

**Thrombozytäre Serotoninkonzentration und Serotoninaufnahme  
bei Kindern und Jugendlichen –  
Korrelation zu depressivem, aggressivem und suizidalem Verhalten**

**D i s s e r t a t i o n**

**zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)**

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Von Manja Kujau  
geboren am 22.12.1973 in Greiz

**Gutachter:**

- 1. Prof. Dr. B. Blanz, Jena**
- 2. Prof. Dr. K.-J. Bär, Jena**
- 3. Prof. Dr. G. Schulte-Körne, München**

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.12. 2007**

## **VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN:**

BDI	Beck's Depression Inventory
CDI	Children's Depression Inventory
CSF	Liquor cerebrospinalis
DIKJ	Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche
EAS	Erfassungsbogen für aggressives Verhalten in konkreten Situationen
FAF	Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren
Gpt	Gigapartikel
Km	Affinitätskonstante des Serotonintransporters
MAO	Monoaminoxidase
PFP	platelet free plasma
PRP	platelet rich plasma
PR	Prozentrang
SSRI	Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer
Thr.	Thrombozyten
TRP	Tryptophan
Vmax	Maximalgeschwindigkeit der Serotoninaufnahme
ZNS	Zentralnervensystem
5-HIAA	5-Hydroxyindolessigsäure
5-HT/ 5HT	Serotonin

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>6</b>
<b>2.</b>	<b>EINLEITUNG UND VORAUSSETZUNG .....</b>	<b>8</b>
2.1	Einführung .....	8
2.2	Synthese, Abbaumechanismen und Metabolismus .....	9
2.3	Funktion und Bedeutung des zentralen serotonergen Systems .....	10
2.4	Funktion und Bedeutung des peripheren serotonergen Systems .....	11
2.5	Der Thrombozyt als peripheres Modell für Neurone .....	12
2.6	Funktion und Bedeutung des thrombozytären Serotonintransporters .....	13
2.7	Serotonerge Veränderungen bei psychischen Erkrankungen .....	14
2.7.1	Überblick .....	14
2.7.2	Depressive Störungen und Depressivität .....	15
2.7.3	Suizidalität .....	17
2.7.4	Expansive Störungen und Aggressivität .....	18
<b>3.</b>	<b>FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>20</b>
<b>4.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>21</b>
4.1	Stichprobe .....	21
4.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien .....	21
4.1.2	Einteilung in Diagnosegruppen .....	21
4.2	Psychometrische Testverfahren .....	23
4.2.1	Erfassung der Depressivität .....	23
4.2.1.1	Das Depressions-Inventar für Kinder und Jugendliche (DIKJ) .....	23
4.2.1.2	Reliabilität und Validität des DIKJ .....	24
4.2.1.3	Alters-, Geschlechts- und Schulformeffekte .....	25
4.2.1.4	Anwendungskriterien adaptiert auf die Studienpopulation .....	26
4.2.2	Erfassung der Aggressivität .....	26
4.2.2.1	Der Erfassungsbogen für aggressives Verhalten in konkreten Situationen (EAS) ...	26
4.2.2.2	Der Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren (FAF) .....	27
4.2.2.3	Anwendungskriterien und- modus in der Studie .....	29
4.3	Untersuchungsablauf .....	30
4.4	Durchführung der biochemischen Analysen .....	30
4.4.1	Thrombozytenpräparation .....	30
4.4.2	Serotoninbestimmung im Thrombozytensediment .....	31
4.4.3	Aufnahmekinetik .....	30
4.4.3.1	Berechnungsgrundlagen und Vorbereitung der 5HT-Zusätze .....	32
4.4.3.2	Thrombozytäre Serotoninaufnahme .....	34
4.5	Statistische Auswertungsverfahren .....	34
<b>5.</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>35</b>
5.1	Klinische Daten .....	35
5.1.1	Psychopathologische Daten im Überblick .....	35
5.1.2	Depressivität .....	35

5.1.3	Aggressivität.....	36
5.1.4	Suizidalität.....	36
5.1.5	Psychopathologische Daten in den Diagnosegruppen.....	37
5.2	Thrombozytärer Serotoningehalt.....	39
5.2.1	Gesamtpopulation.....	39
5.2.1.1	Abhängigkeit von Alter und Geschlecht .....	39
5.2.1.2	Thrombozytenzahlen im Vollblut.....	40
5.2.1.3	Thrombozytäres Serotonin und psychometrische Daten.....	40
5.2.1.4	Thrombozytäres Serotonin und Suizidalität .....	41
5.2.2	Diagnosegruppen.....	42
5.2.2.1	Thrombozytäres Serotonin und klinische Diagnose.....	42
5.2.2.2	Thrombozytäres Serotonin und psychometrische Daten.....	43
5.2.2.3	Thrombozytäres Serotonin und Suizidalität bei depressiven Störungen.....	45
5.3	Thrombozytäre Serotoninaufnahme .....	46
5.3.1	Gesamtpopulation.....	46
5.3.1.1	Km und Vmax in der Gesamtpopulation.....	46
5.3.1.2	Vergleich der Subgruppen niedrigen und hohen Ausprägungsgrades psychopathologischer Parameter .....	47
5.3.1.3	Differenzierung nach Vmax mit Vergleich der klinischen Parameter .....	48
5.3.1.4	Differenzierung nach Suizidalität mit Vergleich der serotonergen Aufnahmen .....	50
5.3.2	Diagnosegruppen.....	51
5.3.2.1	Vmax und Km in allen Diagnosegruppen .....	51
5.3.2.2	Gegenüberstellung introversive und expansive Störungen .....	55
5.3.2.3	5HT-Aufnahmekinetiken und Suizidalität in der Gruppe der depr. Störungen.....	57
<b>6.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>59</b>
6.1	Serotoningehalt und Serotoninaufnahme bei Kindern und Jugendlichen .....	59
6.2	Thrombozytäres Serotonin und -aufnahme bei depressivem und aggressivem Verhalten im Kindes- und Jugendalter .....	67
6.3	Thrombozytäres Serotonin und -aufnahme sowie psychometrische Daten im Diagnosevergleich .....	71
6.4	Thrombozytäres Serotonin und -aufnahme sowie psychometrische Daten bei Depressiven Störungen.....	74
6.5	Suizidalität in Subgruppe Depressiver Störungen mit relativem Serotoninmangel ..	76
6.6	Thrombozytäres Serotonin und -aufnahme sowie psychometrische Daten bei Suizidalität unabhängig von der klinischen Diagnose.....	78
6.7	Die „Serotoninmangelhypothese der Depression“ im Kindes- und Jugendalter u. deren klinische Relevanz.....	79
6.8	Stärken und Schwächen der Untersuchung .....	82
<b>7.</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNGEN.....</b>	<b>84</b>
<b>8.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>86</b>
<b>9.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>97</b>
	Diagnosenübersicht	
	Datenmatrix	
	Lebenslauf	
	Ehrenwörtliche Erklärung	
	Danksagung	

## 1. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde der Frage nachgegangen, inwieweit ein Zusammenhang zwischen thrombozytärem Serotoningehalt und -aufnahmeverhalten und depressivem, aggressivem bzw. suizidalem Verhalten bei Kindern und Jugendlichen besteht.

Innerhalb von 16 Monaten wurde bei allen stationär aufgenommenen Patienten im Alter von 4 bis 19 Jahren (n=145) die thrombozytäre Serotoninkonzentration mittels Fluoreszenzspektroskopie bestimmt. Weiterhin wurden Maximalgeschwindigkeit  $V_{max}$  und Affinitätskonstante  $K_m$  des Serotonintransportes in die Thrombozyten bestimmt. Die Probenansätze wurden mit verschiedenen Serotoninzusätzen inkubiert und die Werte für  $V_{max}$  und  $K_m$  mittels linearer Regression im Lineweaver-Burk-Plot berechnet. Zeitnah wurden bei einem Teil der Patienten die Ausprägung depressiver (DIKJ) und aggressiver (EAS, FAF) Symptome testpsychologisch erhoben sowie Angaben über die Suizidalität erfasst. Es wurden verschiedene Diagnosegruppen anhand der Kriterien der ICD-10 gebildet: Depressive Störungen (n=13), Anpassungsstörungen (n=9), Angststörungen (n=12), Anorexia nervosa (n=15), Bulimia nervosa (n=4), n.n.bez. Essstörungen (n=4), Hyperkinetische Störungen (n=22), Störungen des Sozialverhaltens (n=36), Schizophrenie (n=3), Übrige (n=27). Die Annahme des Thrombozytenmodells für die zentrale Neurotransmission diente als theoretische Grundlage.

Mit zunehmendem Alter ergab sich ein Abfall des Serotoningehaltes im Thrombozyten. Die männlichen Patienten wiesen höhere Serotoninwerte im Vergleich zu den weiblichen auf. Es bestand eine negative Korrelation zwischen dem thrombozytären Serotonin und dem im DIKJ gemessenen Depressivitätsgrad über alle Diagnosegruppen, wobei die Mädchen höhere Depressivitätsscores zeigten. Unabhängig von der klinischen Diagnose ergaben sich signifikant niedrigere Serotoninkonzentrationen bei den Kindern und Jugendlichen, die unmittelbar vor der stationären Aufnahme einen Suizidversuch unternommen hatten. Hier waren zudem die Aufnahmeparameter  $V_{max}$  und  $K_m$  im Trend vermindert. Auch in der Gruppe der depressiven Störungen kristallisierte sich eine Untergruppe mit signifikant niedrigerem Serotoningehalt heraus, die kurz zuvor einen Suizidversuch verübt hatten. Es konnten keine Korrelationen zwischen Aggressivitätsgrad und sämtlichen Serotoninparametern gefunden werden, wohl aber mit der Ausprägung der Depressivität. Im Diagnosevergleich konnten keine signifikanten Unterschiede weder in den Serotoningehalten noch in den Aufnahmeparametern eruiert werden. Vergleichsweise geringere 5-HT-

Konzentrationen ergaben sich bei Depression, Bulimia nervosa und Schizophrenie. Die Gruppe der Anpassungsstörungen zeigte im Trend neben niedrigeren 5HT-Konzentrationen auch die niedrigsten thrombozytären Aufnahmen.

Die vorliegenden Untersuchungen stützen die Auffassung, dass Depressivität in der Kindheit und Jugend mit einem Mangel an Serotonin im Thrombozyten und möglicherweise in zentralen Strukturen verbunden ist und ein relatives Defizit an Serotonin ein Suizidalitätsmarker sein könnte. Die serotonergen Veränderungen erwiesen sich eher als symptomabhängig, als dass sie nosologischen, diagnoseorientierten Kriterien folgten.

## **2. EINLEITUNG UND VORAUSSETZUNG**

### **2.1 Einführung**

Das serotonerge System ist in besonderer Weise an der Herausbildung, der Stabilisierung und der nutzungsabhängigen Veränderung neuronaler Netzwerke im Gehirn beteiligt. Entgegen historischer Konzepte ergab die neuere Forschung überaus vielseitige aber längst nicht vollständig erklärbare Funktionen. Jene modulierenden Eigenschaften basierend auf einer hohen morphologischen Expansivität sind in fast allen zentral regulierten Leistungen nachweisbar. Besonders bei der Steuerung von Affekten, Emotionen und Motivationen scheint das serotonerge System in der Ätiologie psychischer Störungen eine Rolle zu spielen. Bei aller Unspezifität hat man aber festgestellt, dass sich eine Vielzahl von Erkrankungen durch die Verabreichung mehr oder weniger selektiver Serotoninantagonisten- bzw. -agonisten erfolgreich behandeln lassen. In Untersuchungen der letzten Jahrzehnte wurde insbesondere Serotonin neben anderen Neurotransmittern mit Depressivität, Suizidalität und aggressivem Verhalten in Verbindung gebracht. Die Serotoninhypothese der Depression ist trotz des Paradigmenwechsels eine der dauerhaftesten in der biologischen Psychiatrie und als Krankheitserklärungsmodell weiterhin von Interesse. Es ist jedoch zu hinterfragen, ob serotonerge Veränderungen tatsächlich nosologischen Kriterien folgen oder eher bestimmte Krankheitssymptome mitverursachen. Es existieren zahlreiche Studien an verschiedenen Medien wie Liquor, Hirngewebe, Blutplasma und Thrombozyten mit teilweise divergierenden Ergebnissen. Bei depressiven Störungen, Bulimia nervosa und Zwangsstörungen scheint eine serotonerge Dysfunktion maßgeblich an der Ätiologie beteiligt zu sein. Welches Ausmaß genetische Grundlagen oder aber strukturelle Veränderungen durch psychosoziale Einflüsse haben, ist Gegenstand weiterer Forschung, die auch in besonderem Maße durch bildgebende Verfahren vorangetrieben wird.

Ein Aspekt, der bisher nur wenig in der Literatur gewürdigt wurde, ist die serotonerge Funktion im juvenilen Organismus. Dies dürfte sowohl methodische, insbesondere aber primär historische Ursachen haben. So war die Konzeption einer depressiven Störung im Kindes- und Jugendalter lange Gegenstand von Kontroversen. Eine der ältesten kinder- und jugendpsychiatrischen Monografien ist das Buch „Die psychischen Störungen des Kindes- und Jugendalters“ von Hermann Emminghaus (1887). Erst in den sechziger Jahren des 20. Jahrhunderts wurde der Depression im Kindesalter wieder mehr wissenschaftliches Interesse zuteil. 1971 erschien das viel beachtete Werk von Gerhard Nissen über „Depressive Syndrome im Kindes- und Jugendalter“. In diese Zeit sind zahlreiche Untersuchungen

einzuordnen, die die Existenz einer Beziehung zwischen Serotonin und Depression beleuchteten und eine rasante Entwicklung in der Serotoninforschung voranbrachten (Schildkraut 1965, Coppen und Shaw 1963, Lapin und Oxenkrug 1969, van Praag 1977). Allerdings entdeckte man erst in den späten achtziger und neunziger Jahren die Kinder- und Jugendpsychiatrie als ernstzunehmendes Forschungsgebiet in der biologischen Psychiatrie. Jenseits depressiver Syndrome wurden zahlreiche andere psychische Erkrankungen auf eine serotonerge Mitbeteiligung hin untersucht. Die Ergebnisse differieren häufig zu Untersuchungen an Erwachsenen, aber auch untereinander. Die vorliegende Arbeit untersucht den thrombozytären Serotoningehalt und die thrombozytäre Serotoninaufnahme unter Berücksichtigung entwicklungspezifischer Aspekte an Kindern und Jugendlichen mit verschiedenen psychiatrischen Diagnosen. Diese Daten werden mit einerseits somatischen und zum anderen testpsychologisch erhobenen Befunden, wie Depressivität und Aggressivität in Bezug gesetzt.

## **2.2 Synthese, Abbaumechanismen und Metabolismus**

Ausgangsstoff für die Serotoninsynthese ist die mit der Nahrung aufgenommene, liquorgängige essenzielle Aminosäure Tryptophan. Der geschwindigkeitslimitierende Schritt der Synthese ist die enzymatische Ringhydroxylierung zu 5-Hydroxytryptophan durch die Tryptophanhydroxylase. Dieses Enzym wird nur von enterochromaffinen Zellen, Pinealozysten und den serotonergen Neuronen der Raphekerne exprimiert. Es ist in vivo nicht substratgesättigt (TRP), so dass eine erhöhte Tryptophanverfügbarkeit zu einer vermehrten 5-Hydroxytryptophanbildung führt. Im zweiten Schritt erfolgt die Dekarboxylierung von 5-Hydroxytryptophan zu 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) durch die 5-Hydroxytryptophandecarboxylase.

Eine Beeinflussung der Serotoninsynthese im Gehirn als auch im Darm ist durch tryptophanarme Diäten als auch durch Tryptophan-Supplementation möglich. Weiterhin konkurriert zirkulierendes Tryptophan mit anderen Aminosäuren an der Blut-Hirn-Schranke. Nur etwa ein Prozent des aufgenommenen L-Tryptophans wird zu Serotonin umgesetzt. Überschüssiges TRP wird an Albumin gebunden und in Leber und extrahepatischen Geweben abgebaut. Eine Induktion des Hauptabbauenzym TRP-Pyrrolase in der Leber durch entzündliche immunologische Reaktionen kann die Verfügbarkeit von L-Tryptophan beeinflussen.

Freies, cytoplasmatisches Serotonin wird durch die mitochondrialen Monoaminoxidasen MAO-A und MAO-B zu 5-Hydroxyindolacetaldehyd und schließlich durch die Aldehyddehydroxylase zu 5-Hydroxyindoaminoessigsäure (5-HIAA) abgebaut. 5-HIAA kann in Körperflüssigkeiten wie Blut, Liquor und Urin gemessen werden. Die Menge der ausgeschiedenen 5-HIAA im Urin erlaubt einen Rückschluss auf den Serotoninumsatz. Ein weiterer renal ausgeschiedener Serotonin-Metabolit ist 5-Hydroxytryptophol (5-HTOL), dessen Anteil unter bestimmten Bedingungen, z.B. Alkoholkonsum erhöht sein kann (Hüther und Rüter, 2000).

### **2.3 Funktion und Bedeutung des zentralen serotonergen Systems**

Die serotonergen Neurone befinden sich in den Raphekernen des Mittelhirns. Es handelt sich hierbei um relativ große Neurone mit enorm langen, vielfach verzweigten Fortsätzen, die in alle Bereiche des Gehirns ziehen. Die Axone bilden teilweise Synapsen oder enden als freie Nervenendigungen. Die serotonergen Neurone der Raphekerne besitzen darüber hinaus rekurrente Axonkollateralen, die über somatodendritische Synapsen bei der Kontrolle der Feuerungsrate beteiligt sind.

Serotonerge Neurone lassen sich bereits während früher Stadien der Embryonalentwicklung nachweisen. Zum Zeitpunkt der Geburt besteht ein gut entwickeltes, voll funktionsfähiges und hochkollateralisiertes serotonerges System. Tierexperimentelle Befunde haben ergeben, dass es erhebliche interindividuelle Unterschiede der Ausformung der Projektionen gibt, welche zum Teil genetisch bedingt und bereits zum Zeitpunkt der Geburt nachweisbar sind. Diese initialen Unterschiede können beispielsweise durch nutritive, psychosoziale oder pharmakologische Einflüsse während der postnatalen Entwicklung sowohl verstärkt als auch abgeschwächt werden. Man geht seit den letzten Jahren davon aus, dass das Gehirn bis ins hohe Alter plastisch ist und durch Reorganisationsprozesse auf lang anhaltende Veränderungen der „Nutzungsbedingungen des Gehirns“ reagieren kann.

Es gibt inzwischen mindestens 14 verschiedene 5HT-Rezeptor-Subtypen, die im Gehirn exprimiert werden. Klinisch wird den 5HT-1A- und 5HT-2A-Rezeptoren bei psychischen Störungen, wie Depression und Angststörungen Bedeutung beigemessen. Serotonin ist dabei nicht nur ein Mediator der synaptischen Signalübertragung. Das serotonerge System synchronisiert durch die tonische Aktivität seiner Efferenzen räumlich getrennte Netzwerke und hat einen global stabilisierenden Effekt. Jede Störung dieses Gleichgewichtes kann

Grundlage für die Ausbildung psychopathologischer Phänomene oder psychischer Störungen sein (Hüther und Rüter, 2000).

#### **2.4 Funktion und Bedeutung des peripheren serotonergen Systems**

Serotonin-synthetisierende oder über einen aktiven Transportmechanismus verfügende Zellen speichern das Serotonin in den präsynaptischen Vesikeln ab. Bei Eintreffen eines Nervenimpulses führt die Erhöhung des freien Kalziumspiegels zur Fusion der Vesikel mit der Außenmembran und zur exozytotischen Freisetzung des Serotonins. Über 90 Prozent des im Körper vorhandenen Serotonins sind in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes lokalisiert. Durch Vagusreizung, mechanische Reize, Hyperosmolarität des Darminhaltes oder verstärkte Katecholaminfreisetzung kann Serotonin verstärkt aus diesen Zellen abgegeben werden. Ein großer Teil des Serotonins wird über den thrombozytären Serotonintransporter im Austausch gegen Natrium-Ionen wieder aufgenommen und erneut vesikulär abgespeichert. Das Gleichgewicht zwischen freiem und in Thrombozyten abgespeichertem Serotonin liegt normalerweise bei etwa 1 : 99. Bis zu 10 Prozent des gesamten Serotonins zirkuliert in gespeicherter Form in Thrombozyten. Geringe Mengen von Serotonin lassen sich außerdem in peripheren Nervenendigungen, in sympathischen Ganglien und im Nebennierenmark nachweisen. Demnach entfällt nur ein geringer Teil von zirka einem Prozent auf das Gehirn. Die Funktion und Bedeutung der thrombozytären Serotoninspeicherung könnte somit darin liegen, dass der Plasmaspiegel an freiem Serotonin möglichst gering gehalten wird. Zum anderen ist eine Serotoninfreisetzung über vasoaktive Funktionen maßgeblich an der Hämostase beteiligt. Ebenso werden immunmodulatorische als auch entzündungsreaktive Einflüsse beschrieben (Hüther und Rüter, 2000).

## 2.5 Der Thrombozyt als peripheres Modell für Neurone

In der neurobiologischen Grundlagenforschung bedient man sich verschiedener Modelle, mit deren Hilfe methodische Schwierigkeiten bei der Bestimmung zentraler Serotoninparameter im Gehirn umgangen werden können. Mittels peripher zugänglicher Zellen kann auf die Funktion von Neuronen im ZNS nur dann geschlossen werden, wenn die zu untersuchenden Eigenschaften vergleichbar sind. Der Thrombozyt kommt entsprechend den Ergebnissen verschiedener Studien diesem Anspruch relativ nahe (Sneddon 1973, Da Prada et al., 1988, Stahl et al., 1982, Ortiz et al., 1988). Thrombozyten und Neurone verfügen an ihren Zellmembranen über strukturell und genetisch identische Serotonintransporter sowie Rezeptoren und Bindungsstellen für Neurotransmitter und Pharmaka (z. B. 5HT<sub>2A</sub> – Rezeptoren). An einem mit diesen Bindungsstellen assoziierten Transporter findet am Thrombozyten die aktive und selektive Aufnahme für Serotonin analog der serotonergen Präsynapse im ZNS statt (Lesch et al., 1993, Launay et al., 1994, Cook et al., 1994). Sowohl Nervenzellen als auch Thrombozyten besitzen ferner Speicherorganellen für Serotonin sowie Mitochondrien, die das Abbau-Enzym MAO-B enthalten. Es gibt aber auch Unterschiede zwischen Thrombozyten und Neuronen. So besitzen Blutplättchen keinen Zellkern und können Serotonin nicht synthetisieren. Auf Grund der funktionellen und morphologischen Übereinstimmungen lassen peripher nachweisbare Alterationen des serotonergen Systems an Thrombozyten zentrale serotonerge Dysfunktionen vermuten. Mutationen, die sich auf die Expression thrombozytärer und zentraler Serotoninparameter auswirken, wurden nachgewiesen, bei psychischen Störungen jedoch mit uneinheitlichen Ergebnissen. Eindeutiger konnten verschiedenen Einflussfaktoren gefunden werden, die zu langfristigen Veränderungen der Serotinaufnahme, Rezeptor- und Transportereigenschaften am Thrombozyten führen. Das können psychopharmakologische, hormonelle oder umweltbedingte Faktoren sein. Das Thrombozytenmodell ist nicht unumstritten. So ist zwar die Primärstruktur des Serotonintransporters und der assoziierten 5HT-2A-Rezeptoren am Thrombozyten mit der im ZNS identisch, die Funktion kann dennoch differieren. Es besteht weiterer Klärungsbedarf über die neurobiologischen Grundlagen auf anatomischer, molekularer und genetischer Ebene. Hüther und Rüter (2000) sowie andere Autoren sehen daher allenfalls Veränderungen peripherer, an der Regulation von Thrombozytenfunktionen beteiligter Mechanismen als sekundäres Phänomen im Verlauf verschiedener psychischer Störungen.

## **2.6 Funktion und Bedeutung des thrombozytären Serotonintransporters**

Der Serotonintransporter im Thrombozyten ist mit dem im ZNS genetisch identisch. Beide Proteine werden auf Chromosom 17 vom gleichen Gen kodiert. Die Primärstruktur des Moleküls weist 12 Abschnitte auf, die der Verankerung in der Membran dienen. An verschiedenen Stellen dieser Primärstruktur sind Plätze für Glykosylierungen bzw. Phosphorylierungen möglich. Ebenso sollen verschiedene Domänen abgrenzbar sein, die für einzelne Teilfunktionen zuständig sind, z. B. Substrataffinität, Angriffsorte für Pharmaka oder Toxine (Lesch et al., 1993; Hüther und Rüter, 2000). Weiterhin wird ein genetischer Polymorphismus vermutet, der mit der Ätiologie von psychischen Störungen, deren Ausprägung und Ansprechbarkeit auf Psychopharmaka verbunden ist (Lotrich et al., 2001).

Ähnlich dem Membrantransportsystemen an der neuronalen Synapse hat der thrombozytäre Serotonintransporter eine inaktivierende Funktion, indem die Konzentration des zirkulierenden Serotonins reduziert wird. Neben dem hoch affinen aktiven Transportsystem wird Serotonin außerdem passiv durch Diffusion aufgenommen. Quantitative Studien seit den siebziger Jahren zeigten, dass bei niedrigen Serotoninkonzentrationen hauptsächlich das sättigbare Transportsystem, bei hohen Konzentrationen vornehmlich Diffusionsprozesse in Aktion treten (Stahl and Meltzer, 1977). Die Effizienz der Aufnahme wird durch die Anzahl der Transporter in der Thrombozytenmembran und deren Aktivität bestimmt. Die Anzahl der Serotonintransporter ist nicht bekannt. Der Mechanismus der Serotoninaufnahme kann aber durch die initiale Aufnahmegeschwindigkeit einer bestimmten Serotoninkonzentration experimentell beschrieben werden. Aus der biochemischen Enzymkinetik stammen die dafür verwendeten Parameter Maximalgeschwindigkeit  $V_{max}$  und Affinitätskonstante  $K_m$ , die mittels Lineweaver-Burk-Plot bestimmt werden. Sie sind jedoch unter der Voraussetzung übertragbar, dass die Aktivität (des Transporters) im linearen Bereich der Kinetik unter standardisierten Bedingungen gemessen wird. Die Voruntersuchungen für die vorliegende Studie haben dies berücksichtigt (Bolle und Reuter, 2000).

Die genauen Zusammenhänge zwischen Serotoninaufnahme und Serotoningehalt am Thrombozyten sind nach aktueller Studienlage nicht sicher geklärt. Eine Reihe von Autoren postuliert jedoch, dass der thrombozytäre Serotoningehalt eher von der Aktivität der Aufnahme als von der Höhe der Serotoninsynthese im Dünndarmepithel abhängt (zitiert in: Franke et al., 2000).

## **2.7 Serotonerge Veränderungen bei psychischen Erkrankungen**

### **2.7.1 Überblick**

Eine Beteiligung des serotonergen Systems wurde erstmals bei depressiven Störungen nachgewiesen, woran Coppen und Shaw (1963) und später van Praag (1969) erheblichen Anteil hatten. Letzterer postulierte eine Untergruppe Depressiver mit einem erniedrigten Gehalt an 5-HIAA im Liquor. Dieses Phänomen trat auch außerhalb der depressiven Episoden auf, weshalb van Praag schlussfolgerte, dass es sich mehr um einen begünstigenden als ursächlichen Faktor handeln müsste. Asberg et al. stellten später fest, dass jene Serotonin-Depression mit besonders gewaltsamen Suizidversuchen einhergeht. Die Korrelation zwischen niedrigem 5-HIAA-Gehalt und Suizidalität wurde mehrfach repliziert. Auch wusste man seit den späten 50er Jahren, dass Serotonin beim Tier in das aggressive Verhalten involviert ist, was Brown et al. (1979) auch bei Patienten mit Persönlichkeitsstörungen nachwies. Zahlreiche Arbeiten folgten, die eine Beziehung zwischen der Häufigkeit von Aggressionen im Laufe des Lebens, Erregbarkeit und krimineller Handlungen und 5-HIAA-Gehalt fanden (Überblick bei Coccaro, 1989). Das Vorkommen ähnlicher Zusammenhänge bei Angststörungen (Panikstörung) und Störungen der Impulskontrolle (Anpassungsstörungen, Persönlichkeitsstörungen, Zwangsstörungen und Essstörungen) auch durch die Gabe von indirekten oder direkten Serotoninagonisten ließen vermuten, dass Störungen zentraler serotonerger Mechanismen ein wichtiger Bestandteil in der Pathogenese zahlreicher psychopathologischer Syndrome beim Menschen sind.

Bei der Betrachtung peripherer Serotoninparameter unter Zuhilfenahme des Thrombozytenmodells wurden bei depressiven Störungen widersprüchliche Ergebnisse erzielt. Von einer erniedrigten Maximalgeschwindigkeit der Serotoninaufnahme wurde bei affektiven Störungen, Schizophrenie, Angststörungen, Anorexia nervosa und Aggressivität berichtet (Rausch et al., 1986; Meltzer, 1989; Marazziti et al., 1991). Auch wurden Vermutungen angestellt, dass eine veränderte Transporterdichte anhand der Imipraminbindung und der noch selektiveren Paroxetinbindung auch Veränderungen im Serotoninaufnahmeverhalten aufzeigt.

## 2.7.2 Depressive Störungen und Depressivität

Die Konzeption einer depressiven Störung im Kindes- und Jugendalter wurde lange Zeit kontrovers diskutiert. Heute geht man davon aus, dass depressive Zustände im Kindes- und Jugendalter nicht selten, sondern vermutlich in ihrer Häufigkeit wie bei Erwachsenen sind. Beeinflusst von den US-amerikanischen Klassifikationsansätzen liegen die Prävalenzraten für die Major Depression bei Kindern unter 3%, bei Jugendlichen mit 0,4 bis 6,4% höher (Steinhausen, 2000). Alter und Entwicklungsstand müssen bei der Ausprägung depressiver Symptome berücksichtigt werden (Tab.1). Somatische Symptome und Verhaltensstörungen sind dabei häufig. Komorbide Störungen, vor allem Angststörungen werden oft beobachtet. Ebenso können depressive Symptome bei verschiedenen kinderpsychiatrischen Erkrankungen in Folge auftreten.

Tab.1: Depressive Symptome bei Kindern und Jugendlichen (Nach Nissen 1973)

	Psychische Symptome	Psychosomatische Symptome
Kleinkinder und Vorschulkinder	Spielhemmung Agitiertheit	Wein- u. Schreikrämpfe Enkopresis Schlafstörungen Jaktationen Appetitstörungen
Jüngere Schulkinder	Gereiztheit Unsicherheit Spielhemmung Kontaktsucht Lernhemmung	Enuresis Pavor nocturnus genitale Manipulationen Wein- u. Schreikrämpfe
Ältere Schulkinder	Grübeln Suizidimpulse Minderwertigkeits- gefühle Bedrücktheit Schulschwierigkeiten	Kopfschmerzen Bauchschmerzen

Die depressiven Störungen werden gemäß ICD-10 wie für das Erwachsenenalter klassifiziert. Eine Ausnahme bildet die Störung des Sozialverhaltens mit depressiver Störung, die es nur für das Kindes- und Jugendalter gibt. Trotz einer Vielzahl von theoretischen Modellen ist die Ätiologie der Depression noch ungenügend geklärt. Im Wesentlichen werden biologische und psychosoziale Ursachenkomplexe unterschieden. Unter den biologischen stehen neuroendokrine, biochemische und genetische Hypothesen im Vordergrund der Diskussion. Es gibt zahlreiche Evidenzen für eine Beteiligung des serotonergen Systems bei der Verursachung und Behandlung affektiver Störungen im Erwachsenenalter (Maes und Meltzer, 1995). In einigen Untersuchungen wurde die Liquorkonzentration des Hauptmetaboliten des Serotonins, die 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES), als Indikator der zentralen Serotoninaktivität verwendet. Die Ergebnisse mit dieser Untersuchungsmethode sind jedoch widersprüchlich. Dabei schien eine Untergruppe depressiv Erkrankter mit serotonerger Dysfunktion zu existieren (Asberg et al., 1976, van Praag 1996). Periphere Messungen an Thrombozyten zeigten erniedrigte 5HT-Konzentrationen bei Patienten mit endogener Depression und eine negative Korrelation zwischen thrombozytärem Serotonin und der Schwere der Depression (Mann et al., 1992, Verkes et al., 1998). Eine erniedrigte maximale Aufnahmegeschwindigkeit ( $V_{max}$ ) als Zeichen für eine gestörte Transportfunktion an der Thrombozytenmembran wiesen andere Autoren nach. Dabei korrelierte eine verminderte 5HT-Aufnahme negativ mit den Depressionsscores im HAMD (Hrdina et al., 1997).

Im Kindes- und Jugendalter sind diese Befunde bisher nur in wenigen Studien repliziert worden. Im Vergleich zwischen emotionalen und Verhaltensstörungen fanden Hughes et al. (1996) bei Kindern zwischen 7 und 14 Jahren niedrigere Serotoninkonzentrationen im Vollblut in der Gruppe der emotionalen Störungen. Allerdings bestanden keine signifikanten Unterschiede zu gesunden Kontrollen. Nur schwach negative Korrelationen konnten zwischen Serotonin und Depressivitätsgrad festgestellt werden. Pliszka et al. (1988) stellten signifikant niedrigere serotonerge Konzentrationen im Vollblut Jugendlicher mit depressiven oder Angststörungen im Unterschied zu der Gruppe der Verhaltensstörungen fest. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit jenen von Rogeness et al. (1985), die auf niedrige periphere Serotoninaktivitäten bei Kindern mit Major Depression hinwiesen. Untersuchungen von Modai et al. (1989) sowie neuere Studien, beispielsweise von Nobile et al. (1999), zeigten bei depressiven Störungen im Kindes- und Jugendalter eine verminderte thrombozytäre Serotoninaufnahme, d. h. erniedrigte Maximalgeschwindigkeit ( $V_{max}$ ) und Affinitätskonstante ( $K_m$ ).

