
Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Thrombozytäre MAO-B-Aktivität und plasmatische Tryptophankonzentration bei
suizidalen psychiatrischen Patienten

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Daniela Ruppert

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. R. Uebelhack
2. Prof. Dr. med. R. Morgenstern
3. Prof. Dr. med. U. Hegerl

Datum der Promotion: 04.02.2011

Inhaltsverzeichnis

1. Problemstellung.....	6
2. Einleitung	8
2.1. Suizidalität	8
2.1.1. Definition	8
2.1.2. Epidemiologie	9
2.1.3. Ätiologie und Risikogruppen/-faktoren	11
2.1.3.1. Suizidalität und Rauchen.....	14
2.2. Neurobiologische Grundlagen der Suizidalität.....	17
2.2.1. Das serotonerge System im ZNS	18
2.2.1.1. Serotoninsynthese.....	18
2.2.1.2. Tryptophan	19
2.2.1.3. Serotoninabbau.....	20
2.2.2. Genetik suizidalen Verhaltens.....	21
2.2.3. Thrombozyten als Modell serotonerger Neurone.....	25
2.2.3.1. Thrombozytäre Marker der serotonergen Aktivität bei suizidalen Patienten .	25
2.2.4. Tryptophan und Suizidalität	29
2.2.5. Monoaminoxidase und Suizidalität.....	32
2.2.5.1. Allgemeine Charakteristika der MAO-A und MAO-B.....	32
2.2.5.2. Effekt von Geschlecht und Alter auf die MAO-Aktivität.....	33
2.2.5.3. MAO-B-Aktivität und Psychopathologie.....	34
2.2.5.4. Einfluss des Rauchens auf die MAO-Aktivität	34
2.2.5.5. Postmortale Untersuchungen an Suizidenten.....	35
2.2.5.6. Befunde zur thrombozytären MAO-B-Aktivität bei suizidalen Patienten	36
2.2.6. Einfluss von Rauchen auf den Transmitterstoffwechsel und das suizidale Verhalten.....	42
2.2.7. Fragestellung/Hypothesen.....	43

3.	Material und Methoden	44
3.1.	Probanden und Studienablauf	44
3.2.	Bestimmung der MAO-B-Aktivität in Thrombozyten	45
3.3.	Bestimmung der Tryptophankonzentration im Plasma	46
3.4.	Die psychometrischen Tests	46
3.4.1.	BDI	46
3.4.2.	SCL-90-R	47
4.	Ergebnisse	49
4.1.	Charakteristika der Patientengruppe	49
4.1.1.	Allgemeine Kenngrößen	49
4.1.2.	Psychiatrische Diagnosen	50
4.1.3.	Suizidales Verhalten der Patienten	51
4.2.	Periphere serotonerge Parameter	53
4.2.1.	Vergleich zwischen gesunden Kontrollen und suizidalen Patienten	53
4.2.2.	Altersabhängigkeit	56
4.2.3.	Effekt des Rauchens	57
4.2.4.	Einfluss des Ernährungsstatus	60
4.2.4.1.	Tryptophankonzentration und BMI	61
4.2.5.	Suizidgedanken, Suizidversuch und MAO-B-Aktivität	63
4.2.6.	Süchte und MAO-B-Aktivität	64
4.2.7.	Suizidgedanken, Suizidversuch und TRP-Konzentration	67
4.2.8.	Beziehung zur Depressivität/Suizidalität	68
5.	Diskussion	70
5.1.	Thrombozytäre MAO-B-Aktivität und Suizidalität	70
5.1.1.	Einfluss des Rauchens und von Süchten	72
5.1.2.	Bedeutung von Übergewicht/Adipositas	77
5.2.	Plasmatische Tryptophankonzentration und Suizidalität	78
6.	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	81
7.	Literaturverzeichnis	83

8. Anhang	104
8.1. Eidesstattliche Erklärung	104
8.2. Lebenslauf	105
8.3. Danksagung	106

1. Problemstellung

Bei vielen psychiatrischen Erkrankungen besteht grundsätzlich ein erhöhtes Suizidrisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung. Nach Literaturdaten hatten 90% aller Suizidopfer eine psychiatrische Erkrankung (Mann et al 2001). Neben der psychiatrischen Diagnose werden zahlreiche andere Risikofaktoren für suizidale Handlungen diskutiert. Auf der neurobiologischen Ebene wird angenommen, dass eine verminderte serotonerge Aktivität einen Risikofaktor für suizidales Verhalten darstellt (Mann 1999). Grundlage für diese Annahme bilden die Befunde aus Liquoruntersuchungen, post-mortem Untersuchungen, molekulargenetischen Untersuchungen und Untersuchungen an Thrombozyten (Übersicht bei Brunner und Bronisch, 1999). Dennoch sind die Ergebnisse nicht so einheitlich, wie allgemein vermutet wird.

Die Suche nach spezifischen neurobiologischen Korrelaten des „suizidalen Verhaltens“, speziell im serotonergen System, scheint dadurch erschwert zu sein, dass dieses Transmissionssystem weiterhin auch für das Entstehen depressiver Erkrankungen bzw. für solche Persönlichkeitsmerkmale wie Aggressivität und Impulsivität von Bedeutung ist. Viele Studien belegen einen direkten Zusammenhang zwischen Impulsivität und Suizidalität bei psychiatrischen Patienten (Apter et al 1990; Koller et al 2002).

Andererseits gibt es auch Belege für eine negative Beziehung zwischen der potentiellen Letalität eines Suizidversuches und der Impulsivität (Baca-Garcia et al 2001, Suominen et al 1997).

Dem Konzept eines krankheitsübergreifenden Phänotyps Suizidalität folgend (Ahrens et al 1996, 2000, Leboyer et al 2005) werden in der vorliegenden Arbeit eine relativ große Stichprobe psychiatrischer Patienten mit unterschiedlichsten Diagnosen, die nach einem Suizidversuch bzw. aufgrund schwerer Suizidgedanken stationär aufgenommen wurden, untersucht. Mit Hilfe der thrombozytären MAO-B-Aktivität und der Tryptophankonzentration (= TRP-Konzentration) im Plasma soll auf der neurobiologischen Ebene versucht werden, entsprechende Korrelate des suizidalen Verhaltens zu finden. Beide Parameter sind bis jetzt bei suizidalen Patienten nur unzureichend untersucht worden, häufig nur an kleinen Fallzahlen und entsprechend mit wenig einheitlichen Ergebnissen.

In die MAO-B-Forschung der letzten 30 Jahre haben sich zwei wesentliche Befunde, die in methodischer Hinsicht große Bedeutung haben, herauskristallisiert:

-
- 1.) Bei gesunden Probanden weisen Frauen signifikant höhere MAO-B-Aktivitäten als Männer auf.
 - 2.) Zigarettenrauchen reduziert die MAO-B-Aktivität sowohl im Gehirn, als auch in den Thrombozyten.

Die MAO-B-Aktivität wird schon seit längerer Zeit als Vulnerabilitätsmarker für psychiatrische Erkrankungen und Persönlichkeitseigenschaften gesehen. Da aber Rauchen und psychiatrische Erkrankungen, wie Depressionen und Schizophrenien, stark assoziiert sind, bleiben viele frühere Befunde aufgrund des nichtdokumentierten Raucherstatus nicht vergleichbar bzw. widersprüchlich. So besteht die Zielstellung der Arbeit darin zu prüfen, ob es geschlechtsspezifische Unterschiede in der MAO-B-Aktivität innerhalb der Gruppen von gesunden Probanden und suizidalen Patienten gibt, inwieweit das Rauchen die Ergebnisse beeinflusst und ob es noch andere Einflussgrößen gibt, die die Variabilität der gemessenen MAO-B-Aktivitäten in Thrombozyten erklären. Es soll auch der Frage nachgegangen werden, ob andere Süchte außer Nikotin die MAO-B-Aktivität bei suizidalen Patienten beeinflussen.

Bezüglich der TRP-Konzentration im Plasma suizidaler Patienten soll in der vorliegenden Untersuchung der Aspekt der geschlechtsspezifischen Unterschiede deutlicher herausgearbeitet werden sowie der mögliche Einfluss des Ernährungsstatus berücksichtigt werden.

Das primäre Ziel der Arbeit war es zu prüfen, ob solche Faktoren wie Geschlecht, Alter, Rauchen, andere Süchte und Ernährungsstatus zu den beobachteten Abweichungen in der MAO-B-Aktivität bzw. TRP-Konzentration bei den untersuchten suizidalen Patienten eher beitragen, als das suizidale Verhalten per se.

2. Einleitung

2.1. Suizidalität

2.1.1. Definition

Der Begriff „Selbstmörder“ könnte aus Luthers „sein selbs mörder“ entstanden sein. Seit dem 16. Jahrhundert hat das Wort Selbstmörder die heutige Bedeutung von „wer sich selbst tötet“ (Pfeifer 1993). Die lateinische Bezeichnung „Suizid“ weist auf das Verständnis des Selbstmordes als Gewaltakt hin.

Nach der von der WHO (1992) empfohlenen Version ist ein *Suizid* „eine Handlung mit tödlichem Ausgang, die der Verstorbene mit Wissen und in Erwartung des tödlichen Ausgangs selbst geplant und ausgeführt hat mit der Absicht, die vom Verstorbenen gewünschten Veränderungen herbeizuführen“. Die Definition des Suizids umfasst 3 inhaltliche Bestandteile: die Absicht, die Möglichkeit der Letalität und die Tödlichkeit des Ausgangs. Am schwierigsten ist es, eine sichere Aussage zur Absicht zu machen. Denn eine Absichtserklärung im engeren Sinn liegt juristisch gesehen nur dann vor, wenn sie im Wortlaut bewiesen werden kann, entweder in geschriebener Form (z.B. Abschiedsbrief) oder als mündliche Äußerung einer anderen Person gegenüber, die bereit ist, eine Zeugenaussage zu machen. Da in vielen Fällen dieser Grad an Absicherung nicht erreicht werden kann, bleibt oft ungeklärt, ob der Tod zufällig oder absichtlich herbeigeführt wurde (Helmchen et al 2000).

Nach W. Pöldinger (1998) werden vor der Suizidhandlung „3 Entwicklungsstadien des Suizids“ durchlaufen:

1. Erwägung – 2. Ambivalenz – 3. Entschluss. Diese sind jeweils mit charakteristischen Phänomenen verbunden. So erfolgen z. B. nur im 2. Stadium direkte Suizidankündigungen, vor dem eigentlichen Suizid ist oft eine „Ruhe vor dem Sturm“ zu beobachten (Rahn und Mahnkopf 2005).

In enger Beziehung zum vollendeten Suizid steht der „Suizidversuch“ = *Parasuizid*, der vor allem bei jüngeren Menschen häufig ist (Rahn und Mahnkopf 2005).

Ein *Erweiterter Suizid* liegt dann vor, wenn der eigene Suizid mit der Tötung anderer verbunden wird. In der Regel werden beim erweiterten Suizid Familienmitglieder in die Suizidhandlung

einbezogen, meist im Zusammenhang mit affektiven Erkrankungen oder narzisstischen Krisen (Rahn und Mahnkopf 2005).

Der Begriff *Suizidalität* beschreibt die „Neigung zum Suizid“ und wird auch mit dem Begriff *Präsuizidales Syndrom* gleichgesetzt, welcher „die Symptome, die einem Suizid vorausgehen“, beinhaltet. Beispiele solcher Symptome sind unter anderem die Einengung des Denkens auf Suizidgedanken, Aggressionshemmung und Autoaggression, Ankündigung des Suizids, konkrete Suizidphantasien und vorausgegangener Suizidversuch (Psychrembel 1996).

Suizidalität ist ein ubiquitäres Phänomen und nicht ausschließlich Ausdruck einer psychischen Störung, wenn sich letztere auch in den meisten Fällen nachweisen lässt (Müller-Spahn und Hoffmann-Richter 2000).

Ein Mensch, der Suizidgedanken oder –wünsche entwickelt, durchlebt verschiedene Aspekte einer Krise. Er glaubt, den Ansprüchen seiner Umgebung und des Lebens allgemein nicht mehr gerecht werden zu können und bezieht sich dabei in der Regel auf akute oder chronische Belastungen. Er ist zutiefst hoffnungslos. Die üblichen Bewältigungsmöglichkeiten versagen, es kommt zur Entgleisung, die wiederum eine Eigendynamik entwickelt und sich verselbstständigt. Es entsteht ein Schwebestadium, an dessen Ende die völlige Aufgabe des Lebens steht oder aber ein Neuanfang und eine Reifung (Rahn und Mahnkopf 2005).

2.1.2. Epidemiologie

In Deutschland nehmen sich nach der Statistik der Todesursachen etwa 11000-13000 Menschen jährlich das Leben. Insgesamt sterben mehr Menschen durch Suizid als durch Verkehrsunfälle (Rahn und Mahnkopf 2005). Es existieren in Deutschland deutliche regionale Unterschiede mit höheren Ziffern in Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen, sowie niedrigen Ziffern in Nordrhein-Westfalen und im Saarland (Nationales Suizidpräventionsprogramm für Deutschland 2004).

Betrachtet man ganz Europa, so konnte gezeigt werden, dass Länder mit einer höheren Lebensqualität höhere Suizidraten haben als Länder, die wirtschaftlich nicht so stabil sind und bei denen große Gebiete durch Armut gekennzeichnet sind. Eine Untersuchung der Suizidraten aus den 27 europäischen Ländern zeigte, dass in 23 Ländern eine Steigerung der Suizidraten von 1960-85 vorlag. In Nordwest- und Mitteleuropa war die Steigerungsrate relativ hoch, in den Mittelmeerländern sanken die Suizidraten hingegen (Diekstra 1989).

Im Vergleich zu den fünfziger Jahren ging die Zahl der Suizide in Deutschland zurück, doch hat sich der Anteil alter Menschen an Suiziden unverhältnismäßig stark erhöht (51,3% der

Suizidentinnen waren Frauen über 60 Jahre und 36,7% der Suizidenten waren Männer über 60 Jahre) (Rahn und Mahnkopf 2005).

Die höchsten Suizidraten werden bei Geschiedenen festgestellt.

Parasuizide sind vor allem bei jüngeren Menschen häufig. In diesen Altersgruppen wird das Verhältnis Suizid zu Parasuizid auf etwa 1:10 geschätzt. Am meisten gefährdet sind hier die 15-25-jährigen jungen Frauen (Schmidtke et al 2002). Die Suizidversuchsraten der jüngeren Altersgruppen scheinen in den letzten Jahren wieder anzusteigen.

Vergleicht man Suizide und Parasuizide miteinander, lassen sich jeweils bestimmte Charakteristika erkennen. So ist für den Parasuizid charakteristisch, dass er bevorzugt von Frauen unter 45 Jahren verübt wird. Die Betroffenen sind meist ledig oder geschieden, stammen aus den sozialen Unterschichten, haben einen niedrigen Erwerbsstatus oder sind arbeitslos und leben bevorzugt in Städten. Die Patienten haben häufig einen psychopathischen Persönlichkeitstyp und werden meist unter den psychiatrischen Hauptdiagnosen Depressionen, Alkoholismus und Situationsreaktionen geführt.

Für Suizide hingegen ist charakteristisch, dass sie von Männern über 45 Jahren verübt werden. Eine Zugehörigkeit zu einer bestimmten Sozialschicht ist nicht erkennbar, wohingegen bezüglich des Erwerbsstatus eine Häufung bei Arbeitslosen und Rentnern beobachtet wird. Des Weiteren ist ein jahreszeitlicher Gipfel für Suizide im Frühling zu erkennen. Typische Persönlichkeitstypen finden sich nicht, als psychiatrische Hauptdiagnosen werden meist affektive Erkrankungen und Alkoholismus angeführt. Auch bei den Suiziden wird eine Häufung bei Ledigen und Geschiedenen und bei in Städten wohnenden Menschen beobachtet (Rahn und Mahnkopf 2005).

Häufig tritt Suizidalität im Rahmen einer psychischen Erkrankung auf. Dies hat zur Folge, dass die Suizidrate unter psychiatrischen Patienten 10-20mal höher liegt, als in der Allgemeinbevölkerung. Bei erfolgten Suiziden in psychiatrischen Kliniken bilden die schizophrenen Patienten die größte Gruppe. Aus diesem Grund sind beim Kliniksuizid die Gruppe der 30-40-Jährigen und die Gruppe der Ledigen überrepräsentiert. Patienten mit affektiven Erkrankungen bilden die zweitgrößte Risikogruppe, auch hier liegt die Suizidrate deutlich über dem Erwartungswert. Die Suizidrate von stationär behandelten Patienten ist nach der Entlassung etwa 6mal so hoch, wie während des stationären Aufenthaltes.

In ambulanter Behandlung sind vor allem Patienten mit affektiven Erkrankungen besonders gefährdet, aber auch Abhängigkeitserkrankte (Rahn und Mahnkopf 2005).

Auch ein Einfluss von Religiosität auf die Suizidalität ist wiederholt beschrieben worden. So ist erwiesen, dass Länder mit Sanktionen gegen den Suizid aus religiösen Gründen der WHO

signifikant niedrigere Suizidraten für Männer und Frauen melden. Doch allein die religiöse Einbindung kann grundsätzlich auch die Durchführung eines Suizids verhindern. Durkheim (1897) fand heraus, dass Katholiken und Juden niedrigere Suizidraten hatten als Protestanten, was er durch deren unterschiedliche Integration erklärte. Stack und Wassermann (1993) wiesen nach, dass eher die Häufigkeit der Gottesdienstbesuche als die Religionszugehörigkeit allein eine Rolle spielte. Der Einfluss der Religion ist für Kinder ebenso wichtig wie für Erwachsene. Eine neuere Studie aus Südafrika ergab, dass keines der moslemischen Kinder in einer gemischtreligiösen Schule davon berichtete, suizidales Verhalten in der Familie, im Freundeskreis oder bei Gleichaltrigen erlebt zu haben, während die Kinder anderer Konfessionen, nämlich hinduistischer, christlicher und traditionell afrikanischer Religion, über solche Erfahrungen berichteten.

Aus klinischer und soziologischer Sicht spielen jedoch für die Einschätzung des Risikos der soziale Zusammenhalt und das Eingehen persönlicher Bindungen eine größere Rolle als die unterschiedliche Konfession der Kirche, die ein Mensch besucht (Helmchen et al 2000).

Patienten begehen oft nach einem Suizidversuch einen erneuten Suizidversuch oder Suizid.

Die Art des Suizids wird durch die Verfügbarkeit von Mitteln beeinflusst, die zur Selbsttötung dienen können. Verschiedene Autoren unterscheiden hierbei harte (z.B. Erschießen) von weichen Suizidmethoden (z.B. Medikamentenvergiftung) (Rahn und Mahnkopf 2005).

2.1.3. Ätiologie und Risikogruppen/-faktoren

In der Regel kann man davon ausgehen, dass psychosoziale Krisen Auslöser suizidaler Handlungen sind. Mit Krisen sind hier Ereignisse gemeint, die vom Betroffenen gemäß seiner subjektiven Bewertung nicht mehr bewältigt werden. Da nicht alle psychosozialen Krisen suizidales Verhalten auslösen, wurde versucht, Risikogruppen zu bestimmen. Dies ist aus methodischen Schwierigkeiten nur unvollständig gelungen.

Es scheint Unterschiede zwischen den Suizidenten mit und jenen ohne psychische Erkrankungen zu geben sowie zwischen suizidalem und parasuizidalem Verhalten. Abgesehen von Alter (kontinuierliche Zunahme mit dem Alter durch Zunahme psychischer und somatischer Erkrankungen, Isolation und Einsamkeit, Selbstentwertung, Angst vor dem Tod und dem Leiden des Sterbens) und Geschlecht (in den meisten westlichen Ländern Suizidrate von Männern zu Frauen etwa 3:1, Suizidversuchsrate jedoch bei Frauen höher) scheint eine Vielzahl von sozialen Faktoren die Suizidalität zu begünstigen. Menschen mit parasuizidalem Verhalten sind häufiger ledig oder geschieden, leiden öfter unter depressiven Störungen sowie interpersonellen

Konflikten. Ebenso kommen in dieser Gruppe Gefühle von Aggression, Feindseligkeit, Hoffnungslosigkeit und Hilflosigkeit vor.

Charakteristisch ist bei suizidalen Patienten eine problematische Arbeitsvergangenheit bis hin zu langen Phasen von Arbeitslosigkeit. Oft spielen Alkohol- und Medikamentenmissbrauch eine Rolle. In der Familie suizidaler Menschen findet man häufiger Familienangehörige, die einen Suizidversuch unternommen haben oder an einem Suizid starben. Im sozialen Netz zeigen sich in der Gegenwart und Vergangenheit Störungen im Sinne eines „broken home“ (Rahn und Mahnkopf 2005).

Die Tatsache, dass die Suizidrate in verschiedenen Ländern erheblich variiert, zeigt, dass der Suizid auch von gesellschaftlichen und kulturellen Faktoren abzuhängen scheint. Durkheim (1951) formulierte früh ein soziologisches Erklärungsmodell für diesen Zusammenhang. Er sah den Suizid in enger Verbindung mit Krisen, die mit dem Verlust von Werten in einer Gesellschaft zusammenhängen (anomisch) oder mit der Entfernung des Individuums aus seiner sozialen Gruppe (egoistisch). Nach diesem Modell sind Suizidraten eng mit der Wertebildung in einer Gesellschaft, ihren Rahmenbedingungen für soziale Netze und ihrem Umgang mit Randgruppen verbunden. Für seelisch kranke Menschen spielen diese Faktoren eine wichtige Rolle (Rahn und Mahnkopf 2005).

Der Einfluss der Gesellschaft auf die Suizidalität wird auch dann besonders deutlich, wenn man das Phänomen von Suizidserien und Massensuiziden betrachtet. Im psychiatrischen Krankenhaus zeigen Patienten nach dem erfolgten Suizid eines Mitpatienten oft vermehrt Suizidideen und – handlungen, manchmal häufen sich Suizide regelrecht. Diese Häufung wird, wenn sie durch suggestive Momente beeinflusst wurde, „Werther- Effekt“ genannt. Es ist zu erwarten, dass die Patienten untereinander ihre Parasuiziderlebnisse austauschen. Schmidtke und Häfner (1986) konnten zeigen, dass suggestive Elemente nicht nur auf die Suizidmethode, sondern auch auf die absolute Häufigkeit von Suiziden einen Einfluss haben; dies lässt sich auch für die Häufigkeiten in einzelnen Familien zeigen (Welz und Häfner 1984).

Für Massensuizide gibt es in der Geschichte besonders eindrückliche Beispiele. Zum Beispiel der der Juden in der Festung Massada, der der ca. 1000 Mitglieder des Volkstemplerordens 1978 in Guayana oder von Massensuiziden in Sekten. Stepien et al (1984) konnten zeigen, dass beim Massensuizid kollektive Panik eine besondere Rolle spielt. Dabei ereignen sich Massensuizide im Zusammenhang mit ernststen Konflikten, die für die betroffene Gruppe mit einer vermeintlichen oder tatsächlichen Aussichtslosigkeit verbunden ist. In der Gruppe besteht eine hohe Gruppenkohärenz, meist beginnt die Führungsschicht mit dem Suizid, die anderen

Mitglieder folgen im Rahmen der entstehenden Panik und der verlorengegangenen Orientierung (Rahn und Mahnkopf 2005).

Bei der Bedeutung der Familie für die Suizidalität wird zusätzlich zu dem gehäuften Auftreten von Suiziden in Familien – durch Nachahmung und suggestive Elemente – die Broken-Home-Situation als mitverursachender Faktor genannt (Schaller und Schmidtke 1991). Ein spezifischer Effekt von ungünstigen Entwicklungsbedingungen auf die Suizidalität ist eher unwahrscheinlich, eine allgemeine Zunahme von Verhaltensabweichungen hingegen zu erwarten.

Auch Lebensereignisse und lebenszyklische Krisen wie Scheidungen, drohende Gefängnisstrafen und größere finanzielle Probleme werden im Rahmen eines Stressmodells als Auslöser für Suizidalität betrachtet. Die subjektive Einschätzung des Betroffenen bestimmt in hohem Maße, ob ein Lebensereignis Suizidalität auslöst oder nicht. Dabei spielen das Element der Hoffnungslosigkeit, verbunden mit einer empfundenen Zurückweisung, eine Vielzahl von Verlusten und ein erlebter sozialer oder funktioneller Abstieg eine Rolle. Der Kontext suizidaler Krisen sind oft langfristige Konflikte und lebenszyklische Veränderungen (Rahn und Mahnkopf 2005).

Einen Zusammenhang zwischen spezifischen Persönlichkeitseigenschaften und Suizidalität scheint es nicht zu geben (Casey 1989). Persönlichkeitsstörungen scheinen nur einen globalen Risikofaktor darzustellen. Eine Untersuchung weist auf unterschiedliche Persönlichkeitsdimensionen bei Suizidenten mit harten und weichen Suizidmethoden hin (Straub et al 1992).

Eine seelische Erkrankung hingegen erhöht das Suizidrisiko erheblich. Depressive Syndrome sind hierbei die wichtigste Moderatorvariable. Da Depressivität auch zu einem hohen Prozentsatz (bis zu 60%) bei Suchtkranken und Schizophrenen vorkommt, ist sie das seelische Syndrom mit der höchsten Mortalität. Schon bei Patienten mit affektiven Erkrankungen sterben 15% im Laufe der Erkrankung durch Suizid (Wolfersdorf et al 1992). In der Klinik allerdings stellen schizophrene Patienten mit 40-60% die am meisten gefährdete Gruppe dar. Der Suizid bei psychisch kranken Menschen ist nicht allein auf die Symptomatik der Erkrankung zurückzuführen, denn die Gründe für einen Suizid unterscheiden sich nicht von denen psychisch Gesunder. Eine Risikosituation liegt vor, wenn der Patient nach langem Krankheitsverlauf die ungünstige Prognose seiner Erkrankung wahrnimmt oder wenn er in der Remissionsphase über seine Lebenssituation nachdenkt. Neben dem Krankheitsverlauf spielt auch der Therapieverlauf eine große Rolle, etwa wenn es dabei zu resignierten Haltungen von Patient und Therapeut kommt und Hoffnungslosigkeit entsteht, oder aber Diagnose, Therapie und Therapieziele falsch angelegt oder unausgewogen gestaltet worden sind (Rahn und Mahnkopf 2005).

Auch das Verhalten des Therapeuten kann ein Risikofaktor für die Suizidalität psychisch Kranker sein. Die von verschiedenen Autoren identifizierten Fehler der Therapeuten lassen sich in aller Regel auf Beziehungs- und Kommunikationsstörungen zurückführen. Eine zentrale Rolle bei der Prophylaxe der Suizidalität spielt die Vermittlung von Hoffnung durch den Therapeuten. Diese ist gefährdet, wenn der Therapeut:

- selbst eine resignierende Haltung gegenüber dem Patienten einnimmt und diese Haltung entsprechend vermittelt,
- eher verunsichert und mit Verständnis auf die Suizidwünsche des Patienten reagiert,
- den Patienten wegen seiner Suizidalität ablehnt und eine entsprechende Kritik äußert,
- zu hohe Erwartungen an den Patienten richtet und ihn damit überfordert,
- nicht vermitteln kann, dass er in der Lage ist, bei der Lösung der anstehenden Probleme zu helfen.

(Rahn und Mahnkopf 2005).

Ähnlich wie bei seelischen Erkrankungen spricht einiges dafür, dass bestimmte somatische Erkrankungen mit einem höheren Suizidrisiko behaftet sind als andere. Das hängt zweifellos mit der häufigen Komorbidität dieser Krankheiten mit Depressionen zusammen, besonders neurologischer Erkrankungen wie multipler Sklerose, Morbus Parkinson und bestimmten Typen des Schlaganfalles. Aber auch erworbene Immundefizitsyndrome (Aids) oder Krankheiten, die mit chronischen Schmerzen einhergehen.

Homosexuelle sind eine weitere Untergruppe mit verstärktem Suizidrisiko. Eine Mehrzahl von Suizidversuchen Homosexueller wird in der Adoleszenz durchgeführt. Bei homophilen Jugendlichen sollen Suizidversuche 2-3mal häufiger vorkommen als bei den übrigen Altersgenossen, möglicherweise aufgrund der Ablehnung durch andere Gleichaltrige und aus sozialer Isolation. In den Vereinigten Staaten machen sie jährlich 30% der vollendeten Suizide Jugendlicher aus (Rahn und Mahnkopf 2005).

2.1.3.1. Suizidalität und Rauchen

Neben vielen Risikofaktoren für suizidales Verhalten wie Alter, alleinstehend sein, Arbeitslosigkeit, Angst, Depressionen, Psychosen, Alkohol-/Drogenproblemen, schweren internistischen Erkrankungen, Impulsivität, antisozialer Persönlichkeitsstörung etc. scheint das Rauchen einen besonderen Stellenwert zu besitzen. Seit mehr als 30 Jahren wird in epidemiologischen Studien gezeigt, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Raucherstatus und dem Risiko für suizidale Gedanken oder Handlungen gibt. Eine der

aktuellsten Übersichten zu diesem Thema findet man bei Hughes (2008). Es existiert eine starke Assoziation zwischen Rauchen und Depressionen. Signifikant mehr Raucher berichteten über Depressionen, manische Episoden, Panikattacken, Agoraphobie und einfache Phobien in ihrer Vorgeschichte.

Breslau und Mitarbeiter forschten über den Zusammenhang zwischen Rauchen und dem Auftreten von Suizidgedanken/-versuchen in einer 10 Jahre andauernden Längsschnittstudie, in der sie bei jungen Erwachsenen den aktuellen Status des Rauchens und psychiatrischer Störungen in Relation zum Timing suizidalen Verhaltens untersuchten (Breslau et al 2005). Sie fanden heraus, dass gegenwärtiges, tägliches Rauchen (nicht aber ehemaliger Nikotinabusus) eine Voraussage zu späterem Auftreten von Suizidgedanken oder -versuchen machen kann, unabhängig von vorbestehender Depression, Substanzmissbrauch, suizidaler Prädisposition und psychiatrischen Krankheiten. Die biologische Erklärung für diesen Zusammenhang ist unklar. Jüngste Beobachtungen einer verminderten MAO-Aktivität in Gehirn, Thrombozyten und peripheren Organen bei aktiven Rauchern – nicht aber bei Ex-Rauchern – könnten dafür Hinweise liefern (Breslau et al 2005, Simpson et al 1999, Warwick Daw et al 2001, Fowler et al 2003, Rose et al 2001) (siehe Abschnitt 2.2.6.).

Dabei ist unklar, ob es sich einzig um eine durch das Rauchen bedingte Reduktion der MAO-Aktivität handelt, oder ob eine an sich verminderte MAO-Aktivität dazu prädisponiert, Raucher zu werden.

Besonders in Finnland wurden zum Thema Rauchen und Suizidalität einige interessante Untersuchungen durchgeführt. So konnten Makikyro und Mitarbeiter eine signifikante Korrelation zwischen täglichem Rauchen und Suizidalität oder Selbstverletzungen bei 12-17-Jährigen finnischen Jugendlichen, die sich in stationärer psychiatrischer Behandlung befanden, beobachten (Makikyro et al 2004). Dabei lag das Risiko für Suizidversuche bei den rauchenden Patienten über viermal höher als bei den Patienten, die nicht rauchten. Außerdem zeigten die rauchenden Jugendlichen ein 3-fach erhöhtes Risiko für gelegentliche oder häufige Selbstverletzungen. Suizidalität war üblicher bei Mädchen als bei Jungen und auch üblicher bei den Jugendlichen, die unter einer Depression litten (Makikyro et al 2004).

Ähnliche Resultate zeigte eine weitere finnische Studie, die den Zusammenhang zwischen Rauchen und Suizidalität bei 1217 stationären psychiatrischen Patienten untersuchte. Dabei lag die Wahrscheinlichkeit mindestens eines vorhergehenden Suizidversuches bei aktiven Rauchern 100% höher als bei Nichtrauchern. Raucher hatten außerdem ein 43% höheres Risiko, leichte bis schwere Suizidgedanken zu entwickeln, als Nichtraucher. Gegenwärtiges Rauchen zeigte auch

hier eine signifikante Korrelation zur Suizidalität, selbst nachdem mehrere Störvariable kontrolliert worden waren (Tanskanen et al 1998).

Hintikka und Mitarbeiter konnten in einer 12 Monate andauernden Längsschnittstudie an der finnischen Durchschnittsgesellschaft nachweisen, dass tägliches Rauchen bei Patienten mit Suizidgedanken die Wahrscheinlichkeit einer Genesung minderte (Hintikka et al 2001).

