*, **114**(5): 533-540.
70. Ledley, F.D., Grenett, H.E., Bartos, D., van Tuinen, P., Ledbetter, D.H., and Woo, S.L. (1987). Assignment of human tryptophan hydroxylase locus to chromosome 11, gene duplication and translocation in evolution of aromatic amino acid hydroxylases. *Somat. Cell Molec. Genet.*, **13**: 575-580.
71. Lesch, O.M. (1985). *Chronischer Alkoholismus*. Stuttgart, New York: Georg Thieme.
72. Lesch, K.P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S.Z., Greenberg, B.D., Petri, S., Benjamin, J., Müller, C.R., Hamer, D.H., and Murphy, D.L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, **274**: 1527-1531.
73. Lewin, B. (1991). *Molekularbiologie der Gene*. 2. Auflage, Spektrum, Akademischer Verlag, Weinheim.
74. Long, J.C., Knowler, W.C., Hanson, R.L., Robin, R.W., Urbanek, M., Moore, E., Bennett, P.H., and Goldman, D. (1998). Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosome 4 and 11 from an autosome wide scan in an American Indian population. *Am. J. Med. Genet.*, **81**: 216–221.
75. Mann, J.J., Malone, K.M., Nielsen, D.A., Goldman, D., Erdos, J., and Gelernter, J. (1997). Possible association of a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene with suicidal behavior in depressed patients. *Am. J. Psychiatry*, **154**: 1451-1453.
76. Mann, J.J., Waternaux, C., Haas, G.L., and Malone, K.M. (1999). Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am. J. Psychiatry*, **156**: 181-189.



77. Mann, J.J., Huang, Y.Y., Underwood, M.D., Kassir, S.A., Oppenheim, S., Kelly, T.M., Dwork, A.J., and Arango, V. (2000). A Serotonin Transporter Gene Promoter Polymorphism (5-HTTLPR) and Prefrontal Cortical Binding in Major Depression and Suicide. *Arch. Gen. Psychiatry*, **57**: 729- 738.
78. Mann, J.J., Brent, D.A., and Arango, V. (2001). The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system *Neuropsychopharmacology*, **24**: 467-477.
79. Mann, J.J. (2003). Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat. Rev. Neuroscience*, **4**: 819–828.
80. Manuck, S.B., Flory, J.D., Ferrell, R.E., Dent, K.M., Mann, J.J., and Muldoon, M.T. (1999). Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene. *Biol. Psychiatry*, **45(5)**: 603-614.
81. Menninger, K. (1938). *Man against himself*. New York: Harcourt; Brace & World.
82. Mezzich, A.C., Giancola, P.R., Tarter, R.E., Lu, S., Parks, S.M., and Barrett, C.M. (1997). Violence, suicidality and alcohol/drug use involvement in adolescent females with a psychoactive substance use disorder and controls. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **21**: 1300-1307.
83. Murphy, G.E., and Wetzell, R.D. (1990). The lifetime risk of suicide in alcoholism, *Arch. Gen. Psychiatry*, **47**: 383-392.
84. Murphy, G.E. (2000). Psychiatric Aspects of suicidal Behaviour: Substance Abuse. In K. Hawton & K. van Heeringen (Eds.) *The international Handbook of Suicide and Attempted Suicide*. (pp. 135- 146). New York:Wiley.
85. Müller-Oerlinghausen, B. (2003). Zur Suizidalität unter Paroxetin. *Arznei-Telegramm*, **34**: 60.
86. Nielsen, D.A., Dean, M., and Goldman, D. (1992). Genetic mapping of the human tryptophan hydroxylase gene on chromosome 11, using an intronic conformational polymorphism. *Am. J. Hum. Genet.*, **51**: 1366-1371.