Die bis heute vorliegenden Befunde sind, wie aufgeführt, zum Teil kontrovers und legen den Schluss nahe, dass die Depression als solche nicht als einheitliche Erkrankung anzusehen sein könnte. Das Serotoninsystem wird deshalb zunehmend mit einzelnen Symptomen in Verbindung gebracht, anstelle als Marker für ein Krankheitsbild zu dienen. Dieses nosologieübergreifende Konzept wurde von van Praag (1988) entwickelt. Die Wirksamkeit serotonerger Substanzen bei verschiedenen psychischen Störungen könnte sich daraus erklären und steht für die Rolle des Serotonins als permissiven Transmitter, der überschießendes Verhalten zu dämpfen vermag.

Jenseits dieser symptom- und diagnoseorientierten Arbeiten gibt es Bestrebungen, Referenzbereiche für Serotonin an Gesunden in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Jahreszeit zu bestimmen. Für das Kindes- und Jugendalter gibt es bislang keine definierten Werte.

### **2.7.3 Suizidalität**

Suizidhandlungen sind bei Kindern unter 12 Jahren relativ selten. In der Adoleszenz dominieren Mädchen eindeutig bei Suizidversuchen. Entsprechend internationaler Statistiken haben Suizidversuche seit den 60er Jahren in den Industrienationen beträchtlich zugenommen. Seit den 80er Jahren geht deren Häufigkeit zurück (Steinhausen, 2000). Die Prävalenzraten für Suizide variierten gemäß Statistiken der WHO im Zeitraum von 1980 bis 1990 für die 11- bis 18-jährigen Jugendlichen zwischen 0,04 und 0,2 % (Steinhausen, 2000). Untersuchungen an kinder- und jugendpsychiatrischen Populationen von Suizidenten zeigen, dass Psychosen mit einem erhöhten Suizidrisiko einhergehen. Andere häufige Diagnosen sind Angststörungen, affektive Störungen, Belastungs- und Anpassungsreaktionen, Entwicklungskrisen, Persönlichkeitsstörungen, Störungen des Sozialverhaltens und Substanzmissbrauch. Wenngleich Zeichen einer depressiven Verstimmung häufig sind, ist die Depression weder eine notwendige noch hinreichende Bedingung eines Suizidversuches (Steinhausen, 2000). Hawton hat 1986 in seinem integrativen Modell versucht zu erklären, wie im Jugendalter häufige Suizidphantasien letztlich in Suizidversuche übergehen können. Demnach führen Defizite der Sozialisation zu schlechter Impulskontrolle, Stimmungs labilität und gestörten Realitätssinn. Als Folge der beeinträchtigten Lebensgeschichte entsteht ferner für einige Jugendliche eine Vulnerabilität für Gefühle der Hoffnungslosigkeit. Zudem ist aus entwicklungspsychologischer Sicht die Adoleszenz per se als vulnerable Phase der Identitätsfindung anzusehen.

Neben den recht vielfältigen psychodynamischen Modellen stehen bei der Betrachtung der biochemischen Grundlagen der Suizidalität Serotonin, aber auch Noradrenalin und Dopamin im Zentrum der Forschung. So wurden unter anderem erniedrigte Serotoninkonzentrationen in Thrombozyten bei suizidalem Verhalten im Erwachsenenalter aufgezeigt (Pivac et al., 1998; Mann et al., 1992). Mück-Seler et al. (1996) stellten zudem eine negative Korrelation zwischen Serotonin in Thrombozyten und der Suizidalität bei depressiven Patienten fest.

Es existieren relativ wenige Studien über periphere 5HT-Messungen bei Kindern mit Suizidrisiko bzw. stattgehabten Suizidversuchen. Beispielsweise bestimmten Pfeffer et al. (1998) signifikant niedrigere Tryptophankonzentrationen im Vollblut bei Kindern mit kürzlich verübtem Suizidversuch versus gesunde Kontrollen bzw. Kinder mit Suizidgedanken. Entgegen den Befunden im Erwachsenenalter waren parallel bestimmte Serotoninkonzentrationen in Thrombozyten bei Kindern mit einer emotionalen Störung höher als bei jenen ohne eine emotionale Störung.

Sollte es sich bei den serotonergen Veränderungen um einen Trait-Marker handeln, so könnte sich darin eine Veranlagung zeigen, bei der der Parameter auch außerhalb der Indexperiode verändert ist. Der Parameter kann, muss aber nicht kausal mit der Suizidalität zusammenhängen.

#### **2.7.4 Expansive Störungen und Aggressivität**

Es finden sich in der Literatur Belege, wenn auch uneinheitlich, für eine Beziehung des serotonergen Systems zu impulsiv-aggressivem Verhalten (Pliszka et al., 1988; Halperin et al., 1994; Cook et al., 1995; Pine et al., 1996; Blanz, 1998). Ein Problem bei der Bewertung der Befunde ist neben methodischen Unterschieden die uneinheitliche Definition der Aggressivität bzw. das Nichtbeachten verschiedener Aggressivitätsformen. Auch spielen Alter und Entwicklung eine nicht unwesentliche Rolle bei der Ausprägung aggressiven Verhaltens. Neben der Klassifikation aggressiven Verhaltens in der ICD-10 mit dem Oberbegriff Störung des Sozialverhaltens und Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens unterscheidet Quay (1987) Subtypen hinsichtlich Sozialisierungsgrad, zusätzlicher Aufmerksamkeitsstörung und angstbesetzter Aggressivität. Stoff & Vitiello (1997) unterscheiden zwischen impulsiver und instrumenteller Aggressivität, wobei sich erstere wahrscheinlich besser pharmakologisch und letztere besser verhaltenstherapeutisch behandeln lässt (Eichelmann, 1992). Oft wird Aggressivität mit Delinquenz gleichgesetzt. Dabei können aggressive Symptome bei fast allen kinder- und jugendpsychiatrischen Diagnosen

vorkommen. Prävalenzraten für Störungen des Sozialverhaltens liegen in epidemiologischen Studien bei 1,5 bis 3,4 %. Aggressives Verhalten ist im Kindesalter häufig zu beobachten, wobei Jungen bis zu 3mal häufiger auffällig sind als Mädchen. In der Präadoleszenz nimmt die körperliche Aggressivität ab und verdeckte Formen steigen an. Bei Mädchen handelt es sich mehr um verbale Aggressivität, wie Widerspruch, Negativismus und Hänkeln (Steinhausen, 2000).

Nach aktueller Studienlage scheinen sich serotonerge Veränderungen eher prädestinierend auf impulsives im Vergleich zu vorsätzlich nichtimpulsivem aggressivem Verhalten auszuwirken. Bei der vermuteten Vielzahl wirkender biologischer Faktoren, ist nach wie vor deren Zusammenspiel nicht geklärt. Ebenso gibt es kaum Studien, die psychosoziale Faktoren und familiären Hintergrund aggressiver Kinder und Jugendlicher untersucht haben.

Ein Ausblick der Serotoninforschung auf dem Gebiet der Aggressivität wäre die Möglichkeit einer pharmakologischen Therapie, die bisher mit Serotoninanta- und agonisten keine ausreichende Wirkung gezeigt hat.

### 3. FRAGESTELLUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde der Frage nachgegangen, inwieweit ein Zusammenhang zwischen thrombozytärem Serotoningehalt und depressivem, aggressivem sowie suizidalem Verhalten bei Kindern und Jugendlichen mit verschiedenen psychischen Störungen besteht.

Zudem sollten kinetische Eigenschaften des thrombozytären Serotonintransporters mittels Maximalgeschwindigkeit  $V_{max}$  und Aufnahmekonstante  $K_m$  eine differenziertere Betrachtung ermöglichen und damit zum besseren Verständnis der Serotoninhomöostase in der Psychopathologie affektiver und Verhaltensstörungen beitragen.

Es liegt nahe, entsprechende Befunde aus dem Erwachsenenbereich nicht uneingeschränkt auf Kinder und Jugendliche zu übertragen, da das serotonerge System entwicklungsbedingt noch nicht ausgereift ist. Bisher gibt es keine Referenzbereiche für thrombozytäre Serotoninparameter bei Kindern und Jugendlichen.

Im Einzelnen waren folgende Sachverhalte zu beantworten:

1. In welchem Größenbereich sind die Serotoninkonzentrationen im Vergleich zu den Erwachsenenwerten anzusiedeln? Gibt es altersabhängige und geschlechtsspezifische Unterschiede?
2. Wie verhalten sich die Kinetikparameter zu den Serotoninkonzentrationen? Ist ein niedriger thrombozytärer Serotoningehalt auf eine niedrige Serotoninaufnahme in den Thrombozyten zurückzuführen?
3. Gibt es einen Bezug zwischen thrombozytärem Serotonin und der Ausprägung depressiver Symptomatik in der Gesamtpopulation?
4. Wie verhält sich thrombozytäres Serotonin in Bezug auf die Ausprägung aggressiver Symptomatik in der Gesamtpopulation?
5. Unterscheiden sich die Diagnosegruppen entsprechend der thrombozytären Serotoninaktivität, insbesondere affektive versus expansive Störungen?
6. Geht suizidales Verhalten mit einem thrombozytären Serotoninmangel einher?
7. Kann die Serotoninmangelhypothese für Depressionen bestätigt werden?

## **4. MATERIAL UND METHODEN**

### **4.1 Stichprobe**

#### **4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

In eine von September 1995 bis Februar 1997 angelegte Querschnittstudie wurden alle stationär aufgenommenen Patienten (n=145; 76 Mädchen, 69 Jungen) im Alter zwischen 4 und 19 Jahren ( $12,7 \pm 3,3$ ) in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Friedrich-Schiller-Universität Jena einbezogen. Eine Vorselektion der Patienten erfolgte nicht. Für die Teilnahme an der Studie lag das schriftliche Einverständnis der Eltern vor. Es wurde ein Mindest-IQ von 70 und möglichst Medikamentenfreiheit vorausgesetzt. Insbesondere führte eine Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) zum Ausschluss. Eine Neuroleptikagabe erfolgte nur bei Patienten mit Schizophrenie (Haloperidol, Fluphenazin, Pimozid). Keiner der Patienten mit einer hyperkinetischen Störung wurde zum Untersuchungszeitpunkt mit Psychostimulanzien behandelt. Alle Patienten waren im Studienzeitraum frei von ernsthaften internistischen Erkrankungen und wiesen ein im Normbereich liegendes Blutbild vor.

#### **4.1.2 Einteilung in Diagnosegruppen**

Die klinische Einteilung der Gesamtpopulation erfolgte anhand der Diagnosekriterien des Multiaxialen Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach ICD-10 der WHO unabhängig von den Untersuchungsergebnissen. Maßgebend war die Hauptdiagnose auf der 1. Achse. Komorbiditäten galten nicht als Ausschlusskriterium und wurden mit erfasst. Es ergaben sich folgende Diagnosegruppen (Tab. 2).

Anzumerken ist dazu, dass die Gruppe der Anpassungsstörungen ausschließlich depressive Störungen umfasste.

Tab.2: Stichprobe

Diagnose (1. Achse)	n	Alter (SD)	Geschlecht (m/w)	Komorbidität	
				Psychisch (1. Achse)/n	Entwicklungsstörungen (2. Achse)/n
Depressive Störungen (F 31.3, F32, F33, F34.1, F 92.0)	13	12,8 (2,8)	1/12	F45.1/1, 50/3, 60.6/1, 98.0/1	
Anpassungsstörungen (F 43.0, F43.20, F43.21)	9	13,1 (2,3)	3/6	F91.1/1	F80.2/1, 81.1/1
Angststörungen (F 40, F41, F93)	12	11,6 (4,0)	5/7		F81/4
Anorexia nervosa (F 50.0)	15	14,3 (1,6)	2/13	F60.31/1, 61/1	
Bulimia nervosa (F 50.2)	4	15,0 (2,2)	0/4		
Andere Essstörungen (F 50.5, F50.9)	4	14,0 (2,0)	0/4		F81.0/1
Hyperkinetische Störungen (F 90)	22	9,3 (2,6)	20/2	F98.0/4, 98.5/1	F80/4, 81/2
Störungen des Sozialverhaltens (F 91)	36	13,5 (2,8)	22/14	60.31/1, F60.4/2, 98.5/1	F81/4, 88/1
Schizophrenie (F 20)	3	16,0 (1,0)	0/3		
Restliche Diagnosen (F 10.0, F42, F48.1, F45.0, F60, F61, F94.1, F 98.0, F 98.5)	21	13,0 (4,3)	13/8	F10.00/1, 44.5/1, 95.2/1	F80/2, 81.1/1
Keine psychiatrische Diagnose	6	12,8 (1,3)	3/3		

Die den Kodierungen entsprechenden psychiatrischen Diagnosen sind im Anhang zu finden.

## **4.2 Psychometrische Testverfahren**

### **4.2.1 Erfassung der Depressivität**

#### **4.2.1.1 Das Depressions-Inventar für Kinder und Jugendliche (DIKJ)**

Zur Erfassung der Depressivität wurde das Depressions-Inventar für Kinder und Jugendliche (DIKJ) von Joachim Stiensmeier-Pelster, Martin Schürmann und Karin Duda verwendet. Es ist angelehnt an das von Kovacs (1982, 1985) erstellte Children's Depression Inventory (CDI). In der Überarbeitung 1989 wurde jedoch ein Item, welches Selbstmordgedanken thematisierte, gestrichen. Als Hauptanliegen des DIKJ nennen die Autoren die Erfassung des Schweregrades einer depressiven Störung sowie die Evaluation therapeutischer Interventionen. Aber auch für Grundlagenuntersuchungen zur Psychopathologie depressiver Störungen bei Kindern und Jugendlichen können mittels DIKJ Untergruppen von Proband(inn)en in Abhängigkeit der Schwere der Depression gebildet werden (Stiensmeier-Pelster et al. 1989). Es wird jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass das Depressions-Inventar keineswegs Depressive versus Nicht-Depressive auf der Diagnoseebene klassifiziert. Gleichwohl sollten aber Aussagen darüber möglich sein, ob eine depressive Symptomatik in einem klinisch bedeutsamen Ausmaß vorliegt. Bisherige Befunde legen es nahe, einen Gesamtrohwert von 18 (entsprechen einem Prozentrang von 85,3) bereits als auffällig zu bezeichnen (Stiensmeier-Pelster et al. 1989).

Das Depressions-Inventar ist für einen Altersbereich von 8 bis 17 Jahren geeignet. Eine Beantwortung durch Kinder unter 8 Jahren mag in Einzelfällen möglich sein. Es ist jedoch zu bedenken, dass die Bearbeitung des DIKJ vom Probanden ein gewisses Maß an sprachlichen und kognitiven Fähigkeiten verlangt. Eine Ausdehnung des Altersbereiches nach oben ist zwar möglich, erscheint aber für den Regelfall unangemessen, da im Erwachsenenbereich verschiedene reliable und valide Selbstbeschreibungsfragebögen zur Verfügung stehen. Das DIKJ kann sowohl als Einzel- als auch als Gruppensitzung durchgeführt und sollte insbesondere bei jüngeren Probanden beaufsichtigt werden (Stiensmeier-Pelster et al. 1989).

Das Depressions-Inventar umfasst 27 Items. Jedes Item verlangt vom Probanden eine Entscheidung zwischen drei Antwortalternativen: (0) Symptom liegt nicht vor, (1) Symptom liegt vor, und zwar in mittelstarker Ausprägung, und (2) Symptom liegt vor, und zwar in sehr starker Ausprägung. Bei je der Hälfte der Items wird die Symptomabstufung in aufsteigender bzw. absteigender Reihenfolge dargeboten (vgl. Abb. DIKJ im Anhang). Ein genauer Selbstbeurteilungszeitraum wurde explizit nicht vorgegeben. Traten in den Untersuchungen

vereinzelt Fragen auf, welchen Zeitraum die auf der Instruktionseite angegebene „letzte Zeit“ umfasse, so wurde dies von den Autoren mit den letzten 14 Tagen umschrieben.

#### **4.2.1.2 Reliabilität und Validität des DIKJ**

Das DIKJ ist ein reliables und valides Messinstrument zur Erfassung des Schwere- und Ausprägungsgrades einer depressiven Störung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 17 Jahren. Die Autoren legen für die Testgüte und faktorielle Struktur eine 1989 an psychopathologisch unauffälligen Schülern sowie an Klinikpatienten durchgeführte Studie zu Grunde. Es handelte sich dabei um 432 Schülerinnen und 413 Schüler der fünften bis zehnten Klasse verschiedener Schulformen. Die Stichprobe der Klinikpatienten umfasste 83 Patienten (Mädchen und Jungen) mit unterschiedlichen psychopathologischen Auffälligkeiten. Die Diagnosen umfassten entsprechend der ICD-9-Klassifizierung: Anpassungsstörungen, Störungen im Sozialverhalten, spezifische Emotionale Störungen, Neurosen, affektive Psychosen, schizophrene Psychosen, paranoide Syndrome sowie Persönlichkeitsstörungen. Bis auf Item 18 und 25 wiesen alle Items unabhängig von der betrachteten Stichprobe ausreichende bis zufrieden stellende Trennschärfen auf. Innerhalb der Klinikstichprobe waren die Items jedoch tendenziell trennschärfer als in der Schulstichprobe. Die Schulform hatte keinen Einfluss auf die Trennschärfe der Items (Stiensmeier-Pelster et al. 1989). Die Itemmittelwerte waren innerhalb der Schulstichprobe am unteren Rand des möglichen Wertebereiches angesiedelt. Im Vergleich dazu ergaben 20 von 27 Items in der Klinikstichprobe signifikant höhere Mittelwerte. Dennoch lagen in dieser Gruppe alle Mittelwerte im unteren bis mittleren Bereich des möglichen Wertebereiches. Ein Vergleich der Itemmittelwerte zwischen Patienten in Abhängigkeit ihrer Diagnose wurde nicht aufgeführt.

Kleinere Schwankungen in der Höhe der Reliabilität in Abhängigkeit von Schulform, Geschlecht und Klassenstufe wurden ausdrücklich vernachlässigt. Das DIKJ ist nach Angaben der Autoren in der Lage, das Ausmaß einer depressiven Störung zuverlässig zu erfassen. Für die Altersgruppe 8-9jähriger Kinder lagen noch keine Reliabilitätsschätzungen vor.

Die faktorielle Struktur des DIKJ erscheint zusammenfassend betrachtet bislang eher unklar zu sein. Dies gilt sowohl hinsichtlich der Frage, wie viele Faktoren sinnvoll zu extrahieren sind, wie auch hinsichtlich einer inhaltlichen Interpretation der extrahierten Faktoren (Stiensmeier-Pelster et al. 1989). Neben einer sehr zufrieden stellenden Reliabilität weist das DIKJ auch eine gute Validität auf. In einer Reihe von Untersuchungen wurden

unterschiedliche Aspekte der Validität des DIKJ geprüft. Schließlich wurde zur Prüfung der Differenzierung des DIKJ zwischen psychopathologisch unauffälligen und psychologisch auffälligen Kindern und Jugendlichen einer Gruppe stationär psychiatrisch behandelter Kinder und Jugendlicher  $n=83$  eine alters-, geschlechts- und schulformgematchte Kontrollgruppe Gesunder gegenübergestellt. In den Ergebnissen korreliert das DIKJ signifikant höher mit konstruktnahen Skalen wie manifeste Angst oder Selbstwertgefühl als mit eher konstruktfernen Skalen wie Prüfungsangst. Die Eltern beobachteten bei ihren Kindern umso mehr psychische Auffälligkeiten, je mehr Symptome einer depressiven Störung die Kinder laut DIKJ aufwiesen.

Zur Prüfung, inwieweit die Kenntnis der DIKJ-Kennwerte eine korrekte Klassifizierung der Kinder und Jugendlichen in psychopathologisch auffällig (depressive Symptomatik) bzw. unauffällig ermöglicht, wurden Spezifität, Homogenität und Sensitivität berechnet. Optimale Werte für diese Parameter ergaben sich bei der Anwendung eines Trennwertes von 18, d. h. der Klassifikation aller Kinder und Jugendlicher mit DIKJ-Kennwerten von 17 oder weniger Punkten als unauffällig und mit 18 oder mehr Punkten als auffällig. Innerhalb der Patienten mit einer sicher diagnostizierten depressiven Störung  $n=6$  und der zugehörigen Kontrollgruppe konnten 11 von 12 Kindern und Jugendlichen richtig klassifiziert werden. Beim Vergleich von Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen psychopathologischen Störungen zeigte sich, dass die Gruppe mit vorherrschend depressiver Symptomatik signifikant höhere Werte im DIKJ aufwies als die übrigen Gruppen mit Ausnahme der Gruppe mit anderweitig nicht klassifizierbaren Störungen im Sozialverhalten. Diese Gruppe wies wiederum höhere Werte auf als die Gruppe ohne depressive Symptomatik (Stiensmeier-Pelster et al. 1989).

#### **4.2.1.3 Alters-, Geschlechts- und Schulformeffekte**

In der Varianzanalyse fanden sich gemittelt über Schulform und Klassenstufe bei Schülerinnen signifikant höhere Testwerte als bei Schülern. Weiterhin zeigten über Geschlecht und Schulform gemittelte Schüler(innen) der 5. und 6. Klassen signifikant geringere DIKJ-Werte als jene der 7. bis 10. Klassen. Bezüglich des Faktors Schulform wiesen Gymnasiasten(innen) im Mittel niedrigere Testwerte als Schüler(innen) der übrigen Schulformen auf.

#### **4.2.1.4 Anwendungskriterien adaptiert auf die Studienpopulation**

Zur besseren Vergleichbarkeit und mangels alternativer Testverfahren erweiterten wir für unsere Studie den Altersbereich auf 6 bis 18 Jahre. Davon waren lediglich ein Patient mit 6 bzw. 2 Patienten mit 7 Jahren knapp unterhalb sowie 3 Patienten mit 18 Jahren knapp über dem für den DIKJ geltenden Altersbereich von 8 bis 17 Jahren. Die übrigen geforderten Kriterien blieben dennoch gewahrt.

#### **4.2.2 Erfassung der Aggressivität**

##### **4.2.2.1 Der Erfassungsbogen für aggressives Verhalten in konkreten Situationen (EAS)**

Der EAS ist ein situationsspezifisches Diagnoseinstrument zur Erfassung aggressiver Symptome im Kindesalter. Mittels Bildbeschreibungen und Reaktionsvorgaben sollen möglichst alltagsgetreu direkte und indirekte Aggressionsformen erfasst werden. Als theoretisches Erklärungskonzept der Aggressivität wird hauptsächlich die sozial-kognitive Lerntheorie nach Bandura (1989) zugrunde gelegt. Die Einsatzgebiete des EAS liegen im diagnostischen und pädagogischen Bereich. Durch eine Einteilung der Probanden in bestimmte Reaktionstypen können konkrete Therapieziele abgeleitet werden (Petermann und Petermann, 1992). Der EAS ist somit ein äußerst anschauliches und praxisbezogenes Instrument. Über Anwendungserfahrungen in der klinischen Forschung machen die Autoren keine expliziten Angaben.

Das EAS ist für Kinder der Altersstufe 9 bis 13,11 Jahre konzipiert und liegt in geschlechtsspezifischen Versionen vor (EAS-J und EAS-M). Es enthält 22 konkrete Beschreibungen von Situationen, die sich hauptsächlich auf Alltagskonflikte zwischen Kindern, aber auch auf Autoaggressionen und Aggressionen gegen Gegenstände beziehen. Jede Situation wird durch ein Bild illustriert. Es folgen jeweils drei Reaktionen (eine sozial erwünschte, zwei sozial unerwünschte), von denen sich ein Kind für eine entscheiden muss. Um die Tendenz zu sozial erwünschten Antworten zu vermeiden, sollte eine entspannte Testsituation hergestellt werden (Petermann und Petermann 1992). Entsprechend der Summe aller Rohwerte kann der Testleiter anschließend die Prozentränge aus einer altersgeeichten Normierungstabelle entnehmen. Neben der Bestimmung des Aggressivitätsniveaus ergeben sich sechs Typen: I. Verbal direkte Aggression, aktiv gegen Fremdpersonen ausübend; II. Nonverbal hinterhältige Aggression, aktiv gegen Fremdpersonen ausübend; III. Nonverbal direkte Aggression, aktiv gegen Fremdpersonen ausübend; IV. Nonverbale Aggression,

Beschädigen von Gegenständen; V. Nonverbal und verbal hinterhältiges Handeln in der Position des parteiergreifenden Beobachters; VI. Sozial erwünschtes Verhalten (Petermann und Petermann, 1992).

Die Analysestichprobe wurde an fünf verschiedenen Schulen (Haupt-, Realschule, Gymnasium) erhoben, an der 728 Schüler teilnahmen. Der EAS-J und EAS-M weisen eine sehr hohe Reliabilität auf, die bei Verfahren zur Erfassung des Sozialverhaltens sehr selten ist. An einer Stichprobe von 96 Haupt- und Realschülern der Klassen 5 und 6 wurde eine Retestung nach acht Wochen durchgeführt. Hierbei ergab sich bei zwei Items eine nachweisbare Variabilität, die die Autoren auf den für dieses Alter recht langen Zeitraum zurückführen.

Die Prüfung der inneren Validierung umfasst den Zusammenhang zwischen Bild und Textinformation. Anhand von Gruppenvergleichen wird deutlich, dass Mädchen besser als Jungen den intendierten situationalen Kontext ohne Text erkannten. Wird die Textinformation allein auf ihre Aussagekraft geprüft, kreuzten Mädchen die meisten Reaktionen des EAS extremer, d. h. aggressiver. Konzeptuell erreicht der EAS eine Reaktionserleichterung bei den stark an sozialen Normen und Geschlechtsstereotypen orientierten Mädchen. Bei den Jungen wird ebenfalls durch Bildinformation das Eindenken in die Situationen des EAS erleichtert (Petermann und Petermann 1992).

Die externe Validierung wurde mittels des Hamburger Persönlichkeitsfragebogens für Kinder (HAPEF-K), des Rollenübernahmeverständnistests (RÜV) von Briechle, Lehrer- und Elternurteils sowie Verhaltensbeobachtungen in konkreten Situationen mit allerdings unterschiedlichen Übereinstimmungen vorgenommen. Trotz gegebener Instruktionen konnten die Autoren nicht ausschließen, dass einige, vor allem jüngere Kinder nach dem Prinzip der sozialen Erwünschtheit ankreuzen.

Bei statistisch nachgewiesenen alters- und geschlechtsspezifischen Situationen des EAS wurde sich lediglich auf eine Normierung der Altersbereiche beschränkt.

#### **4.2.2.2 Der Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren (FAF)**

Der FAF entstand als ursprüngliches Teilergebnis bei der Entwicklung des Freiburger Persönlichkeitsinventars (FPI) Anfang der 60er Jahre. Das Ziel des FAF beschränkt sich lediglich auf Aussagen über Bereitschaften zu einigen aggressiven Verhaltensweisen bei Erwachsenen und Jugendlichen über 15 Jahren. Diese Bereitschaften stellen die Autoren in

fünf Faktoren dar: 1. spontane Aggressivität; 2. reaktive Aggressivität; 3. Erregbarkeit (mit den Qualitäten Ärger und Wut); 4. Depressivität mit Selbstaggression; 5. Gewissensstrenge mit Aggressionshemmung. Die ersten drei Faktoren werden als Summe der Aggressivität zusammengefasst. Der FAF erhebt nicht den Anspruch eines Verhaltensinventares, welches tatsächliche Aggressionen misst. Anwendungsmöglichkeiten bieten sich in der Aggressionsforschung und als klinisch akzentuierte Fragebogenanwendung zur Diagnostik (Hampel und Selg, 1979)

Der FAF besteht aus 77 Items, einer Sammlung von aggressiven Verhaltens- und Erlebnisweisen. Die vorgegebenen Feststellungen und Aussagen in der Ich-Form sind alternativ mit ja/ nein zu beantworten. Darunter befinden sich 10 Items zur Offenheit und ein warming-up-Item. Der FAF sollte nicht bei Probanden mit deutlich unterdurchschnittlicher Intelligenz eingesetzt werden. Trotz der Offenheitsskala ist der Fragebogen relativ leicht zu durchschauen und im Sinne der sozialen Erwünschtheit zu beantworten.

Die Testdurchführung kann in Einzel- oder Gruppenkontext erfolgen, es gibt keine Zeitbegrenzung. Zur Auswertung werden Auswertungsschablonen und Normtabellen getrennt für beide Geschlechter herangezogen. Geringe Offenheitswerte lassen Zweifel an der Mitarbeit des Probanden aufkommen. Eine Interpretation ist dann fraglich (Hampel und Selg, 1979).

Zur Normierung und Validierung führen die Autoren mehrere Studien auf, ohne letztlich allgemeingültige Schlüsse zum FAF zu ziehen. In einer Studie von Hampel wurden 116 männliche Insassen von Jugendhaftanstalten zwischen 15 und 25 Jahren sowie eine Kontrollgruppe untersucht. Die Probanden wurden entsprechend ihrer Straftaten in Gruppen geteilt, die sich lediglich in einem Faktor (Erregbarkeit) signifikant voneinander unterschieden. Die Gewalttäter hatten bezüglich dieses Faktors die höchsten Werte und ebenso in der Summe der Aggressivität. Allerdings ergaben sich hochsignifikante Differenzen zu den Kontrollen. Die Offenheitsskala war dagegen in beiden Gruppen ähnlich. Eine Validierungsstudie von Selg an 72 erwachsenen männlichen Straftätern ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede der Aggressivitätsfaktoren bezogen auf die Schwere des Deliktes. Zwischen den jugendlichen und erwachsenen Straftätern bestehen in keinem Faktor signifikante Unterschiede. Aus der Normstichprobe werden lediglich einige Befunde als konstruktvalidierend hervorgehoben. So erreichten männliche Probanden aller Altersstufen bei Faktor 1 und 2 höhere Werte als weibliche Probanden. Depressive Tendenzen (Faktor 4)

sind bei Frauen über 40 Jahren stärker als bei Männern ausgeprägt. Die größte Aggressionshemmung wurde bei Frauen aller Altersstufen registriert.

Altersunterschiede traten nur bei einigen Faktoren auf, so dass sich den Autoren nach keine klaren Hypothesen erstellen ließen. Selbstaggressionen nehmen nur bei Männern signifikant ab. Die Aggressionshemmungen nehmen mit dem Alter zu.

Bezogen auf die Schulbildung ergaben sich Unterschiede zwischen Volksschulabschluss und Abitur in den Faktoren 2, 3 und Summe der Aggressivität zugunsten der ersteren Gruppe. Untersuchungen an Patientenpopulationen unterschieden lediglich Psychosomatiker und Psychotherapiepatienten. Genauere Studien lagen noch nicht vor.

Die Autoren sind sich enger Grenzen des FAF bewusst. Doch trotz der ihm deutlich anhaftenden Schwächen hat er sich in der bisherigen Forschungspraxis hinreichend bewährt und für weitere Erprobungen empfohlen (Hampel und Selg, 1979).

#### **4.2.2.3 Anwendungskriterien und- modus in der Studie**

Auf Grund des breiteren Altersbereiches der untersuchten Patientenpopulation (4 bis 19 Jahre) kamen beide Aggressivitätstests, der Erfassungsbogen für aggressives Verhalten in konkreten Situationen (EAS) sowie der Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren (FAF) zur Anwendung. Dabei bezogen wir Kinder zwischen 7 und 9 Jahren in den Altersbereich des EAS ein, unter der Voraussetzung, dass jene jüngeren Patienten die teilweise auf die Schule bezogenen Situationen intellektuell erfassten. Eine Grauzone stellten die Patienten zwischen 14,0 bis 14,11 Jahren dar, da sie nicht im vorgegebenen Altersbereich beider Test-Inventare lagen (n=14). Da sich beide Tests in ihren Aggressivitäts-Dimensionen sehr ähneln, und andere Testverfahren, z.B. Persönlichkeitstests, bezüglich der Ausprägung von Aggressivität weniger aussagekräftig sind, wurde die Gruppe der 14Jährigen zu gleichen Teilen dem EAS und zum anderen dem FAF zugewiesen.

### **4.3 Untersuchungsablauf**

Das Untersuchungsmaterial wurde im Rahmen der routinemäßigen Blutentnahme bei stationärer Aufnahme der Patienten unter standardisierten Bedingungen gewonnen. Um mögliche zirkadiane und nutritive Einflüsse zu umgehen, erfolgte die cubitale Venenpunktion routinemäßig zwischen 7 und 8 Uhr morgens am nüchternen Patienten in 10 ml Saarstedt-Coagulations-Monovetten (Na-Citratblut). Das Blut wurde unmittelbar der laborchemischen Weiterverarbeitung zugeführt.

In engem zeitlichem Zusammenhang zur Serotoninanalyse (+/- 3 Tage) wurde der Schweregrad depressiver Symptome sowie die Ausprägung der Aggressivität anhand standardisierter Selbsteinschätzungs-Fragebögen erhoben. Des Weiteren wurden alle Suizidversuche, die zur Aufnahme führten bzw. unmittelbar zuvor verübt wurden per Aktenrecherche oder Interview erfasst (wenige Tage bis 1 Monat, in einem Fall 6 Monate).

### **4.4 Durchführung der biochemischen Analysen**

#### **4.4.1 Thrombozytenpräparation**

Die Zitratblutmonovette (10 ml) wurde im ersten Schritt zur Gewinnung des Platelet-Rich Plasma (PRP, thrombozytenreiches Plasma) 10 min bei 200 x g (Tischzentrifuge) zentrifugiert. Das PRP wurde vorsichtig ohne Aufwirbeln des noch lockeren Sediments abpipettiert. Das lockere Sediment wurde zur Gewinnung eines für die autologe Verdünnung des PRP notwendigen Platelet-Free Plasma (PFP, thrombozytenfreies Plasma) scharf bei 2000 x g 10 min zentrifugiert. Das nunmehr entstandene PFP wurde vorsichtig abpipettiert und asserviert.