Sher und Mitarbeiter untersuchten die Neigung zu suizidalem Verhalten bei depressiven Patienten mit Alkoholabhängigkeit in der Anamnese. Sie fanden heraus, dass Depressionen und Alkoholabhängigkeit oft gemeinsam auftreten und mit einer höheren Suizidalität verbunden sind, als bei alleinigem Vorliegen einer der beiden Krankheiten. Depressive Patienten mit einer Alkoholanamnese zeigten im Leben mehr Aggressivität und Impulsivität und berichteten häufiger über Kindesmisshandlung, Suizidversuche und Nikotinabusus in der eigenen Vorgeschichte. Logistische Regressionsanalysen deuten darauf hin, dass Alkoholabhängigkeit signifikant mit Nikotinabusus und Aggression assoziiert ist. Somit könnten Alkoholabhängigkeit, Aggression, Rauchen und Suizid ein gemeinsames biologisches kausales Substrat aufweisen (Sher et al 2004).

Im Gegensatz dazu konnten Pfaff und Almeida in einer Studie, in der sie 1061 Patienten in einem Alter > 60 Jahren hinsichtlich der Risikofaktoren für Suizidgedanken untersuchten, keinen Zusammenhang zwischen Suizidgedanken und dem Gebrauch von erlaubten Drogen (Nikotin, Alkohol, Hypnotika) feststellen (Pfaff und Almeida 2005).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Patten und Mitarbeiter, die in einer retrospektiven Studie die Beziehung zwischen Rauchen und depressiven Störungen/Suizidalität bei US-Amerikanischen Patienten untersuchten, die wegen Alkoholkrankheit stationär therapiert worden waren. Hier zeigte sich sogar, dass Patienten mit einer bekannten depressiven Störung merklich seltener rauchten, als die Anderen ohne diese Diagnose (Raucheranteil: 67,2% vs. 78,0%). Frauen litten häufiger an einer depressiven Störung und zeigten seltener eine Nikotinanamnese als Männer. Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf die Beziehung zwischen Rauchen und depressiven Störungen. Rauchen war in dieser Untersuchung nicht assoziiert mit der Diagnose einer depressiven Störung oder mit Suizidversuchen (Patten et al 2003).

Potenza und Mitarbeiter untersuchten den Zusammenhang zwischen Rauchen und Spielsucht. 43,1% der untersuchten Spieler rauchten täglich. Diese gaben häufiger Depressionen und Suizidalität neben der Spielsucht, durch Spielen bedingter Festnahmen, Alkohol- und Drogenproblemen an. Die Befunde erhärten bei Spielern den Zusammenhang zwischen Tabakrauchen und psychiatrischen Auffälligkeiten, vor allem aber auch den mit anderen Süchten (Potenza et al 2004).

Im Gegensatz dazu konnten Levens und Mitarbeiter keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Spielsucht und Rauchen, depressiven Symptomen oder dem Geschlecht herstellen. Sie hatten eine Studie an 843 Patienten > 65 Jahren durchgeführt, in der die Neigung zur Spielsucht und deren Ursachen bei älteren Patienten untersucht wurde (Levens et al 2005).

Auch bei Patienten mit schizophrenen und schizoaffektiven Störungen konnte Nikotinabusus als einer der 10 wichtigsten Vorhersagemarker für das Risiko suizidalen Verhaltens aufgeführt werden. Dies wiesen Potkin und Mitarbeiter in einer prospektiven Studie an 980 Patienten nach (Potkin et al 2003).

Simpson und Mitarbeiter konnten jedoch nachweisen, dass nicht das Rauchen als solches, sondern die durch das Rauchen induzierte Reduktion der MAO-Aktivität für diesen Zusammenhang verantwortlich sein soll (Simpson et al 1999).

Es werden verschiedene Mechanismen diskutiert, wie Rauchen das Suizidrisiko erhöht. Parott und Mitarbeiter (2003) nehmen an, dass das Nikotin der Zigaretten auf Stimmung, Impulsivität und Aggressivität wirkt. Negative Affekte kommen bei Rauchern häufiger vor, als bei Nichtrauchern oder ehemaligen Rauchern. Eine post-mortem Studie hat gezeigt, dass Raucher niedrigere Serotonin (5-HT)- und 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA)-Konzentrationen in verschiedenen Hirnabschnitten haben, als Nichtraucher (Benwell et al 1990). Raucher haben auch niedrigere 5-HIAA-Konzentrationen im Liquor (Malone et al 2003).

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für ein erhöhtes Suizidrisiko bei Rauchern steht im Zusammenhang mit der Entdeckung, dass starkes Rauchen die Aktivität der MAO-A und MAO-B im Gehirn und peripheren Organen wie Herz, Lunge und Nieren etwa um 40% reduziert (Fowler et al 1996). Niedrigere MAO-Aktivitäten wurden häufig, jedoch nicht in allen Studien mit Suizidalität assoziiert. Nikotin selbst scheint die MAO-A oder MAO-B nicht zu inhibieren, vielmehr sind es andere im Zigarettenrauch enthaltene Substanzen (Yong und Perry 1986)

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für das erhöhte Suizidrisiko bei Rauchern sieht Sudak in häufigen somatischen Erkrankungen, die durch den Nikotinmissbrauch erzeugt werden (Sudak 1999).

2.2. Neurobiologische Grundlagen der Suizidalität

Die Forschungsergebnisse der letzten 40 Jahre belegen die Bedeutung des serotonergen Systems für die Entstehung der Suizidalität in vielfältiger Weise.

2.2.1. Das serotonerge System im ZNS

Das serotonerge System hat seinen Ursprung in den Raphekernen des Hirnstammes. Von hier aus projizieren serotonerge Neurone in praktisch alle Bereiche des ZNS. Serotonin wirkt als Neurotransmitter und Neuromodulator und ist an der Regulation von Affekten und Verhalten beteiligt (Baumgarten und Grozdanovic 1995). Besondere Bedeutung soll das serotonerge System bei der Verhaltensinhibition haben (Übersicht Soubrie 1986). Es werden verschiedene psychiatrische Krankheitsbilder wie Depressionen, Angst- und Zwangserkrankungen und Essstörungen mit Störungen im serotonergen System in Zusammenhang gebracht (Hüther und Rüther 2000).

Serotonin (5-HT, 5-Hydroxytryptamin) ist auch Ausgangspunkt der Biosynthese von Melatonin in Epiphyse und Retina. Dabei entsteht Melatonin durch N-Acetylierung und anschließender O-Methylierung von Serotonin. Synthese und Sekretion dieses Hormons in der Retina unterliegen einem ausgeprägten 24-h-Rhythmus. Außer dieser Funktion im Rahmen der Aufrechterhaltung einer zirkadianen Rhythmik beeinflusst Melatonin neuroendocrine Funktionen (Löffler und Petrides Petro 1998).

2.2.1.1. Serotoninsynthese

Serotonin ist ein biogenes Amin, das beim Menschen aus L-Tryptophan im Darm, ZNS, Lunge und Milz durch Hydroxylierung in 5-Stellung und anschließender Decarboxylierung synthetisiert wird. Die *Tryptophan-hydroxylase (TPH)* fungiert hierbei als umsatzlimitierendes Enzym.

Zwei Isoformen der *TPH* wurden 2003 erstmalig beschrieben und als *TPH 1* und *TPH 2* bezeichnet. Die *TPH 1* ist vorwiegend in peripheren Organen lokalisiert, während die *TPH 2* ein Enzym des ZNS ist und vorwiegend in den Raphekernen exprimiert wird. (Walther et al 2003).

Lediglich 1-2% des mit der Nahrung aufgenommenen Tryptophans wird in Serotonin überführt. Im menschlichen Organismus ist der größte Teil des Serotonins extraneuronal in den enterochromaffinen Zellen der Gastrointestinalmukosa lokalisiert. Hier wird es in Vesikeln gespeichert und in Reaktion auf verschiedene Reize sowohl auf der luminalen als auch der basolateralen Seite freigesetzt. Auf der basolateralen Seite freigesetztes Serotonin gelangt ins Kapillarblut und wird bei der ersten Leberpassage abgebaut. Nur ein geringer Teil des Serotonins aus dem Darm gelangt in die Zirkulation und wird von Thrombozyten aufgenommen.

Im Gehirn wird das Serotonin im Perikaryon der serotonergen Nervenzelle synthetisiert und dann über das Axoplasma den Nervenendigungen zugeführt. Eine Speicherung erfolgt in Vesikeln, aus denen das biogene Amin bei Stimulierung in den synaptischen Spalt freigesetzt wird.

2.2.1.2. Tryptophan

Zahlreiche Untersuchungen der letzten 30 Jahre haben gezeigt, dass die Serotoninsynthese im ZNS auch durch die Verfügbarkeit von Tryptophan beeinflusst wird (Wurtman et al 2003; Fernstrom und Fernstrom 2007). Tryptophan gehört als aromatische Aminosäure zu den essentiellen Aminosäuren, d.h. zu den Aminosäuren, die mit der Nahrung aufgenommen werden müssen, da der Organismus sie nicht selbst synthetisieren kann. Der Tryptophangehalt der meisten Proteine ist gering, dementsprechend wird dem Körper nur wenig von dieser essentiellen Aminosäure vergleichsweise mit anderen essentiellen Aminosäuren zugeführt (Karlson et al 1994). Der Bedarf an Tryptophan fällt mit zunehmendem Alter ab und beträgt zwischen 3 mg/kg KG (bei Erwachsenen) und 19 mg/kg KG (bei Kindern bis 10 Jahren) (Löffler und Petrides Petro 1998). Ins Gehirn gelangt Tryptophan über die Blut-Hirn-Schranke mit Hilfe eines Na⁺-unabhängigen Transportsystems für große neutrale Aminosäuren. Neben Tryptophan werden auch andere verzweigtkettige Aminosäuren (Valin, Leucin und Isoleucin), sowie Phenylalanin und Tyrosin kompetitiv transportiert (Pardridge 1998).

Eine selektive Erhöhung einer Aminosäure (z.B. Phenylalanin bei der Phenylketonurie) führt dazu, dass die Aufnahme der anderen Aminosäuren im Gehirn reduziert wird.

Aus Tryptophan wird im Organismus das Vitamin Niacin (Nicotinsäure) als Vorstufe der Coenzyme Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD⁺) und Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat (NADP⁺) synthetisiert. Diese Synthese läuft weitgehend dem Tryptophanabbau parallel.

Der Abbau des Tryptophans erfolgt über mehrere Wege:

Der Hauptabbauweg wird von der Tryptophan-2,3-Dioxygenase katalysiert. Als Induktor dieses Enzyms wirkt das Nebennierenrindenhormon Cortisol, aber auch Tryptophan selbst. Das Produkt der Dioxygenase-Reaktion ist *Formylkynurenin*, das zu *Formiat* und *Kynurenin* hydrolysiert wird. *Formiat* kann in einer ATP-abhängigen Reaktion auf Tetrahydrofolsäure übertragen werden. Dabei wird unter Wasserabspaltung *Methenyltetrahydrofolsäure* gebildet, die im Purinstoffwechsel Verwendung findet oder nach Hydrierung durch die Methenylreduktase in *Methyltetrahydrofolsäure* umgewandelt wird. *Kynurenin* wird durch die Kynurenin-3-Monooxygenase (ein Flavoprotein) in *3-Hydroxy-kynurenin* verwandelt. Im Säugetier-Stoffwechsel wird nun der aromatische Ring des *3-Hydroxy-kynurenins* geöffnet. *3-Hydroxy-kynurenin* wurde als Vorstufe der Ommochrome entdeckt (Ommochrome sind Pigmente, die vor allem bei Insekten und Krebsen verbreitet sind). Das Produkt, eine *Amino-aldehydicarbonsäure*, hat mehrere Reaktionsmöglichkeiten. Im Hauptweg entsteht unter

Decarboxylierung und Oxidation der Aldehyd-Gruppe die *Aminomuconsäure*, die durch Hydrolyse der Enamin-Gruppierung und Hydrierung der Doppelbindung *2-Oxo-adipinsäure* liefert. Diese ist auch Zwischenprodukt des Lysin-Abbaus und wird zu *Crotonyl-CoA* weiter metabolisiert.

Einer der Nebenwege des Tryptophanabbaus führt vom Ringöffnungsprodukt der *3-Hydroxyanthranilsäure* über die *Chinolinsäure* zum *Nicotinsäure-mononucleotid*. Dieses liefert mit ATP das *Dinucleotid* mit der Diphosphat-Verknüpfung, und durch Amid-Bildung der Nicotinsäure mit Glutamin als NH_2 -Donator entsteht das Coenzym *Nicotinamid-adenin-dinucleotid* (NAD^+).

Nicotinsäure und Nicotinsäureamid galten lange als unentbehrliche Vitamine. Tatsächlich können sie aber beim Menschen auf dem geschilderten Weg aufgebaut werden, und deshalb kann Tryptophan das Nicotinamid ersetzen. Beim Menschen werden 3,75 mmol Tryptophan in der Nahrung benötigt, um 0,1 mmol Nicotinsäure zu ersetzen. Die empfohlene tägliche Tryptophanzufuhr reicht also zur Deckung des täglichen Nicotinsäurebedarfs aus. Umgekehrt gilt auch, dass die Erscheinungen des Nicotinsäuremangels (z.B. Pellagra) nur bei gleichzeitiger tryptophanarmer Ernährung auftreten.

Tryptophan spielt eine wesentliche Rolle im Leberstoffwechsel: Tryptophan allein oder als Bestandteil eines Aminosäuregemischs verursacht eine relativ unspezifische Verstärkung der Proteinbiosynthese in der Leber, die sich in einer vermehrten Aggregation von Ribosomen zu Polysomen widerspiegelt. Auf der anderen Seite führt die Verabreichung einer tryptophanfreien Kost zu einem Abfall der hepatischen Proteinbiosynthese. Diese Wirkungen sind bei anderen essentiellen Aminosäuren nicht zu beobachten. Die spezielle Empfindlichkeit der Polysomenbildung auf die Verfügbarkeit von Tryptophan wird wahrscheinlich dadurch bedingt, dass es normalerweise die Aminosäure mit der geringsten freien Konzentration in der Leber darstellt (Löffler und Petrides Petro 1998).

Pharmakologisch wird L-Tryptophan bei Schlafstörungen und depressiven Syndromen eingesetzt, da es durch Aufhebung eines Serotoninmangels einen schlafsteuernden und antidepressiven Effekt hat (Karow und Lang-Roth 2005).

2.2.1.3. Serotoninabbau

Die beiden aminabbauenden Enzyme im ZNS und in der Peripherie sind die Monoaminoxidase A und B. Sie sind integrale Proteine der mitochondrialen Außenmembran und unterscheiden sich durch Substratpräferenzen und Inhibitorspezifitäten. Die oxydative Desaminierung von Serotonin führt zu einem *Aldehyd*, wobei der obligatorische MAO-Cofaktor, das FAD (Flavin-

Adenosin-Dinukleotid) reduziert wird. Bei dieser Reaktion entsteht auch *Ammoniak* (NH_3) und *Wasserstoffperoxid* (H_2O_2). Der gebildete *Aldehyd* wird schnell über zwei Enzyme weiter zu inerten Metaboliten abgebaut. Eine enzymatische Oxidation mit Hilfe der Aldehyddehydrogenase führt zur *5-Hydroxyindoleessigsäure* (*5-HIAA*) und eine Reduktion mit Hilfe der Aldehydreduktase zu *5-Hydroxytryptophol*.

Erste Bestimmungen der 5-HIAA-Konzentration im Liquor psychiatrischer Patienten Ende der 1970er Jahre haben gezeigt, dass niedrige Konzentrationen besonders für depressive Patienten, die einen gewalttätigen Suizidversuch unternommen haben, charakteristisch sind (Asberg et al 1976, Banki et al 1984). Später wurde klar, dass niedrige 5-HIAA-Konzentrationen im Liquor bei Patienten mit Suizidversuchen krankheitsübergreifend vorkommen (Mann 1999). Weitere Liquoruntersuchungen führten zu der Erkenntnis, dass niedrige 5-HIAA-Konzentrationen auch mit Alkoholabhängigkeit, Aggressivität und Impulsivität assoziiert sind.

2.2.2. Genetik suizidalen Verhaltens

Die Annahme, dass genetische Faktoren bei der komplizierten Eigenschaft suizidalen Verhaltens eine Rolle spielen könnten, führte zu molekulargenetischen Untersuchungen. Dabei erhob sich der Verdacht, dass das serotonerge System verantwortlich sei für Störungen in der Regulation von Angst, Impulsivität und Aggression; darüber hinaus für Depressionen, die Intention zu sterben und die Letalität suizidalen Verhaltens (Bondy et al 2006, De Luca et al 2004). Dabei sollen die Verminderung der Serotoninumsatzrate und der prä- und postsynaptischen Serotoninfunktion assoziiert sein mit einer beeinträchtigten Impulskontrolle und Suizidalität (Nielsen et al 1998, Rao et al 1998).

In klinischen Studien an psychiatrischen Patienten konnte wiederholt beobachtet werden, dass das Risiko für suizidales Verhalten höher ist, wenn in der Familie Suizidalität vorkam. Die genetische Anfälligkeit für Suizidalität scheint jedoch Individuen erst dann zu beeinflussen, wenn Stress oder psychiatrische Krankheiten dazukommen (Roy et al 1999).

Es konnten folgende Gene gefunden werden, die verantwortlich sind für die Bereitschaft zur Suizidalität:

- 1.) das *Tryptophan-hydroxylase-1-Gen* (*TPH 1*) mit seinen Intronpolymorphismen *A218C* und *A779C*, welches auf Chromosom 11p15 lokalisiert ist und von dem vermutet wird, dass es einen quantitativen Risikofaktor für suizidales Verhalten darstellt. Es soll eine Beziehung zu Suizidversuchen, aber nicht zu Suizidgedanken haben (Bondy et al 2006, De Luca et al 2004). Nielsen und Mitarbeiter wiesen in einer Studie an der finnischen Bevölkerung nach, dass das TPH-Gen assoziiert ist mit Suizidalität (einem pathophysiologischen Mechanismus, der

verknüpft sein könnte mit verminderter Impulskontrolle). In einer weiteren Studie an 804 finnischen Alkoholikern, deren Verwandten und Kontrollen konnten sie eine Assoziation zwischen dem TPH 17 779C (L)-Allel und Suizidalität bei den Alkoholikern feststellen, analog eines bereits zuvor bei impulsiven Straffälligen beobachteten Zusammenhangs. Es zeigte sich eine signifikante Kopplung zur Suizidalität, schweren Suizidversuchen und Alkoholismus. Damit konnte das A779C-Allel als Marker der Suizidalität reproduziert und ein Zusammenhang zu Alkoholismus beobachtet werden. Eine funktionelle Variante in oder nahe dem TPH-Gen könnte somit Individuen für Suizidalität und andere Verhaltensweisen, die durch Serotonin beeinflusst werden, prädisponieren (Nielsen et al 1998).

Dass das Allel 17 779C des TPH-Gens assoziiert ist mit einem erhöhten Suizidrisiko, beobachteten auch Roy und Mitarbeiter in einer Studie an 24 monozygoten Zwillingspaaren, von denen jeweils ein Geschwister einen Suizidversuch unternommen hatte. Bei den überlebenden Geschwistern fand sich dieses Allel im Vergleich zu 158 gesunden Kontrollen signifikant häufiger (Roy et al 2001).

Stefulj und Mitarbeiter fanden Hinweise dafür, dass der TPH 1-Gen-Polymorphismus A218C und Altern einen kombinierten Effekt auf die Prädisposition zur Ausübung gewaltsamer Suizidversuche haben. Das ergab eine Studie, in der sie 247 Patienten, die einen gewaltsamen Suizidversuch unternommen hatten, mit 320 Kontrollpersonen hinsichtlich dieses Genpolymorphismus unter besonderer Berücksichtigung des Alters verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass bei den suizidalen Patienten über 65 Jahren der angeblich weniger aktive CC-Genotyp viel häufiger vertreten war als bei der gleichaltrigen Kontrollgruppe. Im Alter unter 65 Jahren konnten dahingegen keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen gefunden werden (Stefulj et al 2006).

Bennett und Mitarbeiter hingegen wiesen in einer Studie an 47 durch Suizid verstorbenen kaukasischen Männern nach, dass weder der A779C-Polymorphismus noch der A218C-Polymorphismus mit dem Suizid assoziiert waren. Diese Resultate änderten sich auch dann nicht, wenn die Gruppe hinsichtlich des Alters oder der Gewaltamkeit des Suizids unterteilt wurde (Bennett et al 2000).

Auch in einer Studie von Zalsman und Mitarbeitern an 88 stationären Jugendlichen, die den Polymorphismus A218C aufwiesen und in der Vergangenheit Suizidversuche unternommen hatten, zeigte sich in genetischen Untersuchungen (TPH-Allel-Häufigkeiten bei den Patienten, deren Eltern und der gesunden Bevölkerung), dass dieser Polymorphismus keine größere Relevanz für die Pathogenese suizidalen Verhaltens hat, aber einen leichten Effekt auf einige phänotypische Erscheinungsbilder haben könnte (Zalsman et al 2001).

Auch Du und Mitarbeiter fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen diesem Polymorphismus und Suizidalität in einer genetischen Untersuchung an 35 verstorbenen depressiven Suizidopfern und 84 Kontrollen (Du et al 2000).

Ebenso in einer multizentrisch angelegten Studie von Souery und Mitarbeitern, in der 927 Patienten mit affektiven Störungen hinsichtlich dieses Polymorphismus mit gesunden Kontrollen verglichen wurden, fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich Verteilung und Häufigkeit der Genotypen und Allele bei den Patienten mit unipolarer oder bipolarer affektiver Störung. Bei den Patienten mit unipolarer affektiver Störung, die in der Vergangenheit Suizidversuche unternommen hatten, war jedoch der CC-Genotyp (Homozygotie für das kurze Allel) seltener zu finden als bei den Kontrollen. Es wurde darüber hinaus kein Unterschied der Genotyp- oder Allelhäufigkeit zwischen Patienten, die gewaltsames Suizidverhalten zeigten, und den Kontrollen beobachtet. Somit konnte insgesamt keine Assoziation zwischen dem *A218C*-Polymorphismus und affektiven Störungen gefunden werden (Souery et al 2001).

Han und Mitarbeiter untersuchten die Rolle der genetischen Variation des TPH-Gens in der Pathogenese verschiedener Krankheiten (bipolare affektive Störungen, Anorexie, saisonale affektive Störungen, Panikstörungen und Alkoholismus), die mit einer veränderten Serotoninfunktion einhergehen. Sie konnten beobachten, dass die kodierende Sequenz des TPH-Gens nicht viele Varianten aufweist und keine große Rolle in der Vulnerabilität gegenüber mehreren Psychopathologien spielt, die mit einem verminderten Serotoninturnover verbunden sind (Han et al 1999).

2.) das *Serotonin-Transporter-Gen* (5-HTTLPR) mit seinen Insertion/Deletion-Polymorphismen, welches zwar nicht in das generelle suizidale Verhalten, aber in die Bereitschaft zu gewaltsamen und wiederholten Suizidversuchen involviert zu sein scheint (Bondy et al 2006, De Luca et al 2004). In Studien von Du und Mitarbeitern war der S/L-Polymorphismus dieses Gens signifikant assoziiert mit vollendetem Suizid und der L/L-Genotyp bei depressiven Suizidopfern doppelt so häufig vertreten wie in der Kontrollgruppe (Du et al 2001). Caspi und Mitarbeiter untersuchten in einer prospektiven Längsschnittstudie, warum Stresserlebnisse bei einigen Personen zur Ausbildung einer Depression führen und bei anderen nicht. Als Ursache konnte ein funktioneller Polymorphismus in der Promotorregion des *Serotonin-Transporter-Gens* (5-HT T) gefunden werden, der den Einfluss stressvoller Lebensereignisse auf eine Depression mäßigt. Personen mit einer oder zwei Kopien des kurzen Allels des 5-HT T-Promotorpolymorphismus zeigten mehr depressive Symptome, diagnostizierbare Depressionen und Suizidalität im Zusammenhang mit stressvollen Lebensereignissen als Personen, die homozygot für das lange Allel waren (Caspi et al 2003). In Studien von Du und Mitarbeitern hingegen war das lange Allel häufiger vertreten bei

depressiven Suizidopfern. Hier waren beide – Genotyp und Allele - des *Serotonin-Transporter-Gens* signifikant assoziiert mit vollendetem Suizid (Du et al 2000).

3.) das *Serotonin-2A-Rezeptor-Gen* (5-HT_{2A}), dessen 102C-Allel signifikant assoziiert ist mit Suizidgedanken bei depressiven Patienten. Patienten mit dem 102 C/C-Genotyp hatten in einer Studie von Du und Mitarbeitern signifikant mehr Suizidgedanken als T/C- oder T/T- Genotyp-Patienten. Der 102 T/C-Polymorphismus dieses Gens ist in erster Linie assoziiert mit Suizidgedanken bei Patienten mit schwerer Depression und nicht mit der Depression als solche (Du et al 2001).

Zalsman und Mitarbeiter konnten hingegen keine signifikante Assoziation zwischen dem 102 T/C-Polymorphismus und Suizidalität oder verwandten Charakterzügen nachweisen. Das erbrachte eine Studie, in der 30 stationäre jüdische Jugendliche, die einen Suizidversuch unternommen hatten, und deren Familien genotypisch untersucht wurden (Zalsman et al 2005).

De Luca und Mitarbeiter versuchten herauszufinden, ob das *Tryptophan-hydroxylase-2-Gen* (*TPH 2*) (welches auf Chromosom 12q21 lokalisiert ist und vornehmlich im Hirngewebe exprimiert wird) ebenfalls eine Rolle bei der Suizidalität spielt. Unter der Annahme, dass vollendeter Suizid assoziiert ist mit abnormer TPH-2-Exprimierung im Gehirn, untersuchten sie TPH-2- und Beta-Actin-mRNA-Spiegel in den Gehirnen von 23 verstorbenen Suizidpatienten und verglichen sie mit denen von 23 Kontrollen. Sie konnten keinen Unterschied der mRNA-Spiegel in beiden Gruppen feststellen. Obwohl größere Mengen TPH-2-mRNA in der Suizidgruppe gefunden werden konnten, war dieser Unterschied nicht signifikant (De Luca et al 2006). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen sie auch in einer weiteren Studie, in der sie Allele und Haplotyphäufigkeiten des Promotorpolymorphismus im TPH-2-Gen von 83 suizidalen Schizophrenen und 170 nicht suizidalen Schizophrenen verglichen. Es konnten auch hier keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Somit konnte nahegelegt werden, dass verschiedene Haplotypen des TPH-2-Gens das Suizidverhalten bei Schizophrenie nicht beeinflussen (De Luca et al 2005). Auch in einer Studie an 336 erwachsenen Patienten mit bipolaren affektiven Störungen, von denen 86 einen Suizidversuch unternommen hatten, konnten sie für die 8 möglichen Haplotypen der 3 Polymorphismen des TPH-2-Gens keine signifikanten Unterschiede bezüglich des suizidalen Verhaltens feststellen. Somit kann auch davon ausgegangen werden, dass alle Haplotypen des TPH-2-Gens die Suizidalität bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung nicht beeinflussen (De Luca et al 2004).

Das *MAO-A-Gen*, welches konsequent assoziiert ist mit impulsiv-aggressiven Persönlichkeitseigenschaften, zeigt keine Beziehung zum Suizid, es könnte aber gewaltsame Methoden bei Patienten mit anderen Suizid-Risikofaktoren induzieren (Bondy et al 2006).

2.2.3. Thrombozyten als Modell serotonerger Neurone

Thrombozyten gelten als ein adäquates peripheres Modell für die serotonergen Neurone und werden in der psychiatrischen Forschung zur Untersuchung der MAO-B-Aktivität, des Serotonintransportes, der 5-HT_{2A}-Rezeptoren und der 5-HT-Konzentration verwendet (Übersicht da Prada et al 1988). Obwohl eine Übertragung der an Thrombozyten erhobenen Befunde auf das ZNS nur bedingt möglich ist, gibt es zahlreiche Belege dafür, dass zwischen Thrombozyten und zentralen serotonergen Neuronen eine Ähnlichkeit hinsichtlich morphologischer und biochemischer Eigenschaften besteht.

Parallele PET-Untersuchungen der MAO-B-Aktivität im Gehirn und ex vivo an Thrombozyten zeigten ähnliche Hemmungen durch einen reversiblen MAO-B-Inhibitor (Ro-19-6327) (Bench et al 1991).

1993 wiesen Chen und Mitarbeiter nach, dass die Nukleotidsequenz humaner MAO-B-cDNA in Thrombozyten und frontalem Kortex identisch ist (Chen et al 1993). Signifikante Korrelationen zwischen der 5-HIAA-Konzentration im Liquor und der MAO-B-Aktivität in Thrombozyten wurden sowohl beim Menschen als auch bei Affen beobachtet (Oreland et al 1981, Fahlke et al 2002).

Winblad et al (1979) konnte dagegen keine Korrelation zwischen der thrombozytären MAO-B-Aktivität (gemessen vor dem Tod) und der MAO-A- bzw. MAO-B-Aktivität im Gehirn Verstorbener nachweisen (Winblad et al 1979).

Eriksson et al (2006) haben kürzlich über eine starke positive Korrelation zwischen der thrombozytären MAO-Aktivität und der DL-Fenfluramin-induzierten Prolaktinsekretion bei gesunden Männern berichtet.

2.2.3.1. Thrombozytäre Marker der serotonergen Aktivität bei suizidalen Patienten

Ausgehend von der Annahme, dass Thrombozyten als (leicht zugängliche) periphere Marker zentraler serotonerger Funktionen genutzt werden können, haben zahlreiche Studien über folgende Veränderungen bei Depressionen und Suizidalität berichtet:

- Verminderung der Anzahl der thrombozytären Serotonintransporter-Bindungsstellen
- Erhöhung der Dichte der thrombozytären 5-HT_{2A}-Rezeptoren
- Verminderung des thrombozytären Serotoningehaltes
- Verminderung der Serotoninkonzentration im Blut
- Verminderung der thrombozytären Serotoninaufnahmegeschwindigkeit
- Verminderung der thrombozytären MAO-Aktivität

-
- Hemmung der serotonininduzierten Thrombozytenaggregation
 - Steigerung der serotonininduzierten Calciummobilisation in den Thrombozyten
 - Verminderung der Anzahl der thrombozytären Imipramin-Bindungsstellen

Hierauf soll im Folgenden genauer eingegangen werden:

In neurobiologischen Studien ließ sich nachweisen, dass bei depressiven Patienten und Suizidopfern die Anzahl der Serotonin-Transporter-Bindungsstellen in Gehirn und Thrombozyten vermindert und die Dichte der 5-HT_{2A}-Rezeptoren erhöht ist (Du et al 2001, Andres et al 1993, Modai et al 1989, Hrdina 1996). Die Dichte der 5-HT_{2A}-Rezeptoren soll sogar in positiver Korrelation mit dem Grad der Suizidalität stehen (Neuger et al 1999).

Die Erhöhung der thrombozytären 5-HT_{2A}-Rezeptordichte wurde nicht nur bei suizidalen depressiven Patienten beobachtet, sondern auch bei schizophrenen Patienten, die suizidales Verhalten zeigten. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Erhöhung der Rezeptordichte bei suizidalen depressiven Patienten nicht durch eine erfolgreiche antidepressive Therapie beeinflussbar zu sein schien. Diese Ergebnisse, zusammen mit den Erkenntnissen aus Studien an Gehirnen verstorbener Suizidopfer und der Augenscheinlichkeit einer genetischen Komponente für Suizidalität, lassen vermuten, dass die Erhöhung der 5-HT_{2A}-Rezeptordichte ein Marker für die Prädisposition zur Suizidalität ist (Hrdina 1996).

Zu diesem Ergebnis kamen auch Alda und Hrdina, die die Häufigkeitsverteilung der thrombozytären 5-HT_{2A}-Rezeptordichte bei 60 Patienten mit schwerer Depression und 40 vergleichbaren Kontrollen untersuchten. Sie wollten ermitteln, ob die beobachteten Rezeptordichten einem einzigen Verteilungsmuster entsprechen oder ob es mehr Verteilungsmuster gibt, die unterschiedlich repräsentiert sind in den Kontrollpersonen und den diagnostischen Untergruppen von nicht-suizidalen und suizidalen Patienten. Es konnten 3 verschiedene Verteilungsmuster gefunden werden: geringe, mittlere und hohe Rezeptordichte. Es fanden sich signifikante Unterschiede der Verteilungsmuster bei den verschiedenen Gruppen: In der Kontrollgruppe und der nicht-suizidalen Patientenuntergruppe zeigten signifikant mehr Individuen das Verteilungsmuster mit geringer Rezeptordichte. Im Gegensatz dazu zeigten signifikant mehr Individuen der suizidalen Patientenuntergruppe das Verteilungsmuster mit hoher Rezeptordichte. Diese Ergebnisse legten nahe, dass eine hohe 5-HT_{2A}-Rezeptordichte ein Marker der Suizidalität ist, der genetisch determiniert sein könnte (Alda und Hrdina 2000).