87. Nielsen, D.A., Goldman, D., Virkkunen, M., Tokola, R., Rawlings, R., and Linnoila, M. (1994). Suicidality and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorphism. *Arch. Gen. Psychiatry*, **51(1)**: 34-38.
88. Nielsen, D.A., Virkkunen, M., Lappalainen, J., Eggert, M., Brown, G.L., Long, J.F., Goldman, D., and Linnoila, M. (1998). A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Arch. Gen. Psychiatry*, **55**: 593-602.
89. Ono, H., Shirakawa, O., Nishiguchi, N., Nishimura, A., Nushida, H., Ueno, Y., and Maeda, K. (2000). Tryptophan hydroxylase gene polymorphisms are not associated with suicide. *Am. J. Med. Genet.*, **96(6)**: 861-863.
90. Ono, H., Shirakawa, O., Nishiguchi, N., Nishimura, A., Nushida, H., Ueno, Y., and Maeda, K. (2001). Serotonin 2A receptor gene polymorphisms are not associated with completed suicide. *J. Psychiatry Res.*, **35**: 173-176.
91. Ostamo, A., and Lönnqvist, J. (1994). The epidemiology of attempted suicide in Helsinki. In: Kerkhof AJF, Schmidtke A, Bille- Brahe U, De Leo D, Lönnqvist J (eds.) *Attempted suicide in Europe Leiden/ Netherlands: DSWO Press*, 137-158.
92. Plab, K. (2000). *Psychiatrie, Wirkung von Anidepressiva und Neuroleptika im Zentralen Nervensystem, Qualitätszirkel Fachärzte für Neurologie.*
93. Preuss, U.W., Bondy, B., Bahlmann, M., und Soyka, M. (1999). Verbindung zwischen Serotoninsystem-Bewerbergenen mit impulsivem Verhalten bei Alkoholabhängigen, eine Grundlage für Pharmakotherapie.
94. Preuss, U.W., Koller, G., Soyka, M., and Bondy, B. (2001). Association between suicide attempts and 5-HTTLPR-s-allele in alcohol dependent subjects and controls: further evidence from a German alcohol-dependent inpatient sample. *Biol. Psychiatry*, **50**: 636-639.

95. Preuss, U.W., Schuckit, M.A., Smith, L., Danko, G.P., Buckmann, K., Bierut, L., Buchholz, K.K., Hesselbrock, M.N., Hesselbrock, V.M., and Reich, T. (2002). Comparison of 3190 Alcohol-Dependent Individuals with and Without Suicide Attempts. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **26**: 471:477.
96. Preuss, U.W., Rujescu, D., Giegling, I., Koller, G., Soyka, M., Bahlmann, M., Engel, R.R., and Möller, H.J. (2003). [Factor structure and validity of a german version of the barratt impulsiveness scale]. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.*, **71(10)**: 527-534. German.
97. Reich, T., Edenberg, H.J., Goate, A., Williams, J.T., Rice, J.P., van Eerdewegh, P.V., Foroud, T., Hesselbrock, V., Schuckit, M.A., Buchholz, K., Porjesz, B., Li, T.K., Conneally, M., Nurnberger, J.I., Tischfeld, J.A., Crowe, R.R., Cloninger, C.R., Wu, W., Shears, S., Carr, K., Crose, C., Willig, C., and Begleiter, H. (1998). Genome wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *Am. J. Med. Genet.*, **81**: 207 –215.
98. Reich, T. (1999). Nationales Institut der Gesundheit. Nationales Institut für Spiritusmissbrauch und Alkoholismus. NIAAA- Presse- Büro 301-443-3860, COGA –Genomscan beeinflusst Chromosome 1, 2, 4, 7.
99. Reich, T., Cloninger, C.R., Rice, J., and Goate, A. (2000). Washington University. The Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism.
100. Richter, J., Eisemann, M., Bollow, K., and Schläfke, D. (eds.) (1998). Development of psychiatry and its complexity. Münster, New York, Waxmann Verlag.
101. Richter, J., Eisemann, M., und Richter, G. (2000) Die deutsche Version des Temperament-und Charakterinventars (TCI). *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, 29(2)117-126.
102. Ringel, E. (1969). Der Selbstmord. Wien/ Düsseldorf: Mandrich.
103. Ringel, E. (1992). Besonderheiten der Selbstmordtendenz im Alter, in: Friedrich, I. and R. Schmitz – Scherzer (eds.), Suizid im Alter. Darmstadt. 41-54.