Vor den weiteren Behandlungsschritten des PRP ist eine Ermittlung seiner Thrombozytenzahl vorzunehmen: Zur Thrombozytenzählung wurde eine Leukopipette bis Marke 0,5 mit PRP aufgezogen und bis Marke 11 mit Lidokain-Oxalatlösung aufgefüllt (25µl PRP 1:22 verdünnt). Die Lösung wurde in eine Neubauerzählkammer gegeben und ca. 15 min in einer Feuchtkammer belassen. Dann erfolgte die Auszählung von 16 Rechtecken ( $10^9$  Thrombozyten / l) mit Angabe der Thrombozytenzahlen in Gpt.

Der zur Bestimmung des thrombozytären 5HT-Gehaltes erforderliche Teil des PRP wurde bei 10000 x g für circa 2 min zentrifugiert und der Überstand zum PFP gegeben. Das Sediment wurde ein Mal mit physiologischer NaCl-Lösung gewaschen und gleichermaßen

zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde verworfen und das Sediment bei  $-20^{\circ}\text{C}$  bis zur 5HT-Bestimmung eingefroren.

Der für die Untersuchungen der Aufnahmekinetiken notwendige Teil des PRP wurde aufgrund der vorher ermittelten Thrombozytenzahl auf eine standardisierte Thrombozytenzahl von 300 Gpt/l durch Verdünnen mit dem autologen PFP gebracht.

#### **4.4.2 Serotoninbestimmung im Thrombozytensediment**

Die Serotoninbestimmung wurde mittels Fluoreszenzspektrometrie nach Curzon und Green (1979), modifiziert nach Kluge et al. (1999) durchgeführt.

##### 1. Bereitung der Reaktions- und Eichlösungen

###### *5HT-Prüflösung:*

- Thrombozytenpellet mit 0,5 ml 0,2 N Perchlorsäure denaturieren
- mit Plastikstäbchen aufgerührt nach Zentrifugieren für 2 min. bei 10.000g
- Überstand als Prüflösung verwenden

###### *Serotonin-Eichlösung:*

2,3 mg Serotonin-Kreatininsulfat in 10 ml Aqua dest lösen  
davon 1 ml auf 100 ml mit Aqua dest auffüllen (Verdünnung 1:100)  
100 $\mu\text{l}$  Eichlösung entsprechen 100 $\mu\text{l}$  5HT

*Cystein 0,1 %:* 30 mg / 20 ml 0,1 N HCl

###### *OPT-Lösung:*

Ortho-Phthaldialdehyd 0,008% 2 mg / 25ml 8 N HCl

Sämtliche Ansätze für Haupt- und Eichwerte erfolgten in Quarzküvetten (Schichtdicke 1 cm). 100  $\mu\text{l}$  Prüf- oder Eichlösung wurden mit jeweils 1 ml Cystein-Lösung und OPT-Lösung auf ein Endvolumen von 2,1 ml versetzt. Dabei wurden die Eichwerte mit 100, 75, 50 und 25  $\mu\text{l}$ , entsprechend 100, 75, 50, und 25 ng 5HT/100  $\mu\text{l}$  angesetzt und mit destilliertem Wasser auf 100  $\mu\text{l}$  aufgefüllt.

Die Ansätze wurden bei 85 Grad Celsius 20 min erhitzt und anschließend im Wasserbad auf 20 Grad Celsius abgekühlt (Keimfreiheit).

## 2. Berechnung und Auswertung

Die Messungen erfolgten mittels des Shimadzu Spektrofluorometers vom Typ RF-1502.

Anregungswellenlänge 360 nm

Emmissionswellenlänge 475 nm

Nach dem Aufstellen der Eichkurve erfolgte die Berechnung des thrombozytären Serotoningehaltes nach der Formel:

$$N = ( 5 * X ) / ( T * P )$$

5 ... Thrombozytenpellet mit 0,5 ml Perchlorsäure denaturiert

X ... ng 5HT / 100µl Prüflösung aus der Eichkurve

T ... Thrombozytenzahl des PRP in Gpt / l (im Probenansatz 300 Gpt / l)

P ... PRP in ml (Probenvolumen 0,375 ml)

### 4.4.3 Aufnahmekinetik

#### 4.4.3.1 Berechnungsgrundlagen und Vorbereitung der 5HT-Zusätze

##### a) Berechnungsgrundlagen

Die Proben wurden in Eppendorf-Nippel mit einem Volumen von 375 µl mit 300 Gpt/l eingestellt. Das entspricht:

$$3 * 10^8 \text{ Thr./ml und } 1,13 * 10^8 \text{ Thr. in } 375 \mu\text{l Probenvolumen.}$$

Diese vorbereiteten Proben wurden mit jeweils 6 verschiedenen externen Serotoninkonzentrationen versetzt.

Bei einer angenommenen Serotoninaufnahme von  $0,5 \mu\text{g } 5\text{HT}/10^9 \text{ Thr.}$  (gleich Aufnahmeäquivalent) ist folgende Serotoninmenge zuzugeben:

$0,05 \mu\text{g } 5\text{HT}/10^8 \text{ Thr.}$  bzw.  $0,056 \mu\text{g } 5\text{HT}/1,13 * 10^8 \text{ Thr.}$

Entsprechend wurden die Zusätze für die übrigen Konzentrationen berechnet:

$0,5 \mu\text{g } 5\text{HT}/10^9 \text{ Thr.}$	$0,056 \mu\text{g } 5\text{HT}$
0,25	0,028
0,375	0,042
0,75	0,084
1,0	0,112
1,5	0,168

Die Höhe der Serotoninzusätze orientierte sich am Normbereich für thrombozytäres Serotonin:  $0,2\text{-}0,7 \mu\text{g } 5\text{HT}/10^9 \text{ Thr.}$  (Erwachsene).

b) Ansatz der Serotoninlösungen

- $7,73 \text{ mg } 5\text{HT-Kreatintinsulfat}$  ( $3,36 \text{ mg}$  Reinsubstanz) in  $10 \text{ ml}$  physiologische Kochsalzlösung geben
- davon  $1 \text{ ml}$  entsprechend  $0,336 \text{ mg}/10 \text{ ml}$  mit physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt (Stammlösung A)
- $5 \mu\text{l}$  der Stammlösung A entspricht einer Zugabe von  $0,168 \mu\text{g } 5\text{HT}$
- durch Verdünnen der Stammlösung A wurden die Lösungen B,C und D hergestellt.

Lösung A (1,5) Aufnahmeäquivalent =	$1,5 \mu\text{g } 5\text{HT}/10^9 \text{ Thr.}$
Lösung B (1,0)	1,0
Lösung C (0,5)	0,5
Lösung D (0,25)	0,25

Der Ansatz der Serotoninlösungen erfolgte für gleiche Versuchsreihen einmalig, die hergestellten Lösungen sind bei  $-70\text{ °C}$  mehrere Monate haltbar.

#### **4.4.3.2 Thrombozytäre Serotoninaufnahme**

Die Bestimmung von Maximalgeschwindigkeit  $V_{\max}$  und Bindungskonstante  $K_m$  der Serotoninaufnahme erfolgte durch Zugabe von 6 verschiedenen Serotoninzusätzen (0,25; 0,375; 0,5; 0,75; 1,0; 1,5 Aufnahmeäquivalent) in die mit 375  $\mu\text{l}$  PRP vorbereiteten Eppendorfbecher. Nach einer Aufnahmezeit von 5 min im  $37\text{°C}$  Wasserbad (vorher ermittelte lineare Aufnahmezeit) wurde die Serotoninaufnahme mittels Zentrifugieren abgebrochen. Das Sediment wurde dann zur Serotoninbestimmung wie oben beschrieben weiterverarbeitet.

$V_{\max}$  und  $K_m$  wurden im Lineweaver-Burk-Plot mittels linearer Regression berechnet und in der üblichen Einheit für  $V_{\max}$   $\text{pmol}/10^8\text{ Thr.}\cdot\text{min}$  und für  $K_m$  in  $\mu\text{mol}/\text{l}$  angegeben.

#### **4.5 Statistische Auswertungsverfahren**

Zur Anwendung kamen die Berechnung des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten, der Whitney-Mann-Test und die ANOVA-Varianzanalyse unter Benutzung des Statistiksystems Statistical Package for the Social Science (SPSS).

## 5. ERGEBNISSE

### 5.1 Klinische Daten

#### 5.1.1 Psychopathologische Daten im Überblick

Von 145 Patienten lagen in 92 Fällen das **DIKJ**, in 74 Fällen der **EAS** oder **FAF vor**. 23 Patienten hatten einen **Suizidversuch** im Vorfeld begangen. Tabelle 3 zeigt den Ausprägungsgrad depressiver und aggressiver Symptomatik in Prozenträngen (PR) sowie die Anzahl der Suizidversuche (n) in der Gesamtpopulation. Der Ausprägungsgrad der Depressivität korrelierte mit dem der Aggressivität signifikant ( $r = 0.42$ ,  $p = 0.002$ ).

Tab. 3 Ausprägungsgrad depressiver (DIKJ) und aggressiver (EAS, FAF) Symptomatik in der Gesamtpopulation

	männlich	weiblich	gesamt
Depressivität (PR)	59,3 ± 33,0* (n = 39)	71,3 ± 27,8* (n = 53)	66,2 ± 30,5** (n = 92)
Aggressivität (PR)	50,7 ± 31,7* (n = 32)	57,5 ± 27,1* (n = 42)	54,6 ± 29,2** (n = 74)
Suizidalität	(n = 2)	(n = 21)	(n = 23)

\* keine signifikanten Unterschiede zw. männlichen und weiblichen Patienten,  $p < 0.1$  (Mann-Whitney-Test)

\*\* signifikante Korrelation in der Gesamtpopulation,  $p = 0.002$  (Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient)

#### 5.1.2 Depressivität

Bei 92 der 146 Patienten wurde der Ausprägungsgrad depressiver Symptome operationalisiert erfasst (DIKJ). Das betraf 39 Jungen und 53 Mädchen zwischen 6 und 18 Jahren mit einem mittleren Alter von  $13,2 \pm 2,7$  Jahren. Mädchen waren mit  $14,0 \pm 2,3$  Jahren signifikant älter

als Jungen mit  $12,2 \pm 2,8$  Jahren ( $p = 0.002$ , Mann-Whitney-Test). Wie in Tabelle 3 ersichtlich betrug die Depressivität in der Gesamtgruppe  $66,2 \pm 30,5$  Prozenträge (PR). Bei Mädchen ergaben sich mit  $71,3 \pm 27,8$  PR gegenüber  $59,3 \pm 33,0$  PR tendenziell höhere Depressivitätswerte als bei Jungen.

### **5.1.3 Aggressivität**

74 Kinder und Jugendliche zwischen 7 und 18 Jahren wurden bezüglich ihrer Aggressivität beurteilt (EAS, FAF). Es ergab sich ein mittlerer Ausprägungsgrad von  $54,6 \pm 29,2$  PR in der gesamten Gruppe, wobei Mädchen mit  $57,5 \pm 27,1$  PR tendenziell höhere Werte als Jungen mit  $50,7 \pm 31,7$  PR aufwiesen (Tabelle 3). Auch hier ergab sich bei einem Altersdurchschnitt von  $13,0 \pm 2,7$  Jahren in der Gesamtgruppe, dass die Mädchen mit  $13,8 \pm 2,5$  Jahren signifikant älter als die Jungen mit  $11,9 \pm 2,7$  Jahren waren.

### **5.1.4 Suizidalität**

Bei 23 Kindern und Jugendlichen ging der stationären Aufnahme ein Suizidversuch voraus. Die Schwere bzw. Methoden der Suizidversuche wurden nicht explizit analysiert.

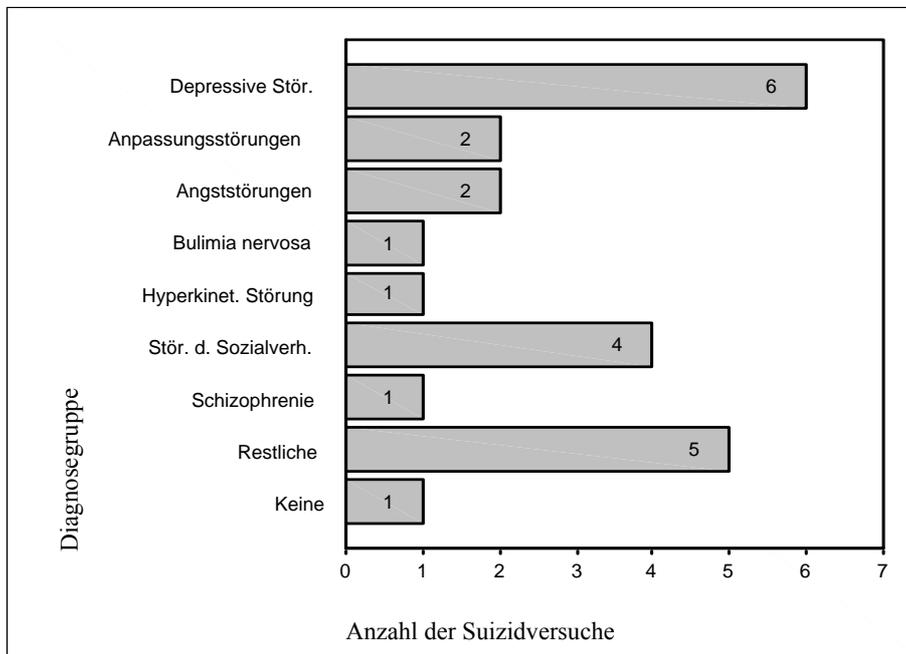
Die betroffenen Kinder und Jugendlichen waren zwischen 12 und 18 Jahren alt. Das entspricht einem Altersdurchschnitt von  $14,8 \pm 1,5$  Jahren.

Mädchen machten mit  $n = 21$  fast den gesamten Teil der Gruppe aus. Die beiden Jungen waren 14 und 17 Jahre alt.

Wie im Diagnosespektrum ersichtlich (Abbildung 1) kamen die häufigsten Suizidversuche in der Gruppe der Depressiven Störungen vor ( $n = 6$ ). Gleichwohl gab es auch in den anderen Diagnosegruppen Suizidversuche, ausgenommen „Anorexia nervosa“ und die Gruppe „Nicht näher bezeichnete Essstörungen“.

Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Suizidversuch zeigte sich gegenüber allen anderen Probanden im DIKJ eine signifikante Erhöhung der Depressivität ( $n=18$ ,  $p=0.03$ ). Zudem waren sie hochsignifikant aggressiver als ihre Vergleichsgruppe ( $n=13$ ,  $p=0.004$ ).

Abb. 1: Anzahl der Suizidversuche in den Diagnosegruppen



### 5.1.5 Psychopathologische Daten in den Diagnosegruppen

Die erhobenen psychopathologischen Testwerte wurden in den 11 Diagnosegruppen weiter untersucht. Tabelle 4 zeigt Mittelwerte und Standardabweichungen des Ausprägungsgrades depressiver und aggressiver Symptomatik (in Prozenträngen, PR) sowie die Anzahl n der Suizidversuche in den Diagnosegruppen.

Anhand Tabelle 4 werden folgende Befunde erörtert:

Signifikante Gruppenunterschiede in der Ausprägung der Depressivität konnten nicht festgestellt werden. Einerseits lagen in einigen Gruppen zu geringe Fallzahlen, zum anderen generell sehr hohe Streuungen der Werte vor. Im Trend zeigten die affektiven Störungen, wie Depressive, Anpassungs- und Angststörungen im Mittel die niedrigsten Werte. Dagegen wiesen Essstörungen, Hyperkinetische Störungen und Schizophrenie die höchsten Depressionswerte auf.

Die Analyse der Aggressivität ergab diagnoseabhängige Befunde, die ein Signifikanzniveau von  $p = 0.05$  erreichten. So zeigte die Gruppe der Depressionen die höchsten Werte, die sich signifikant von der Gruppe der so genannten restlichen Störungen mit den niedrigsten

Ausprägungen abhob ( $68,4 \pm 24,3$  vs.  $33,1 \pm 29,3$ ). Ebenso ergab sich ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen den hyperkinetischen Störungen und der Gruppe der restlichen Diagnosen ( $68,4 \pm 27,1$  vs.  $33,1 \pm 29,3$ ) gefolgt von den Störungen des Sozialverhaltens mit  $60,8 \pm 27,5$  ( $p = 0.06$ ). Bemerkenswert ist die höhere Ausprägung der Aggressivität in der Gruppe der Depressionen im Vergleich zu den sozialen Verhaltensstörungen ( $68,4 \pm 24,3$  versus  $60,8 \pm 27,5$  Prozentränge).

Tab. 4: Ausprägungsgrad depressiver und aggressiver Symptomatik sowie Anzahl der Suizidversuche in den Diagnosegruppen

<b>Diagnose (1. Achse)</b>	<b>Depressivität (PR)</b>	<b>Aggressivität (PR)</b>	<b>Suizidversuche [n]</b>
Depressive Störungen [13]	$64,8 \pm 36,3$	$68,4 \pm 24,3$ *	6
Anpassungsstörungen [9]	$66,9 \pm 27,7$	$40,3 \pm 29,0$	2
Angststörungen [12]	$53,0 \pm 39,6$	$46,8 \pm 31,1$	2
Anorexia nervosa [15]	$67,4 \pm 33,7$	$56,6 \pm 34,7$	0
Bulimia nervosa [4]	$74,5 \pm 32,3$	$56,2 \pm 25,1$	1
Andere Essstörungen [4]	$70,1 \pm 10,1$	$45,4 \pm 9,5$	0
Hyperkinetische Störungen [22]	$70,4 \pm 23,3$	$68,4 \pm 27,1$	1
Störungen des Sozialverhaltens [36]	$64,9 \pm 30,8$	$60,8 \pm 27,5$	4
Schizophrenie [3]	$90,4 \pm 12,7$	[0]	1
Restliche Diagnosen [21]	$62,3 \pm 34,1$	$33,1 \pm 29,3$ *	5
Keine psychiatrische Diagnose [6]	$85,5 \pm 5,8$	$45,0 \pm 39,4$	1

\*  $p=0.05$  (Mann-Whitney-Test)

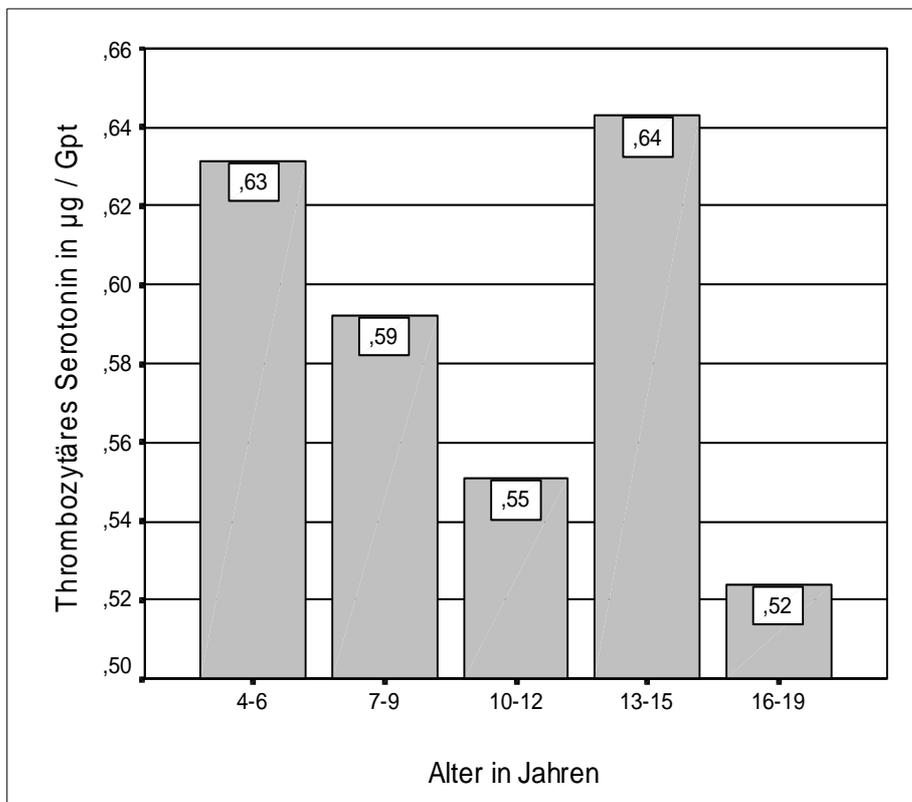
## 5.2 Thrombozytärer Serotoningehalt

### 5.2.1 Gesamtpopulation

#### 5.2.1.1 Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

Thrombozytäres Serotonin betrug in der Gesamtpopulation im Mittel  $0,58 \pm 0,19 \mu\text{g}/\text{Gpt}$  bei einer Streuung der Werte zwischen  $0,07$  und  $1,25 \mu\text{g}/\text{Gpt}$ . Jungen hatten mit  $0,60 \pm 0,19 \mu\text{g}/\text{Gpt}$  tendenziell höhere Werte als Mädchen mit  $0,55 \pm 0,18 \mu\text{g}/\text{Gpt}$ . Die ANOVA-Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Serotoninkonzentration. Es zeigte sich aber der Trend, dass mit zunehmendem Alter die thrombozytären Serotoninkonzentrationen abnahmen. Ein Vergleich der Mittelwerte ergab keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen Altersgruppen. Ein Peak zeichnete sich dabei in der Gruppe der 13- bis 15-Jährigen ab (Abb. 2).

Abb. 2: Altersabhängigkeit des thrombozytären Serotoningehaltes



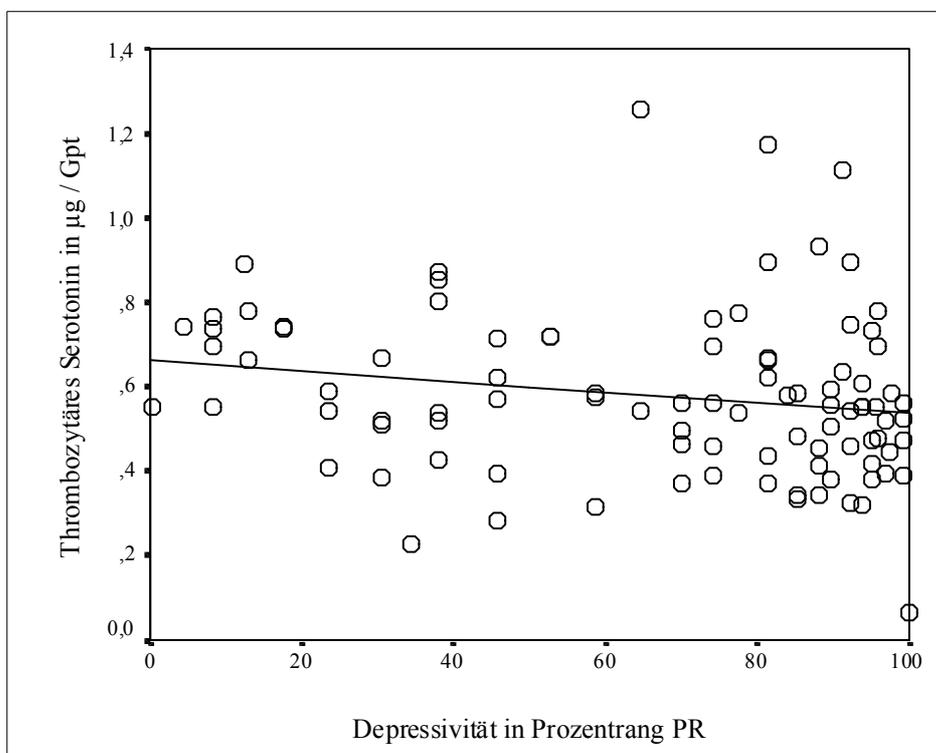
### 5.2.1.2 Thrombozytenzahlen im Vollblut

Die Zählung der Thrombozyten erfolgte im Vollblut mittels Coulter Counter. Das entspricht dem Blutbild im Routinelabor. In der Gesamtpopulation waren das im Mittel  $277 \pm 63$  bei relativ ausgewogenem Geschlechterverhältnis. Bei den Jungen lagen die Thrombozyten bei  $281 \pm 67$  und bei den Mädchen bei  $274 \pm 60$  und damit im Referenzbereich. Bei jüngeren Kindern wurden vergleichsweise höhere Werte ermittelt, als bei älteren ( $r = -0,16$ ;  $p=0,05$ ). Bezüglich der Serotoninwerte korrelierte die Thrombozytenzahl signifikant negativ mit den Serotoninkonzentrationen ( $p = 0,004$ ). Zur Maximalgeschwindigkeit  $V_{max}$  und zur Bindungskonstante  $K_m$  fand sich kein statistischer Zusammenhang.

### 5.2.1.3 Thrombozytäres Serotonin und psychometrische Daten

Thrombozytäres Serotonin korrelierte insgesamt signifikant invers mit dem Depressivitätsgrad ( $r = -0,25$ ;  $p = 0,02$ ), d. h. je niedriger die Serotoninkonzentration, desto ausgeprägter war die Depressivität. Dieser Zusammenhang ist in Abb. 3 dargestellt.

Abb. 3: Serotonin und Depressivitätsgrad in der Gesamtpopulation\*



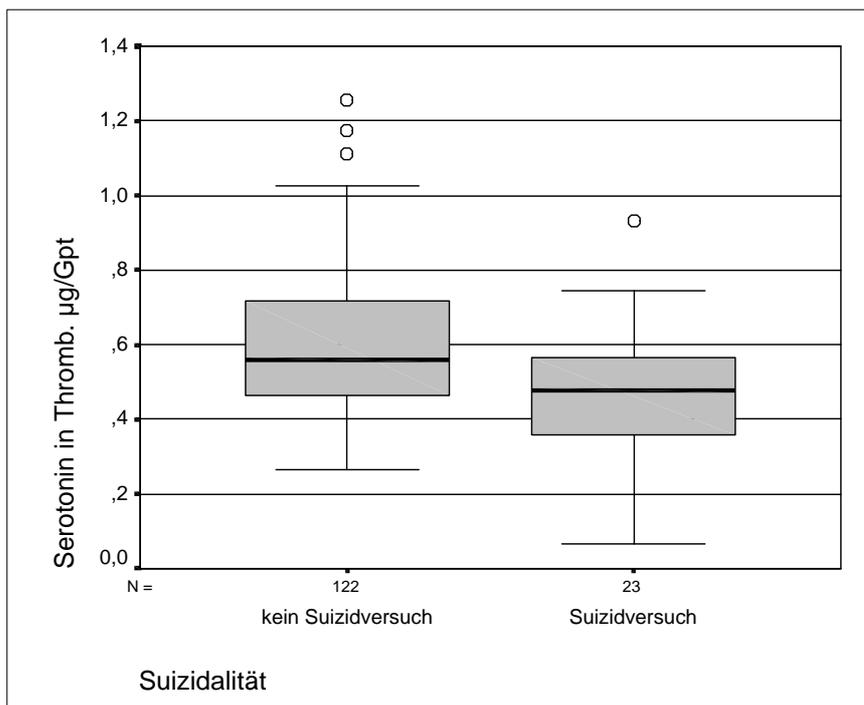
\* 2002 in der Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie veröffentlicht

Keine statistischen Signifikanzen fanden sich zwischen Serotoningehalt und Ausprägung der Aggressivität ( $r = -0.12$ ,  $p = 0.363$ ).

#### 5.2.1.4 Thrombozytäres Serotonin und Suizidalität

Bei Patienten mit Suizidversuch wurden unabhängig von der klinischen Diagnose signifikant niedrigere Serotoninkonzentrationen im Vergleich zu Patienten ohne Suizidversuch gemessen ( $0,468 \pm 0,181$  versus  $0,597 \pm 0,184$ ,  $p = 0.002$ ). Abbildung 4 verdeutlicht dieses Ergebnis.

Abb.4: Thrombozytäres Serotonin und Suizidalität in der Gesamtpopulation \*



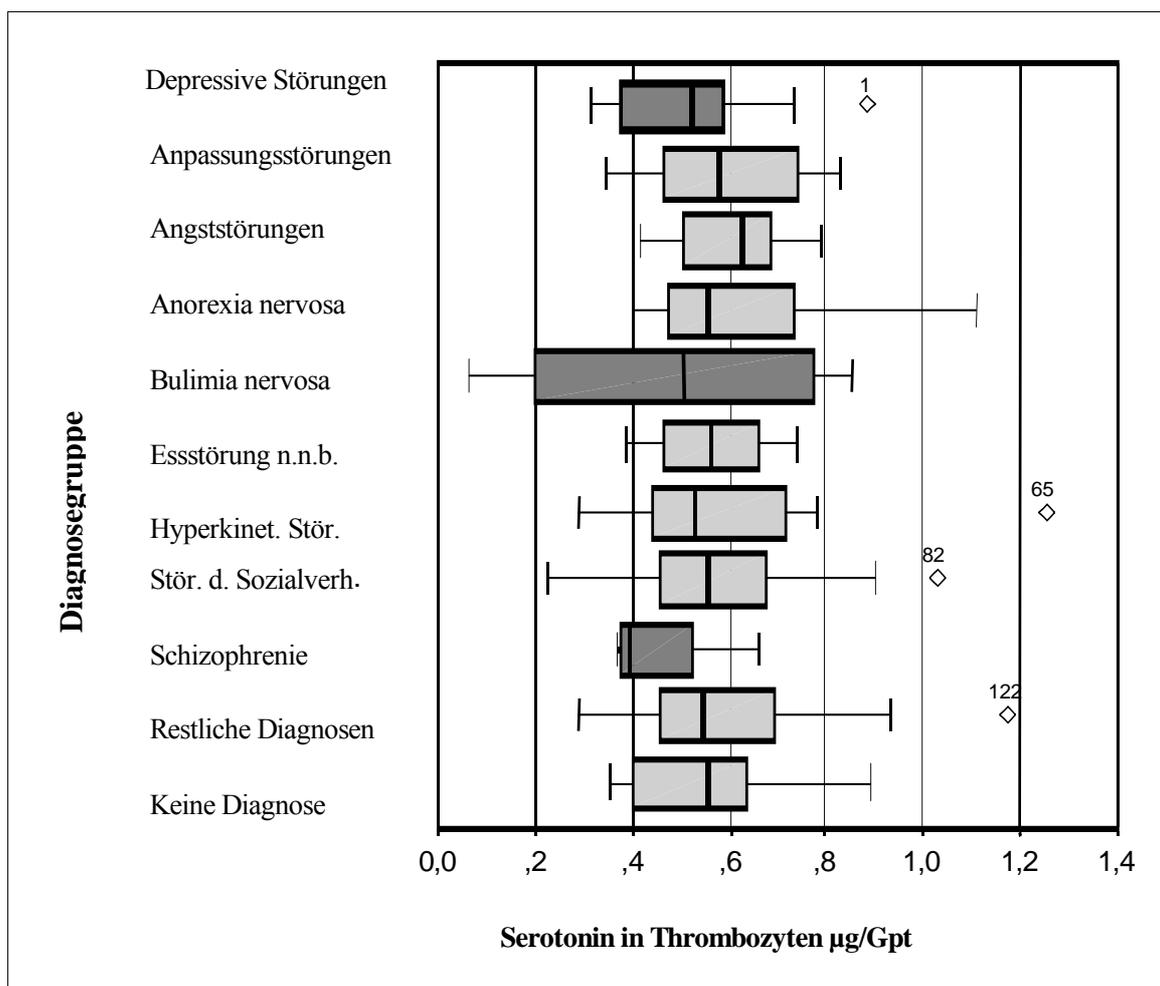
\* 2002 in der Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie veröffentlicht

## 5.2.2 Diagnosegruppen

### 5.2.2.1 Thrombozytäres Serotonin und klinische Diagnose

Es konnten keine diagnosespezifischen Signifikanzen in den thrombozytären Serotoninkonzentrationen festgestellt werden. So zeichnete sich lediglich ein Trend zu niedrigeren Mittelwerten in der Gruppe der Depressionen ( $0,528 \pm 0,174 \mu\text{g/Gpt}$ ), Bulimia nervosa ( $0,485 \pm 0,353 \mu\text{g/Gpt}$ ) und Schizophrenie ( $0,475 \pm 0,162 \mu\text{g/Gpt}$ ) ab (siehe auch Tabelle 5). In Abb. 5 graphisch dargestellt ist die Verteilung der thrombozytären Serotoninkonzentrationen in den Diagnosegruppen. Zum Vergleich wurden alle Gruppen aufgeführt. Die Aussagekraft jener Boxplots mit geringen Fallzahlen ( $n \leq 4$ ) ist jedoch eingeschränkt.

Abb. 5 5-HT-Verteilung in den Diagnosegruppen



### 5.2.2.2 Thrombozytäres Serotonin und psychometrische Daten

In Tabelle 5 sind Mittelwerte und Standardabweichungen von thrombozytärem Serotonin, Depressivität und Aggressivität sowie entsprechende Korrelationskoeffizienten für die jeweiligen Diagnosen aufgeführt.