Auch Mendelson beschrieb diesen Zusammenhang in einem Review über Studien, die sich mit Rezeptorbindung und serotonininduzierter thrombozytärer Aktivierung und Aggregation beschäftigten. Hier zeigte sich, dass die 5-HT_{2A}-Rezeptordichte bei Depressionen erhöht ist und

ein Marker für ein erhöhtes Suizidrisiko sein könnte. Des Weiteren scheint die serotonininduzierte Thrombozytenaggregation bei Depressionen gehemmt zu sein und die serotonininduzierte Calciummobilisation bei unipolarer Depression erhöht zu sein (Mendelson 2000).

Alvarez und Mitarbeiter konnten in einer Studie an 17 Patienten, die 3 Tage zuvor einen gewaltsamen Suizidversuch unternommen hatten, nachweisen, dass der thrombozytäre Serotoningehalt im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant vermindert war (Alvarez et al 1999).

Auch Spreux-Varoquaux und Mitarbeiter wiesen einen verminderten thrombozytären Serotoningehalt bei Suizidpatienten nach. Sie bestimmten unter anderem die thrombozytäre und plasmatische Serotoninkonzentration innerhalb von 3 Tagen nach stattgehabtem, gewaltsamem Suizidversuch bei 27 drogenfreien Suizidenten und gesunden Kontrollen und untersuchten deren Verhältnis zu Depression und Impulsivität. 15 Patienten wurden als impulsiv eingestuft, 12 als nicht impulsiv. Die thrombozytäre Serotoninkonzentration war bei den Suizidpatienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe vermindert und bei den nicht impulsiven Patienten niedriger als bei den impulsiven Patienten oder Kontrollen. Die Serotoninkonzentration stand in umgekehrtem Verhältnis zur Intensität der Depression (Spreux-Varoquaux et al 2001).

Rao und Mitarbeiter wiesen in einer Studie an 45 akut suizidalen psychiatrischen Patienten, die mit 20 gesunden Kontrollen verglichen worden waren, nach, dass bei den Patienten die Serotoninkonzentration im Blut signifikant erniedrigt und die Dichte der thrombozytären 5-HT_{2A}-Rezeptoren erhöht war (Rao et al 1998).

Andres und Mitarbeiter konnten in einer Studie an gesunden Probanden, bei denen die thrombozytäre 5-HT₂-Rezeptoraktivität und Serotoninkonzentration im Blut gemessen wurden, nachweisen, dass erhöhte thrombozytäre Serotoninkonzentrationen mit einer verminderten thrombozytären 5-HT₂-Rezeptoraffinität korrelieren. Demzufolge scheint die thrombozytäre 5-HT₂-Rezeptoraffinität auf zellulärer Ebene über die Serotoninkonzentration im Blut reguliert zu werden (Andres et al 1993).

Zu diesem Ergebnis kamen auch Ostrowitzki und Mitarbeiter, die die 5-HT₂-Rezeptor-Bindungseigenschaften von Hirnrindensynapsen und Thrombozyten bei Schweinen untersuchten, indem sie 3H-LSD als Ligand und Ketanserin als Konkurrent verabreichten und die relevanten Serotoninkonzentrationen quantifizierten. Die Serotoninkonzentrationen im Blut standen in negativer Korrelation zur maximalen Bindungskapazität der 5-HT₂-Rezeptoren in den Thrombozyten. Damit konnten auch sie nachweisen, dass die thrombozytäre 5-HT₂-Rezeptoraktivität und -dichte von den Serotoninspiegeln im Blut reguliert wird. Darüber hinaus

konnten sie zeigen, dass die Bindungseigenschaften zentraler und peripherer 5-HT₂-Rezeptoren ähnlich sind (Ostrowitzki et al 1993).

Dass auch die thrombozytäre Serotoninaufnahmegeschwindigkeit bei Depressionen reduziert ist, zeigten Neuger und Mitarbeiter in einer Studie, in der sie 30 Patienten mit unbehandelter schwerer Depression mit 30 gesunden Kontrollen verglichen. Die maximale Serotoninaufnahmegeschwindigkeit (V_{max}) war bei den Patienten als Gesamtgruppe signifikant vermindert. Es fielen jedoch geschlechtsspezifische Unterschiede auf: V_{max} war signifikant niedriger nur bei depressiven Frauen im Vergleich zu gesunden Frauen, bei Männern gab es keine Unterschiede (Neuger et al 1999).

Auch Modai und Mitarbeiter konnten diese Beobachtung machen. In einer Studie an 34 suizidalen und aggressiven, stationär therapierten psychiatrischen Jugendlichen, die nach Klinik in vier Diagnosegruppen (Borderline-Persönlichkeitsstörung, unipolare affektive Störung einschließlich schizoaffektive Störung, Schizophrenie und Andere) eingeteilt wurden, und hinsichtlich ihres Verhaltens (Aggression, Suizidversuche und gewaltsame Suizidversuche) charakterisiert wurden, konnten sie folgendes nachweisen: Bei der Schizophrenie-Gruppe fand sich eine Korrelation zwischen geringer thrombozytärer Serotoninaufnahmegeschwindigkeit und aggressivem Verhalten. In der Gruppe der „Anderen“ fand sich eine Korrelation zwischen geringer thrombozytärer Serotoninaufnahmegeschwindigkeit und Verhaltensstörung sowie gewaltsamen Suizidversuchen. Die geringste thrombozytäre Serotoninaufnahmegeschwindigkeit wurde in der Gruppe mit den affektiven Störungen beobachtet. Diese Beobachtungen ähneln denen bei unipolar depressiven Erwachsenen (Modai et al 1989).

Ambrosini und Mitarbeiter zeigten in einer Studie an Kindern und Jugendlichen mit schwerer Depression, die mit gesunden Kontrollen verglichen wurden, dass die Anzahl thrombozytärer Imipramin-Bindungsstellen bei den schwer depressiven Patienten (nicht aber Patientinnen) signifikant niedriger war als bei den Kontrollen oder den Patienten, die sich auf dem Wege der Besserung befanden. Die Affinitätskonstanten waren jedoch in den Gruppen ähnlich. Somit kann eine Verminderung der thrombozytären Imipramin-Bindungsstellen als zustandsspezifischer Marker einer schweren Depression bei Jungen angesehen werden bzw. assoziiert sein mit einer depressiven Störung mit suizidaler Vergangenheit (Ambrosini et al 1992).

Diese Zusammenhänge sind jedoch in anderen Studien nicht ausreichend belegt worden (Müller-Oerlinghausen et al 2004, Lauterbach et al 2006, Andres et al 1993, Ostrowitzki et al 1993, Hrdina 1996).

Signifikante Veränderungen des thrombozytären Serotoningehaltes in suizidalen Individuen, wie es in vielen Studien beschrieben wird, sind wahrscheinlich bedingt durch Auswaschphasen, die

zu kurz sind, um die Effekte einer vorangegangenen Drogeneinnahme zu eliminieren oder - bei gewalttätigen Suizidenten - durch Blutverluste und Dilution (Müller-Oerlinghausen et al 2004). Ähnliche methodische Fehler könnten erklären, warum oft von einer erhöhten Anzahl thrombozytärer Serotoninrezeptor-Bindungsstellen bei suizidalen Individuen berichtet wird. In vielen Studien sind diese Ergebnisse nicht suffizient auf Drogeneffekte an den thrombozytären Serotoninrezeptoren kontrolliert worden und Assoziationen zwischen thrombozytärer Serotoninbindung und selektiven Klassifikationen des Suizidverhaltens sind oft verallgemeinert worden als weiterführende Evidenz für eine Assoziation zwischen thrombozytären Serotoninrezeptoren und Suizidalität (Müller-Oerlinghausen et al 2004).

2.2.4. Tryptophan und Suizidalität

Eine Verminderung des Tryptophanspiegels oder des „Tryptophanquotienten“ (= TRP/Σ große neutrale Aminosäuren VAL, LEU, ISO, TYR, PHE) im Plasma, welche als Maß der TRP-Verfügbarkeit für die 5-HT-Synthese im Gehirn gelten, soll assoziiert sein mit einer gesteigerten Suizidalität.

Almeida-Montes und Mitarbeiter untersuchten das Verhältnis zwischen dem Tryptophanspiegel im Serum und der Schwere einer Depression und Neigung zu Suizidversuchen. Dazu wurden 33 mexikanische männliche und weibliche Patienten mit einer schweren Depression herangezogen, von denen 15 keinen und 18 einen aktuellen Suizidversuch unternommen hatten. Die anderen 15 Patienten hatten nie zuvor einen Suizidversuch unternommen. Es konnte gezeigt werden, dass der Tryptophanspiegel bei den suizidalen Patienten signifikant niedriger war als bei den nicht-suizidalen Patienten (Almeida-Montes et al 2000).

Clark untersuchte den TRP-Quotienten bezüglich seiner Brauchbarkeit, suizidales Verhalten bei gefährdeten Jugendlichen vorhersagen zu können. Es wurden 3 Gruppen zu je 20 Personen verglichen: Jugendliche mit Alkoholproblemen und vorangegangenen Suizidversuchen, Jugendliche mit Alkoholproblemen ohne vorangegangene Suizidversuche und gesunde Jugendliche (als Kontrollen). Zu Beginn unterschieden sich diese 3 Gruppen nicht signifikant im TRP-Quotienten. Von 56 Personen, die an den Follow-up-Untersuchungen teilnahmen, zeigten 6 Personen im weiteren Verlauf suizidales Verhalten. Am Ende der Beobachtungszeit konnte gezeigt werden, dass beide – der TRP-Quotient und schwere Depressionen - signifikant dazu beitragen, Suizidalität vorhersagen zu können. Die Autoren postulierten, dass der TRP-Quotient die Identifikation von Jugendlichen mit hohem Risiko für suizidales Verhalten verbessern könnte (Clark 2003).

Da die TRP-Verfügbarkeit im Plasma von der Ernährung und Stress abhängig ist, können die Befunde von Almeida-Montes et al 2000 oder Clark 2003 nicht eindeutig mit der Suizidalität assoziiert werden. Einige Begleitfaktoren, auf die näher eingegangen wird, könnten bei diesen Ergebnissen eine Rolle spielen.

Viele somatische Krankheiten sind assoziiert mit psychiatrischer Komorbidität. Die verminderte Verfügbarkeit von Tryptophan (als Vorstufe für Serotonin) soll für dieses Phänomen verantwortlich sein. Russo und Mitarbeiter untersuchten diesen Zusammenhang in einem Review über Studien, die zwischen 1966 und 2002 zu dieser Thematik publiziert wurden. Es konnte gezeigt werden, dass unter dem Einfluss von Stress, Hormonen und Entzündungsprozessen der Tryptophanabbau über eine Induktion der Enzyme Tryptophan-Pyrrolase (in der Leber) und IDO (Indolamin 2,3-Dioxygenase, ubiquitär vertreten) stimuliert wird. Durch konsekutives Sinken der Tryptophanspiegel im Blut soll es zu einer Reduktion der cerebralen Serotoninproduktion kommen, die für die psychischen Alterationen verantwortlich gemacht wird (Russo et al 2003).

Huether und Mitarbeiter untersuchten in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie die zeit- und dosisabhängigen Veränderungen verschiedener Tryptophanmetaboliten im Plasma nach Gabe einer L-Tryptophaninfusion bei gesunden jungen Männern. Sie konnten keine Veränderungen der Serotoninspiegel im Plasma beobachten. Es kam jedoch unter anderem zu einem Konzentrationsabfall der anderen neutralen Aminosäuren und einer dosisabhängigen Verminderung des Tyrosin-Quotienten (TYR/Σ große neutrale Aminosäuren) im Plasma. Daher vermuteten sie, dass einige der zentralen Effekte, die nach Gabe von L-Tryptophan auftreten, verursacht sind durch die Bildung tryptohanstimulierter neuroaktiver Metaboliten oder durch eine verminderte Verfügbarkeit von Tyrosin für die Katecholaminsynthese (Huether et al 1992).

Um die Rolle serotonerger Blutparameter bei depressiven suizidalen Patienten aufzuklären und deren Brauchbarkeit als potentielle biologische Marker für Suizidalität zu untersuchen, führten Lauterbach und Mitarbeiter eine Studie durch, in der unter anderem der TRP-Quotient bei 59 depressiven Patienten mit kürzlich durchgeführtem Suizidversuch mit dem von 28 depressiven Patienten ohne Suizidversuch verglichen wurde. Darüber hinaus wurden akute Psychopathologien, Persönlichkeitsmerkmale und Charakteristiken der Suizidversuche bewertet. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen sowohl bei den peripheren serotonergen Parametern als auch den Persönlichkeitsmerkmalen festgestellt werden. Jedoch zeigte die ganze Gruppe eine Assoziation zwischen bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen und serotonergen Thrombozytenmarkern. Darüber hinaus konnte eine Relation zwischen Suizidgedanken, der Letalität von Suizidversuchen und peripheren serotonergen Markern beobachtet werden. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine verminderte serotonerge Funktion

involviert ist in die Pathogenese der Suizidalität, wohingegen die Bestimmung der Tryptophanverfügbarkeit als biologischer Marker für Suizidalität bei depressiven Patienten nicht als passendes Instrument herangezogen werden kann. Alterationen im serotonergen System sind assoziiert mit Aggression und anderen Charaktereigenschaften (Lauterbach et al 2006).

Hughes und Mitarbeiter untersuchten den Effekt einer akuten Tryptophandepletion auf die Stimmung und Suizidgedanken bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung, die unter einer Lithiumtherapie symptomatisch stabil eingestellt waren (unter Tryptophandepletion ist der vollständige Entzug dieser Aminosäure aus der Nahrung zu verstehen). Dazu erhielten 19 Patienten mit bipolarer affektiver Störung ein Getränk aus 100g Aminosäuren zur Induktion der akuten Tryptophandepletion oder ein Placebogetränk nach einer Nahrungskarenz von einer Nacht. Bei den Patienten, die das Aminosäuregetränk erhalten hatten, kam es zu einem signifikanten Abfall des Plasma-Tryptophanspiegels, nicht jedoch bei der Placebo-Gruppe. Unter der Tryptophandepletion konnten jedoch keine signifikanten Veränderungen in der Stimmung und Suizidalität beobachtet werden. Daraus ließ sich ableiten, dass eine akute Tryptophandepletion die Lithiumwirkung bei bipolarer affektiver Störung nicht beeinflusst (Hughes et al 2000).

Mit den klinischen und physiologischen Konsequenzen einer rapiden Tryptophandepletion (RTD) beschäftigten sich auch Moore und Mitarbeiter in einem Review. Hier sollte der Effekt einer RTD auf das Rückfallrisiko bei therapierten oder sich in Remission befindenden depressiven Patienten untersucht werden. Zuvor war mehrfach berichtet worden, eine RTD hebe den antidepressiven Effekt einer Therapie mit SSRI (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) oder MAO-Hemmern auf, nicht aber den Effekt von Antidepressiva, die eher die katecholaminerge Neurotransmission fördern (z.B. trizyklische Antidepressiva). Sie fanden heraus, dass die RTD einen inkonstanten Effekt bezüglich des Rückfallrisikos bei depressiven Patienten hat. Patienten, die nicht therapiert worden waren und/oder sich in voller Remission befanden, waren unter der RTD wesentlich weniger rückfällig, als Patienten, die vortherapiert worden waren oder sich nur in Teilremission befanden. Patienten, die erst seit kurzem in Remission waren und mit nichtmedikamentösen Maßnahmen therapiert worden waren, zeigten für gewöhnlich unter der RTD ebenfalls keine volle Rückfälligkeit. Somit schien es wahrscheinlich, dass die RTD die zentrale serotonerge Neurotransmission beeinflusst (Moore et al 2000).

2.2.5. Monoaminoxidase und Suizidalität

2.2.5.1. Allgemeine Charakteristika der MAO-A und MAO-B

Frühe biochemische und pharmakologische Studien haben zur Unterteilung der mitochondrialen FAD-haltigen MAO (EC 1.4.3.4.) in zwei Isoformen, MAO-A und MAO-B, geführt (Übersicht Youdim und Bakhle 2006). Die kovalente FAD-Bindung an die MAO ist essentiell für die Enzymfunktion. Jede Enzymuntereinheit bindet je ein Molekül FAD. Eine riboflavinfreie Diät bei Mäusen oder Kaninchen führte zur drastischen Reduktion der MAO-Aktivität (Dombrowski und Lambooy 1981).

Obwohl die katalytische Aktivität beider Formen vergleichbar ist, unterscheiden sie sich in ihren Substratpräferenzen, den Empfindlichkeiten gegenüber bestimmten irreversiblen MAO-Inhibitoren und der Gewebsverteilung. So baut die MAO-A bevorzugt Noradrenalin und Serotonin ab und wird durch Clorgylin im nanomolaren Bereich selektiv und irreversibel gehemmt. Bevorzugte Substrate der MAO-B sind Phenyläthyl- und Benzylamin, das Enzym wird selektiv durch Deprenyl im nanomolaren Bereich gehemmt (Roche Lexikon Medizin 1998, Löffler und Petrides Petro 1998).

Dopamin, Tryptamin und Tyramin werden sowohl durch die MAO-A als auch die MAO-B desaminiert. Die Substratspezifität der beiden Isoformen ist jedoch nicht absolut und hängt von den Substratkonzentrationen ab. So kann z.B. nach Hemmung der MAO-A ein großer Teil des Serotonins auch über die MAO-B abgebaut werden (Green und Youdim 1975).

Die beiden MAO-Isoenzyme werden durch zwei verschiedene Gene, die auf dem X-Chromosom lokalisiert sind, codiert (Hsu et al 1989). Die Aminosäuresequenz der beiden Isoformen zeigt eine 70%ige Identität.

Spezies- und gewebspezifische Unterschiede in der Expression der beiden MAO-Isoenzyme sind bekannt (Übersicht Lewis et al 2007). Die MAO-Lokalisation in peripheren Geweben ist weniger gut untersucht als im Gehirn (Übersicht Billett 2004). Über eine Colokalisation der beiden Isoformen in solchen Organen wie Lunge, Leber und Duodenum wurde berichtet (Rodriguez et al 2000, 2001). Die Plazenta scheint vorwiegend die MAO-A zu exprimieren, die Thrombozyten und Lymphozyten dagegen die MAO-B. Beim Menschen sind beide Isoformen in fast allen Gehirnabschnitten nachgewiesen worden, jedoch gibt es unterschiedliche Verteilungsmuster. Autoradiographische, immunhistochemische und enzymhistochemische Untersuchungsmethoden belegen, dass die MAO-A verstärkt im Locus coeruleus, Nucleus accumbens, ventralen Tegmentum und der Substantia nigra auftritt. Ausgesprochen MAO-A-arme Regionen sollen dagegen neben der weißen Substanz das Cerebellum und der frontale

Kortex sein (Saura et al 1996). Die höchsten MAO-B-Expressionen und –Aktivitäten wurden im dorsalen und medianen Raphekomplex, Hypothalamus und der Substantia nigra gefunden. Astrozyten, Glia und die (alle Ventrikel auskleidenden) Ependymzellen weisen ebenfalls sehr hohe MAO-B-Aktivitäten auf. Weiße Substanz, Hippocampus und occipitaler Kortex enthalten dagegen sehr geringe MAO-B-Anteile.

Diese besondere Eigenschaft der serotonergen Neurone, vorwiegend MAO-B zu exprimieren, macht es möglich, die serotonerge Innervation bestimmter Hirnabschnitte, die vorwiegend MAO-A enthalten (z.B. Locus coeruleus), zu verfolgen (Saura et al 1996).

Veränderungen in der Bindung von MAO-B-spezifischen Radioliganden in diesen Hirnabschnitten in postmortalen Untersuchungen würden eine Veränderung in der Innervation oder zumindest in der Enzymmenge und -aktivität bedeuten (Saura et al 1996).

Im ZNS des Menschen werden Dopamin und andere Katecholamine vorwiegend durch die MAO-B abgebaut. Die MAO-B spielt eine wichtige Rolle nicht nur bei der Inaktivierung von Neurotransmittern, sondern auch bei der Generierung zytotoxischer, freier Radikale im Alterungsprozess und bei neurodegenerativen Erkrankungen (Übersicht Youdim und Bakhle 2006).

In der psychiatrischen Forschung gehört die thrombozytäre MAO zu den am besten untersuchten Enzymen. Eine 1981 erschienene Übersichtsarbeit zur MAO-Aktivität in Thrombozyten bei Gesunden und Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen zitierte bereits mehr als 200 Studien (Sandler et al 1981).

2.2.5.2. Effekt von Geschlecht und Alter auf die MAO-Aktivität

Ein schon sehr früh erhobener Befund ist die Abhängigkeit der thrombozytären MAO-Aktivität vom Geschlecht (Robinson et al 1968, Murphy und Donnelly 1974, Schooler et al 1978, Khan et al 1986, Pandey et al 1988).

Untersuchungen an größeren Stichproben gesunder Probanden haben immer wieder gezeigt, dass die mittlere thrombozytäre MAO-Aktivität bei Frauen um 20-25% höher ist als bei Männern. Auch neuere Untersuchungen bestätigen dieses Ergebnis.

Einen geschlechtsspezifischen Unterschied in der thrombozytären MAO-B-Aktivität fanden Snell und Mitarbeiter in einer Studie an 629 Personen, die hinsichtlich der Relation der Effekte von Rauchen, Alkoholabhängigkeit und Geschlecht auf die thrombozytäre MAO-B-Aktivität untersucht wurden. Frauen wiesen - unabhängig von anderen Faktoren - signifikant höhere thrombozytäre MAO-B-Aktivitäten und MAO-B-Proteinkonzentrationen auf als Männer (Snell et al 2002).

Zu geschlechtsbezogenen Unterschieden der MAO-Aktivitäten im menschlichen Gehirn ist die Datenlage nicht einheitlich (Review Billett, 2004)

Ähnlich widersprüchlich sind auch die Ergebnisse der Studien, die die Altersabhängigkeit der Monoaminoxidasen im Gehirn oder in den Thrombozyten untersucht haben. In der umfangreichen Untersuchung von Murphy et al (1996) an Männern und Frauen bis zu einem Alter von 60 Jahren, konnte kein Effekt des Alters auf die thrombozytäre MAO-B-Aktivität nachgewiesen werden.

Robinson et al (1971) fand dagegen eine schwache, jedoch signifikante Korrelation zwischen dem Alter und der MAO-Aktivität in den Thrombozyten ($r = 0,32$). In dieser Untersuchung zeigten Frauen einen Anstieg der MAO-Aktivität erst ab einem Alter von 65 Jahren. Bei den Männern wurde ein gradueler Aktivitätsanstieg im Alter zwischen 45 und 75 Jahren beobachtet (Garpenstrand et al 2000, Oreland et al 2002, Fowler et al 2003, Costa-Mallen et al 2005).

2.2.5.3. MAO-B-Aktivität und Psychopathologie

Seit Anfang der 1970er Jahre haben zahlreiche Studien die thrombozytäre MAO-B-Aktivität bei psychiatrischen Patienten untersucht. Hintergrund dieser Untersuchungen war die Annahme, dass die MAO-B-Aktivität ein Risikofaktor für psychiatrische Erkrankungen sein könnte und deshalb auch als ein Marker für Psychopathologien gesehen wurde. So haben einige Studien der 1970er Jahre gezeigt, dass niedrige MAO-B-Aktivitäten in Thrombozyten mit spezifischen Persönlichkeitseigenschaften assoziiert sind (Buchsbaum et al 1976, Murphy et al 1977).

Das Konzept der MAO-B-Aktivität als biologischer Marker der Psychopathologie und von Persönlichkeitseigenschaften wurde jedoch bald angezweifelt, da das Rauchen als eine starke Einflussgröße erkannt wurde.

2.2.5.4. Einfluss des Rauchens auf die MAO-Aktivität

Die erste Publikation, in der über niedrigere MAO-Aktivitäten in Thrombozyten von Rauchern berichtet wurde, erschien 1981 (Oreland et al 1981). Sie blieb jedoch in der psychiatrischen Forschung für viele Jahre unbeachtet.

In vitro und in vivo Untersuchungen haben bestätigt, dass der Zigarettenrauch die MAO-Aktivität hemmt (Berlin et al 1995, Rose et al 2001, Fowler et al 1996).

Fowler et al (1996) untersuchten die Aktivität der MAO-A und MAO-B im Gehirn und in den peripheren Organen von Rauchern und Nichtrauchern mittels PET. Die Bindung des MAO-A-spezifischen Radioliganden lag in einigen Hirnabschnitten der Raucher um 22-38% niedriger als bei den Nichtrauchern. Besonders betroffen war der occipitale Kortex (- 38%), gefolgt vom

temporalen Kortex und Cerebellum (je – 28%) und die Basalganglien (- 22%). Die Bindung der MAO-B-spezifischen Radioliganden war ebenfalls um 40% geringer bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern oder ehemaligen Rauchern (Fowler et al 1996). In einer weiteren Untersuchung hatte Fowler et al (2000) gezeigt, dass die Stärke der MAO-B-Inhibition durch den Zigarettenrauch bei chronischen Rauchern stabil ist und von der Zahl der gerauchten Zigaretten nicht abhängt. Die MAO-B wird auch in peripheren Organen von Rauchern (Herz, Lunge, Niere und Milz) durchschnittlich um 45% gehemmt, wie weitere PET-Untersuchungen von Fowler et al (2003) zeigten.

Eine verminderte MAO-Aktivität soll auch ein Marker für Schizophrenie sein. Simpson und Mitarbeiter, die in einer Studie die MAO-Aktivität bei rauchenden Schizophrenen mit der von nichtrauchenden Schizophrenen verglichen, fanden jedoch lediglich bei den Rauchern eine verminderte MAO-Aktivität vor. Damit führten sie die Reduktion der MAO-Aktivität eher auf das Rauchen als auf die Schizophrenie zurück (Simpson et al 1999).

Dass aktives Rauchen zu einer Verminderung der MAO-Aktivität führt, wurde auch in anderen Studien wiederholt beschrieben (siehe dazu Kap. 2.1.3.1. und 2.2.6.).

Auch Fleissner und Mitarbeiter, die die thrombozytäre MAO-Aktivität von 107 Schizophrenen mit der von 100 gesunden Personen und 110 psychiatrischen Patienten (die weder schizophren, noch alkoholabhängig waren) verglichen, konnten keinen signifikanten Unterschied der MAO-Aktivitäten zwischen den Gruppen feststellen (Fleissner et al 1987).

2.2.5.5. Postmortale Untersuchungen an Suizidenten

Ausgehend von der Hypothese einer reduzierten serotonergen Neurotransmission beim suizidalen Verhalten und der Depression wurde postuliert, dass Änderungen in der MAO-B-Aktivität bei der Suizidalität und/oder affektiven Störungen eine Rolle spielen könnten. Fünf frühere Untersuchungen verglichen die MAO-B-Aktivität oder - Dichte im frontalen Kortex oder anderen Hirnregionen von Suizidopfern und Kontrollen (Grote et al 1974, Gottfries et al 1975, Mann und Stanley 1984, Sherif et al 1991, Sastre and Garcia-Sevilla 1997). Nur Gottfries et al (1975) beschrieb bei suizidalen Patienten mit Alkoholkrankheit eine verminderte MAO-B-Aktivität in allen untersuchten Hirnarealen, während bei Suizidenten, die nicht alkoholkrank waren, kein Unterschied der MAO-B-Aktivität im Vergleich zu nichtsuizidalen Personen ohne psychiatrische Erkrankungen gefunden werden konnte (Gottfries et al 1975).

Alle anderen Studien fanden keine signifikanten Unterschiede. Die Verwertbarkeit dieser Ergebnisse ist sehr eingeschränkt, da gemischte Gruppen von Männern und Frauen untersucht wurden und die Effekte des Rauchens und des Alters unberücksichtigt blieben. Eine neuere,

2008 publizierte Untersuchung zur spezifischen Bindung eines MAO-B-Radioliganden im frontalen Kortex von 21 Suizidopfern und 22 Kontrollen (in beiden Stichproben ca. 80% Männer), bei denen der Raucherstatus nicht erhoben worden war, zeigte unter Berücksichtigung des Alters eine etwa 30% höhere Bindung des Radioliganden bei Suizidenten (Ballesteros et al 2008).

2.2.5.6. Befunde zur thrombozytären MAO-B-Aktivität bei suizidalen Patienten

Störungen der MAO-Aktivität in Thrombozyten wurden bei Suizidenten und Patienten mit affektiven Störungen, Schizophrenie, Alkoholabhängigkeit oder anderen psychiatrischen Krankheiten wiederholt beobachtet. Dabei soll eine Verminderung der MAO-Aktivität charakteristisch sein und als biologischer Marker für psychiatrische Vulnerabilität und suizidales Verhalten gelten.

Eine 1982 von van Praag verfasste Übersichtsarbeit zu neurobiologischen Grundlagen der Suizidalität, arbeitete, basierend auf den zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Befunden bezüglich der MAO-B-Aktivität, folgende Punkte heraus:

1. Messungen der thrombozytären MAO-Aktivität bei der normalen Bevölkerung zeigen Werte mit einer großen Bandbreite.
2. Personen mit sehr niedrigen Werten weisen eine höhere psychiatrische Morbidität und Suizidrate auf, als diejenigen, die sehr hohe Werte haben (Buchsbaum et al 1976).
3. Postmortale Untersuchungen zeigen, dass bei Suizidenten mit Alkoholabhängigkeit, jedoch nicht bei Suizidenten ohne diese Erkrankung, die MAO-B-Aktivität erniedrigt ist (Gottfries et al 1975)
4. Bei Alkoholabhängigen und depressiven Patienten, die besonders schwere Suizidversuche unternommen hatten, ist die thrombozytäre MAO-Aktivität vermindert (Gottfries et al 1980, Wiberg et al 1977). Die Verminderung der MAO-Aktivität ist nicht auf einen toxischen Effekt des Alkohols zurückzuführen, da in Tierversuchen eine chronische Alkoholexposition nicht zu einer Verminderung der MAO-Aktivität geführt hatte (Wiberg et al 1977).
5. Aufgrund dieser Ergebnisse kann die Hypothese formuliert werden, dass eine verminderte zerebrale MAO-Aktivität einen konstitutionellen Faktor darstellt, der das Individuum für Alkoholabhängigkeit und Suizidalität prädisponiert. Wobei nicht die verminderte MAO-Aktivität als solche, sondern das schwache monoaminerge System, welches daraus resultiert, der prädisponierende Faktor sein soll (van Praag 1982).

Eine der letzten kritischen Übersichtsarbeiten (Müller-Oerlinghausen et al 2004) untersuchte die Frage, ob es wirklich serotonerge Thrombozytenmarker für suizidales Verhalten gibt. Bezüglich der MAO-B-Aktivität kamen die Autoren zu dem Schluss, dass Veränderungen in der thrombozytären MAO-B-Aktivität bei suizidalen Patienten nicht in reproduzierbarer Weise beobachtet werden konnten und dass die Auswirkung des Rauchens auf die MAO-B-Aktivität in einigen Studien nicht kontrolliert worden war (Müller-Oerlinghausen et al 2004).

Bis heute gibt es nur wenige Publikationen, die sich mit der Frage einer möglichen Veränderung der thrombozytären MAO-B-Aktivität beim Vorliegen von Suizidalität befassen, obwohl die erste Arbeit zu dieser Frage bereits 1977 erschien (Wiberg et al 1977).