104. Rotondo, A., Schuebel, K., Bergen, A., Aragon, R., Virkkunen, M., Linnoila, M., Goldman, D., and Nielsen, D. (1999). Identification of four variants in the tryptophan hydroxylase promoter and association to behaviour. *Mol. Psychiatry*, **4**: 360-368.
105. Roy, A., and Linnoila, M. (1986). Alcoholism and suicide. *Suicide Life Threat Behav.*, **16**: 244-273.
106. Roy, A., Segal, N.L., and Sarchiapone, M. (1995). Attempted suicide among living co-twins of twin suicide victims. *Am. J. Psychiatry*, **152**: 1075-1076.
107. Roy, A., Rylander, G., and Sarchiapone, M. (1997). Genetics of suicides. Family studies and molecular genetics. *Ann. NY Acad. Sci.*, **836**: 135-157.
108. Roy, A., Rylander, G., Forslung, K., Asberg, M., Mazzanti, C.M., Goldman, D., and Nielsen, D.A. (2001). Excess tryptophan hydroxylase 17 779C allele surviving cotwins of monozygotic twin suicide victims. *Neuropsychobiology*, **43 (4)**: 233-236.
109. Rujescu, D., Giegling, I., and Möller, H.J. (2001). Serotonerge Kandidaten-Gene und suizidales Verhalten ( In:Bronisch T, Felber W, Wolfersdorf M (eds.): Neurobiologie suizidalen Verhaltens. S. Roderer Verlag: Regensburg.
110. Rujescu, D., Giegling, I., Bondy, B., Gietl, A., Zill, P., and Moller, H.J. (2002). Association of anger-related traits with SNPs in the TPH gene. *Mol. Psychiatry*, **7(9)**: 1023-1029.
111. Rujescu, D., Giegling, I., Sato, T., Gietl, A., and Möller, H.J. (2003). Lack of association between serotonin 5-HT1B receptor gene polymorphism und suicidal behaviors. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, **116(1)**: 69-71.
112. Sakinofsky, I., Roberts, R.S., Brown, Y., Cumming, C., and James, P. (1990). Problem resolution and repetition of parasuicide. A prospective study. *Br. J. Psychiatry*, **156**: 395-399.

113. Saudou, F., Amara, D.A., Dierich, A., LeMeur, M., Ramboz, S., Segu, L., Buhot, M.C., and Hen, R. (1994). Enhanced aggressive behaviour in mice lacking 5-HT receptor. *Science*, **265**: 1875- 1878.
114. Scheller, U. (2000) Heilen mit Genen, Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V, [www.heilberufe-online.de](http://www.heilberufe-online.de)
115. Schettler, G., und Greten, H. (1998). in: Innere Medizin, 9. Auflage; Georg Thieme Verlag Stuttgart; New York.
116. Schmidtke, A., Weinacker, B., Apter, A., Batt, A., Berman, A., Bille- Brahe, U., Botsis, A., De Leo, D., Doneux, A., Doldney, R., Grad, O., Harin, C., Hawton, K., Hjelmeland, H., Kelleher, M., Kerkhof, A., Leenaars, A., Lönnqvist, J., Mechel, K., Ostamo, A., Salander- Renberg, E., Sayil, I., Takahashi, Y., Ven Heeringen, C., Värmik, A., and Wasserman, D. (1999a). Suicide rates in the world: Update. *Arch. Suicide Res.*, 5: 81-89.
117. Schneider, J. (1978). Therapie und Umgang mit Suizidpatienten, in: Suizidprophylaxe Jg. 5, Nr. 14.
118. Schuckit, M.A., Tipp, J.E., Buchholz, K.K., Nurnberger, J.I., Hesselbrock, V.M., Crowe, R.R., Kramer, J. (1997). The life-times rates of three major mood disorders and four major anxiety disorders in alcoholics and controls. *Addiction*, **92**: 1289–1304.
119. Shiquing, Z., Guang, Q., Zhenglong, P., and Tiensen, P. (1994). The sex ratio of suicide rates in China. *Crisis*, **15**: 44-48.
120. Sonneck, G. (1995). Selbsschädigung, Alkohol und Drogenmißbrauch. In G. Sonneck (Hrsg.) Krisenintervention und Suizidverhütung. Ein Leitfaden für den Umgang mit Menschen in Krisen. 3. verbess. u. erweit. Auflage. Wien: Facultas.