Tab. 5: Thrombozytäres Serotonin und psychometrische Daten in Diagnosegruppen

Diagnose (1. Achse)	Serotonin ( $\mu\text{g}/\text{Gpt}$ ) [n]	Depressivität (PR) [n] <b><u>r: 5HT/ Depr</u></b>	Aggressivität (PR) [n] <b><u>r: 5HT/ Aggr</u></b>
Depressive Störungen	0,528 $\pm$ 0,174 [13]	64,8 $\pm$ 36,3 [12] <b><u>-0.406</u></b>	68,4 $\pm$ 24,3 [6] <b><u>0.086</u></b>
Anpassungsstörungen	0,588 $\pm$ 0,170 [9]	66,9 $\pm$ 27,7 [8] <b><u>-0.524</u></b>	40,3 $\pm$ 29,0 [7] <b><u>0.964**</u></b>
Angststörungen	0,607 $\pm$ 0,125 [12]	53,0 $\pm$ 39,6 [7] <b><u>-0.714*</u></b>	46,8 $\pm$ 31,1 [7] <b><u>0</u></b>
Anorexia nervosa	0,621 $\pm$ 0,200 [15]	67,4 $\pm$ 33,7 [12] <b><u>-0.179</u></b>	56,6 $\pm$ 34,7 [10] <b><u>-0.092</u></b>
Bulimia nervosa	0,485 $\pm$ 0,353 [4]	74,5 $\pm$ 32,3 [3]	56,2 $\pm$ 25,1 [4]
Andere Essstörungen	0,562 $\pm$ 0,144 [4]	70,1 $\pm$ 10,1 [3]	45,4 $\pm$ 9,5 [3]
Hyperkinetische Störungen	0,579 $\pm$ 0,206 [22]	70,4 $\pm$ 23,3 [10] <b><u>-0.012</u></b>	68,4 $\pm$ 27,1 [9] <b><u>0.496</u></b>
Störungen des Sozialverhaltens	0,573 $\pm$ 0,180 [36]	64,9 $\pm$ 30,8 [21] <b><u>-0.034</u></b>	60,8 $\pm$ 27,5 [19] <b><u>0.289</u></b>
Schizophrenie	0,475 $\pm$ 0,162 [3]	90,4 $\pm$ 12,7 [2]	[0]
Restliche Diagnosen	0,587 $\pm$ 0,217 [21]	62,3 $\pm$ 34,1 [12] <b><u>-0.291</u></b>	33,1 $\pm$ 29,3 [7] <b><u>-0.357</u></b>
Keine psychiatrische Diagnose	0,568 $\pm$ 0,197 [6]	85,5 $\pm$ 5,8 [2]	45,0 $\pm$ 39,4 [2]

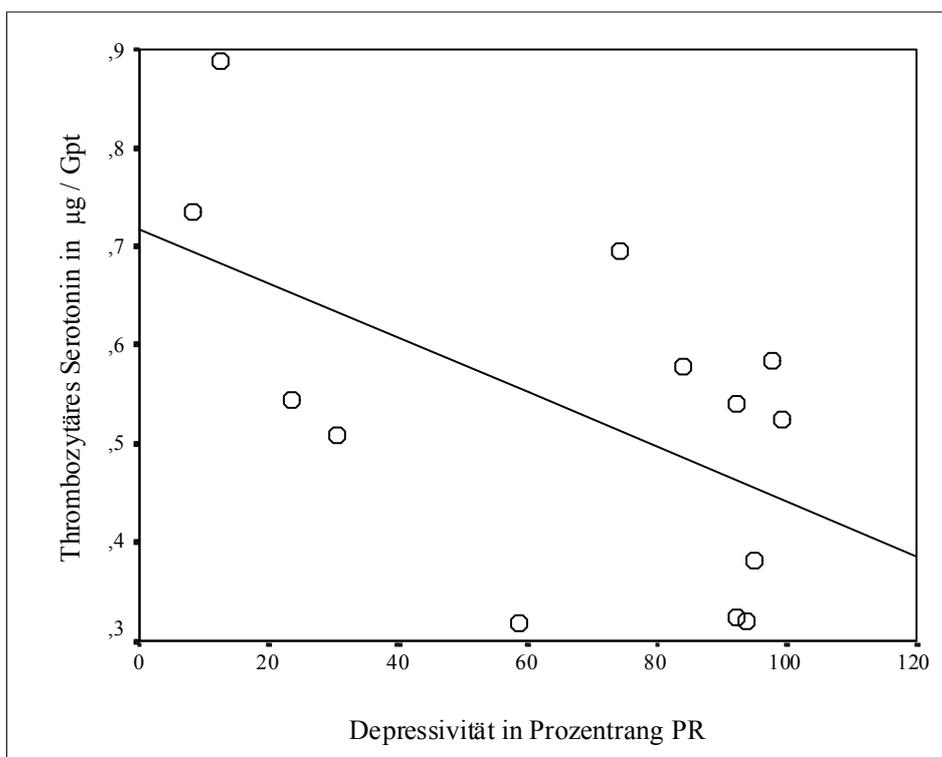
p<0.05, \*\* p<0.01 (Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient)

Eine statistische Auswertung in den Diagnosegruppen „Bulimia nervosa“, „Andere Essstörungen“, „Schizophrenie“ und „Keine psychiatrische Diagnose“ musste wegen zu

geringer Stichprobenumfangen entfallen. Anhand Tabelle 5 lassen sich folgende Befunde aufzeigen:

1. Thrombozytäres Serotonin korrelierte in allen Diagnosegruppen negativ mit der Ausprägung der Depressivität. Es ergaben sich numerische, wenn auch nicht signifikante Zusammenhänge in der Gruppe der Depressionen ( $r = -0.406$ ,  $p = 0.08$ ) (siehe Abb. 6), der Anpassungsstörungen ( $r = -0.524$ ) und der Angststörungen ( $r = -0.714$ ).

Abb. 6: Korrelation des thrombozytären Serotoningehaltes mit dem Depressivitätsgrad in der Gruppe der Depressiven Störungen\*



2. Zur Aggressivität wurden uneinheitliche Zusammenhänge gefunden. Eindeutige positive Korrelationen fanden sich bei Anpassungsstörungen ( $r = 0.964$ ,  $p = 0.01$ ), Hyperkinetischer Störung ( $r = 0.496$ ) und Störung des Sozialverhaltens ( $r = 0.289$ ). Dagegen wiesen Anorexia nervosa und die Gruppe der Restlichen Diagnosen schwach negative Koeffizienten auf.

Zur Systematisierung der Ergebnisse wurden die Untergruppen Depressive Störungen und Anpassungsstörungen zu den a) *Depressionen in weiterem Sinne (i.w.S)* summiert, Bulimia nervosa, Anorexia nervosa und „Andere Essstörungen“ zur Kategorie b) *Essstörungen* sowie

\* 2002 in der Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie veröffentlicht

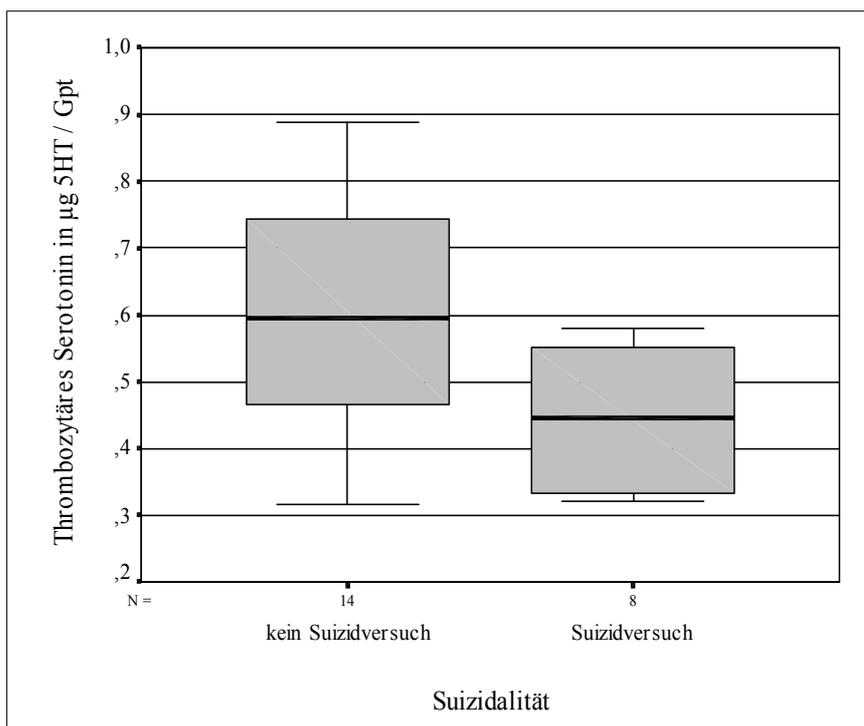
Hyperkinetische Störungen und Störung des Sozialverhaltens zu den *c) expansiven Verhaltensstörungen* zusammengefasst:

Die Gruppe der Depressionen i.w.S. wies eine im Trend inverse Korrelation von Serotonin und Depressivität auf ( $r = -0.447$ ,  $p = 0.048$ ). Bei den Essstörungen fand sich ein numerischer, jedoch nicht signifikanter Zusammenhang ( $r = -0.331$ ,  $p = 0.08$ ). Dagegen war in der Kategorie „expansive Verhaltensstörungen“ kein statistischer Zusammenhang erkennbar.

Bezüglich der Ausprägung der Aggressivität ergaben sich keine neuen Aspekte.

### 5.2.2.3 Thrombozytäres Serotonin und Suizidalität bei depressiven Störungen

Abb.7: Thrombozytäre Serotoninkonzentration und Suizidversuch in den Gruppen der depressiven Störungen (Depressive und Anpassungsstörungen)\*



Es wurde bereits für die Gesamtpopulation ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen thrombozytärem Serotoningehalt und Suizidalität gefunden. Die Gruppen der Depressionen im weiteren Sinn (Depressive und Anpassungsstörungen) wiesen

\* 2002 in der Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie veröffentlicht

zusammengefasst mit 8 von 23 Patienten den größten Anteil an Suizidversuchen auf. Wie in der Gesamtpopulation fand sich eine Untergruppe mit signifikant niedrigerem Serotoningehalt bei unmittelbar in der Vorgeschichte verübtem Suizidversuch im Vergleich zu jenen depressiven Patienten ohne Suizidversuch ( $0,445 \pm 0,114 \mu\text{g/Gpt}$  versus  $0,614 \pm 0,170 \mu\text{g/Gpt}$ ,  $p = 0.04$ ), (Abb. 7).

### **5.3 Thrombozytäre Serotoninaufnahme**

#### **5.3.1 Gesamtpopulation**

##### **5.3.1.1 Km und Vmax in der Gesamtpopulation**

Für 115 Kinder und Jugendliche wurden parallel zum thrombozytären Serotoningehalt die Maximalgeschwindigkeit  $V_{\text{max}}$  und Bindungskonstante  $K_{\text{m}}$  des Serotonintransportes bestimmt. Die Probenansätze wurden dafür mit 5 verschiedenen Serotoninzusätzen 5 min inkubiert. Die Werte für  $V_{\text{max}}$  und  $K_{\text{m}}$  wurden mittels linearer Regression im Lineweaver-Burk-Plot berechnet.

Beide Parameter zeigten eine hohe Variabilität. So reichte die  $V_{\text{max}}$  von 0,34 bis 2,22 nmol 5HT/  $10^9$  Thr.\*min und die  $K_{\text{m}}$  von 0,28 bis 6,25  $\mu\text{mol/l}$ .

Die Maximalgeschwindigkeit  $V_{\text{max}}$  war in der Gesamtpopulation signifikant von den thrombozytären Serotoninausgangswerten abhängig ( $r = 0.37$ ,  $p = 0.01$ ). Weiterhin korrelierten Maximalgeschwindigkeit und Bindungskonstante signifikant ( $r = 0.64$ ,  $p < 0.01$ ). Dies spiegelte sich in den 5HT-Subgruppen wider. Die niedrigere-5HT-Subgruppe zeigte niedrigere  $V_{\text{max}}$  ( $p = 0.001$ ) und niedrigere  $K_{\text{m}}$  ( $p = 0.02$ ) als die höhere-5HT-Subgruppe.

Die thrombozytäre Serotoninaufnahme unterlag bezüglich Alter und Geschlecht keinen statistisch signifikanten Unterschieden. Es konnten dennoch Differenzierungen abgeleitet werden:  $V_{\text{max}}$  und  $K_{\text{m}}$  waren bei Mädchen höher ausgeprägt als bei Jungen. Jüngere Patienten (5 – 13 Jahre) hatten im Vergleich zu älteren Patienten (14 – 19 Jahre) annähernd gleiche Maximalgeschwindigkeiten bei höheren Bindungskonstanten. Eine differenziertere Einteilung in 6 Altersgruppen (5-7, 8-10, 11-12, 13-15, 16-17 Jahre), angelehnt an Untersuchungen von Sighurdh et al. 1999, ergab keine signifikanten Unterschiede.

Bei der Analyse eines Zusammenhanges zu den Serotoninausgangskonzentrationen zeigte die niedrigere-5HT-Subgruppe signifikant niedrigere Vmax ( $p = 0.001$ ) und signifikant niedrigere Km ( $p = 0.02$ ) als die höhere-5HT-Subgruppe. Der Altersdurchschnitt war in beiden Vergleichsgruppen annähernd gleich.

In Tabelle 6 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen von Vmax und Km in der Gesamtpopulation, alters- und geschlechtsabhängigen Subgruppen und in nach der Höhe der Serotoninausgangskonzentration ermittelten Subgruppen aufgeführt.

Tab. 6: Maximalgeschwindigkeit Vmax und Bindungskonstante Km in Gesamtpopulation und differenzierten Subgruppen

Merkmal	n	Alter (Jahre)	Thrombozyte n (Gpt/l)	5HT-Gehalt ( $\mu\text{g/Gpt}$ )	Vmax ( $\text{nmol}/10^9\text{Thr} \cdot \text{min}$ )	Km ( $\mu\text{mol/l}$ )
Gesamt	115	12,5+/- 3,3 (5-19)	283+/-62 (112-432)	0,570+/-0,179 (0,139-1,254)	0,993+/-0,469 (0,34-2,22)	1,47+/-1,22 0,28-6,25)
weiblich	60	13,7+/-2,8	275+/-63	0,554+/-0,168	0,998+/-0,515	1,53+/-1,30
männlich	55	11,2+/-3,3	291+/-60	0,588+/-0,191	0,987+/-0,417	1,40+/-1,13
jünger	67	5-13	292+/-63	0,580+/-0,181	1,00+/-0,48	1,56+/-1,33
älter	48	14-19	270+/-58	0,556+/-0,177	0,98+/-0,45	1,34+/-1,03
↓5HT	59	12,8+/-3,1	289+/-61	0,435+/-0,086	0,85+/-0,42*	1,23+/-1,03**
↑5HT	56	12,2+/-3,5	276+/-63	0,713+/-0,135	1,14+/-0,48*	1,72+/-1,35**

signifikant mit \*... $p=0,001$ ; \*\*... $p=0,02$  (Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient)

### 5.3.1.2 Vergleich der Subgruppen niedrigen und hohen Ausprägungsgrades psychopathologischer Parameter

Bei 66 Kindern und Jugendlichen wurden die ermittelten Depressivitäts- und bei 53 die entsprechenden Aggressivitätsprozenträge den Serotoninkinetiken gegenübergestellt. Im DIKJ wird ein Depressions-Rohwert von 18 (entspricht einem Prozentrang von 85,3) bereits als auffällig eingestuft. Eine depressive Symptomatik liegt hier in einem klinisch bedeutsamen Ausmaß vor. Die Aufteilung in die beiden Subgruppen zur Depressivität

orientiert sich an diesem Vorschlag. Die „aggressiven“ Subgruppen wurden am Median getrennt.

Maximalgeschwindigkeit Vmax und Bindungskonstante Km zeigten bezüglich der ermittelten psychopathologischen Testergebnisse nur geringe Unterschiede (siehe auch Tab. 7)

In der depressiveren Subgruppe waren Vmax und Km höher als in der weniger depressiven Subgruppe ausgeprägt.

Die aggressivere Subgruppe zeigte höhere Vmax, jedoch niedrigere Km als die weniger aggressive Subgruppe.

Tab. 7: Vmax und Km in den Subgruppen niedriger und höherer Ausprägung depressiver sowie aggressiver Symptomatik

Merkmal	n	Alter (Jahre)	Thrombozyten (Gpt/l)	5HT-Gehalt (µg/Gpt)	Vmax (nmol/10 <sup>9</sup> Thr*min)	Km (µmol/l)
↓Depr.	39	12,3+/-3,0	274+/-62	0,579+/-0,195	1,01+/-0,52	1,47+/-1,38
↑Depr.	27	14,3+/-2,0	276+/-50	0,562+/-0,161	1,05+/-0,50	1,50+/-1,30
↓Aggr.	27	12,6+/-3,1	301+/-55	0,571+/-0,161	0,96+/-0,47	1,66+/-1,54
↑Aggr.	26	13,0+/-2,6	282+/-62	0,548+/-0,146	1,03+/-0,45	1,43+/-0,86

### 5.3.1.3 Differenzierung nach Vmax mit Vergleich der klinischen Parameter

Bei 32 Patienten lagen die jeweiligen Prozenstränge für Depressivität und Aggressivität pro Fall vor. Darunter befanden sich 8 Patienten mit stattgehabtem Suizidversuch. Die klinischen Daten wurden mit den entsprechenden Kinetikparametern verglichen.

Es gab in der Gesamtgruppe keine signifikanten Korrelationen. Demzufolge wurde zur besseren Veranschaulichung der Ergebnisse die Maximalgeschwindigkeit Vmax am Median = 0,83 nmol 5HT/ 10<sup>9</sup> Thr.\*min in zwei Gruppen geteilt, um mögliche Trends oder Einflussfaktoren zu untersuchen (siehe Tab. 8)

Tab. 8a: Gegenüberstellung niedrige Maximalgeschwindigkeit „↓Vmax“ und hohe „↑Vmax“ mit den jeweiligen 5HT-Ausgangskonzentrationen, Depressivität und Aggressivität sowie Anzahl der Suizidversuche

Merkmal	n	Alter (Jahre)	5HT-Gehalt (µg/Gpt)	Km (µmol/l)	Depr. PR	Aggr. PR	Suiz.versuch Anzahl
↓Vmax	17	12,5+/-3,0	0,483+/-0,128	0,83+/-0,32	73,1+/-21,3	52,2+/-33,0	5
↑Vmax	15	13,2+/-2,5	0,621+/-0,154	2,42+/-1,58	67,0+/-36,6	55,0+/-31,6	3

Tab. 8b: Gegenüberstellung niedrige Maximalgeschwindigkeit „↓Vmax“ und hohe „↑Vmax“ mit den jeweiligen 5HT-Ausgangskonzentrationen im Diagnosespektrum

<b>Merkmal</b>	<b>Vmax in nmol/10<sup>9</sup>Thr.*min</b>	<b>Diagnose nach ICD-10</b>
↓Vmax	0,34	Persönlichkeitsstörung
	0,48	Störung des Sozialverhaltens
	0,54	Depressive Störung
	0,65	Depressive Störung
	0,69	Persönlichkeitsstörung
	0,69	Angststörung
	0,77	Depressive Störung
	0,77	Schizophrenie
	0,77	Persönlichkeitsstörung
	0,80	Anpassungsstörung
0,83	Anpassungsstörung	
↑Vmax	0,91	Störung des Sozialverhaltens
	1,18	Depressive Störung
	1,18	Hyperkinetische Störung
	1,25	Persönlichkeitsstörung
	1,33	Keine Diagnose
	1,54	Angststörung
	2,00	Störung des Sozialverhaltens

Aus den Tabellen 8a und 8b lassen sich folgende Gruppenunterschiede ableiten:

1. In der Subgruppe „ $\downarrow V_{max}$ “ ergaben sich eine signifikant niedrigere mittlere Bindungskonstante  $K_m$  ( $p = 0.0001$ ) bei einer signifikant niedrigeren mittleren Serotoninausgangskonzentration ( $p = 0.016$ ).
2. Die Subgruppe „ $\downarrow V_{max}$ “ zeigte einen höheren Depressivitätsgrad als die Vergleichsgruppe „ $\uparrow V_{max}$ “, ohne jedoch Signifikanzniveau zu erreichen. Auch waren hier mit 5 von 8 verhältnismäßig mehr Suizidversuche zu finden. Die Ausprägung der Aggressivität verhielt sich dagegen invers.
3. Betrachtet man diejenigen Patienten, die kürzlich einen Suizidversuch unternahmen, stellt man fest, dass in der Subgruppe „ $\downarrow V_{max}$ “ 3 Patienten unter einer depressiven Störung und 2 Patienten unter einer Anpassungsstörung litten. In der „ $\uparrow V_{max}$ “-Gruppe war jeweils 1 Patient aus der Diagnosegruppe der Angststörungen, Hyperkinetische Störungen und Störung des Sozialverhaltens hervorgegangen. In der „ $\downarrow V_{max}$ “-Gruppe waren demnach Patienten mit einer depressiven Störung im weiteren Sinne überrepräsentiert. Dieser Effekt war auch in der Gesamtpopulation mit 115 Patienten nachweisbar.

#### **5.3.1.4 Differenzierung nach Suizidalität mit Vergleich der serotonergen Aufnahmen**

18 der 115 Kinder und Jugendlichen, bei denen der thrombozytäre Serotonintransport untersucht wurde, unternahmen im Vorfeld der stationären Aufnahme einen Suizidversuch. Bei wiederum 18 Kindern und Jugendlichen wurden geäußerte Suizidgedanken und –androhungen, jedoch ohne erfolgten Suizidversuch erfasst.

Die Tabelle 9 führt Mittelwerte und Standardabweichungen für  $V_{max}$ ,  $K_m$  und Serotoninausgangskonzentrationen im Vergleich der 3 Subgruppen: Suizidversuch, Suizidgedanken o. –androhungen, kein Suizidversuch auf.

Tab. 9: Maximalgeschwindigkeit Vmax und Bindungskonstante Km sowie Serotoninausgangskonzentration bei Suizidalität

Merkmal	Anzahl	5HT-Gehalt (µg/Gpt)	Vmax (nmol/10 <sup>9</sup> Thr*min)	Km (µmol/l)
keine	79	0,587+/-0,180 (0,139-1,254)	0,97+/-0,45 (0,36-2,22)	1,42+/-1,22 (0,28-6,25)
Gedanken, Androhung	18	0,583+/-0,153 (0,384-0,846)	1,16+/-0,59 (0,39-2,22)	1,93+/-1,47 (0,39-5,0)
Versuch	18	0,485+/-0,165* (0,225-0,931)	0,93+/-0,41 (0,34-2,00)	1,22+/-0,80 (0,48-3,03)

signifikant mit \*...p=0,02 (Spearman)

Im Vergleich zu Patienten ohne suizidale Vorgeschichte waren bei jenen mit stattgehabtem Suizidversuch signifikant niedrigere Ausgangs-5HT-Konzentrationen zu erheben (nein vs. Versuch, p= 0.02), wogegen nur Suizidgedanken oder -androhungen keine Veränderungen brachten. Die Kinetikparameter Km und Vmax waren ebenfalls erniedrigt, jedoch nicht signifikant. In der Subgruppe „Suizidgedanken oder –androhungen“ waren hingegen die Kinetikparameter Km und Vmax höher als in den beiden anderen Subgruppen. Auch hier erreichten die Unterschiede kein Signifikanzniveau.

### 5.3.2 Diagnosegruppen

#### 5.3.2.1 Vmax und Km in allen Diagnosegruppen

In Tabelle 10 sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Streubreite von Serotoninausgangskonzentration, Maximalgeschwindigkeit und Bindungskonstante für die jeweiligen Diagnosegruppen aufgeführt. Für die Gruppen „Schizophrenie“ (n=2), „Bulimia nervosa“ (n=3), und „nicht näher bezeichnete Essstörungen“ (n=2) konnte eine statistische Auswertung auf Grund der geringen Fallzahlen nicht erfolgen. In die Subgruppe „restliche Diagnosen“ wurden Enuresis, Somatisierungsstörungen, Persönlichkeitsstörungen,

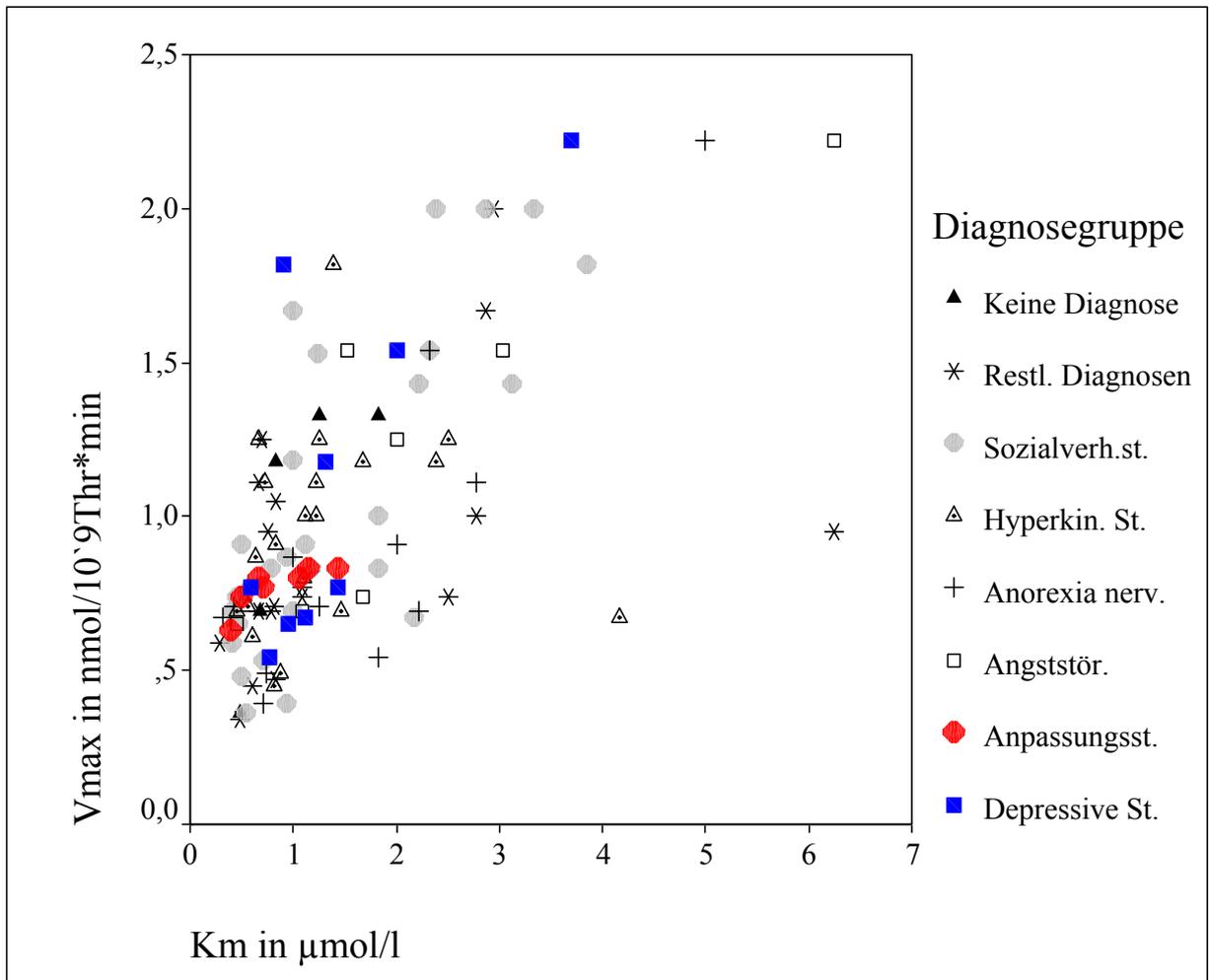
Zwangsstörungen, reaktive Bindungsstörung des Kindesalters, Alkoholintoxikation und Balbuties eingeordnet.

Tab.10: Maximalgeschwindigkeit Vmax und Bindungskonstante Km in den Diagnosegruppen

Diagnose	n	Alter (Jahre)	Thrombozyten (Gpt/l)	5HT-Gehalt (µg/Gpt)	Vmax (nmol/10 <sup>9</sup> Thr*min)	Km (µmol/l)
Depress.	9	12,1+/- 2,8 (7-15)	261+/-97 (112-432)	0,541+/-0,172 (0,317-0,889)	1,13+/-0,60 (0,54-2,22)	1,42+/-0,95 (0,59-3,70)
Anpass.	7	13,0+/-2,6 (9-16)	305+/-44 (245-367)	0,501+/-0,159 (0,345-0,804)	0,77+/-0,07 (0,63-0,83)	0,84+/-0,38 (0,39-1,43)
Angst.	7	12,4+/-3,6 (6-17)	251+/-47 (171-296)	0,593+/-0,129 (0,415-0,790)	1,23+/-0,58 (0,65-2,22)	2,29+/-1,92 (0,45-6,25)
Anorexie	13	14,5+/-1,7 (12-16)	276+/-69 (133-381)	0,583+/-0,156 (0,402-0,895)	0,89+/-0,50 (0,39-2,22)	1,63+/-1,30 (0,31-5,0)
HKS	20	9,2+/-2,7 (5-14)	312+/-53 (190-407)	0,577+/-0,233 (0,139-1,254)	0,95+/-0,33 (0,45-1,82)	1,28+/-0,88 (0,45-2,5)
St.d.Soz. verhaltens	28	13,4+/-2,8 (8-19)	261+/-62 (145-404)	0,588+/-0,182 (0,225-1,027)	1,05+/-0,51 (0,36-2,0)	1,42+/-1,0 (0,4-3,85)
restl. Diagn.	18	12,4+/-4,3 (5-18)	294+/-50 (197-379)	0,583+/-0,180 (0,291-0,931)	0,90+/-0,42 (0,34-2,0)	1,50+/-1,48 (0,28-6,25)
keine Diagn.	6	12,8+/-1,3 (11-15)	319+/-45 (243-370)	0,568+/-0,197 (0,354-0,897)	0,94+/-0,40 (0,36-1,33)	0,93+/-0,51 (0,49-1,82)

Nach Abb. 8 zeigt sich ein „tütenähnliches“ Verteilungsmuster der Wertpaare für Vmax und Km.

Abb. 8: Vmax und Bindungskonstante Km in Diagnosegruppen



Die Diagnosegruppe der Anpassungsstörungen ist in ihrer Ausprägung weitestgehend auf den linken unteren Quadranten begrenzt. Die anderen Diagnosegruppen geben ein eher diffuses Bild.

Genauere Betrachtungen werden in den folgenden Abbildungen 9 und 10 vorgenommen. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Grafiken mittelwertangepasst für Vmax mit  $0,993 \pm 0,469$  ( $0,34-2,22$ )  $\text{nmol}/10^9\text{Thr} \cdot \text{min}$  und Km mit  $1,47 \pm 1,22$  ( $0,28-6,25$ )  $\mu\text{mol}/\text{l}$  dargestellt:

In der Diagnosegruppe der Anpassungsstörungen waren im Trend die niedrigsten thrombozytären 5HT-Konzentrationen gemessen worden. Die Bindungskonstante Km war mit

durchschnittlich  $0,84 \pm 0,38 \mu\text{mol/l}$  ebenso am niedrigsten (signifikant) ausgeprägt. Die signifikante Korrelation zwischen der Affinitätskonstanten  $K_m$  und der Maximalgeschwindigkeit  $V_{\text{max}}$  in der Gesamtpopulation findet sich in der Gruppe der Anpassungsstörungen wieder. Es ergaben sich hier mit  $0,77 \pm 0,07 \text{ nmol}/10^9\text{Thr} \cdot \text{min}$  die niedrigsten  $V_{\text{max}}$ -Werte im Diagnosespektrum.

Angststörungen wiesen mit  $2,29 \pm 1,92 \mu\text{mol/l}$  die signifikant höchsten  $K_m$ -Werte ( $p = 0.046$ ) und mit  $1,23 \pm \text{ nmol}/10^9\text{Thr} \cdot \text{min}$  auch die höchsten  $V_{\text{max}}$ -Werte auf, wobei auch die Serotoninausgangskonzentrationen im Vergleich zu den anderen Diagnosegruppen im oberen Bereich lagen. Insgesamt waren eine breite Streuung der Werte und bis auf die o. g. keine weiteren Signifikanzen zu eruieren. Insbesondere ließ sich die Gruppe der depressiven Störungen nicht als jene mit einem verminderten thrombozytären Serotonintransport separieren.

Abb. 9: Maximalgeschwindigkeit  $V_{\text{max}}$  in Diagnosegruppen.