Tab. 1 Übersicht relevanter Studien zum Thema Suizidalität und MAO-B-Aktivität der Jahre 1977-2007

Autoren	Stichproben	Ergebnisse MAO-B-Aktivität Signifikante Unterschiede	Bemerkung
Buchsbaum et al 1977	-25 Patienten nach SV (9M/16F) -54 nichtsuizidal (22M/32F) - Diagnosen: Schizophrenie und bipolare Depression	-Frauen nach SV = nichtsuizidale Frauen -Männer nach SV = nichtsuizidale Männer -Frauen ↑ vs. Männer	-Geschlechtsunterschiede beachtet -Raucherstatus: Ø -Kontrollgruppe Ø -Alkoholabhängigkeit ausgeschlossen
Gottfries et al 1980	-ehemals stat. Patienten in Remission: 74 (davon 15 mit einem SV in der Vorgeschichte) - Diagnosen: uni- und bipolare Depression, zyklische Psychose -Geschlechtsverteilung nicht angegeben - Alter: wahrscheinlich 27-52 J.	-unipolare = bipolare Depression -zyklische Psychosen ↓ vs. unipolare und bipolare Depression -Patienten mit und ohne Suizidgedanken gleich -Patienten mit SV: harte Methode (n = 6) ↓ vs. weiche Methode (n = 9)	-Geschlechtsunterschiede Ø -Raucherstatus Ø -Kontrollgruppe Ø
Oreland et al 1981	- stat. Patienten: 20 (6M/14F) depressiv, davon 4 nach einem SV -11 Patienten (5M/6F) nach einem SV (Diagnosen nicht definiert) -11 depressive Patienten in Remission - ges. Kontrollen: 42(28M/14F)	-Kontrollen: Frauen > Männer -Männer nach SV und nichtsuizidale depressive Männer gleich -Frauen nach SV und nichtsuizidale depressive Frauen gleich	-Alkohol- und Substanzabhängigkeit ausgeschlossen -Geschlechtsunterschiede beachtet -Raucherstatus Ø -statistischer Vergleich mit der Kontrollgruppe fehlt

Meltzer et al 1986	<p>-stat. Patienten: 237 ohne SV, 29 nach SV</p> <p>-Diagnosen: vorwiegend Major Depression und «Nicht-Depressive» = Schizophrenie, Manie und Andere</p>	<p>-7 «Nicht-Depressive» nach SV (alles Frauen) ↓ vs. 237 ohne SV (davon 45,1% Frauen)</p> <p>-22 Depressive nach SV = 102 Depressive ohne SV</p> <p>-depressive Patienten = ges. Kontrollen</p>	<p>-Raucherstatus Ø</p> <p>-Geschlechtsunterschiede Ø</p>
Simonsson et al 1991	<p>-stat. Patienten: 15 (7M/8F) nach SV (ohne Lithium-Beh.), mit unterschiedlichen DSM-IIIR-Diagnosen</p> <p>-ges. Kontrollen: 17</p>	<p>-alle Patienten ↓ vs. alle Kontrollen</p> <p>-suizidale Frauen ↓ vs. gesunde Frauen</p> <p>-suizidale Männer und gesunde Männer gleich</p>	<p>-Geschlechtsunterschiede beachtet</p> <p>-Raucherstatus Ø</p> <p>-Untersuchung 2-15 Monate nach SV</p>
Verkes et al 1998	<p>-15 Frauen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung nach einem SV</p> <p>-15 ges. Frauen</p>	<p>-suizidale Frauen = ges. Frauen</p> <p>-bei suizidalen Frauen neg. Korrelation zwischen MAO-B und Disinhibition-Score</p>	<p>-Raucherstatus Ø</p> <p>-keine Angaben zur Art des SV</p>
Tripodanakis et al 1995	<p>-stat. Patienten: 82 (25M/57F) nach einem SV</p> <p>-Diagnosen: Anpassungsstörung, Major Depression, Dysthymie, Persönlichkeitsstörung, Schizophrenie</p> <p>-Durchschnittsalter: 39,9 J. (M) und 26,5 J. (F)</p> <p>-ges. Kontrollen: 61 (26M/35F)</p>	<p>-suizidale Männer ↓ vs. ges. Männer</p> <p>-suizidale Frauen ↓ vs. ges. Frauen</p>	<p>-Geschlechtsunterschiede beachtet</p> <p>-Raucherstatus Ø</p>
Tripodanakis et al 2000	<p>-stat. Patienten: 53 (11M/42F) nach SV (Intoxikation)</p>	<p>-alle Patienten ↓ vs. alle Kontrollen</p>	<p>-Geschlechtsunterschiede beachtet</p>

	<p>-Durchschnittsalter: 30,3 J. (M) und 22,3 J. (F)</p> <p>-Diagnose: Anpassungsstörung</p> <p>-ges. Kontrollen: 50 (25M/25F)</p>	<p>-suizidale Frauen ↓ vs. ges. Frauen und nichtsuizidale depressive Frauen</p> <p>-suizidale Männer und ges. Männer gleich</p>	<p>-Raucherstatus Ø</p> <p>-Untersuchung innerhalb 1 Woche (61%) oder 1 Monat nach SV.</p>
Roggenbach et al 2006	<p>-stat. Patienten: 60 (22M/38F) suizidale Patienten, davon 45 nach SV</p> <p>-Durchschnittsalter: 37,8 J. (alle).</p> <p>-Diagnosen: vorwiegend Anpassungsstörung</p> <p>-ges. Kontrollen: 123</p>	<p>-suizidale Patienten = nichtsuizidale Patienten</p> <p>-MAO-Aktivität korreliert positiv mit „Circumstances“ der Suizidintention-Skala</p>	<p>-Geschlechtsunterschiede beachtet</p> <p>-keine systematische Erfassung des Raucherstatus bei Patienten</p> <p>-ges. Kontrollen vorwiegend Nichtraucher (starke Raucher ausgeschlossen)</p>
Lewitzka et al 2007	<p>-stat. Patienten: 59 (32M/27F) nach SV, davon 57,7% Major Depression, -</p> <p>Durchschnittsalter: 38,8 J.</p> <p>-28 (14M/14F) nichtsuizidal, davon 52% Major Depression,</p> <p>Durchschnittsalter: 36,9 J.</p>		<p>-Kontrollgruppe Ø</p> <p>-Raucherstatus nur als ja/nein erfasst</p>

Erläuterungen: ↓ = erniedrigt; Ø = nicht berücksichtigt; SV = Suizidversuch; M = Männer; F = Frauen; stat. = stationär; ges. = gesunde; vs. = versus.

Eine Interpretation dieser Ergebnisse ist erschwert, da häufig kleine gemischte Gruppen von suizidalen Frauen und Männern untersucht wurden, sowie der Raucherstatus und Alkohol- und Substanzabhängigkeit nicht berücksichtigt wurden. Deshalb sind die Ergebnisse sehr variabel. Dennoch kann man daraus ableiten, dass es möglicherweise eine Assoziation zwischen niedriger MAO-Aktivität in Thrombozyten und suizidalem Verhalten (Suizidversuch) unabhängig von der diagnostischen Zuordnung gibt, allerdings nur bei Frauen (Reist et al 1990, Soloff et al 1991, Verkes et al 1998, Tripodianakis et al 1998, 2000, Roggenbach et al 2006).

Gottfries et al (1980) berichteten über niedrigere MAO-Aktivitäten nur bei Patienten mit einem „gewalttätigen“ Suizidversuch. Orelund et al (1981) konnten eine signifikante Korrelation zwischen der MAO-Aktivität in Thrombozyten (Substrat: β -Phenylethylamin) und der 5-HIAA-Konzentration im Liquor bei gesunden Männern ($r = 0,44$) und Frauen ($r = 0,53$), jedoch nicht bei nichtsuizidalen Depressiven ($n = 20$) oder suizidalen Patienten nach einem Suizidversuch ($n = 15$), nachweisen. Bemerkenswert an dieser Untersuchung, in die nur Patienten ohne Alkohol- oder Substanzabhängigkeit eingeschlossen wurden, war der Befund, dass es bei der thrombozytären MAO-Aktivität keine Unterschiede gab, obwohl die Liquor-5-HIAA-Konzentration bei suizidalen Männern ($n = 6$) und Frauen ($n = 13$) signifikant niedriger war als bei nichtsuizidalen Patienten.

Meltzer und Arora untersuchten verschiedene thrombozytäre serotonerge Parameter bei Patienten mit Depressionen und anderen psychiatrischen Störungen und setzten sie in Beziehung zur Bewertung der Suizidalität nach der Hamilton-Depressionsskala. Bei 7 nichtdepressiven Frauen, die aktuell einen Suizidversuch unternommen hatten, ließ sich eine verminderte thrombozytäre MAO-Aktivität nachweisen (Meltzer und Arora 1986). Daraus wurde geschlossen, dass die MAO-Aktivität einen signifikanten Vorhersagewert für suizidales Verhalten hat.

Verkes und Mitarbeiter untersuchten den Zusammenhang zwischen Suizidalität, zirkadianem Aktivitätsrhythmus und serotonergen Thrombozytenmarkern bei 59 Patienten, die in der Vergangenheit wiederholt Suizidversuche unternommen hatten. Sie fanden heraus, dass Suizidgedanken, Borderline-Persönlichkeitsstörungen und Impulsivität assoziiert waren mit dem Fehlen klarer 24h-Periodizität in der motorischen Aktivität. Depressive Stimmung und Hoffnungslosigkeit waren assoziiert mit einer unregelmäßigeren Zubettgehzeit und einer geringeren Aktivität am Tage. Die thrombozytäre MAO-B-Aktivität stand in negativer Korrelation zur Amplitude des zirkadianen Aktivitätsrhythmus. Somit konnte auch hier ein Zusammenhang zwischen Suizidalität und einer veränderten Aktivität serotonerger Thrombozytenmarker festgestellt werden (Verkes et al 1996). In einer weiteren Studie an 106 Patienten, die mindestens zwei Suizidversuche unternommen hatten und die über 1 Jahr lang mittels wiederholter Bestimmungen der thrombozytären serotonergen Parameter beobachtet wurden, konnte jedoch keine Korrelation zwischen der thrombozytären MAO-Aktivität und Suizidalität gefunden werden (Verkes et al 1997).

Engstrom und Mitarbeiter, die 215 Suizidpatienten nach Temperament-Profilen in 4 Gruppen unterteilten und unter anderem deren thrombozytäre MAO-Aktivitäten verglichen, konnten

ebenfalls keinen signifikanten Unterschied der MAO-Aktivitäten feststellen (Engstrom et al 1997).

Im Gegensatz dazu konnten Tripodianakis und Mitarbeiter Veränderungen der thrombozytären MAO-Aktivität bei Patienten mit depressiven Störungen nachweisen. In einer Studie, in der die thrombozytäre MAO-Aktivität von 58 Patienten mit jener von 61 gesunden Kontrollen verglichen wurde, ließ sich beobachten, dass die thrombozytäre MAO-Aktivität bei den weiblichen Patienten signifikant niedriger war, als bei der weiblichen Kontrollgruppe. Die Enzymaktivitäten bei den Patientinnen, die einen Suizidversuch begangen hatten, waren sogar noch niedriger. Diese Unterschiede konnten jedoch nicht bei den Männern beobachtet werden. Auch konnte kein Zusammenhang zwischen MAO-Aktivität und dem Patientenalter, dem Erkrankungsbeginn, der Krankheitsdauer oder den Scores verschiedener psychometrischer Tests (HAM-D, SCL-90-R) gefunden werden (Tripodianakis et al 1998). In einer weiteren Studie an 53 Patienten mit Anpassungsstörungen, die einen Suizidversuch unternommen hatten und mit 50 gesunden Kontrollen unter anderem hinsichtlich der thrombozytären MAO-Aktivität verglichen wurden, fanden sie ebenfalls eine signifikante Verminderung der MAO-Aktivität bei den Suizidenten, wobei diesmal sowohl Frauen als auch Männer diese Verminderung zeigten (Tripodianakis et al 2000).

2.2.6. Einfluss von Rauchen auf den Transmitterstoffwechsel und das suizidale Verhalten

Nikotin ist die wichtigste neurobiologisch aktive Verbindung, die im Zigarettenrauch gefunden wurde (Übersicht Lewis et al 2007). Nikotin ruft komplexe Veränderungen in einer Reihe von Transmissionssystemen hervor. Besonders intensiv wurde jedoch das dopaminerge System untersucht, da es eine besondere Rolle beim Abhängigkeitsverhalten spielt. Während Nikotin an den Nikotin-Acetylcholin-Rezeptor bindet, werden dopaminerge, serotonerge und noradrenerge Neurone stimuliert. Es kommt zu einer Erhöhung der Konzentration dieser Neurotransmitter in Gehirnabschnitten, die kardiovaskuläre Funktionen, Stimmung, Zufriedenheit (pleasure) und Belohnung (reward) regulieren. Chronische Exposition mit Nikotin führt selektiv nur im Hippocampus zur Reduktion von 5-HT (Balfour und Ridley 2000). Es wird vermutet, dass dies möglicherweise mit einer Reduktion von Angstgefühlen assoziiert ist, ein Phänomen, welches von Rauchern nach dem Rauchen einer Zigarette beschrieben wird.

Allgemein wird angenommen, dass die MAO-A- und MAO-B-Inhibitoren des Zigarettenrauches mit dem Nikotin synergistisch wirken und so eine hohe Konzentration von z. B. Dopamin aufrecht erhalten.

Der Zigarettenrauch, nicht das Nikotin, soll zu einer irreversiblen Hemmung der thrombozytären MAO-B-Aktivität führen, durch Bindung eines oder mehrerer im Zigarettenrauch enthaltenen Inhibitoren an die MAO-B (Berlin et al 2000, Snell et al 2002). Die bei aktiven Rauchern verminderte thrombozytäre MAO-B-Aktivität normalisiert sich, wenn mit dem Rauchen aufgehört wird. Dies hängt vermutlich mit der Erneuerung der Thrombozyten und der de novo-Synthese von MAO-B zusammen (Berlin et al 2000). Über einen Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und suizidalem Verhalten wurde in klinischen und epidemiologischen Studien wiederholt berichtet (siehe Kapitel 2.1.3.1.).

2.2.7. Fragestellung/Hypothesen

Basierend auf Literaturdaten zur MAO-B-Aktivität bei gesunden Probanden und suizidalen Patienten wird die Hypothese aufgestellt, dass niedrige MAO-B-Aktivitäten nicht zwangsläufig bei allen suizidalen Patienten nachweisbar sein müssen und dass es möglicherweise geschlechtsspezifische Unterschiede gibt. Um diese Hypothese zu prüfen, sollen die MAO-B-Aktivitäten bei gesunden Probanden und suizidalen Patienten unter Berücksichtigung des Geschlechtes, des Alters, des Ernährungszustandes, des Raucherstatus und einer Substanzabhängigkeit miteinander verglichen werden.

Bezüglich der Tryptophankonzentration im Plasma bei suizidalen Patienten wird die Hypothese aufgestellt, dass die allgemein erwartete Assoziation zwischen niedriger TRP-Konzentration und Suizidalität schwer zu belegen ist. Auch für diesen Parameter spielen solche Faktoren wie Geschlecht, Alter und Ernährungsstatus eine wesentliche Rolle. Daher soll in der Datenanalyse geprüft werden, welchen Beitrag diese Faktoren zur Variabilität der TRP-Konzentrationen im Plasma bei suizidalen Patienten leisten.

3. Material und Methoden

3.1. Probanden und Studienablauf

Das zu untersuchende Patientenkollektiv wurde ausschließlich aus den geschlossenen psychiatrischen Abteilungen der Charité', Campus Mitte, in Berlin rekrutiert.

Als Einschlusskriterium galt das Vorliegen von Suizidgedanken oder eines unternommenen Suizidversuches, unabhängig von der Art der zugrundeliegenden psychiatrischen Erkrankung. Ausschlusskriterien waren schwerwiegende (internistische) Begleiterkrankungen, eine Vormedikation mit Antidepressiva und ein Alter unter 18 Jahren.

Es wurden im Zeitraum von 03/1999-09/2003 insgesamt 87 Patienten (37 Männer, 50 Frauen) im Alter von 18-84 Jahren untersucht. Diese wurden verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe von 95 Personen (43 Männer, 52 Frauen), deren Daten im gleichen Zeitraum erhoben wurden und deren Alter mit 19-81 Jahren mit dem der Patientengruppe vergleichbar war.

Die 87 Patienten wurden nach den Hauptdiagnosen in 4 Diagnosegruppen eingeteilt. Dabei handelte es sich um 54 Patienten mit Depressionen, 22 Patienten mit einer Anpassungsstörung, 8 Patienten mit Schizophrenien/Wahn-Syndromen und 3 Patienten mit Alkoholkrankheit oder sonstigen Störungen.

Erfasst wurden zusätzlich neben personenbezogenen Daten wie Geburtsdatum/Alter/Geschlecht/Größe/Gewicht/Gewichtsverhalten/BMI und Adipositasgrad biographische Daten wie schulische und berufliche Laufbahn, derzeitige Tätigkeiten, Familienstand und etwaige Suizidvorversuche des Patienten und der Familienangehörigen; des Weiteren das Vorhandensein oder Fehlen von Süchten oder einer Persönlichkeitsstörung und die genaue Analyse der Vormedikation und von Begleiterkrankungen.

Bezüglich der Süchte konnten 12 Gruppen klassifiziert werden, die jeweils aus einer einzigen Suchtart oder einer spezifischen Kombination aus 2 oder mehreren Süchten bestanden und die zur Vereinfachung in 6 große Untergruppen unterteilt wurden: keine Sucht/Nikotin/Alkohol/Tabletten/Cannabis und harte Drogen. Der Nikotinabusus wurde mit der Angabe der Anzahl der Zigaretten pro Tag quantifiziert.

Bezüglich der Suizidalität wurden Auslöser, Zeitpunkt und Methode des Suizidversuchs erfasst. Es konnten 12 verschiedene Suizidauslöser klassifiziert werden. Der Suizidzeitpunkt wurde nach Tageszeit in 6 Kategorien unterteilt: morgens/mittags/abends/nachts/nur gedanklich/unklar. Aus den 20 verschiedenen Suizidmethoden wurden zur Vereinfachung 4 große Untergruppen gebildet: Suizidversuche ohne Plan, solche mit Plan, Intoxikationen/unblutige Suizidversuche und blutige Suizidversuche. Diese 4 Gruppen wurden wiederum in 2 Untergruppen zusammengefasst: Suizidgedanken (mit und ohne Plan) und Suizidversuche (blutig/unblutig). Die blutigen Suizidversuche wurden weiter nach der Art der Methode in 3 Gruppen unterteilt und es wurde erfasst, wie groß der Blutverlust war und ob eine Transfusion durchgeführt werden musste.

Darüber hinaus wurde untersucht, ob die vorübergehende Unterbringung auf einer Intensivstation notwendig war und ob es im Verlauf der stationären Behandlung zu einer Suiziddistanzierung seitens des Patienten bei gleichzeitiger Betrachtung der Phasendauer der zugrundeliegenden psychiatrischen Erkrankung gekommen war.

Des Weiteren wurden die Patienten verschiedenen psychometrischen Tests unterzogen (BDI, SCL-90-R).

Die Blutabnahmen erfolgten 1-2 Tage nach der stationären Aufnahme nüchtern zwischen 7:30 und 9:00 Uhr in EDTA-Monovetten (Fa. Saarstädt). Um thrombozytenreiches Plasma zu gewinnen, wurden die Blutproben bei 2500xg 15 min zentrifugiert. Plasma wurde durch einen weiteren Zentrifugationsschritt 10 min bei 3000xg gewonnen, portioniert und bei -20°C bis zur Bestimmung des Tryptophans eingefroren. Die Bestimmungen der MAO-B-Aktivität und Tryptophankonzentration wurden im Labor der Arbeitsgruppe „Klinische Neurobiologie“ der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité´, Campus Mitte durchgeführt.

3.2. Bestimmung der MAO-B-Aktivität in Thrombozyten

Die Bestimmung der MAO-B-Aktivität erfolgte im frischen, thrombozytenreichen Plasma nach einem radioenzymatischen Verfahren, in dem als Substrat [¹⁴C]-β-Phenyläthylamin verwendet wurde (Uebelhack et al 1998). Die Aktivität des Enzyms wurde in nmol gebildetes Produkt/10⁹ Thr x 15 min ausgedrückt.

3.3. Bestimmung der Tryptophankonzentration im Plasma

Die Bestimmung der Tryptophankonzentration im Plasma erfolgte nach Enteiweißung mit Hilfe der Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPCL). Die Detektion erfolgte mit einem UV-Detektor bei 220 nm. Die Tryptophankonzentration wird in µg/ml Plasma angegeben. Eine ausführliche Beschreibung der Methode findet man bei Ehrlich et al (2009).

3.4. Die psychometrischen Tests

Zu Beginn des stationären Aufenthaltes sollten die Patienten zwei Fragebögen ausfüllen:

1. BDI: Beck-Depressions-Inventar nach Hautzinger/Bailer/Worall/Keller
2. SCL-90-R: Symptom-Checkliste nach Derogatis

3.4.1. BDI

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) nach Hautzinger/Bailer/Worall und Keller (1994) ist ein Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung der Stärke depressiver Symptomatik bei erwachsenen Personen zwischen 18 und 80 Jahren. „Depression“ wird dabei als eine komplexe Störung aufgefasst, die affektive, kognitive, motivationale, somatische und verhaltensmässige Komponenten umfasst.

Beim BDI werden 21 Aussagengruppen (Items) vorgegeben, die sich im einzelnen auf folgende Symptome beziehen: traurige Stimmung, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Strafbedürfnis, Selbsthass, Selbstanklagen, Selbstmordimpulse, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug und Isolierung, Entschlussunfähigkeit, negatives Körperbild, Arbeitsunfähigkeit, Schlafstörungen, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Hypochondrie und Libidoverlust. Jedes Item wird in vier Feststellungen erfasst, die die unterschiedliche Schwere des Symptoms ausdrücken: von 0 (nicht vorhanden) bis 3 (starke Ausprägung). Die Punkte werden zu einem Gesamtscore aufaddiert, der Auskunft gibt über die Schwere der Depression. Der Höchstwert beträgt 63 Punkte. Werte unter 11 Punkten gelten als unauffällig, Werte zwischen 11 und 17 als mild oder mäßig depressiv, Werte von 18 und darüber als klinisch relevant. Ab einem Wert von 26 Punkten kann von einer starken Depression ausgegangen werden.

3.4.2. SCL-90-R

Die Symptom-Check-Liste (SCL-90-R) nach Derogatis (1995) ist ein Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung der körperlichen und psychischen Symptombelastung bei Personen ab 14 Jahren. Der Test misst die subjektiv empfundene Beeinträchtigung durch 90 vorgegebene körperliche und psychische Symptome (Items) der Person in einem Zeitfenster von 7 Tagen. Damit liefert er Kurzinformationen über den unmittelbaren Symptomzustand und ermöglicht eine Grundorientierung über psychologische Verfassung, psychosomatische Disposition und psychiatrische Symptomatologie. Darüber hinaus bietet er eine mehrdimensionale Auswertungsstruktur mit der Möglichkeit der Messwiederholung (z.B. für eine wöchentliche Verlaufsbeschreibung).

Auf einer fünfstufigen Likert-Skala quantifiziert der Proband, wie sehr er während der letzten 7 Tage unter den aufgelisteten Problemen und Beschwerden gelitten hat. Der Beeinträchtigungsgrad wird folgendermaßen bepunktet:

- überhaupt nicht = 0 Punkte
- ein wenig = 1 Punkt
- ziemlich = 2 Punkte
- stark = 3 Punkte
- sehr stark = 4 Punkte

83 der 90 Items repräsentieren Symptomfaktoren, für die jeweils ein Durchschnittswert aus den Rohwerten der zugehörigen Items gebildet wird, wodurch sich auf einem Symptomprofil folgende Scores in eigenen Subskalen abbilden lassen:

- Skala 1 = Somatisierung (12 Items)
- Skala 2 = Zwanghaftigkeit (10 Items)
- Skala 3 = Unsicherheit im Sozialkontakt (9 Items)
- Skala 4 = Depressivität (13 Items)
- Skala 5 = Ängstlichkeit (10 Items)
- Skala 6 = Aggressivität/Feindseligkeit (6 Items)
- Skala 7 = Phobische Angst (7 Items)
- Skala 8 = Paranoides Denken (6 Items)
- Skala 9 = Psychotizismus (10 Items)

Die keiner Skala zugeordneten 7 Zusatzfragen können separat ausgewertet werden.

Drei globale Kennwerte geben Auskunft über das Antwortverhalten bei allen Items. Der GSI (Global Severity Index) misst die grundsätzliche psychische Belastung, der PSDI (Positive

Symptom Distress Index) misst die Intensität der Antworten und der PST (Positive Symptom Total) gibt Auskunft über die Anzahl belastender Symptome.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Skalenrohwerte für die Datenanalyse verwendet.

4. Ergebnisse

4.1. **Charakteristica der Patientengruppe**

4.1.1. Allgemeine Kenngrößen

Zwei wesentliche Kenngrößen für die Bewertung biochemischer Parameter waren Ernährungszustand und Nikotinabusus.

Bei allen 87 Patienten (37 Männer/50 Frauen) wurden Größe und Gewicht erfasst und daraus der BMI berechnet. Ein beträchtlicher Teil (29,7% der Männer und 28,0% der Frauen) war zum Zeitpunkt der Untersuchung übergewichtig (BMI > 25) oder hatte eine Adipositas Grad I (BMI > 30). Über eine Gewichtsabnahme in der Zeit vor stationärer Aufnahme berichteten 9 von 10 Patienten mit einem BMI < 18,5. Auch bei 17 (33,3%) der 51 normalgewichtigen Patienten war eine mäßige bis ausgeprägte Gewichtsabnahme dokumentiert. In der Gruppe mit Übergewicht und Adipositas Grad I (n = 23) hatten 6 (26,1%) an Gewicht verloren.

Nikotinabusus war bei 76 der 87 Patienten erfasst. 39 Patienten waren Nichtraucher oder schwache Raucher (0 bis 7 Zigaretten/Tag) und 37 rauchten zwischen 10 und 50 Zigaretten täglich (Median: 25 Zigaretten, = starke Raucher; in weiteren Ausführungen auch einfach als Raucher bezeichnet). Beide Gruppen waren im Durchschnitt $40,3 \pm 18,1$ Jahre (Spannbreite: 18-84) bzw. $38,5 \pm 12,6$ Jahre (Spannbreite: 20-65) alt. Es gab Unterschiede zwischen Männern und Frauen ($\chi^2 = 8,855$, $df = 1$, $p = 0,003$) bezüglich der Häufigkeit von starken Rauchern. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren innerhalb der suizidalen Gruppe 71,8% der Männer, aber nur 28,1% der Frauen starke Raucher.

Nur bei den weiblichen Rauchern gab es eine signifikante, positive Korrelation zwischen der Anzahl gerauchter Zigaretten und dem BMI (Abb. 1).

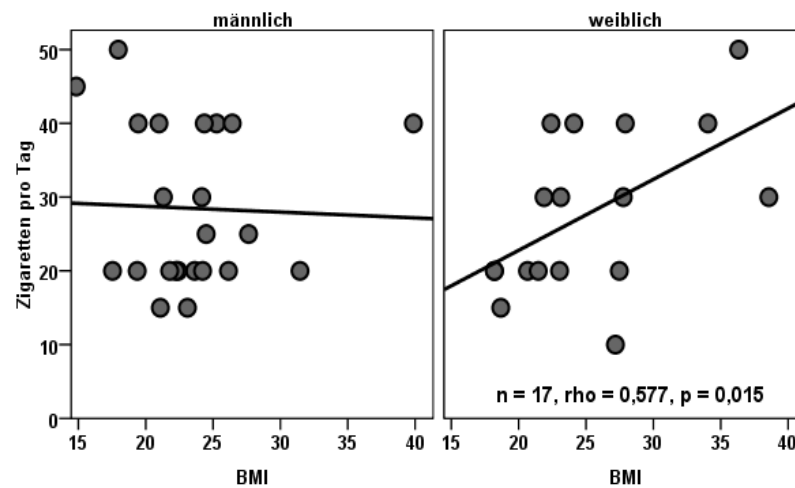


Abb. 1 Beziehung zwischen Nikotinabusus und BMI bei männlichen und weiblichen Patienten

4.1.2. Psychiatrische Diagnosen

Die 87 Patienten wurden nach den Hauptdiagnosen in 4 Diagnosegruppen eingeteilt. Dabei handelte es sich um 54 Patienten mit Depressionen (ICD 10: F3x), 22 Patienten mit einer Anpassungsstörung (ICD 10: F4x), 8 Patienten mit Schizophrenien/Wahn-Syndromen (ICD 10: F2x) und 3 Patienten mit einer Alkoholkrankheit oder sonstigen Störungen (ICD 10: F1x).

Tab. 2 Diagnosegruppen der Patienten

Hauptdiagnose	n	Geschlecht	Alter (Jahre)	Raucherstatus
Depressionen	54	20M/34F	43,8 ± 16,0 (18-84)	23R/26NR 5x ohne Angabe
Anpassungs- störungen	22	11M/11F	39,1 ± 16,2 (19-71)	7R/10NR 5x ohne Angabe
Schizophrenien	8	5M/3F	29,7 ± 9,6 (19-42)	6R/2NR
Sonstige	3	1M/2F	31,0 ± 10,5 (20-41)	1R/1NR 1x ohne Angabe

Signifikante Unterschiede im Alter (Kruskal-Wallis-Test für die ersten drei Gruppen): $\chi^2 = 6,860$, $df = 2$, $p = 0,032$

Die Patientengruppe mit Depressionen war im Durchschnitt die Älteste und die mit Schizophrenien die Jüngste (Tab. 2).

Während Patienten mit Schizophrenien oder Anpassungsstörungen vorwiegend normalgewichtig waren (71,4% bzw. 70,0%), hatten nur 51,0% der Patienten mit Major Depression ein Gewicht im Normbereich. Die übrigen Patienten dieser Gruppe hatten entweder ein deutliches Übergewicht (34,7%) oder waren untergewichtig (14,3%).

Besonders viele Raucher hatte die kleine Gruppe der Schizophrenien aufzuweisen (6 von 8 = 75%), gefolgt von Depressionen (46,9%) und Anpassungsstörungen (41,2%).

4.1.3. Suizidales Verhalten der Patienten

Wie bereits erwähnt, wurden für die Datenauswertung unabhängig von der Art der zugrundeliegenden psychiatrischen Erkrankung 4 große Untergruppen des suizidalen Verhaltens gebildet: Suizidgedanken ohne Plan, solche mit Plan, Intoxikationen/unblutige Suizidversuche und blutige Suizidversuche. Diese 4 Gruppen wurden wiederum in 2 Untergruppen zusammengefasst: Suizidgedanken (mit und ohne Plan) und Suizidversuche (blutig/unblutig). Die blutigen Suizidversuche wurden weiter nach der Art der Methode in 3 Gruppen unterteilt

und es wurde erfasst, wie groß der Blutverlust war und ob eine Transfusion durchgeführt werden musste.

Von den 87 Patienten hatten 53 Patienten (20 Männer/33 Frauen) schwere Suizidgedanken (davon 31 Patienten ohne Plan und 22 Patienten mit Plan). Dabei war die Gruppe der Patienten mit Depressionen am stärksten vertreten (24 Patienten ohne Plan, 14 Patienten mit Plan).

Die anderen 34 Patienten (17 Männer/17 Frauen) unternahmen Suizidversuche, wobei 28 unblutig und 6 blutig durchgeführt wurden. Bei den unblutigen handelte es sich ausschließlich um Intoxikationen mit verschiedenen Medikamenten (Analgetika, Antidepressiva, Antiepileptika, Hypnotika, Sedativa, Neuroleptika, Magnesium, Paspertin), entweder allein oder in Kombination mit einem oder zwei weiteren Medikamenten oder Alkohol und/oder Cannabis.

Von den 6 blutig durchgeführten Suizidversuchen (2 Männer/4 Frauen) waren 4 durch Aufschneiden der Pulsadern und 2 durch Sprünge vor die Bahn charakterisiert. Hierbei kam es 5x zu Blutverlusten < 100 ml, 1x zu einem Blutverlust > 100ml, der die Gabe von Blutersatz erforderlich machte.

Diese Patienten stammten aus der Gruppe der Patienten mit Depressionen (n = 2) und derjenigen mit Anpassungsstörungen (n = 2) und einem Patienten aus der Gruppe der Patienten mit einer Alkoholkrankheit oder sonstigen Störungen.

Der Frauenanteil in der untersuchten Stichprobe war höher, daher auch der höhere Anteil der Frauen in allen Suizidmethoden-Untergruppen.

Tab. 3 Häufigkeiten der Suizidversuche bzw. von suizidalem Denken in der Stichprobe, aufgeteilt nach psychiatrischen Diagnosegruppen

Diagnosen	n	Geschlecht	Aktueller Suizidversuch	Suizidale Gedanken	Suizidversuche in der Vorgeschichte
Depressionen	54	20M/34F	16 (29,6%) 8M/8F	38	27
Anpassungsstörungen	22	11M/11F	13 (59,1%) 7M/6F	9	5
Schizophrenien	8	5M/3F	3 (37,5%) 1M/2F	5	4
Sonstige	3	1M/2F	2 (66,6%)	1	2

Unterschiede in der Häufigkeit von Suizidversuchen für die 3 ersten Diagnosegruppen waren tendenziell signifikant: $\chi^2 = 5,755$, $df = 2$, $p = 0,056$

Erwartungsgemäß war der Anteil an Patienten mit Suizidversuchen besonders hoch in der Gruppe „Anpassungsstörungen“ (59,1%) (Tab.3).