121. Souery, D., van Gestel, S., Massat, I., Blairy, S., Adolfsson, R., Blackwood, D., Del-Favero, J., Dikeos, D., Jakovljevic, M., Kaneva, R., Lattuada, E., Lerer, B., Lilli, R., Milanova, V., Muir, W., Nöthen, M., Oruc, L., Papadimitriou, G., Propping, P., Schulze, T., Serretti, A., Shapira, B., Smeraldi, E., Stefanis, C., Thomson, M., van Broeckhoven, C., and Mendlewiczs, J. (2001). Tryptophan hydroxylase polymorphism and suicidality in unipolar and bipolar affective disorders: a multicenter association study. *Biol. Psychiatry*, **49**: 405-409.
122. Spence, K.W. (1956). Behavior theory and conditioning. New Haven, CT: Yale University Press.
123. Statham, D.J., Heath, A.C., Madden, P.A., Bucholz, K.K., Bierut, L., Dinwiddie, S.H., Slutske, W.S., Dunne, M.P., and Martin, N.G. (1998). Suicide behaviour: an epidemiological and genetic study. *Psychol. Med.*, **28**: 839–855.
124. Statistisches Bundesamt Deutschland.
125. Stephens, B.J. (1995). The pseudosuicidal female: a cautionary tale. In: Canetto SS, Lester D (eds.) Women and suicidal behavior. New York: Springer, 85-93.
126. Stryer, L. (1987). Biochemie, 4. Auflage, Spektrum, Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, New York.
127. Suominen, K., Isometsä, E., Henriksson, M., Ostamo, A., and Lönnqvist, J. (1997). Hopelessness, impulsiveness and intent among suicide attempters with major depression, alcohol dependence or both. *Acta Psychiatr. Scand.*, **96**: 142-149.
128. Svračić, D.M., Whitehead, C., Przybeck, T.R., Cloninger, C.R. (1993). Differential diagnosis of personality disorders by the seven-factor model of temperament and character. *Arch. Gen. Psychiatry*, **50**: 991-999.
129. Taylor, J.A., and Spence, K.W. (1952). The relationship of anxiety level of performance in serial learning. *J. Exp. Psychol.*, **44**: 61-64.
130. Taylor, J.A. (1953). A personality scale of manifest anxiety. *J. Abnorm. Psychol.*, **48**: 285- 290.

131. Taylor, J.A. (1958). The effects of anxiety level and psychological stress on verbal learning. *J. Abnorm. Psychol.*, **57**: 55-60.
132. Toyota, T., Watanabe, A., Shibuya, H., Nankai, M., Hattori, E., Yamada, K., Kurumaji, A., Karkera, J.D., Detera-Wadleigh, S.D., and Yoshikawa, T. (2000). Association study on the DUSP6 gene, an affective disorder candidate gene on 12q23, performed by using fluorescence resonance energy transfer-based melting curve analysis on the LightCycler. *Mol. Psychiatry*, **5**: 489-494.
133. Tsai, S.H., Lin-Shiau, S.Y., and Lin, J.K. (1999). Suppression of nitric oxide synthase and the down-regulation of the activation of NF Kappa B in macrophages by resveratrol. *Br. J. Pharmacol.*, **126(3)**: 673-680.
134. Tsuang, M. (1983). Risk of suicide in the relatives of schizophrenics, manics, depressives and controls. *J. Clin. Psychiatry*, **44**: 396-400.
135. Turecki, G., Briere, R., Dewar, K., Antonetti, T., Lesage, A.D., Seguin, M., Chawky, N., Vanier, C., Alda, M.A., Joober, R., Benkelfat, C., and Rouleau, G.A. (1999). Prediction of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in post-mortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide. *Am. J. Psychiatry*, **156**: 1456-1458.
136. Turecki, G., Zhu, Z., Tzenova, J., Lesage, A., Séguin, M., Tousignant, M., Chawky, N., Vanier, C., Lipp, O., Alda, M., Joober, R., Benkelfat, C., Rouleau, G.A. (2001). TPH1 and suicidal behavior: a study in suicide completers. *Mol. Psychiatry*, **6**: 98-102.
137. Virkkunen, M., De Jong, J., Bartko, J., Linnoila, M. (1989). Psychobiological concomitants of history of suicide attempts among violent offenders and impulsive fire setters. *Arch. Gen. Psychiatry*, **46**: 604-606.
138. Weijers, H.G., Wiesbeck, G.A., and Boning, J. (1999). Temperament-and character traits as well as trait patterns in alcoholic men and controls. *Nervenarzt*, **70(11)**: 998-1008.
139. Weiß, C., Basiswissen Medizinische Statistik. 2. Auflage, 1999, Springer Verlag.