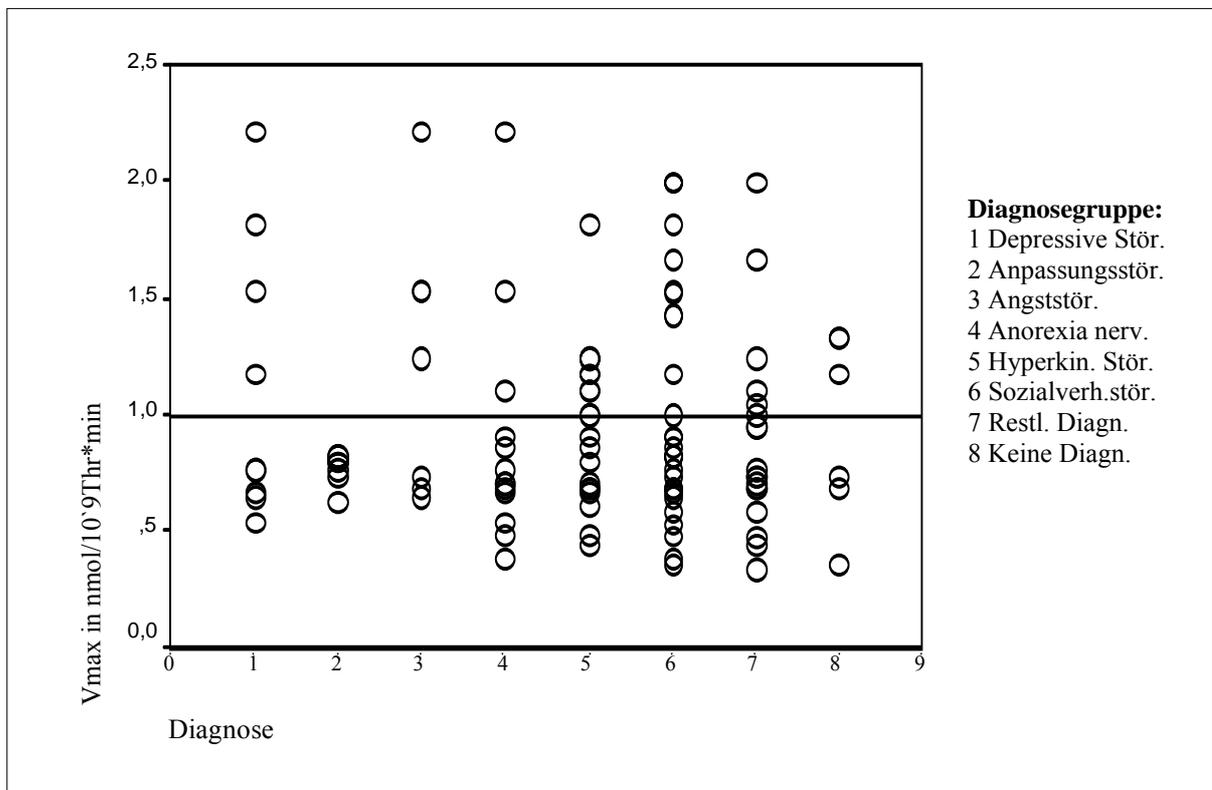
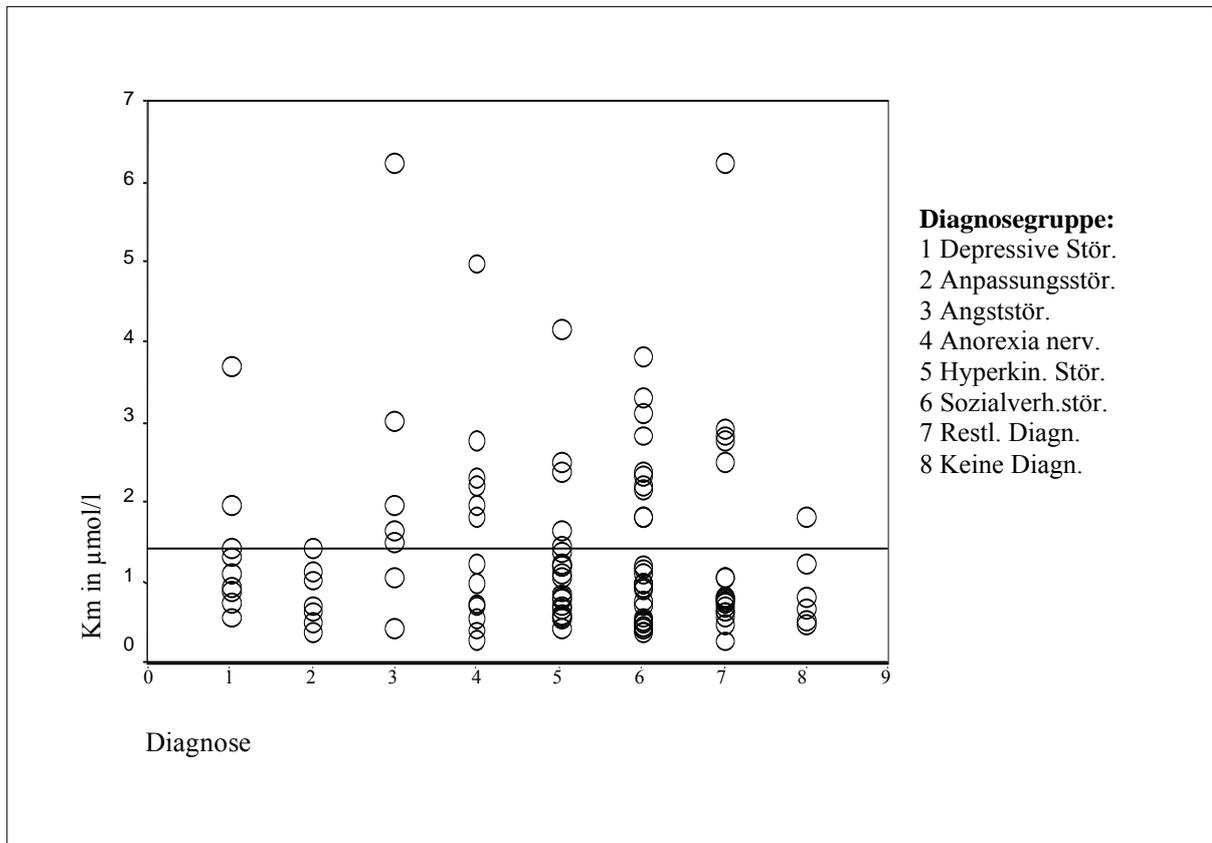


Abb. 10: Bindungskonstante  $K_m$  in Diagnosegruppen



Es entstand bereits eingangs der Eindruck, dass die thrombozytären Serotoninkonzentrationen nicht diagnose- sondern symptomorientiert variierten. So gab es in der Gesamtpopulation einen negativen Zusammenhang mit den Depressivitätsprozenträngen ungeachtet der klinischen Diagnose. Da aber zumindest in den introversiven Diagnosegruppen einige vergleichbare Hauptsymptome auftreten müssten, wurde im folgenden eine phänomenologisch orientierte Differenzierung in eine „Introversive“ und „Expansive“ Subgruppe vorgenommen.

### 5.3.2.2 Gegenüberstellung introversive und expansive Störungen

23 Patienten mit einer introversiven wurden 45 Patienten mit einer expansiven Störung zur Analyse des thrombozytären Serotonintransportes gegenübergestellt. Die introversive Subgruppe setzte sich aus „Depressive Störungen“ (n = 9), „Anpassungsstörungen“ (n = 7) und „Angststörungen“ (n = 7) zusammen. In die expansive Subgruppe gliederten sich

„Hyperkinetische Störung“ (n = 20) und „Störung des Sozialverhaltens“ (n = 28) ein. Das Altersspektrum war in beiden Subgruppen annähernd gleich.

Die Tabelle 11 zeigt Mittelwerte und Standardabweichungen beider Parameter entsprechend der expansiven und introversiven Diagnosegruppierung.

Tab. 11 Vmax und Km sowie thrombozytäre Ausgangs-5HT-Konzentrationen in den Subgruppen introversive und expansive Störungen

Merkmal	Anzahl	Alter in Jahren	Ausgangs-5HT Thromb.µg/Gp	Vmax nmol/10 <sup>9</sup> Thr*min	Km µmol/l
introversiv	23	12,5+/-2,9 (6-17)	0,545+/-0,154 (0,317-0,889)	1,05+/-0,51 (0,54-2,22)	1,51+/-1,31 (0,39-6,25)
expansiv	45	12,0+/-3,3 (5-19)	0,592+/-0,197 (0,225-1,254)	1,02+/-0,45 (0,36-2,00)	1,32+/-0,87 (0,40-3,85)

(keine signifikanten Gruppenunterschiede, Mann-Whitney-Test)

Innerhalb der introversiven Subgruppe konnten keine Trends bzw. Korrelationen zwischen den aufgeführten Laborparametern und psychologischen Testwerten eruiert werden. Auffällig war die Inhomogenität der Werte zwischen Depressiven Störungen, Anpassungs- und Angststörungen (Vgl. Tab. 8).

In der expansiven Subgruppe fanden sich signifikante Korrelationen zwischen Serotoninausgangskonzentration und Vmax ( $r = 0.51$ ,  $p = 0.01$ ) sowie Serotoninausgangskonzentration und Km ( $r = 0.32$ ,  $p = 0.03$ ). Bezüglich der psychologischen Testwerte war ein signifikanter Zusammenhang lediglich zwischen Vmax und Ausprägungsgrad der Aggressivität ( $r = 0.43$ ,  $p = 0.05$ ) zu erkennen.

Es ließen sich allerdings keine signifikanten Gruppenunterschiede herausarbeiten. Die introversive Subgruppe zeigte minimal höhere  $V_{max}$  und  $K_m$  bei niedrigeren Serotoninausgangskonzentrationen im Vergleich zur expansiven Subgruppe.

### **5.3.2.3 5HT-Aufnahmekinetiken und Suizidalität in der Gruppe der depressiven Störungen**

Im Teil der vorliegenden Arbeit zur thrombozytären Serotoninkonzentration wurden unabhängig von der klinischen Diagnose signifikant niedrigere Serotoninkonzentrationen bei Patienten mit Suizidversuch im Vergleich zu Patienten ohne Suizidversuch gemessen ( $p=0.002$ ). Dieser Zusammenhang demarkierte sich insbesondere in der Gruppe der Depressionen im weiteren Sinn (Depressive und Anpassungsstörungen).

Im Folgenden sollen die Kinetikparameter in der Gruppe der Depressionen analysiert werden. Von den insgesamt 16 Patienten hatten 6 einen Suizidversuch vor der stationären Aufnahme unternommen. Die Serotoninaufnahmeparameter wurden in beiden Gruppen miteinander verglichen. Es zeigten sich in der Subgruppe mit Suizidversuch niedrigere  $V_{max}$  ( $0,80 \pm 0,22$  nmol 5HT/  $10^9$  Thr.\*min) im Vergleich zu jener ohne Suizidversuch ( $1,08 \pm 0,57$  nmol 5HT/  $10^9$  Thr.\*min). Auch die  $K_m$  war in der Suizidversuch-Gruppe mit  $1,02 \pm 0,32$   $\mu\text{mol/l}$  versus  $1,26 \pm 0,98$   $\mu\text{mol/l}$  erniedrigt.

Die Abb. 11 und 12 stellen  $K_m$  und  $V_{max}$  vergleichend in den Subgruppen Depressive mit Suizidversuch versus Depressive ohne Suizidversuch dar. Analog zu den thrombozytären Serotoninkonzentrationen resultierte ein verminderter thrombozytärer Serotonintransport bei Depressiven Störungen mit stattgehabtem Suizidversuch. Die aufgezeigten Gruppenunterschiede erreichten jedoch kein Signifikanzniveau.

Abb. 11:  $V_{max}$  bei Depressiven Störungen (Depressive Störungen, Anpassungsstörungen) mit und ohne Suizidversuch

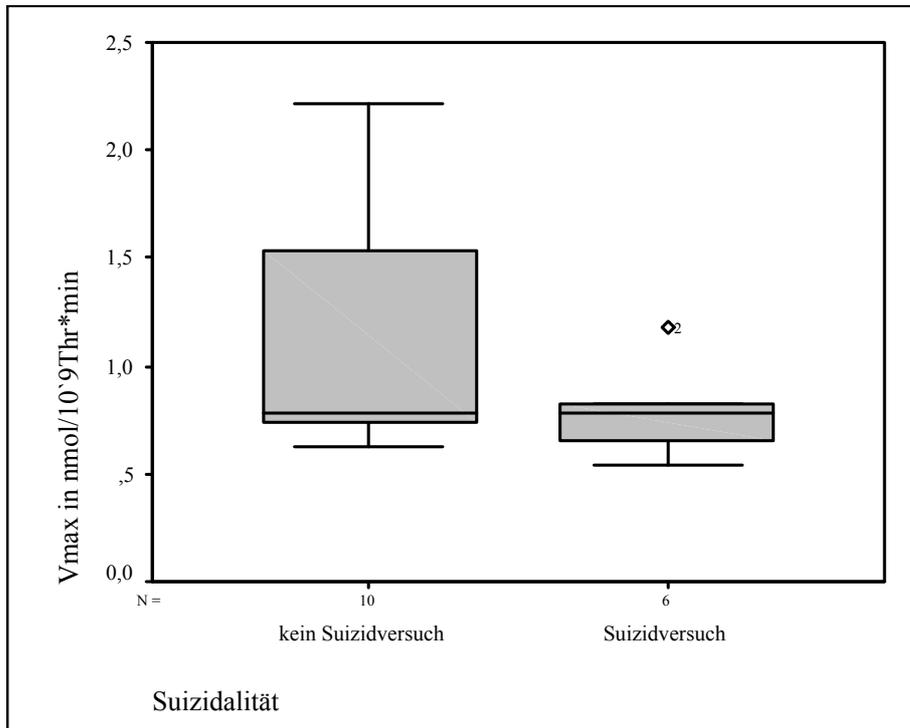
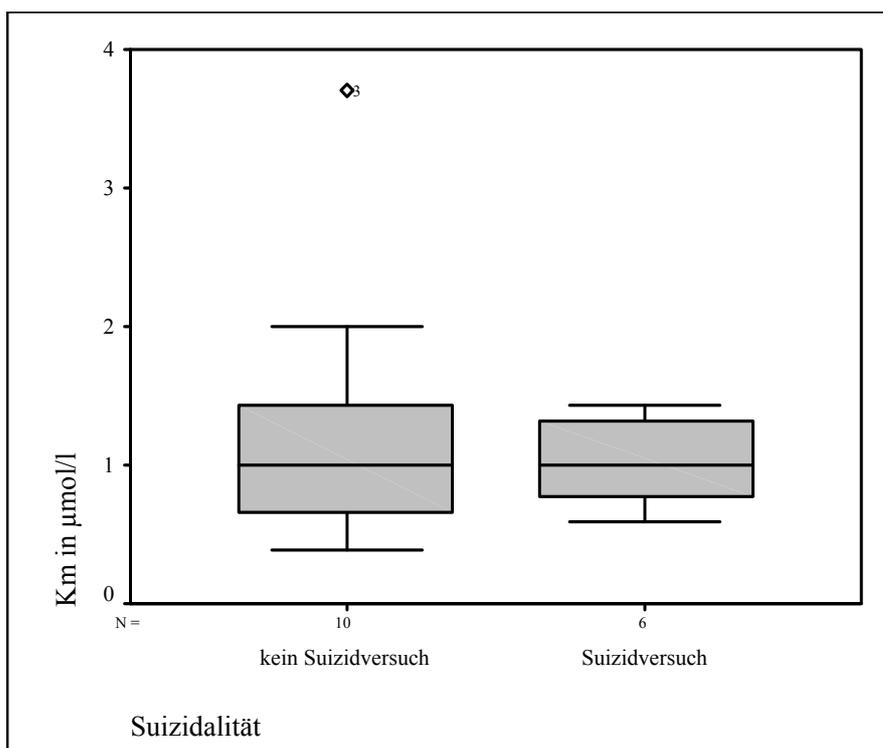


Abb. 12:  $K_m$  bei Depressiven Störungen (Depressive Störungen, Anpassungsstörungen) mit und ohne Suizidversuch



## 6. DISKUSSION

### 6.1 Serotoningehalt und Serotoninaufnahme bei Kindern und Jugendlichen

Die parallele Bestimmung von thrombozytärem Serotonin und dessen Aufnahmeverhalten am Serotonintransporter, beschrieben durch die Maximalgeschwindigkeit  $V_{max}$  und die Bindungskonstante  $K_m$ , wurde bisher bei Kindern und Jugendlichen nicht durchgeführt. Für die hier vorgestellten Untersuchungen ergab sich mit dieser umfassenderen Betrachtung eine Chance, die serotonerge Homöostase am Thrombozyten differenzierter zu analysieren.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kinder und Jugendlichen im Alter von 4 bis 19 Jahren hatten einen mittleren thrombozytären Serotoningehalt von  $0,58 \pm 0,19 \mu\text{g/Gigapartikel (Gpt)}$  bei einer Streuung der Werte zwischen 0,07 und  $1,25 \mu\text{g/Gpt}$ . Für gesunde Erwachsene werden in der Literatur ähnliche Durchschnittswerte angegeben mit  $0,579 \pm 0,169 \mu\text{g/Gpt}$  (Jernej et al., 2000),  $0,64 \pm 0,163 \mu\text{g/Gpt}$  (Guicheney et al., 1988) und  $0,592 \pm 0,086 \mu\text{g/Gpt}$  (Eynard et al., 1993). Eine in der psychiatrischen Klinik der Universität Jena rekrutierte gemischte Kontrollgruppe ( $n=28$ ) zeigte mit  $0,536 \pm 0,139$  ( $0,259$  bis  $0,951$ )  $\mu\text{g/Gpt}$  ebenfalls weitestgehende Übereinstimmung (Bolle und Reuter, 2000). Die Streuung der Werte war bei den Kindern und Jugendlichen allerdings größer. Bezogen auf den von Le Quan-Bui (1984) vorgeschlagenen Erwachsenen-Normbereich für thrombozytäres Serotonin, der in Vorbereitung der Studie als Richtwert diente, befanden sich nur 60 % der Werte innerhalb von 0,200 bis  $0,600 \mu\text{g/Gpt}$ . 39 % lagen darüber. Die Ausreißer ( $n=4$ ) konnten weder durch Begleitmedikationen, körperliche Erkrankungen oder anderes erklärt werden. Es könnte sich auch um Artefakte handeln. Es lag insgesamt eine Normalverteilung vor. In der Varianzanalyse machten Alter 3,6 und Geschlecht nur 1,6 Prozent der Varianz aus. Im Kindes- und Jugendalter spielen offenbar weitere Faktoren eine Rolle, so dass man Ergebnisse an Erwachsenen nicht pauschal übertragen kann.

Es gibt nur wenige kontrollierte Studien an Kindern und Jugendlichen, die in ausreichendem Umfang thrombozytäre Serotoninkonzentrationen untersucht haben. Auf Grund fehlender Referenzbereiche für verschiedene Altersgruppen sind die Angaben nur bedingt interpretierbar. In einer vergleichenden Studie von Flachaire et al. (1990) an Gesunden haben Neugeborene die signifikant niedrigsten 5HT-Werte. Nach einem Anstieg im Kindes- bis zum Erwachsenenalter werden im späten Erwachsenenalter wieder geringere Konzentrationen gemessen. Es werden auch bei gesunden Kindern keine signifikanten Differenzen zu Erwachsenen gefunden. Die Altersgruppe von 10 Monaten bis 15 Jahren ( $n=41$ ) liegt im

Mittel bei  $0,724 \pm 0,18 \mu\text{g/Gpt}$  Serotonin und damit etwas höher als die vorliegende, durchschnittlich ältere Patientenpopulation.

Biegon und Greuner (1992) fanden die niedrigste Serotoninrezeptorbindung bei Neugeborenen und die höchste bei 6-jährigen Kindern, mit abnehmender Tendenz bis zum 18. Lebensjahr (in Übereinstimmung mit Postmortemuntersuchungen an zentralen 5HT<sub>2</sub>-Rezeptoren). Die Autoren führen dies hauptsächlich auf eine Verringerung der Rezeptordichte (B<sub>max</sub>) zurück. Dies würde mit einer verminderten Serotoninaufnahme einhergehen und könnte den mit zunehmenden Alter relativen Abfall des Serotoningehaltes in der Synapse kompensieren.

Die hier vorliegenden Untersuchungen brachten vergleichbare, wenn auch nicht signifikante Ergebnisse. Das thrombozytäre Serotonin fiel tendenziell von der Gruppe der 4- bis 6-Jährigen zur Gruppe der 16- bis 19-Jährigen ab, das heißt von mittleren Werten um  $0,63 \mu\text{g/Gpt}$  auf  $0,52 \mu\text{g/Gpt}$ . Ein leichter Peak mit durchschnittlich  $0,60 \mu\text{g/Gpt}$  in der Gruppe der 13- bis 15-Jährigen ließ sich weder durch Unausgewogenheit in der Geschlechterverteilung noch durch den Einfluss von Medikamenten erklären. Deskriptiv gesehen waren positive Extremwerte bei den Jungen dieser Gruppe überrepräsentiert. Möglicherweise spielen auch hormonelle Einflüsse bei den Mädchen eine Rolle (Einsetzen der Menarche sowie unterschiedliche Zyklusphasen zum Untersuchungszeitpunkt).

In Übereinstimmung mit der Literatur sind abnehmende Serotoninkonzentrationen im Thrombozyten mit zunehmendem Alter am ehesten als ein entwicklungsbedingtes, physiologisches Korrelat zu betrachten (De Villard et al., 1991; Biegon und Greuner, 1992).

In neueren Untersuchungen geht man davon aus, dass Serotonin bereits während der frühen Embryonalentwicklung an neuronalen Differenzierungsprozessen steuernd beteiligt ist. Zum Zeitpunkt der Geburt besteht bereits ein „gut entwickeltes, voll funktionsfähiges serotonerges System mit hochkollateralisierten, weitreichenden Projektionen und einem für die verschiedenen Projektionsgebiete in seiner Dichte und seiner Architektur charakteristischen Innervationsmuster“ (ZNS prägen. Eine Aachener Arbeitsgruppe hat im Tierversuch einen deutlichen Effekt der Aufzuchtbedingungen („semi-natürliche“ vs. „restriktive“ Umgebung) auf die nachgeburtliche Entwicklung der Serotonin-Innervation des zerebralen Kortex aufgezeigt (Neddens et al., 2003). Diese strukturellen Veränderungen sind relativ stabil und lassen sich noch nach Abschluss der Hirnreifung in Form von Veränderungen einzelner serotonerger Parameter nachweisen, z.B. 5-HT-Spiegel und -Transporterdichte, Tryptophanhydroxylase-Apoenzym (Hüther & Rüter, 2000). Bei Menschen liegen darüber

keine Befunde vor. Es liegt aber nahe, anhand dieser Überlegungen Einflüsse und Belastungen des kindlichen ZNS eigens zu bewerten.

Die Beeinflussbarkeit des Serotoninspiegels durch Faktoren, wie Geschlecht, Tages-, Jahreszeit und Ernährung nimmt in der Literatur einen erheblichen Raum ein.

Zunächst sollen geschlechtliche Unterschiede diskutiert werden. In der Gesamtpopulation lagen thrombozytäre Serotoninkonzentrationen höher bei männlichen gegenüber weiblichen Patienten ( $0,60 \pm 0,19$  versus  $0,55 \pm 0,18$   $\mu\text{g/Gpt}$ ), der Unterschied erreichte jedoch kein Signifikanzniveau. Der Effekt präsentierte sich auch in den Altersgruppen, die Gruppe der 4- bis 6-Jährigen ( $n=7$ ) ausgenommen. Für das Erwachsenenalter wurde von Mück-Seler et al. (1996) ebenfalls eine verminderte Serotoninkonzentration im Thrombozyten bei weiblichen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen im Vergleich zu Männern beschrieben. Guicheney (1988) gibt dagegen bei Männern niedrigere Serotoninkonzentrationen in Thrombozyten an. In den meisten Literaturangaben für Erwachsene und Kinder fanden sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede (Goldsmith et al., 1986; De Villard et al., 1991; Flachaire et al., 1990; Biegon & Greuner, 1992). Einige Autoren, zum Beispiel Biegon 1990, konnten erhöhte Rezeptorbindungen prämenstruell und in Zyklusmitte beobachten. In einer späteren Studie mit jüngeren Probandinnen war dieser Effekt nicht mehr da (Biegon und Greuner, 1992). Die in vorliegender Stichprobe niedrigere Serotoninkonzentration bei den Mädchen hängt möglicherweise mit der stärkeren Ausprägung der depressiven Symptomatik zusammen.

Daneben sind intraindividuelle Oszillationen der Serotoninkonzentrationen nicht zu vernachlässigen. In einem Untersuchungszeitraum von 2 Jahren beobachteten Bolle & Reuter (2000) bei Mehrfachbestimmungen Abweichungen von 11 bis 23 % um den intraindividuellen Mittelwert. Gleichzeitige saisonelle Einflüsse konnten von den Autoren nicht weiter untersucht werden. Sie verwiesen aber auf die Ergebnisse einer Kontrollgruppe an der Klinik für Psychiatrie Jena, die mittlere thrombozytäre Serotoningehalte mit tiefsten Werten in den Monaten Januar/ März und einem Maximum in den Monaten Juli/ August/ September aufwiesen.

In der hier betrachteten Stichprobe erfolgten zur Vermeidung tageszeitlicher Schwankungen sämtliche Blutentnahmen zwischen 7 und 8 Uhr. Bei einigen Probanden wurden wiederholte Serotoninbestimmungen nach 10 bzw. 20 Tagen vorgenommen und es ergaben sich individuelle Schwankungen von durchschnittlich 23 Prozent. Bei Verläufen mit bis zu 50-prozentigen Unterschieden konnte keine plausible Erklärung gefunden werden, zumal die

Zeitspanne sehr kurz gewählt war. Die meisten Autoren, jedoch nicht alle, bestimmten relativ konsistente Verläufe, darunter Le Ouan-Bui et al. (1984), Hervig et al. (1995), Eynard et al. (1993) und Jernej et al. (2000). Bei längeren Beobachtungszeiträumen scheinen saisonale Einflüsse einen systemischen Effekt auf die Serotoninwerte zu haben. Carlsson et al. ermittelten unterschiedlich hohe Serotoninkonzentrationen in einzelnen Hirnarealen abhängig von der Jahreszeit. Marazziti et al. (1990) konnten bei gesunden Erwachsenen Unterschiede im Aufnahmeverhalten von Serotonin am thrombozytären Transporter jahreszeitabhängig aufzeigen. Jakovljevic et al. (1997) fanden moderate, jedoch nicht signifikante jahreszeitliche Variationen der thrombozytären Serotoninkonzentrationen bei 90 Gesunden, 88 unipolar depressiven und 117 schizophrenen Patienten. Die Gruppe der Schizophrenen zeigte nur im Frühling höhere Werte als die beiden anderen Gruppen. Bei der Ätiologie der so genannten Herbst- oder Winterdepression ist die möglicherweise lichtabhängige Verfügbarkeit von Serotonin im Sinne einer Störung des physiologischen Rhythmus (van Praag, 1980; Rosenthal et al., 1984) bedeutungsvoll, wenngleich die Hintergründe noch nicht hinreichend beleuchtet sind. In Hinblick darauf liegt für Kinder und Jugendliche keine entsprechende Literatur vor. In dieser Studie kamen depressive Störungen gehäuft von September bis Dezember und vereinzelt auch im März/ April, in den übrigen Monaten gar nicht vor. Suizidversuche hatten ungeachtet der klinischen Diagnose ein Maximum in den Monaten Oktober und Januar. Damit lassen sich zumindest deskriptiv jahreszeitliche Einflüsse auf die Krankheitsätiologie vermuten. Ebenso ist es möglich, dass diese einen systemischen Effekt auf die Serotoninkonzentrationen aller Patienten bewirkt haben. Eine empirische Überprüfung war im Rahmen dieser Studie nicht möglich. Die Serotoninspiegel in den Diagnosegruppen und Suizidalität werden in einem gesonderten Abschnitt diskutiert.

Weiterhin sollen nutritive Einflüsse Erwähnung finden. Wie in den meisten hier zitierten Studien wurde auch in dieser Studie eine nächtliche Nahrungskarenz der Probanden vorgegeben. Es ist in der Serotoninforschung allgemein bekannt, dass der Transmitter Serotonin Ess- und Sättigungsverhalten moduliert. Aber auch die mögliche Steigerung der zentralen Serotoninsynthese durch vermehrte Aufnahme seiner Vorstufen wurde schon frühzeitig untersucht. Neben Tryptophanzufuhr per se können auch indirekte Mechanismen zum Tragen kommen. Kohlenhydratreiche Kost bewirkt via Insulin ein Überwiegen von L-Tryptophan an der Blut-Hirn-Schranke und damit eine erhöhte zentrale Serotoninsynthese im Tierversuch (Fernstrom, 1985) und am Menschen (Fernstrom & Wurtman, 1972). Die Tryptophanverfügbarkeit kann ebenfalls durch Spiegelhöhung mittels Verdrängung aus der Plasma-Eiweiß-Bindung nach fetten Speisen gesteigert werden. Umgekehrt kann ein

verändertes Essverhalten bzw. Drogenkonsum Symptom bei 5HT-relevanten Störungen sein. (Hüther und Rüter, 2000).

Schließlich beschreiben Lechin et al. (1996) im Tierversuch und bei schwerstkranken Patienten Auswirkungen von unkontrollierbarem Stress unter anderem auf die Serotoninspiegel in Thrombozyten und freiem Plasma. Unabhängig von einer depressiven Störung soll Stress eine Minderung auf den thrombozytären und eine deutliche Erhöhung auf den plasmazytären Serotoningehalt bewirken.

In der vorliegenden Studie konnten nur die wichtigsten Einflussfaktoren berücksichtigt werden. Es ist unklar, in welcher Wertigkeit sie wirken. Weiterhin ist noch ungeklärt, welche Bedeutung die einzelnen Einflussfaktoren haben und wie sie sich auf molekularer Ebene manifestieren. Man muss davon ausgehen, dass ein mit seiner Umwelt im Austausch stehender junger Mensch in vieler Hinsicht beeinflusst wird bzw. mit unterschiedlichen Persönlichkeitsmerkmalen (genetisch oder erziehungsbedingt) ausgestattet ist. Das betrifft im konkreten Fall zum Zeitpunkt der Blutentnahme und der Bearbeitung der Testmaterialien die Psychopathologie, der Milieuwechsel durch Einweisung und aktuelle Ereignisse im Klinikalltag, die sich auf Verhalten und Selbsteinschätzung auswirken und möglicherweise kurzfristige serotonerge Veränderungen auslösen. Die eigentlichen (Psycho-)Therapieeffekte dürften eher in den Verlaufsuntersuchungen zu finden sein. In den intraindividuellen Schwankungen der Serotoninkonzentrationen könnten sich diese Einflüsse widerspiegeln. Schon anhand dieser Überlegungen ist es schwierig, Serotonin als eindeutigen Trait- oder Statemarker für psychische Störungen bzw. Symptome zu differenzieren. Längere Verlaufsuntersuchungen unter relativ gleich bleibenden Bedingungen könnten dabei hilfreich sein.

Bei 115 Kindern und Jugendlichen wurden parallel zum thrombozytären Serotoningehalt die Maximalgeschwindigkeit  $V_{max}$  und die Aufnahmekonstante  $K_m$  bestimmt. Die Beschreibung der Serotoninaufnahme in Thrombozyten erfolgte angelehnt an Enzymkinetiken. Anstatt eines Enzyms fungieren membranständige Serotonintransporter, deren Anzahl nicht bekannt ist. Die Maximalgeschwindigkeit  $V_{max}$  ist die maximale Aufnahmegeschwindigkeit des Serotonintransporters, die bei maximaler Substrat-(Serotonin)-Konzentration von einer definierten Thrombozytenzahl pro Zeiteinheit erreicht wird. Die Aufnahmekonstante  $K_m$  ist die Substratkonzentration, bei der die Aufnahmegeschwindigkeit halbmaximal ist. Eine hohe  $K_m$  bedeutet eine niedrige Affinität zum Transporter.

Die Voruntersuchungen für die Kinetiken und Serotoninbestimmungen wurden an gesunden Erwachsenen von Bolle und Reuter (2000) durchgeführt. Auf dieser Grundlage basieren die kinetischen Untersuchungen an den Kindern und Jugendlichen. Die wesentlichen Punkte sollen an dieser Stelle kurz aufgeführt werden und in die Diskussion eingehen:

- Der verwendete maximale Serotoninzusatz von 1,5 µg 5HT/ Gpt Aufnahmeäquivalenten wurde so gewählt, dass es nur zu einer aktiven Serotoninaufnahme (am Transporter) kommt. Eine Diffusion durch die Membran erfolgt erst bei höheren Zusätzen (Stoltz, 1985) und könnte die Ergebnisse erfälschen. Die Zusätze führten in den Proben zu Konzentrations-Erhöhungen um Bereich der Plasmaspiegelreferenzwerte des im Wesentlichen thrombozytär gebundenen Serotonins (Gross et al., 1994).
- Die exponentiellen Kinetikverläufe wurden analysiert und eine hohe individuelle Variabilität der maximalen Serotoninaufnahme festgestellt.
- Bei unterschiedlichen interindividuellen Serotoninausganggehalten und Serotoninspeicherkapazitäten geht die Untersuchung von unterschiedlichen Niveaus der Sättigung der Thrombozyten aus. Durch kurze Inkubationszeiten und damit geringe Aufnahmemengen kann dieser Einfluss vermindert werden. Die Messung der Aktivität erfolgte im linearen Bereich der Kinetik. Die Bedingung der annähernden Linearität der Serotoninaufnahme wurde bei einer Aufnahmezeit von 5 min erfüllt und stellt einen methodischen Kompromiss dar.
- Jede Veränderung des den Thrombozyten umgebenden Milieus kann die thrombozytäre Serotoninaufnahme beeinflussen, da plasmatische und neuroektodermale Serotoninbindungsproteine funktionell mit dem Transporter assoziiert sind (Gershon and Tamir, 1985; Tamir et al., 1994). Es wurde daher eine Inkubation der Thrombozyten in physiologischer Zahl von 300 Gpt/l im möglichst nativen Milieu, das heißt einer Mischung des Platelet rich plasma mit platelet free plasma zur standardisierten Bestimmung vorgenommen (gleiches Probenvolumen, gleiche Thrombozytenzahlen).

Bei den Kindern und Jugendlichen betrug die mittlere Maximalgeschwindigkeit  $V_{max}$  0,993±0,469 nmol 5HT/Gpt\*min und die mittlere Aufnahmekonstante  $K_m$  1,47±1,22 µmol/l. Die Ergebnisse wiesen eine große Spannbreite auf. So reichten die  $V_{max}$  von 0,34 bis 2,22 und die  $K_m$  von 0,28 bis 6,25 µmol/l.

Bolle und Reuter (2000) ermittelten an ihren Kontrollen und Alkoholpatienten bereits eine ähnlich hohe interindividuelle Variabilität der Werte unter o. g. Prämissen. Sie reichten von 0,38 bis 2,04 (1,11±0,50) nmol 5HT/Gpt\*min für  $V_{max}$  und von 0,48 bis 7,64 (2,52±1,69)

$\mu\text{mol/l}$  für Km. Die eigenen Aufnahmewerte waren im Mittel etwas kleiner als die von den erwachsenen Kontrollpersonen. In Übereinstimmung postulieren die meisten Autoren für erwachsene Kontrollen mittlere  $V_{\text{max}}$ -Werte zwischen 1,10 und 1,22  $\text{nmol 5HT/Gpt*min}$ . Die Km-Konzentrationen dagegen waren alle niedriger als die vorliegenden (Meltzer et al., 1981,1983; Arora et al., 1984, 1991; Hrdina et al., 1997; Bastani et al., 1991). Das ist möglicherweise unterschiedlichen Bestimmungsmethoden geschuldet.