4.2. Periphere serotonerge Parameter

4.2.1. Vergleich zwischen gesunden Kontrollen und suizidalen Patienten

Tab. 4 zeigt Mittelwerte für die Tryptophan-Konzentration im Plasma und die MAO-B-Aktivität in Thrombozyten bei gesunden Kontrollen und suizidalen Patienten.

Tab. 4 Tryptophankonzentration und MAO-B-Aktivität bei gesunden Kontrollen und suizidalen Patienten

	Alter (Jahre)	TRP-Konzentration (µg/ml Plasma)	MAO-B-Aktivität (nmol Produkt/10 ⁹ Thr x 15 min, 37°C)
Gesunde			
Gesamt n = 95	39,9 ± 15,9	12,3 ± 2,2	3,78 ± 1,44
Männer n = 43	37,7 ± 14,7	12,9 ± 2,5	3,33 ± 1,20
Frauen n = 52	44,1 ± 16,2 ¹⁾	11,9 ± 1,8 ²⁾	4,13 ± 1,53 ³⁾
Patienten			
Gesamt n = 87	41,2 ± 15,8	11,9 ± 2,8	3,23 ± 1,87 ⁴⁾
Männer n = 37	36,8 ± 13,6	12,4 ± 3,0	2,86 ± 1,86
Frauen n = 50	43,8 ± 16,9	11,7 ± 2,8	3,50 ± 1,85 ⁵⁾

Signifikante Unterschiede (ANOVA)

Vergleiche innerhalb der gesunden Kontrolle (Frauen vs. Männer)

1) F = 4,012, p = 0,048

2) F = 5,324, p = 0,023

3) F = 7,310, p = 0,008

Vergleich alle gesunden Kontrollen vs. alle Patienten

4) F = 4,906, p = 0,028

Vergleich suizidale Frauen vs. gesunde Frauen

5) F = 3,457, p = 0,066

Bei den suizidalen Patienten als Gesamtgruppe lag die mittlere plasmatische Tryptophankonzentration bei 11,9 µg/ml und war damit vergleichbar mit der gesunden Kontrollgruppe (Tab. 4). Die mittlere thrombozytäre MAO-B-Aktivität mit 3,23 nmol Produkt/10⁹ Thr x 15 min war dagegen signifikant niedriger als in der Gesamtgruppe gesunder Probanden.

Andererseits zeigten beide Parameter, TRP-Konzentration im Plasma und die MAO-B-Aktivität in den Thrombozyten, signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede in der gesunden Kontrollgruppe (Tab. 4). Deshalb wurden suizidale Frauen und Männer getrennt mit den

entsprechenden Kontrollgruppen verglichen. Auch bei dieser Analyse ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der TRP-Konzentration. Bei der MAO-B-Aktivität konnte ein statistischer Trend zur niedrigeren Aktivität bei den suizidalen Frauen festgestellt werden.

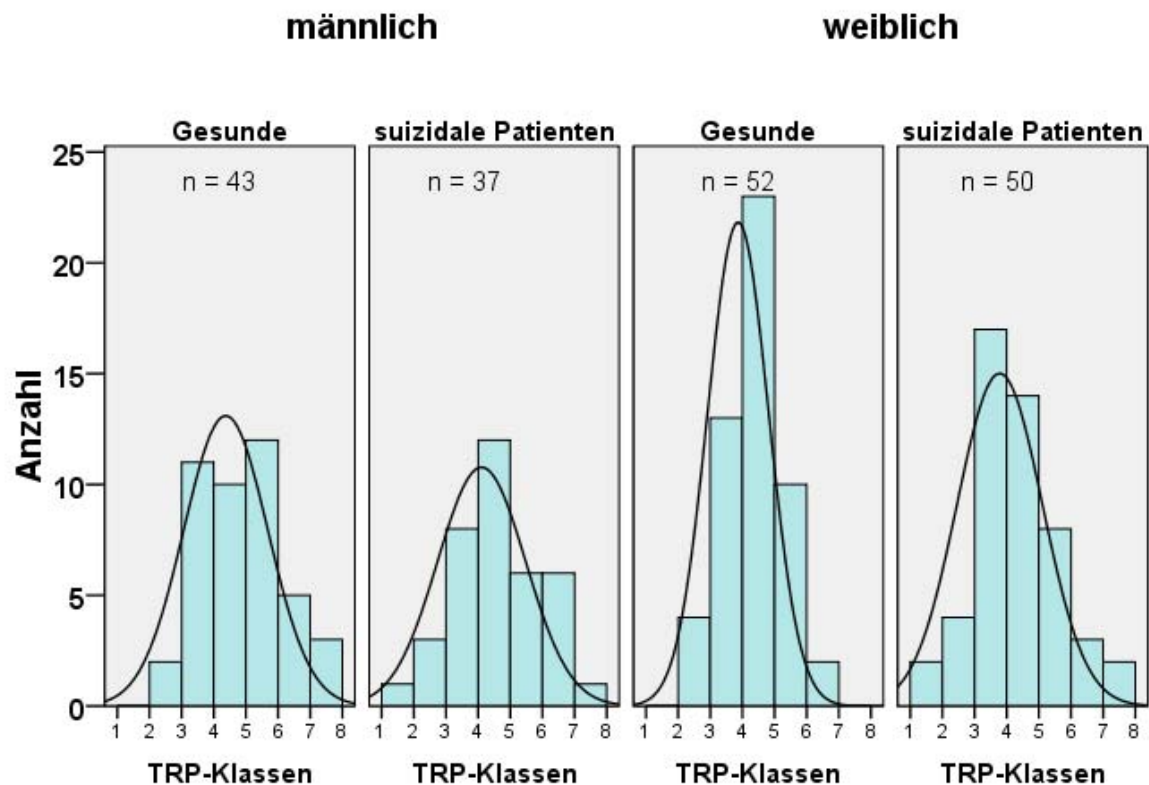


Abb. 2 Häufigkeitsverteilungen der TRP-Messwerte (eingeteilt in Klassen): gesunde Probanden und suizidale Patienten, getrennt nach dem Geschlecht.

Klassen für die TRP-Konzentration ($\mu\text{g/ml}$):
1: $\leq 7,0$ **4:** 11,1 bis 13,0 **7:** $\geq 16,1$
2: 7,1 bis 9,0 **5:** 13,1 bis 14,0
3: 9,1 bis 11,0 **6:** 14,1 bis 16,0

Eine Gegenüberstellung von Häufigkeitsverteilungen der TRP- bzw. MAO-B-Messwerte für suizidale Patienten und gesunde Kontrollen (Abb. 2 und 3.) zeigte, dass es eine breite Variabilität der individuellen Werte mit großen Überschneidungen zwischen den Gruppen gegeben hat. Welche Faktoren diese Variabilität bedingen, wurde im nächsten Schritt analysiert.

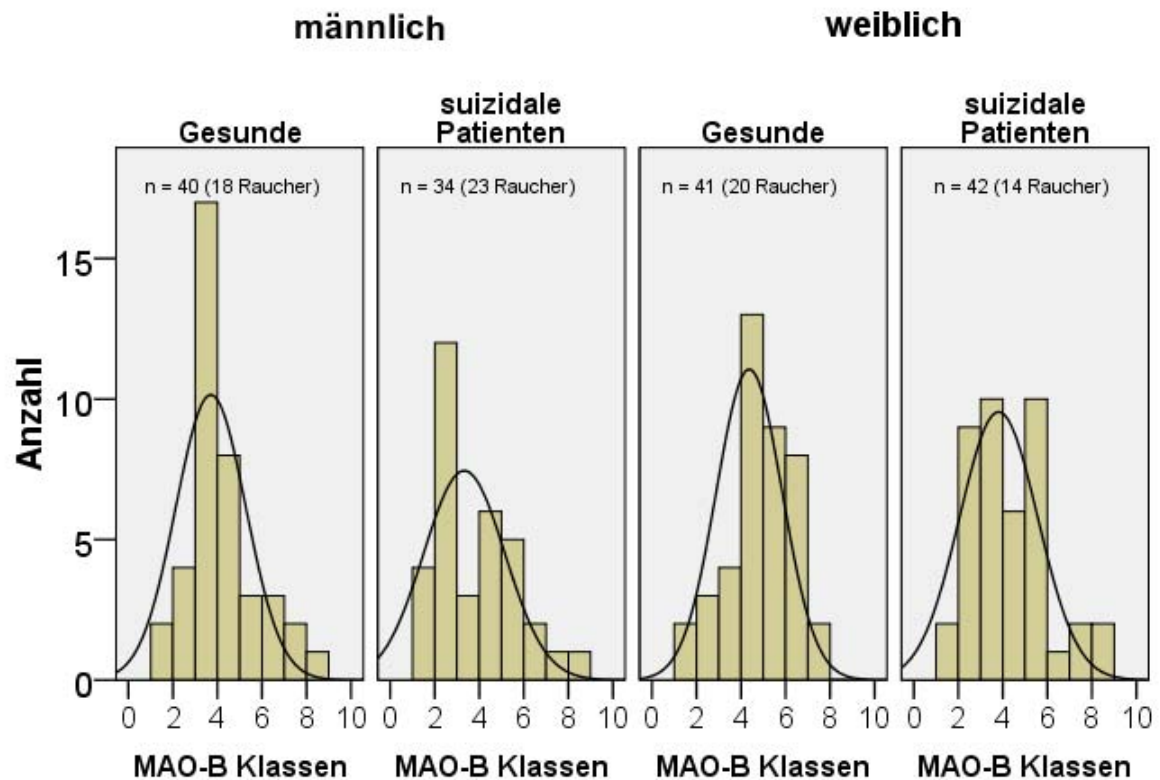


Abb. 3 Häufigkeitsverteilungen der MAO-B-Messwerte (eingeteilt in Klassen): gesunde Probanden und suizidale Patienten, getrennt nach dem Geschlecht.

Klassen für die MAO-B-Aktivität (nmol Produkt/10⁹ Thr x 15 min)

- | | | |
|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1: < 1,0 | 4: 3,01 bis 4,0 | 7: 6,01 bis 7,0 |
| 2: 1,01 bis 2,0 | 5: 4,01 bis 5,0 | 8: 7,01 bis 8,0 |
| 3: 2,01 bis 3,0 | 6: 5,01 bis 6,0 | 9: > 8,01 |

4.2.2. Altersabhängigkeit

In der Kontrollgruppe korrelierte das Alter signifikant und negativ mit der TRP-Konzentration (Frauen: $\rho = -0,451$, $p = 0,001$, Männer: $\rho = -0,401$, $p = 0,008$), während es bei der MAO-B-Aktivität keine signifikante Korrelation mit dem Alter gab (Frauen: $\rho = 0,122$; Männer: $\rho = -0,307$). In der Patientengruppe hatte das Alter weder für die TRP-Konzentration noch die MAO-B-Aktivität eine signifikante Bedeutung.

4.2.3. Effekt des Rauchens

Von den 76 Patienten mit einem erfassten Nikotinabusus waren 37 (48,7%) starke Raucher (≥ 10 Zigaretten/Tag). Die gesunde Kontrollgruppe enthielt ebenfalls Raucher und Nichtraucher. Von den 81 Personen, die die MAO-B-Referenzwerte lieferten, waren 46,9% starke Raucher (10-50 Zigaretten/Tag). Um den Einfluss des Nikotinabusus auf die MAO-B-Aktivität zu untersuchen, wurden Spearman-Korrelationskoeffizienten gerechnet und Gruppenvergleiche zwischen starken Rauchern (≥ 10 Zigaretten/Tag) und Nichtrauchern/schwachen Rauchern (0–7 Zigaretten/Tag) durchgeführt.

Nikotinabusus (gemessen in täglicher Zigarettenzahl) hatte in beiden Gruppen keinen signifikanten Einfluss auf die Tryptophankonzentration. Alle berechneten Spearman-Korrelationskoeffizienten waren sehr schwach und erreichten nicht das Signifikanzniveau.

In der Abb. 4 ist die MAO-B-Aktivität in Abhängigkeit von der täglich gerauchten Zigarettenzahl, für Männer und Frauen getrennt, dargestellt. Werden Gesunde und Patienten als eine Gruppe betrachtet, so belegen Spearman-Korrelationskoeffizienten (Männer: $\rho = - 0,413$ und Frauen: $\rho = - 0,468$) einen moderaten, aber hoch signifikanten ($p < 0,001$) Effekt des Rauchens auf die MAO-B-Aktivität. Die Abb. 4 zeigt aber auch, dass es selbst bei den Nichtrauchern eine hohe Variabilität der MAO-B-Aktivität gegeben hat.

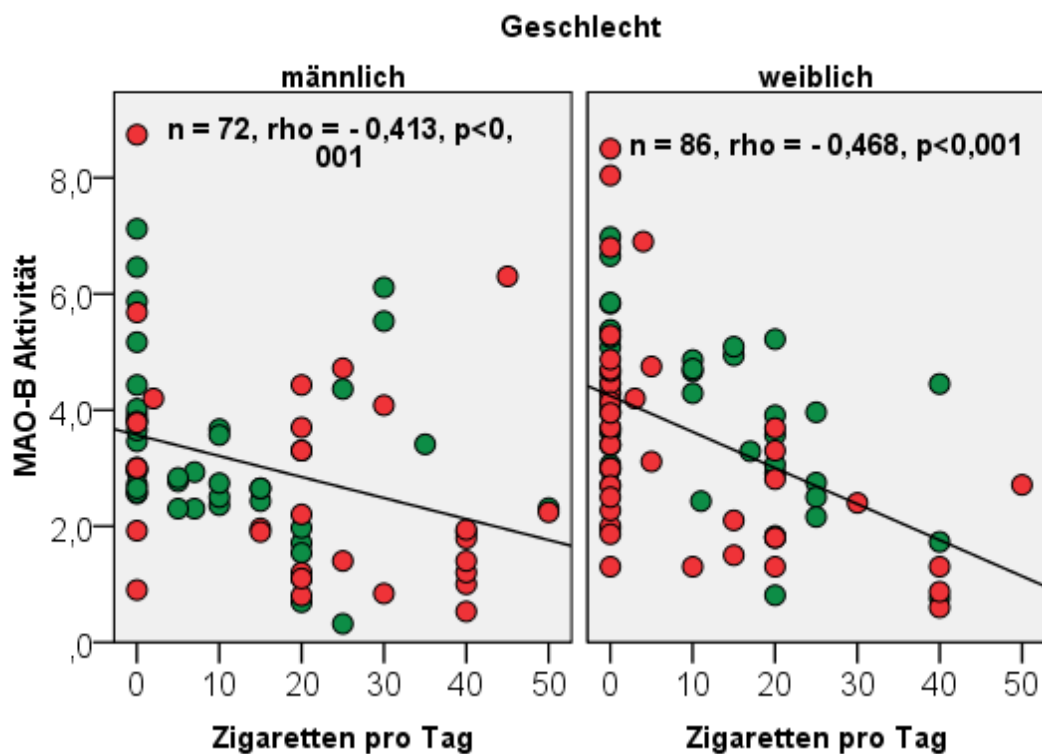


Abb. 4 Thrombozytäre MAO-B-Aktivität in Abhängigkeit von der täglich gerauchten Zigarettenzahl

● gesunde Probanden / ● suizidale Patienten

Eine ANOVA für die MAO-B mit den beiden Faktoren „Gruppe“ (Gesunde und suizidale Patienten) und „Raucherstatus“ (Nichtraucher/starke Raucher) hat gezeigt, dass es bei Frauen einen signifikanten Effekt der Gruppe ($F = 7,169$, $p = 0,009$) und des Raucherstatus ($F = 23,160$, $p < 0,001$) gegeben hat. Wechselwirkungen zwischen Gruppe und Raucherstatus lagen nicht vor ($F = 3,270$, $p = 0,074$). Bei den Männern dagegen konnte nur ein signifikanter Effekt des Raucherstatus ($F = 15,427$, $p < 0,001$), jedoch nicht der Gruppe ($F = 0,132$, $p = 0,717$) festgestellt werden. Auch hier gab es keine signifikante Wechselwirkung zwischen Gruppe und Raucherstatus ($F = 2,161$, $p = 0,146$).

Nach Unterteilung der Patienten und gesunder Kontrollen in Nichtraucher und Raucher und Darstellung der Gruppen im Boxplot war zu erkennen, dass die Raucher erwartungsgemäß niedrigere MAO-B-Aktivitäten hatten als die Nichtraucher (Abb. 5). Im Vergleich suizidale Patienten versus gesunde Kontrollen hatten nur die weiblichen, suizidalen Raucher eine deutlich

geringere Variabilität der MAO-B-Messwerte als alle anderen Subgruppen und eine signifikant niedrigere Aktivität als gesunde weibliche Raucher.

Auffallend war, dass Nichtraucher und Raucher in der Gruppe suizidaler Patienten eine wesentlich stärkere Differenz in der MAO-B-Aktivität zeigten als in der Kontrollgruppe. Bei männlichen Nichtrauchern und Rauchern lagen die Differenzen in Medianwerten bei – 17,7% für Gesunde (2,99 vs. 2,46 nmol Produkt/10⁹ Thr x 15 min), jedoch bei - 50% für Patienten (3,80 vs. 1,90 nmol Produkt/10⁹ Thr x 15 min). Auch die weibliche Gruppe ergab ähnliche Differenzen in den Medianwerten: Gesunde – 9,4% (4,14 vs. 3,74 nmol Produkt/10⁹ Thr x 15 min) bzw. Patienten – 56,3% (4,12 vs. 1,80 nmol Produkt/10⁹ Thr x 15 min).

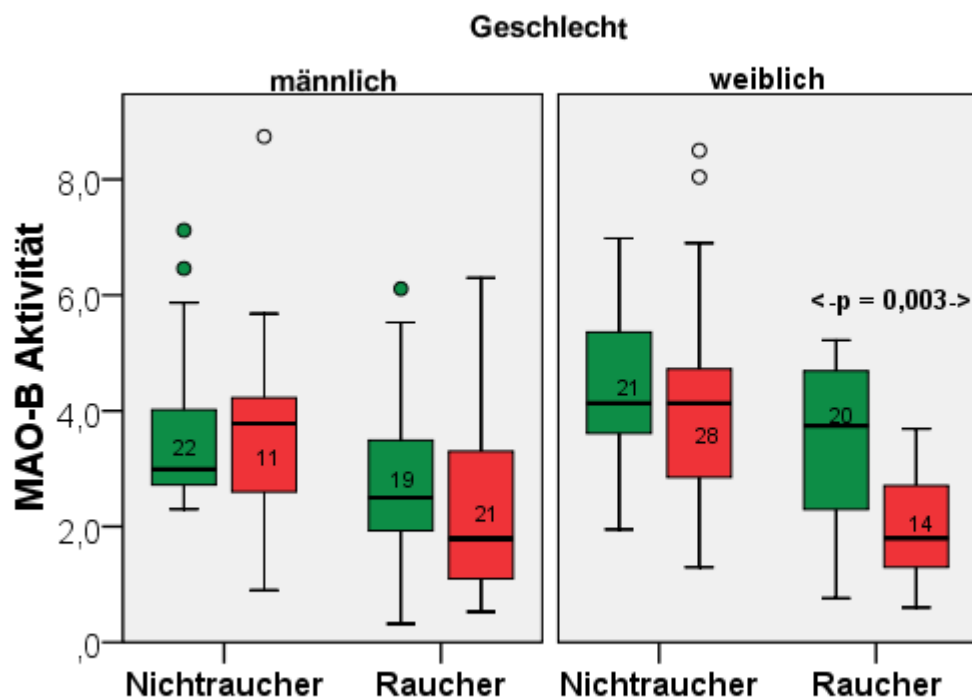


Abb. 5 Thrombozytäre MAO-B-Aktivität bei gesunden Kontrollen und suizidalen Patienten unter Berücksichtigung des Zigarettenkonsums

● gesunde Probanden / ● suizidale Patienten

Signifikante Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test)

gesunde Kontrollen

Raucher vs. Nichtraucher: $z = -2,297$, $p = 0,022$ (Männer) und $z = -1,956$, $p = 0,050$ (Frauen)

suizidale Patienten

Raucher vs. Nichtraucher: $z = -2,412$, $p = 0,016$ (Männer) und $z = -3,991$, $p < 0,001$ (Frauen)

weibliche Raucher: (suizidale Patienten vs. Kontrollen) $z = -3,011$, $p = 0,003$

4.2.4. Einfluss des Ernährungsstatus

Während die Gruppe der gesunden Kontrollen keine untergewichtigen (BMI < 18,5) oder übergewichtigen (BMI > 25) Probanden enthielt, waren nur 59,3% der suizidalen Patienten normalgewichtig. Basierend auf diesen Ausgangsdaten, wurden die peripheren serotonergen Parameter einer erneuten statistischen Analyse unterzogen. Der Ernährungszustand hatte keinen Einfluss auf die MAO-B-Aktivität, beeinflusste jedoch signifikant die TRP-Konzentration im Plasma.

4.2.4.1. Tryptophankonzentration und BMI

Abb.6 zeigt den Vergleich zwischen gesunden Kontrollen und Patienten, unterteilt anhand des BMI in 4 Gruppen. Bei den Frauen brachte diese Unterteilung zunächst kein wesentlich neueres Ergebnis, die Unterschiede in den Medianwerten waren nur gering und nicht signifikant. Dagegen zeigte die männliche Gruppe (Kontrollen + 4 Subgruppen) Tendenzen zu statistisch signifikanten Differenzen (Kruskal-Walisch-Test: $\chi^2 = 8,458$, $df = 4$, $p = 0,076$). Die beiden sehr kleinen Untergruppen mit Untergewicht und Adipositas Grad I fielen durch besonders niedrige Medianwerte für Tryptophan auf.

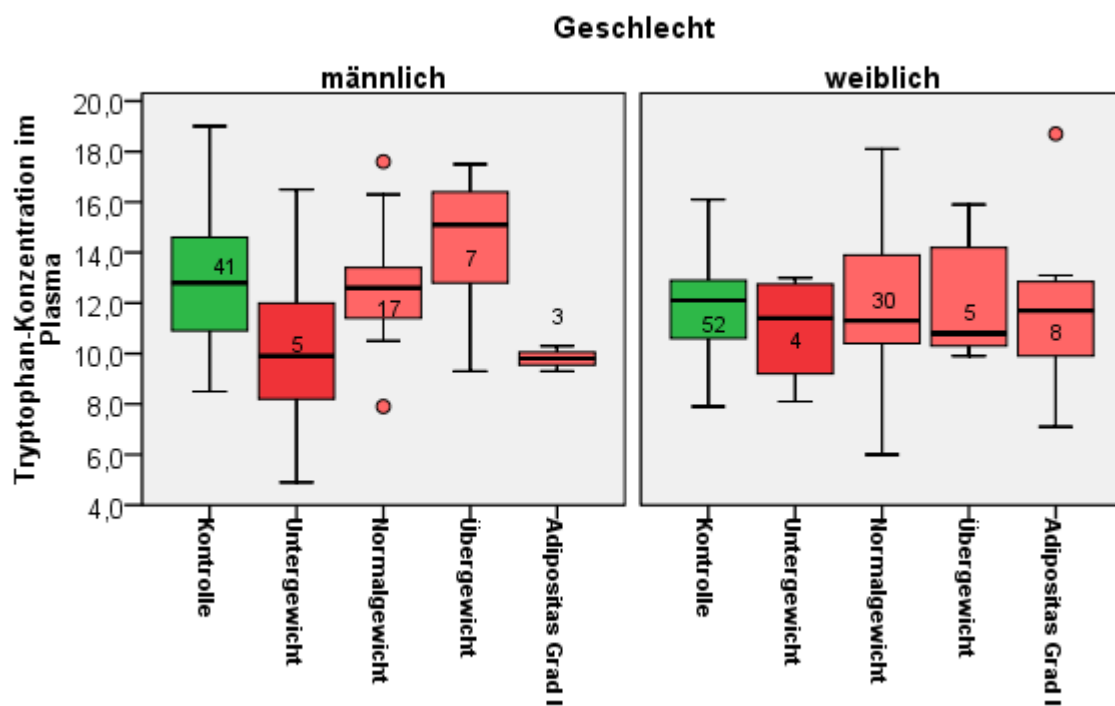


Abb. 6 Einfluss des Ernährungsstatus auf die TRP-Konzentration bei suizidalen Patienten

Im nächsten Schritt der Datenanalyse wurde die signifikante Altersabhängigkeit der TRP-Konzentration bei gesunden Probanden berücksichtigt und diese für weitere Vergleiche in 2 Altersgruppen (< 50 Jahre und ≥ 50 Jahre) unterteilt (Abb. 7).

Jüngere gesunde Frauen ($n = 34$) hatten signifikant höhere TRP-Konzentrationen als ältere gesunde Frauen ($n = 17$) ($12,5 \pm 1,8$ vs. $10,9 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$; ANOVA: $F = 9,525$, $df = 1$, $p =$

0,003). Interessanterweise kehrte sich dieses Verhältnis bei den suizidalen Frauen um, ältere Suizidale hatten höhere TRP-Konzentrationen als jüngere Suizidale (beide Gruppen waren auch signifikant).

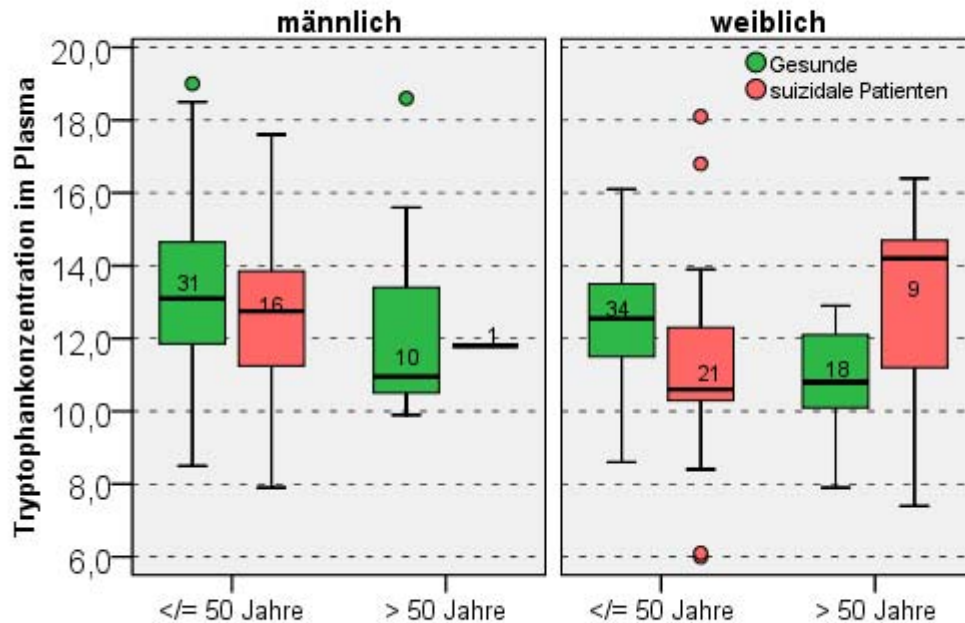


Abb. 7 Tryptophankonzentration im Plasma normalgewichtiger suizidaler Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollen, getrennt in 2 Altersgruppen

Signifikante Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test)

suizidale Frauen vs. gesunde Frauen

<= 50 Jahre: $z = -2,184$, $p = 0,029$

>50 Jahre: $z = -2,136$, $p = 0,033$

Im Vergleich normalgewichtiger suizidaler Frauen und gesunder Frauen der beiden Altersgruppen miteinander (Abb. 7) ergaben sich teilweise signifikante Unterschiede. In der Altersgruppe > 50 Jahre lagen die TRP-Konzentrationen der suizidalen Frauen signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu zeigten jüngere suizidale Frauen einen deutlich niedrigeren Medianwert für TRP als die entsprechende Kontrollgruppe. Aufgrund von 4 Extremwerten (Abb. 7) in der Patientengruppe war der Unterschied nur tendenziell signifikant.

4.2.5. Suizidgedanken, Suizidversuch und MAO-B-Aktivität

Eine Unterteilung der Patienten in Gruppen mit schweren Suizidgedanken bzw. mit einem aktuellen Suizidversuch, brachte bezüglich der MAO-B-Aktivität keine neuen Ergebnisse (Abb. 8). Im Vergleich zu gesunden Kontrollen war die MAO-B-Aktivität in beiden Gruppen nur bei den Rauchern ähnlich stark reduziert.

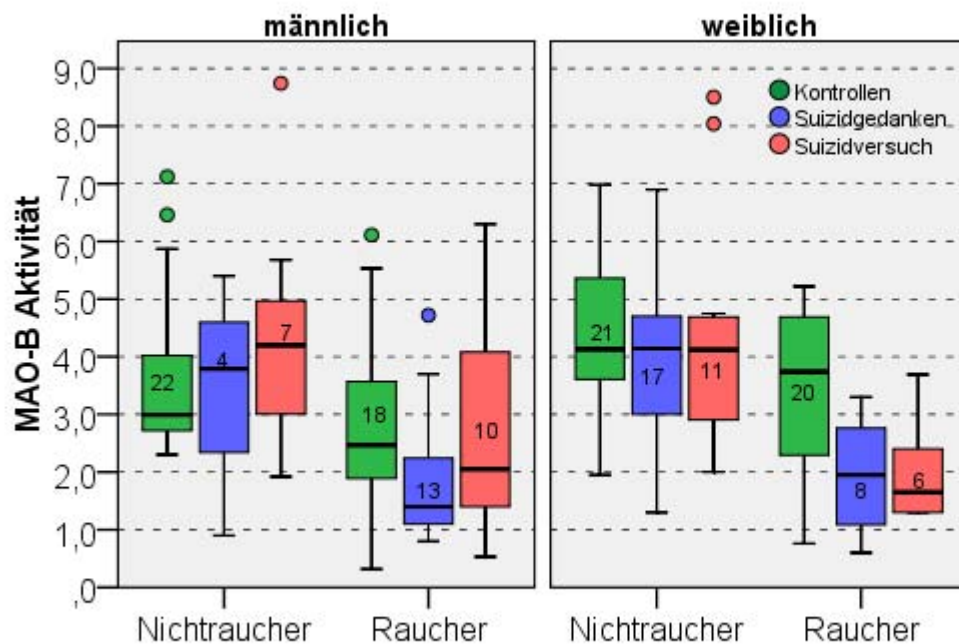


Abb. 8 MAO-B-Aktivität bei suizidalen Patienten (blau: mit schweren Suizidgedanken, rot: nach einem aktuellen Suizidversuch) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (grün)

Werden bei den Rauchern auch Suizidversuche in der Vorgeschichte berücksichtigt, so entstehen weitere kleine Subgruppen (Tab. 5). Wie die Medianwerte zeigten, hatten Frauen mit mehreren Suizidversuchen in der Vorgeschichte eine Tendenz zu besonders niedrigen MAO-B-Werten. Der Unterschied im Vergleich zu Frauen ohne oder mit nur einem früheren Suizidversuch war signifikant (Tab 5). Möglicherweise ist dieses Ergebnis durch den höheren Zigarettenkonsum gerade bei Frauen mit mehreren früheren Suizidversuchen zu erklären. Auch bei den Männern war der niedrigste Medianwert für die MAO-B-Aktivität in der Gruppe mit höherer Anzahl täglich gerauchter Zigaretten und einem früheren Suizidversuch zu erkennen.

Tab. 5 MAO-B-Aktivität bei suizidalen Rauchern mit und ohne Suizidversuche in der Vorgeschichte

Frühere Suizidversuche	Alter (Jahre)	Zigaretten (Anzahl/Tag)	BMI	MAO-B-Aktivität (nmol Produkt/10⁹ Thr x 15 min)
Frauen				
Keinen: n = 5	50 (38-65)	20 (10-50)	25,1 (18,2-36,3)	2,40 (1,30-3,69)
Einen: n = 4	37 (25-51)	20 (13-20)	20,6 (18,2-23,0)	2,45 (1,80-3,30)
Mehrere: n = 5	41 (33-51)	40 (20-40)	25,8 (21,4-34,0)	1,30 (0,60-1,80)
Männer				
Keinen: n = 13	32 (20-65)	20 (20-50)	23,6 (14,8-39,9)	1,67 (0,80-6,30)
Einen: n = 6	35 (23-62)	32,5 (15-40)	21,0 (19,4-27,6)	1,59 (0,53-4,72)
Mehrere: n = 4	36,5 (20-50)	20 (15-40)	23,7 (21,3-31,4)	1,90 (1,20-3,70)

Alle Angaben als Medianwerte, Spannweite in Klammern

4.2.6. Süchte und MAO-B-Aktivität

Wie die Abb. 9 am Beispiel der männlichen suizidalen Patienten zeigt, könnte eine Kombination von Nikotinabusus mit anderen Süchten (Alkohol, Cannabis, harte Drogen) zur verstärkten Reduzierung der MAO-B-Aktivität führen. Für eine statistische Überprüfung dieser Annahme wurde eine Einteilung der Patienten in 3 Gruppen vorgenommen: Gruppe I – keine Süchte, Gruppe II – nur Nikotinsucht, Gruppe III – Nikotinsucht in Kombination mit anderen Süchten.