140. Wiegand, A. (1987). Rückgang der Todesfälle durch Suizid in Berlin—das Ergebnis einer statistischen Fehlerfassung. In: Suizidprophylaxe Nr. 52, Jg. 14, S. 199ff., Regensburg.
141. Wittchen, H.U., Zaudig, M., Spengler, P., Mombour, W., Hiller, W., Essau, C.A., Rummler, R., Spitzer, R.L., and Williams, J.B. (1992). The test retests reliability of Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). *The German Journal of Psychology*, **16(3)**: 253-255.
142. Xie, X., and Ott, J. (1993). Testing linkage disequilibrium between a disease gene and marker loci. *Am. J. Hum. Genet.*, **53**: 1107.
143. Yuen, N., Andrade, N., Nahulu, L., Makini, G., Mcdermott, J.F., Danko, G., Johnson, R., and Waldron, J. (1996). The rate and characteristics of suicide attempters in the native Hawaiian adolescent population. *Suicide Life Threat. Behav.*, **26**: 27-36
144. Zhao, J.H., Curtis, D., and Sham, P.C. (2000). Model-free analysis and permutation test for allelic associations. *Hum. Hered.*, **50**: 133-139.
145. Zuckerman, M. (1979). Sensation seeking: Beyond the optimal level of arousal. Hillsdale, NJ: Erlbau



## **VII. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. M Soyka danke ich für die Überlassung des Themas und die aufbauenden Worte.

Herrn Dr. U. W. Preuss und Dr. Gabrielle Koller danke ich für die freundliche und kompetente Betreuung während der Erstellung der Arbeit.

Ebenso zu Dank verpflichtet bin ich Frau Dr. Bondy, der Leiterin der Neurochemischen Abteilung.

Bei allen Doktoranten/ Doktorandinnen die an dieser Studie beteiligt waren, bedanke ich mich für die kollegiale Zusammenarbeit bei der Rekrutierung und Beurteilung der Probanden.

Mein besonderer Dank gilt allen Patienten der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, die sich bereitwillig mit mir über ihr Leben und ihre Sterbeabsicht unterhalten haben.

Ebenso bin ich meinem Bruder Dr. Karakesisoglou Iakowos und meinem Partner Alexander Haid für das abermalige Durchschauen meiner Arbeit dankbar.

## VIII. Lebenslauf

Name: Karakesisoglou Alikı  
Geburtsdatum: 12.03.76  
Geburtsort: München  
Eltern: Karakesisoglou Theodoros  
Karakesisoglou Meropi, geb. Kalentzi

### Ausbildung:

1984-1990 Griechische Grundschule, München, Bergmannstrasse  
1990-1992 Griechisches Gymnasium München, Scheidplatz  
1992-1994 Griechisches Lyzeum München, Forstenrieder Allee  
1994 Abitur  
1995-2001 Studium der Zahnheilkunde,  
Ludwig-Maximilians-Universität, München  
2000/2001 Staatsexamen  
2001 Approbation als Zahnärztin  
2001-2002 Assistenz Zahnärztin Erding  
2002-2004 Assistenz Zahnärztin in München  
2005 Niederlassung