In der Literatur waren nur 5 Studien über Serotoninkinetiken an Kindern und Jugendlichen zu finden. Davon vermerken Zemislany et al.(1987) bei 10 bis 22jährigen weiblichen Kontrollen eine mittlere Maximalgeschwindigkeit von  $0,848\pm 0,138 \text{ nmol5HT/Gpt*min}$  und eine mittlere Aufnahmekonstante von  $1,08\pm 0,17 \mu\text{mol/l}$ . Auch Weizman et al. (1986) erhielten mit  $0,850\pm 0,200 \text{ nmol5HT/Gpt*min}$  für  $V_{\text{max}}$  und  $1,09 \mu\text{mol/l}$  bei 15-18jährigen Kontrollen ähnliche Werte. Modai et al. (1989) untersuchte eine gemischte Patientenpopulation (Schizophrenie, affektive Störungen, Borderline Störung und Verhaltensstörungen) und erhielt ebenso vergleichbare Aufnahmewerte zwischen 0,709 und 0,955  $\text{nmol5HT/Gpt*min}$ . Bei den übrigen Studien differierten  $V_{\text{max}}$  und Km deutlich (Stoff et al., 1991; Nobile et al., 1999).

Das Geschlecht der hier untersuchten Kinder und Jugendlichen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse. Das stimmt mit allen oben genannten Literaturangaben über gesunde Kinder und Erwachsene überein.

Ein signifikanter Alterseffekt konnte ebenfalls nicht festgestellt werden. Die Kinetiken wurden wieder in den Altersgruppen 5-6, 7-9, 10-12, 13-15 und 16-19 Jahre weiter untersucht. Im Vergleich zu den thrombozytären Serotoninkonzentrationen, die einem abnehmenden Verlauf folgen, nahmen beide Aufnahmeparameter  $V_{\text{max}}$  und Km im gleichen Modus zu. Das steht im Widerspruch zur signifikant positiven Korrelation von Serotoninkonzentration und  $V_{\text{max}}$ . Die Serotoninaufnahme am Transporter selbst ist zwischen Kindern und Erwachsenen bisher nicht verglichen worden. In der Literatur gibt es lediglich 2 Studien, die entwicklungsabhängige Veränderungen an Serotoninrezeptoren untersucht haben. Diese Rezeptoren sollen mit dem thrombozytären Serotonintransportermolekül assoziiert sein und es vermutlich allosterisch modulieren können (Meyerson, 1987). So postulieren Biegon und Greuner (1991) eine signifikante Abnahme der Rezeptorbindung vom 6. bis 18. Lebensjahr. Sigurdh et al. (1999) fanden eine signifikante Abnahme von thrombozytärer Paroxetinbindung und LSD-Bindung im Altersvergleich 11-, 16-jähriger und Erwachsener. Einige Autoren, z. B. Halbreich et al. (1991) konnten bei

Simultanmessungen keine Beziehung zwischen Imipraminbindung und Serotoninaufnahme feststellen. Es ist unklar, ob und in welchem Ausmaß sich entwicklungsbedingte Veränderungen am Serotoninrezeptor auswirken.

Wie die Serotoninkonzentrationen werden auch die Serotoninkinetiken neben den oben abgehandelten intrinsischen, von extrinsischen (Tages- und Jahreszeit) Faktoren beeinflusst (Modai et al., 1986; Codd et al., 1988; Marazziti et al., 1990; Arora et al., 1984; Halbreich et al., 1991). Diese könnten die auch vielfach beschriebene hohe Variabilität der Aufnahmewerte erklären. Auch bestehen zwischen den Studien methodische Differenzen, die eine Vergleichbarkeit limitieren. So sollen uneinheitliche Zentrifugationsgeschwindigkeiten zur Gewinnung von PRP die Serotoninaufnahme verändern. Junge Thrombozyten sind mit mehr Aufnahmeplätzen schwerer und es werden höhere  $V_{max}$  gemessen (Arora & Meltzer, 1982). Auch soll die Thrombozytenzahl maßgeblichen Einfluss haben. Eine signifikant negative Korrelation von Thrombozyten und Alter soll laut Codd et al. (1988) einen möglichen Regulationsmechanismus darstellen. In der vorliegenden Studie waren die Thrombozyten im Mittel innerhalb des geltenden Referenzbereiches und korrelierten auch negativ mit dem Alter ( $p=0.07$ ) und  $V_{max}$ . Die meisten, hier verwendeten Studien, bezogen ihre Serotoninbestimmungen auf eine definierte Thrombozytenzahl. Weiterhin belegen Untersuchungen von Kluge et al. (1999), dass sich thrombozytäre Serotoningehalte unterschiedlicher Bestimmungsmethoden nicht signifikant voneinander unterscheiden. Enzymimmunoassay, TPLC (High Pressure Liquid Chromatography) und die traditionelle fluorimetrischen Methode erwiesen sich als hinreichend zuverlässig für die Bestimmung von Serotonin in Thrombozyten.

Für Serotoninaufnahme und –gehalt werden die folgenden Zusammenhänge abgeleitet:

1.  $V_{max}$  korrelierte signifikant mit 5-HT: Die Höhe der Serotoninaufnahme am thrombozytären Transporter war von der Serotoninausgangskonzentration abhängig. Alternativ könnte aber auch sein: Je höher die Anzahl der Serotonintransporter war, desto höher resultierte die Serotoninaufnahme mit folglich höherem thrombozytären Serotoningehalt. Die neuere Serotoninforschung orientiert sich zunehmend auf Serotonintransporter- und rezeptorveränderungen und deren Genetik. So wird allgemein die letztere der beiden Thesen präferiert. Zum Beispiel fanden Anderson et al. (2002) bei Autismus, dass ein 5HT-Transportergen-Polymorphismus einen Effekt auf die

Serotoninaufnahme hatte. Nur wenige Studien können auf eine parallele Bestimmung von thrombozytärer Serotoninkonzentration und -aufnahme verweisen. Franke et al. (2000) fanden übereinstimmend mit den vorliegenden Ergebnissen einen signifikant positiven Zusammenhang beider Parameter mehr bei den Kontrollen als den depressiven Patienten. Bei Bolle und Reuter (2000) war die Korrelation allerdings nicht signifikant. Bei Stahl et al. (1983) schienen die Parameter unabhängig voneinander zu sein.

2.  $K_m$  korrelierte signifikant mit  $V_{max}$ : Bei geringerer Affinität zum „Substrat“ Serotonin (entspricht hoher  $K_m$ ) stehen möglicherweise kompensatorisch mehr Transporter zur Aufnahme des Serotonins zur Verfügung. Laubscher & Pletscher (1979) schlussfolgerten nach Experimenten an reserpinierten Thrombozyten, dass die Aufnahmekonstante  $K_m$  in der Plasmamembran und die Aufnahmegeschwindigkeit  $V_{max}$  eher durch die intrazelluläre Speicherkapazität determiniert ist. Das würde, im Vergleich zu meist unverändertem  $K_m$ , den deutlichen  $V_{max}$ -Abfall unter Pharmakotherapie mit SSRI erklären (unter anderem eigene, hier nichtdargestellte Untersuchungsergebnisse). Es sind weitere Untersuchungen nötig, um das Zusammenspiel der serotonergen Parameter am Thrombozyten zu verstehen.

Nach dem Ubiquitätsprinzip für Serotonintransporter könnte ein veränderter thrombozytärer Serotoningehalt für eine Veränderung der Transmittermenge bei der Transmission an der neuronalen Synapse sprechen. Die Höhe der thrombozytären Serotoninaufnahme, beschrieben durch  $V_{max}$  und  $K_m$ , könnte mit der Serotoninwiederaufnahme in die Präsynapse verglichen werden.

## **6.2 Thrombozytäres Serotonin und -aufnahme bei depressivem und aggressivem Verhalten im Kindes- und Jugendalter**

Im Folgenden soll der Frage nachgegangen werden, ob ungeachtet der klinischen Diagnose der Probanden die Ausprägung der psychologischen Dimensionen Depressivität und Aggressivität mit einer veränderten serotonergen Homöostase einhergeht.

Die Depressivität (Prozentrang im DIKJ) war bei den Mädchen deutlich, jedoch nicht signifikant höher als bei den Jungen. Da ein signifikanter Altersunterschied bestand (Mädchen waren älter), wurde zunächst ein möglicher Alterseffekt auf die getestete Depressivität überprüft. Es ergab sich ein schwacher positiver Zusammenhang ( $r = 0,18$ ;  $p = 0,09$ ). Stiensmeier-Pelster et al. (1989) weisen in ihren Erläuterungen zum DIKJ bereits auf signifikante Haupteffekte durch Geschlecht und Klassenstufe hin, erachteten jedoch deren

Varianzanteil als eher gering. Da es sich um interagierende Faktoren handele, wurden keine getrennten Normtabellen aufgestellt. In Kenntnis dessen finden sich die vorliegenden Ergebnisse in denen der Autoren wieder und legitimieren ihre Anwendbarkeit im vorgegebenen Rahmen. Die Verwendung von weiteren psychologischen Testverfahren zur Bestimmung der Depressivität wäre sicher sinnvoll gewesen auch um das Altersspektrum der Studie besser abzudecken. Der geringe Anteil der unter Achtjährigen, der mit dem DIKJ getestet wurde, dürfte jedoch kaum Auswirkungen gezeigt haben. Waren die entsprechenden sprachlichen und kognitiven Fähigkeiten zur Bearbeitung des DIKJ nicht gegeben, ging der jeweilige Serotoninwert nicht in die Berechnung ein.

Thrombozytäres Serotonin korrelierte insgesamt signifikant invers mit dem Depressivitätsgrad ( $r = -0,25$ ;  $p = 0,02$ ), der mittels DIKJ erfasst wurde. Somit besteht auf Symptomebene ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Depressivität und verminderter serotonerger Aktivität unabhängig von der klinischen Diagnose. Das findet in der Literatur für das Erwachsenenalter mehrfach Bestätigung. Peirson et al. (2000) haben bei depressiven und später auch bei gesunden Probanden Stimmung und Serotoninaktivität am Thrombozyten in Bezug gesetzt. Dabei sahen sie die Dimension „Stimmung“ als ein Kontinuum von guter bis hin zu depressiver Stimmung an. Sie fanden heraus, dass erhöhte depressive Stimmung mit einer Erhöhung der 5HT<sub>2</sub>-Rezeptorsensitivität einherging.. Die thrombozytäre 5HT<sub>2</sub>-Rezeptorsensitivität soll modellhaft für eine zentrale Heraufregulation bei niedrigem Serotoninspiegel stehen (Harvey, 1997). Mann et al. (1992) fanden einen direkten Zusammenhang von thrombozytärem Serotoningehalt und Schwere der depressiven Symptomatik bei Patienten mit einer Major Depression. Bei Kindern und Jugendlichen wurde nur eine vergleichbare Studie von Hughes et al. (1996) gefunden, die mit einer größeren Patientenzahl ( $n=118$ ) und Gemüts-, Angst- und Verhaltensstörungen arbeiteten. Die Autoren verzeichneten ebenfalls einen inversen Zusammenhang zwischen Serotoninspiegel im Gesamtblut und Depressivität (BDI).

Die Aufnahmeparameter  $V_{max}$  und  $K_m$  zeigten keine signifikante Verbindung zum Schweregrad der Depressivität, weder in der Gesamtpopulation, noch im Vergleich der Gruppen mit niedriger vs. hoher Depressivität. Vergleicht man dagegen die Subgruppen niedrige vs. hohe  $V_{max}$  (Trennung am Median), so wies die Subgruppe mit der niedrigeren Maximalgeschwindigkeit die höchsten Depressivitätswerte auf: 73,1 vs. 67,0 Prozentränge. Das bedeutet, dass eine depressive Symptomatik ungeachtet der klinischen Diagnose mit einer reduzierten Anzahl an thrombozytären Serotonintransportern einhergehen könnte. Für  $K_m$  konnte kein Zusammenhang gefunden werden. In der Literatur sind dazu uneinheitliche

Ergebnisse zu finden. In einer ähnlich angelegten Studie im Erwachsenenbereich verzeichneten Meltzer und Arora (1986) einen Trend für  $V_{max}$ , negativ mit der Ausprägung der Depressivität (Hamilton Skala) zu korrelieren, und dies ebenfalls in der Gesamtpopulation. Es wurden Patienten mit einer depressiven Störung und weiteren „nichtdepressive“ Störungen rekrutiert. Weiterhin korrelierte  $K_m$  geringgradig, aber signifikant mit der Depressivität bei allen Patienten und bei den Kontrollen. Keine Korrelationen beobachteten Katasonow et al. (1989) und Modai et al. (1989). Letztere Autoren fanden im Jugendalter nur diagnosebezogene signifikante Minderungen von  $V_{max}$  vor allem bei affektiven Störungen.

Die Ausprägung der Aggressivität (EAS und FAF) war in der Gesamtheit bei den Mädchen tendenziell höher als bei den Jungen. Das erscheint zunächst verwunderlich, waren doch die Jungen in den expansiven und erwartungsgemäß aggressiveren Diagnosegruppen (Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens, Störung des Sozialverhaltens) überrepräsentiert. Forschungsergebnisse zeigen bei Frauen niedrigere Aggressivitätslevel als bei Männern (Caspar et al., 1996). Loeber & Hay (1997) vermerkten, daß Jungen mehr physische Aggressionsformen als Mädchen vom Vorschulalter bis in die Adoleszenz aufweisen. Die genauen psychologischen und neurobiologischen Hintergründe für die gefundenen Effekte sind jedoch weitestgehend unbekannt. Eine hinreichende Interpretation der Abweichung hier ist somit nur bedingt zu realisieren. Im vorliegenden Fall wurden zwei Testbatterien entsprechend des Alters der Patienten verwendet. Dabei wurde zwar in den Kriterien und verschiedenen getesteten Aggressionsdimensionen Übereinstimmung gefunden, unterscheiden sich beide jedoch in einigen Punkten. Ergänzend muß erwähnt werden, daß keine statistischen Interkorrelationen zwischen den jeweiligen Testfaktoren untersucht wurden. Im FAF sollen nur Aussagen über die Aggressivitätsbereitschaft durch „verbale Stimuli“ in Form von „verbalen Reaktionen“ ermöglicht werden (Hampel und Selg, 1975). Im Gegensatz dazu arbeitet der EAS mit situationsspezifischen Bildern, die einen möglichen höheren affektiven Gehalt als nur verbale Vorgaben beinhalten und somit höhere Aggressivitätswerte bewirken könnten. Auch ist der EAS für beide Geschlechter getrennt ausgelegt. Nach den Autoren Petermann und Petermann (1992) zeigten Validierungsuntersuchungen ebenfalls, daß Mädchen insgesamt aggressiver „ankreuzten“. Die erhöhte Tendenz der Mädchen, durch bessere Situationserfassung mehr sozial erwünschte Antworten zu geben, sei damit ausgeglichen worden. Für den FAF fanden Hampel und Selg (1975) in ihrer Normstichprobe bei Männern nicht in allen Aggressivitätsfaktoren höhere

Werte als bei Frauen. So waren Erregbarkeit und depressive/ autoaggressive Tendenzen bei Frauen ausgeprägter, was aber am Endergebnis nichts änderte. In Kenntnis dessen korreliert in der vorliegenden Studie die ausgeprägtere Aggressivität mit der ausgeprägteren Depressivität der Mädchen. Da keine Kontrollgruppe rekrutiert werden konnte, ist ein Einfluss durch die zugrunde liegenden psychischen Störungen der Kinder nicht auszuschließen. Weiterhin ist die Möglichkeit einer sozial erwünschten Beantwortung in beiden Tests zu berücksichtigen.

In den vorliegenden Untersuchungen korrelierte die Serotoninkonzentration nicht mit dem Ausprägungsgrad der Aggressivität ( $r = -0,12$ ;  $p = 0.363$ ). Bei den Serotoninkinetiken wurden bezogen auf die Subgruppe mit der höheren Aggressivität leicht höhere  $V_{max}$  sowie niedrigere  $K_m$  gemessen. Vergleichende Literatur für Erwachsene wie auch für Kinder und Jugendliche ist uneinheitlich in Ergebnissen und Methodik. Die Hypothese, dass eine verminderte zentrale Serotoninaktivität mit einer erhöhten Tendenz für impulsives, aggressives Verhalten einhergeht, wurde von mehreren Autoren bestätigt (Constatino et al., 1997; Halperin et al., 1996; Pine et al., 1996). Vor allem im Kindesalter fanden sich häufig gegensätzliche Befunde (Pliszka et al., 1988; Pine et al., 1997; Askenazy et al., 2000; Unis et al., 1997; Halperin et al., 1997). Diese werden durch vorherrschende „Umweltfaktoren“, wie sozioökonomischer Status oder familiäre Situation, die bei Kindern und Jugendlichen prägender als bei Erwachsenen sind, erklärt. Dabei können jene Entwicklungsfaktoren aggressives Verhalten beeinflussen und müssen nicht unbedingt mit serotonergen Veränderungen einhergehen (Mitsis and Halperin, 2000). Als weitere Ursachen der Heterogenität der Ergebnisse könnten uneinheitliche Definitionen für Aggressivität bzw. unterschiedliche Hintergründe sein, z. B. kognitive- und Wahrnehmungsstörungen, Depression, und andere (Kavoussi et al., 1997). Diese Heterogenität des aggressiven Verhaltens hat mit hoher Wahrscheinlichkeit zu diesen uneinheitlichen Ergebnissen beigetragen. Bei weiteren Untersuchungen wäre es deshalb sinnvoll, sich auf eine Aggressivitätsform zu spezialisieren.

Unabhängig von einer Spezifizierung korrelierte der Ausprägungsgrad der Aggressivität hochsignifikant mit dem der Depressivität ( $r = 0,42$ ;  $p = 0.002$ ). Dies könnte eine gegenseitige Bedingung beider Dimensionen bedeuten. Kommen doch aggressive Symptome bei Depressiven Störungen (Autoaggressivität, ängstlich-aggressive und impulsive Symptome) vor, und sind in einer Studie von Knox et al. (2000) bei klinisch depressiven Jugendlichen deutlich erhöht gefunden worden. Vor allem äußert sich im Kindesalter eine Depression häufig indirekt durch aggressive Verhaltensweisen. Auch Apter et al. (1990) fanden eine hohe

Interkorrelation der psychologischen Dimensionen Angst, Aggressivität, Impulsivität und Stimmung. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass diese möglicherweise einem gemeinsamen biochemischen System zugrunde liegen. In neueren Untersuchungen postulierte van Praag (1996), dass eine erniedrigte zentrale Serotoninaktivität mit bestimmten Depressionskomponenten, wie Angst und (Auto-)Aggressivität korreliert. Diese Korrelation wurde auch bei nicht-depressiven psychischen Störungen gefunden. Nach diesen Überlegungen wäre es denkbar, dass der Ausprägungsgrad der Aggressivität ähnlich wie der der Depressivität mit einer erniedrigten thrombozytären Serotoninaktivität einhergeht. Die Ergebnisse der Promotion deuten ungeachtet der klinischen Diagnose bei Kindern und Jugendlichen eher auf eine Verbindung der psychischen Dimensionen Depressivität und Aggressivität hin, ohne dass zwangsläufig beide durch eine niedrigere Aktivität des serotonergen Systems hervorgerufen werden müssen. Es spielen offenbar andere Faktoren in der Ätiologie aggressiven Verhaltens eine entscheidende Rolle, bzw. sind nur bestimmte Aggressionsformen mit Veränderungen am serotonergen System assoziiert.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass außer bei den kinetischen Untersuchungen keine korrespondierenden Parameter vorlagen, da nicht immer ein Depressivitäts- oder Aggressivitätstest pro Fall vorlagen.

### **6.3 Thrombozytäres Serotonin und –aufnahme sowie psychometrische Daten im Diagnosevergleich**

Es gibt eine Reihe von psychiatrischen Erkrankungen, bei denen Veränderungen serotonerger Mechanismen vermutet werden. Davon besonders intensiv untersuchte Störungsbilder sind Depression, Angststörungen, Impulskontrollstörungen, Zwangserkrankungen und Persönlichkeitsstörungen (Hüther & Rüter, 2000).

In der vorliegenden Studie (n=146) wurden zunächst alle Diagnosegruppen bezüglich der thrombozytären Serotoninkonzentration verglichen. Es konnten keine diagnosespezifischen Signifikanzen in den thrombozytären Serotoninkonzentrationen festgestellt werden. Gemessen am Mittelwert der Gesamtpopulation mit  $0,580 \pm 0,190 \mu\text{g/Gpt}$  zeichnete sich lediglich ein Trend zu niedrigeren Mittelwerten in der Gruppe der Depressionen ( $0,528 \pm 0,174 \mu\text{g/Gpt}$ ), Bulimia nervosa ( $0,485 \pm 0,353 \mu\text{g/Gpt}$ ) und Schizophrenie ( $0,475 \pm 0,162 \mu\text{g/Gpt}$ ) ab. Die Diagnosegruppen „Anpassungsstörungen“, „Hyperkinetische Störungen“, „Störung des Sozialverhaltens“, „Restliche Diagnosen“ und „Keine psychiatrische Diagnose“ zeigten Serotoninwerte um den Gesamtmittelwert. Dagegen war höheres thrombozytäres

Serotonin bei Angststörungen ( $0,607 \pm 0,125$ ) und Anorexia nervosa ( $0,621 \pm 0,200$ ) zu beobachten. In die Subgruppe „restliche Diagnosen“ wurden wegen geringer Fallstärken Enuresis, Somatisierungsstörungen, Persönlichkeitsstörungen, Zwangsstörungen, reaktive Bindungsstörung des Kindesalters, Alkoholintoxikation und Balbuties eingeordnet.

Thrombozytäres Serotonin korrelierte in allen Diagnosegruppen negativ mit der Ausprägung der Depressivität. Es ergaben sich die höchsten numerischen, wenn auch nicht signifikanten Zusammenhänge in der Gruppe der Depressionen ( $r = -0.406$ ,  $p = 0.08$ ) der Anpassungsstörungen ( $r = -0.524$ ) und der Angststörungen ( $r = -0.714$ ), also in den introversiven Störungen. Jenseits dieser phänomenologischen Gemeinsamkeit waren die thrombozytären Serotoninspiegel im Mittel aber deutlich different. Offensichtlich ist erhöhte Depressivität nur bei den Fällen mit niedrigeren Serotoninkonzentrationen zu finden. Benkert et al. (1993) schlussfolgerten in einem Übersichtsartikel über „serotonin dysfunction syndromes“, dass eine dysfunktionale serotonerge Neurotransmission einen gemeinsamen Nenner verschiedener Formen von Depressionen, Angststörungen und Zwangsstörungen repräsentieren könnte.

Bezüglich der Ausprägung der Aggressivität ergaben sich keine neuen Aspekte.

Parallel erfolgte die Bestimmung der kinetischen Größen Maximalgeschwindigkeit  $V_{max}$  (Transporteranzahl) und Aufnahmekonstante  $K_m$  (Affinität) bei 115 Fällen. Auch hier waren im Wesentlichen keine signifikanten Unterschiede erkennbar. Die Gruppe der Anpassungsstörungen zeigte hier bei niedrigsten Serotoninwerten die niedrigsten  $K_m$ - und  $V_{max}$ -Werte, jedoch die höchsten Thrombozytenzahlen. Dagegen waren die Angststörungen die Gruppe mit der höchsten serotonergen Aufnahme bei einem Serotoninspiegel im oberen Bereich aller Diagnosen. In diesen beiden Extremgruppen waren lediglich die  $K_m$ -Werte signifikant verschieden. Die Anzahl der Thrombozyten schien eine kompensatorische Funktion zu erfüllen.

Die Gruppe der Anpassungsstörungen, die vornehmlich depressive Formen beinhaltet, konnte mit einer reduzierten Transporterkapazität assoziiert werden, die Gruppe der Depressiven Störungen im Sinne einer Major Depression dagegen nicht. Es ist unklar, worauf dies zurückzuführen ist. In beiden Depressionsgruppen korrelierten die Serotoninspiegel hoch invers mit den Depressivitätswerten ( $r = -0,4$  bzw.  $r = -0,5$ ). Möglicherweise gehen Depressionen mit schwerer kausaler psychischer Belastung, wie es für Anpassungsstörungen definiert ist, auch mit deutlicheren peripheren serotonergen Veränderungen auf Transporterebene einher. In der Literatur gibt es nur zwei Studien an Erwachsenen (Mellman

& Kumar, 1994; Čičin-Šain et al., 2000), die beide Serotoninparameter bei PTSD (Posttraumatische Belastungsstörung) bestimmten. Es wurden jeweils keine Unterschiede zu Kontrollen festgestellt, allerdings handelte es sich um chronifizierte Formen mit Komorbiditäten. Zu Anpassungsstörungen bei Kindern liegen keine Vergleichsdaten vor. Wie bei Copen & Doogan (1988) in einer Literaturübersicht zusammengetragen, erweist sich eine niedrigere 5HT-Aufnahme am thrombozytären Serotonintransporter vor allem bei depressiven Störungen (in engerem Sinn) als eine der konsistentesten Abnormalitäten. Auch in neueren Arbeiten wurde dies für Erwachsene (Meltzer et al. 1991; Sheline et al., 1995; Neuger et al., 1999) sowie Kinder und Jugendliche (Ambrosini et al. 1992; Nobile et al. 1999) repliziert. Die vorliegenden Ergebnisse sind damit vergleichbar. Allerdings schränken geringe Gruppenstärken und eine fehlende Kontrollgruppe die Aussagekraft ein.

Es entstand bereits eingangs der Eindruck, dass die thrombozytären Serotoninkonzentrationen nicht diagnose- sondern symptomorientiert variierten. Da aber zumindest in den introversiven Diagnosegruppen einige vergleichbare Hauptsymptome auftreten müssten, wurde in der vorliegenden Arbeit eine entsprechende Gruppierung in introversive und expansive Diagnosen vorgenommen. Im Vergleich zwischen emotionalen und Verhaltensstörungen fanden Hughes et al. (1996) bei Kindern zwischen 7 und 14 Jahren niedrigere Serotoninkonzentrationen im Vollblut in der Gruppe der emotionalen Störungen. Allerdings bestanden keine signifikanten Unterschiede zu gesunden Kontrollen. Nur schwach negative Korrelationen konnten zwischen Serotonin und Depressivitätsgrad festgestellt werden. Pliszka et al. (1988) stellten signifikant niedrigere serotonerge Konzentrationen im Vollblut Jugendlicher mit depressiven oder Angststörungen im Unterschied zu der Gruppe der Verhaltensstörungen fest. Die eigenen Befunde weisen in diese Richtung, zeigten jedoch keine signifikanten diagnoseabhängigen Unterschiede, weder in den Serotoninkonzentrationen noch in den kinetischen Untersuchungen. Auf Symptomebene schienen hier Verhaltensstörungen und Depressive Störungen mehr Gemeinsamkeiten zu haben, denn Ausprägung von Depressivität und Aggressivität lagen nah beieinander. Uneinheitlich sind auch die Angaben in der Literatur. Zur Problematik Serotonin und Verhaltensstörungen steht meist nur die „allgemeine“ Aggressivität im Mittelpunkt der Untersuchungen. Auch werden verschiedene Schweregrade aggressiven Verhaltens und Komorbiditäten vor allem zu affektiven Störungen nicht ausreichend analysiert. Auch waren potentielle Einflussgrößen, wie Jahreszeit, Geschlecht, Rasse oder Begleitmedikation nicht genauer angegeben. (Pliszka

et al. 1988; Modai, 1989; Halperin et al. 1992, 1994; Cook et al. 1995; Hughes, 1996; Pine et al. 1996; van Praag, 1996; Verkes et al., 1998; Pornnoppadol et al. 1999).

Bei den Essstörungen grenzte sich die Gruppe mit Bulimia nervosa im Trend mit einem niedrigeren thrombozytären Serotoningehalt ab. Ob sich dies auch in den Transportereigenschaften nachvollziehen lässt, konnte auf Grund der geringen Fallzahl nicht eruiert werden. Zahlreiche Autoren unterstützen für Bulimia nervosa das Konzept der Impuls-Kontrollstörung mit serotonerger Dysfunktion. Es wurden in der Mehrzahl niedrigere zentrale und periphere Serotoninaktivitäten gemessen (Jimerson et al., 2000; Marazziti et al., 1988; Steiger et al., 2001; Brewerton et al., 1995). Die Meinungen sind uneinheitlich, ob die 5-HT-Abnormalitäten mit der Schwere der bulimischen Symptomatik oder andere psychopathologische Symptome, wie Depressivität oder Impulsivität, korrespondieren (Maes & Meltzer, 1995; Coccaro, 1996 versus Ramacciotti et al., 2003). In den eigenen Untersuchungen könnte die hohe Depressivität (im Gesamtspektrum an dritter Stelle) eine Rolle für den niedrigeren Serotoninspiegel gespielt haben. Es sind weitere Untersuchungen mit größeren Stichproben notwendig.

#### **6.4 Thrombozytäres Serotonin und –aufnahme sowie psychometrische Daten bei Depressiven Störungen**

Es gibt zahlreiche Evidenzen für eine Beteiligung des serotonergen Systems bei affektiven Störungen im Erwachsenenalter (Maes und Meltzer, 1995). In einigen Untersuchungen wurde die Liquorkonzentration des Hauptmetaboliten des Serotonins, die 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES), als Indikator der zentralen Serotoninaktivität verwendet. Dabei schien eine Untergruppe depressiv Erkrankter mit serotonerger Dysfunktion zu existieren (Asberg et al., 1975, van Praag 1996). Periphere Messungen an Thrombozyten zeigten in manchen Studien erniedrigte 5HT-Konzentrationen bei Patienten mit endogener Depression. Häufiger wurde dagegen eine erniedrigte Serotoninaufnahme in die Thrombozyten repliziert, was sich jedoch nicht als diagnosespezifisch erwies (Sneddon, 1973; Meltzer et al., 1981; Coppen & Doogan, 1988). In einer im Ansatz mit der vorliegenden Arbeit korrespondierenden Studie fanden Stahl et al. (1983) signifikant höhere thrombozytäre 5HT-Konzentrationen und signifikant reduzierte Serotoninaufnahmen bei Bipolarer affektiver Störung. Patienten mit einer Major Depression (unipolar) wiesen dagegen vergleichbare Werte zu Kontrollen und anderen psychischen Störungen (ausgenommen Schizophrenie) auf. Auch Mann et al. (1992) fanden

keine Signifikanzen. Dies kommt den eigenen Ergebnissen nahe. Eine erniedrigte maximale Aufnahmegeschwindigkeit ( $V_{max}$ ) als Zeichen für eine veränderte Transportfunktion an der Thrombozytenmembran wiesen Sheline et al. (1995), Marazziti et al. (1991) nach. In neueren Studien wurden hauptsächlich kinetische und Rezeptorbindungsstudien verglichen, von denen eine höhere Aussagekraft erwartet wird, deren Spezifität und genauer Zusammenhang zum Serotonintransporter nicht gesichert sind.

Im Kindes- und Jugendalter sind diese Befunde nur in wenigen Studien repliziert worden. Insbesondere konnte keine Vergleichsarbeit mit zusätzlich paralleler Serotoninaufnahme am thrombozytären Transporter gefunden werden. Parallelen zu Depressionen im Erwachsenenalter zeigten Rogness et al. (1985), die auf niedrige periphere Serotoninaktivitäten bei Kindern mit Major Depression hinwiesen. Untersuchungen von Modai et al. (1989) sowie neuere Studien, beispielsweise von Nobile et al. (1999), zeigten bei depressiven Störungen im Kindes- und Jugendalter eine verminderte thrombozytäre Serotoninaufnahme, d. h. erniedrigte Maximalgeschwindigkeit ( $V_{max}$ ) und Affinitätskonstante ( $K_m$ ). Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Dissertation nicht repliziert werden. Gemessen an der Gesamtpopulation lag die mittlere Serotoninkonzentration der Depressiven Störungen nur gering darunter. Die  $V_{max}$ -Werte wiesen durchschnittlich den zweithöchsten Mittelwert (nach Angststörungen) auf. Der Mittelwert für  $K_m$  lag im Mittelfeld der Diagnosegruppen. Aufgrund der großen Streubreite der Werte ließ sich kein deutbarer Zusammenhang der Serotoninkonzentrationen und -aufnahmen ableiten.

Es stellte sich die Frage, ob nur eine Untergruppe von Patienten mit depressiven Störungen eine veränderte Serotoninaktivität aufwies. Wie definiert sich diese Untergruppe, sofern sie existiert? Anhand der Verteilung von Serotoninkonzentrationen,  $V_{max}$  und  $K_m$  demarkierte sich kein Wertepool, der für eine verminderte oder erhöhte Serotoninaktivität hätte stehen können, so wie es in Arbeiten von Asberg und van Praag bei Erwachsenen vorgelegt wurde. Wie die eigenen Ergebnisse bereits andeuteten, waren mögliche serotonerge Unterschiede eher auf Symptomebene zu suchen. Bei der Beurteilung der Depressivität korrelierte der Ausprägungsgrad hoch, jedoch nicht signifikant negativ mit dem thrombozytären Serotoningehalt und der Aufnahmeparameter  $V_{max}$  und  $K_m$ . In diese Richtung weisen auch Untersuchungen von Mann et al. (1992), Sheline et al. (1995), sowie für Kinder und Jugendliche von Hughes et al. (1996). Die Dimension Depressivität scheint daher mehr einem Kontinuum zu folgen und ihr gegenläufig die Serotoninparameter. Der Depressivitätsgrad rangierte im Diagnosevergleich nur an drittletzter Stelle. Offenbar hatte die Diagnose einer Depression keine Auswirkung auf die Schwere der im DIKJ eruierten depressiven

Symptomatik. Das würde die Diskriminationsfähigkeit des Testinventares bei der Diagnostik einer Depression im Kindes- und Jugendalter hiermit in Frage stellen und depressive Symptome nicht als störungsspezifisch einordnen. In Ergänzung ist zu erwähnen, daß die klinische Diagnostik der Patienten unabhängig von der Studie erfolgte.