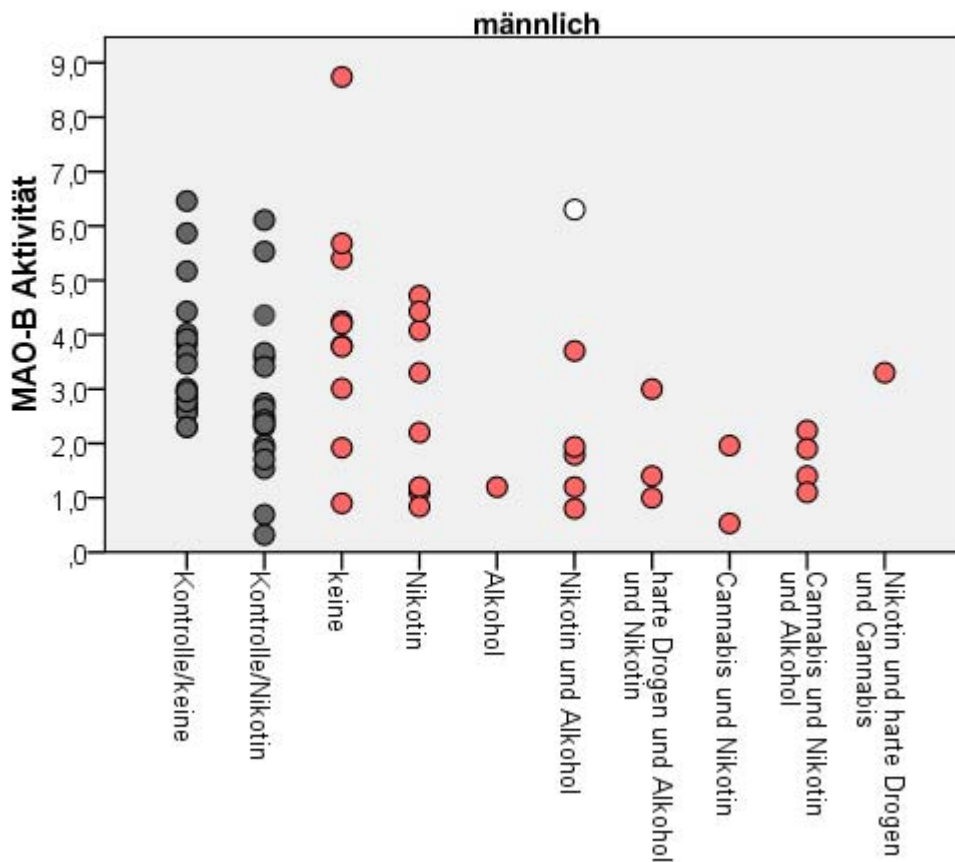


Abb. 9 MAO-B-Aktivität und Süchte bei männlichen suizidalen Patienten

Kontrollgruppe (graue Kreise): ohne (n = 22) und mit Nikotinsucht (n = 18), suizidale Patienten (rote Kreise, n = 35)

In der Gruppe „Nikotin und Alkoholabhängigkeit“ zeigte ein Patient (weißer Punkt) eine relativ hohe MAO-B-Aktivität. Er hatte einen extrem niedrigen BMI (14,83 kg/m²) und eine Luesinfektion.

Diese Annahme hatte sich für die männlichen suizidalen Patienten bestätigt (Abb. 10). Im Vergleich zu rauchenden Kontrollen hatten Männer mit Nikotinsucht und anderen Süchten einen signifikant niedrigeren MAO-B-Medianwert (1,59 vs. 2,46 nmol Produkt/10⁹ Thr x 15 min; z = - 2,317, p = 0,020). Allerdings gab es bei suizidalen Männern mit kombinierter Sucht eine Tendenz zum höheren Zigarettenkonsum (Median: 32,5 vs. 20 Stück/Tag, z = - 1,947, p = 0,052). Andererseits, suizidale Männer mit alleiniger Nikotinsucht und gesunde Raucher unterschieden sich nicht in der Anzahl gerauchter Zigaretten (Median: 20 Stück/Tag) und in der MAO-B-Aktivität (Median: 2,75 vs. 2,46 nmol Produkt/10⁹ Thr x 15 min).

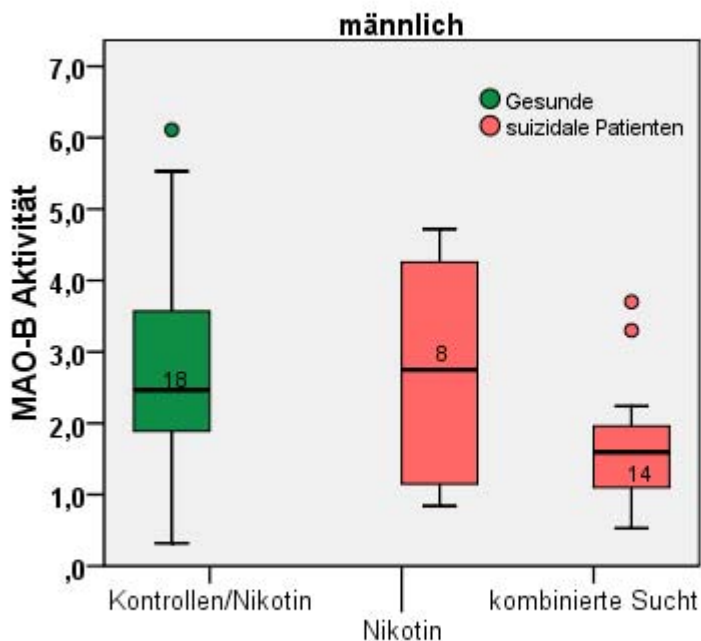


Abb. 10 MAO-B-Aktivität bei suizidalen Männern mit Nikotinabusus allein oder in Kombination mit anderen Süchten

Signifikante Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test)

kombinierte Sucht vs. Kontrollen: $z = -2,317$, $p = 0,020$

Ein etwas anderes Bild entstand bei den suizidalen Frauen (Abb. 11). Hier konnte noch eine zusätzliche Suchtgruppe identifiziert werden. Neben der Nikotinsucht allein oder in Kombination mit anderen Süchten gab es eine kleine Gruppe von Frauen, bei denen eine isolierte Alkoholabhängigkeit vorlag. Suizidale Frauen mit alleiniger Nikotinsucht hatten signifikant niedrigere MAO-B-Aktivitäten als die gesunden weiblichen Raucher. Beim Vorliegen einer Nikotinsucht in Kombination mit anderen Süchten war die MAO-B-Aktivität ebenfalls niedriger, der Unterschied erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau. Die kleine Gruppe suizidaler Frauen mit vorwiegender Alkoholabhängigkeit, jedoch ohne Nikotinabusus, zeigte im Durchschnitt signifikant niedrigere MAO-B-Werte als die nicht rauchende Kontrollgruppe.

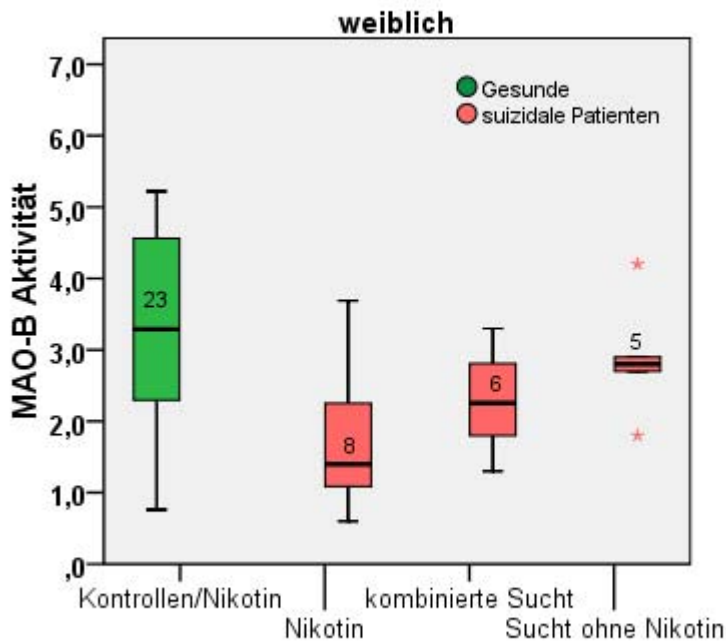


Abb. 11 MAO-B-Aktivität bei suizidalen Frauen, eingeteilt in 3 Suchtgruppen

Signifikante Unterschiede

Nikotin vs. Kontrollen: $z = -2,709$, $p = 0,007$

kombinierte Sucht vs. Kontrollen: $z = 1,723$, $p = 0,085$

Sucht ohne Nikotin vs. Kontrollen Nichtraucher: $z = 2,502$, $p = 0,024$

Eine zusammenfassende univariate Varianzanalyse für die Gesamtgruppe suizidaler Patienten mit den 4 Faktoren: Geschlecht, Hauptdiagnose, Sucht (ja/nein), Suizidalität (Suizidgedanken/Suizidversuch) hatte gezeigt, dass die Variabilität in der MAO-B-Aktivität allein von dem Faktor „Sucht“ bestimmt wird ($F = 9,195$, $p = 0,004$).

4.2.7. Suizidgedanken, Suizidversuch und TRP-Konzentration

Abb. 12 zeigt die Plasma-Tryptophankonzentrationen in Abhängigkeit von der gewählten Suizidmethode bzw. von Suizidgedanken mit oder ohne Plan für die Altersgruppe bis 50 Jahre, getrennt nach Geschlecht und im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Hier fielen signifikant niedrigere TRP-Medianwerte bei männlichen Patienten mit Intoxikationen als Suizidversuch im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe auf (11,3 vs. 13,1 $\mu\text{g/ml}$).

Bei suizidalen Frauen war die TRP-Konzentration nur beim Vorliegen von Suizidgedanken mit Plan tendenziell niedriger als bei gesunden Kontrollen (11,0 vs. 12,5 $\mu\text{g/ml}$). Den niedrigsten

Medianwert zeigte die Frauengruppe mit Intoxikationen (10,6 µg/ml), der Unterschied zur Kontrolle war jedoch aufgrund der hohen Schwankungsbreite nicht signifikant.

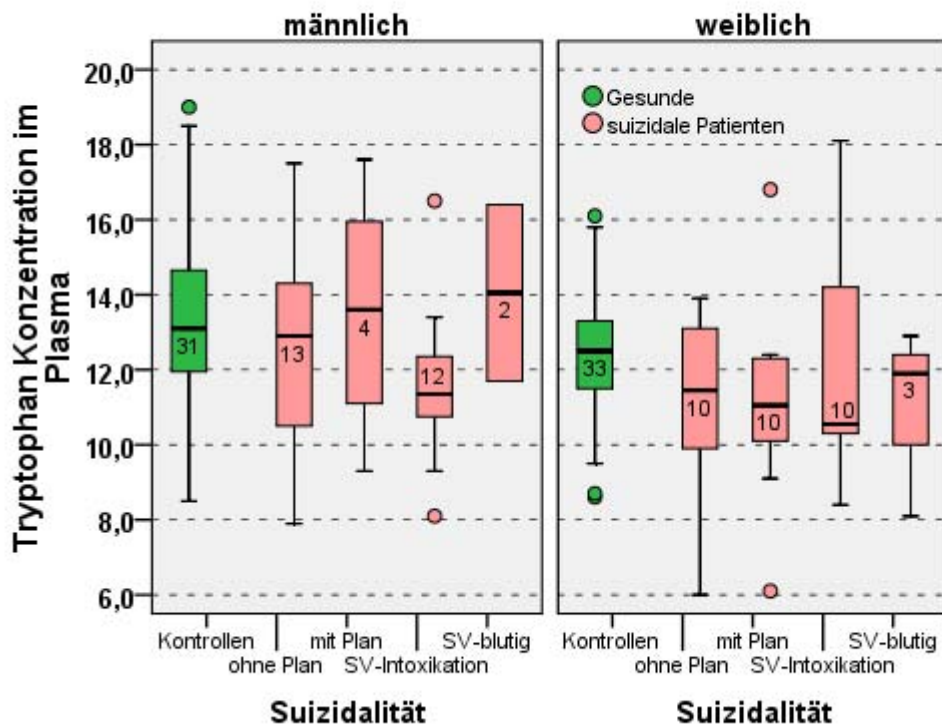


Abb. 12 Tryptophankonzentration im Plasma bei Patienten (Alter < 50 Jahre), aufgeteilt in Suizidalitätsgruppen

Suizidalitätsgruppen: suizidale Gedanken ohne Plan und mit Plan, Suizidversuche (SV) als Intoxikationen oder unter Anwendung blutiger Methoden

Signifikante Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test)

Männer: SV-Intoxikationen vs. Gesunde ($z = -2,399$, $p = 0,016$)

Frauen: Suizidgedanken mit Plan vs. Gesunde ($z = -1,797$, $p = 0,072$)

4.2.8. Beziehung zur Depressivität/Suizidalität

Im letzten Schritt wurde getestet, ob die starke Variabilität der MAO-B-Aktivität bzw. TRP-Konzentration in Beziehung steht zur Schwere der depressiven Symptome bzw. der Suizidalität. Diese Analyse konnte nur für eine kleine Subgruppe suizidaler Patienten durchgeführt werden, da komplette Datensätze mit ausgefüllten Fragebögen zu Selbstbewertung, BDI und SCL-90-R, nur bei 19 Patienten (davon 12 Frauen) vorlagen. Zur statistischen Auswertung kamen somit nur die Daten der suizidalen Frauen. Weder für die MAO-B-Aktivität noch die TRP-Konzentration konnten signifikante Korrelationen mit dem BDI oder den SCL-90-R-Subskalen gefunden

werden. Tendenzen zu negativen Spearman-Korrelationskoeffizienten ergaben sich für die MAO-B-Aktivität und die Depressivität ($\rho = -0,333$, $p = 0,290$) und dem Item 59 aus dem SCL-90-R, Gedanken an den Tod ($\rho = -0,392$, $p = 0,166$). Eine getrennte Datenanalyse für Raucher und Nichtraucher war leider aufgrund der sehr kleinen Subgruppen nicht sinnvoll.

5. Diskussion

Ausgehend von kontroversen Ergebnissen in der Literatur sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, inwieweit spezifische serotonerge Parameter eine Prognose für suizidales Verhalten bei Patienten mit unterschiedlichen psychiatrischen Diagnosen per se abgeben können oder verschiedene Einflussfaktoren wie Geschlecht, Alter, Ernährungs- und Raucherstatus sowie andere Süchte bei der Beurteilung erhobener Parameter zu berücksichtigen sind.

Dabei wurden die thrombozytäre MAO-B-Aktivität und die Konzentration der essentiellen Aminosäure Tryptophan im Plasma bei 87 suizidalen Patienten und 95 gesunden Kontrollen untersucht und geprüft, inwieweit die genannten Faktoren die Variabilität dieser Parameter beeinflussen und somit die Interpretation der Befunde komplizieren.

Die durchgeführte Datenanalyse lässt den Schluss zu, dass bei der Bewertung der thrombozytären MAO-B-Aktivität bei suizidalen Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollen auf mindestens 2 bekannte Sachverhalte besonders zu achten ist: Geschlechtsunterschiede in der MAO-B-Aktivität und Reduktion der MAO-B-Aktivität durch das Rauchen (und andere Süchte). Das heißt, bei der Prüfung der Hypothese, ob die thrombozytäre MAO-B-Aktivität ein möglicher Biomarker für suizidales Verhalten in einer Subgruppe sein könnte, muss die Datenanalyse nicht nur für Männer und Frauen, sondern auch für Raucher und Nichtraucher getrennt erfolgen. In der weiteren Diskussion wird auf dieses Thema näher eingegangen.

5.1. Thrombozytäre MAO-B-Aktivität und Suizidalität

Zunächst hat ein einfacher Gruppenvergleich (suizidale Patienten versus gesunde Kontrollen) eine signifikant niedrigere mittlere MAO-B-Aktivität bei den Patienten ergeben (Tab. 4). Daraus kann jedoch nicht geschlussfolgert werden, dass niedrige MAO-B-Aktivitäten in Thrombozyten generell ein Marker für suizidale Tendenzen bei psychiatrischen Patienten sein könnten, da in einigen früheren Studien wiederholt beschrieben wurde, dass verschiedene psychiatrische

Störungen wie z.B. affektive Störungen, Schizophrenien und Alkoholkrankheit mit einer Verminderung der MAO-B-Aktivität in den Thrombozyten einhergehen sollen.

Sowohl bei den Patienten, als auch bei der Kontrollgruppe hatte in der vorliegenden Studie das Alter keinen Einfluss auf die MAO-B-Aktivität. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einiger früherer Studien (Murphy et al 1996, Tripodianakis et al 1998). In den Publikationen von Berlin et al jedoch wurde bei Rauchern geschlechtsunabhängig eine positive Korrelation der MAO-B-Aktivität mit dem Alter beobachtet (Berlin et al 1995, 2000, 2001).

Das Geschlecht jedoch spielt eine große Rolle: Sowohl in der Kontrollgruppe, als auch bei den Patienten, hatten Frauen im Durchschnitt höhere MAO-B-Aktivitäten als Männer (Tabelle 4, Abb. 3). Dieses Ergebnis bei gesunden Probanden bestätigt ältere und neuere Literatur (Snell et al 2002).

Bei der geschlechtsgetrennten Betrachtung der MAO-B-Aktivitäten ergaben sich auch Hinweise dafür, dass suizidale Frauen im Durchschnitt niedrigere Aktivitäten hatten als gesunde Frauen. Suizidale Männer und gesunde Männer zeigten diesen Unterschied jedoch nicht (Tab. 4). Auch dieses Ergebnis bestätigt zunächst die Beobachtung einiger neuerer Studien, wonach besonders suizidale Frauen eine Abweichung in der MAO-B-Aktivität haben könnten (Tab. 4).

Die Tabelle 1 fasst die wichtigsten Studien zusammen, die zwischen 1977 und 2007 an suizidalen Patienten mit unterschiedlichsten psychiatrischen Diagnosen und gesunden Kontrollen hinsichtlich der MAO-B-Aktivität in Thrombozyten durchgeführt wurden. In einer Langzeitbeobachtung an Patienten, die mindestens zwei Suizidversuche unternommen hatten, konnte keine Beziehung zwischen der MAO-B-Aktivität und der Suizidalität festgestellt werden (Verkes et al 1997). Der Einfluss des Raucherstatus und von Süchten wurde in diesen Studien nicht konsequent berücksichtigt. Oft wurden nur kleine Fallzahlen untersucht und die Studien unterschieden sich im Design zum Teil erheblich (verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien, inkonstante Berücksichtigung von Komorbiditäten etc.), so dass die Vergleichbarkeit und Validität der verschiedenen Studien in Frage gestellt werden muss.

Es sei noch einmal betont, dass über eine Wirkung des Rauchens auf die MAO-B-Aktivität in Thrombozyten bereits 1981 von Orelund et al berichtet wurde und dies 1982 von Norman et al bestätigt wurde. 1996 konnten Fowler et al mit Hilfe der PET zeigen, dass Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern eine niedrigere MAO-B-Aktivität im Gehirn haben.

Eine Unterteilung der Patienten in solche mit Suizidgedanken und solche mit unternommenem Suizidversuch hatte in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die MAO-B-Aktivität, solange keine weiteren Einflussfaktoren wie das Rauchen berücksichtigt wurden.

Ähnliche Ergebnisse liefert die Literatur, wo bei Patienten mit einem aktuellen Suizidversuch kein Unterschied in den MAO-B-Aktivitäten vorlag, wenn man sie nach verschiedenen Temperamentprofilen einteilte (Engstrom et al 1997).

5.1.1. Einfluss des Rauchens und von Süchten

Tabakabhängigkeit (nach ICD) bzw. Nikotinabhängigkeit (nach DSM) sind offizielle psychiatrische Diagnosen. Die Prävalenz der Tabakabhängigkeit in Deutschland wurde in einer Studie auf 11,4% geschätzt (Augustin et al 2005). Tabakabhängigkeit ist die häufigste Komorbidität zu anderen psychiatrischen Erkrankungen. US-amerikanische Studien zeigten, dass bis zu 80% der Patienten mit Schizophrenien, bipolaren Störungen und Suchterkrankungen und bis zu 60% der Patienten mit einer affektiven Störung bzw. Angsterkrankung Raucher sind (Gelenberg et al 2007, De Leon et al 2002, Grant et al 2004). Trotzdem wird dieser Umstand gerade in Studien, die die neurobiologischen Grundlagen psychiatrischer Erkrankungen untersuchen, zu wenig beachtet und in der Regel fehlt diese Störung in der Auflistung vorliegender psychiatrischer Erkrankungen.

In der vorliegenden Studie waren 48,7% der suizidalen Patienten mit einem erfassten Raucherstatus starke Raucher. Die Anzahl der Raucher in der jeweiligen Diagnosegruppe unterschied sich. Die meisten Raucher wurden in der kleinen Gruppe der Schizophrenen beobachtet, gefolgt von den Patienten mit Depressionen und schließlich Anpassungsstörungen. Bei Frauen war bemerkenswert, dass solche mit Übergewicht/Adipositas die stärkeren Raucher waren (positive Korrelation zwischen dem BMI und der Anzahl gerauchter Zigaretten, Abb. 1), bei Männern war dieser Zusammenhang nicht erkennbar. Zu betonen ist, dass 44% der männlichen Patienten neben Nikotinsucht auch andere Süchte hatten. Bei Frauen war dieser Anteil deutlich geringer und lag bei 12,5%.

Wie zu erwarten, wurde in der vorliegenden Untersuchung herausgefunden, dass die MAO-B-Aktivität suizidaler Patienten und gesunder Kontrollen vom Rauchen beeinflusst wird. Es ergaben sich signifikante Beziehungen zwischen der MAO-B-Aktivität und der Anzahl pro Tag gerauchter Zigaretten bei beiden Geschlechtern (Abb. 4). Danach unterschieden sich starke Raucher am deutlichsten von Nichtrauchern. Eine geringe Anzahl gerauchter Zigaretten pro Tag war jedoch nicht mit einer messbaren Reduktion der MAO-B-Aktivität verbunden. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einigen anderen Untersuchungen zu diesem Thema, die an Patienten mit Alkoholabhängigkeit durchgeführt wurden (Cicin-Sain et al 2007, Snell et al 2002). Es gibt jedoch auch Arbeiten, die solche Beziehungen nicht gefunden haben. So war in der Untersuchung von Pivac und Mitarbeitern an einer großen Stichprobe, bestehend aus

männlichen Blutspendern (161 Nichtrauchern und 64 Rauchern) kein Zusammenhang zwischen der Anzahl gerauchter Zigaretten und der MAO-B-Aktivität in der Rauchergruppe nachweisbar, obwohl diese Gruppe signifikant niedrigere MAO-B-Aktivitäten im Vergleich zur Nichtrauchergruppe zeigte (Pivac et al 2005). Es gab keine Angaben zur Anzahl täglich gerauchter Zigaretten, so bleibt dieses Ergebnis etwas widersprüchlich.

In der Literatur wird mehrfach beschrieben, dass Rauchen einerseits die MAO-B-Aktivität in Gehirn und Thrombozyten senken soll (Simpson et al 1999, Berlin et al 1995, 2000, 2001) und andererseits mit einer Erhöhung der Suizidalität und dem Auftreten von Depressionen, Manien, Schizophrenien/schizoaffektiven Störungen, Phobien und Panikattacken verbunden sein soll (Hughes 2008, Berlin et al 1995, 2000, 2001, Makikyro et al 2004, Tanskanen et al 1998, Potenza et al 2004, Potkin et al 2003). Tägliches Rauchen soll bei Patienten mit Suizidgedanken die Wahrscheinlichkeit einer Genesung mindern (Hintikka et al 2001). Das Nikotin wirke auf Stimmung, Impulsivität und Aggressivität. Negative Affekte wurden häufiger bei Rauchern, als bei Nichtrauchern oder ehemaligen Rauchern beobachtet (Parott et al 2003). Dabei ist zu bemerken, dass (unabhängig von den psychiatrischen Erkrankungen) gegenwärtiges, tägliches Rauchen und nicht ehemaliger Nikotinkonsum die Wahrscheinlichkeit späterer Suizidgedanken und -versuche erhöht, was darauf zurückgeführt wird, dass es bei aktiven Rauchern zu einer Verminderung der MAO-B-Aktivität in Gehirn, Thrombozyten und peripheren Organen kommt. Dabei ist unklar, ob die MAO-B-Aktivität durch das Rauchen erniedrigt wird oder eine verminderte MAO-B-Aktivität dazu prädisponiert, Raucher zu werden (Breslau et al 2005, Warwick Daw et al 2001, Fowler et al 2003, Rose et al 2001). Der Zigarettenrauch (nicht das Nikotin) führt zu einer irreversiblen Hemmung der thrombozytären MAO-B-Aktivität. Die MAO-B-Aktivität normalisiert sich rasch, wenn mit dem Rauchen aufgehört wird, was auf die Erneuerung der Thrombozyten zurückgeführt werden kann, deren Lebensdauer 6-10 Tage in der Zirkulation beträgt (Berlin et al 2000, Snell et al 2002).

Auch eine gesteigerte MAO-B-Aktivität soll die Wahrscheinlichkeit erhöhen, Raucher zu werden (Harro et al 2004). Hierzu gibt es jedoch noch zu wenige Daten in der Literatur.

Die thrombozytäre MAO-B-Aktivität soll bei männlichen Rauchern niedriger sein als bei weiblichen Rauchern (Berlin et al 1995, 2000, 2001). Diese Beobachtung konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden.

Bei getrennter Betrachtung der Nichtraucher- und Rauchergruppen fiel auf, dass die durchschnittliche Differenz in der MAO-B-Aktivität zwischen diesen beiden Gruppen bei gesunden Probanden bei ca. 9% (Frauen) und ca. 18% (Männer) lag. Nichtraucher und Raucher in der Gruppe suizidaler Patienten hatten eine wesentlich stärkere Differenz in der MAO-B-

Aktivität als in der nichtsuizidalen Kontrollgruppe (Frauen rund 56% und Männer rund 50%). Es wäre sicherlich interessant gewesen, eine weitere Aufteilung der Rauchergruppen in starke Raucher und weniger starke Raucher vorzunehmen. Die Stichprobengröße war jedoch zu klein, um weitere Subgruppen zu bilden und statistische Vergleiche anzustellen.

Aus der getrennten Betrachtung von Rauchern und Nichtrauchern der untersuchten Patientenstichprobe (ohne Berücksichtigung weiterer Aspekte) lassen sich 3 Schlussfolgerungen ableiten:

1.) Bei Nichtrauchern ist die durchschnittliche thrombozytäre MAO-B-Aktivität bei suizidalen Männern und Frauen nicht von den entsprechenden gesunden Kontrollen zu unterscheiden (Abb. 5.) Das heißt, die thrombozytäre MAO-B-Aktivität ist bei nichtrauchenden psychiatrischen Patienten kein geeigneter Biomarker zur Beurteilung suizidaler Tendenzen.

2.) Bei rauchenden suizidalen Frauen ist die durchschnittliche MAO-B-Aktivität signifikant niedriger als bei rauchenden Frauen der Kontrollgruppe (Abb. 5). Dieses Ergebnis blieb auch dann bestehen, wenn eine Unterteilung in 2 Gruppen „Suizidgedanken“ und „aktueller Suizidversuch“ vorgenommen wurde (Abb. 8). Das heißt, bei rauchenden weiblichen psychiatrischen Patienten könnten besonders niedrige MAO-B-Aktivitäten als ein Hinweis auf vorhandene Suizidalität gedeutet werden.

3.) Das Rauchen reduziert die thrombozytäre MAO-B-Aktivität bei psychiatrischen Patienten mit suizidalem Verhalten deutlich stärker als bei psychisch gesunden Kontrollen. Allerdings scheint diese Schlussfolgerung nur für die weiblichen psychiatrischen Patienten gültig zu sein. Bei den männlichen Patienten traf dies nicht zu. Im Vergleich zu rauchenden Gesunden hatten männliche Patienten mit alleinigem Nikotinabusus eine ähnlich starke Reduktion der MAO-B-Aktivität. Kamen andere Süchte hinzu, war die MAO-B-Aktivität signifikant niedriger, jedoch hatte diese Gruppe eine Tendenz zu höherem Zigarettenkonsum. So ist hier unklar, ob es die Kombination aus Nikotinsucht und anderen Süchten war, die für die stärkere Reduktion der MAO-B-Aktivität sorgte oder allein der verstärkte Nikotinkonsum in dieser Gruppe der Patienten.

Interessanterweise deckt sich das vorliegende Ergebnis für die männliche Gruppe suizidaler Patienten mit Ergebnissen aus einer Untersuchung an alkoholabhängigen Männern. Auch hier wurde kein signifikanter Unterschied in der MAO-B-Aktivität zwischen nichtrauchenden gesunden Männern und nichtrauchenden Männern mit Alkoholabhängigkeit gefunden bzw. war der reduzierende Effekt des Rauchens auf die gemessene MAO-B-Aktivität bei Rauchern der Kontrollgruppe und Rauchern mit Alkoholabhängigkeit gleich stark (Cicin-Sain et al 2007).

Es gab auch eine Assoziation zwischen dem Raucherstatus und der Anzahl begangener Suizidversuche in der Vorgeschichte: Rauchende Patientinnen mit mehreren Suizidversuchen in

der Vorgeschichte hatten eine Tendenz zu besonders niedrigen MAO-B-Aktivitäten. Der Unterschied zu rauchenden Patientinnen mit keinem oder nur einem Suizidversuch war signifikant. Mögliche Ursache hierfür könnte ein höherer Zigarettenkonsum bei den Patientinnen mit mehreren Suizidversuchen sein. Bei den rauchenden männlichen Patienten hingegen wurden die niedrigsten MAO-B-Aktivitäten bei denen beobachtet, die nur einen früheren Suizidversuch unternommen hatten. Diese Gruppe war jedoch ebenfalls die mit der höchsten Anzahl gerauchter Zigaretten.

Eine zusammenfassende Varianzanalyse für die Gesamtgruppe suizidaler Patienten zeigte, dass die Variabilität in der MAO-B-Aktivität allein vom Faktor „Sucht“ bestimmt wird (und nicht vom Geschlecht, der Hauptdiagnose oder der Art der Suizidmethode). Daraus leitete sich die Frage ab, inwieweit dieser Effekt nur auf das Rauchen zurückzuführen sei oder ob das gemeinsame Vorliegen von Nikotinabusus und anderen Süchten (besonders in der Gruppe männlicher Patienten) eine Verstärkung der Reduktion der MAO-B-Aktivität bedinge.

In einer älteren Studie, in der die thrombozytäre MAO-B-Aktivität bei Alkoholkranken und depressiven Patienten untersucht wurde und die eine reduzierte MAO-B-Aktivität bei Patienten mit besonders schweren Suizidversuchen aufwies, wurde vermutet, dass die Reduktion der MAO-B-Aktivität nicht auf den toxischen Effekt des Alkohols zurückzuführen sei, sondern die Verminderung der cerebralen MAO-B-Aktivität (mit konsekutiver Schwächung des monoaminergen Systems) die Prädisposition für Alkoholabhängigkeit und Suizidalität liefere (Gottfries et al 1980, Wiberg et al 1977). Seit Mitte der 70er Jahre haben eine Reihe von Studien niedrige thrombozytäre MAO-B-Aktivitäten mit Alkoholabhängigkeit (speziell beim Typ 2) assoziiert (Sullivan et al 1990, Farren et al 1998, 1999, Orelund 2004). Trotz vorliegender Erkenntnisse, dass Rauchen die MAO-B-Aktivität reduziert und viele Alkoholranke starke Raucher sind, gibt es auch heute noch Studien, die den Raucherstatus nicht berücksichtigen. Der Zusammenhang zwischen MAO-B-Aktivität, Alkohol- und Nikotinabusus wurde in neueren Untersuchungen analysiert, die Ergebnisse bleiben jedoch nicht einheitlich. Orelund et al (2002) haben geschlussfolgert, dass das Rauchen nur einen Teil der Assoziation zwischen Alkoholabhängigkeit und niedriger MAO-B-Aktivität erklärt.

Besonders die Gruppe rauchender suizidaler Frauen zeigte eine deutlich reduzierte mittlere MAO-B-Aktivität in Thrombozyten. Die Differenz zu rauchenden Frauen der Kontrollgruppe war erstaunlich hoch (- 56,3%). Auch einige andere Studien fanden eine im Durchschnitt signifikant niedrigere MAO-B-Aktivität bei suizidalen Frauen im Vergleich zu gesunden Frauen, ohne jedoch hierbei zwischen Rauchern und Nichtrauchern zu differenzieren (Buchsbaum et al 1977, Gottfries et al 1980, Orelund et al 1981, Meltzer et al 1986, Simonsson et al 1991, Verkes

et al 1998, Tripodanakis et al 1995, 2000, Roggenbach et al 2006, Lewitzka et al 2007). Für diese Studien bleibt also offen, ob die gefundenen MAO-B-Unterschiede auf eine ungleichmäßige Verteilung von Rauchern und Nichtrauchern in den Stichproben zurückzuführen sind oder ob es sich hier wirklich um eine direkte Assoziation zwischen Suizidalität und niedriger MAO-B-Aktivität handelt. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung geben jedoch Hinweise dafür, dass es möglicherweise bei Frauen mit psychiatrischen Erkrankungen und Suizidalität zwei unterschiedliche Gruppen gibt: die eine (Nichtraucher), in der die Neigung zum suizidalen Denken und Handeln in keiner Beziehung zur MAO-B-Aktivität steht, und die andere, in der eine besonders niedrige MAO-B-Aktivität und Nikotinabusus Bedeutung für die Ausprägung der Suizidalität haben könnten.

So ist in der vorliegenden Studie zusammenfassend davon auszugehen, dass Rauchen den entscheidenden Faktor für die Verminderung der thrombozytären MAO-B-Aktivität bei suizidalen Patienten darstellt. Ob dieser Effekt des Rauchens spezifisch zur Suizidalität bei Patienten mit Tabakabhängigkeit beiträgt, kann nicht beantwortet werden. Eine zweite Kontrollgruppe - psychiatrische Patienten ohne Suizidgedanken und ohne Suizidversuche, aber mit Tabakabhängigkeit - wäre notwendig, um diese Frage zu beantworten. Eine Rekrutierung solcher Patienten erwies sich als besonders schwierig, da starke Raucher in der Regel Suizidgedanken/Suizidversuche und/oder Alkoholabhängigkeit/Missbrauch aufwiesen, so dass auf diese Rekrutierung letztendlich verzichtet wurde.

Eine niedrige thrombozytäre MAO-B-Aktivität wird als ein Indikator für niedrige zentrale 5-HT-turnover gesehen (Fowler et al 1982). So könnte man für die Gruppe suizidaler rauchender Frauen mit einer besonders niedrigen MAO-B-Aktivität eine reduzierte serotonerge Aktivität postulieren. Die MAO-B baut auch Dopamin ab, so kann in Erwägung gezogen werden, dass Nikotin und andere Bestandteile des Zigarettenrauches gemeinsam das dopaminerge System beeinflussen.

Da die vermutete Assoziation zwischen Rauchen und depressiven Erkrankungen oder Suizidalität nicht in allen Untersuchungen belegt wurde, seien hier die Ergebnisse von Patten et al (2003) und Pfaff und Almeida (2005) erwähnt. Es wurde kein Zusammenhang zwischen Rauchen und depressiven Störungen oder Suizidversuchen bzw. zwischen Suizidgedanken und erlaubten Drogen wie Nikotin, Alkohol und Hypnotika gefunden. In der Studie von Pfaff rauchten depressive Alkoholranke sogar weniger als die anderen Alkoholkranken. Weibliche Alkoholranke zeigten öfter depressive Störungen und seltener Nikotinabusus als männliche Alkoholranke. Das Geschlecht hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Beziehung zwischen Rauchen und depressiven Störungen.

Sher et al (2005) hingegen konnten nachweisen, dass Depressionen und Alkoholkrankheit oft gemeinsam auftreten und mit einer höheren Suizidalität verbunden sind, als wenn eine der beiden Krankheiten allein vorliegt. Alkoholkrankheit war signifikant assoziiert mit Nikotinkonsum und Aggressionen. Depressive Patienten mit Alkoholkrankheit in der Anamnese zeigten im Leben mehr Aggressivität, Impulsivität und Nikotinabusus und neigten mehr zu Suizidversuchen.

5.1.2. Bedeutung von Übergewicht/Adipositas

Der Ernährungsstatus (gemessen als BMI) hatte in der vorliegenden Studie keinen direkten Einfluss auf die MAO-B-Aktivität. Während alle gesunden Kontrollen einen normalen BMI aufwiesen, waren nur 59,3% der suizidalen Patienten normgewichtig.

Jedoch konnte ein Zusammenhang zwischen dem BMI und der Art der psychiatrischen Diagnose beobachtet werden. Patienten mit Schizophrenien und Anpassungsstörungen waren überwiegend normgewichtig, Patienten mit Depressionen hatten meist Über- oder Untergewicht.

An dieser Stelle soll darauf verwiesen werden, dass in der vorliegenden Untersuchung suizidale Frauen mit Übergewicht die stärkeren Raucher waren. Wie die Abb. 1 zeigt, gab es dagegen bei den männlichen suizidalen Patienten keinen Zusammenhang zwischen dem BMI und der Anzahl täglich gerauchter Zigaretten. So scheinen Übergewicht, Nikotinabhängigkeit und niedrige MAO-B-Aktivität eine Subgruppe innerhalb der weiblichen psychiatrischen Patienten mit ausgeprägter Suizidalität zu charakterisieren.

In biologisch orientierten Studien zur Suizidalität werden in der Regel keine Angaben zum Körpergewicht der untersuchten Patienten gemacht. Nach neueren Literaturdaten scheint jedoch der BMI ein Faktor zu sein, der bei Frauen, jedoch nicht bei Männern für die Suizidalität eine Rolle spielt. So haben einige Studien der letzten 10 Jahre gezeigt, dass erhöhte BMI-Werte mit Depressionen oder suizidalem Denken assoziiert sind (Carpenter et al 2000, Dong et al 2004). Simon und Mitarbeiter haben kürzlich berichtet, dass der BMI signifikant mit der Stärke depressiver Symptome bei Frauen im mittleren Alter korreliert (Simon et al 2008). Bemerkenswert ist auch die Beobachtung, dass Frauen mit Übergewicht oder Adipositas sich stärker depressiv fühlen und mehr Wut empfinden, als Frauen mit Normalgewicht (White und Grilo 2005). Untersuchungen an Männern in Schweden und den USA haben dagegen zu der Annahme geführt, dass ein hoher BMI bei Männern ein „Schutzfaktor“ vor Suizidalität sein könnte (Mukamal et al 2007, Magnusson et al 2005). Die neueste in Kanada durchgeführte Untersuchung belegt signifikante Assoziationen zwischen Adipositas (BMI > 30), psychiatrischen Erkrankungen und suizidalem Denken, speziell bei Frauen (Mather et al 2009).

Die vorliegende Untersuchung bestätigt indirekt diese Daten, zumindest für die suizidalen Frauen. Es scheint also wichtig zu sein, in zukünftigen MAO-B-Studien nicht nur Männer und Frauen und Raucher und Nichtraucher zu unterscheiden, sondern auch Patienten mit Normalgewicht und Übergewicht/Adipositas.

Welche Beziehungen es zwischen Zigarettenrauchen und Übergewicht/Adipositas gibt, ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Der populären Vorstellung, dass Rauchen eine effektive Methode zur Gewichtskontrolle sei, widersprechen Studien, die belegen, dass starke Raucher (> 40 Zig/d) ein höheres Gewicht haben als leichte Raucher (Übersicht Chiolero et al 2008). Eine longitudinale Studie an 55.000 Frauen über einen Zeitraum von 8 Jahren hat gezeigt, dass nichtrauchende Frauen eine geringere Gewichtszunahme hatten als Frauen, die zu Beginn der Studie bereits Raucher waren oder vor 8 Jahren mit dem Rauchen angefangen hatten (Colditz 1992). Es ist belegt, dass Rauchen zu einer höheren Akkumulation von visceralem Fett und einer höheren Insulinresistenz führt, sowie das Risiko der Manifestation eines metabolischen Syndroms und eines Typ-2-Diabetes erhöht. Raucher konsumieren mehr fetthaltige Nahrung als Nichtraucher (Dallongeville et al 1998). Bezüge zum zentralen serotonergen System, mit seiner Bedeutung für die Regulation von Appetit und Essverhalten, werden hiermit offensichtlich (Benowitz 2008, Berlin et al 2005).

In der vorliegenden Studie wurde auch die Konzentration des Tryptophans im Plasma bestimmt, als ein weiterer in der Literatur diskutierter Marker des serotonergen Systems.

5.2. Plasmatische Tryptophankonzentration und Suizidalität

Obwohl es einige Untersuchungen gibt, die eine niedrige TRP-Konzentration im Plasma mit einer erhöhten Suizidalität assoziieren (Almeida-Montes et al 2000, Clark 2003), ist eine Bewertung von erhobenen TRP-Messwerten sehr schwierig, da viele Faktoren außerhalb der Suizidalität zu einer niedrigen TRP-Konzentration im Plasma führen können. In einem Review über Studien aus den Jahren von 1966-2002 konnte gezeigt werden, dass der Einfluss von Stress, Hormonen und Entzündungsprozessen über die Stimulation des TRP-Abbaus zu einer Verminderung der TRP-Konzentration im Plasma führt und es konsekutiv über eine verminderte cerebrale Serotoninproduktion zu psychischen Alterationen kommt (Russo et al 2003).

Im Vergleich suizidale Patienten versus gesunde Kontrollen konnten in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede in der TRP-Konzentration gefunden werden. Auch dann nicht, wenn die Werte geschlechtsspezifisch betrachtet wurden. Soweit stimmt dieses Ergebnis mit den

Aussagen einer Studie von Lauterbach et al (2006) überein. So konnte in dieser Studie zwischen Depressiven, die einen Suizidversuch begangen hatten (n = 59) und Depressiven ohne Suizidversuch (n = 28) kein Unterschied in den TRP-Quotienten gefunden werden. Diese beiden Gruppen unterschieden sich auch nicht in anderen serotonergen Parametern oder hinsichtlich der Persönlichkeitsmerkmale/Psychopathologien. Jedoch wurde in einer Korrelationsanalyse für die Gesamtgruppe der untersuchten Patienten gezeigt, dass der TRP-Quotient schwach negativ und signifikant mit der Stärke des Wunsches zu sterben und dem Grad der medizinischen Schädigung durch den Suizidversuch korrelierte. Obwohl die Autoren der Studie auf dieses Ergebnis nicht näher eingingen, ist zu vermuten, dass solche Patienten mit starker Intention zu sterben, einen Suizidversuch mit höherer Wahrscheinlichkeit des letalen Ausgangs unternommen hatten und somit auch größere Verletzungen davontrugen.

Da in der vorliegenden Untersuchung die TRP-Konzentration bei gesunden Frauen signifikant niedriger war als bei gesunden Männern und bei beiden Geschlechtern ein signifikanter Effekt des Alters beobachtet wurde, erfolgten alle weiteren Datenanalysen getrennt nach dem Geschlecht und in Altersgruppen, die definiert wurden als < 50 Jahre und \geq 50 Jahre. Der BMI war ein weiterer Faktor, der in die Bewertung der Ergebnisse einging. Erst diese diffizile Analyse der TRP-Werte brachte Hinweise dafür, dass niedrige TRP-Werte bei suizidalen Patienten mit bestimmten Sachverhalten assoziiert sind. Rauchen hatte in der vorliegenden Untersuchung keinen Einfluss auf die TRP-Konzentration, sowohl nicht bei den suizidalen Patienten als auch den gesunden Kontrollen.

In der untersuchten Stichprobe suizidaler Patienten hatten 29,7% der Männer und 28,0% der Frauen zum Zeitpunkt der Untersuchung Übergewicht (BMI > 25) oder eine Adipositas Grad I (BMI > 30). Über eine Gewichtsabnahme in der Zeit vor stationärer Aufnahme berichteten fast alle Patienten mit einem BMI < 18,5 und 1/3 der Patienten mit normalem oder erhöhtem BMI. Bezüglich des Einflusses des Ernährungsstatus auf die TRP-Konzentration zeigte sich in vorliegender Studie bei den Frauen kein signifikanter Zusammenhang. Bei den Männern hingegen konnte ein signifikanter Einfluss beobachtet werden: Patienten mit Untergewicht oder Adipositas Grad I wiesen besonderes niedrige Medianwerte der TRP-Konzentration im Vergleich zu Gesunden und Patienten mit Normgewicht oder Übergewicht auf. Dieses Ergebnis für die Männer bestätigt Literaturdaten, die belegen, dass beides, Untergewicht und Adipositas, mit reduzierten TRP-Konzentrationen im Plasma oder TRP/LNAA-Quotienten assoziiert sind (Ehrlich et al 2009, Roca et al 1999, Breum et al 2003).

Junge normalgewichtige gesunde Frauen (< 50 Jahre) wiesen signifikant höhere TRP-Konzentrationen auf als ältere gesunde Frauen (> 50 Jahre). Bei den suizidalen

normalgewichtigen Patientinnen ergab sich hingegen ein umgekehrtes Bild: junge Frauen (< 50 Jahre) hatten signifikant niedrigere TRP-Konzentrationen als die älteren Frauen (> 50 Jahre). Bei den jungen Patientinnen konnten darüber hinaus niedrigere TRP-Konzentrationen beobachtet werden als bei gesunden jungen Frauen (< 50 Jahre), wobei hier nur eine tendenzielle Signifikanz bestand. Die älteren Patientinnen (> 50 Jahre) hatten signifikant höhere TRP-Konzentrationen als ältere gesunde Kontrollen (Abb. 7). Auch wenn die Unterschiede gering sind und ein breites Überlappen der Werte offensichtlich ist, so spricht dieses Ergebnis dafür, dass in weiteren Studien zur TRP-Konzentration im Plasma von Frauen und seiner Bedeutung für bestimmte psychopathologische Symptome das Alter als eine wichtige Kovariate zu berücksichtigen ist.

Junge männliche Patienten (< 50 Jahre), die einen Suizidversuch durch Intoxikation unternommen hatten, zeigten einen signifikant niedrigeren TRP-Medianwert als gesunde Kontrollen. Bei jungen weiblichen Patienten (< 50 Jahre) wurde ebenfalls der niedrigste TRP-Medianwert bei denen gemessen, die einen Suizidversuch durch Intoxikation unternommen hatten. Der Unterschied zu den gesunden Kontrollen war jedoch wegen der hohen Schwankungsbreite hier nicht signifikant. Eine Deutungsmöglichkeit für dieses Ergebnis wäre, dass die Intoxikation zu einer Erniedrigung der TRP-Konzentration beigetragen hat, da die Messung kurz nach dem Suizidversuch durchgeführt wurde und die Patienten mit Suizidgedanken keine Abweichung von der gesunden Kontrollgruppe zeigten.

Zusammenfassend kann aus der durchgeführten Datenanalyse zur TRP-Konzentration im Plasma abgeleitet werden, dass es wahrscheinlich keine einfache Assoziation zwischen der Suizidalität und einer niedrigen TRP-Konzentration gibt. Eine TRP-Bestimmung im Plasma ist somit kein geeigneter Biomarker zur Bewertung der suizidalen Tendenzen bei einem psychiatrischen Patienten. Eine permanent niedrige TRP-Konzentration dagegen, wie sie häufig bei Patienten mit starkem Übergewicht beobachtet wird, könnte dazu beitragen, dass die TRP-Verfügbarkeit für eine normale Serotoninsynthese im Gehirn nicht ausreicht, mit der Folge, dass sich verstärkt depressive Stimmung und Suizidalität entwickeln könnten. Neuere Untersuchungen zeigten signifikante Assoziationen zwischen Adipositas (BMI > 30), psychiatrischen Erkrankungen und suizidalem Denken, speziell bei Frauen (Mather et al 2009). In Studien an Patienten, in denen neurobiologische Grundlagen von psychiatrischen Erkrankungen untersucht werden, ist es bisher nicht üblich, die Patienten auch nach dem BMI zu gruppieren.

6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die vorliegende Untersuchung an stationären Patienten mit Suizidgedanken bzw. einem aktuellen Suizidversuch sollte prüfen, ob es, unabhängig von der psychiatrischen Primärdiagnose, geeignete Biomarker zur Beurteilung des Suizidrisikos gibt.

Ausgehend von kontroversen Literaturdaten wurden die thrombozytäre MAO-B-Aktivität und die Konzentration der essentiellen Aminosäure Tryptophan im Plasma bei 87 suizidalen Patienten (37 Männer/50 Frauen; Alter 18-84 Jahre) und bei 95 gesunden Kontrollen bestimmt und geprüft, inwieweit Geschlecht, Alter, Tabakabhängigkeit und andere Süchte die Variabilität dieser Parameter beeinflussen und somit die Interpretation der Befunde komplizieren.

Die durchgeführte Datenanalyse zeigte, dass bei der Bewertung der thrombozytären MAO-B-Aktivität bei suizidalen Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollen auf mindestens 2 bekannte Sachverhalte besonders zu achten ist: Geschlechtsunterschiede in der MAO-B-Aktivität und Reduktion der MAO-B-Aktivität durch das Rauchen (und durch andere Süchte).

Innerhalb der suizidalen Gruppe waren 71,8% der Männer und 28,1% der Frauen starke Raucher. Sie rauchten zwischen 10 und 50 Zigaretten pro Tag. Bei den Männern hatten 44% neben der Tabakabhängigkeit auch andere Süchte, bei Frauen lag dieser Anteil nur bei 12,5%.

Wie zu erwarten, hatten Frauen der gesunden Kontrollgruppe signifikant höhere MAO-B-Aktivitäten als Männer in dieser Gruppe. Rauchen reduzierte die MAO-B-Aktivität sowohl in der gesunden Kontrollgruppe, als auch bei suizidalen Patienten, wobei eine moderate, aber signifikante Beziehung zur Anzahl täglich gerauchter Zigaretten bestand. Die MAO-B-Reduktion war erheblich größer in der Gruppe suizidaler Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurden Vergleiche zwischen den suizidalen Patienten und der Kontrollgruppe getrennt nach Geschlecht und Raucherstatus durchgeführt.

Bei Frauen mit psychiatrischen Erkrankungen und Suizidalität konnten zwei Gruppen bezüglich der MAO-B-Aktivität unterschieden werden: solche mit und solche ohne Tabakabhängigkeit. In der Gruppe ohne Tabakabhängigkeit war die durchschnittliche MAO-B-Aktivität vergleichbar mit der Gruppe gesunder Frauen ohne Tabakabhängigkeit. Das heißt, die thrombozytäre MAO-B-Aktivität ist bei nichtrauchenden psychiatrischen Patienten kein geeigneter Biomarker zur Beurteilung suizidaler Tendenzen.

Die zweite Gruppe, rauchende suizidale Frauen (10-40 Zigaretten/Tag), zeichnete sich durch eine besonders niedrige MAO-B-Aktivität aus, die deutlich niedriger (- 56,3%) war als bei psychisch gesunden rauchenden Frauen (10-40 Zigaretten/Tag). Das heißt, bei rauchenden Frauen mit psychiatrischen Erkrankungen könnten sehr niedrige MAO-B-Aktivitäten als Hinweis auf das Vorliegen suizidaler Tendenzen gewertet werden. Es ist nicht zu entscheiden, ob es sich hierbei um einen kausalen Zusammenhang handelt.

Suizidale Männer und gesunde Männer ohne Tabakabhängigkeit unterschieden sich nicht in der MAO-B-Aktivität. Auch bei rauchenden suizidalen Männern (ohne weitere Süchte) und rauchenden gesunden Männern gab es keine signifikanten Unterschiede in der MAO-B-Aktivität. Nur rauchende suizidale Männer mit zusätzlichen Süchten zeigten als Gruppe signifikant niedrigere MAO-B-Aktivitäten als rauchende psychisch gesunde Männer. Hier bestand jedoch bei den suizidalen Patienten die Tendenz zu einem höheren Zigarettenkonsum im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (Median: 32,5 vs. 20 Zigaretten/Tag).

Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass es innerhalb der suizidalen Patienten eine Subgruppe mit besonders niedrigen MAO-B-Aktivitäten gab, wobei das Rauchen als der wichtigste reduzierende Faktor bei den suizidalen Frauen ausgemacht wurde. Bei suizidalen Männern könnten zusätzliche Süchte zur Tabakabhängigkeit eine Rolle spielen. Ob dieser Effekt des Rauchens spezifisch zur Suizidalität beiträgt, kann nur durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Bezüglich der TRP-Konzentration im Plasma als ein möglicher Biomarker zur Beurteilung suizidaler Tendenzen, hat die vorliegende Untersuchung ergeben, dass die sehr komplexen Wechselwirkungen zwischen Geschlecht, Alter, Ernährungszustand und der TRP-Konzentration, eine einfache Antwort nicht zulassen. Hieraus ergibt sich, dass weitere Forschung notwendig ist, wobei in zukünftigen Studien große Stichproben von Patienten, getrennt nach Geschlecht sowie Ernährungsstatus, untersucht werden müssten.

7. Literaturverzeichnis

1. Ahrens B, Haug HJ.
Suicidality in hospitalized patients with a primary diagnosis of personality disorder.
Crisis. 1996; 17 (2): 59-63.
2. Ahrens B, Linden M, Zäske H, Berzewski H.
Suicidal behavior – symptom or disorder?
Compr Psychiatry. 2000 Mar-Apr; 41 (2 Suppl 1): 116-21.
3. Alda M, Hrdina PD.
Distribution of platelet 5-HT(2A) receptor densities in suicidal and non-suicidal depressives and control subjects.
Psychiatry Res. 2000 Jul 17; 94 (3): 273-7.
4. Almeida-Montes LG, Valles-Sanchez V, Moreno-Aguilar J, Chavez-Balderas RA, Garcia-Marin JA, Cortes Sotres JF, Hheinze-Martin G.
Relation of serum cholesterol, lipid, serotonin and tryptophan levels to severity of depression and to suicide attempts.
J Psychiatry Neurosci. 2000 Sep; 25 (4): 371-7.
5. Alvarez JC, Cremniter D, Lesieur P, Gregoire A, Gilton A, Macquin-Mavier I, Jarreau C, Spreux-Varoquaux O.
Low blood cholesterol and low platelet serotonin levels in violent suicide attempters.
Biol Psychiatry. 1999 Apr 15; 45 (8): 1066-9.
6. Ambrosini PJ, Metz C, Arora RC, Lee JC, Kregel L, Meltzer HY.
Platelet imipramine binding in depressed children and adolescents.
J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1992 Mar; 31 (2): 298-305.
7. Andres AH, Rao ML, Ostrowitzki S, Entzian W.
Human brain cortex and platelet serotonin 2 receptor binding properties and their regulation by endogenous serotonin.
Life Sci. 1993; 52 (3): 313-21.
8. Apter A, van Praag HM, Plutchik R, Sevy S, Korn M, Brown SL.

-
- Interrelationships among anxiety, aggression, impulsivity, and mood: a serotonergically linked cluster?
Psychiatry Res. 1990 May; 32 (2): 191-9.
9. Asberg M, Träskman L, Thoren P.
5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor?
Arch Gen Psychiatry. 1976 Oct; 33 (10): 1193-7.
10. Augustin R, Metz K, Heppekausen K, Kraus L.
Tabakkonsum. Abhängigkeit und Änderungsbereitschaft, Ergebnisse des
Epidemiologischen Suchtsurvey 2003.
Sucht 2005; 51 (Sonderheft 1: S 40-48).
11. Baca-Garcia E, Diaz-Sastre C, Basurte E, Prieto R, Ceverino A, Saiz-Ruiz J, de Leon J.
A prospective study of the paradoxical relationship between impulsivity and lethality of
suicide attempts.
J Clin Psychiatry. 2001 Jul; 62 (7): 560-4.
12. Balfour DJ, Ridley DL.
The effects of nicotine on neural pathways implicated in depression: a factor in nicotine
addiction?
Pharmacol Biochem Behav. 2000 May; 66 (1): 79-85.
13. Ballesteros J, Maeztu AI, Callado LF, Meana JJ, Gutierrez M.
Specific binding of [3H]Ro 19-6327 (lazabemide) to monoamine oxidase B is increased
in frontal cortex of suicide victims after controlling for age at death.
Eur Neuropsychopharmacol. 2008 Jan; 18 (1): 55-61.
14. Banki CM, Arato M, Papp Z, Kurcz M.
Biochemical markers in suicidal patients. Investigations with cerebrospinal fluid amine
metabolites and neuroendocrine tests.
J Affect Disord. 1984 Jun; 6 (3-4): 341-50.
15. Baumgarten HG, Grozdanovic Z.
Psychopharmacology of central serotonergic systems.
Pharmacopsychiatry. 1995 Oct; 28 Suppl 2: 73-9. Review.
16. Bench CJ, Price GW, Lammertsma AA, Cremer JC, Luthra SK, Turton D, Dolan RJ,
Kettler R, Dingemans J, Da Prada M. et al.
Measurement of human cerebral monoamine oxidase type B (MAO-B) activity with
positron emission tomography (PET): a dose ranging study with the reversible inhibitor
Ro 19-6327.

-
- Eur J Clin Pharmacol. 1991; 40 (2): 169-73.
17. Bennett PJ, McMahon WM, Watabe J, Achilles J, Bacon M, Coon H, Grey T, Keller T, Tate D, Tcaciuc I, Workman J, Gray D.
Tryptophan hydroxylase polymorphisms in suicide victims.
Psychiatr Genet. 2000 Mar; 10(1): 13-7.
 18. Benowitz NL.
Neurobiology of nicotine addiction: implications for smoking cessation treatment.
Am J Med. 2008 Apr; 121 (4 Suppl 1): S3-10. Review.
 19. Benwell ME, Balfour DJ, Anderson JM.
Smoking-associated changes in the serotonergic systems of discrete regions of human brain.
Psychopharmacology (Berl). 1990; 102 (1): 68-72.
 20. Berlin I, Said S, Spreux-Varoquaux O, Olivares R, Launay JM, Puech AJ.
Monoamine oxidase A and B activities in heavy smokers.
Biol Psychiatry 1995; 38: 756-761.
 21. Berlin I, Spreux-Varoquaux O, Launay JM.
Platelet monoamine oxidase B activity is inversely associated with plasma cotinine concentration.
Nicotine Tob Res. 2000 Aug; 2 (3): 243-6.
 22. Berlin I, Anthenelli RM.
Monoamine oxidases and tobacco smoking.
Int J Neuropsychopharmacol. 2001 Mar; 4 (1): 33-42.
 23. Berlin I, Vorspan F, Warot D, Maneglier B, Spreux-Varoquaux O.
Effect of glucose on tobacco craving. Is it mediated by tryptophan and serotonin?
Psychopharmacology (Berl). 2005 Feb; 178 (1): 27-34.
 24. Billett EE.
Monoamine oxidase (MAO) in human peripheral tissues.
Neurotoxicology. 2004 Jan; 25 (1-2): 139-48.Review.
 25. Bondy B, Buettner A, Zill P
Genetics of suicide.
Molecular Psychiatry 2006, 1-16
 26. Breslau N, Schultz LR, Johnson EO, Peterson EL, Davis GC.
Smoking and the risk of suicidal behavior: a prospective study of a community sample.
Arch Gen Psychiatry. 2005 Mar; 62 (3): 328-34.

-
27. Breum L, Rasmussen MH, Hilsted J, Fernstrom JD.
Twenty-four-hour plasma tryptophan concentrations and ratios are below normal in obese subjects and are not normalized by substantial weight reduction.
Am J Clin Nutr. 2003 May; 77 (5): 1112-8.
 28. Brunner J, Bronisch T.
Neurobiological correlates of suicidal behavior.
Fortschr Neurol Psychiatr. 1999 Sept; 67 (9): 391-412. Review.
 29. Buchsbaum MS, Coursey RD, Murphey DL.
The biochemical high-risk paradigm: behavioral and familial correlates of low platelet monoamine oxidase activity.
Science. 1976 Okt 15; 194 (4262): 339-41.
 30. Buchsbaum MS, Haier RJ, Murphy DL.
Suicide attempts, platelet monoamine oxidase and the average evoked response.
Acta Psychiatr Scand. 1977 Jul; 56 (1): 69-79.
 31. Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, Faith MS.
Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: results from a general population study.
Am J Public Health. 2000 Feb; 90 (2): 251-7.
 32. Casey PR.
Personality disorder and suicide intent.
Acta Psychiatr Scand. 1989 Mar; 79 (3): 290-5.
 33. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R.
Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene.
Science. 2003 Jul 18; 301 (5631): 386-9.
 34. Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J.
Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance.
Am J Clin Nutr. 2008 Apr; 87 (4): 801-9.
 35. Cicin-Sain L, Matosic A, Mokrovic G, Balijs M, Marusic S, Jernej B.
Platelet monoamine oxidase kinetics, alcoholism subtypes and cigarette smoking.
Neuropsychobiology. 2007; 56 (2-3): 138-45.
 36. Clark DB.
Serum tryptophan ratio and suicidal behavior in adolescents: a prospective study.
Psychiatry Research 119 (2003) 199-204.

-
37. Colditz GA.
Economic costs of obesity.
Am J Clin Nutr. 1992 Feb; 55 (2 Suppl): 503S-507S. Review.
 38. Corrigan MH, Gillette GM, Quade D, Garbutt JC
Panic, suicide, and agitation: independent correlates of the TSH response to TRH in depression.
Biol Psychiatry. 1992 May 15; 31(10): 984-92
 39. Costa-Mallen P, Kelada SN, Costa LG, Checkoway H.
Characterization of the in vitro transcriptional activity of polymorphic alleles of the human monoamine oxidase-B gene.
Neurosci Lett. 2005 Jul 22-29; 383 (1-2): 171-5.
 40. Chen K, Wu HF, Shih JC.
The deduced amino acid sequences of human platelet and frontal cortex monoamine oxidase B are identical.
J Neurochem. 1993 Jul; 61 (1): 187-90.
 41. Dallongeville J, Marécaux N, Fruchart JC, Amouyel P.
Cigarette smoking is associated with unhealthy patterns of nutrient intake: a meta-analysis.
J Nutr. 1998 Sep; 128 (9): 1450-7.
 42. Da Prada M, Cesura AM, Launay JM, Richards JG.
Platelets as a model for neurones?
Experientia. 1988 Feb 15; 44 (2): 115-26. Review.
 43. De Leon J, Tracy J, McCann E, Mc Grory A, Diaz FJ.
Schizophrenia and tobacco smoking: a replication study in another US psychiatric hospital.
Schizophr Res. 2002 Jul 1; 56 (1-2): 55-65.
 44. De Luca V, Mueller DJ, Tharmalingam S, King N, Kennedy JL.
Analysis of the novel TPH 2 gene in bipolar disorder and suicidality.
Mol Psychiatry. 2004 Oct; 9 (10): 896-7.
 45. De Luca V, Voineskos D, Wong GW, Shinkai T, Rothe C, Strauss J, Kennedy JL.
Promoter polymorphism of second tryptophan hydroxylase isoform (TPH 2) in schizophrenia and suicidality.
Psychiatry Res. 2005 Apr 15; 134 (2): 195-8.
 46. De Luca V, Likhodi O, Van Tol HH, Kennedy JL, Wong AH.

-
- Gene expression of tryptophan hydroxylase 2 in postmortem brain of suicide subjects.
Int J Neuropsychopharmacol. 2006 Feb; 9 (1): 21-5.
47. Diekstra RF.
Suicidal behavior and depressive disorders in adolescents and young adults.
Neuropsychobiology. 1989; 22 (4): 194-207. Review
48. Dombrowski JJ, Lambooy JP.
Sarcosine dehydrogenase and the vital economy of hepatic mitochondria utilizing riboflavin homologs.
Int J Biochem. 1981; 13 (2): 171-8.
49. Dong C, Sanchez LE, Price RA.
Relationship of obesity to depression: a family-based study.
Int J Obes Relat Metab Disord. 2004 Jun; 28 (6): 790-5.
50. Du L, Faludi G, Palkovits M, Bakish D, Hrdina PD.
Tryptophan hydroxylase gene 218A/C polymorphism is not associated with depressed suicide.
Int J Neuropsychopharmacol. 2000 Sep; 3 (3): 215-220.
51. Du L, Faludi G, Palkovits M, Bakish D, Hrdina PD.
Serotonergic genes and suicidality.
Crisis. 2001; 22 (2): 54-60.
52. Ehrlich S, Franke L, Schneider N, Salbach-Andrae H, Schott R, Craciun EM, Pfeiffer E, Uebelhack R, Lehmkuhl U.
Aromatic amino acids in weight-recovered females with anorexia nervosa.
Int J Eat Disord. 2009 Mar; 42 (2): 166-72.
53. Engstrom G, Alling C, Gustavsson P, Orelund L, Traskman-Bendz L.
Clinical characteristics and biological parameters in temperamental clusters of suicide attempters.
J Affect Disord. 1997 Jun; 44 (1): 45-55.
54. Eriksson M, Berggren U, Fahlke C, Engel J, Balldin J.
Platelet monoamine oxidase B (MAO-B) activity and its relationship to DL-fenfluramine-induced prolactin response in healthy men.
J Neural Transm. 2006 Jan, 113 (1): 33-41.
55. Fahlke C, Garpenstrand H, Orelund L, Suomi SJ, Higley JD.
Platelet monoamine oxidase activity in a nonhuman primate model of type 2 excessive alcohol consumption.