Die Gruppe der Depressionen wies die höchsten Aggressivitätswerte im Vergleich zu anderen Diagnosen – auch Verhaltensstörungen – auf. Dieses Phänomen fanden auch Knox et al. (2000) bei depressiven Jugendlichen und wurde bereits von van Praag et al. (1994, 1998) in ihrem Konzept der angst- und/oder aggressionsinduzierten Depression beschrieben. Demnach wird die Hypothese einer serotoninassoziierten Subgruppe depressiver Patienten aufgestellt, bei der sich eine depressive Episode durch erhöhte Angst- und Aggressionssymptome ankündigt. In den eigenen Untersuchungen stand die Ausprägung der Aggressivität in keinem statistischen Zusammenhang zum Serotoninspiegel, jedoch aber in negativer Korrelation zu den Aufnahmeparametern. Modai et al. (1989) fanden bei Kindern und Jugendlichen ebenfalls niedrigere  $V_{max}$  bei aggressivem und suizidalem Verhalten. Dieser Zusammenhang könnte zufällig entstanden sein, waren die Ergebnisse im Diagnosevergleich diffus und der Aggressivitätsbegriff nicht weiter differenziert worden war.

Der negative Zusammenhang von Depressivität und Serotoninkonzentration in der Gesamtpopulation setzte sich also in der Gruppe der Depressiven Störungen fort. In die gleiche Richtung weisen auch Aufnahmegeschwindigkeit  $V_{max}$  und Aufnahmekonstante  $K_m$ .

Weder die Gruppe der Depressiven Störungen selbst, noch eine Untergruppe konnte mit eindeutig erniedrigten Serotoninparametern in Verbindung gebracht werden, wohl aber der Ausprägungsgrad der Depressivität.

### **6.5 Suizidalität in Subgruppe Depressiver Störungen mit relativem Serotoninmangel**

Die bisherigen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wiesen auf einen symptomorientierten Zusammenhang zwischen Serotoningehalt und –aufnahme in die Thrombozyten lediglich bei der Ausprägung der Depressivität hin. Trotz der uneinheitlichen Aggressivitätsbefunde stellte sich die Frage, worauf die hohe Aggressivität in der Gruppe der Depressiven Störungen beruhen könnte. Bei der Untersuchung der Suizidalität war aufgefallen, dass die Gruppen Depressive Störungen und Anpassungsstörungen mit zusammen 8 von 23 Patienten den größten Anteil an Suizidversuchen hatten. Es wurde daher der Einfluss suizidalen Verhaltens auf die thrombozytären Serotoninparameter untersucht.

In der Gesamtpopulation zeigte sich eine Untergruppe mit signifikant niedrigerem Serotoningehalt bei unmittelbar in der Vorgeschichte verübtem Suizidversuch (maximal 1 Monat zurückliegend) im Vergleich zu jenen depressiven Patienten ohne Suizidversuch ( $0,445 \pm 0,114 \mu\text{g/Gpt}$  versus  $0,614 \pm 0,170 \mu\text{g/Gpt}$ ,  $p = 0.04$ ). Damit konnten entsprechende Ergebnisse aus dem Erwachsenenbereich repliziert werden. Mück-Šeler et al. (1996) berichteten von einer negativen Korrelation zwischen der Serotoninkonzentration im Thrombozyten und suizidalem Verhalten bei Major Depression. Diese Daten deckten sich auch mit denen von Mann et al. (1992) sowie Pivac et al. (1997) und Spreux-Varoquaux et al. (2000). Für das Kindes- und Jugendalter konnten keine vergleichbaren Studien an ausschließlich Depressiven gefunden werden. Vielmehr werden hier diagnoseübergreifende Befunde im Einklang mit den oben genannten Studien postuliert (Hughes et al., 1996; Pfeffer et al., 1997).

Weiterhin zeigten sich in der Subgruppe mit Suizidversuch niedrigere  $V_{\text{max}}$  ( $0,80 \pm 0,22 \text{ nmol 5HT/ } 10^9 \text{ Thr.} \cdot \text{min}$ ) im Vergleich zu jener ohne Suizidversuch ( $1,08 \pm 0,57 \text{ nmol 5HT/ } 10^9 \text{ Thr.} \cdot \text{min}$ ). Auch die  $K_m$  war in der Suizidversuch-Gruppe mit  $1,02 \pm 0,32 \mu\text{mol/l}$  versus  $1,26 \pm 0,98 \mu\text{mol/l}$  erniedrigt. Diese Befunde waren nicht signifikant, im Trend aber mit Studien von Meltzer & Arora (1986) und Marazziti et al. (2001) vergleichbar. Letztere Autoren fanden signifikant weniger thrombozytäre Paroxetin-Bindungsstellen, die mit einer erniedrigten Funktionalität des Serotonintransporters einhergehen könnten.

Es konnte also bei Kindern und Jugendlichen eine Untergruppe innerhalb der Diagnosengruppe der depressiven Störungen ermittelt werden, die sich durch einen signifikanten Mangel an Serotonin im Thrombozyten separieren ließ. Es ist nicht zu erwarten, dass dieser Zusammenhang durch einen Alterseffekt hervorgerufen wurde, da gerade im mehr mit Suizidversuchen belasteten Altersbereich von 13 bis 15 Jahren eine relativ hohe Serotoninkonzentration vorlag. Ein thrombozytäres Serotonindefizit, das deutlich unter dem Niveau des vorbestehenden Serotoninspiegels liegt, könnte damit ein suffizienter Trait-Marker für akute Suizidalität sein. Dieser Marker bedeutet eine dauerhaft erhöhte Vulnerabilität für suizidales Verhalten. Die Interkorrelation von Depressiver Störung und Suizidalität spreche laut einiger Autoren, wie z. B. Modai et al. (1989) dagegen. In der hier vorgestellten Studie korrelieren Verhaltensparameter, wie suizidales Verhalten, deutlicher mit dem Serotoninspiegel, als eine diagnostische Klassifikation. Ob ein Abfall des thrombozytären Serotonins ein neurochemisches und zentral nachweisbares Korrelat für suizidales Verhalten darstellt, bedarf weiterer Prüfungen. Da im Weiteren keine

Verlaufsuntersuchungen durchgeführt wurden, besteht auch die Möglichkeit, dass ein erniedrigtes Serotonin im Thrombozyten einen State-Marker darstellt und nur im Akutstadium nachweisbar ist.

### **6.6 Thrombozytäres Serotonin und –aufnahme sowie psychometrische Daten bei Suizidalität unabhängig von der klinischen Diagnose**

Suizidales Verhalten war in fast allen Diagnosegruppen erhoben worden, auch in jener Gruppe, bei der keine psychiatrische Diagnose vorlag. Es stellte sich die Frage, ob die beschriebene serotonerge Dysfunktion auch jenseits depressiver Störungen vorlag. Die Vermutung wurde bestätigt, indem unabhängig von der klinischen Diagnose signifikant niedrigere Serotoninkonzentrationen im Vergleich zu Patienten ohne Suizidversuch gemessen wurden ( $0,468 \pm 0,181$  versus  $0,597 \pm 0,184$ ,  $p = 0.002$ ). Auch unter Ausschluss der Fälle mit einer Depression konnte eine Untergruppe mit Suizidversuch und erniedrigtem thrombozytärem Serotonin in der Gesamtpopulation signifikant separiert werden ( $p = 0.035$ ). Auch andere Autoren fanden übereinstimmende Ergebnisse (Meltzer & Arora, 1986; Mück-Şeler, 1996). Nach Pfeffer et al. (1998) könnte der verminderte Tryptophanspiegel im Vollblut und der erniedrigte thrombozytäre Serotoningehalt einen Prädiktionsfaktor für suizidales Risiko bei Jugendlichen darstellen. So fanden sie signifikant niedrigere Tryptophanwerte bei 6- bis 12- Jährigen mit einem kürzlich verübten Suizidversuch gegenüber Kindern, die lediglich Suizidideen aufwiesen oder gesund waren. Bei Mück-Şeler (1996) war der Zusammenhang deutlicher ausgeprägt bei Patienten mit der stärksten suizidalen Intention, die sich insbesondere in Suizidversuchen und Suiziden nach der Entlassung ausdrückte. Dies konnte in der eigenen Studie nicht repliziert werden. Hier diente ein Vergleich der Gruppen mit den Merkmalen „keine“, „Gedanken, Androhung“ und „Suizidversuch“. Die Gruppe mit der weniger ausgeprägten Suizidalität zeigte im Serotoningehalt keinen Unterschied zur nichtsuizidalen Gruppe und leicht erhöhte Werte zur Gruppe mit Suizidversuch. Die Kinetikparameter  $V_{max}$  und  $K_m$  fielen dagegen deutlich höher, wenn auch nicht signifikant, im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen aus. Hier waren also weniger die Serotoninkonzentrationen eine Diskriminante, als vielmehr die Serotoninaufnahmen. Es wäre denkbar, dass im Stadium der verbalen Suizidalität ein erhöhter Rücktransport am Serotonintransporter den Transmittermangel in der Präsynapse (entspricht dem Thrombozyten) noch kompensiert. In der Gruppe mit stattgehabtem Suizidversuch dagegen ist zwar die Affinität des Serotonin zum Transporter höher (kleinste  $K_m$ ), aber die Aufnahme und damit der Serotoninspiegel sinkt unter das Niveau der Gruppe ohne

Suizidversuch. Es ist unklar, ob der Serotoninmangel generell oder auf Transporterebene entsteht. Modai et al. (1989) beobachteten bei Jugendlichen erniedrigte  $V_{max}$  und  $K_m$  nur in einzelnen Diagnosegruppen in Verbindung zu aggressivem und suizidalem Verhalten. Die wenigsten Transporter wiesen Jugendliche mit anamnestischem Suizidversuch und depressiver Diagnose auf. Auch in der vorliegenden Studie zeigten die Kinetikparameter teilweise diagnoseabhängige Befunde. So waren jene suizidbelasteten Patienten mit den wenigsten Serotonintransportern ( $\downarrow V_{max}$ -Gruppe) in den depressiven Diagnosegruppen überrepräsentiert.

Die Patienten mit Suizidversuch waren signifikant depressiver ( $79,9 \pm 24,8$  vs.  $62,9 \pm 31,0$  PR) und auch signifikant aggressiver ( $74,5 \pm 21,1$  vs.  $50,3 \pm 29,0$  PR) gegenüber den anderen. Verkes et al. (1998) postulierte eine negative Beziehung von Serotonin im Vollblut und Stimmung (mittels BDI) bei Patienten mit wiederholten Suizidversuchen. Auch für van Praag (1982) ist eine Überlappung von Patientengruppen mit Suizidversuchen und denen mit Depressionen wahrscheinlich. Er schlägt zu Studienzwecken die Bestimmung der Depressivität mittels Selbsteinschätzungsskalen für die letzten Wochen vor dem Suizidversuch vor, da danach abgeschwächte Depressionswerte (kathartischer Effekt, stationäre Aufnahme) auftreten können. In der eigenen Studie wurde die Selbsteinschätzung Depressivität nach Testvorgabe für die letzten 14 Tage vorgegeben. Das würde bedeuten, dass die betroffenen Kinder und Jugendlichen in einem depressiveren Zustand waren.

Es liegt daher nahe, dass die erhobenen Befunde auch durch die peripheren serotonergen Veränderungen bei Depressivität und Aggressivität mitbedingt sein, bzw. eine Einheit darstellen könnten. Wenn es tatsächlich eine Verbindung zur zentralen Neurotransmission gibt, kann anhand der Ergebnisse gezeigt werden, dass die modulierende Funktion serotonerger Netzwerke bei Verhaltensexzessen, wie Suizidalität aufgrund eines Serotoninmangels per se oder infolge eines veränderten Aufnahmeverhaltens gestört ist.

### **6.7 Die „Serotoninmangelhypothese der Depression“ im Kindes- und Jugendalter sowie deren klinische Relevanz**

Die Serotoninhypothese der Depression beruht nach Copen und Doogan (1988) im Wesentlichen auf Erkenntnissen aus den biochemischen und pharmakologischen Wirkungsweisen psychotroper Substanzen und geht von einer Verminderung der serotonergen Aktivität an den relevanten Synapsen aus. Van Praag (1982) hält die zentralen

Serotoninveränderungen vorwiegend für einen „trait marker“, einen Vulnerabilitätsfaktor, der die Anfälligkeit für Depressionen erhöht. Weitere Studien mit selektiven Serotoninrezeptorliganden auch unter Verwendung der peripheren Neuronenmodelle verweisen immer wieder auf eine reduzierte serotonerge Aktivität bei depressivem und suizidalem Verhalten hin (Rausch et al., 1986; Meltzer und Arora, 1986). Auf Grund dieser Theorien werden bei Erwachsenen bereits Depressionen, Zwangs-, Angst- und Essstörungen effizient mit selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) behandelt. Erst in den letzten 10 Jahren wurde die Wirkung von SSRI bei Kindern und Jugendlichen verstärkt untersucht. Dabei wurde beobachtet, dass in der Depressionsbehandlung SSRI weitaus bessere Resultate als Trizyklika bei deutlich günstigerem Nebenwirkungsprofil erbrachten (Findling et al., 1996; Nixon et al., 1999). Für Kinder ab 8 Jahren ist zumindest in Deutschland nur ein SSRI-Präparat für die Therapie von Zwangsstörungen zugelassen. Bei allen anderen Indikationen, auch bei Depressionen, erfolgt die Therapie als individueller Heilversuch im Rahmen von Off-Label-Verordnungen. Eine Überlegenheit gegenüber Placebo konnte für Fluoxetin und Sertralin empirisch belegt werden. Derzeit werden jedoch SSRI mit erhöhter Suizidalität unter Therapie in Verbindung gebracht, eine genaue Klärung ist im Gange (Holtmann et al., 2005). Insgesamt mangelt es jedoch an langfristigen klinischen Studien und genauerer grundlegender Kenntnisse zum serotonergen System im juvenilen Organismus.

Diese angeführten Fakten machen zweierlei deutlich: 1. Bei Kindern und Jugendlichen ist die Therapie der Depression mit einigen Serotoninwiederaufnahmehemmern wirksam. 2. Erkenntnisse über die Wirkung von SSRI können nicht 1:1 von Erwachsenen übernommen werden.

Die Untersuchung depressiver Störungen im Kindes- und Jugendalter war unter anderem Gegenstand der vorliegenden Studie. Zum einen erschien die Serotoninmangelhypothese als Arbeitsgrundlage im Vergleich zu anderen neurobiologischen Konzepten als etabliert. Andererseits sind depressive Störungen bei Jugendlichen und auch Kindern häufig (Punktprävalenz 5 bzw. 2 bis 3 Prozent). Während der Depression weisen die Patienten ein 5- bis 15fach erhöhtes Suizidrisiko auf, bis zu 60 % der depressiven Kinder und Jugendlichen geben Suizidgedanken an. Eine effiziente Depressionsbehandlung könnte somit auch zur Prophylaxe suizidalen Verhaltens dienen (nach Holtmann et al., 2005).

Die vorliegenden Ergebnisse zur Depression von Kindern und Jugendlichen können in das Konzept der Serotoninmangelhypothese in sofern eingeordnet werden, als dass eine

Untergruppe der depressiven Störungen mit relativem Serotoninmangel in Verbindung zu Suizidalität separiert werden konnte. Es besteht jedoch kein signifikanter Unterschied in den Serotoninkonzentrationen und Transportereigenschaften  $V_{max}$  und  $K_m$  zu anderen Diagnosegruppen und auch nicht zu Erwachsenenwerten (Bolle & Reuther, 2000). Ein Vergleich mit gesunden Kontrollen hätte sicherlich physiologische von pathologischen Einflüssen besser hervorheben können. Dennoch war eine Altersabhängigkeit der Serotoninkonzentrationen in der Gesamtpopulation erkennbar, die Hinweise auf entwicklungsbedingte Unterschiede geben könnte.

Aus entwicklungsbiologischer Sicht kann die Serotoninmangelhypothese der Depression nicht pauschal auf das Kindes- und Jugendalter übertragen werden. Weitere Untersuchungen zum Verständnis der neurobiologischen Grundlagen sind notwendig.

Auch das Depressionskonzept im Kindes- und Jugendalter berücksichtigt entwicklungsbedingte Unterschiede zu Erwachsenen. Während bei Major Depression somatische Beschwerden, Verhaltensprobleme und Phobien häufiger bei jüngeren Patienten vorkommen, nehmen endogene Symptome mit dem Alter zu (Carlson et al., 1988). Komorbiditäten mit Angststörungen, Verhaltensstörungen und Substanzabusus sind nicht selten. Das macht zweifelsohne eine Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen schwieriger und erklärt auch in der vorliegenden Studie, dass „depressiv sein“ nicht unbedingt mit der Diagnose „Depressive Störung“ gleichzusetzen ist.

Auf der anderen Seite entwickelte sich das Konzept der Serotoninmangelhypothese durch Forschungsergebnisse der letzten zwei Dekaden weiter. Die vereinfachte Vorstellung, dass eine verminderte serotonerge Neurotransmission direkt an der Depressionsentstehung beteiligt ist, wurde von der Hypothese eines Serotoninmangels als ein Vulnerabilitätsfaktor abgelöst (Maes & Meltzer, 1995). Das berücksichtigt auch die Interkorrelation verschiedener beteiligter Transmittersysteme. Am treffendsten ist das Erklärungsmodell van Praag (1988, 1992): „Obgleich Serotonin nosologische Grenzen überschreitet, heißt das nicht zwangsläufig fehlende Spezifität. Serotonin spielt eine Rolle bei einigen basalen psychopathologischen Dimensionen der Depression, die aber nicht für Depressionen spezifisch sind.“ Dabei wird den serotonergen Veränderungen eine Trait-Funktion beigemessen, also ein Persistieren auch nach Remission.

In eine symptomorientierte Richtung gehen auch die Ergebnisse dieser Studie. So korrelierte diagnoseübergreifend der Ausprägungsgrad der Depressivität signifikant mit dem Serotoningehalt. Als weiteres Symptom präsentiert sich die Suizidalität in ähnlicher Weise: Innerhalb der Gesamtpopulation wies die Patientengruppe mit unmittelbar vor Aufnahme stattgehabtem Suizidversuch signifikant niedrigere Serotoninkonzentrationen auf. Dieser Zusammenhang war auch dann noch signifikant, wenn die Gruppe der Depressiven Störungen ausgeschlossen wurde. Um herauszufinden, ob diese Veränderungen Markerqualität besitzen, müssen Verlaufsuntersuchungen durchgeführt werden. Sofern es sich tatsächlich um ein Trait-Merkmal, also eine Vulnerabilität handelt, könnten Serotoninspiegelbestimmungen neben einer sorgfältigen klinischen Diagnostik bei der Risikoeinschätzung und Rückfallbewertung suizidgefährdeter Kinder und Jugendlicher hilfreich sein.

## **6.8 Stärken und Schwächen der Untersuchung**

In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals thrombozytäres Serotonin und dessen Aufnahmeverhalten am Serotonintransporter an einer größeren Patientenpopulation im Kindes- und Jugendalter untersucht. Für die hier vorgestellten Untersuchungen ergab sich mit dieser umfassenderen Betrachtung eine Chance, die serotonerge Homöostase am Thrombozyten differenzierter zu analysieren. Es gibt bislang keine vergleichbaren Literaturangaben über die parallele Bestimmung der Serotoninparameter in diesem Altersbereich.

Mit einer wenig invasiven peripheren Methode (Routine-Blutentnahme) konnten anhand des Thrombozytenmodells zentrale serotonerge Zusammenhänge abgeleitet werden. Trotz aller genetisch determinierten Gemeinsamkeiten zwischen Thrombozyten und serotonergen Neuronen ist dieses Modell nur eine Vereinfachung der in ihrer Komplexität methodisch kaum erfassbaren zentralen Mechanismen.

Es konnte im direkten Vergleich dargestellt werden, dass serotonerge Veränderungen eher symptomabhängig als nosologisch orientiert auftraten. Dies entspricht den aktuellen Auffassungen der neurobiologischen Forschung und lässt trotz der Unspezifität des serotonergen Systems eine einheitliche Tendenz erkennen. Bei der Ausprägung der Depressivität und Suizidalität konnten signifikante Korrelationen erhoben werden. Dagegen war bei der Ausprägung der Aggressivität, anders als vermutet, keine serotonerge Dysfunktion nachgewiesen worden. Hier hätte eine spezifischere Erfassung der Aggressivität

unter ätiologischen und phänomenologischen Gesichtspunkten möglicherweise genauere Ergebnisse gebracht.

Ein weiterer Kritikpunkt ist das Fehlen einer gesunden Kontrollgruppe. Sämtliche Serotoninbestimmungen wurden an Kindern und Jugendlichen mit einer psychischen Störung vorgenommen. Eine entsprechende Kontrollgruppe könnte zum einen Hinweise auf altersabhängige Referenzbereiche geben, zum anderen die gefundenen relativen Unterschiede vergleichbarer machen.

## 7. SCHLUSSFOLGERUNGEN

In der vorliegenden Arbeit wurden anhand des Thrombozytenmodells an peripheren, leicht zugänglichen Blutplättchen Neurotransmissionseigenschaften der zentralen Präsynapse untersucht. Bei 145 stationär aufgenommenen Kindern und Jugendlichen wurden erstmals 5HT-Konzentration und 5HT-Aufnahme am thrombozytären Serotonintransporter parallel bestimmt.

Es gibt bislang in der Literatur keine Referenzbereiche für das Kindes- und Jugendalter. Der Thrombozytäre Serotoningehalt, Maximalgeschwindigkeit  $V_{max}$  sowie Bindungskonstante  $K_m$  unterschieden sich im Mittel nicht signifikant von den Ergebnissen an Erwachsenen. Alle Werte zeigten eine hohe intra- und interindividuelle Variabilität. Es waren keine signifikanten geschlechtsspezifischen und altersabhängigen Unterschiede ersichtlich. Im Trend sanken die Serotoninkonzentrationen mit dem Alter ab. Die Aufnahmegeschwindigkeit  $V_{max}$  korrelierte signifikant mit der Serotoninkonzentration und der Bindungskonstante  $K_m$ . Der Serotoningehalt in den Thrombozyten ist also von dessen Aufnahmeverhalten abhängig.

Es konnten keine diagnosespezifischen Unterschiede in den Serotoninkonzentrationen und – kinetiken festgestellt werden. Die Diagnosegruppen „Depressive Störungen“, „Bulimia nervosa“ und „Schizophrenie“ zeigten leicht unterdurchschnittliche Serotoninkonzentrationen. Einschließlich der kinetischen Untersuchungen waren Anpassungsstörungen mit den insgesamt niedrigsten und dagegen Angststörungen mit den höchsten Serotoninwerten vertreten. Die Diskrepanz dieser beiden introversiven Störungen ist dabei auffällig. Im Übrigen differierten die introversiven nicht von den expansiven Störungen hinsichtlich aller Serotoninwerte. Es wurde daraufhin nach Unterschieden auf Symptomebene gesucht.

Der Ausprägungsgrad der Depressivität korrelierte diagnoseübergreifend negativ signifikant mit dem 5HT-Gehalt. Die Aufnahmegeschwindigkeit  $V_{max}$  tendierte zu niedrigeren Werten, wenn die Depressivität deutlicher in Erscheinung trat. In allen Diagnosegruppen wurde eine negative Korrelation zwischen Depressivität und 5HT-Gehalt nachgewiesen, am deutlichsten in den Diagnosegruppen „Depressive Störungen“, „Angststörungen“ und „Anpassungsstörungen“.

Bei der Ausprägung der Aggressivität waren keine eindeutigen Ergebnisse hervorgegangen. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass Ursachen und Definition aggressiven Verhaltens vielgestaltiger sind.

Die hochsignifikante Korrelation zwischen Aggressivität und Depressivität weist auf mögliche gemeinsame biochemische Grundlagen hin. Klinische Symptome einer depressiven Störung werden im Kindes- und Jugendalter oft durch aggressives Verhalten überlagert.

Suizidales Verhalten korrelierte negativ signifikant mit den Serotoninkonzentrationen. So waren bei den Patienten mit kürzlich stattgehabtem Suizidversuch signifikant niedrigere Serotoninkonzentrationen gemessen worden, auch dann noch, wenn die Gruppe der depressiven Störungen ausgeschlossen war. Eine niedrigere Aufnahmegeschwindigkeit  $V_{max}$  war aber in den depressiven Diagnosegruppen überrepräsentiert und bei zunehmender Schwere der Suizidalität (Suizidgedanken bis Suizidversuch) zu verzeichnen. Ob es sich um eine state oder trait Eigenschaft handelt, sollte in Verlaufsstudien weiter untersucht werden. Die thrombozytäre Serotoninkonzentration könnte dann als Vulnerabilitätsmarker bei suizidgefährdeten Kindern und Jugendlichen und zur Rezidivprophylaxe Einsatz finden

Die „Serotoninmangelhypothese“ der Depression konnte im Kindes- und Jugendalter insofern repliziert werden, als dass es eine Untergruppe depressiver Patienten mit suizidalem Verhalten und relativem Serotoninmangel gibt. Auch erscheint in dieser Gruppe die 5HT-Aufnahme am Serotonintransporter im Trend im Sinne einer verminderten  $V_{max}$  erniedrigt. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die genauen Mechanismen zu beleuchten, insbesondere ob es sich um einen Serotoninmangel per se, oder genetische Transporter-Veränderungen mit folglich verminderter 5HT-Aufnahme handelt. Weiterhin handelt es sich in der vorliegenden Studie lediglich um ein Modell, wobei neuroanatomische Strukturen und neurobiologische Vorgänge bei depressiven Störungen im Detail nicht bekannt sind.

Da keine altersentsprechende Kontrollgruppe in dieser Studie vorliegt, kann nicht von einem absoluten Serotoninmangel ausgegangen werden. Trotz der Parallelen zu Erwachsenen sollten die serotonergen Variablen in einem noch nicht ausgereiften Organismus separat betrachtet werden.

Jenseits nosologischer Kriterien erwiesen sich die gemessenen peripheren serotonergen Befunde eindeutig als symptomabhängig, wobei aber innerhalb der affektiven Störungen die deutlichsten Zusammenhänge sichtbar waren.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ambrosini PJ, Metz C, Arora RC, Lee JC, Kregel L, Meltzer HY (1992): Platelet imipramine binding in depressed children and adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolescent Psychiatry*, 31 (2), 298-305
2. Anderson GM, Gutknecht L, Cohen DJ, Brailly-Tabard SB, Cohen JHM, Ferrari P, Roubertoux PL, Tordjman S (2002): Serotonin transporter variants in autism: functional effects and relationship to platelet hyperserotonemia. *Molecular Psychiatry* 7, 831-836
3. Apter A, van Praag HM, Plutchik R, Sevy S, Korn M, Brown SL (1990): Interrelationships among anxiety, aggression, impulsivity and mood: a serotonergically linked cluster? *Psychiatry Res* 32 (2), 191-199
4. Arora RC, Meltzer HY (1982): Serotonin uptake in subpopulations of normal human blood platelets. *Biological Psychiatry*, 17 (10), 1157-1162
5. Arora RC, Kregel L, Meltzer HY (1984): Seasonal variation of serotonin uptake in normal controls and depressed patients. *Biol. Psychiatriy*, 19 (6), 795-804
6. Asberg M, Thoren P, Träskman L (1975): „Serotonin Depression“- A biochemical subgroup within the affective disorders? *Science* 191: 478-480
7. Askenazy F, Caci H, Myquel M, Darcourt G, Lecrubier Y (2000): Relationship between impulsivity and platelet serotonin content in adolescents. *Psychiatry Research* 94, 19-28
8. Bandelow B und Rüter E (1991): Serotonin und Depression, Tropon-Symposium, Bd. VI in: Neurotransmitter und psychische Erkrankungen, Springer-Verlag Berlin Heidelberg
9. Bandura A (1989): Human agency in social cognitive theory. *American Psychologist*, 44, 1175-1184
10. Bastani B, Arora RC, Meltzer HY (1991): Serotonin uptake and imipramine binding in the blood platelets of obsessive-compulsive disorder patients. *Biol. Psychiatry*, 30, 131-139
11. Benkert O, Wetzel H, Szegedi A (1993): Serotonin dysfunction syndromes. a functional common denominator for classification of depression, anxiety, and obsessive-compulsive disorder. *Int. Clin. Psychopharmacology* 8, (1), 3-14
12. Biegon A (1990): Effects of steroid hormones on the serotonergic system. In: Peroutka S, Whitaker-Azmitia P (eds) *The neuropharmacology of serotonin*. Ann NY Acad Sci 600, 427-434
13. Biegon A, Greuner N (1992): Age-related changes in serotonin 5HT<sub>2</sub> receptors on human plateles. *Psychopharmacology*, 108: 210-212
14. Blanz B (1998): Biologische Korrelate aggressiven Verhaltens. *Z. Kinder- und Jugendpsychiat.* 26, S. 43-52

15. Bolle M, Reuter R (2000): Thrombozytäre Serotoninaufnahme und Serotoninspeicherung bei Patienten mit Typ1 und Typ 2 Alkoholismus. Einfluß von Fluvoxamin in vitro. Dissertation, FSU Jena
16. Brewerton TD (1995): Toward a unified of serotonin dysregulation in eating and related disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 20 (6), 561-590
17. Brown GL, Goodwin FK, Ballenger JC et al (1979): Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychol Res* 1: 131-139
18. Carlson GA, Kashani JH (1988): Phenomenology of major depression from childhood through adulthood: analysis of three studies. *Am. J. Psychiatry* 145, 1222-1225
19. Casper RC, Belanolf J, Offer D (1996): Gender differences but no racial group differences in self-reported psychiatric symptoms in adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 35, 500-508
20. Čičin-Šain L, Mimica N, Hranilivić D, Balića M, Ljubin T, Makarić G, Folnegović-Šmalc V, Jernej B (2000): Posttraumatic stress disorder and platelet serotonin measures. *J. of Psychiatric Research* 34, 155-161
21. Coccaro EF (1989): Central serotonin and impulsive aggression. *British Journal of Psychiatry* 155 (suppl. 8), 52-62
22. Coccaro EF, Kavoussi RJ, Sheline YI, Lish JD, Csernansky JG (1996): Impulsive aggression in personality disorder correlates with titrated paroxetine binding in the platelet. *Archives of General Psychiatry* 53, 531-536
23. Codd EE, McAllister TW, Walker RF (1988): Factors affecting serotonin uptake into human platelets. *Psychopharmacology* 95, 180-184
24. Constantino JN, Liberman M, Kincaid M (1997): Effects of serotonin reuptake inhibitors on aggressive behavior in psychiatrically hospitalized adolescents: results of an open trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 7 (1), 31-44
25. Cook EH, Fletcher KE, Wainwright M, Marks N, Yan SY, Leventhal BL (1994): Primary structure of the human platelet serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor: identify with frontal cortex serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor. *J Neurochem.* 63(2): 465-9
26. Coppen AJ, Doogan DP (1988): Serotonin and its place in the pathogenesis of depression. *J. Clin. Psychiatry.*; Suppl: 4-11
27. Coppen AJ, Shaw DM (1963): Potentiation of the antidepressive effect of a monoamineoxydase inhibitor by tryptophan. *Lancet* I: 79-81

28. Curzon G, Green AR (1970): Rapid method for the determination of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindolacetic acid in small regions of the brain. *Br. J. Pharmacol.*, 39, 653-656
29. Da Prada M, Cesura AM, Launay JM, Richards JG (1988): Platelets as a model for neurons? *Experientia.* ; 44(2): 115-126
30. De Villard R, Flachaire E, Laujin A, Maillet J, Revol O, Charles S, Mamelie JC, Renaud B, Quincy C (1991): Etude de la concentration en serotonine plaquettaire chez les enfants de moins de 5 ans. *Pediatrie*, 46: 813-816
31. Eichelman B (1992): Aggressive behavior: From laboratory to clinic: Quo vadit? *Arch. of Gen. Psychiatry* 49, 488-492
32. Eynard N, Flachaire E, Lesta C, Broyer M, Zaidan R, Claustrat B, Quincy C (1993): Platelet serotonin content and free total plasma tryptophan in healthy volunteers during 24 hours. *Clin. Chem.* 39 (11), 2337-2340
33. Fernstrom JD (1985): Dietary effects on brain serotonin synthesis: relationship to appetite regulation. *Am J Clin Nutr* 42:1072-1082
34. Fernstrom JD, Wurtman RJ (1972) Elevation of plasma tryptophan by insulin in the rat. *Metabolism* 21:337-342
35. Findling RL (1996): Open-label treatment of comorbid depression and attentional disorders with co-administration of serotonin reuptake inhibitors and psychostimulants in children, adolescents and adults: A case series. *J. of Child and Adolescent Psychopharmacology* 6 (3), 165-175
36. Flachaire E, Beney C, Berthier A, Salandre J, Quincy C, Renaud B (1990): Determination of reference values for serotonin concentration in platelets of healthy newborns, children, adults, and elderly subjects by HPLC with electrochemical detection. *Clin. Chem.* 36/12, 2117-2120
37. Fleischhacker Ch, Schulz H, Remschmidt H (1998): Depressive Symptome und biogene Amine als Prädiktoren der Therapieresponse bei schizophrenen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. *Z. Kinder- Jugendpsychiat.* 26, 235-243
38. Franke L, Schewe HJ, Müller B, Campman V, Kitzrow W, Uebelhack R, Berghöfer A, Müller-Oerlinghausen B (2000): Serotonergic platelet variable in unmedicated patients suffering from major depression and healthy subjects. Relationship between 5HT content and 5HT uptake. *Life Sciences* 67, 301-315