-
- Am J Psychiatry. 2002 Dec; 159 (12): 2107.
56. Farren CK, Clare AW, Tipton KF, Dinan TG.
Platelet MAO activity in subtypes of alcoholics and control in homogenous population.
J Psychiatr Res 1998; 32: 49–54.
57. Farren CK, Tipton KF.
Trait markers for alcoholism: clinical utility.
Alcohol Alcohol 1999; 34: 649–665.
58. Fernstrom JD, Fernstrom MH.
Tyrosine, phenylalanine, and catecholamine synthesis and function in the brain.
J Nutr. 2007 Jun; 137 (6 Suppl 1): 1539S-1547S; discussion 1548S. Review.
59. Fleissner A, Seifert R, Schneider K, Eckert W, Fuisting B.
Platelet Monoamino Oxidase Activity and Schizophrenia-A Myth that Refuses to Die?
Eur Arch Psychiatr Neurol Sci (1987) 237: 8-15
60. Fowler CJ, Tipton KF, MacKay AV, Youdim MB.
Human platelet monoamine oxidase – a useful enzyme in the study of psychiatric disorders?
Neuroscience. 1982 Jul; 7 (7): 1577-94.
61. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Pappas N, Logan J, MacGregor R, Alexoff D, Shea C, Schlyer D, Wolf AP, Warner D, Zezulkova I, Cilento R.
Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers.
Nature. 1996 Feb 22; 379 (6567): 733-6.
62. Fowler JS, Wang GJ, Volkow ND, Franceschi D, Logan J, Pappas N, Shea C, MacGregor RR, Garza V.
Maintenance of brain monoamine oxidase B inhibition in smokers after overnight cigarette abstinence.
Am J Psychiatry. 2000 Nov; 157 (11): 1864-6.
63. Fowler JS, Logan J, Wang GJ, Volkow ND.
Monoamine oxidase and cigarette smoking.
Neurotoxicology. 2003 Jan; 24 (1): 75-82.
64. Garpenstrand H, Ekblom J, Forslund K, Rylander G, Oreland L.
Platelet monoamine oxidase activity is related to MAOB intron 13 genotype.
J Neural Transm. 2000; 107 (5): 523-30.
65. Gelenberg AJ, De Leon J, Evins AE, Parks JJ, Rigotti NA.
Smoking cessation in patients with psychiatric disorders.

-
- J Clin Psychiatry. 2007 Sep; 68 (9): 1404-10.
66. Gottfries CG, Oreland L, Wiberg A, Winblad B.
Lowered monoamine oxidase activity in brains from alcoholic suicides.
J Neurochem. 1975 Nov; 25 (5): 667-73.
67. Gottfries CG, von Knorring L, Oreland L.
Platelet monoamine oxidase activity in mental disorders: 2. Affective psychoses and suicidal behavior.
Prog Neuropsychopharmacol. 1980; 4 (2): 185-92.
68. Grant BF, Hasin DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA.
Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions.
Arch Gen Psychiatry. 2004 Nov; 61 (11): 1107-15.
69. Green AR, Youdim MB.
Effects of monoamine oxidase inhibition by clorgyline, deprenil or tranylcypromine on 5-hydroxytryptamine concentrations in rat brain and hyperactivity following subsequent tryptophan administration.
Br J Pharmacol. 1975 Nov; 55 (3): 415-22.
70. Grote SS, Moses SG, Robins E, Hudgens RW, Croninger AB.
A study of selected catecholamine metabolizing enzymes: a comparison of depressive suicides and alcoholic suicides with controls.
J Neurochem. 1974 Oct; 23 (4): 791-802.
71. Han L, Nielsen DA, Rosenthal NE, Jefferson K, Kaye W, Murphy D, Altemus M, Humphries J, Cassano G, Rotondo A, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D.
No coding variant of the tryptophan hydroxylase gene detected in seasonal affective disorder, obsessive-compulsive disorder, anorexia nervosa, and alcoholism.
Biol Psychiatry. 1999 Mar 1; 45(5): 615-9.
72. Harro J, Fischer K, Vansteelandt S, Harro M.
Both low and high activities of platelet monoamine oxidase increase the probability of becoming a smoker.
Eur Neuropsychopharmacol. 2004 Jan; 14 (1): 65-9.
73. Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N.
Psychiatrie der Gegenwart, 2000, Band 6, 4. Auflage, Kap. 9 (M.J. Kelleher et al)
74. Hintikka J, Pesonen T, Saarinen P, Tanskanen A, Lehtonen J, Viinamaki H.
Suicidal ideation in the Finnish general population. A 12-month follow-up study.

-
- Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2001 Dec; 36 (12): 590-4.
75. Hrdina PD.
A new biological test for suicidality?
J Psychiatry Neurosci. 1996 Jul; 21 (4): 233-4.
76. Hsu YP, Powell JF, Sims KB, Breakefield XO.
Molecular genetics of the monoamine oxidases.
J Neurochem. 1989 Jul; 53 (1): 12-8. Review.
77. Huether G, Hajak G, Reimer A, Poeggeler B, Blömer M, Rodenbeck A, Rüter E.
The metabolic fate of infused L-tryptophan in men: possible clinical implications of the accumulation of circulating tryptophan and tryptophan metabolites.
Psychopharmacology (1992) 109: 422-432.
78. Hüther G und Rüter E.
Das Serotonerge System.
UNI-MED Science , 2000.
79. Hughes JH, Dunne F, Young AH.
Effects of acute tryptophan depletion on mood and suicidal ideation in bipolar patients symptomatically stable on lithium.
Br J Psychiatry. 2000 Nov; 177: 447-51.
80. Hughes JR.
Smoking and suicide: a brief overview.
Drug Alcohol Depend. 2008 Dec 1; 98 (3): 169-78.
81. Karlson Peter, Doenecke Detlef, Koolmann Jan
Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler, 1994, 14. Auflage, Kap.7/18
82. Karow Thomas, Lang-Roth Ruth
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2005, 13. Auflage, Kap. 2/4/7
83. Khan A, Lee E, Dager S, Hyde T, Raisys V, Avery D, Dunner D.
Platelet MAO-B activity in anxiety and depression.
Biol Psychiatry. 1986 Jul; 21 (8-9): 847-9.
84. Koller G, Preuss UW, Bottlender M, Wenzel K, Soyka M.
Impulsivity and aggression as predictors of suicide attempts in alcoholics.
Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2002 Aug; 252 (4): 155-60.

-
85. Lauterbach E, Brunner J, Hawellek B, Lewitzka U, Ising M, Bondy B, Rao ML, Frahnert C, Rujescu D, Muller-Oerlinghausen B, Schley J, Heuser I, Maier W, Hohagen F, Felber W, Bronisch T.
Platelet 5-HT (2A) receptor binding and tryptophan availability in depression are not associated with recent history of suicide attempts but with personality traits characteristics for suicidal behavior.
J Affect Disord. 2006 Mar; 91(1):57-62
86. Leboyer M, Slama F, Siever L, Bellivier F.
Suicidal disorders: a nosological entity per se?
Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2005 Feb 15; 133C (1): 3-7. Review.
87. Levens S, Dyer AM, Zubritzky C, Knott K, Oslin DW.
Gambling among older, primary-care patients: an important public health concern.
Am J Geriatr Psychiatry. 2005 Jan; 13 (1): 69-76.
88. Lewis A, Miller JH, Lea RA.
Monoamine oxidase and tobacco dependence.
Neurotoxicology. 2007 Jan; 28 (1): 182-95.
89. Lewitzka U, Müller-Oerlinghausen B, Felber W, Brunner J, Hawellek B, Rujescu D, Ising M, Lauterbach E, Broocks A, Bondy B, Rao ML, Frahnert C, Heuser I, Hohagen F, Maier W, Bronisch T.
Is MAO-B activity in platelets associated with the occurrence of suicidality and behavioural personality traits in depressed patients?
Acta Psychiatr Scand. 2008 Jan; 117 (1): 41-9.
90. Löffler Georg, Petrides Petro E
Biochemie und Pathobiochemie, 1998, 6. Auflage, Kap. 19/23/25/28/31/33
91. Magnusson PK, Rasmussen F, Lawlor DA, Tynelius P, Gunnell D.
Association of body mass index with suicide mortality: a prospective cohort study of more than one million men.
Am J Epidemiol. 2006 Jan 1; 163 (1): 1-8.
92. Makikyro TH, Hakko HH, Timonen MJ, Lappalainen JA, Ilomaki RS, Marttunen MJ, Laksy K, Rasanen PK.
Smoking and suicidality among adolescent psychiatric patients.
J Adolesc Health. 2004 Mar; 34 (3): 250-3.
93. Malone KM, Wateraux C, Haas GL, Cooper TB, Li S, Mann JJ.

-
- Cigarette smoking, suicidal behavior, and serotonin function in major psychiatric disorders.
Am J Psychiatry. 2003 Apr; 160 (4): 773-9.
94. Mann JJ, Stanley M.
Postmortem monoamine oxidase enzyme kinetics in the frontal cortex of suicide victims and controls.
Acta Psychiatr Scand. 1984 Feb; 69 (2): 135-9.
95. Mann JJ.
Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior.
Neuropsychopharmacology. 1999 Aug; 21 (2 Suppl): 99S-105S.
96. Mann JJ, Brent DA, Arango V.
The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system.
Neuropsychopharmacology. 2001 May; 24 (5): 467-77.
97. Mather AA, Cox BJ, Enns MW, Sareen J.
Associations of obesity with psychiatric disorders and suicidal behaviors in a nationally representative sample.
J Psychosom Res. 2009 Apr; 66 (4): 277-85.
98. Meltzer HY, Arora RC.
Platelet markers of suicidality.
Ann N Y Acad Sci. 1986; 487: 271-80.
99. Mendelson SD.
The current status of the platelet 5-HT(2A) receptor in depression.
J Affect Disord. 2000 Jan-Mar; 57 (1-3): 13-24.
100. Modai I, Apter A, Meltzer M, Tyano S, Walevski A, Jerushalmy Z.
Serotonin uptake by platelets of suicidal and aggressive adolescent psychiatric inpatients.
Neuropsychobiology. 1989; 21 (1): 9-13.
101. Moore P, Landolt HP, Seifritz E, Clark C, Bhatti T, Kelsoe J, Rapaport M, Gillin JC.
Clinical and physiological consequences of rapid tryptophan depletion.
Neuropsychopharmacology 23: 601-622, 2000.
102. Müller-Oerlinghausen B, Roggenbach J, Franke L
Serotonergic platelet markers of suicidal behavior – do they really exist?
J Affect Disord. 2004 Apr; 79 (1-3): 13-24.

-
103. Müller-Spahn Franz, Hoffmann-Richter Ulrike.
Psychiatrische Notfälle, 2000, Kap. 2
 104. Mukamal KJ, Kawachi I, Miller M, Rimm EB.
Body mass index and risk of suicide among men.
Arch Intern Med. 2007 Mar 12; 167 (5): 468-75.
 105. Murphy DL, Donnelly C.
Proceedings: Monoamine oxidase in man: enzyme characteristics in human platelets, plasma, and other human tissues.
Psychopharmacol Bull. 1974 Jul; 10 (3): 10-1.
 106. Murphy DL, Belmaker R, Carpenter WT, Wyatt RJ.
Monoamine oxidase in chronic schizophrenia: Studies of hormonal and other factors affecting enzyme activity.
Br J Psychiatry. 1977 Feb; 130: 151-8.
 107. Murphy DL, Aulakh C, Mazzola-Pomietto P, Briggs NC.
Neuroendocrine responses to serotonergic agonists as indices of the functional status of central serotonin neurotransmission in humans: a preliminary comparative analysis of neuroendocrine endpoints versus other endpoint measures.
Behav Brain Res. 1996; 73 (1-2): 209-14. Review.
 108. Nemeroff CB
Augmentation regimens for depression.
J Clin Psychiatry, 1991 May; 52 Suppl: 21-7
 109. Neuger J, El Khoury A, Kjellman BF, Wahlund B, Aberg-Wistedt A, Stain-Malmgren R.
Platelet serotonin functions in untreated major depression.
Psychiatry Res. 1999 Feb 22; 85 (2): 189-98.
 110. Nielsen DA, Virkkunen M, Lappalainen J, Eggert M, Brown GL, Long JC, Goldman D, Linnoila M.
A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism.
Arch Gen Psychiatry. 1998 Jul; 55 (7): 593-602.
 111. Norman TR, Chamberlain KG, French MA, Burrows GD.
Platelet monoamine oxidase activity and cigarette smoking.
J Affect Disord. 1982 Mar; 4 (1): 73-7.
 112. Orelund L, Wiberg A, Asberg M, Träskman L, Sjöstrand L, Thorén P, Bertilsson L, Tybring G.

-
- Platelet MAO activity and monoamine metabolites in cerebrospinal fluid in depressed and suicidal patients and in healthy controls.
Psychiatry Res. 1981 Feb; 4 (1): 21-9.
113. Oreland L, Fowler CJ, Schalling D.
Low platelet monoamine oxidase activity in cigarette smokers.
Life Sci. 1981 Dec 14; 29 (24): 2511-8.
114. Oreland L, Damberg M, Hallman J, Garpenstrand H.
Smoking only explains part of the associations between platelet monoamine oxidase activity and personality.
J Neural Transm. 2002 May; 109 (5-6): 963-75. Review.
115. Oreland L.
Platelet monoamine oxidase, personality and alcoholism: the rise, fall and resurrection.
Neurotoxicology 2004; 25: 79–89.
116. Ostrowitzki S, Rao ML, Redei J, Andres AH.
Concurrence of cortex and platelet serotonin 2 receptor binding characteristics in the individual and the putative regulation by serotonin.
J Neural Transm Gen Sect. 1993; 93 (1): 27-35.
117. Pandey GN, Fawcett J, Gibbons R, Clark DC, Davis JM.
Platelet monoamine oxidase in alcoholism.
Biol Psychiatry. 1988 May; 24 (1): 15-24.
118. Pardridge WM.
Blood-brain barrier carrier-mediated transport and brain metabolism of amino acids.
Neurochem Res. 1998 May; 23 (5): 635-44
119. Patten CA, Hurt RD, Offord KP, Croghan IT, Gomez-Dahl LC, Kottke TE, Morse RM, Joseph Melton L.
Relationship of tobacco use to depressive disorders and suicidality among patients treated for alcohol dependence.
Am J Addict. 2003 Jan-Feb; 12 (1): 71-83.
120. Pfaff JJ, Almeida OP
Detecting suicidal ideation in older patients: identifying risk factors within the general practice setting.
Br J Gen Pract. 2005 Apr; 55 (513): 269-73.
121. Pfeifer WH.
Etymologisches Wörterbuch des Deutschen.

-
- Berlin: Akademie Verlag (1993)
122. Pivac N, Muck-Seler D, Kozaric-Kovacic D, Mustapic M, Nenadic-Sviglin K, Dezeljin M.
Platelet monoamine oxidase in alcoholism.
Psychopharmacology (Berl). 2005 Oct; 182 (1): 194-6.
123. Potenza MN, Steinberg MA, McLaughlin SD, Wu R, Rounsaville BJ, Krishnan-Sarin S, George TP, O'Malley SS.
Characteristics of tobacco-smoking problem gamblers calling a gambling helpline.
Am J Addict. 2004 Oct-Dec; 13 (5): 471-93.
124. Potkin SG, Alphas L, Hsu C, Krishnan KR, Anand R, Young FK, Meltzer H, Green A; InterSePT Study Group.
Predicting suicidal risk in schizophrenic and schizoaffective patients in a prospective two-year trial.
Biol Psychiatry. 2003 Aug 15; 54 (4): 444-52.
125. Psychrembel, *Klinisches Wörterbuch*, 1996, 256. Auflage
126. Rahn Ewald, Mahnkopf Angela.
Lehrbuch der Psychiatrie für Studium und Beruf, 2005
127. Rao ML, Hawellek B, Papassotiropoulos A, Deister A, Frahnert C.
Upregulation of the platelet Serotonin 2A receptor and low blood serotonin in suicidal psychiatric patients.
Neuropsychobiology. 1998; 38 (2): 84-9.
128. Reist C, Haier RJ, DeMet E, Chicz-DeMet A.
Platelet MAO activity in personality disorders and normal controls.
Psychiatry Res. 1990 Sep; 33 (3): 221-7. Erratum in: *Psychiatry Res* 1991 Jan; 36 (1): 113.
129. Robinson DS, Lovenberg W, Keiser H, Sjoerdsma A.
Effects of drugs on human blood platelet and plasma amine oxidase activity in vitro and in vivo.
Biochem Pharmacol. 1968 Jan; 17 (1): 109-19.
130. Robinson DS, Davis JM, Nies A, Ravaris CL, Sylvester D.
Relation of sex and aging to monoamino oxidase activity in human brain, plasma and platelets.
Arch Gen Psychiat 24 (1971) 24: 536-539.
131. Roca P, Proenza AM, Palou A.

-
- Sex differences in the effect of obesity on human plasma tryptophan/large neutral amino acid ratio.
Ann Nutr Metab. 1999; 43 (3): 145-51.
132. Roche Lexikon Medizin, 1998, 4. Auflage
133. Rodríguez MJ, Saura J, Billett E, Finch C, Mahy N.
MAO-A and MAO-B localisation in human lung and spleen.
Neurobiology (Bp). 2000; 8 (3-4): 243-8.
134. Rodríguez MJ, Saura J, Finch CC, Mahy N, Billett EE.
Localization of monoamine oxidase A and B in human pancreas, thyroid, and adrenal glands.
J Histochem Cytochem. 2000 Jan; 48 (1): 147-51.
135. Rodríguez MJ, Saura J, Billett EE, Finch CC, Mahy N.
Cellular localization of monoamine oxidase A and B in human tissues outside of the central nervous system.
Cell Tissue Res. 2001 May; 304 (2): 215-20.
136. Roggenbach J, Müller-Oerlinghausen B, Franke L, Uebelhack R, Blank S, Ahrens B.
Peripheral serotonergic markers in acutely suicidal patients. 1. Comparison of serotonergic platelet measures between suicidal individuals, nonsuicidal patients with major depression and healthy subjects.
J Neural Transm. 2007; 114 (4): 479-87.
137. Rose JE, Behm FM, Ramsey C, Ritchie JC Jr.
Platelet monoamine oxidase, smoking cessation, and tobacco withdrawal symptoms.
Nicotine Tob Res. 2001 Nov; 3 (4): 383-90.
138. Roy A, Nielsen D, Rylander G, Sarchiapone M, Segal N.
Genetics of suicide in depression.
J Clin Psychiatry. 1999; 60 Suppl 2: 12-7; discussion 18-20, 113-6.
139. Roy A, Rylander G, Forslund K, Asberg M, Mazzanti CM, Goldman D, Nielsen DA.
Excess tryptophan hydroxylase 17 779C allele in surviving cotwins of monozygotic twin suicide victims.
Neuropsychobiology. 2001; 43 (4): 233-6.
140. Russo S, Kema IP, Fokkema MR, Boon JC, Willemse PHB, De Vries EGE, Den Boer JA, Korf J.
Tryptophan as a link between Psychopathology and somatic states.
Psychosomatic Medicine 65: 665-671 (2003).

-
141. Sandler M, Reveley MA, Glover V.
Human platelet monoamine oxidase activity in health and disease: A review.
J Clin Pathol 34 (1981) 292-302.
142. Sandyk R
L-tryptophan in neuropsychiatric disorders: a review.
Intern. J. Neuroscience, 1992, Vol. 67: 127-144.
143. Sastre M, García-Sevilla JA.
Densities of 12-imidazoline receptors, alpha 2-adrenoceptors and monoamine oxidase B
in brains of suicide victims.
Neurochem Int. 1997 Jan; 30 (1): 63-72.
144. Saura J, Bleuel Z, Ulrich J, Mendelowitsch A, Chen K, Shih JC, Malherbe P, Da
Prada M, Richards JG.
Molecular neuroanatomy of human monoamine oxidases A and B
revealed by quantitative enzyme radioautography and in situ hybridization
histochemistry.
Neuroscience. 1996 Feb; 70 (3): 755-74.
145. Schaller S, Schmidtke A.
(1991): Strukturell und funktional abweichende Familienverhältnisse
und suizidales Verhalten.
In: W. Felber & C. Reimer (Hrsg):
Klinische Suizidologie - Praxis und Forschung (pp. 61-82),
Berlin – Heidelberg - New York: Springer.
146. Schmidtke A, Häfner H.
Facilitation of suicide motivation and suicidal behavior by fictional models. Sequelae of
the television series "Death of a student".
Nervenarzt. 1986 Sep; 57 (9): 502-10.
147. Schmidtke A, Bille-Brahe U, DeLeo D, Kerkhof A.
Suicidal Behaviour in Europe: Results from the WHO/Euro Multicentre Study on
Suicidal Behaviour.
Göttingen: Hogrefe. 2002.
148. Schooler C, Zahn TP, Murphy DL, Buchsbaum MS.
Psychological correlates of monoamine oxidase activity in normals.
J Nerv Ment Dis. 1978 Mar; 166 (3): 177-86.
149. Sher L, Oquendo MA, Galfalvy HC, Grunebaum MF, Burke AK, Zalsman G, Mann JJ

-
- The relationship of aggression to suicidal behavior in depressed patients with a history of alcoholism.
Addict Behav., 2005 Jul; 30(6): 1144-53.
150. Sherif F, Marcusson J, Orelund L.
Brain gamma-aminobutyrate transaminase and monoamine oxidase activities in suicide victims.
Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1991; 241 (3): 139-44.
151. Simon GE, Ludman EJ, Linde JA, Operskalski BH, Ichikawa L, Rohde P, Finch EA, Jeffery RW.
Association between obesity and depression in middle-aged women.
Gen Hosp Psychiatry. 2008 Jan-Feb; 30 (1): 32-9.
152. Simonsson P, Träskman-Bendz L, Alling C, Orelund L, Regnéll G, Ohman R.
Peripheral serotonergic markers in patients with suicidal behavior.
Eur Neuropsychopharmacol. 1991 Dec; 1 (4): 503-10.
153. Simpson GM, Shih JC, Chen K, Flowers C, Kumazawa T, Spring B.
Schizophrenia, Monoamine Oxidase Activity, and Cigarette Smoking.
Neuropsychopharmacology, Volume 20, Issue 4: 392-394, Apr 1999.
154. Snell LD, Glanz J, Tabakoff B.
Relationships between effects of smoking, gender, and alcohol dependence on platelet monoamine oxidase-B: activity, affinity labeling, and protein measurements.
Alcohol Clin Exp Res, Volume 26 (7). July 2002. 1105-1113.
155. Sokolov ST, Kutcher SP, Joffe RT
Basal thyroid indices in adolescent depression and bipolar disorder.
J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1994 May; 33(4): 469-75
156. Soloff PH, Cornelius J, Foglia J, George A, Perel JM.
Platelet MAO in borderline personality disorder.
Biol Psychiatry. 1991 Mar 1; 29 (5): 499-502.
157. Soubrié P.
Serotonergic neurons and behavior.
J Pharmacol. 1986 Apr-Jun; 17 (2): 107-12. Review. French.
158. 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, Nothen M, Oruc L, Papadimitriou G, Propping P, Schulze T, Serretti A, Shapira B, Smeraldi E, Stefanis C, Thomson M, Van Broeckhoven C, Mendlewicz J.

-
- Tryptophan hydroxylase polymorphism and suicidality in unipolar and bipolar affective disorders: a multicenter association study.
Biol Psychiatry. 2001 Mar 1; 49 (5): 405-9.
159. Spreux-Varoquaux O, Alvarez JC, Berlin I, Batista G, Despierre PG, Gilton A, Cremniter D.
Differential abnormalities in plasma 5-HIAA and platelet serotonin concentrations in violent suicide attempters. Relationships with impulsivity and depression.
Life Sciences 69 (2001): 647-657.
160. Stefulj J, Kubat M, Balija M, Jernej B.
TPH gene polymorphism and aging: Indication of combined effect on the predisposition to violent suicide.
Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2006 Mar 5; 141 (2): 139-41.
161. Straub R, Wolfersdorf M, Keller F, Hole G.
Personality, motivation and affect as modulating factors in suicidal behavior of depressed women.
Fortschr Neurol Psychiatr. 1992 Feb; 60 (2): 45-53.
162. Sudak HC.
Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th Edition.
New York: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. Psychiatric emergencies.
163. Sullivan JL, Baenziger JC, Wagner DL, Rauscher FP, Nurnberger JI, Holmes JS.
Platelet MAO in subtypes of alcoholism.
Biol Psychol 1990; 27: 911-922.
164. Suominen K, Isometsä E, Henriksson M, Ostamo A, Lönnqvist J.
Hopelessness, impulsiveness and intent among suicide attempters with major depression, alcohol dependence, or both.
Acta Psychiatr Scand. 1997 Aug; 96 (2): 142-9.
165. Transkanen A, Viinamaki H, Hintikka J, Koivumaa-Honkanen HT, Lehtonen J.
Smoking and suicidality among psychiatric patients.
Am J Psychiatry. 1998 Jan; 155 (1): 129-30.
166. Tripodianakis J, Markianos M, Sarantidis D, Istikoglou C, Andara A, Bistolaki E. Platelet monoamine oxidase in attempted suicide. Relations to sex, psychiatric diagnosis, mode of attempt, and previous attempts.
Eur Psychiatry. 1995; 10 (1): 44-8.
167. Tripodianakis J, Markianos M, Sarantidis D, Spyropoulou G, Taktikou V, Bistolaki E.

-
- Platelet MAO activity in patients with dysthymic disorder.
Psychiatry Res. 1998 May 8; 78 (3): 173-8.
168. Tripodianakis J, Markianos M, Sarantidis D, Leotsakou C.
Neurochemical variables in subjects with adjustment disorder after suicide attempts.
Eur Psychiatry. 2000 May; 15 (3): 190-5.
169. Uebelhack R, Franke L, Schewe HJ.
Inhibition of platelet MAO-B by kavapyrone-enriched extract from Piper methysticum Forster (kava-kava).
Pharmacopsychiatry. 1998 Sep; 31 (5): 187-92.
170. Van Praag HM.
Biochemical and psychopathological predictors of suicidality.
Bibl Psychiatr. 1982; 162: 42-60.
171. Verkes RJ, Kerkhof GA, Beld E, Hengeveld MW, Van Kempen GM.
Suicidality, circadian activity rhythmus and platelet serotonergic measures in patients with recurrent suicidal behaviour.
Acta Psychiatr Scand. 1996 Jan; 93 (1): 27-34.
172. Verkes RJ, Pijl H, Meinders AE, Van Kempen GM.
Borderline personality, impulsiveness, and platelet monoamine measures in bulimia nervosa and recurrent suicidal behavior.
Biol Psychiatry. 1996 Aug 1; 40 (3): 173-80.
173. Verkes RJ, Fekkes D, Zwinderman AH, Hengeveld MW, Van der Mast RC, Tuyl JP, Kerkhof AJ, Van Kempen GM.
Platelet serotonin and (3H) paroxetine binding correlate with recurrence of suicidal behaviour.
Psychopharmacology (Berl). 1997 Jul; 132 (1): 89-94.
174. Verkes RJ, Van der Mast RC, Kerkhof AJ, Fekkes D, Hengeveld MW, Tuyl JP, Van Kempen GM.
Platelet serotonin, monoamine oxidase activity, and [3H]paroxetine binding related to impulsive suicide attempts and borderline personality disorder.
Biol Psychiatry. 1998 May 15; 43 (10): 740-6.
175. Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hortnagl H, Voits M, Fink H, Bader M.
Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform.
Science 299 (2003), p.76.

-
176. Warwick Daw E, Rice JP, Anthenelli RM, Schuckit MA, Tipp J, Saccone NL, Reich T, Nurnberger JI Jr, Li T.
A bootstrapped commingling analysis of platelet monoamine oxidase activity levels corrected for cigarette smoking.
Psychiatr Genet, Volume 11 (4). Dec. 2001. 177-185.
177. Welz R und Häfner H.
(1984): Imitation und Kontagiosität bei Selbstmordhandlungen. Eine empirische Untersuchung über Selbstmordhandlungen im Freundes- und Familienkreis.
In: Welz R und Möller HJ. (Hrsg.) (1984): Bestandsaufnahme der Suizidforschung. Epidemiologie, Prävention und Therapie. Regensburg. S.63-76.
178. White MA, Grilo CM.
Ethnic differences in the prediction of eating and body image disturbances among female adolescent psychiatric inpatients.
Int J Eat Disord. 2005 Jul; 38 (1): 78-84.
179. Wiberg A, Gottfries CG, Orelund L.
Low platelet monoamine oxidase activity in human alcoholics.
Med Biol. 1977 Jun; 55 (3): 181-6.
180. Winblad B, Gottfries CG, Orelund L, Wiberg A.
Monoamine oxidase in platelets and brains of non-psychiatric and non-neurological geriatric patients.
Med Biol. 1979 Apr; 57 (2): 129-32.
181. Wolfersdorf M, Brüniger H, Freeman G, Geldmacher C, Giese T, Heydt G, Keller F, Mäulen B, Neher F, Potschigman B, Rommel U, Schwemmler U, Vogel R, Vogl W-D, Waaser F, Weiskittel J, Zlatnikowa J, Hole G.
Suizid in psychiatrischen Krankenhäusern. Ausgewählte Ergebnisse der Baden-Württembergischen Kliniksuizid-Verbundstudie.
Nervenheilkunde 1992; 11: 28-31.
182. Wurtman RJ, Wurtman JJ, Regan MM, McDermott JM, Tsay RH, Breu JJ.
Effects of normal meals rich in carbohydrates or proteins on plasma tryptophan and tyrosine ratios.
Am J Clin Nutr. 2003 Jan; 77 (1): 128-32.
183. Yong VW, Perry TL.
Monoamine oxidase B, smoking, and Parkinson's disease.
J Neurol Sci. 1986 Feb; 72 (2-3): 265-72.

-
184. Youdim MB, Bakhle YS.
Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness.
Br J Pharmacol. 2006 Jan; 147 Suppl 1: S287-96. Review.
185. Zalsman G, Frisch A, King RA, Pauls DL, Grice DE, Gelernter J, Alsobrook J, Michaelovsky E, Apter A, Tyano S, Weizman A, Leckman JF.
Case control and family-based studies of tryptophan hydroxylase gene A218C polymorphism and suicidality in adolescents.
Am J Med Genet. 2001 Jul 8; 105 (5): 451-7.
186. Zalsman G, Frisch A, Baruch-Movshovits R, Sher L, Michaelovsky E, King RA, Fischel T, Hermesh H, Goldberg P, Gorlyn M, Misgav S, Apter A, Tyano S, Weizman A.
Family-based association study of 5-HT (2A) receptor T102C polymorphism and suicidal behavior in Ashkenazi inpatient adolescents.
Int J Adolesc Med Health. 2005 Jul-Sep; 17 (3): 231-8.

8. Anhang

8.1. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst zu haben. Die vorliegende Arbeit stellt auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dar. Es wurden keine anderen, als die angegebenen Hilfsmittel und Quellen verwendet.

8.2. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8.3. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinen geschätzten Betreuern, Herrn Prof. Dr. Uebelhack, für die Vergabe des Themas, sowie Frau Dr. Franke für die ausgesprochen sachkundige, wissenschaftliche Beratung und die geduldige, freundliche Betreuung. Zudem möchte ich mich bei Herrn Schewe für die Unterstützung bei statistischen Fragestellungen bedanken.

Mein besonderer Dank gilt auch meiner Freundin und Kollegin Tatjana Minx, die mir die Aufnahme dieser Arbeit ermöglicht hat. Des Weiteren danke ich Herrn Stefan Hehmke für die freundliche Unterstützung bei der Formatierung, Frau Antje Röhr für viele hilfreiche Hinweise und meiner Familie und Freunden für die geistige Unterstützung und den Beistand.