39. Gerhard UJ, Naumann M, Kluge H, Blanz B (2002): Thrombozytäre Serotoninkonzentrationen bei depressiven Kindern und Jugendlichen. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 30 (3), 163-172
40. Gershon MD, Tamir H (1985): Peripheral sources of serotonin and serotonin-binding proteins. In: P. M. Vanhoute (Ed.), *Serotonin and the cardiovascular system*. New York: Raven Press, 15-26
41. Goldsmith BM, Feinstein C, Munson S, Reiss A, Borengasser-Caruso MA (1986): Determination of a reference range for whole blood serotonin in a pediatric population using high pressure liquid chromatography with electrochemical detection. *Clin. Biochem.*, 19 (6), 359-363
42. Gross R, Schölmerich P, Gerok W (1994): *Die Innere Medizin – Synopsen, Tabellen, Normwerte*, 8. Auflage, Schattauer-Verlag
43. Guicheney P (1988): Human platelet serotonin content: Methodological aspects and physiological variations. *Clin Pharmacol* 10 (4), 253-258
44. Halbreich U, Rojansky N, Zander KJ, Barkai A (1991): Influence of age, sex and diurnal variability on imipramine receptor binding and serotonin uptake in platelets of normal subjects. *J. psychiat. Res.*, 25. (1-2), 7-18
45. Hampel R, Selg H (1975): Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren (FAF). Handanweisung, Verlag Hogrefe, Göttingen-Toronto-Zürich
46. Hawton K (1986): *Suicide and attempted suicide among children and adolescents*. Sage Publications, Beverly Hills - London - New Delhi
47. Halperin JM, Sharma V, Siever LJ, Schwartz ST, Matier K, Wornell G, Newcorn JH (1994): Serotonergic function in aggressive and nonaggressive boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 151:2, 243-248
48. Halperin JM, Newcorn JH, Kopstein I, McKay KE, Schwartz ST, Siever LJ, Sharma V (1997): Serotonin, aggression and parenteral psychopathology in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 36 (10), 1391-1398
49. Harvey, BH (1997): The neurobiology and pharmacology of depression: a comparative review of serotonin selective antidepressants. *South African Medical Journal*, 87, 540-552
50. Holtmann M, Bölte S, Wöckel L, Poustka F (2005): Antidepressive Therapie bei Kindern und Jugendlichen. *Deutsches Ärzteblatt* 102 (14), 976-978

51. Hrdina PD, Bakish D, Ravindran A, Chudzik J, Cavazzoni P, Lapierre YD (1997): Platelet serotonergic indices in major depression: up-regulation of 5-HT<sub>2A</sub> receptors unchanged by antidepressant treatment. *Psychiatry Res.* 66(2-3): 73-85
52. Hüther G, Rüter E (2000): *Das serotonerge System*. 1. Auflage – Bremen: UNI-MED
53. Hughes CW, Petty F, Sabri S, Kramer GL (1996): Whole-blood serotonin in children and adolescents with mood and behavior disorders. *Psychiatry Research* 65: 79-95
54. Jakovljevic M, Muck-Seler D, Pivac N, Ljubicic D, Bujas M, Dodig G (1997): Seasonal influence on platelet 5-HAT levels in patients with recurrent major depression and schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 41 (10), 1028-1034
55. Jernej B, Banović M, Cicin-Šain L, Hranilović D, Balića M, Orešković D, Folnegović-Šmalc V (2000): Physiological characteristics of platelet/circulatory serotonin: study of a large human population. *Psychiatry Research* 94, 153-162
56. Katasonow AB, Brusow OS, Beljaew BS, Slobina GP, Faktor MI, Larionowa TB, Trunte K, Lidemann RR (1989): Die Wirkung von Imipramin und Tradsodon auf die Wiederaufnahme von [3H]Serotonin durch Thrombozyten von Kranken mit endogener Depression: Veränderungen während antidepressiver Therapie. *Psychiat. Neurol. med. Psychol.*, Leipzig 41 (4), 210-217
57. Kavoussi R, Armstead P, Coccaro E (1997): The neurobiology of impulsive aggression. *Anger, Aggression and Violence* 20 (2), 395-403
58. Kluge H, Bolle M, Reuter R, Werner S, Zahlten W, Prudlo J (1999): Serotonin in platelets: Comparative analyses using new enzyme immunoassay and HPLC test kits and the traditional fluorimetric procedure. *Lab. Med.* 23 (6): 360-364
59. Knox M, King C, Hanna GL, Logan D, Ghaziuddin N (2000): Aggressive behavior in clinically depressed adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolescent Psychiatry*, 39 (5), 611-618
60. Kovacs M (1985): The Children's Depression Inventory (CDI). *Psychopharmacology Bulletin*, 21, 995-999
61. Lapin IP, Oxenkrug GF (1969): Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet* I: 132-136
62. Laubscher A, Pletscher A (1979): Uptake of 5-hydroxytryptamine in blood platelets and its inhibition by drugs: role of plasma membrane and granular storage. *J. Pharm. Pharmacol.* 31 (5), 284-289

63. Launay G, Costa JL, Da Prada M, Launay JM (1994): Estimation of rate constants for serotonin uptake and compartmentation in normal human platelets. *Am J Physiol* 266: R1061-R1075
64. Lechin F, Van der Dijs B, Benaim M (1996): Stress versus depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 20(6): 899-950
65. Lesch KP, Wolozin BL, Murphy DL, Reiderer P (1993): Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. *J Neurochem*. 60(6): 2319-22
66. Loeber R, Hay DF (1997): Key issues in the development of aggression and violence from childhood to early adulthood. *Annu. Rev. Psychol.* 48, 371-410
67. Lotrich FE, Pollock BG, Ferrell RE (2001): Polymorphism of the serotonin transporter. *Am J Pharm* 1, 3, 153-164
68. Lucki I (1998): The spectrum of behaviours influenced by serotonin. *Biol. Psychiatry* 44: 151-162
69. Maes M and Meltzer HY (1995): The serotonin hypothesis of major depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ (Eds.), *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press Ltd., New York, pp. 933-944
70. Mann JJ, Mc Bride PA, Anderson GM, Mierczkowski TA (1992): Platelet and whole blood serotonin content in depressed inpatients: correlations with acute and life-time psychopathology. *Biol. Psychiatry*. 32(3): 243-257
71. Mann JJ, Mc Bride PA, et al. (1992): Relationship between central and peripheral serotonin indexes in depressed and suicidal psychiatric inpatients. *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 6, S. 442-446
72. Mann JJ, Mc Bride PA, Malone KM, De Meo M, Keilp J (1995): Blunted serotonergic responsivity in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacology* 13, 53-64
73. Marazziti D, Macchi E, Rotondo A, Placidi GF, Cassano GB (1988): Involvement of the serotonin system in bulimia. *Life Science* 43, 2123-2126
74. Marazziti D, Falcone MF, Castrogiovanni P, Cassano GB (1990): Seasonal serotonin uptake changes in healthy subjects. *Mol. Chem. Neuropathol.* 13, (1-2), 145-154
75. Marazziti D, Lenzi A, Galli L, San Martino S, Cassano GB (1991): Decreased platelet serotonin uptake in bipolar I patients. *Int-Clin-Psychopharmacol.* 6(1): 25-30
76. Marazziti D, Dell'Osso L, Rossi A, Masala I, Baroni S, Armani A, Giannaccini G, Di Nasso E, Lucacchini A, Cassano GB (1991): Decreased platelet [<sup>3</sup>H]paroxetine binding sites in suicide attempters. *Psychiatry Research* 103, 125-131

77. Mellman TA, Kumar AM (1994): Platelet serotonin measures in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research* 53, 99-101
78. Meltzer HY, Arora RC, Baber R, Tricou BJ (1981): Serotonin uptake in blood platelets of psychiatric patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 38, 1322-1326
79. Meltzer HY, Arora RC, Goodnick P (1983): Effect of lithium carbonate on serotonin uptake in blood platelets of patients with affective disorders. *Journal of Affective Disorders*, 5, 215-221, Elsevier
80. Meltzer HY and Arora RC (1986): Platelet Markers of Suicidality. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*: 271-280
81. Meltzer HY (1989): Serotonergic dysfunction in depression. *Br. J. Psych* 155, (8): 25-31
82. Meyerson LR, Ieni JR, Wennogle LP (1987): Allosteric interaction between the site labeled by [3H]imipramine and the serotonin transporter in human platelets. *J. Neurochem.* 48, 560-565
83. Mitsis EM, Halperin JM, Newcorn JH (2000): Serotonin and aggression in children. *Current Psychiatry Reports*, 2: 95-101
84. Modai I, Apter A, Meltzer M, Tyano S, Walevski A, Jerushalmy Z (1989): Serotonin uptake by platelets of suicidal and aggressive adolescent psychiatric inpatients. *Neuropsychobiology*, 21: 9-13
85. Mück-Seler D, Jakovljevic M, Pivac N (1996): Platelet 5-HT concentrations and suicidal behaviour in recurrent major depression. *J Affect Disord.* 39(1): 73-80
86. Neddens J, Bagorda F, Busche A, MollGH, Dawirs RR, Teuchert-Noodt G (2003) Epigenetic factors differentially influence postnatal maturation of serotonin (5-HAT) innervation in cerebral cortex of gerbils: Interaction of rearing conditions and early methamphetamine challenge. *Dev Brain Res* 146, 119-130
87. Nixon MK (1999): Mood disorders in children and adolescents: coming out of age. *J. Psychiatry Neurosciences* 24 (3), 207-209
88. Nobile M, Begni B, Giorda R, Frigerio A, Marino C, Molteni M, Ferrarese C, Battaglia M (1999): Effects of serotonin transporter promoter genotype on platelet serotonin transporter functionality in depressed children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38 (11): 1396-1402
89. Oren DA, Rosenthal NE (1992): Seasonal affective disorders. In: E.S. Paykel (Ed.), *Handbook of affective disorders*. New York, London: Guilford, 551-567
90. Ortiz J, Artigas F, Gelpi E (1988): Serotonergic status in human blood. *Life-Sci.*; 43(12): 983-90

91. Peirson AR, Heuchert JW (2000): Correlations for serotonin levels and measures of mood in a nonclinical sample. *Psychological Reports* 87, 707-716
92. Petermann F, Petermann U (1992): Erfassungsbogen für aggressives Verhalten in konkreten Situationen. Handanweisung, 2. Aufl., Hogrefe, Verlag für Psychologie. Göttingen
93. Pfeffer CR, McBride PA, Anderson GM, Kakuma T, Fensterheim-L, Khait V (1998): Peripheral serotonin measures in prepubertal psychiatric inpatients and normal children: associations with suicidal behavior and its risk factors. *Biol. Psychiatry.*; 44(7): 568-577
94. Pine DS, Coplan JD, Wasserman GA, Coplan J, Fried JE, Huang YY, Kassir S, Greenhill L, Shaffer D, Parsons B (1996): Platelet serotonin 2A(5-HT<sub>2A</sub>)receptor characteristics and parenting factors for boys at risk for delinquency: a preliminary report. *Am. J. Psychiatry* 153 (4), 538-544
95. Pine DS, Coplan JD, Wasserman GA, Miller LS, Fried JE, Davies M, Cooper TB, Greenhill L, Shaffer D (1997): Neuroendocrine response to fenfluramine challenge in boys. *Arch Gen Psychiatry*, Vol. 54, S. 839-846
96. Pivac N, Jakovljevic M, Muck-Seler D, Brzovic Z (1997): Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and platelet serotonin concentrations in depressed patients. *Psychiatry Res.*; 73(3): 123-32
97. Pliszka SR, Rogeness GA, Renner P, Sherman J, Broussard T (1988): Plasma neurochemistry in juvenile offenders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 27 (5): 588-594
98. Pornnoppadol C, Friesen DS, Haussler TS, Glaser PEA, Todd RD (1999): No difference between platelet serotonin-5-HT<sub>2A</sub>receptors from children with and without ADHD. *J. of Child and Adolesc. Psychopharmacol.* 9 (1), 27-33
99. Praag HM van (1969): Monoamines and depression. The reverse of the medal. *Pharmacopsychiatr Neuropsychopharmacol* 2: 151-160
100. Praag HM van (1977): Significance of biochemical parameters in the diagnosis, treatment and prediction of depressive disorders. *Biol Psychiatry* 12: 101-131
101. Praag HM van (1982): Depression, suicide and the metabolism of serotonin in the brain. *J Affective Disord* 4: 275-290
102. Praag HM van (1988): Serotonin bei psychischen Erkrankungen: Funktionelle versus nosologische Interpretation. *Adv. Biol. Psych.* 17: 1-7
103. Praag HM van (1992): About the centrality of mood lowering in mood disorders. Plenary lecture. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2 (4), 393-404

104. Praag HM van (1996): Serotonin-related, anxiety/aggression-driven, stressor-precipitated depression. A psycho-biological hypothesis. *Eur Psychiatry* 11: 57-67
105. Praag HM van (1998): Anxiety and increases aggression as pacemakers of depression. *Acta Psychiatr Scand* 98 (393), 81-88
106. Quan-Bui KHL, Plaisant O, Leboyer M, Gay C, Kamal L, Devynck MA, Meyer P (1984): Reduced platelet serotonin in depression. *J. Psychiatr. Res.* 13, 129-139
107. Quay HC (1987): Patterns of delinquent behavior. In Quay HC (Ed.) *Handbook of juvenile delinquency* 118-138
108. Ramacciotti CE, Coli E, Paoli R, Marazziti D, Dell'Osso L (2003): Serotonergic activity measures by platelet [3H]paroxetine binding in patients with eating disorders. *Psychiatry Research* 118, 33-38
109. Rausch JL, Janowsky DS, Risch SC, Huey LY (1986): A kinetic analysis and replication of decreased platelet serotonin uptake in depressed patients. *Psychiatry Research* 19, 105-112
110. Rogeness GA, Mitchell EL, Custer GJ, Harris WR (1985): Comparison of whole blood serotonin and platelet MAO in children with schizophrenia and major depressive disorder. *Biol-Psychiatry.*, 20(3): 270-275
111. Schulz E, Remschmidt H, Fleischhaker Ch (1994): Der Einfluß von Clozapin auf die biogenen Amine im Rahmen der medikamentösen Behandlung von schizophrenen Psychosen des Jugendalters. *Z. Kinder-Jugendpsychiat.* 22, 285-298
112. Sheline YI, Bardgett ME, Jackson JL, Newcomer JW, Csernansky JG (1995): Platelet serotonin markers and depressive symptomatology. *Biol-Psychiatry.*; 37(7):442-7
113. Sigurdh J, Spigset O, Allard P, Mjörndal T (1999): Binding of [3H]lysergic acid diethylamide to serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptors and of [3H]paroxetine to serotonin uptake sites in platelets from healthy children, adolescents and adults
114. Sneddon JM (1973): Blood platelets as a model for monoamine-containing neurones. *Prog. Neurobiol.*; 1(2): 151-198
115. Spreux-Varoquaux O, Alvarez JC, Berlin I, Batista G, Despierre PG, Gilton A, Cremniter G (2000): Differential abnormalities in plasma 5-HIAA and platelet serotonin concentrations in violent suicide attempters. Relationship with impulsivity and depression. *Life Sciences* 69, 647-657
116. Stahl SM, Meltzer HY (1977): Kinetic and pharmacologic analysis of 5-hydroxytryptamine transport by human platelets and platelet storage granules: comparison

- with central serotonergic neurons. *J Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 205, 1; 118-132
117. Stahl SM, Ciaranello RD, Berger PA (1982): Platelet Serotonin in Schizophrenia and Depression. In: Ho BT (eds.): *Serotonin in Biological Psychiatry*, Raven Press, New York; pp. 183-198
  118. Stahl SM, Woo DJ, Mefford IN, Ciaranello RD, Berger PA (1983): Hyperserotonemia and platelet serotonin uptake and release in schizophrenia and affective disorders. *Am. J. Psychiatry* 140 (1), 26-30
  119. Steiger H, Young SN, Ng Ying Kin NMK, Koerner N, Israel M, Lageix P, Paris J (2001): Implications of impulsive and affective symptoms for serotonin function in bulimia nervosa. *Psychological Medicine*, 31, 85-95
  120. Steinhausen HC (2000): *Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen*. Urban & Fischer Verlag, München/Jena
  121. Stiensmeier-Pelster J, Schürmann M, Duda K (1989): *Das Depressions-Inventar für Kinder und Jugendliche (DIKJ)*, Handanweisung, Verlag für Psychologie, Göttingen-Toronto-Zürich
  122. Stoff DM, Ieni J, Friedman E, Bridger WH, Pollock L, Vitiello B (1991): Platelet 3H-imipramine binding, serotonin uptake, and plasma  $\alpha_1$  acid glycoprotein in disruptive behavior disorders. *Biol. Psychiatry* 29, 494-498
  123. Stoltz JF (1985): Uptake and storage of serotonin by platelets. In: P. M. Vanhoutte (Ed.), *Serotonin and the cardiovascular system*, New York: Raven Press, 37-42
  124. Tamir H, Liu KP, Hsiung S, Adlersberg M, Gershon MD (1994): Serotonin binding protein: synthesis, secretion and recycling. *J. Neurochem.* 63 (1), 97-107
  125. Unis AS, Cook, EH, Vincent JG, Gjerde DK, Perry BP, Mason C, Mitchell J (1997): Platelet serotonin measures in adolescents with conduct disorder. *Biol. Psychiatry* 42 (7), 553-559
  126. Verkes RJ, Hengeveld MW, van der Mast RC, Fekkes D, van Kempen GM (1998): Mood correlates with blood serotonin, but not with glucose measures in patients with recurrent suicidal behaviour. *Psychiatry Res.*; 80(3): 239-48
  127. Vitiello B, Stoff DM (1997): Subtypes of aggression and their relevance to child psychiatry. *American Academy of Child and Adolescence Psychiatry* 36, 3, 307-315
  128. Vogt M (1982): Some functional aspects of central serotonergic neurones. In: Osborne N (ed.): *Biology of serotonergic transmission*, 299-315. John Wiley, Chichester

129. Weizman R, Carmi M, Tyano S, Apter A, Rehavi M (1986): High affinity [3H]imipramine binding and serotonin uptake to platelets of adolescent females suffering from anorexia nervosa. *Life Sciences*, 38, 1235-1242
130. Zemishlany Z, Modai I, Apter A, Jerushalmy Z, Samuel E, Tyano S (1987): Serotonin(5-HT)uptake by blood platelets in anorexia nervosa. *Acta psychiatr. scand.* 75, 127-13

## 9. ANHANG

### Diagnosenübersicht Achse I der ICD-10 der WHO

F10.1	Akute Alkoholintoxikation
F20.0	Schizophrene Psychose
F20.1	Hebephrene Schizophrenie
F20.24	Katatone Schizophrenie
F31.3	Bipolare affektive Störung
F32.0	Leichte depressive Episode
F32.1	Mittelgradige depressive Episode
F32.2	schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F33.0	Rezidivierende depressive Störung
F34.1	Dysthymia
F40.0	Agoraphobie und Panikstörung
F40.2	Spezifische Phobie
F40.4	Panikattacken
F41.0	Panikstörung
F42.2	Zwangsgedanken und –handlungen
F43.0	Akute Belastungsreaktion
F43.2	Anpassungsstörungen
F45.0	Somatisierungsstörung
F48.1	Depersonalisations- und Derealisationssyndrom
F50.0	Anorexia nervosa
F50.2	Bulimia nervosa
F50.9	Nicht näher bezeichnete Essstörung
F60	Persönlichkeitsstörungen
F61	Kombinierte Persönlichkeitsstörungen
F90.0	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung
F90.1	Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens
F91	Störung des Sozialverhaltens
F92.0	Störung des Sozialverhaltens mit depressiver Störung
F92.8	Kombinierte Störung des Sozialverhaltens und der Emotionen

F93	Emotionale Störungen
F94	Reaktive Bindungsstörung
F98.0	Enuresis
F98.5	Stottern

Tabelle 12: Datenmatrix über alle Patienten für Alter, Diagnose, Serotoninkonzentration, Vmax und Km der Serotinaufnahme am Thrombozyten, Depressivität, Aggressivität und Suizidalität

Fall	Alter	Diagnose	Datum	5- HT in Thromb. µg/Gpt	Vmax	Km	Depr. PR	Aggr. PR	Suizidalität
1	15	F32.0	06.09.1996	0,889	1,82	0,91	12,5	34	nein
2	15	F91	14.12.1995	0,474	0,74	0,5	95	23,6	Androhung
3	12	F90.1	07.01.1997	0,778	1,11	0,72	95,9	,	nein
4	6	F45.31	18.07.1996	0,556	0,71	0,82			nein
5	9	F90.1	11.04.1996	0,443	0,8	1,1			nein
6	13	F91	14.10.1996	0,267					nein
7	8	F90.0	22.01.1997	0,699	1,11	1,22		68,39	nein
8	13	F50.0	13.06.1996	0,72	1,54	0,82	52,6	,	Gedanken
9	13	F43.20	14.02.1996	0,605	0,83	1,14	93,8	,	Gedanken
10	17	F41.0	17.04.1996	0,593	0,822	0,826	89,6	29	Versuch
10	17	F41.0	23.04.1996	0,194	,	,	85,3	34	Versuch
11	18	F34.1	25.10.1995	0,323			92,3	,	Versuch
12	10	F93.0	26.08.1996	0,79	1,25	2			nein
13	5	F98.0	18.12.1995	0,713	0,71	0,56			nein
14	14	F43.23	06.03.1996	0,345	0,83	1,42	88	92	Versuch
15	13	F91	21.05.1996	0,76	1,67	1	74,1	84,26	nein
16	8	F91	04.09.1996	1,027	1,54	2,33			nein
17	5	F94.1	05.02.1997	0,768	0,74	2,5			nein
18	15	000.0,	24.11.1995	0,503	1,33	1,82	89,6	,	Versuch
19	13	F40.4	18.10.1996	0,563	1,54	1,52	99,3	86,28	nein
20	10	F92.0	28.09.1995	0,541	0,67	1,11	92,3	,	nein
21	15	F91	01.07.1996	0,904	0,87	0,93		63	nein
22	15	F32.1	25.10.1996	0,382	0,77	0,59	95	79	Versuch
23	13	F91	26.11.1996	0,419				68,27	nein
25	14	F50.2	20.12.1995	0,695	0,59	0,59	74,1	,	Gedanken
26	13	F50.0	25.03.1996	0,719	0,69	2,22	52,6	25,22	nein
27	19	F91	01.08.1996	0,671	1,53	1,24			nein
28	12	F91	18.10.1995	0,635	1,18	1	91,1	79,19	nein
29	18	F60.4	04.09.1995	0,551			93,8	,	nein
30	14	F40.2	12.01.1996	0,415	0,69	1,09		67,26	Versuch
31	15	F48.1	15.05.1996	1,175			81,4	27	nein
32	17	F20.1	12.09.1995	0,661			81,4	,	nein
33	7	F90.0	12.07.1996	0,742	0,69	1,47		,	nein
34	9	F43.0	30.01.1996	0,465	0,8	0,66	69,9	41,38	nein
35	16	F91	18.10.1995	0,396			45,8	,	Androhung
36	16	F50.0	21.01.1997	0,476	0,71	0,42			nein
37	15	F98.5	01.12.1995	0,739	0,95	0,76	17,5	,	nein
38	13	F43.0	11.10.1996	0,743			17,5	13,72	nein
39	12	F50.0	02.09.1996	0,528	0,54	1,82		36,28	nein
40	14	F91	15.11.1995	0,696	1,82	3,85	95,9	,	nein
41	16	F50.0	24.01.1997	0,402	1,11	2,78		82	Androhung
42	16	F60.4	10.05.1996	0,291	0,77	1,09			Versuch
43	13	F32.0	23.12.1996	0,579			84	,	Versuch
44	18	F50.2	31.05.1996	0,684	1,43	5		41	Gedanken
45	11	000.0	21.02.1996	0,897	1,18	0,83	81,4	17,14	nein

46	15	F91	06.03.1996	0,733	1,43	3,13	95	95	Androhung
46	15	F91	25.03.1996	0,753			98	13	Androhung
47	15	F91	21.01.1997	0,513	0,91	0,5	97	20	Versuch
48	17	F10.2	09.10.1995	0,379			89,6	,	Versuch
49	15	F61.0	10.10.1995	0,931	1,25	0,69	88	,	Versuch
50	13	000.0	07.02.1997	0,4	0,36	0,49	74,2	83,63	nein
51	14	F91	19.06.1996	0,384	0,83	1,82	30,4	,	Androhung
52	16	F43.21	16.07.1996	0,804	0,77	0,71	38,1	,	Gedanken
53	14	F91	01.02.1996	0,369	0,83	1,18	69,9	63	nein
54	12	F92.0	27.09.1995	0,735	2,22	3,7	8,2	,	Gedanken
55	4	F93.3	19.01.1996	0,583					
56	15	F93.2	13.08.1996	0,667	0,65	0,45	30,4	,	nein
57	6	F41.0	06.06.1996	0,665	0,74	1,67	12,8	,	nein
58	8	F98.0, F90.1	17.07.1996	0,076	0,67	4,17	88	,	nein
59	13	F42.2	15.12.1995	0,619	0,95	6,25	45,8	,	nein
60	12	F33.0	06.12.1995	0,513			93,8	,	Versuch
61	15	F32.1	25.03.1996	0,525	0,54	0,77	99,2	89	Versuch
62	12	F93.2	07.05.1996	0,457	2,22	6,25	92,3	48,67	nein
63	17	F40.0	16.01.1997	0,425			38,1	5	nein
64	16	F91	07.01.1997	0,225	0,48	0,5	34,4	,	Versuch
65	16	F91	25.07.1996	0,517			96,9	,	Gedanken
66	13	F98.5	22.07.1996	0,868	1,67	2,86			nein
67	17	F91	15.01.1997	0,621	2	2,86	30,4	78	Versuch
68	16	F50.0	20.12.1996	0,217	0,71	1,25	81,4	,	Gedanken
69	14	F43.2	30.01.1997	0,826					Gedanken
70	13	F91	16.11.1995	0,779			12,8	,	nein
71	15	F50.2	15.03.1996	0,853			38,1	29	nein
72	15	F60.4	18.10.1995	0,455	0,34	0,48	88	,	Versuch
73	10	F91	24.05.1996	0,494	0,69	1	69,9	72,41	nein
74	16	F23	11.11.1996	0,391	2,22	1,67	99,3	,	Gedanken
75	17	F60.7	27.06.1996	0,459					nein
76	10	F98.0	19.08.1996	0,544	1,54	2	23,5	,	nein
77	9	F91	11.01.1996	0,602	0,39	0,94		16,38	nein
78	13	F50.5	21.11.1996	0,584	1,82	5	58,7	36,28	nein
79	17	F45.31	16.04.1996	0,738	0,45	0,61	97,8	5	nein
80	17	F61.0	15.04.1996	0,407	1,11	0,66	23,5	15	nein
81	10	F91	18.10.1995	0,873	0,65	0,47	38,1	,	nein
82	11	F90.1	04.01.1996	0,396	1	1,22	96,9	9,52	nein
83	7	F94.1	29.01.1996	0,527	0,69	0,79	23,05	11	nein
84	16	F50.0	19.10.1995	0,484	0,49	0,74	85,3	,	nein
85	11	F98.0	10.12.1996	0,554	1,05	0,83			nein
86	11	F98.0	18.07.1996	0,695	0,59	0,28	8,2	,	nein
87	16	F91	10.09.1996	0,653	2	2,38	64,7	,	nein
88	9	F90.1	04.12.1996	0,867	1,82	1,39	4,3	22,41	nein
89	14	F43.21	16.01.1997	0,577	0,8	1,05	58,7	34	Versuch
90	13	000.0	08.11.1996	0,613	0,74	0,53	77,6	10,41	nein
91	18	F61.0	10.11.1995	0,345	0,74	1,09	85,3	,	nein
92	13	F91	09.10.1995	0,55	0,77	0,59	93,8	,	nein
93	12	F50.0	07.06.1996	0,553	0,91	2	0,2	2,03	nein
94	16	F50.0	27.11.1995	0,55	0,39	0,71	95,5	,	Gedanken
95	12	F91	22.11.1996	0,284	0,53	0,71	45,8	9,14	nein
96	16	F50.0	14.05.1996	0,415	0,87	1	95	71	Gedanken
97	14	F90.1	30.01.1997	0,745	1,18	2,38	92,3	87	Versuch

98	13	F50.0	17.11.1995	0,846	2,22	5	77,6	,	Gedanken
99	8	F90.1	26.09.1996	0,559	1,25	2,5	69,9	,	nein
100	11	F90.1	20.09.1996	0,538	1,25	1,25	38,1	,	nein
101	8	F90.1	07.11.1996	0,271	0,91	0,83	23,5	,	nein
102	9	F91	14.11.1996	0,55	2	3,33	8,2	74,71	nein
103	15	F50.0	25.01.1996	0,032	,	,	74,1	,	nein
104	8	F91	22.12.2005	0,474			99,3	44,54	nein
105	14	F91	08.11.1996	0,91	1,11				
106	14	F50.0	21.12.1995	0,744	0,67	0,31	4,3	,	nein
107	11	F93.0	16.07.1996	0,66					nein
108	13	F45.31	26.04.1996	0,538			77,6	44,69	nein
109	7	F90.1	23.12.1996	0,344	0,87	0,63			nein
110	13	F90.1	17.12.1996	0,508	0,45	0,81	4,3	,	nein
111	13	F91	05.07.1996	0,495	0,59	0,4			nein
112	13	F60.4	24.10.1995	0,476	0,69	0,66	95,9	,	Versuch
113	13	F90.1	03.04.1996	0,715	1,18	1,67	45,8	,	nein
114	17	F91	20.12.1996	0,386					nein
115	13	F50.0	21.08.1996	0,438			81,4	81,42	Gedanken
116	14	F50.0	05.09.1996	1,113			91,1	,	nein
117	10	F90.0	29.02.1996	0,439				41,38	nein
118	9	F93.2	28.12.1996	0,765			8,2	15,91	nein
119	11	F93.0	06.02.1996	0,705				75,48	nein
120	17	F45.0	14.06.1996	0,536	1	2,78		5	nein
121	12	000.0	14.02.1996	0,638	1,33	1,25		72,84	nein
122	13	F50.9	28.08.1996	0,389	0,67	1,56	74,1	55,31	nein
123	15	000.0	29.01.1997	0,68	0,77	0,78	81,4	,	Versuch
124	7	F90.1	08.05.1996	0,289	0,61	0,61		68,39	nein
125	17	F91	24.09.1996	0,661	1,43	2,22		21	Gedanken
126	12	F91	15.04.1996	0,497	0,36	0,54		61,95	nein
127	17	F91	11.07.1996	0,602	0,67	2,17			nein
128	13	F50.2	06.06.1996	0,066			100	75,22	Versuch
129	7	F98.0, F32.0	28.11.1996	0,317	0,77	1,43	58,7	40,91	nein
130	5	F98.0	14.06.1996	0,369	0,47	0,83			nein
131	13	F90.1	02.04.1996	0,56	0,49	0,88	74,1	79,19	nein
132	10	F43.0	29.11.1996	0,457	0,63	0,39	74,1	64,61	Gedanken
133	12	F50.0	22.09.1995	0,584	,	,	97,8	,	Gedanken
134	15	F91	02.04.1996	0,554			89,6	,	Versuch
135	15	F50.0	29.08.1996	0,895	0,77	0,56	92,3	,	nein
136	5	F90.1	26.02.1996	0,767	1,25	0,67			nein
137	13	F32.2	25.04.1996	0,508	0,65	0,95	30,4	83,63	Versuch
138	14	F50.2	08.02.1996	0,335	0,65	0,41	85,3	79,65	nein
139	8	F90.1	24.09.1996	0,572	0,69	0,45	45,8	,	nein
140	11	F90.1	03.07.1996	0,466					nein
141	10	F91	18.10.1995	0,586	1	1,82	85,3	85,63	nein
142	8	F90.1	07.03.1996	0,501	1	1,11			nein
143	16	F91	22.01.1997	0,755				85	Gedanken
144	10	F98.0	24.11.1995	0,517	2	2,94	30,4	,	nein
145	13	000.0	27.06.1996	0,354	0,69	0,68			nein
146	12	F91	20.12.1996	0,444	0,69	0,41	97,5	,	nein
147	14	F91	05.03.1996	0,544	0,74	0,45	64,7	,	nein

## Lebenslauf

### **Manja Kujau, geb. Naumann**

Geburtsdatum und-ort:	22.12.1973 in Greiz
Familienstand:	verheiratet
Kinder:	2
Staatsangehörigkeit:	deutsch
1980-1990	Polytechnische Oberschule Pausa
1990-1992	Staatliches Gymnasium Greiz
1992	Abitur
1992-1999	Studium der Humanmedizin an der FSU Jena
20.10.1999	3. Staatsexamen
01/2000-09/2000	Ärztin im Praktikum Innere Medizin, Apolda
09/2000-05/2001	Ärztin im Praktikum Kinder- und Jugendpsychiatrie der FSU Jena
Seit 22.05.2001	Ärztin in Weiterbildung Kinder- und Jugendpsychiatrie, Asklepios FK Stadtroda

Gera, den 29.01.2007

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med. B. Blanz, Herr OA Dr. med. U.-J. Gerhard, Herr Prof. Dr. H. Kluge,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Gera, den 29.01.2007

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. B. Blanz, der mir für die vorliegende Arbeit das Promotionsthema zur Verfügung gestellt hat und mich bei der Auswertung und Interpretation der Daten unterstützt hat.

Weiterhin danke ich Herrn OA Dr. med. U.-J. Gerhard und Herrn Prof. Dr. H. Kluge für die hilfreichen Anregungen bezüglich klinischer Zusammenhänge und labormethodischer Sachverhalte.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Venth und Frau Märkner, die mich in die Laborarbeit eingeführt haben und den überwiegenden Teil der Laborbestimmungen übernommen haben.

Besten Dank natürlich an meine Familie und Freunde!

Gera, den 29.01.2007